

SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN METRONIDAZOL DARI MIKROPARTIKEL KITOSAN PADA FORMULASI GEL

THE EFFECT OF CARBOMER CONCENTRATION ON THE PHYSICAL CHARACTERISTICS AND RELEASE PROFILE OF METRONIDAZOLE FROM CHITOSAN MICROPARTICLES IN GEL FORMULATION

Disusun dan diajukan oleh

**MUHAMMAD AZHAR
N011 17 1003**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN METRONIDAZOL
DARI MIKROPARTIKEL KITOSAN PADA FORMULASI GEL**

**THE EFFECT OF CARBOMER CONCENTRATION ON THE PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND RELEASE PROFILE OF METRONIDAZOLE
FROM CHITOSAN MICROPARTICLES IN GEL FORMULATION**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**MUHAMMAD AZHAR
N011 17 1003**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

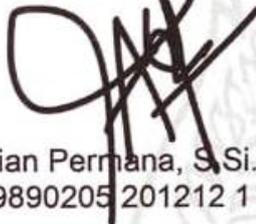
**PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN METRONIDAZOL
DARI MIKROPARTIKEL KITOSAN PADA FORMULASI GEL**

MUHAMMAD AZHAR

N011 17 1003

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,



Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping,



Achmad Himawan., S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19891207 201504 1 002

Pada tanggal, 04 Februari 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN METRONIDAZOL
DARI MIKROPARTIKEL KITOSAN PADA FORMULASI GEL**

Disusun dan diajukan oleh

**MUHAMMAD AZHAR
N011 17 1003**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 04 Februari 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping,



Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19891207 201504 1 002



Ketua Program Studi,

Firman Naihu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Muhammad Azhar
NIM : N011171003
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Pengaruh Konsentrasi Karbomer Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Metronidazol Dari Mikropartikel Kitosan Pada Formulasi Gel" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 04 Februari 2021

Yang Menyatakan


muhammad Azhar

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan. Berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan untuk menyelesaikan skripsi ini. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran untuk memberikan ilmu, arahan dan membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini tanpa kenal lelah serta selalu memberikan motivasi agar selalu semangat dalam mengerjakan skripsi ini dan Bapak Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala ilmu, bimbingan, arahan, dan motivasi yang telah diberikan kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Ucapan terimakasih yang sangat tulus untuk kedua orang tua, Ayahanda Marthani. K, S.Ag. dan ibunda Nurtanti Rauf, S.E. skripsi ini saya persembahkan untuk ayah dan ibu yang telah mengisi dunia saya dengan begitu banyak kebahagiaan sehingga seumur hidup tidak cukup untuk menikmati semuanya. Terima kasih atas semua cinta yang telah ayah dan ibu berikan kepada saya orang yang paling

hebat dan tidak pantang menyerah dalam memberikan doa, dukungan, kasih sayang, pengorbanan dan semangat disetiap langkah perjalanan penulis dalam menuntut ilmu, sekaligus orang yang banyak mengetahui keluh kesahku pada saat menyusun skripsi ini. Serta kepada adik ku yang tercinta Nur Ainun Azizah yang telah memberi dukungan kepada penulis serta selalu menjadi tempat beristirahat dan melepas penat yang luar biasa.

3. Ibu Prof. Dr.rer-nat. Marianti A. Manggau., Apt. dan Ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan banyak saran dan masukan yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bimbingan dalam proses belajar, memberikan fasilitas, serta pendidikan pada penulis hingga dapat menunjang dalam penyelesaian skripsi ini.
5. Prof. Dr. M. Natsir Djide, M.S., Apt. selaku penasehat akademik yang selalu memberikan arahan, bimbingan dan motivasi di setiap semester dalam menempuh perkuliahan di Fakultas Farmasi.
6. Seluruh Asisten Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Mikrobiologi atas segala masukan, diskusi-diskusi yang telah diberikan dalam pelaksanaan penelitian skripsi ini.

