

**FORMULASI MIKROPARTIKEL KLORAMFENIKOL  
MENGUNAKAN POLIMER WHEY PROTEIN DALAM  
SISTEM HIDROGEL SEBAGAI *WOUND DRESSING*:  
KARAKTERISASI, EVALUASI DAN STUDI *EX VIVO* MODEL  
INFEKSI KULIT TIKUS**

*FORMULATION OF CHLORAMPHENICOL  
MICROPARTICLES USING WHEY PROTEIN POLYMERS  
IN HYDROGEL SYSTEMS AS WOUND DRESSING:  
CHARACTERIZATION, EVALUATION AND EX VIVO  
STUDY OF SKIN INFECTION MODEL*

**TRI PUSPITA ROSKA**

**N012211050**



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

**FORMULASI MIKROPARTIKEL KLORAMFENIKOL  
MENGUNAKAN POLIMER WHEY PROTEIN DALAM  
SISTEM HIDROGEL SEBAGAI *WOUND DRESSING*:  
KARAKTERISASI, EVALUASI DAN STUDI EX VIVO MODEL  
INFEKSI KULIT TIKUS**

Tesis  
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi  
Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

**TRI PUSPITA ROSKA**

**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

## LEMBAR PENGESAHAN

**FORMULASI MIKROPARTIKEL KLORAMFENIKOL MENGGUNAKAN POLIMER  
WHEY PROTEIN DALAM SISTEM HIDROGEL SEBAGAI *WOUND DRESSING*:  
KARAKTERISASI, EVALUASI DAN STUDI EX VIVO MODEL INFEKSI KULIT TIKUS**

Disusun dan diajukan oleh

**TRI PUSPITA ROSKA**

**NIM N012211050**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Magister Program Studi Magister Farmasi Fakultas Farmasu  
Universitas Hasanuddin

Pada tanggal

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.  
NIP. 19890205 201212 1 003

Pembimbing Pendamping

Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt.  
NIP. 19611111 198703 2 001

Ketua Program Studi Magister  
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi

Muhammad Aswad, M. Si., Ph. D., Apt.  
NIP. 19800101 20031 2 1004

Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt  
NIP. 19670319 199203 2 002

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Tri Puspita Roska

NIM : N012211050

Program studi : Farmasi

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

"Formulasi Mikropartikel Kloramfenikol Menggunakan Polimer *Whey Protein* Dalam Sistem Hidrogel Sebagai *Wound Dressing*: Karakterisasi, Evaluasi Dan Studi Ex Vivo Model Infeksi Kulit Tikus"

adalah tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis hasil ini karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 19 April 2023  
Yang menyatakan,



Tri Puspita Roska  
N012211050

## **PRAKATA**

*Alhamdulillah Rabbil'alamiin*, puji syukur kepada Allah swt. karena atas rahmat dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai syarat memperoleh gelar magister di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Tak lupa pula shalawat dan taslim penulis sampaikan kepada Rasulullah Muhammad saw. yang menjadi pemberi cahaya dan ilmu yang bermanfaat.

Penulis menyadari bahwa dalam menyusun tesis ini begitu banyak kendala yang penulis alami. Namun, karena adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, akhirnya penulis mampu merampungkan tesis ini. Banyak kendala yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini, namun dapat diselesaikan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. apt. Andi Dian Permana, S. Si., M. Si., Ph. D dan Prof. Dr. apt. Sartini, M.Si., selaku Komisi Penasihat yang telah banyak memberi masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini.
2. Prof. Dr. rer-nat. apt. Marianti A. Manggau, Prof. Dr. apt., Latifah Rahman, DESS., dan apt. Muhammad Aswad, S.Si.,M.Si., Ph. D selaku tim Komisi Penguji yang telah memberikan banyak kritik dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan tesis ini.
3. Dekan, Wakil Dekan, Bapak-Ibu dosen, khususnya dosen Penasihat Akademik (PA) apt. Andi Dian Permana, S. Si., M. Si., Ph. D., serta seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah

mendidik, memberikan sarana dan memotivasi penulis dari awal memasuki bangku kuliah hingga saat ini.

4. DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) yang telah memberikan beasiswa pendidikan magister hingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik.
5. Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi melalui Program Tesis Magister (PTM) yang telah memberikan pendanaan penelitian hingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
6. Orang tua penulis, Ibunda Roslindah dan Bapak (Alm) Abd. Karim untuk semua doa, serta kasih sayang tulus yang telah diberikan yang tidak akan mampu penulis balas. Kakak dan adik penulis, Yudhi Eka Roska, Restu Dwi Roska, Fikhi Andika Roska dan Aulia Magfirah Roska untuk motivasi serta kepada sanak keluarga yang turut mendoakan.
7. Seluruh laboran laboratorium Fakultas Farmasi UNHAS, khususnya kepada ibu Sumiati, S.Si. dan Ibu Lia atas segala bantuan dalam pelaksanaan penelitian tesis ini.
8. Rekan-rekan magister pascasarjana angkatan 2021 yang telah banyak membantu, khususnya Ardiyah Nurul Fitri Marzaman, Mukarram Mujahid, Nana Novriana, Anwar Sam, Nurul Hidayah, Dila Pramitha, Desy Ayu Lestari, serta adik-adik asisten laboratorium Sulistiawati dan Cindy Christina semoga kesuksesan menyertai kita semua.
9. Semua pihak yang terlibat, yang tidak sempat tersebut namanya.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Namun, di dunia tak ada satupun yang sempurna karena kesempurnaan hanya

milik-Nya. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk menciptakan karya yang lebih bermutu. Akhir kata, semoga karya kecil ini dapat memberi manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang farmasi, *aamin*.

Makassar, 20/4/2023



Tri Puspita Roska

## ABSTRAK

**TRI PUSPITA ROSKA.** “Formulasi mikropartikel kloramfenikol menggunakan polimer whey protein dalam sistem hidrogel sebagai *wound dressing*: karakterisasi, evaluasi dan studi *ex vivo* model infeksi kulit tikus” (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Sartini)

Kloramfenikol (CPL) merupakan antibiotik spektrum luas yang direkomendasikan untuk mengobati infeksi luka kulit, namun pemberian oral masih terbatas karena toksisitas dan hidrofobitasnya. Dalam penelitian ini, kami mengembangkan formulasi mikropartikel kloramfenikol (CPL MPs), yang dimodifikasi menjadi hidrogel kitosan untuk meningkatkan efisiensi pengobatan dalam menargetkan infeksi dan menciptakan lingkungan yang optimal untuk mendukung proses penyembuhan. CPL MPs dibuat dengan metode stabilisasi *cross-linker* menggunakan biopolimer protein whey (WPI), dan hidrogel CPL MPs menggunakan biopolimer kitosan. Berdasarkan hasil yang diperoleh, formulasi CPL MPs dalam bentuk mikropartikel menunjukkan karakteristik fisik dan enkapsulasi yang baik. Dalam studi *in vitro*, pelepasan obat CPL MPs dalam cairan luka simulasi sekitar  $99,40 \pm 7,01\%$  setelah 24 jam. Aktivitas antibakteri formulasi MPs yang mengandung CPL (nilai MIC  $12,5 \mu\text{g/ml}$ , MBC  $25 \mu\text{g/ml}$ ) efektif dengan meningkatnya konsentrasinya MIC. Selanjutnya, formulasi CPL MPs ke dalam hidrogel menunjukkan profil dermatokinetik yang lebih baik dibandingkan dengan hidrogel dengan CPL murni. Pengujian antibakteri pada model infeksi kulit tikus *ex vivo* menunjukkan bahwa aktivitas *Staphylococcus aureus* menurun hingga 99,98% setelah 24 jam pemberian hidrogel CPL MPs jika dibandingkan dengan hidrogel CPL murni dan hidrogel blanko. Penelitian ini telah mengkonfirmasi bahwa formulasi CPL MPs ke dalam hidrogel dapat memberikan pendekatan yang efektif untuk pengobatan infeksi kulit.

