

SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI ASAM OLEAT TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK, KEMAMPUAN PENETRASI DAN RETENSI MIKROPARTIKEL DOKSISIKLIN DALAM SEDIAAN GEL

THE INFLUENCE OF OLEIC ACID CONCENTRATION ON PHYSICAL CHARACTERISTICS, PENETRATION AND RETENTION ABILITIES OF DOXYCYCLINE MICROPARTICLES IN GEL

Disusun dan diajukan oleh

WINDY WINALDA OKTAVIANI

N011171512



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

**PENGARUH KONSENTRASI ASAM OLEAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK, KEMAMPUAN PENETRASI DAN RETENSI
MIKROPARTIKEL DOKSISIKLIN DALAM SEDIAAN GEL**

**THE INFLUENCE OF OLEIC ACID CONCENTRATION ON PHYSICAL
CHARACTERISTICS, PENETRATION AND RETENTION ABILITIES OF
DOXYCYCLINE MICROPARTICLES IN GEL**

SKRIPSI

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

WINDY WINALDA OKTAVIANI

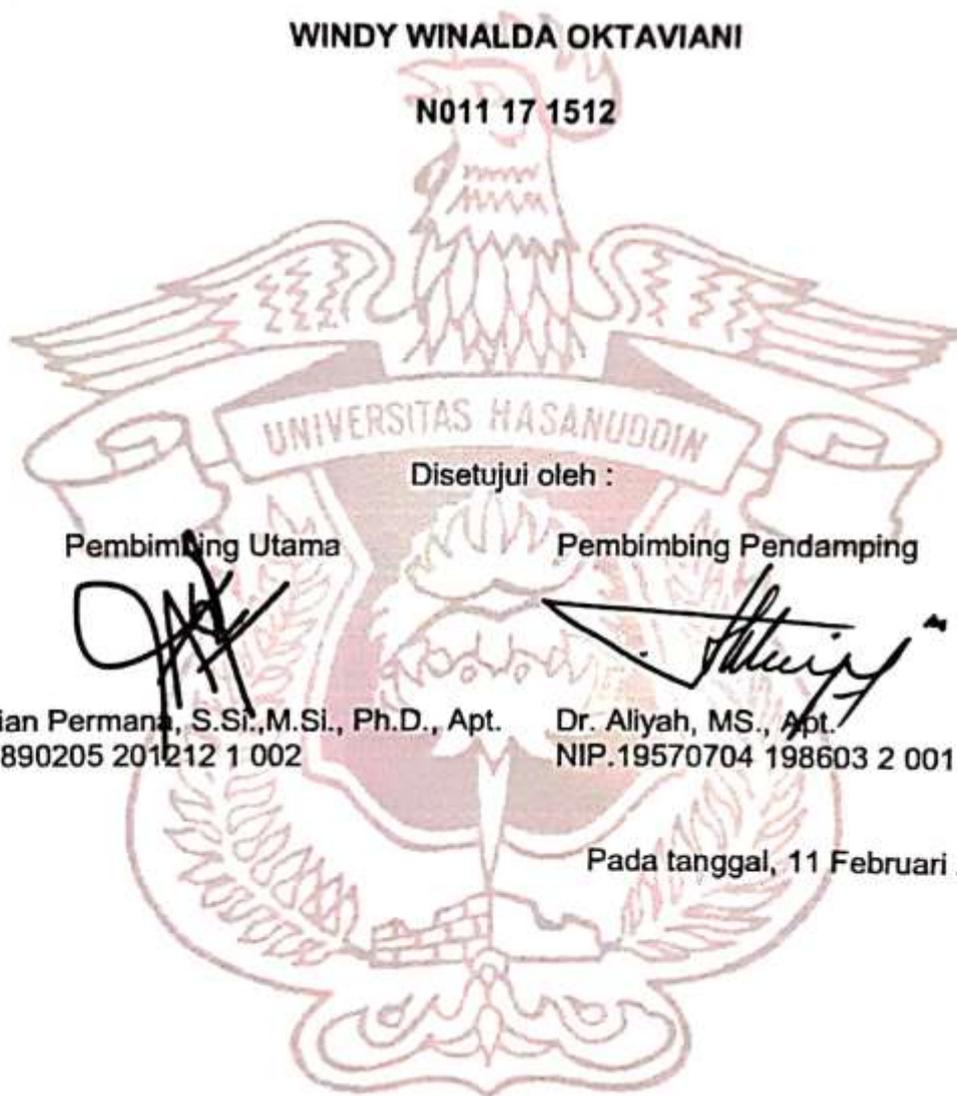
N011 17 1512

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

**PENGARUH KONSENTRASI ASAM OLEAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK, KEMAMPUAN PENETRASI DAN RETENSI
MIKROPARTIKEL DOKSISIKLIN DALAM SEDIAAN GEL**

WINDY WINALDA OKTAVIANI

N011 17 1512



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

Dr. Aliyah, MS., Apt.
NIP.19570704 198603 2 001

Pada tanggal, 11 Februari 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI ASAM OLEAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK, KEMAMPUAN PENETRASI DAN RETENSI
MIKROPARTIKEL DOKSISIKLIN DALAM SEDIAAN GEL**

Disusun dan diajukan oleh

**WINDY WINALDA OKTAVIANI
N011 17 1512**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 11 02 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

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

Pembimbing Pendamping,

Dr. Aliyah, MS., Apt.
NIP. 19570704 198603 2 001



Program Studi,

Firzan Wainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Windy Winalda Oktaviani
NIM : N011171512
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Pengaruh Konsentrasi Asam Oleat Terhadap Karakteristik Fisik, Kemampuan Penetrasi dan Retensi Mikropartikel Doksisisiklin Dalam Sediaan 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, 11 Februari 2021

Yang Menyatakan



Windy Winalda Oktaviani

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah swt 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 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, memberikan bimbingan, arahan, dorongan, dan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Aliyah, MS., Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan, arahan, dan pelajaran berharga yang telah diberikan kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini.
3. Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. dan Prof.Dr.rer-nat. Marianti A. Manggau, 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 atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.

