

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI ETIL SELULOSA
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL
PELEPASAN ITRACONAZOLE DARI SISTEM *IN SITU*
*FILM FORMING***

**EFFECT OF ETHYL CELLULOSE CONCENTRATION
ON PHYSICAL CHARACTERISTICS AND PROFILE OF
ITRACONAZOLE RELEASE FROM *IN SITU* FILM
FORMING SYSTEMS**

Disusun dan diajukan oleh

PUTRI WULANDARI RESKY ANANDA

N011 191 066



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**PENGARUH KONSENTRASI ETIL SELULOSA TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN ITRACONAZOLE
DARI SISTEM *IN SITU FILM FORMING***

**THE EFFECT OF ETHYL CELLULOSE CONCENTRATION ON PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND PROFILE OF ITRACONAZOLE RELEASE
FROM *IN SITU FILM FORMING* SYSTEMS**

SKRIPSI

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

PUTRI WULANDARI RESKY ANANDA

N011 191 066

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

PENGARUH KONSENTRASI ETIL SELULOSA TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN ITRACONAZOLE
DARI SISTEM IN SITU FILM FORMING

PUTRI WULANDARI RESKY ANANDA

N011 191 066

Disetujui Oleh:

Pembimbing Utama,



Andi Dian Permiana, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205201212 1 002

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt
NIP. 19570615 198403 2 002

Pada Tanggal, 27 Januari 2023

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI ETIL SELULOSA TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN ITRACONAZOLE
DARI SISTEM *IN SITU FILM FORMING*

EFFECT OF ETHYL CELLULOSE CONCENTRATION ON PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND PROFILE OF ITRACONAZOLE RELEASE
FROM *IN SITU FILM FORMING* SYSTEMS

Disusun dan diajukan oleh:


PUTRI WULANDARI RESKY ANANDA

N011 191 066


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 27 Januari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,


Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt
NIP. 19570615 198403 2 002



Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Putri Wulandari Resky Ananda
NIM : N011191066
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul

Pengaruh konsentrasi etil selulosa terhadap karakteristik fisik dan profil
pelepasan itraconazole dari sistem *in situ film forming*

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan
tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis ini benar benar merupakan
hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau
keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima
sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 27 Januari 2023

Yang menyatakan



Putri Wulandari Resky Ananda

NIM : N011191066

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat, kasih dan karunia-Nya serta telah senantiasa memberikan nikmat kesehatan dan kesempatan pada penulis, sehingga penelitian dengan judul “Pengaruh Konsentrasi Etil Selulosa Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Itraconazol dari Sistem *In Situ Film Forming*” telah disusun dengan baik sebagai skripsi pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Dalam proses penyusunan skripsi ini terdapat banyak kendala yang penulis hadapi, namun berkat dukungan serta bantuan yang diberikan dari berbagai pihak, akhirnya penulis mampu menyelesaikan kendala kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada

1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang dengan tulus dan sabar membimbing, memberi arahan, menyumbangkan pikiran dan tenaga serta memotivasi penulis dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt. selaku pembimbing kedua atas segala arahan, waktu dan bimbingan dalam proses penyusunan skripsi ini.

3. Ibu Prof. Sartini, M.Si., Apt. dan Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku tim penguji yang telah memberikan banyak saran agar hasil penelitian yang didapatkan lebih maksimal.
4. Dekan dan Wakil Dekan, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kontribusi dalam pengembangan serta peningkatan mutu dan kualitas serta fasilitas yang diberikan sehingga bisa digunakan dalam penelitian ini.
5. Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak saran dan nasehat serta arahan selama penulis studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
6. Bapak Azhar dan Ibu Halwiana selaku orang tua tercinta dan Indriani Dewi Resky Ananda selaku saudara penulis yang telah memberikan motivasi, dukungan moril, material dan memberikan semangat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini
7. Korps Laboratorium Kimia Farmasi Angkatan 2019, Maya, Trisna, Kania dan teman teman asisten lainnya yang senantiasa memberikan motivasi untuk segera menyelesaikan skripsi,
8. Teman teman DDS Bimbingan Kak Dian Gelombang 1, Angkatan 2019 Farmasi (DEX19EN), terima kasih telah memberikan banyak dukungan, semangat, dan pengalaman berharga yang tidak

terlupakan, serta membantu mengukir kisah selama kuliah di dalam kelas maupun di laboratorium.

9. Sahabat penulis Diany Elim yang telah banyak membantu dalam memberikan saran, pendapat, semangat dan juga motivasi kepada penulis, serta senantiasa hadir saat susah maupun senang sebagai tempat berkeluh kesah penulis.
10. Teman-teman KKN-T Takalar 07 Gel. 108 Universitas Hasanuddin Kelurahan Canrego yang telah memberikan semangat, dukungan dan motivasi selama KKN untuk menyelesaikan skripsi ini.