**Kata Kunci:** Kloramfenikol, Hidrogel, Mikropartikel, Luka Dermal dan Whey Protein.

## ABSTRACT

**TRI PUSPITA ROSKA.** “*Formulation of chloramphenicol microparticles using whey protein polymers in hydrogel systems as wound dressing: characterization, evaluation and ex vivo study of skin infection model*” (supervised by Andi Dian Permana and Sartini).

Chloramphenicol (CML) is a broad-spectrum antibiotic recommended for treating skin wound infections, but oral administration is still limited due to its toxicity and hydrophobicity. In this study, we developed a formulation of chloramphenicol microparticles (CPL MPs), which was modified into chitosan hydrogel to increase treatment efficiency in targeting infections and creating an optimal environment to support the healing process. CPL MPs were prepared by a cross-linker stabilized method using whey protein (WPI) biopolymer, and the CPL MPs hydrogel was designed using chitosan biopolymer. Based on the result, CPL-loaded MPs showed desired physical and encapsulation characteristics. In the *in vitro* study, drug release of CPL MPs in simulated wound fluid represented approximately  $99.40 \pm 7.01\%$  of the system after 24 h. The antibacterial activity of CPL-loaded MPs formulation (MIC value  $12.5 \mu\text{g/ml}$ , MBC  $25 \mu\text{g/ml}$ ) was effective as MIC concentration increased. Furthermore, the formulation of CPL MPs into hydrogel showed a better dermatokinetic profile compared to hydrogel with pure CPL. Interestingly, the antibacterial activity of the *ex vivo* infection model showed that *Staphylococcus aureus* activity decreased by up to 99.98% after 24 h administration of CPL MPs hydrogel when compared to pure-CPL hydrogel and blank hydrogel. These studies have confirmed that incorporating CPL MPs into hydrogel can provide a promising approach to skin infection treatment.

**Keywords:** Chloramphenicol; Hydrogel; Microparticle; Skin Wounds; Whey Protein.

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
PRAKATA .....	iv
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
A. Anatomi dan Fisiologi Kulit .....	6
B. Luka Dermal .....	9
C. Sistem Penghantaran Obat melalui Kulit .....	12
D. Sistem Penghantaran Obat Mikropartikel .....	14
E. Hidrogel .....	16
F. MONOGRAFI BAHAN .....	18
G. Kerangka Teori .....	23
H. Kerangka Konsep .....	24
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>25</b>
A. Rancangan dan Lokasi Penelitian .....	25
B. Alat dan Bahan .....	25
C. Metode Kerja .....	26
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>40</b>
A. Ukuran partikel CPL MPs .....	40
B. Evaluasi Indeks Polidispersitas (PDI) .....	43
C. Potensial zeta CPL MPs .....	44
D. Persentase Efisiensi Penjerapan (EE) dan Drug Loading (DL) .....	46
E. Analisis SEM .....	49
F. Pelepasan obat CPL MPs secara in vitro .....	51
G. Pemodelan matematis dari kinetika pelepasan obat .....	52
H. Penentuan KHM dan KBM .....	53
I. Uji hemolisis .....	56
J. Karakteristik hidrogel .....	57
K. Studi dermatokinetik ex vivo .....	65
L. Uji aktivitas antibakteri ex vivo menggunakan model infeksi kulit .....	68
<b>BAB V PENUTUP .....</b>	<b>71</b>
A. KESIMPULAN .....	71
B. SARAN .....	72
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>73</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>83</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rancangan formula Mikropartikel dengan variasi konsentrasi obat.....	27
Tabel 2. Rancangan formula Mikropartikel dengan variasi konsentrasi <i>whey protein</i> .....	27
Tabel 3. Rancangan formula Mikropartikel dengan variasi perbandingan obat dan <i>whey protein</i> .....	27
Tabel 4. Rancangan formula Hidropartikel Mikropartikel Kloramfenikol.....	33
Tabel 5. Rincian karakteristik formulasi berbeda yang digunakan untuk membuat MP CPL, termasuk PDI, potensi zeta, dan ukuran partikelnya (berarti $\pm$ SD, n = 3). .....	42
Tabel 6. Pemodelan matematis kinetik pelepasan CPL murni dan CPL MPs (rata-rata $\pm$ SD, n = 3).....	53
Tabel 7. Parameter dermatokinetik hidrogel pada model infeksi kulit <i>ex vivo</i> oleh SA setelah penerapan Hidrogel CPL murni, dan Hidrogel CPL MP (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3).....	66
Tabel 8. Ukuran partikel formulasi mikropartikel (F1-F13).....	84
Tabel 9. Ukuran partikel formulasi mikropartikel (F1-F13).....	85
Tabel 10. Indeks polidispersitas formulasi mikropartikel (F1-F13) .....	86
Tabel 11. Potensial zeta formulasi mikropartikel (F1-F13) .....	87
Tabel 12. Perhitungan efisiensi penyerapan mikropartikel kloramfenikol.....	92
Tabel 13. Perhitungan persen <i>drug loading</i> mikropartikel kloramfenikol.....	95
Tabel 14. Profil pelepasan obat kloramfenikol murni .....	98
Tabel 15. Profil pelepasan mikropartikel kloramfenikol.....	100
Tabel 16. Karakteristik pH, viskositas dan daya sebar hidrogel mikropartikel kloramfenikol .....	103
Tabel 17. Hasil uji reologi hidrogel mikropartikel kloramfenikol .....	105
Tabel 18. Uji dermatokinetik <i>ex vivo</i> sampel hidrogel CPL MPs .....	111
Tabel 19. Uji dermatokinetik <i>ex vivo</i> sampel hidrogel CPL murni.....	112
Tabel 20. Uji Aktivitas antibakteri <i>ex vivo</i> sampel hidrogel CPL murni.....	114
Tabel 21. Uji Aktivitas antibakteri <i>ex vivo</i> sampel hidrogel CPL MPs.....	114
Tabel 22. Uji Aktivitas antibakteri <i>ex vivo</i> sampel hidrogel kontrol tanpa perlakuan .....	115
Tabel 23. Uji Aktivitas antibakteri <i>ex vivo</i> sampel hidrogel blank hidrogel .....	115

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Kulit (Kolarsick et al., 2011).....	8
Gambar 2. Rumus struktur kloramfenikol (Dinos et al., 2016) .....	10
Gambar 3. Jalur penghantaran obat melalui kulit (S. Jain et al., 2017) .....	14
Gambar 4. Penghantaran mikropartikel hidrogel kloramfenikol pada infeksi kulit (Biorender.com).....	15
Gambar 5. Struktur Kimia Kitosan.....	19
Gambar 6. Struktur Kimia Gliserin .....	20
Gambar 7. Glutaraldehyde (Pubchem.com) .....	21
Gambar 8. Uji Kekuatan Bioadhesive Hidrogel .....	36
Gambar 9. Uji dermatokinetik <i>ex vivo</i> .....	37
Gambar 10. Hasil evaluasi ukuran partikel dari mikropartikel kloramfenikol (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3). .....	41
Gambar 11. Indeks Polidispersitas dari CPL MPs disiapkan dengan Whey Protein (WPI) (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3). .....	43
Gambar 12. Potensial zeta dari CPL MPs disiapkan dengan Whey Protein (WPI) (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3). .....	45
Gambar 13. Efisiensi Penjerapan CPL MPs dengan variasi konsentrasi CPL, WPI dan rasio CPI: WPI (rata-rata $\pm$ SD, n = 3). .....	47
Gambar 14. <i>Drug Loading</i> dari CPL MPs dengan variasi CPL, WPI dan rasio CPI: WPI (rata-rata $\pm$ SD, n = 3). .....	49
Gambar 15. Pengamatan partikel dengan menggunakan mikroskop cahaya (kiri) dan SEM (kanan) (Skala putih menunjukkan panjang 25 $\mu$ m dalam setiap pengukuran).....	51
Gambar 16. Profil pelepasan <i>in vitro</i> dari CPL MPs dibandingkan dengan CPL murni (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3).....	52