7. Abd. Hamid, Muhammad Iqbal dan Muh. Syahir Hariawan selaku teman dekat penulis yang yang bisa penulis ajak sharing untuk saling berbagi suka dan duka dalam menyusun skripsi ini.
8. Sahabatku “SNNAAD”, Dhandy Kashar Pratama, Hamita Esa Putri, Chindy Claudia Asmara, Khusnul Inayah, Nurhalisa Amalia Achmad terimakasih karena selama ini menjadi sahabat, keluarga yang sangat asik. Terimakasih selama ini dengan penuh kasih sayang menerima saya seperti keluarga sendiri, yang sudi berbagi kisah sedih dan senang bersama-sama.
9. Teman-teman ClostriBoy, yang selalu memberikan semangat dan dukungan kepada penulis, terima kasih telah memberikan banyak kesan, kebersamaan, canda, dan tawa terutama selama proses perkuliahan dan juga selama praktikum.
10. Teman-teman *DDS Research Group*, terutama Muh. Rezky Pratama, Kadek Saka Dwipayanti dan Arini Putri Erdiana yang selalu memberikan bantuan dikala susah, dan semangat kepada penulis dalam menyusun skripsi.
11. Teman-teman seperjuangan angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRI17IUM), terima kasih untuk kebersamaannya selama ini dalam perjuangan kita menggapai impian sebagai seorang farmasis. Apa yang terjadi selama perkuliahan, kepanitiaan akan selalu menjadi pengalaman yang dikenang.

12. Teman-teman KKN Profesi Kesehatan Angkatan 59 Kelompok 23, Amelinda Rahayu K.R, Harisyah Rezanti, Nahdiatul Rabia Tusadiah, Nurul Azizah, Ade Fahirah, Fatmiriani Arifin, Ryas Aritza Rauf, Sumarni, Muh. Zulfikar Akbar Pattisahusiwa dan Yunita Setyaningrum. Terima kasih atas segala motivasi yang diberikan, walaupun KKN online tapi alhamdulillah sampai saat ini komunikasi masih sangat terjaga

13. Sahabat-sahabat RENVILLE, GGS dan SMA++ yang sampai saat ini selalu memberikan semangat tiada henti, memberikan kasih sayang seperti layaknya keluarga sendiri, terimakasih karena sampai saat ini persahabatan ini masih sangat terjaga.

14. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan tanggapan dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 04 Februari 2021

Muhammad Azhar

ABSTRAK

MUHAMMAD AZHAR. Pengaruh Konsentrasi Karbomer Terhadap Karakteristik Fisik Dan Profil Pelepasan Metronidazol Dari Mikropartikel Kitosan Pada Formulasi Gel (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Achmad Himawan).

Rosacea adalah salah satu gangguan dermatologis kronis yang terdapat pada wajah. Metronidazol digunakan dalam pengobatan rosacea yang bekerja menghentikan pertumbuhan berbagai mikroorganisme. Penggunaan metronidazol melalui rute topikal menyebabkan metronidazol langsung masuk ke sistemik tanpa adanya kontrol pelepasan. Oleh karena itu, metronidazol diformulasi dalam bentuk gel-mikrosfer agar mampu mengontrol pelepasan obat di kulit. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik sistem gel-mikrosfer dan profil pelepasan metronidazol. Metronidazol gel-mikrosfer dibuat dalam 4 formula dengan variasi konsentrasi karbomer dan trietanolamin yang berbeda yaitu F1 (0,75%:1% b/b), F2 (1%:1,5% b/b), F3 (1,25%:1,75 b/b), dan F4 (1,5%:2% b/b). Evaluasi yang dilakukan meliputi organoleptis, pengukuran pH, daya sebar, viskositas dan reologi, uji permeasi dan uji retensi secara *Ex Vivo*. Pada hasil penelitian diperoleh organoleptis sediaan berwarna putih, tidak berbau dan gel homogen. Berdasarkan hasil analisa statistik, perbandingan konsentrasi karbomer menunjukkan pengaruh signifikan terhadap pH, daya sebar, viskositas, permeasi dan uji retensi namun tidak signifikan terhadap rheologi. F3 dan F4 dengan perbandingan konsentrasi karbomer 1,25% dan 1,5% menunjukkan permeasi terendah dan jumlah retensi tertinggi pada F3 dengan konsentrasi karbomer 1,25%. Sebagai kesimpulan, F3 merupakan formula terbaik yang memiliki jumlah permeasi yang rendah serta jumlah retensi yang tinggi.