5. Bapak Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat dan arahan kepada penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi.
6. Orang tua tercinta, yang selama ini telah membantu penulis dalam bentuk perhatian, kasih sayang, semangat, serta doa yang tidak henti-hentinya mengalir demi kelancaran dan kesuksesan penulis dalam menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi, kakak tercinta Yuwaninda Mega Septiani dan Adik tercinta Muhammad Lambang yang telah memberi dukungan dan perhatian kepada penulis.
7. Seluruh Asisten Laboratorium Farmasetika dan Laboran Farnasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin ibu Sumiati, S.Si. atas segala bantuan, diskusi-diskusi yang telah diberikan dalam pelaksanaan penelitian skripsi ini.
8. Teman-teman BANANA squad, Arini Putri Erdiana, Kadek Saka Dwipayanti, Nur Islamiah Syahrir, Khansa, Indhira Azhari Gazali, Rahmatillah Tamrin, Muh. Rezky Pratama, dan Hasriandi yang telah memberikan semangat, serta dukungan kepada penulis dalam menyusun skripsi ini.
9. Teman-teman dekat Bogor dan Bekasi Squad, Laila Eka Rahmatika, Mohammad Subhan, Ayu Puspita Dewanti, Dinda Nurul Pritania, Puput Chaerunnisa, dan Resti Antari Jaya yang telah memberikan semangat, serta dukungan kepada penulis dalam menyusun skripsi ini.

10. Teman-teman *DDS Research Group*, terutama Kak Irma Nurfadilla Tuany, Arini Putri Erdiana, Patricia Layadi, dan Muhammad Rezky Pratama yang selalu memberikan ilmu, bantuan, dan semangat kepada penulis dalam menyusun skripsi.
11. Teman-teman terdekat penulis dan teman seperjuangan angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRIDIUM), yang telah memberikan banyak dukungan, semangat, dan pengalaman berharga yang tidak terlupakan terutama dalam kepanitiaan dan lomba akademik, serta membantu dalam mengukir kisah selama kuliah baik di dalam kelas maupun di laboratorium.
12. UKM CRITIS atas segala pelajaran dan pengalaman berorganisasi yang telah diberikan kepada penulis.
13. 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, khususnya ilmu farmasi. Aamiin.

Makassar, 11 februari 2021

Windy Winalda Oktaviani

ABSTRAK

WINDY WINALDA OKTAVIANI. Pengaruh Konsentrasi Asam Oleat Terhadap Karakteristik Fisik, Kemampuan Penetrasi dan Retensi Mikropartikel Doksisisiklin Dalam Sediaan Gel (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Aliyah).

Gel merupakan salah satu sediaan topikal yang dapat digunakan dalam infeksi kulit akibat bakteri. Doksisisiklin hidroklorida (DOX) merupakan salah satu antibiotik yang efektif terhadap bakteri penyebab infeksi kulit. Salah satu kekurangan sediaan gel yaitu memiliki kemampuan penetrasi obat yang buruk ke dalam lapisan kulit, sehingga diperlukan suatu senyawa peningkat penetrasi asam oleat (AO) untuk meningkatkan kemampuan obat dalam menembus kulit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi AO terhadap karakteristik fisik, kemampuan daya penetrasi, dan kemampuan retensi doksisisiklin dalam sediaan gel, serta menentukan formula terbaik. Pada penelitian ini dibuat 5 formula gel dengan konsentrasi AO yang berbeda, yaitu F1 (0%), F2 (2,5%), F3 (5%), F4 (7,5%) dan F5 (10%). Terhadap sediaan gel dilakukan evaluasi meliputi uji organoleptis, homogenitas, pengukuran pH, viskositas, daya sebar, uji daya penetrasi dan retensi secara *ex vivo*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi AO sebagai peningkat penetrasi mempengaruhi karakteristik fisik, kemampuan daya penetrasi, serta kemampuan retensi sediaan gel. Hasil uji karakteristik fisik memperlihatkan sediaan gel berwarna putih kekuningan, berbau khas dan homogen, dengan pH yang memenuhi syarat pH kulit. Untuk viskositas memperlihatkan semakin tinggi konsentrasi AO, semakin meningkat viskositasnya, demikian pula dengan hasil uji penetrasi, sedangkan daya sebar gel berbanding terbalik dengan viskositas. Adapun hasil uji retensi menunjukkan F4 dengan konsentrasi AO 7,5% merupakan formula terbaik dibandingkan formula lainnya dengan nilai pH 5,73, viskositas 42.233,33 cPs, daya sebar 4,88 cm, serta profil pelepasan DOX yang paling baik dengan DOX yang terpenetrasi 304,66 µg dan terdeposisi 1236,46 µg.

Kata Kunci : Asam oleat, Gel, Mikropartikel doksisisiklin, Peningkat penetrasi

ABSTRACT

WINDY WINALDA OKTAVIANI. The Influence of Oleic Acid Concentration On Physical Characteristics, Penetration and Retention Abilities of Doxycycline Microparticles In Gel (Supervised by Andi Dian Permana and Aliyah).