Kepada pihak yang tidak sempat disebutkan namanya, semoga Allah SWT. Senantiasa memberikan rahmat-Nya kepada kita semua. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Namun, semoga dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 13 Januari 2023

Putri Wulandari Resky Ananda

ABSTRAK

PUTRI WULANDARI RESKY ANANDA. Pengaruh konsentrasi etil selulosa terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan itraconazol dari sistem *in situ film forming* (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Latifah Rahman)

Infeksi jamur merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh berbagai jenis jamur termasuk kelompok jamur patogen. Itraconazol (ITZ) merupakan antijamur golongan triazol yang bekerja pada sitokrom P450 yang digunakan untuk penanganan penyakit ini. Namun, penggunaan ITZ secara oral memiliki bioavailabilitas yang rendah dan efek samping yang tinggi. Untuk itu, perlu diformulasikan dalam bentuk sistem *in situ film forming* yang dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, memiliki waktu kontak yang lebih lama pada area infeksi, efek samping yang rendah dan mengontrol pelepasan obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi etil selulosa sebagai polimer dalam formulasi *in situ film forming* terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan itraconazol. Formula *in situ film forming* dibuat menggunakan etil selulosa dengan 5 varian konsentrasi yaitu F1 (5%), F2 (10%), F3 (15%), F4 (20%), dan F5 (25%). Evaluasi 5 formula *in situ film forming* yang dilakukan meliputi uji viskositas, uji waktu pengeringan, uji bioadhesive, uji permeasi secara *ex vivo* dan uji retensi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi 5 konsentrasi etil selulosa mampu mempengaruhi karakteristik fisik formula, viskositas, waktu pengeringan, bioadhesive, serta profil pelepasan ITZ. Formula terbaik yang dihasilkan adalah F5 (25%) yang memiliki viskositas yang paling tinggi, memiliki waktu pengeringan paling rendah, kekuatan bioadhesive tertinggi dan jumlah ITZ teretensi yaitu F5 (25%) dan jumlah ITZ terpermeasi tertinggi yaitu F1 (5%). Berdasarkan analisis statistika, perbandingan konsentrasi etil selulosa menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan itraconazole dari sistem *in situ film forming* dilihat dari pengujian viskositas, waktu pengeringan, bioadhesive, permeasi dan retensi. Sebagai kesimpulan, formula yang terbaik dari 5 formula adalah F2 dengan konsentrasi etil selulosa 10% yang memiliki jumlah retensi $117 \pm 0,94 \mu\text{g}$ dan jumlah permeasi sebesar $14,68 \pm 0,94 \text{ mg}$ dalam waktu 24 jam.

Kata kunci : itraconazol, *in situ film forming*, etil selulosa

ABSTRACT

PUTRI WULANDARI RESKY ANANDA. Effect of ethyl cellulose concentration on physical characteristics and profile of itraconazole release from in situ film forming system (supervised by Andi Dian Permana and Latifah Rahman).

Fungal infection is an infectious disease caused by various types of fungi including pathogenic fungi. Itraconazole (ITZ) is a triazole antifungal that acts on cytochrome P450 which is used to treat this disease. However, the use of ITZ orally has low bioavailability and high side effects. For this reason, it is necessary to formulate in the form of an in situ film forming system that can increase drug bioavailability, have a longer contact time in the area of infection, lower side effects and control drug release. This study aims to determine the effect of varying concentrations of ethyl cellulose as a polymer in in situ film forming formulations on the physical characteristics and release profile of itraconazole. The in situ film forming formula was prepared using ethyl cellulose with 5 concentration variants namely F1 (5%), F2 (10%), F3 (15%), F4 (20%), and F5 (25%). Evaluation of 5 in situ film forming formulas that were carried out included viscosity tests, drying time tests, bioadhesive tests, ex vivo permeation tests and retention tests. The results showed that variations in ethyl cellulose concentrations could affect the physical characteristics of the formula, viscosity, drying time, bioadhesive, and ITZ release profile. The best formula produced is F5 (25%) which has the highest viscosity, has the lowest drying time, the highest bioadhesive strength and the amount of retained ITZ is F5 (25%) and the highest amount of permeated ITZ is F1 (5%). Based on statistical analysis, the comparison of ethyl cellulose concentrations showed a significant effect on the physical characteristics and release profile of itraconazole from the in situ film forming system in terms of viscosity, drying time, bioadhesive, permeation and retention tests. In conclusion, the best of the 5 formulas was F2 with 10% ethyl cellulose concentration which had a retention rate of $117 \pm 0.94 \mu\text{g}$ and a permeation rate of $14.68 \pm 0.94 \text{ mg}$ within 24 hours.