Kata Kunci : Rosacea, Metronidazol, Gel- Mikrosfer

ABSTRACT

MUHAMMAD AZHAR. The Effect of Carbomer Concentration on The Physical Characteristics and Profile of Metronidazole Release from Chitosan Microparticles In Gel Formulation (supervised by Andi Dian Permana and Achmad Himawan)

Rosacea is a chronic dermatological disease in the face. Metronidazole is used in the therapy of rosacea, decreasing the growth of various bacteria and parasites. However, the use of metronidazole *via* the topical route causes metronidazole to enter the system directly without any release control. Therefore, metronidazole was formulated in the form of gel-microspheres in order to control drug release in the skin. This study aimed to analyze the effect of variations in carbomer concentration on the physical gel-microsphere system and the release profile of metronidazole. Metronidazole gel-microspheres were prepared in 4 formulations with different variations in the concentration of carbomer and triethanolamine, namely F1 (0.75%: 1% w/w), F2 (1%: 1.5% w/w), F3 (1.25%: 1.75 w/w), and F4 (1.5%: 2% w/w). The evaluations carried out included organoleptic, pH measurement, spreadability, viscosity and rheology, permeation test and *ex vivo* retention test. The results showed that the organoleptic preparations were white, nonexistent and homogeneous. Based on the results of statistical analysis, the ratio of concentrations to carbomers showed a significant effect on pH, dispersion, viscosity, permeation and retention test. F3 and F4 with a carbomer concentration ratio of 1.25% and 1.5% showed the lowest permeation. The highest amount of retention was found in F3 with a carbomer concentration of 1.25%. In conclusion, F3 was the best formula which had a low number of permeations and a high amount of retention.

Keyword : Rosacea, Metronidazole, *Microspheres gel*

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Kulit	6
II.2. Rosacea	9
II.3. Metronidazol	10
II.4. Mikrosfer	11
II.5. Gel	11
II.6. Uraian Bahan	13
BAB III METODE PENELITIAN	17

III.1. Alat dan Bahan	17
III.2. Metode Kerja	17
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
IV.1. Uji Organoleptis	25
IV.2. Uji Pengukuran pH	26
IV.3. Uji Daya Sebar	28
IV.4. Uji Viskositas	29
IV.5. Uji Rheologi	31
IV.6. Uji Permeasi	33
IV.7. Uji Retensi	37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	39
V.1. Kesimpulan	39
V.2. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	46

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rancangan formulasi gel-mikrosfer	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi kulit	6
2. Rumus struktur metronidazol	10
3. Mekanisme kerja metronidazol	10
4. Rumus struktur karbomer	13
5. Rumus struktur kitosan	13
6. Rumus struktur trietanolamin	14
7. Rumus struktur gliserin	14
8. Rumus struktur DMDM hydantoin	15
9. Alat sel difusi franz	22
10. Sediaan gel-mikrosfer	26
11. Diagram batang uji pH	26
12. Diagram batang uji daya sebar	28
13. Diagram batang uji viskositas	29
14. Grafik uji Rheologi	31
15. Grafik uji permeasi	33
16. Diagram batang Fluks	35
17. Diagram batang uji retensi	37
18. Panjang gelombang maksimum metronidazol	47
19. Persamaan kurva baku PBS	47
20. Persamaan kurva baku metanol	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja Penelitian	46
2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	47
3. Gambar Penelitian	49
4. Perhitungan	50
5. Tabel Hasil Evaluasi	53
6. Data Hasil Analisis Statistika	78

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Rosacea merupakan salah satu penyakit atau gangguan dermatologis kronis yang ditandai dengan adanya inflamasi papula, pustula serta eritema progresif pada wajah bagian tengah (Hill *et al.*, 2016). Rosacea adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh beberapa faktor yaitu predisposisi genetik, lingkungan, neurogenik dan faktor-faktor mikrobial (Mikkelsen *et al.*, 2016). Prinsip pengobatan rosacea adalah menghindari faktor penyebab dan mengurangi terjadinya inflamasi. Berbagai metode terapi dapat dilakukan diantaranya seperti penggunaan obat topikal, obat sistemik, penyinaran laser, ataupun dengan pembedahan (Indraprasta *et al.*, 2012). Salah satu metode pengobatan yang banyak dilakukan yaitu dengan penggunaan obat topikal dan pemakaian obat sistemik. Salah satu obat yang digunakan dalam mengobati penyakit rosacea adalah metronidazol. Metronidazol merupakan turunan dari nitroimidazol yang mudah larut dalam asam klorida, agak sukar larut dalam air dan etanol serta sukar larut dalam eter dan kloroform. Metronidazol stabil dalam bentuk padat di udara tetapi menjadi gelap apabila terpapar cahaya. Metronidazol digunakan untuk terapi acne vulgaris dan rosacea yang bekerja dengan cara menghentikan pertumbuhan berbagai bakteri dan parasit (Ceruelos *et al.*, 2019).