Gambar 17. Zona hambat CPL MPs terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> dibandingkan dengan kontrol (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3).....	54
Gambar 18. Hasil pengujian MIC menggunakan <i>96-well plates</i> sampel terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> .....	55
Gambar 19. Persentase hemolisis dari CPL-loaded MPs dan CPL murni dengan konsentrasi 500, 50 dan 5 $\mu$ g/mL (Aquadest dan PBS masing-masing sebagai kontrol positif dan negatif) (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3).....	57
Gambar 20. Hasil pengukuran pH hidrogel CPL MPs (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3). .....	58
Gambar 21. Hasil uji viskositas hidrogel CPL MPs (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3)..	58
Gambar 22. Hasil pengujian reologi hidrogel CPL MPs (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3). .....	60
Gambar 23. Hasil uji daya sebar hidrogel CPL MPs (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3).	61
Gambar 24. Hasil uji oklusivitas kulit dari hidrogel CPL MPs pada waktu ke 6, 12, 24 dan 48 jam (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3).....	62
Gambar 25. Hasil uji ekstrudabilitas hidrogel CPL MPs (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3). .....	63
Gambar 26. Hasil uji kekuatan bioadhesive hidrogel CPL MPs.....	65
(Rata-rata $\pm$ SD, n = 3). .....	65
Gambar 27. Total CPL pada uji dermatokinetik hidrogel CPL murni dan hidrogel CPL MPs (rata-rata $\pm$ SD, n = 3).....	66
Gambar 28. Viabilitas bakteri (log CFU/mL) pada model luka infeksi kulit <i>ex vivo</i> ( <i>S. aureus</i> ) setelah pemberian hidrogel CPL murni, hidrogel blanko, dan hidrogel CPL MPs (rata-rata $\pm$ SD, n = 3).....	69

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Prosedur Penelitian .....	83
Lampiran 2. Ukuran Partikel .....	84
Lampiran 3. Indeks Polidispersitas .....	85
Lampiran 4. Indeks Polidispersitas .....	86
Lampiran 5. Potensial Zeta .....	87
Lampiran 6. Kurva baku kloramfenikol dan media air .....	88
Lampiran 7. Kurva baku kloramfenikol dalam methanol .....	89
Lampiran 8. Kurva baku kloramfenikol dalam <i>wound simulated fluid</i> .....	90
Lampiran 9. Efisiensi Penjerapan .....	91
Lampiran 10. Persen <i>Drug Loading</i> .....	94
Lampiran 11. Profil Pelepasan Obat.....	97
Lampiran 12. MIC dan MBC Mikropartikel Kloramfenikol .....	102
Lampiran 13. Karakteristik fisik hidrogel mikropartikel kloramfenikol .....	103
Lampiran 14. Uji ekstrudabilitas.....	104
Lampiran 15. Uji Reologi.....	105
Lampiran 16. Uji Oklusivitas kulit.....	107
Lampiran 17. Uji kekuatan bioadhesive.....	109
Lampiran 18. Uji dermatokinetik <i>ex vivo</i> .....	110
Lampiran 19. Uji Aktivitas antibakteri <i>ex vivo</i> pada model infeksi kulit .....	114
Lampiran 20. Hasil analisis ANOVA .....	116

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Luka merupakan kondisi dimana kulit mengalami gangguan integritas, struktur anatomi dan fungsi jaringan, yang diakibatkan oleh penyakit kronis, luka bakar atau trauma pascaoperasi (Bowler et al., 2001). Luka dermal termasuk permasalahan dalam perawatan kesehatan yang diperkirakan terjadi pada sekitar 4-5% dari populasi orang dewasa (Guest et al., 2017).

Kerusakan integritas kulit akibat luka menyebabkan mikroorganisme dapat berkembang membentuk kolonisasi. Kolonisasi sangat umum terjadi pada luka kronis sebagai akibat dari luka terbuka dalam waktu yang lama (Barret, 2017). Infeksi merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada luka dermal dimana dapat memperpanjang waktu perawatan pasien dan meningkatkan penggunaan obat (Gottrup et al., 2013). Saat bakteri menginfeksi luka maka akan terjadi pelepasan sel inflamasi, enzim tertentu, ROS yang menyebabkannya luka semakin memburuk (Brown, 2018). Mikroorganisme aerob yang paling sering menyebabkan infeksi pada luka antara lain *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Enterococcus faecalis*, Coliforms, dan *Acinetobacter baumannii* (Cefalu et al., 2017).

Salah satu antimikroba yang memiliki spektrum aksi luas adalah kloramfenikol yang digunakan untuk infeksi kulit dan dapat mempertahankan aktivitasnya terhadap resistensi bakteri (Ingebrigtsen et al., 2016). Kloramfenikol memiliki aktivitas bakterostatik secara khusus

menghambat sintesis protein bakteri (Dinos et al., 2016). Namun, rute oral kloramfenikol masih terbatas karena toksisitasnya (Kuznetsova et al., 2021). Secara fisika-kimia, kloramfenikol bersifat hidrofobik yang menyebabkan obat sulit berpenetrasi ke dalam kulit dan menghambat transportasi obat menuju target infeksi (Delcour, 2009; Kalita et al., 2015; Miller, 2016). Oleh karena itu, keterbatasan ini dapat diatasi melalui rute dermal yang memungkinkan untuk memuat sebagian besar obat dan memiliki aktivitas kerja langsung ke target infeksi.

Sistem penghantaran obat yang menargetkan infeksi lokal dapat dikembangkan dengan merancang obat menjadi mikropartikel (Permana, Anjani, et al., 2021). Mikropartikel (MPs) secara luas lebih disukai karena kemampuannya yang dapat melepaskan obat secara responsif, meningkatkan efektivitas obat pada target, dan memberikan efek lokal pada kulit. Selain itu, MPs yang mengandung obat menawarkan fleksibilitas pemuatan obat yang tinggi dan stabilitas fisik dan kimia yang baik (Yasasvini et al., 2017). Mikropartikel juga telah dilaporkan dirancang untuk penghantaran lokal dengan efek yang diinginkan, termasuk perawatan luka. Pendekatan MPs juga telah banyak dikembangkan untuk pengobatan infeksi untuk meningkatkan efisiensi dalam menargetkan obat secara selektif melalui respon stimulus spesifik (Delabranche et al., 2012).