Keywords: itraconazole, in situ film forming, ethyl cellulose

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Kulit	6
II.2 Infeksi Jamur	8
II.3 Itraconazol	9
II.4 <i>In Situ Film Forming</i>	10
II.5 Etil Selulosa	12
II.6 Campuran Eutektik	14
II.7 Uraian Bahan	14
BAB III METODE PENELITIAN	18

III.1 Alat dan Bahan	18
III.2 Metode Kerja	18
III.3 Evaluasi Karakteristik <i>in situ film forming</i> Itraconazol	20
III.4 Uji Bioadhesive	21
III.5 Uji Permeasi <i>ex vivo</i>	21
III.6 Uji Retensi	22
III.7 Pengumpulan Data dan Analisis Data	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
IV.1 Uji Viskositas	24
IV.2 Uji Waktu Pengeringan	26
IV.3 Uji Bioadhesive	27
IV.4 Uji Permeasi secara Ex Vivo	29
IV.5 Uji Retensi	32
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	35
V.1 Kesimpulan	35
V.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	42

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan formula <i>in situ film forming</i>	16
2. Hasil pengukuran viskositas formula	24
3. Hasil pengukuran waktu pengeringan formula	26
4. Hasil pengamatan bioadhesive formula	28
5. Hasil pengujian permeasi formula	30
6. Hasil laju permeasi formula	32
7. Hasil pengujian retensi formula	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi dan fisiologi kulit	7
2. Struktur kimia obat itraconazol	9
3. Mekanisme pembentukan film pada sediaan <i>in situ film forming</i>	12
4. Struktur kimia etil selulosa	12
5. Struktur kimia PEG 400	14
6. Struktur kimia mentol	15
7. Struktur kimia kamfer	16
8. Diagram hasil pengujian viskositas	23
9. Diagram hasil pengujian waktu pengeringan	26
10. Diagram hasil pengujian bioadhesive	28
11. Grafik hasil uji permeasi pada mukosa kulit	30
12. Grafik hasil uji retensi pada mukosa kulit	33
13. Panjang gelombang maksimum	43
14. Kurva baku itraconazol	43
15. Pengujian waktu pengeringan dan bioadhesive	72
16. Pengujian permeasi dan retensi	72

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Penelitian	42
2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	43
3. Perhitungan	43
4. Tabel Hasil Evaluasi	51
5. Data Hasil Analisis Statistika	65
6. Gambar Penelitian	72

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Setiap tahun, telah terjadi lebih dari 150 juta kasus infeksi jamur di seluruh dunia dan mengakibatkan sekitar 1,7 juta kematian (Kainz *et al.*, 2020). Indonesia merupakan negara tropis dengan lingkungan yang sesuai untuk pertumbuhan berbagai jenis jamur termasuk kelompok jamur patogen. Setiap tahunnya, diperkirakan telah terjadi 6 juta kasus infeksi jamur pada yang diakibatkan oleh jamur patogen (Wahyuningsih *et al.*, 2021). Berdasarkan dari beberapa penelitian, diketahui bahwa infeksi jamur yang paling umum terjadi adalah infeksi jamur topikal. Infeksi jamur topikal umumnya menyerang permukaan kulit selama fase awal, kemudian menyerang lapisan yang lebih dalam. Spesies candida merupakan jenis jamur yang paling banyak menginfeksi area topikal (Garg *et al.*, 2020).

Berbagai jenis metode terapi ataupun obat-obatan telah dikembangkan untuk mengatasi infeksi jamur topikal. Namun, masih memiliki kekurangan dan efek samping. Penggunaan obat secara oral untuk pengobatan infeksi topikal juga memiliki berbagai kekurangan, seperti onset time yang tinggi dan adanya potensi menimbulkan efek samping yang serius (Umar *et al.*, 2020). Sediaan topikal konvensional

yang telah dikembangkan untuk mengobati infeksi jamur topikal, seperti sediaan salep, gel dan krim. Namun, sediaan-sediaan tersebut memiliki kekurangan seperti mudahnya terkontaminasi saat diaplikasikan secara manual dengan tangan, lengket, dan memiliki waktu kontak yang singkat pada kulit (Mustaffa *et al.*, 2021). Sehingga perlu dikembangkan lagi sistem penghantaran obat secara topikal yang menghasilkan waktu kontak yang lebih lama dengan area infeksi. Salah satu sistem penghantaran obat yang sesuai dan menjadi alternatif untuk menggantikan pemberian secara oral adalah *in situ film forming system* (IFFS).

In situ film forming system menjadi salah satu pendekatan baru dalam penghantaran obat melalui rute dermal. Metode terapi ini dipilih karena dosis obat dapat disesuaikan sehingga efek sistemik ataupun lokal dapat dikendalikan. IFFS juga memberikan distribusi obat yang lebih baik dan merata pada bagian yang terinfeksi. Sesaat setelah diaplikasikan, pelarut pada sediaan akan menguap dan membentuk lapisan tipis pada kulit. Lapisan film yang terbentuk bersifat elastis, tipis, dan dapat berikatan dengan kulit dalam waktu yang lebih lama sehingga dapat meningkatkan jumlah obat yang terpenetrasi ke kulit dan meningkatkan efek terapeutiknya. Film tipis yang terbentuk dapat dengan mudah dibersihkan dengan air, tidak lengket dan terasa nyaman saat digunakan (Umar *et al.*, 2020).