Pemberian obat rute oral sejauh ini merupakan rute yang paling banyak digunakan. Namun, pemberian obat dengan menggunakan rute oral memiliki waktu paruh pendek yang bersirkulasi serta penyerapan terbatas melalui segmen usus yang dimana membatasi potensi terapeutik dari banyak obat. Keterbatasan farmakokinetik tersebut dapat menyebabkan pemberian obat secara terus menerus agar mencapai efek terapeutik. Pendekatan rasional untuk meningkatkan bioavailabilitas dan meningkatkan profil farmakokinetik dan farmakodinamik adalah untuk melepaskan obat secara terkendali dan di lokasi dengan cara tertentu (Kadam *et al.*, 2015). Pengobatan metronidazol dengan pemberian rute oral dapat menyebabkan risiko neuropati perifer (Monk *et al.*, 2016). Oleh karena itu, rute pemberian topikal metronidazol dinilai jauh lebih efektif dalam menghantarkan zat aktif ke lokasi target dari pada penggunaan oral sehingga diformulasi bentuk sediaan topikal seperti salep, krim, lotion dan gel. Akan tetapi, penggunaan metronidazol melalui rute topikal menyebabkan metronidazol langsung masuk ke sistemik tanpa adanya kontrol pelepasan yang dikarenakan metronidazol tergolong dalam BCS kelas 1 (Rediguieri *et al.*, 2011) yang sehingga mengakibatkan waktu retensi yang rendah di kulit (Monk *et al.*, 2016). Oleh karena itu, perlu dikembangkan suatu sistem yang mampu mengontrol pelepasan metronidazol di kulit.

Mikrosfer adalah sistem penghantaran obat yang berukuran mikron yang mampu mengontrol ketersediaan hayati, stabilitas, dan target

obat ke target tertentu yang telah ditentukan. Mikrosfer terbuat dari lilin polimer atau bahan pelindung lainnya seperti polimer alami, semi sintesis, dan sintesis (Kadam *et al.*, 2015). Penelitian yang dilakukan Sezer *et al.*, (2012) menunjukkan bahwa mikrosfer dengan menggunakan polimer kitosan dapat memberikan kemudahan untuk berpenetrasi ke kulit, serta mampu memperpanjang waktu tinggal obat dan meningkatkan efek terapeutiknya dalam kulit. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Permana *et al.* (2020), menunjukkan bahwa mikrosfer dengan menggunakan polimer kitosan dapat mengontrol pelepasan metronidazol sekitar 98.14% dalam waktu 24 jam jika dibandingkan dengan metronidazol tanpa dibuat dalam bentuk mikrosfer yang pelepasannya dapat mencapai 100% dalam waktu 2 jam (data belum dipublikasikan). Untuk memfasilitasi sistem penghantaran mikrosfer, pemilihan bentuk sediaan perlu dipertimbangkan sehingga pada penelitian ini mikrosfer akan diformulasikan dalam bentuk sediaan topikal yaitu gel.