Substansi obat dapat dimasukkan ke dalam MPs melalui berbagai metode seperti gelasi ionotropik, emulsifikasi tunggal atau ganda, polimerisasi, dan stabilisasi dengan *cross-linker* (Lengyel et al., 2019). MPs yang disiapkan dengan metode *cross-linker* menggunakan biopolimer alami

sebagai pembawa obat menawarkan pemuatan obat yang optimal. Enkapsulasi obat hidrofobik menggunakan biopolimer alami dipilih karena biodegradabel, biokompatibel, dan kesesuaian untuk formulasi sistem penghantaran kulit (George et al., 2019). Protein whey adalah protein berkualitas tinggi dari pengolahan keju atau susu sapi dan terutama terdiri dari protein utama termasuk  $\beta$ -laktoglobulin,  $\alpha$ -laktalbumin, imunoglobulin, dan laktoferin (Madureira et al., 2007). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pengikatan biopolimer protein whey dengan obat hidrofobik dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi obat (Farooq et al., 2019). Liu dkk. menggunakan protein whey untuk enkapsulasi kurkumin dengan menggunakan metode pengeringan semprot untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas kurkumin (Z. Liu et al., 2020). Hal ini dapat dipilih sebagai strategi untuk meningkatkan efektivitas obat dalam mengobati infeksi kulit. Namun, ada keterbatasan dalam menggunakan protein whey dalam formulasi karena cenderung memiliki ikatan protein yang lemah, mudah rusak oleh pemanasan, dan mungkin rentan terhadap degradasi. Oleh karena itu, formulasi hidrogel merupakan salah satu sediaan untuk mengatasi masalah tersebut.

Hidrogel merupakan jaringan polimer dengan sifat hidrofilik, yang dibutuhkan dalam perawatan luka karena memiliki biokompatibilitas yang sangat baik dan menyediakan lingkungan yang optimal untuk penyembuhan luka. Hidrogel dapat diaplikasikan dalam berbagai bentuk fisik, seperti nanopartikel, mikropartikel, dan film (Aliyah et al., 2021). Kitosan merupakan salah satu polimer alami yang digunakan dalam

pembuatan hidrogel, mengandung banyak gugus amina (-NH<sub>2</sub>) dan gugus hidroksil (-OH) yang biasanya digunakan sebagai gugus fungsi untuk bereaksi dengan zat pengikat silang yang menstabilkan struktur protein (Xiao et al., 2016). Dalam pengobatan infeksi luka, ada beberapa manfaat yang dilaporkan dari penggunaan kitosan sebagai biopolimer, termasuk aktivitas antibakteri yang baik (Mohan et al., 2020), sifat anti-inflamasi dan hemostatis, meningkatkan regenerasi kulit; biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang unggul; penyerapan air yang baik dan sifat oklusivitas kulit (Abd El-Hack et al., 2020; Mohan et al., 2020).

Untuk meningkatkan potensi terapi infeksi luka, dalam penelitian ini kami melakukan formulasi metode kombinasi baru dari kitosan hidrogel dan mikropartikel kloramfenikol (CPL MPs). CPL MPs dibuat dengan metode *solvent evaporation* atau penguapan pelarut dan distabilkan menggunakan *cross-linker*. Selain itu, dilakukan pengujian terhadap *drug loading*, efisiensi penjerapan, potensi zeta, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan aktivitas antibakteri mikropartikel. Kemampuan formulasi hidrogel CPL MPs selanjutnya diuji dalam studi dermatokinetik *ex vivo* pada kulit tikus dan aktivitas antibakteri dari formulasi dievaluasi dalam model infeksi kulit *ex vivo*. Temuan utama dari penelitian ini memiliki potensi untuk memberikan wawasan baru untuk memecahkan masalah dalam pengobatan infeksi luka kulit.

## **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh variable konsentrasi obat, konsentrasi whey protein dan rasio obat dan whey protein terhadap karakteristik fisik mikropartikel?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi kitosan terhadap karakteristik fisik hidrogel mikropartikel kloramfenikol ?
3. Bagaimana aktivitas antibakteri sediaan hidrogel mikropartikel kloramfenikol dalam penghambatan *S. aureus* secara *in vitro* dan pengujian model infeksi kulit *ex vivo*?

## **C. Tujuan Penelitian**

1. Memperoleh formula sediaan mikropartikel kloramfenikol yang telah dilakukan evaluasi karakteristik fisik dengan konsentrasi obat, whey protein dan rasio whey protein dan obat yang terbaik.
2. Mendapatkan formula terbaik hidrogel mikropartikel kloramfenikol setelah memvariasikan kitosan sebagai *gelling agent*.
3. Untuk mengukur kemampuan antibakteri hidrogel mikropartikel kloramfenikol dalam penghambatan *S. aureus* secara *in vitro* dan pengujian model infeksi kulit *ex vivo*.

## **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan landasan dalam pengembangan ilmu pengetahuan dibidang kesehatan, khususnya dalam sistem penghantaran obat rute transdermal untuk pengobatan infeksi yang lebih efektif dan efisien.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Anatomi dan Fisiologi Kulit**

Kulit adalah organ terbesar tubuh manusia dan garis pertahanan pertama dari gangguan lingkungan. Kulit dan kelenjar kulit (kelenjar ekrin, kelenjar apokrin, dan folikel rambut) membentuk sistem organ yang kompleks. Kulit manusia dibagi menjadi 2 lapisan: lapisan epidermis superfisial yang umumnya memiliki ketebalan 0,04 mm. Lapisan jaringan ikat yang lebih dalam yang disebut lapisan epidermis dan dermis.

Epidermis dan dermis melapisi hipodermis, lapisan jaringan lemak subkutan yang mengandung pembuluh darah besar yang mensuplai kulit dan memainkan peran penting dalam termoregulasi dan redistribusi tekanan. Epidermis kulit manusia adalah ekosistem hidup yang memiliki lebih dari 103 mikroorganisme (per gram jaringan) termasuk bakteri, jamur, dan virus. Mikroorganisme simbiosis ini memberikan perlindungan terhadap invasi dan pertumbuhan berlebih dari organisme yang lebih patogen.

Epidermis adalah epitel berlapis yang terdiri dari 4 lapisan di sebagian besar tubuh. Keratinosit adalah sel utama di epidermis. Stratum basale atau stratum germinativum adalah lapisan terdalam dari epidermis dan menempel pada dermis oleh membran basal perekat. Membran basal adalah lapisan yang terlibat dalam pembentukan lepuh. Satu lapisan keratinosit yang aktif secara mitosis membentuk stratum basale dan bertanggung jawab atas semua regenerasi epidermis. Ketika epidermis terluka, pembelahan sel di lapisan basal sangat cepat. Saat sel-sel baru

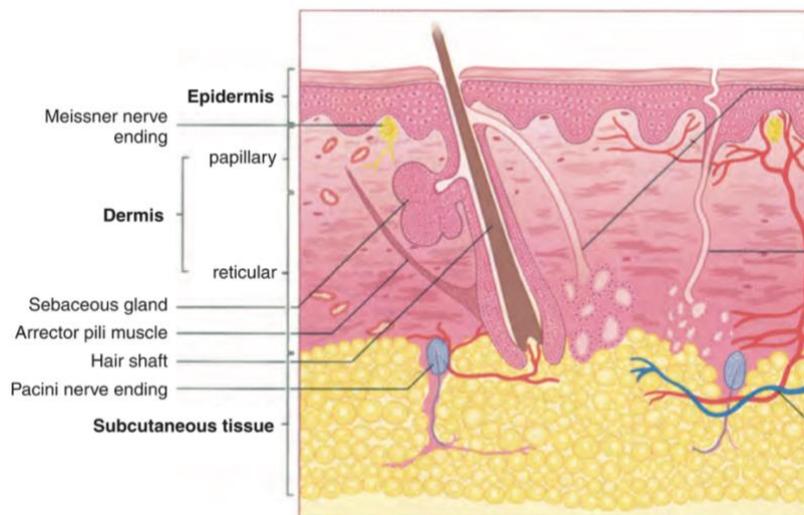
terbentuk, sel-sel yang lebih tua bermigrasi menuju permukaan kulit melalui stratum spinosum dan stratum granulosum, mengalami diferensiasi terminal pada saat mereka mencapai lapisan terluar, stratum korneum.