Film forming system terbuat dari bahan utama yaitu polimer. Polimer memainkan peran penting dalam pembuatan film forming system. Selain sebagai pengontrol pelepasan obat, polimer juga bertindak sebagai dasar pembentuk film. Pertimbangan dalam pemilihan polimer yaitu kemampuan larut dalam air, stabilitas, biodegradabilitas dan bersifat non iritasi. Polimer yang dapat digunakan seperti etil selulosa, HPMC, karbopol, eudragit, PVP, PVA dan lain lain (Umar *et al.*, 2020). Etil selulosa memiliki stabilitas yang baik, larut dalam air dan biokompatibel dengan berbagai pemlastis sehingga dapat menghasilkan film yang fleksibel dan kuat (Shi *et al.*, 2009). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Gohel and S. a. Nagori, 2009), penggunaan etil selulosa sebagai polimer dalam formulasi flokunazol sebagai film forming ternyata mampu menghasilkan film dengan sifat mekanik yang memadai dengan konsentrasi yang berbeda beda. Selain itu penelitian tersebut juga menggunakan campuran eutektik yang terbuat dari campuran kamfer dan mentol dengan konsentrasi 10% yang berfungsi sebagai pelarut, pembentuk film, dan penambah penetrasi.

Salah satu obat yang dapat mengobati infeksi jamur topikal yaitu itraconazol. Itraconazol merupakan obat antijamur spektrum luas golongan triazol yang sensitif menghambat enzim yang bekerja pada sitokrom P450 dan mampu mengakibatkan terjadinya gangguan sintesis ergosterol pada membran sel jamur (Sweetman, 2009). Itraconazol efektif

terhadap berbagai jenis jamur seperti *candida sp*, *trichophyton sp*, *aspergillus sp*, dan *cryptococcus sp* (Six *et al.*, 2004). Pada penelitian (Dewi, Farianty and Sukmawan, 2020) itraconazol menunjukkan nilai kadar hambat minimum (KHM) 8 µg/ml pada *candida sp* dan menurut penelitian (Christoper, Natalia and Rahmayanti, 2018) menunjukkan nilai KHM 16 µg/ml pada *trichophyton sp*. Selain itu, Itraconazol merupakan salah satu obat BCS (Biopharmaceutics Classification System) kelas II yang memiliki kelarutan yang rendah dengan permeabilitas yang tinggi sehingga dapat mempengaruhi laju disolusi obat dan bioavailabilitasnya menjadi rendah (Six *et al.*, 2004). Saat ini, obat itraconazol hanya tersedia dalam bentuk sediaan oral seperti kapsul dan tablet dengan kekuatan sediaan 100 mg. Namun, penghantaran obat itraconazol secara oral diketahui memiliki berbagai efek samping seperti hipokalemia, peningkatan *aspartate aminotransferase*, peningkatan *alanin aminotransferase*, gangguan gastrointestinal (Sweetman, 2009).

Oleh karena itu pada penelitian ini, itraconazol akan diformulasikan ke dalam bentuk penghantaran *in situ film forming* menggunakan etil selulosa sebagai polimer dengan berbagai variasi konsentrasi, PEG 400 sebagai pemlastis, dan campuran eutektik kamfer dan mentol sebagai peningkat penetrasi.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi etil selulosa terhadap karakteristik *in situ film forming* itraconazol?
2. Formula *in situ film forming* itraconazol yang mana yang menghasilkan film terbaik?
3. Bagaimana profil permeasi itraconazol dari *in situ film forming* secara *ex vivo*?