Gel is a topical preparation that can be used in bacterial skin infections. Doxycycline hyclate (DOX) is one of the antibiotics that is effective against bacteria that cause skin infections. One of the disadvantages of gel preparations is that they have a poor ability to penetrate the drug into the skin layer, thus that an oleic acid (AO) penetration enhancer compound is needed to increase the ability of the drug to penetrate the skin. This study aimed to determine the effect of variations in the concentration of skin penetration enhancers, namely AO on physical characteristics, penetration and retention abilities of doxycycline in gel, and determine the best formula. In this study, gels were prepared with 5 different AO concentrations, namely F1 (0%), F2 (2,5%), F3 (5%), F4 (7,5%) and F5 (10%). Evaluation of the gel preparation included organoleptic test, homogeneity, pH measurement, viscosity, spreadability, penetration and retention tests by *ex vivo*. The results showed that the variation in the concentration of OA as a penetration enhancer affected the physical characteristics, the ability to penetrate and retention ability of the gel preparations. The results of the physical characteristics test resulted in a yellow gel preparation, distinctive odor and homogeneous, with a pH that matches the pH requirements of the skin. For viscosity, it shows that the higher the AO concentration, thus the higher the viscosity, as well as the results of the penetration test, while the spreadability of the gel is inversely proportional to the viscosity. The retention test results showed that F4 with an AO concentration of 7.5% was the best formula compared to other formulas with a pH value of 5,73, viscosity 42.233,33 cPs, spreadability 4,88 cm, and the best DOX release profile with penetrated DOX 304,66 µg and deposited 1236,46 µg.

Keywords : Oleic acid, Gel, Doxycycline microparticles, *Penetration enhancer*

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3. Tujuan Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1. Anatomi dan Fisiologi Kulit	7
II.2. Jalur Penetrasi Melalui Kulit	9
II.3. Uraian Infeksi Kulit Akibat Bakteri	11
II.4. Uraian Sediaan Gel	12
II.5. Uraian Dosisiklin Hiklat	13
II.6. Uraian Asam Oleat Sebagai Peningkat Penetrasi	14
II.7. Uraian Mikropartikel	15
II.8. Uraian Bahan	16

BAB III METODE PENELITIAN	19
III.1. Alat dan Bahan	19
III.2. Cara Kerja	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	27
IV.1. Evaluasi Karakteristik Fisik Sediaan Gel Doksisisiklin Hiklat	28
IV.2. Uji Daya Penetrasi	38
IV.3. Kemampuan Retensi Gel Mikropartikel Doksisisiklin Hiklat	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	46
V.1. Kesimpulan	46
V.2. Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	52

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rancangan formula gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	20
2. Rata - rata hasil pengujian pH sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	31
3. Rata - rata hasil pengukuran viskositas sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	33
4. Rata - rata hasil pengukuran daya sebar sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	35
5. Hasil uji daya penetrasi sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	38
6. Rata - rata hasil uji retensi sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	43
7. Tabel kurva baku	53
8. Hasil pengukuran pH sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	54
9. Hasil pengukuran viskositas sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	54
10. Hasil pengukuran daya sebar sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	55
11. Hasil pengukuran serapan uji daya penetrasi F1	56
12. Hasil pengukuran serapan uji daya penetrasi F2	57
13. Hasil pengukuran serapan uji daya penetrasi F3	58
14. Hasil pengukuran serapan uji daya penetrasi F4	59
15. Hasil pengukuran serapan uji daya penetrasi F5	60
16. Hasil uji retensi sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	63

17. Hasil fluks penetrasi F1	64
18. Hasil fluks penetrasi F2	65
19. Hasil fluks penetrasi F3	66
20. Hasil fluks penetrasi F4	67
21. Hasil fluks penetrasi F5	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi kulit	9
2. Jalur penetrasi melalui kulit	10
3. Struktur doksisisiklin hiklat	13
4. Struktur NaCMC	16
5. Struktur DMDM hidantoin	17
6. Struktur Gliserin	18
7. Alat sel difusi <i>Franz</i>	24
8. Basis gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	28
9. Sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	29
10. Uji homogenitas sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	30
11. Histogram hasil pengujian pH sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	31
12. Histogram hasil pengukuran viskositas sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	33
13. Histogram hasil pengukuran daya sebar sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	36
14. Kurva uji daya penetrasi sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	39
15. Histogram fluks penetrasi gel mikropartikel doksisisiklin hiklat per luas area	40
16. Histogram uji retensi sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat	43
17. Panjang gelombang maksimum doksisisiklin hiklat	53

18. Kurva baku doksisisiklin hiklat	53
19. Pengukuran viskositas	84
20. Pengukuran pH	84
21. Alat difusi sel Franz	84

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja Penelitian	52
2. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	53
3. Kurva Baku Doksisisiklin Hiklat	53
4. Hasil Uji pH	54
5. Hasil Pengukuran Viskositas	54
6. Hasil Pengukuran Daya Sebar	55
7. Uji Daya dan Kecepatan Penetrasi	56
8. Uji Retensi Gel Mikropartikel Doksisisiklin	63
9. Hasil Fluks Penetrasi Gel Mikropartikel Doksisisiklin	64
10. Data Hasil Analisis Statistika	69
11. Gambar Penelitian	84