Stratum korneum terdiri dari 20 hingga 30 lapisan keratinosit mati, yang memberikan lapisan pelindung yang tahan lama, kuat, tahan air, dan cukup tidak sensitif terhadap serangan biologis, kimia, dan fisik. Kulit normal sedikit asam (5,5 pH) dan lapisan keratinosit dan lipid epidermis membentuk mantel asam yang menghambat pertumbuhan mikroba. Di bawah permukaan, sel-sel kekebalan, termasuk neutrofil polimorfonuklear, sel Langerhans, dan makrofag, menghancurkan mikroorganisme patogen di dermis. Sel-sel Langerhans tersebar di seluruh lapisan epidermis dan dermal. Makrofag khusus ini memberikan penghalang imunologis pertama ke lingkungan eksternal

Dermis terdiri dari 2 lapisan: dermis papiler dan dermis retikuler. Dermis papiler terdiri dari serat tenunan longgar tertanam dalam matriks ekstraseluler (ECM) dan fibroblas (produksi kolagen), substansi dasar, dan elastin yang memberikan kekuatan tarik (turgor dan ketangguhan). Fibroblas mensekresi fibronektin dan asam hialuronat yang dianggap memiliki peran biologis penting dalam penyembuhan luka. Dermis retikuler lebih tebal dan terdiri dari ikatan kolagen yang saling berhubungan dan serat elastis besar dalam gel kental yang kaya akan mukopolisakarida. Serabut kolagen tersusun menjadi berkas yang sejajar dengan permukaan tubuh dan serat otot di bawahnya, yang memberikan kekuatan Tarik. Garis Langer adalah garis peta topologi yang sesuai dengan orientasi alami serat

kolagen di dermis. Sayatan bedah sering ditentukan oleh pola organisasi garis Langer karena gangguan minimal dari serat dan jaringan parut berkurang (Cefalu et al., 2017).

Lapisan terdalam dari kulit adalah jaringan subkutan atau hipodermis. Hipodermis bertindak sebagai isolator panas, peredam kejutan, dan daerah penyimpanan energi. Lapisan ini merupakan jaringan sel lemak yang tersusun dalam lobulus dan dihubungkan dengan dermis dengan menghubungkan serat kolagen dan elastin. Serta sel-sel lemak (mungkin 50% dari lemak tubuh); sel utama lainnya di hipodermis adalah fibroblas dan makrofag. Salah satu peran utama hipodermis adalah membawa sistem vaskular dan saraf untuk kulit. Fibroblas dan adiposit dapat dirangsang oleh akumulasi cairan interstisial dan limfatik di dalam kulit dan jaringan subkutan (Juan et al., 2012).



**Gambar 1. Anatomi Kulit** (Kolarsick et al., 2011)

## B. Luka Dermal

Luka dermal merupakan kondisi dimana kulit mengalami gangguan integritas, struktur anatomi dan fungsi jaringan, yang diakibatkan oleh seperti penyakit kronis, luka bakar atau trauma pascaoperasi. Luka secara luas dikategorikan sebagai luka akut atau kronis. Luka akut disebabkan oleh kerusakan eksternal pada kulit termasuk luka operasi, gigitan, luka bakar, luka kecil, luka lecet, dan luka traumatis akibat laserasi dan luka akibat benturan atau tembakan. Luka akut diharapkan sembuh dalam jangka waktu yang dapat diprediksi, meskipun perawatan yang diperlukan untuk memfasilitasi penyembuhan akan bervariasi sesuai dengan jenis, lokasi, dan kedalaman luka. Sebaliknya, luka kronis paling sering disebabkan oleh mekanisme endogen yang terkait dengan kondisi predisposisi yang pada akhirnya mengganggu integritas jaringan dermal dan epidermis. Abnormalitas patofisiologi yang dapat menjadi predisposisi pembentukan luka kronis seperti ulkus kaki dan luka tekan termasuk gangguan perfusi jaringan sebagai akibat dari gangguan suplai arteri (penyakit pembuluh darah perifer) atau gangguan drainase vena (hipertensi vena) dan penyakit metabolik seperti diabetes melitus (Bowler et al., 2001)

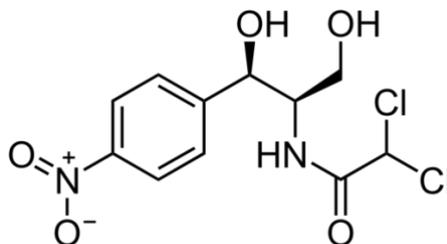
Selain itu, kerusakan integritas kulit akibat luka menyebabkan mikroorganisme dapat berkembang membentuk kolonisasi. Kolonisasi sangat umum terjadi pada luka kronis sebagai akibat dari luka terbuka dalam waktu yang lama (Barret, 2017). Saat bakteri menginfeksi luka maka akan terjadi pelepasan sel inflamasi, enzim tertentu, ROS yang menyebabkannya luka semakin memburuk (Brown, 2018). Mikroorganisme

aerob yang paling sering menyebabkan kolonisasi antara lain *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Enterococcus faecalis*, Coliforms, dan *Acinetobacter baumannii*. Adapun mikroorganisme anaerob yaitu *Bacteroides* spp, *Fusobacterium* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Veillonella* spp, *Porphyromonas* spp (Cefalu et al., 2017).

Umumnya, infeksi luka kronis melibatkan lebih dari satu spesies bakteri diantaranya *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, dan *Stenotrophomonas*. Endotoksin bakteri dan eksotoksin dapat menginduksi respons imun non-spesifik, sementara sel imun seperti neutrofil dan makrofag berperan penting dalam imun spesifik (Y. F. Liu et al., 2022).

Penyembuhan luka adalah proses kompleks yang terkait dengan respons terintegrasi dari berbagai jenis sel dan faktor pertumbuhan (Burgoyne & Morgan, 2003). Infeksi akibat luka kronis dapat menyebabkan bakteremia, sepsis, dan disfungsi organ (Jayakumar et al., 2011). Oleh karena itu, salah satu cara paling efektif untuk mencegah infeksi luka adalah pemberian antibiotik topikal yang sesuai (Boateng et al., 2008).

### C. Kloramfenikol



Gambar 2. Rumus struktur kloramfenikol (Dinos et al., 2016)

Kloramfenikol merupakan antibiotik spektrum luas yang direkomendasikan untuk mengatasi infeksi bakteri. Kloramfenikol memiliki aktivitas bakteristatik secara khusus menghambat sintesis protein bakteri dengan cara mencegah pemanjangan rantai protein dan menghambat aktivitas peptidil transferase dari ribosom bakteri yang secara khusus mengikat residu A2451 dan A2452 di rRNA 23S dari subunit ribosom 50S sehingga tidak terbentuk ikatan peptida (Dinos et al., 2016b). Kloramfenikol memiliki isomer D-threo terdiri dari cincin p-nitrobenzena dengan streisomer yang aktif dalam bentuk CYR, dan  $\beta$ R (atau D-threo). Secara fisika-kimia, kloramfenikol berbentuk serbuk kristal halus berwarna putih sampai putih keabu-abuan atau putih kekuningan, kristal halus, jarum atau pelat memanjang. Titik leburnya sekitar 149-153°C (menyublim dalam vakum tinggi). Kelarutan dalam air sekitar 1:40 pada suhu 25°C, dalam propilenglikol 1:6 pada suhu 25°C, sangat larut dalam metanol, etanol, butanol, etil asetat, aseton dan cukup larut dalam dietil eter (IARC, 1990)

Kloramfenikol memiliki struktur kimia yang bersifat hidrofobik sehingga penetrasi ke dalam kulit tidak adekuat dan menghambat obat sampai ke target infeksi. Sistem penghantaran obat sangat mempengaruhi pengiriman obat untuk terapi topikal (Kalita et al., 2015). Kloramfenikol yang digunakan untuk infeksi kulit dan dapat mempertahankan aktivitasnya terhadap resistensi bakteri (Ingebrigtsen et al., 2016). Namun, rute oral kloramfenikol masih terbatas karena toksisitasnya (Kuznetsova et al., 2021). Oleh karena itu, keterbatasan ini dapat diatasi melalui rute transdermal yang

memungkinkan untuk memuat sebagian besar obat dan memiliki aktivitas kerja langsung ke target infeksi.