Gel merupakan sistem semi padat yang terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi oleh suatu cairan (Kaur *et al.*, 2013). Formulasi gel memberikan sifat aplikasi dan stabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan topikal lain seperti krim dan salep (Danimayostu *et al.*, 2017). Formulasi gel membutuhkan senyawa *gelling agent* sebagai bahan pembentuk gel (Wijayanti *et al.*, 2017). Karbomer 940 merupakan *gelling agent* yang mampu menghasilkan bentuk gel yang terdispersi secara

homogen, sekalipun bahan yang memiliki sifat higroskopis. Karbomer 940 sering digunakan pada sistem cair karena partikelnya mudah terbasahi dan tidak toksik (Wijayanti *et al.*, 2017). Karbomer 940 merupakan *gelling agent* yang kuat, sehingga hanya dibutuhkan konsentrasi yang kecil untuk dapat membentuk gel (Kusuma *et al.*, 2018). Menurut penelitian Yen *et al.* (2015), melalui uji pelepasan obat secara *in vitro* menunjukkan bahwa konsentrasi dari karbomer mempengaruhi permeasi obat yang disebabkan adanya kompleksitas jaringan gel yang mempengaruhi jalur difusi obat untuk diserap melalui membran. Menurut penelitian Kumar dan Selvadurai (2014), penghantaran obat dengan sistem gel-mikropartikel menunjukkan adanya pelepasan terkontrol obat melalui kulit serta menunjukkan adanya potensi sistem penghantaran yang lebih baik. Oleh karena itu dalam penelitian ini mikrosfer metronidazol dengan menggunakan polimer kitosan diformulasikan kedalam bentuk sediaan gel dengan variasi konsentrasi karbomer untuk mengevaluasi karakteristik fisik gel dan profil pelepasan metronidazol.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka rumusan masalah yang timbul pada penelitian ini adalah ;

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik sistem gel-mikrosfer pada sediaan gel kulit?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap profil pelepasan gel-mikrosfer pada sediaan gel kulit?

3. Berapa konsentrasi karbomer yang menghasilkan formula optimal gel-mikrosfer pada sediaan gel kulit?

I.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian rumusan masalah diatas, maka tujuan penelitian ini adalah ;

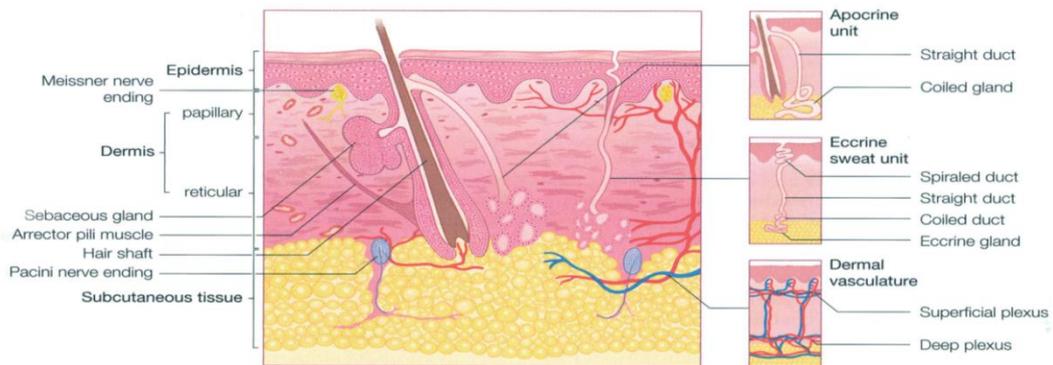
1. Untuk menganalisis pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik sistem gel-mikrosfer pada sediaan gel kulit?
2. Untuk menganalisis pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap profil pelepasan gel-mikrosfer pada sediaan gel kulit?
3. Untuk mengetahui konsentrasi karbomer yang menghasilkan formula optimal gel-mikrosfer pada sediaan gel kulit?

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Kulit

II.1.1. Anatomi dan Fisiologi Kulit



Gambar 1. Anatomi Kulit (Kolarsick *et al.*, 2006)

Kulit adalah organ tubuh terbesar, yang diperkirakan sekitar 15% dari total berat badan orang dewasa. Kulit melakukan banyak hal fungsi vital dalam tubuh, termasuk perlindungan terhadap fisik eksternal, penangkal zat kimia, dan biologis, serta pencegahan kelebihan air yang hilang dari tubuh dan berperan dalam termoregulasi. Kulit bersifat kontinu, dengan selaput lendir berjajar permukaan tubuh (Kolarsick *et al.*, 2006).

Secara umum, Kulit terdiri dari beberapa bagian utama antara lain:

(1) Epidermis; (2) Dermis; dan (3) Subkutan (Kolarsick *et al.*, 2006).