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kulit merupakan proteksi pertama tubuh yang memiliki fungsi pelindung dan homeostatis bagi tubuh, termasuk perlindungan dari rangsangan eksternal seperti bahan kimia, mikroba, kerusakan termal, dan radiasi (Smith *et al.*, 2020). Kulit juga merupakan barier fisik pertama tubuh terhadap bakteri yang menyebabkan infeksi, yaitu penyakit yang disebabkan oleh masuk dan berkembang biaknya mikroorganisme seperti bakteri, fungi, parasit serta virus yang menyebabkan kerusakan pada kulit dengan menimbulkan berbagai gejala dan tanda klinis (Chiller *et al.*, 2001). Infeksi dipicu karena adanya mikroorganisme yang dapat menembus lapisan-lapisan kulit hingga lebih dalam dari dermis yang akan mengakibatkan kerusakan jaringan dan memicu respon peradangan. Infeksi akibat bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan penyebab yang paling umum dari infeksi luka kronis dan jaringan lunak. Ektima merupakan suatu pioderma ulseratif kulit yang umumnya disebabkan oleh *Streptococcus β-hemolyticus* atau *Staphylococcus aureus* ataupun kombinasi dari keduanya yang ditandai oleh erosi atau ulserasi krusta yang sangat padat. Ektima sering disebut sebagai impetigo yang tidak diobati sehingga, dapat menembus epidermis dan mengenai kulit bagian dermis, menghasilkan suatu ulkus berkusta yang dangkal.

Dalam perawatan dan penyembuhannya antimikroba topikal sering digunakan untuk infeksi luka akibat bakteri. Perawatan secara topikal memberikan aktivitas antimikroba pada sumber infeksi dan memiliki lebih sedikit efek samping pada sistemik (Smith *et al.*, 2020). Antibiotik merupakan terapi pengobatan yang digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Salah satu antibiotik yang digunakan dalam penyembuhan infeksi kulit adalah doksisisiklin hikat. Doksisisiklin hikat secara reversibel terikat pada subunit ribosom 30S yang mencegah pembentukan rantai peptida asam amino untuk menghambat sintesis protein, memiliki spektrum antibakteri yang luas, dan doksisisiklin efektif terhadap *S. aureus* dan *P.aeruginosa* (Borse *et al.*, 2020). Dalam penelitian Borse *et al.*, (2020), doksisisiklin hikat menunjukkan zona hambat antara $13,66 \pm 1,69$ mm hingga $32,00 \pm 1,63$ mm terhadap *S.aureus*.

Pemberian doksisisiklin hikat secara oral dapat menghasilkan efek samping seperti sakit perut, sariawan, sulit buang air kecil, iritasi gastrointestinal dan efek samping lainnya, sedangkan pemberian antibiotik secara topikal dapat meminimalkan efek samping tersebut sehingga dapat membatasi potensi penyerapan antibiotik ke sistemik, mengurangi adanya resistensi antibiotik, dan melewati *first pass effect* (Smith *et al.*, 2020), namun pemberian obat secara topikal biasanya terbatas pada molekul obat tertentu, karena adanya fungsi penghalang kulit pada lapisan terluar kulit yaitu stratum korneum (SC) yang umumnya hanya memungkinkan permeasi molekul dengan bobot molekul kurang dari 500 Dalton, koefisien

partisi antara 1 dan 3, dan titik leleh kurang dari 250 °C, sehingga mengurangi konsentrasi obat pada kulit yang terinfeksi (Kim *et al.*, 2019).

Salah satu sediaan topikal yaitu gel, telah dilaporkan memiliki aktivitas penetrasi obat yang buruk ke dalam lapisan kulit (Permana *et al.*, 2020). Selain itu, keberhasilan sistem penghantaran obat tergantung pada konsentrasi obat untuk mempertahankan efek terapeutiknya (Prakash *et al.*, 2016). Agar obat menjadi agen topikal yang efektif, obat harus berpenetrasi ke dalam kulit sesegera mungkin. Ini merupakan salah satu tantangan dalam sistem penghantaran obat melalui kulit. Stratum korneum merupakan lapisan kulit terluar dan dianggap sebagai penghambat utama dalam penyerapan obat di kulit (Nandini *et al.*, 2009), sehingga diperlukan senyawa peningkat penetrasi yang meningkatkan permeabilitas dari stratum korneum.

Asam oleat (AO) merupakan asam lemak tak jenuh dan diketahui dapat meningkatkan penetrasi obat melalui kulit. Menurut penelitian Thakur *et al.*, (2003) dengan melihat pengaruh AO sebagai senyawa peningkat penetrasi dalam gel fluconazole menunjukkan persentase obat mengalami peningkatan permeabilitas obat secara signifikan pada jam ke-6 seiring dengan meningkatnya konsentrasi AO dan demikian pula penelitian ini akan melihat pengaruh asam oleat terhadap kemampuan daya penetrasi dalam sediaan gel yang mengandung mikropartikel doksisisiklin hiklat. Asam oleat ini bekerja dengan menguraikan lipid domain interseluler stratum korneum yang sangat padat (Prakash *et al.*, 2016). Namun, ketika telah mencapai

lapisan dermal, doksisisiklin memiliki kemampuan retensi yang rendah sehingga, doksisisiklin dapat segera meninggalkan dermis dan masuk ke dalam sistemik. Oleh karena itu, telah dilakukan formulasi dan sistem penghantaran obat untuk meningkatkan kemampuan retensi obat tanpa mengarah ke sirkulasi sistemik.