I.3 Tujuan Penelitian

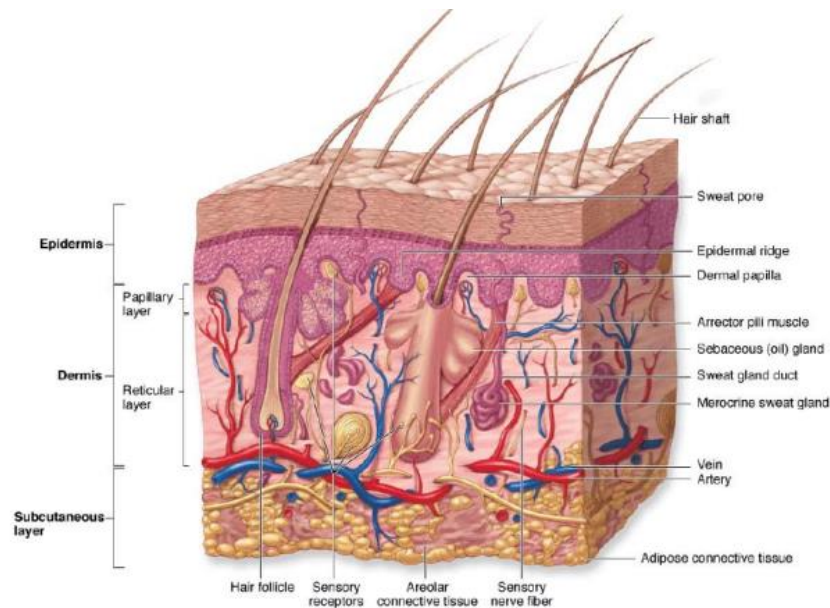
1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi etil selulosa terhadap karakteristik *in situ film forming* itraconazol?
2. Mengetahui formula *in situ film forming* itraconazol yang mana yang menghasilkan film terbaik?
3. Mengetahui profil permeasi itraconazol dari *in situ film forming* secara *ex vivo*?

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kulit

Kulit merupakan pembungkus yang elastis yang terletak paling luar yang berfungsi melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan. Kulit sangat kompleks, elastis dan sensitif serta sangat bervariasi pada keadaan iklim, umur, seks, ras dan juga bergantung pada lokasi tubuh. Rata-rata tebal kulit 1-2 mm. Paling tebal (6 mm) terdapat di telapak tangan dan kaki dan paling tipis (0,5 mm) terdapat di penis. Kulit merupakan organ yang tersusun dari 4 jaringan dasar yaitu jaringan epitel, jaringan ikat, jaringan otot, dan jaringan saraf. Kulit terdiri atas 2 lapisan utama yaitu epidermis dan dermis. Epidermis merupakan jaringan epitel yang berasal dari ektoderm, sedangkan dermis berupa jaringan ikat agak padat yang berasal dari mesoderm. Di bawah dermis terdapat selapis jaringan ikat longgar yaitu hipodermis, yang pada beberapa tempat terutama terdiri dari jaringan lemak. Epidermis merupakan lapisan paling luar kulit dan terdiri atas epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Epidermis hanya terdiri dari jaringan epitel, tidak mempunyai pembuluh darah maupun limfa oleh karena itu semua nutrient dan oksigen diperoleh dari kapiler pada lapisan dermis (Kalangi, 2014).



Gambar 1. Anatomi dan fisiologi kulit (Kalangi, 2014)

Jamur dapat menyebabkan terjadinya penyakit kulit pada manusia. Penyakit jamur dapat disebabkan oleh berbagai jenis jamur yang dapat menyerang jaringan epidermis ataupun jaringan kulit lainnya. Morfologi dari dermatofitosis pada kulit yaitu bercak bercak pada kulit, adanya kerusakan jaringan kulit dan reaksi radang pada kulit (Warouw, Kairupan and Suling, 2021).

Rute penghantaran dermal mampu meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi ke dalam kulit lebih diharapkan daripada jumlah obat yang berpermeasi karena dengan demikian obat tersebut akan memberikan efek lokal pada kulit. Kelebihan obat dermal dibandingkan dengan rute lain seperti menghindari lingkungan gastrointestinal dimana obat dapat terdegradasi, molekul obat aktif dapat dikonversi menjadi molekul tidak

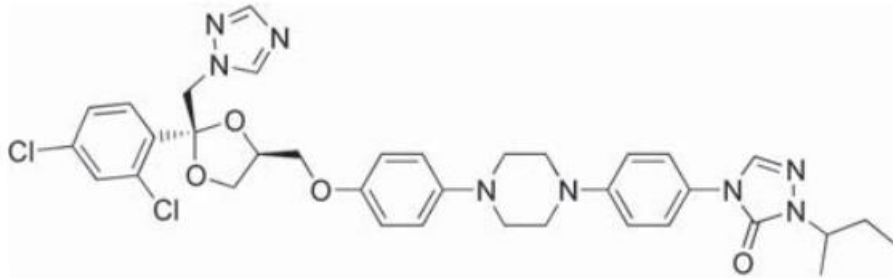
aktif, penghantaran obat dapat dihentikan kapanpun, meningkatkan bioavailabilitas obat dan menekan efek samping penggunaan obat secara oral (Handayani and Kautsar, 2018).

II.2 Infeksi Jamur

Infeksi jamur atau mikosis (*mycoses*) pada berbagai organ seperti kulit, kuku, dan rambut masih menjadi masalah kesehatan yang umum ditemui di berbagai negara di dunia. Secara umum, infeksi jamur dapat disebabkan oleh dermatofit (dermatofitosis) atau kelompok ragi (kandidiasis atau kandidosis) (Gupta *et al.*, 2017). Menurut penelitian oleh (Nenoff *et al.*, 2014), infeksi jamur merupakan jenis penyakit yang disebabkan oleh fungi saprofit atau organisme parasit yang ditemukan di berbagai lingkungan. Infeksi jamur dapat dikategorikan ke dalam beberapa jenis berdasarkan lokasi infeksi, rute akuisisi patogen, dan jenis virulensi yang ditunjukkan oleh jamur penyebab infeksi (Walsh and Dixon, 1996).