(1) Epidermis

Epidermis adalah lapisan epitel skuamosa berlapis yang tersusun terutama dari dua jenis sel: keratinosit dan sel dendritik. Epidermis merupakan tempat perlindungan dari sejumlah populasi sel lain, seperti

melanosit, Sel Langerhans, dan sel Merkel, tetapi sel tipe keratinosit terdiri dari sebagian besar sel sejauh ini. Epidermis umumnya dibagi menjadi empat lapisan sesuai dengan morfologi dan posisi keratinosit karena mereka berdiferensiasi menjadi sel tanduk, termasuk lapisan sel basal (*stratum germinativum*), lapisan sel skuamosa (*stratum spinosum*), lapisan sel granular (*stratum granulosum*), dan lapisan sel cornified atau tanduk (*stratum corneum*) (Kolarsick *et al.*, 2006).

(2) Dermis

Dermis merupakan suatu lapisan jaringan ikat yang mengandung banyak serat elastin (untuk peregangan) dan serat kolagen (untuk kekuatan) serta banyak pembuluh darah dan ujung saraf khusus. Pembuluh darah dermis tidak saja memasok dermis dan epidermis tetapi juga berperan besar mengatur suhu tubuh (Sherwood, 2014). Fungsi dermis adalah memberikan kekuatan struktural dan fleksibilitas pada kulit. Sistem kapiler dan venula di dermis berperan penting kontrol suhu tubuh dan tekanan darah (Care, 2002).

3) Subkutan

Subkutan merupakan lapisan kulit yang melekat ke jaringan dibawahnya (Otot atau tulang) melalui hipodermis (Hipo artinya "dibawah"). Subkutan merupakan suatu lapisan jaringan ikat longgar. Sebagian sel lemak berada di dalam hipodermis. Endapan lemak di seluruh tubuh ini secara kolektif disebut dengan jaringan adiposa (Sherwood, 2014). Hipodermis terdiri dari lapisan sel lemak subkutan dan

membentuk hubungan antara kulit dan bagian tubuh lainnya yang juga menyediakan lapisan bantalan dan beberapa isolasi termal ketika lingkungan eksternal dingin (Care, 2002).

II.1.2. Keuntungan dan kekurangan sediaan topikal (Sharadha *et al.*, 2020):

a. Keuntungan

1. Menghindari metabolisme primer.
2. Nyaman digunakan dan mudah diterapkan.
3. Obat dikirimkan secara selektif ke lokasi spesifik.
4. Ketidakcocokan gastro-intestinal akan dihindari.
5. Menyediakan pemanfaatan obat-obatan dengan biologis singkat dengan terapi paruh dan sempit.

b. Kerugian

1. Kemungkinan iritasi kulit lokal di lokasi aplikasi.
2. Dermatitis kontak dapat terjadi karena beberapa obat
3. Beberapa obat dengan permeabilitas yang buruk sulit untuk menembus melalui kulit.
4. Obat dengan ukuran partikel lebih besar sulit untuk dilakukan proses permeasi.
5. Kemungkinan reaksi alergi.

II.1.3. Absorpsi obat melalui kulit

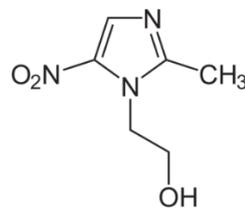
Keberhasilan pemberian obat topikal tergantung pada kemampuan kita untuk secara efektif mengatasi hambatan biologis. Fungsi utama kulit

adalah untuk membatasi pertukaran zat antara tubuh dan lingkungan. Stratum korneum adalah penghambat yang mencegah penetrasi obat pada kulit. Dengan kata lain, tingkat di mana obat berdifusi melintasi stratum korneum menentukan tingkat keseluruhan penetrasi dan permeasi kulit. Berdasarkan strukturnya dan komposisi biokimiawi, stratum korneum selektif permeabel. Secara umum molekul lipofilik sedang (berat molekul <500 Da dan log P 1-4) yang dapat menembus kulit dengan baik. Obat lain yang tidak memiliki sifat fisikokimia ini biasanya diperlukan strategi peningkatan penetrasi yang cocok untuk menembus kulit (Ng, 2018).