Kloramfenikol dapat menyebabkan gangguan hematologi seperti depresi sumsum tulang dan anemia aplastik. Sementara anemia aplastik ireversibel mungkin disebabkan oleh metabolit nitrobenzena kloramfenikol yang bekerja pada DNA, penekanan sumsum tulang ringan dan reversibel ditemukan cukup sering terjadi dan dianggap berasal dari protein mitokondria. Kloramfenikol dapat mencapai konsentrasi tingkat tinggi di otak dan CSF setelah penggunaan jangka panjang dan dosis kumulatif tinggi yang dapat menyebabkan neuropati mitokondria terkait obat. Pengobatan CAM dalam jangka waktu lama juga dapat menyebabkan panmyelopathy ireversibel yang mematikan dan mungkin berhubungan dengan cacat genetik(Dinos et al., 2016).

Saat ini, kloramfenikol banyak dimodifikasi sistem pengiriman obat termasuk untuk terapi topikal, termasuk sistem penghantaran komposit nanopartikel yang memiliki karakteristik fisikokimia, dan evaluasi bioaktivitas dalam model hewan luka bakar yang terinfeksi MRSA yang baik (Kalita et al., 2015).

#### **D. Sistem Penghantaran Obat melalui Kulit**

##### **1. Rute interseluler**

Stratum korneum (SC) memiliki daerah interlamellar, seperti daerah penghubung, lipid terurut, dan rantai hidrofobik stabil yang menyediakan celah non-planar antara sel tetangga dan lamela lipid kristal dari dinding sel.

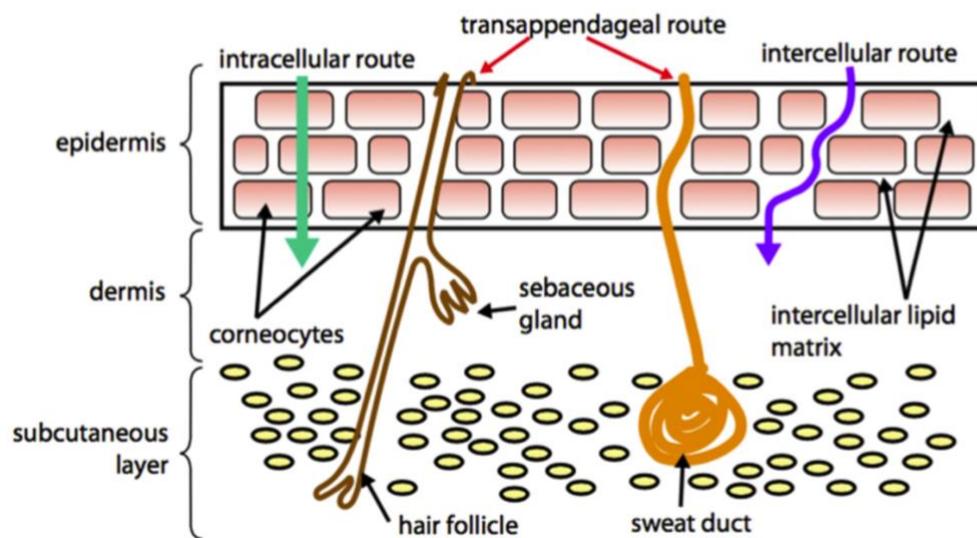
Untuk difusi transepidermal lipid dan partikel amfifilik, cairan lipid pada lapisan kulit sangat penting, mengisi ruang ini untuk migrasi dan penyisipan. Molekul hidrofilik sebagian besar berdifusi "lateral" melalui permukaan dengan ruang antar-lamelar yang lebih sedikit yang diisi dengan air atau melintasi volume tertentu. Molekul polar juga dapat menggunakan ruang yang tersedia pada ujung yang sama antara membran luar dan korneosit lamela (Gupta & Trivedi, 2016).

## 2. Rute Trans-appendageal

Rute trans-appendageal merupakan penghantaran obat melalui pori-pori pada kelenjar keringat dan folikel rambut. Meskipun demikian, beberapa penelitian menganggap bahwa jalur transappendageal bukanlah jalur transdermal yang signifikan karena folikel rambut dan kelenjar keringat menempati 0,1% permukaan kulit manusia. Namun, rute ini memberikan konsep penetrasi yang penting untuk obat molekul besar dan senyawa polar yang hampir tidak dapat melewati Stratum Corneum (Serrano-Castañeda et al., 2018).

## 3. Rute Intracelluler/Transcelluler

Rute Intracelluler/Transcelluler, pada jalur intraseluler, obat tersebut berpenetrasi bergantung oleh koefisien partisi ( $\log P$ ). Obat hidrofilik dapat berdifusi melalui jalur intraseluler. Sebaliknya, obat lipofilik lebih dominan melewati stratum corneum melalui domain antar sel (Serrano-Castañeda et al., 2018).



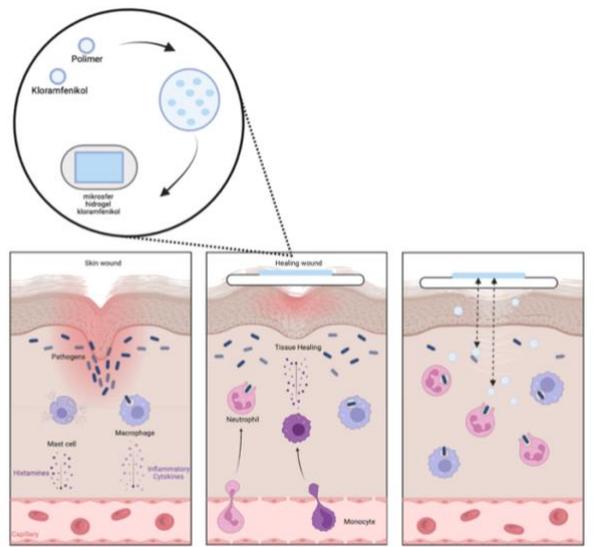
**Gambar 3.** Jalur penghantaran obat melalui kulit (S. Jain et al., 2017)

### **E. Sistem Penghantaran Obat Mikropartikel**

Penghantaran obat secara dermal merupakan penghantaran obat dengan cara dioleskan atau ditempel pada kulit yang dapat diadministrasikan secara mandiri dan memberikan kenyamanan pasien (Jeong et al., 2021). Beberapa obat didesain secara dermal dengan tujuan meningkatkan efektivitas obat pada target, memberikan efek lokal pada kulit, meningkatkan penetrasi obat secara sistemik, meningkatkan efisiensi obat pada target jaringan bawah kulit, dan menghindari penyerapan yang tidak diinginkan (Richard et al., 2020).

Sistem penghantaran obat mikropartikel memiliki ukuran berkisar antara 1 hingga 1000 mikrometer. Bahan obat dapat dimasukkan ke dalam mikropartikel melalui berbagai metode seperti gelasi ionotropik, pengeringan semprot, pemisahan fase emulsi, proses koaservasi sederhana dan kompleks dan sebagainya (Lengyel et al., 2019). Selama pembentukan mikropartikel, obat akan terdispersi/terlarut dalam droplet

pelarut yang kemudian disalut oleh larutan polimer (fase eksternal). Penambahan surfaktan akan membentuk sistem dispersi yang stabil dan dengan adanya pengaruh mekanis akan membentuk partikel dengan ukuran yang lebih kecil.