Berdasarkan lokasi terinfeksi, mikosis dapat dibedakan menjadi mikosis superfisial (*superficial fungal infections*) dan infeksi jamur yang dalam (*deep fungal infections*). Pada kasus mikosis superfisial, fungi akan menyerang jaringan-jaringan yang berkeratin seperti lapisan sel tanduk, rambut, dan kuku. Sedangkan pada infeksi jamur yang dalam, jamur akan cenderung menjadi parasit pada epidermis dan lapisan-lapisan kulit lainnya yang lebih dalam (Walsh and Dixon, 1996).

II.3 Itraconazol



Gambar 2. Struktur kimia obat Itraconazol

Itraconazol ($C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$) atau ITZ adalah obat antijamur golongan triazol yang digunakan untuk pencegahan dan pengobatan infeksi jamur invasif dan alergi. Itraconazol (*cis-4 [4-(4-[2-(2,4-diklorofenil) -2-(1H-1,2,4, triazol-1-metil) -1,3-dioxolan-4yl] -1-piperazinyl phenyl] -2,4-dihydro 2-(1-methyl-propyl) -3H-1,2,4-triazol-3-one*) disintesis pertama kali pada tahun 1980 dan memiliki aktivitas antijamur spektrum luas. Itraconazol efektif mengobati infeksi jamur dengan dosis 100 mg. Itraconazol mampu mengatasi infeksi jamur berfilamen oportunistik seperti *Aspergillus* sp dan *Candida* sp. Itraconazol bersifat sangat lipofilik, sukar larut pada pH fisiologis dan banyak terikat protein di sirkulasi. Kelarutan itraconazol dalam air kurang dari 1 mg/1 mL, memiliki koefisien partisi sebesar 5, massa molekul itraconazol yaitu 705,6 g/mol. Mekanisme kerja dari itraconazol yaitu berinteraksi dengan 14- α demethylase, enzim sitokrom P-450 yang diperlukan untuk mengubah lanosterol menjadi ergosterol. Penghambatan ergosterol menyebabkan peningkatan permeabilitas sel yang menyebabkan kebocoran isi sel. Itraconazol juga

dapat menghambat respirasi endogen, berinteraksi dengan fosfolipid membran dan mengganggu trigliserida dan biosintesis fosfolipid (Depkes RI, 1995).

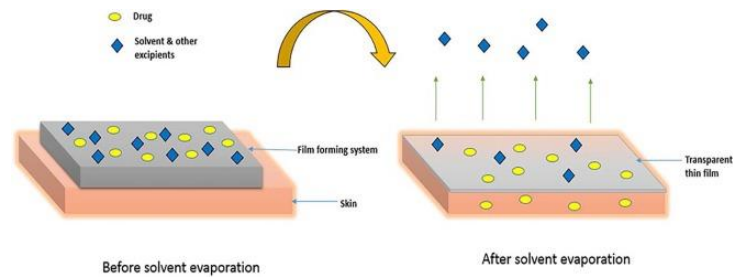
Meskipun memiliki aktivitas antijamur yang tinggi dalam terapi infeksi jamur lokal maupun sistemik, itraconazol memiliki bioavailabilitas yang sangat rendah. Konsentrasi protein atau jaringan yang terikat itraconazol lebih relevan secara klinis daripada konsentrasi obat bebas. Meskipun memiliki pengikatan yang tinggi pada protein plasma, konsentrasi itraconazol dalam jaringan seperti ginjal, hati, tulang, lambung dan otot tinggi. Itraconazol umumnya tersedia di pasaran dalam bentuk kapsul dan suspensi oral. Namun, penelitian telah menunjukkan bahwa pemberian oral Itraconazol memiliki efek negatif pada hati dan bersifat nefrotoksik. Oleh karena itu, pemberian itraconazol melalui jalur lokal diharapkan dapat memberikan efek terapeutik yang lebih baik dan efek samping yang lebih sedikit dan dapat meningkatkan biavailabilitas itraconazol (Tsai and Tsai, 2019).

II.4 In Situ Film Forming

Kulit merupakan organ yang bisa sebagai rute penghantaran obat secara lokal juga sistemik. Namun, penghantaran sediaan topikal konvensional mempunyai banyak kekurangan, misalnya sulitnya obat terabsorpsi masuk ke dalam kulit, permeabilitas obat yang buruk, ataupun kepatuhan pasien terhadap penggunaan obat. Tidak hanya itu, sediaan

topikal konvensional juga memiliki masalah pada penggunaannya, contohnya mudahnya sediaan terhapus sesaat diaplikasikan pada area infeksi, sulit diaplikasikan pada kulit di area tertentu, berpotensi tinggi mengakibatkan iritasi, dan gampang terkelupas (Frederiksen, Guy and Petersson, 2015).