Salah satu pengembangan sistem penghantaran obat tersebut adalah mikropartikel. Mikropartikel telah diteliti sebagai sistem penghantaran obat untuk pelepasan terkontrol (Lengyel *et al.*, 2019). Mikropartikel dapat didefinisikan seperti partikel bola yang umumnya berukuran 1 – 1000 μm , terdiri atas campuran suatu senyawa aktif dan bahan baku yang dikelilingi oleh suatu penyalut atau menempel ke dalam suatu struktur matriks (Campos *et al.*, 2013). Menurut penelitian Permana *et al.*, (2020) penggunaan polimer PLGA *Poly(lactic-co-glycolic acid)* dapat mempertahankan agen antimikroba yang spesifik terhadap lokasi yang terinfeksi saja, sehingga mengurangi efek samping yang tidak diinginkan untuk mengarah ke sistemik. PLGA juga memiliki beberapa keuntungan degradasi yang baik dalam kondisi fisiologis dan pelepasan obat secara berkelanjutan. Menurut Permana *et al.*, (2020) doksisisiklin yang diformulasikan ke dalam mikropartikel PLGA dapat mengontrol pelepasan doksisisiklin jika dibandingkan dengan doksisisiklin murni, sehingga dikembangkan mikropartikel doksisisiklin ke dalam sediaan topikal yaitu gel.

Gel merupakan sediaan semi padat yang mengandung sistem dua komponen yang terdiri atas suspensi yang dibuat dari partikel anorganik

yang kecil atau molekul organik yang besar dan terpenetrasi oleh suatu cairan. Sediaan gel mengandung basis gel yang bisa bersifat hidrofilik ataupun hidrofobik (Ahmed *and* Ali, 2016). *Carboxymethylcellulose sodium* atau NaCMC adalah salah satu *gelling agent* yang digunakan dalam sediaan gel dalam konsentrasi antara 1 – 5% dan merupakan turunan selulosa yang larut dalam air dengan sifat bioadhesif yang sangat baik, biodegradabilitas, biokompatibilitas dan tidak beracun (Mishra *and* Tripathi, 2013). Diketahui juga bahwa NaCMC adalah suatu polielektrolit yang memiliki variasi kekuatan ionik, sensitivitas terhadap pH, sangat mudah untuk membentuk gel karena memiliki sebagian besar gugus hidroksil dan dapat meningkatkan muatan elektrostatisnya dalam jaringan, yang memiliki efek ganda pada kemampuannya membentuk gel (Akalin *and* Pulat, 2018). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memformulasi gel mikropartikel PLGA yang mengandung doksisisiklin hiklat dengan variasi konsentrasi asam oleat terhadap pengaruh kemampuan penetrasi dan retensi obat dikulit.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas permasalahan yang timbul yaitu :

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi *skin penetration enhancer* yaitu asam oleat terhadap karakteristik fisik gel mikropartikel doksisisiklin hiklat
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi asam oleat dalam sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat terhadap kemampuan daya penetrasinya secara *ex vivo*.

3. Bagaimana pengaruh sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat terhadap kemampuan retensinya.
4. Formula mana yang memberikan hasil terbaik dari gel mikropartikel doksisisiklin hiklat.

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini yaitu :

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi *skin penetration enhancer* yaitu asam oleat terhadap karakteristik fisik gel mikropartikel doksisisiklin hiklat.
2. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi asam oleat dalam sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat terhadap kemampuan daya penetrasinya secara *ex vivo*.
3. Untuk mengetahui pengaruh sediaan gel mikropartikel doksisisiklin hiklat terhadap kemampuan retensinya.
4. Menentukan formula terbaik dari gel mikropartikel doksisisiklin hiklat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

Kulit adalah organ terbesar dari tubuh manusia, sekitar 10% dari massa tubuh dan meliputi hampir 2 m² dari luas permukaan tubuh. Komponen penyusunnya yaitu air, lipid, protein, dan mineral. Kulit mempunyai fungsi pelindung dari rangsangan berbahaya eksternal seperti bahan kimia, mikroba, kerusakan termal, dan mengatur homeostatis tubuh. Kulit memiliki struktur multi-layer yang memungkinkan adanya batas interaksi partisi fisik antara tubuh dan lingkungan dengan adanya antarmuka pada kulit. Kulit sangat selektif terhadap zat yang masuk atau keluar dari tubuh, sehingga menjadi tantangan untuk penghantaran obat melintasi kulit ke dalam tubuh, karena molekul obat cenderung kurang terabsorpsi karena memiliki permeasi kulit yang rendah (Dragicevic *and* Maibach, 2015; Muehlbaue *and* McGrowan, 2011).

a. Lapisan Epidermis

Epidermis adalah lapisan kulit terluar dengan ketebalan rata-rata 0,2 mm. Epidermis juga merupakan struktur bertingkat yang akan terus memperbaharui diri, pada lapisan ini sebagian besar tersusun atas keratinosit sekitar 95% dari total sel. Lapisan epidermis dibagi menjadi 5 lapisan dari luar ke dalam yaitu stratum korneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale (Yagi *and* Yonei, 2018).

Stratum korneum merupakan lapisan terluar dari epidermis. Lapisan ini memiliki tebal sekitar 10 - 20 μm yang tersusun atas keratin dan lipid. Lapisan ini memiliki fungsi memberikan perlindungan mekanik pada kulit dan organ-organ internal seperti otot, saraf, pembuluh darah dari cedera eksternal, mencegah terjadinya *transpidermal water loss* (TEWL), dan berfungsi sebagai penghalang terhadap serangan mikroorganisme. Stratum korneum memiliki peranan penting dalam difusi suatu senyawa yaitu sebagai jalur utama dalam permeasi kulit. Sifat-sifat struktural yang dimiliki oleh stratum korneum ini dianggap sebagai penghambat utama dalam penyerapan obat dikulit, karena lapisan ini diperkaya oleh suatu matriks domain lipid ekstraseluler. Data empiris menunjukkan bahwa penetrasi kulit terutama melalui matriks ekstraseluler dengan adanya bahan kimia dapat mengganggu struktur lipid stratum korneum dan akan meningkatkan permeasi kulit dengan ditandai berkurangnya fungsi lapisan kulit setelah ekstraksi lipid pada lapisan stratum korneum (Muehlbaue *and* McGowan, 2011; Yagi *and* Yonei, 2018).