**Gambar 4. Penghantaran mikropartikel hidrogel kloramfenikol pada infeksi kulit (Biorender.com)**

Mikropartikel yang mengandung obat menawarkan fleksibilitas tinggi dalam pemuatan dan pengoptimalan obat, stabilitas fisik dan kimia yang baik, dan pelepasan obat yang terkontrol pada pengobatan infeksi luka. Pengobatan kronis untuk penyembuhan luka umumnya memerlukan pemberian obat berulang dengan interval waktu yang teratur untuk durasi yang lebih lama. Terapi pelepasan yang diperpanjang untuk waktu yang lama dapat mengurangi frekuensi pemberian dosis dan memastikan adanya paparan obat di tempat kerja (area luka) secara terus menerus (Yasasvini et al., 2017). Selain itu, mikropartikel telah dilaporkan dapat didesain untuk pemberian lokal dengan efek yang diinginkan termasuk

untuk perawatan luka (Ribeiro et al., 2013). Pendekatan mikropartikel juga telah banyak dimanfaatkan untuk pengobatan penyakit infeksi dan telah dimodifikasi dengan meningkatkan efisiensi pada target infeksi secara selektif melalui respon stimulus tertentu (Delabranche et al., 2012).

## **F. Hidrogel**

Jaringan polimer hidrofilik yang mampu menyerap sejumlah besar air dan mengalami pembengkakan dan penyusutan yang sesuai untuk memfasilitasi pelepasan obat yang terkontrol disebut hidrogel. Porositas dan kompatibilitasnya dengan lingkungan berair menjadikannya system penghantaran obat yang kompatibel secara biologis. Hidrogel diaplikasikan menjadi berbagai bentuk fisik seperti nanopartikel, mikropartikel, dan film (Larrañeta et al., 2018). Inti polimer yang hidrofilik mungkin tidak terlalu ideal untuk menampung obat hidrofobik yang tidak kompatibel. Hal ini disebabkan obat hidrofobik memiliki jumlah muatan yang terbatas dan homogenitas dalam matriks hydrogel. Oleh karena itu, hidrogel harus disesuaikan untuk dapat menghantarkan senyawa hidrofobik. Terdapat dua pendekatan utama untuk meningkatkan kompatibilitas hidrogel dengan senyawa hidrofobik adalah pengenalan molekul yang mampu membentuk kompleks inklusi (penggunaan siklodekstrin) dan/atau penggabungan bagian hidrofobik dalam struktur hydrogel (Narayanaswamy & Torchilin, 2019)

Whey protein merupakan salah satu protein yang dikenal karena kemampuannya untuk membentuk hydrogel dan banyak digunakan dalam

produk makanan sebagai bahan tambahan karena sifat pengemulsi, pengental, dan gelasinya yang baik (Gunasekaran et al., 2007; Zhong et al., 2021). Whey protein mengandung laktoglobulin ( $\beta$ -Lg, 50%), -laktalbumin ( $\alpha$ -La, 20%), imunoglobulin, albumin serum sapi, pepton protease dan protein minor lainnya. b-Lactoglobulin (BLG) adalah komponen protein whey utama yang dapat membentuk gel. Dalam pengembangan obat, gel protein whey dapat digunakan sebagai hidrogel sensitif pH untuk pengiriman terkontrol zat aktif biologis (Ilomuanya et al., 2021). Dalam dekade terakhir, hydrogel yang dibuat menggunakan whey protein menunjukkan sifat hydrogel yang sangat baik termasuk biokompatibilitas, biodegradabilitas dan tidak toksik. Hidrogel berbasis protein whey telah digunakan dalam enkapsulasi molekul bioaktif dan obat (Owonubi et al., 2018). Selain itu, mikropartikel terdiri yang merupakan biopolimer telah digunakan sebagai pembawa untuk untuk obat dengan pelepasan terkontrol. Pengikatan biopolimer whey protein dengan obat yang hidrofobik dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi obat (Farooq et al., 2019). Liu et al menggunakan whey protein untuk enkapsulasi kurkumin dengan teknologi spray-drying untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas dari kurkumin (Z. Liu et al., 2020).

## G. MONOGRAFI BAHAN

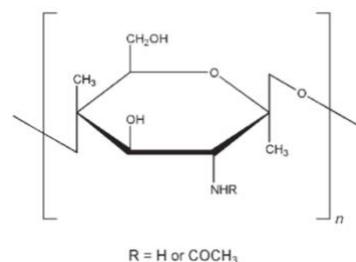
### 1. Whey Protein

Isolat protein whey (WPI) berasal dari susu, yang memiliki dua kandungan protein penting ( $\beta$ -laktoglobulin dan  $\alpha$ -laktalbumin), yang merupakan 65% dari total berat protein whey. Protein whey adalah struktur globular dengan komponen utama seperti  $\beta$ -laktoglobulin (35%-65%) dan  $\alpha$ -laktalbumin (12%-25%). WPI (90% protein) dan whey protein hydrolysate (WPH) merupakan komponen esensial dari whey protein. Whey protein merupakan gabungan dari protein globular yang memiliki berbagai komposisi dan sifat fungsional. Sifat fungsional dari protein ini secara luas dikendalikan oleh WPI dan juga digunakan untuk penghantaran obat.  $\beta$ -laktoglobulin adalah protein globular yang dominan pada WPI. Berat molekul  $\beta$ -laktoglobulin adalah 18,4 kDa dengan titik isoelektrik 5,2. Setiap monomer terdiri dari 162 asam amino termasuk satu sistein bebas dan dua jembatan disulfida. Protein ini bersifat amfifilik mirip dengan surfaktan konvensional lainnya. Asam amino dan ikatan disulfida terkubur dalam struktur protein, secara langsung terkait dengan efek WPI. Denaturasi ikatan nonpolar dan disulfida di dalam protein merupakan penentu utama peningkatan adsorpsi pada permukaan obat (Farooq et al., 2019).

Dalam beberapa dekade terakhir, penghantaran obat berdasarkan mikropartikel yang terdiri dari biopolimer telah digunakan sebagai pembawa untuk pelepasan terkontrol. Pengikatan biopolimer protein whey dengan molekul bioaktif hidrofobik dan amfifilik yang berbeda untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi telah dilaporkan. Mikropartikel berbasis WPI telah

mendapatkan reputasi yang baik sebagai sistem penghantaran inovatif yang meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas bagian obat. Liu et al menggunakan WPI untuk enkapsulasi kurkumin dengan teknologi pengeringan semprot untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas kurkumin. Sifat antioksidan dari mikropartikel yang terbentuk ini diselidiki dengan uji DPPH dan dibandingkan dengan WPI murni sebagai kontrol referensi. Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa mikropartikel kurkumin mencapai sifat antioksidan yang lebih tinggi, kelarutan yang lebih baik, dan bioavailabilitas dibandingkan dengan kurkumin murni (Z. Liu et al., 2020).