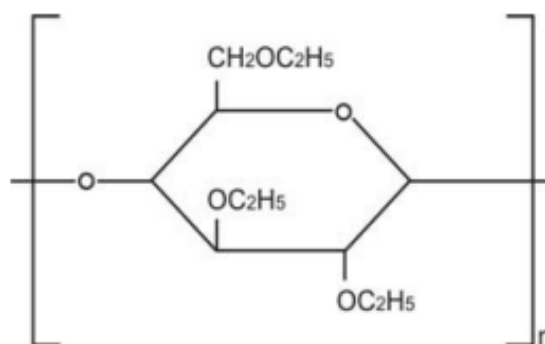
Formulasi sediaan pada bentuk *in situ film forming* merupakan alternatif pengobatan yang dapat mengatasi kekurangan ataupun masalah dalam penghantaran sediaan topikal konvensional dan transkutan. Sediaan *in situ film forming* dapat memberikan efek terapeutik yang sama dengan sediaan topikal konvensional (Monali *et al.*, 2012). Metode terapi *in situ film forming* dapat menggantikan rute pengobatan topikal konvensional karena dosis obat dapat disesuaikan berdasarkan volume larutan sehingga efek sistemik ataupun lokal dapat dikendalikan, memberikan distribusi obat yang lebih baik dan merata pada bagian terinfeksi, dapat berikatan dengan kulit dalam waktu yang lebih lama sehingga dapat meningkatkan jumlah obat yang terpenetrasi ke kulit dan meningkatkan efek terapeutik obat, serta dapat dengan mudah dibersihkan dengan air dan terasa nyaman saat digunakan (Umar *et al.*, 2020).



Gambar 3. Mekanisme pembentukan film pada sediaan *in situ* film forming (Kathe and Kathpalia, 2017).

Pada umumnya, sediaan *in situ film forming* dibentuk menggunakan formula yang sangat sederhana, yakni terdiri atas zat aktif, polimer pembentuk film/film-forming polymer, dan pelarut mudah menguap yang mengakibatkan iritasi dalam kulit. Sediaan ini bisa dipakai menggunakan cara diaplikasikan atau disemprotkan ke kulit pada bentuk cairan/gel yang akan membentuk lapisan film tipis dalam kulit sesaat pelarut pada formula menguap (Kathe and Kathpalia, 2017).

II.5 Etil Selulosa



Gambar 4. Struktur kimia etil selulosa (Anonim, 1979)

Etil selulosa (ES) adalah polisakarida yang banyak digunakan dan ideal sebagai perekat, pengisi atau film. Nama lain dari etil selulosa adalah *equacoat* ECD; *Aqualon*; E462; *ethocel*; *surelease* dan nama kimia *cellulose ethyl ether*. Rumus molekul $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n$ $C_{12}H_{23}O_5$. Etil selulosa berbentuk serbuk putih kecoklatan, tidak berbau, tidak berasa dan bersifat mudah mengalir (*free flowing*). Tidak larut dalam air, gliserin dan propilen glikol. Etil selulosa memiliki viskositas yaitu 140-180 mPa.s dan memiliki pH yaitu 5-7. Etil selulosa mengandung kurang dari 46,5% gugus metoksi yang larut dalam tetrahydrofuran, metil asetat kloroform dan campuran hidrokarbon aromatik dengan alkohol. Sedangkan etil selulosa yang mengandung 46,5% atau lebih gugus etoksi larut dalam alkohol, toluene, kloroform, dan metil asetat. Etil selulosa sering digunakan untuk mikroenkapsulasi zat lepas lambat dan menstabilkan obat dari efek aktivitas dan interaksi (Anonim, 1979).

Etil selulosa memiliki ketahanan cahaya yang sangat baik, tahan panas, tahan oksigen, tahan kelembaban, dan stabilitas kimia, sehingga sangat biokompatibel dengan berbagai plemastis dan resin, dan ketika etil selulosa digunakan dapat menjadi film yang kuat dan tahan air (Shi *et al.*, 2009). Partikel berlapis etil selulosa juga dikenal karena kemampuannya menyerap tekanan, menunjukkan bahwa film tersebut menunjukkan fleksibilitas dan kekuatan mekanik yang sangat baik pada rentang suhu yang luas. Lebih penting lagi, film etil selulosa tidak menghasilkan zat

