

SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELESAPAN MIKROPARTIKEL LIPID PADAT METRONIDAZOLE PADA FORMULASI GEL

THE EFFECT OF CARBOMER CONCENTRATION ON THE PHYSICAL CHARACTERISTICS AND RELEASE PROFILES OF SOLID LIPID MICROPARTICLES METRONIDAZOLE FROM GEL FORMULATION

Disusun dan diajukan oleh

**KADEK SAKA DWIPAYANTI
N011 17 1008**



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

**PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELESAHAN MIKROPARTIKEL
LIPID PADAT METRONIDAZOLE PADA FORMULASI GEL**

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

SKRIPSI

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

**KADEK SAKA DWIPAYANTI
N011 17 1008**

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

**PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELESAPAN MIKROPARTIKEL
LIPID PADAT METRONIDAZOLE PADA FORMULASI GEL**

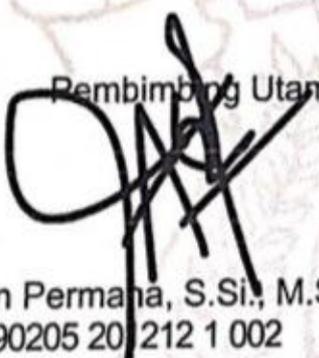
KADEK SAKA DWIPAYANTI

N011 17 1008

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


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


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

Pada tanggal, 10 Februari 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELESAPAN MIKROPARTIKEL
LIPID PADAT METRONIDAZOLE PADA FORMULASI GEL

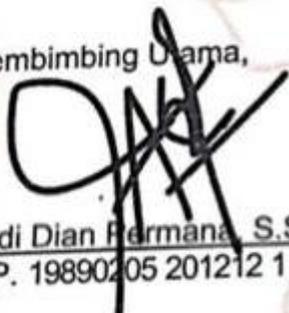
Disusun dan diajukan oleh

KADEK SAKA DWIPAYANTI
• N011 17 1008

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal, 10 Februari 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



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

Revisi Program Studi,



Mechan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Kadek Saka Dwipayanti
NIM : N011171008
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

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

Makassar, 10 Februari 2021

Yang Menyatakan



Kadek Saka Dwipayanti

UCAPAN TERIMA KASIH

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

1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah banyak meluangkan waktu dan pikirannya untuk memberikan bimbingan, saran dan dukungan yang sangat membantu selama proses pelaksanaan penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
2. Kedua Orang tua penulis, yaitu Wayan Sudinata dan ibu Ninyoman Saraswati serta saudara penulis yang tercinta Gede Padma Wijaya yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan doa dengan penuh kasih sayang.
3. Ibu Yusnita Rifai, S.Si.,M.Pharm.,Ph.D.,Apt dan Ibu Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt. selaku tim penguji yang telah memberikan masukan serta saran untuk menyempurnakan 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. Abdul Rahim, S.Si., M.Si., ph.D., Apt. selaku dosen penasehat akademik, atas waktu, nasehat dan bimbingannya selama penulis menempuh pendidikan strata satu di Fakultas Farmasi Universitas Hasanudddin
6. Seluruh Asisten Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang tak henti-hentinya memberikan kritik dan masukan yang membangun dengan dukungan penuh kepada penulis sejak awal hingga terselesaikannya skripsi ini.
7. Muh. Rezky Pratama, yang selalu sabar dan tidak pernah jenuh mendengar keluh kesah, selalu memberikan semangat, bantuan, serta menjadi tempat berbagi suka dan duka selama penulis menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi.
8. Sahabat seperjuangan BANANA, Khansa, Arini Putri Erdiana, Nurislamia syahrir, Windy Winalda, Indhira Azhari Gazali, Rahmatilah Tamrin, dan Hasriandi, yang memberikan semangat yang luar biasa, tempat berbagi canda tawa dan keluh kesah, berbagi saran serta dukungan kepada penulis dalam menyusun skripsi.
9. Teman-teman CIWI CIWI, Nadira anada, Irmawaty Syam, Sri anita dan hafifa adila yasmin yang selalu menghibur, memberikan semangat

serta dukungan kepada penulis, terima kasih telah memberikan banyak kesan, kebersamaan, canda dan tawa.

10. Teman-teman *DDS Research Group*, terutama Muh. Azhar, Arini Putri Erdiana dan Windy Winalda yang telah memberikan banyak saran, dukungan, semangat serta bantuan kepada penulis dalam menyusun skripsi.

11. Teman-teman seperjuangan angkatan 2017 Farmasi (CLOSTR17IUM), yang menemani penulis dengan penuh suka duka sejak semester awal hingga sekarang penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

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

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

Makassar, 10 Februari 2021

Kadek Saka Dwipayanti

ABSTRAK

Kadek Saka Dwipayanti. Pengaruh Konsentrasi Karbomer Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Metronidazole Lipid Padat Metronidazole Pada Formulasi Gel. (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Achmad Himawan).