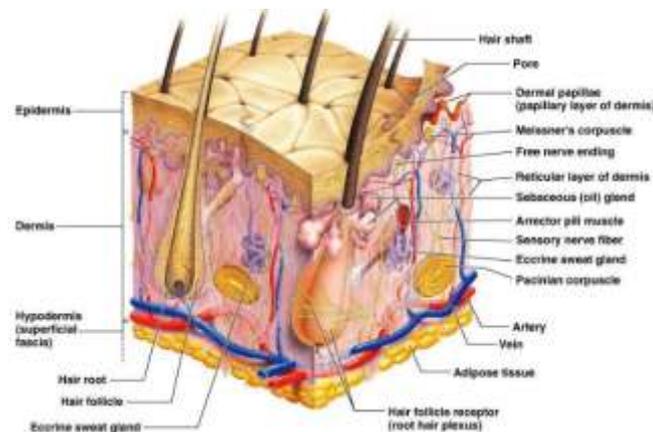
b. Lapisan Dermis

Lapisan dermis memiliki ketebalan 2,0 - 3,0 mm yang terletak di bawah epidermis dan dipisahkan oleh dermis dan lapisan subkutan. Dermis memberikan fungsi elastisitas dan kekuatan pada kulit. Secara anatomis dermis dapat dibagi lagi menjadi dermis papiler atas dan dermis retikular bawah, yang dapat dibedakan secara mikroskopis satu sama lain dengan

memiliki serat kolagen yang lebih tipis pada dermis papiler (Dragicevic *and* Maibach, 2015).

c. Lapisan Subkutan

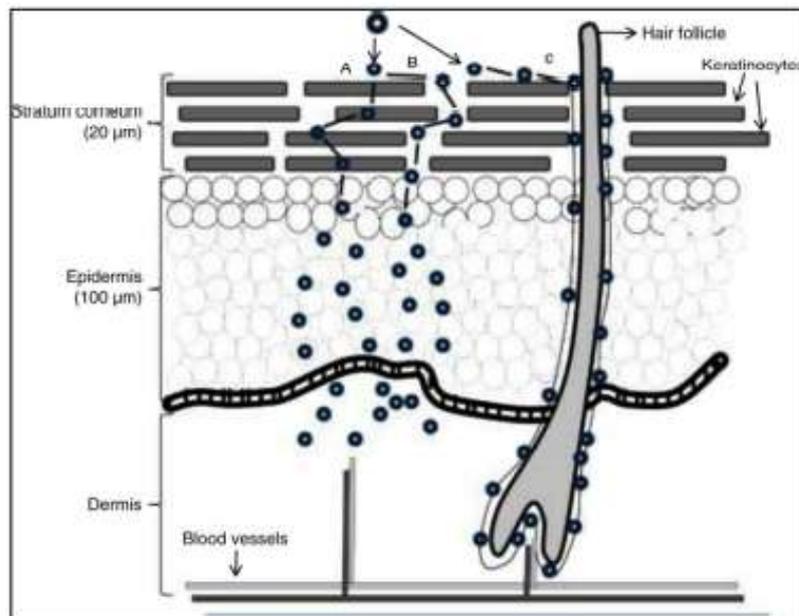
Lapisan subkutan adalah lapisan lemak yang terletak di bawah dermis. Fungsi jaringan lemak subkutan adalah untuk melindungi tubuh dari panas atau dingin udara luar, sebagai bantalan untuk menghindari guncangan dan memiliki peran penyimpanan energi, di mana lemak disimpan dalam sel-sel adiposa dari jaringan subkutan (Yagi *and* Yonei, 2018).



Gambar 1. Anatomi kulit (Patil *et al.*, 2019)

II.2 Jalur Penetrasi Melalui Kulit

Stratum korneum yang terdapat pada lapisan epidermis merupakan penghambat utama pada sistem penghantaran obat melalui kulit. Terdapat 2 rute dalam penetrasi obat ke dalam kulit dengan cara difusi yaitu penetrasi transdermal dan transappendageal (Swarbrick, 2007) :



Gambar 2. Jalur penetrasi melalui kulit (Lane, 2013)

a. Penetrasi Transepidermal

Merupakan difusi obat menembus stratum korneum, terdiri atas rute transseluler dan rute intraseluler. Rute transseluler yaitu obat melewati kulit dengan menembus secara langsung pada lapisan lipid stratum korneum dan sitoplasma dari keranosit yang mati. Molekul obat yang melewati rute ini harus memiliki kemampuan untuk dapat melewati bagian lipofilik maupun hidrofilik dari struktur kulit. Pada rute interseluler, transpor molekul obat terjadi diantara sel-sel korneosit. Obat-obatan yang bersifat hidrofilik akan berpenetrasi ke dalam stratum korneum melalui rute transeluler sedangkan obat yang bersiofat lipofilik melalui jalur intraseluler

b. Penetrasi Transapendageal

Penetrasi melalui rute transapendageal adalah jalur masuknya obat melalui kelenjar folikel yang ada pada kulit, sehingga penetrasi akan

membawa senyawa obat melalui kelenjar keringat (transkrinal) dan kelenjar rambut (transfolikular) yang berhubungan dengan kelenjar *sebaceous* karena adanya pori-pori. Rute ini hanya mencakup 0,1% area untuk penyerapan pada kulit, sehingga jalur ini dianggap kurang potensial dibandingkan rute transepidermal.