II.2. Rosacea

Rosacea merupakan salah satu penyakit atau gangguan dermatologis kronis yang ditandai dengan adanya inflamasi papula, pustula serta eritema progresif pada wajah bagian tengah. (Hill *et al.*, 2016). Rosacea sering diderita pada usia 30-40 tahun, namun dapat pula terjadi pada usia remaja ataupun orang tua (Indraprasta *et al.*, 2012). Gejala klinis rosacea dibagi menjadi dua jenis, yaitu gejala primer dan gejala sekunder. Gejala primer yaitu berupa eritematosa, papul, pustul, dan telangiectasis. Gejala sekunder yaitu berupa rasa terbakar atau tersengat, plak, kulit kering, edematosa wajah, phymatous, gejala okular, dan peripheral flushing. Dasar pemilihan jenis pengobatan pada rosacea disesuaikan dengan subtipeanya diantaranya pemberian obat topikal, obat sistemik, laser, ataupun pembedahan (Indraprasta *et al.*, 2012).

II.3. Metronidazol



Gambar 2. Struktur Metronidazole (Tedjasulaksana, 2016)

Metronidazole adalah antibiotik sintetis yang diturunkan dari azomycin, nitroimidazole diproduksi oleh *Actinobacteria* dan *Proteobacteria* umum (Ceruelos *et al.*, 2019). Metronidazol adalah senyawa dengan berat molekul rendah yang berdifusi melintasi membran sel mikroorganisme anaerobik sebagai prodrug dan diaktifkan dalam sitoplasma bakteri atau organel-organel tertentu dalam protozoa. Molekul metronidazol dikonversi menjadi nitroso radikal bebas dengan reduksi intraseluler, yang meliputi transfer elektron untuk kelompok obat nitro. Seperti dapat diamati pada **Gambar 3.**, bentuk obat menjadi sitotoksik dan dapat berinteraksi dengan molekul DNA yang menyebabkan hilangnya struktur helix DNA dan putusnya untai DNA, sehingga terjadi penghambatan sintesa DNA dan matinya sel. Obat ini aktif terhadap bakteri hanya dengan metabolisme anaerob (Tedjasulaksana, 2016).



Gambar 3. Mekanisme Kerja Metronidazole (Tedjasulaksana, 2016)

II.4 Mikrosfer

Mikrosfer adalah partikel yang menyerupai bola dengan ukuran yang kecil dengan diameter 1 μm hingga 1000 μm yang terdiri dari protein atau polimer sintetik yang biodegradable di alam. Ada dua tipe dari mikrosfer yaitu mikrokapsul dan mikromatriks. Mikrosfer memainkan peran penting untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat konvensional dan meminimalkan efek samping (Kadam *et al.*, 2015). Karakteristik mikrosfer yang ideal sebagai berikut (Kadam *et al.*, 2015) :

1. Kemampuan untuk memasukkan konsentrasi obat yang cukup tinggi.
2. Stabilitas persiapan setelah sintesis dengan umur simpan yang dapat diterima secara klinis.
3. Mengontrol ukuran partikel dan penyebarannya pada penghantaran dengan sistem air untuk injeksi.
4. Pelepasan reagen aktif dengan kontrol yang baik pada skala waktu yang luas.
5. Biokompatibilitas dengan biodegradabilitas yang terkendali.

II.5 Gel

Gel adalah sistem semi-padat yang mengandung suspensi yang terdiri dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar ditembus oleh cairan. Banyak gel polimer menunjukkan reversibilitas antara kondisi gel dan sol. Namun demikian pembentukan beberapa gel polimer tidak dapat diubah karena rantai terikat secara kovalen. Gel umumnya lebih

kaku dari jeli karena gel mengandung lebih banyak ikatan kovalen silang, kepadatan yang lebih tinggi ikatan fisik atau kurang cair (Sharma *et al.*, 2018).

Adapun klasifikasi dari gel berdasarkan sifat pelarut, afinitasnya dan keadaan fisik, gel diklasifikasikan dalam dua kelompok sebagai berikut (Ayesha *et al.*, 2016):

1. Organogel

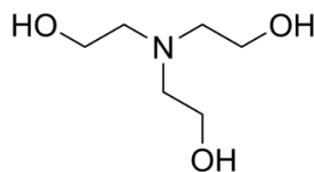
Organogel juga dapat disebut sebagai oleaginous gel. Organogel terdiri dari kelompok polar dan nonpolar tetapi rasio bagian non-polar yang sangat tinggi. Organogel mengandung 35% air sebagai gel cenderung membengkak dalam air.