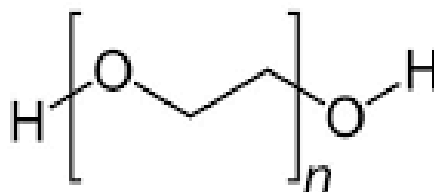
beracun saat terkena panas. Ini menunjukkan bahwa alternatif plastik yang dibentuk oleh etil selulosa aman dan andal. Sebuah film tipis dapat dibentuk dengan metode pelarutan etil selulosa menggunakan pelarut organik seperti etanol (Mundada *et al.*, 2011)

II.6 Campuran Eutektik

Campuran eutektik merupakan senyawa kimia atau unsur unsur yang memiliki komposisi kimia tunggal yang membeku pada suhu yang lebih rendah daripada komposisi lain yang dibuat dari bahan yang sama. Campuran eutektik merupakan campuran dua atau lebih senyawa yang melebur secara bersamaan pada suhu yang sama, dan terendah yang disebut sebagai titik eutektik atau suhu eutektik. Pada titik eutektik terjadi penurunan suhu lebur sistem secara drastis. Campuran eutektik dapat dibuat dengan mencampurkan bahan seperti kamfer dan mentol dan juga dapat dibuat dari kamfer dan thymol (Pratiwi, Nurahmanto and Rosyidi, 2017).

II.7 Uraian Bahan

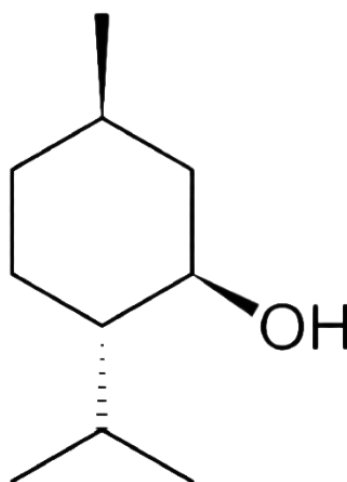
II.7.1 Polietilen Glikol 400 (PEG 400)



Gambar 5. Struktur kimia Polietilen Glikol 400 (Anonim, 1979)

Polietilen glikol (PEG) dikenal juga dengan nama lain Carbowax, Carbowax sentry, Lipoxol, Lutrol E, Pluriol E. PEG merupakan produk polimerisasi dari etilen oksida atau produk kondensasi dari etilen glikol. Pembuatan PEG berlangsung melalui polimerisasi etilen oksida dengan adanya kondensator asam atau basa ($\text{SnCl}_2 \cdot \text{CaO}$). Pemerian PEG 400 adalah cairan kental jernih, tidak berwarna, praktis tidak berwarna, bau khas lemah, agak higroskopik. Kelarutan PEG 400 adalah larut dalam air, dalam etanol (95%) P, dalam aseton P, dalam glikol lain dan hidrokarbon aromatik. PEG 400 praktis tidak larut dalam eter P dan dalam hidrokarbon alifatik. Memiliki bobot jenis 1,110 sampai 1,140. Kegunaan PEG 400 yaitu sebagai pemlastis (Anonim, 1979).

II.7.2 Mentol

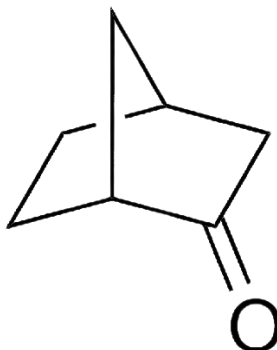


Gambar 6. Struktur kimia mentol (Anonim, 1979)

Mentol adalah 1-mentol alam yang diperoleh dari minyak atsiri beberapa spesies mentha, atau yang dibuat secara sintesis berupa 1-

mentol atau mentol rasemik. Memiliki pemerian hablur berbentuk jarum atau prisma, tidak berwarna, bau tajam seperti minyak permen, rasa panas dan aromatik diikuti rasa dingin. Memiliki kelarutan sukar larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol 95%, dalam kloroform P dan dalam eter P, mudah larut dalam paraffin cair P dan dalam minyak atsiri. Kegunaan dari mentol dalam formulasi sebagai penambah penetrasi dan dapat dikombinasikan dengan bahan lain sebagai penetrasi dalam formula (Anonim 1979).

II.7.3 Kamfer



Gambar 7. Struktur kimia kamfer (Anonim, 1979)

Kamfer merupakan senyawa keton yang diperoleh dari *Cinnamomum camphora* atau dapat dibuat secara sintetik. Memiliki pemerian hablur, granul, putih atau tidak berwarna, jernih, memiliki bau khas tajam, rasa pedas dan aromatik, menguap perlahan lahan pada suhu ruang, memiliki bobot jenis lebih kurang 0,99. Memiliki kelarutan yaitu sukar larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, kloroform dan eter, mudah larut dalam karbon disulfida, heksan, minyak lemak dan

minyak menguap. Memiliki jarak lebur antara 174° dan 179°. Dapat digunakan sebagai bahan tambahan dan penambah penetrasi obat dalam formula. (Anonim, 1979).