II.3 Uraian Infeksi Kulit Akibat Bakteri

Infeksi dipicu karena adanya mikroba yang dapat menembus lapisan-lapisan kulit pada epidermis hingga lebih dalam dari dermis atau pada jaringan subkutan yang akan mengakibatkan kerusakan jaringan dan memicu respon peradangan. Bakteri patogen yang umum terlibat dalam infeksi luka yaitu *Staphylococcus aureus*. Banyak bakteri patogen, menghasilkan faktor virulensi yang. *S. aureus* penyebab sebagian besar infeksi kulit dan jaringan lunak, menghasilkan hemolisin, leukocidin, dan superantigen yang memungkinkan mikroba untuk melekat dan menghancurkan sel dan jaringan (Smith *et al.*, 2020). Salah satu penyakit infeksi kulit akibat bakteri yaitu Ektima. Ektima adalah suatu pioderma ulseratif kulit yang umumnya disebabkan oleh *Streptococcus β -hemolyticus* atau *Staphylococcus aureus* ataupun kombinasi dari keduanya yang ditandai oleh erosi atau ulserasi krusta yang sangat padat. Ektima sering disebut sebagai impetigo yang tidak diobati sehingga, dapat menembus epidermis dan mengenai kulit bagian dermis, menghasilkan suatu ulkus berkusta yang dangkal. Gejala klinis ektima diawali dengan adanya vesikel atau pustule di atas kulit sekitar mengalami inflamasi, membesar yang

kemudian berlanjut pada pecahnya pustule mengakibatkan kulit mengalami ulserasi dengan ditutupi oleh krusta.

II.4 Uraian Sediaan Gel

Gel merupakan sediaan semi padat yang mengandung sistem dua komponen yang saling terkait dari bahan struktural (polimer) dan pergerakan medium pendispersinya terbatas oleh sebuah jaringan tiga dimensi dari partikel-partikel atau makromolekul yang terlarut pada fase pendispersi (Patil *et al.*, 2019).

Gel adalah salah satu sediaan topikal yang penggunaannya pada kulit bertujuan untuk menghasilkan efek lokal. Sistem penghantaran obat secara topikal ini umumnya digunakan untuk infeksi kulit lokal yang disebabkan oleh mikroorganisme, karena sistem ini dapat menembus ke dalam lapisan kulit (Patil *et al.*, 2019).

Komponen utama dalam formulasi gel harus memenuhi kriteria tertentu dalam sistem topikal. Komponen tersebut terdiri atas, *gelling agent* atau polimer, bahan aktif, dan senyawa peningkat penetrasi (*penetration enhancer*) (Ayesha *et al.*, 2016).

Sediaan gel memiliki keuntungan, yaitu lebih mudah diformulasikan dibandingkan dengan bentuk sediaan semi padat lainnya, dapat digunakan sebagai formulasi pelepasan terkontrol dengan menggunakan polimer, inert, biodegradable, biokompatibel, waktu retensi lebih tinggi, membentuk lapisan pelindung di lokasi pengaplikasian, menghindari metabolisme *first pass-effect*, mudah dicuci, memberikan daya sebar yang baik dan efek

pendinginan, dapat diberikan secara lebih selektif di tempat tertentu, dapat digunakan untuk obat yang bersifat polar dan non-polar (Ayesha *et al.*, 2016).

Selain memiliki keuntungan, sediaan gel juga memiliki kekurangan yaitu gel tidak dapat dipecah, sehingga obat akan terjebak di dalam matriks gel; reologi dari beberapa gel dapat berubah karena adanya pengaruh suhu, kelembaban, dan faktor lingkungan lainnya; kandungan air yang terdapat dalam sediaan gel dapat meningkatkan pertumbuhan mikroba atau jamur; permeabilitas yang buruk dari beberapa obat melalui kulit; penetrasi yang buruk akibat adanya penghalang pada lapisan kulit; obat dengan ukuran partikel yang lebih besar tidak dapat dengan mudah diserap melalui kulit; dan memungkinkan reaksi alergi dan iritasi kulit (Ayesha *et al.*, 2016).

II.5 Uraian Doksisisiklin Hiklat

Doksisisiklin hiklat merupakan antibiotik generasi kedua dari turunan tetraskilin semi sintesis yang diindikasikan untuk mengobati infeksi kulit akibat mikroorganisme patogen. Doksisisiklin hiklat bersifat bakteriostatik, memiliki spektrum luas terhadap bakteri Gram positif maupun Gram negatif. Mekanisme kerja doksisisiklin hiklat yaitu secara reversibel dapat menghambat sintesis protein bakteri secara intraseluler dengan mengikat subunit ribosom 30S yang akan mengganggu pengikatan aminoasetil-tRNA ke situs akseptor pada kompleks ribosom mRNA dan mencegah penggandaan asam amino ke rantai peptida (Cunha *et al.*, 2012).

melalui kulit, dapat meningkatkan absorpsi pada sediaan topikal, menjadi faktor penentu tingkat penetrasi dalam sistem pengiriman obat secara topikal (Prakash *et al.*, 2016).

Asam oleat merupakan asam lemak tak jenuh (*mono-unsaturated fatty acid*) yang digunakan sebagai senyawa peningkat penetrasi dalam upaya untuk meningkatkan permeasi obat atau molekul ke dalam kulit. Asam oleat dapat meningkatkan penetrasi dari berbagai obat ke dalam kulit, baik yang bersifat hidrofilik maupun lipofilik dan diketahui bahwa senyawa asam lemak tak jenuh lebih efektif dalam meningkatkan penyerapan obat secara perkutan dibandingkan dengan senyawa asam lemak jenuh lainnya. Asam oleat juga memiliki pH 4 – 6,5. Mekanisme kerja dari asam oleat ini dengan cara menguraikan lipid domain interseluler yang sangat padat lapisan stratum korneum. Telah dilaporkan bahwa penetrasi obat hidrofiik dapat ditingkatkan dengan penggunaan senyawa peningkat penetrasi yang bersifat lipofilik (Mittal *et al.*, 2012; Prakash *et al.*, 2016).