## 2. Kitosan



**Gambar 5. Struktur Kimia Kitosan**

Kitosan berbentuk serbuk tidak berbau dan berwarna putih atau putih krem. Kitosan merupakan produk deasetilasi parsial kitin yang terdiri dari kopolimer glukosamin dan N-asetilglukosamin. Kitosan adalah kitin yang cukup terdeasetilasi untuk membentuk garam amina yang larut. Derajat deasetilasi yang diperlukan untuk mendapatkan produk larut harus lebih besar dari 80-85%. Kitosan termasuk poliamina kationik dengan kerapatan muatan tinggi pada pH <6,5 sehingga melekat pada permukaan bermuatan negatif dan mengkhelat ion logam. Sifat kitosan berkaitan dengan sifat

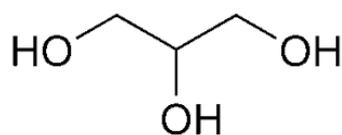
polielektrolit dan karbohidrat polimernya. Adanya sejumlah gugus amino memungkinkan kitosan bereaksi secara kimia dengan sistem anionik, yang mengakibatkan perubahan sifat fisikokimia kombinasi tersebut.

Kitosan memiliki kelarutan sedikit larut dalam air, praktis tidak larut dalam etanol (95%), pelarut organik lainnya, dan larutan netral atau alkali pada pH di atas sekitar 6,5. Kitosan mudah larut dalam larutan encer dan pekat dari sebagian besar asam organik dan sampai batas tertentu dalam asam anorganik mineral (kecuali asam fosfat dan asam sulfat) (Rowe, 2012).

### 3. DMDM Hidantoin

Dimetilol Dimetil Hidantoin (DMDM Hidantoin) merupakan pengawet yang dapat digunakan dalam produk kosmetik dengan konsentrasi hingga 1%. DMDM hidantoin berwujud kristal putih yang kurang berbau dan memiliki bobot molekul 188,19 gram/mol (Liebert, 1998). DMDM hidantoin memiliki kemampuan sebagai agen antimikroba yang bersifat spektrum luas sehingga efektif dalam melawan kapang, khamir, bakteri Gram positif dan Gram negatif (Liebert, 1998).

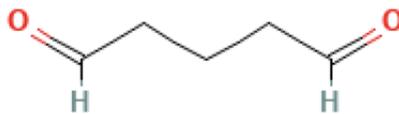
### 4. Gliserin



Gambar 6. Struktur Kimia Gliserin

Gliserin digunakan dalam berbagai formulasi farmasi termasuk sediaan oral, oftalmik, topikal, dan parenteral. Dalam formulasi farmasi topikal dan kosmetik, gliserin digunakan terutama untuk sifat humektan dan emoliennya dengan konsentrasi <30%. Gliserin juga digunakan dalam gel dan juga sebagai aditif dalam aplikasi tambalan. Gliserin bersifat higroskopis, tidak rentan terhadap oksidasi dalam kondisi penyimpanan ruang, tetapi terurai pada pemanasan. Campuran gliserin dengan air, etanol (95%), dan propilen glikol stabil secara kimiawi. Perubahan warna gliserin menjadi hitam terjadi dengan adanya cahaya, atau pada kontak dengan seng oksida atau bismut nitrat basa (Rowe, 2012).

## 5. Glutaraldehyde



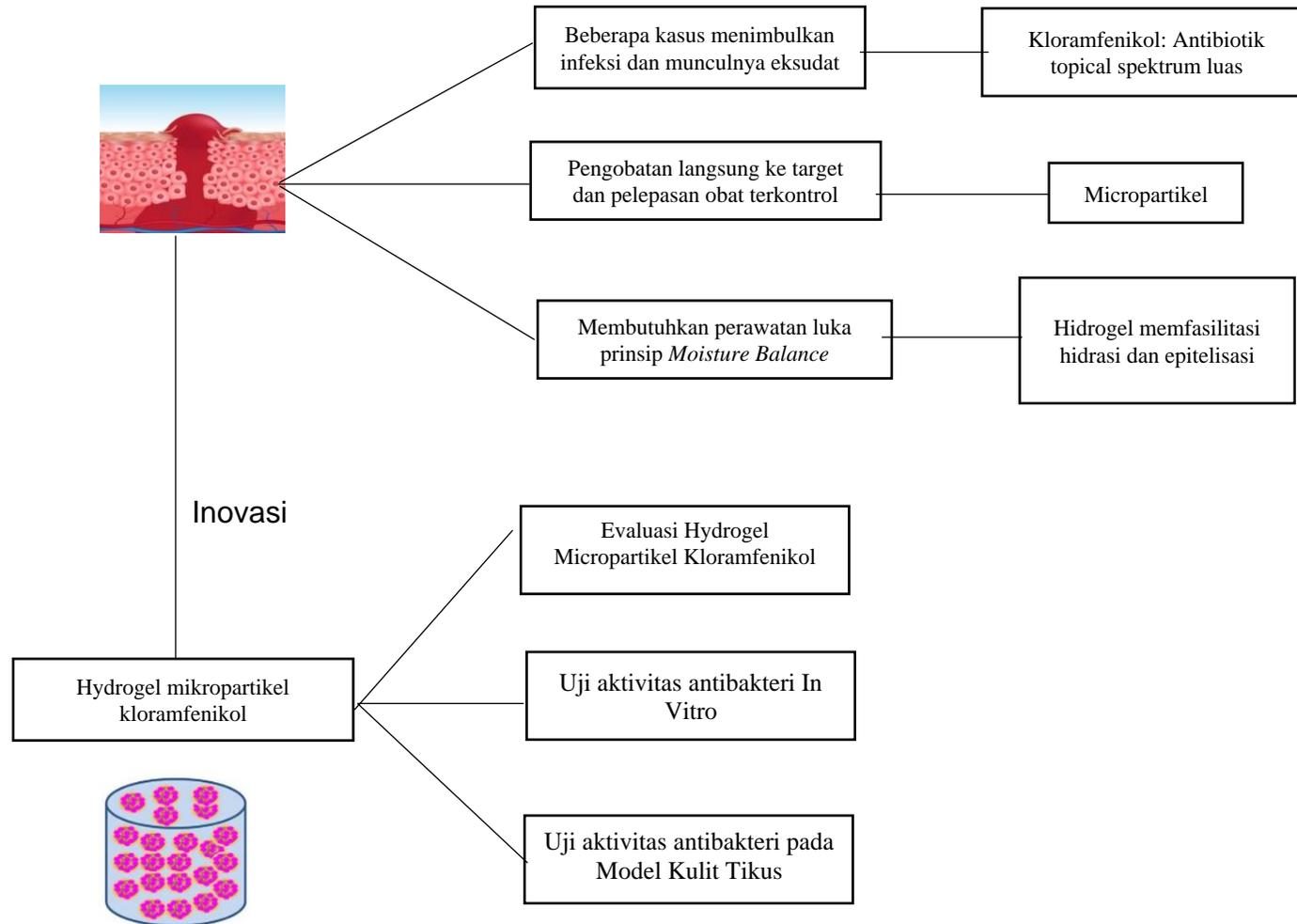
**Gambar 7. Glutaraldehyde (Pubchem.com)**

Larutan glutaraldehyd memiliki karakteristik berupa cairan berwarna kuning muda yang dapat bercampur dengan air. Glutaraldehyde memiliki titik leleh kurang dari 20 °F (USCG, 1999) dan kelarutan lebih besar dari atau sama dengan 100 mg/mL pada 72° F (NTP, 1992).

Glutaraldehyd (GA) telah digunakan secara luas sebagai agen pengikat silang untuk aplikasi biomedis seperti imobilisasi enzim dan sel serta sintesis hidrogel. GA adalah dialdehida yang gugus aldehydanya sangat reaktif dan dapat membentuk ikatan kovalen dengan gugus fungsi

seperti amina, tiol, fenol, hidroksil, dan imidazol. GA adalah agen pengikat silang yang paling umum digunakan karena efektivitasnya dalam stabilisasi biomaterial, murah, dan dalam bentuk larutan dapat secara efektif menghubungkan jaringan kolagen.

### H. Kerangka Teori



## I. Kerangka Konsep