2. Hidrogel

Hidrogel, sesuai namanya mengandung sebagian besar air sebesar 90% yang mungkin sama banyaknya dari total konten gel. Hidrogel dianggap biokompatibel dan merupakan pilihan yang menguntungkan dan mendukung implikasi sebagai sistem modifikasi permukaan. Inti hidrogel adalah polimer yang dapat dibentuk melalui ikatan fisik atau kimia dari homopolimer atau kopolimer.

Kitosan yang komponen utamanya adalah 2-amino-2-deoksi- β -Dglukopiranososa (D-glukosamin) yang diperoleh dari kitin, merupakan polisakarida kedua yang melimpah di alam. Kitosan dan derivatnya memperlihatkan biokompatibilitas yang istimewa, biodegradabilitas, imunogenik yang rendah dan adanya aktivitas biologi (Park *et al*, 2005).

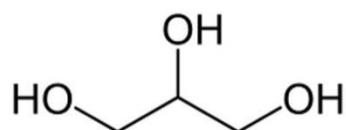
II.6.3. Triethanolamine



Gambar 6. Struktur Trietanolamin (Rowe *et al.*, 2009)

Trietanolamin (TEA) merupakan senyawa sabun yang terbentuk melalui transplatasi asam lemak dan produk trietanol teknis yang mengandung 10-15% dietanolamin dan 5% monoetanolamin (Rowe *et al.*, 2009). Triethanolamine banyak digunakan dalam formulasi topikal, terutama dalam pembentukan emulsi. Ketika dicampur dalam proporsi yang sama dengan asam lemak, seperti asam stearat atau asam oleat, trietanolamin membentuk sabun anionik dengan pH sekitar 8, yang dapat digunakan sebagai zat pengemulsi untuk menghasilkan emulsi minyak-dalam-air berbutir halus yang stabil (Rowe *et al.*, 2009).

II.6.4. Gliserin

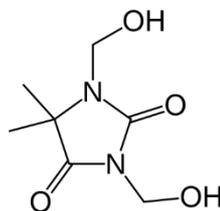


Gambar 7. Struktur Gliserin (Rowe *et al.*, 2009)

Gliserin digunakan dalam berbagai formulasi farmasi termasuk

pembuatan sediaan oral, otic, oftalmikus, topikal, dan parenteral. Dalam formulasi farmasi dan topikal kosmetik, gliserin digunakan terutama untuk sifat humektan dan emoliennya. Gliserin digunakan sebagai pelarut atau kosolvent dalam krim dan emulsi. Gliserin memiliki sifat yang higroskopis yang dimana mempunyai kemampuan menyerap molekul air yang baik (Rowe *et al.*, 2009).

II.6.5. DMDM Hydantoin



Gambar 8. Struktur DMDM Hydantoin (Stry, 1988)

DMDM Hydantoin adalah pengawet digambarkan sebagai agen antimikroba spektrum luas, efektif terhadap jamur, ragi, dan bakteri gram negatif dan gram-negatif. DMDM Hydantoin digunakan dalam formulasi sediaan kosmetik pada konsentrasi hingga 1%. Toksisitas kulit LD₅₀ dan oral DMDM Hydantoin lebih besar dari 2g /kg Tidak ada efek toksik yang signifikan yang dicatat dalam studi toksisitas oral subkronik. Dalam studi iritasi kulit menggunakan formulasi produk, hasilnya berkisar dari iritasi kulit hingga iritasi kulit sedang (Stry, 1988).

II.6.6. Air deionisasi

Air Deionisasi merupakan air yang mengalami proses pertukaran ion didasarkan pada kemampuan resin sintetis tertentu untuk secara selektif menyerap kation atau anion, dan untuk melepaskan (menukar) ion

lain berdasarkan aktivitas relatif. Resin penukar ion kationik dan anionik adalah digunakan untuk memurnikan air minum dengan menghilangkan ion terlarut. Gas terlarut juga dihilangkan, sementara klorin, dalam konsentrasi umumnya ditemukan dalam air minum, dihancurkan oleh resin itu sendiri.