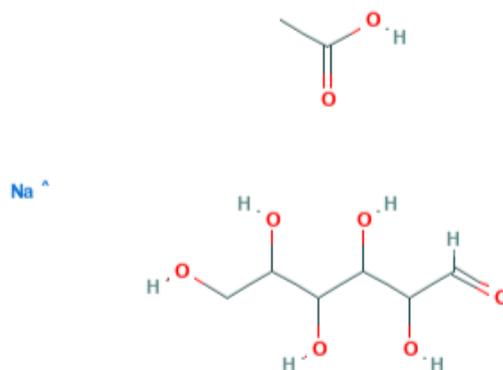
II.7 Uraian Mikropartikel

Mikropartikel didefinisikan seperti bola, dispersi partikulat atau partikel padat dengan ukuran dalam kisaran 1 – 1000 μm yang terdiri atas campuran suatu senyawa bahan aktif atau bahan baku yang dilarutkan dan dienkapsulasi oleh suatu penyalut ke dalam suatu matriks mikropartikel. Mikropartikel merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang memberikan pengiriman dan pelepasan obat secara berkelanjutan dan terkontrol dalam jangka waktu yang lama, karena adanya perlindungan

efektif obat yang dienkapsulasi terhadap degradasi enzimatik. Keuntungan dari sistem penghantaran obat mikropartikel yaitu mikropartikel menunjukkan pelepasan segera dan dapat memberikan 80% atau lebih zat aktif dalam waktu yang cepat, pelepasan terkendali dan karakteristik degradasi partikel dapat dengan mudah dimodulasi dengan pemilihan konstituen matriks, dapat mengontrol dan mempertahankan pelepasan obat selama penghantaran di lokasi infeksi, sehingga dapat mencapai peningkatan efek terapeutik obat dan mengurangi efek samping serta meningkatkan ketersediaan hayati relatif obat, dan mikropartikel memiliki potensi besar dalam mengurangi frekuensi dosis dan toksisitas berbagai obat (Padalkar *and* Shahi, 2014).

II.8 Uraian Bahan

II.8.1 NaCMC

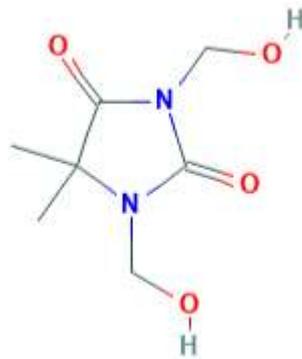


Gambar 4. Struktur NaCMC

Natrium karboksimetil selulosa atau *Carboxymethylcellulose sodium* merupakan salah satu polimer dari turunan selulosa yang larut dalam air atau bersifat hidrofilik dengan sifat bioadhesif yang sangat baik,

biodegradabilitas, biokompatibilitas dan tidak beracun. NaCMC merupakan zat dengan warna putih atau sedikit kekuningan yang digunakan sebagai agen pembentuk gel (*gelling agent*) pada konsentrasi antara 1 - 5% dalam formulasi gel dan dapat ditoleransi dengan baik tanpa adanya iritasi kulit. NaCMC dapat memberikan lapisan film yang mudah dicuci pada kulit. NaCMC juga diketahui merupakan suatu polielektrolit yang memiliki variasi kekuatan ionik, sangat mudah dalam membentuk gel karena mempunyai sebagian besar gugus hidroksil, sehingga dapat meningkatkan muatan elektrostatisnya dalam jaringan yang memiliki efek ganda pada kemampuannya membentuk gel (Akalin *and* Pulat, 2018).

II.8.2 DMDM Hidantoin

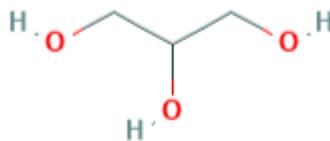


Gambar 5. Struktur DMDM hidantoin

DMDM hidantoin memiliki rumus molekul $C_7H_{12}N_2O_4$ dan bobot molekul 188,183 g/mol. DMDM hidantoin merupakan formaldehyde releaser yang digunakan sebagai pengawet antimikroba yang larut dalam air dengan memiliki aktivitas spektrum luas untuk melawan mikroorganisme. DMDM hidantoin mengandung formaldehida bebas 2%

dan biasanya digunakan dalam konsentrasi 0,1 - 1%. DMDM Hidantoin juga memiliki keuntungan yaitu sangat rendah resiko terjadinya alergi dan stabil dalam larutan yang bersifat asam, netral, maupun alkali (Van Dam, 2003).

II.8.3 Gliserin



Gambar 6. Struktur Gliserin

Gliserin merupakan bahan tambahan higroskopik dalam formula yang berfungsi sebagai humektan atau pelembab berupa cairan tidak berwarna, tidak berbau, bertekstur kental, bersifat higroskopis. Gliserin bekerja dengan membentuk lapisan higroskopis dengan menarik air dari lingkungan untuk masuk ke dalam kulit agar mampu menghidrasi stratum korneum. Kelebihan gliserin memiliki banyak gugus hidroksil yang dimana dapat menjaga kelembaban pada kulit dengan semakin kuat dalam mengikat dan menahan air pada kulit (Azelee *et al.*, 2019).