Rosacea merupakan penyakit infeksi kulit kronis. Metronidazole (MTZ) merupakan antibiotik yang dapat digunakan dalam mengobati rosacea. MTZ diformulasikan dalam bentuk gel dengan sistem mikropartikel lipid padat (MLP) agar dapat mengontrol pelepasan MTZ. Salah satu sistem penghantaran obat secara topikal yaitu berupa sediaan gel yang efektif dalam pengobatan rosacea. Penggunaan senyawa *gelling agent* yang sering digunakan yaitu karbomer. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik gel dan profil pelepasan dari sediaan gel MLP MTZ. Formulasi gel MLP MTZ dibuat dengan menggunakan variasi konsentrasi karbomer dan trietanolamin yang dibuat dengan 4 perbandingan formula yaitu F1 (0,75%:1%), F2 (1%:1,5%), F3 (1,25%:1,75%) dan F4 (1,5%:2%). Evaluasi yg dilakukan meliputi uji organoleptis, uji pH, uji viskositas, uji reologi, uji daya sebar, uji permeasi dan retensi. Pada hasil penelitian diperoleh organoleptis sediaan berwarna putih, tidak berbau dan gel homogen. Berdasarkan hasil analisa statistik, perbandingan konsentrasi karbomer menunjukkan pengaruh signifikan terhadap pH, daya sebar, viskositas, uji permeasi dan retensi, sedangkan tidak signifikan terhadap uji reologi. Dari hasil pengujian F3 dan F4 dengan perbandingan konsentrasi karbomer 1,25% dan 1,5% menunjukkan jumlah permeasi terendah yaitu 0.64 ± 0.07 dan jumlah retensi tertinggi yaitu 2.53 ± 0.05 pada F3 dengan konsentrasi karbomer 1,25%. Sebagai kesimpulan, F3 merupakan formula terbaik yang memiliki jumlah permeasi yang rendah serta jumlah retensi yang tinggi

Kata Kunci : Rosacea, Mikropartikel Lipid Padat (MLP), Karbomer

ABSTRAK

Kadek Saka Dwipayanti. Effect of Carbomer Concentration on Physical Characteristics and Release Profile of Metronidazole, the Solid Lipid Metronidazole in Gel Formulations. (supervised by Andi Dian Permana and Achmad Himawan).

Rosacea is a chronic skin infection. Metronidazole (MTZ) is an antibiotic that can be used to treat rosacea. MTZ was formulated in the form of a gel with a solid lipid microparticle (MLP) system in order to control the release of MTZ. One of the topical drug delivery systems is a gel preparation which is effective in the treatment of rosacea. The most commonly used gelling agent compound is carbomer. This study aimed to evaluate the effect of carbomer concentration on the physical characteristics of the gel and the release profile of the MLP MTZ gel preparation. The MLP MTZ gel formulation was prepared using variations in the concentration of carbomer and triethanolamine which were made with 4 comparisons of the formula, namely F1 (0.75%: 1%), F2 (1%: 1.5%), F3 (1.25%: 1,75%) and F4 (1.5%: 2%). The evaluation included organoleptic test, pH test, viscosity test, rheology test, spreadability test, permeation and retention test. The results showed that the organoleptic preparation was white, odorless and homogeneous. Based on the results of statistical analysis, the ratio of carbomer concentration showed a significant effect on pH, dispersion, viscosity, permeation and retention tests, while it was not significant for the rheological test. From the results of the F3 and F4 tests with a carbomer concentration ratio of 1.25% and 1.5%, the lowest permeation amount was 0.64 ± 0.07 and the highest retention amount was 2.53 ± 0.05 at F3 with a carbomer concentration of 1.25%. As a conclusion, F3 was found to be the best formula which had a low amount of permeations and a high amount of retention.

Kata Kunci : Rosacea, Solid Lipid Microparticel (SLM), carbomer

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Kulit	7
II.2. Rosacea	11
II.3. Metronidazol	12
II.4. Mikropartikel lipid padat	13
II.5. Gel	13
II.6. Uraian Bahan	15
BAB III METODE PENELITIAN	19
III.1. Alat dan Bahan	19

III.2. Metode Kerja	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	27
IV.1. Uji Organoleptis	27
IV.2. Uji Pengukuran pH	28
IV.3. Uji Viskositas	30
IV.4. Uji Reologi	31
IV.5. Uji Daya Sebar	33
IV.6. Uji Permeasi	35
IV.7. Uji Retensi	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	41
V.1. Kesimpulan	41
V.2. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	46

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rancangan formula gel MLP MTZ	22

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi kulit	6
2. Lapisan epidermis kulit	7
3. Jalur masuknya senyawa ke kulit	10
4. Rumus struktur metronidazole	12
5. Rumus struktur karbopol (carbomer)	15
6. Rumus struktur trietanolamin	16
7. Rumus struktur gliserin	16
8. Rumus struktur DMDM hidantoin	17
9. Alat sel difusi franz	24
10. Sediaan gel MLP MTZ	28
11. Diagram batang uji pH	28
12. Diagram batang uji viskositas	30
13. Kurva profil reologi	31
14. Diagram batang uji daya sebar	33
15. Kurva profil permeasi	35
16. Diagram batang uji retensi	38
17. Panjang gelombang maksimum metronidazol	47
18. Persamaan kurva baku PBS	47
19. Persamaan kurva baku methanol	48
20. Gambar Penelitian	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja Penelitian	46
2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	47
3. Gambar Penelitian	49
4. Perhitungan	50
5. Tabel Hasil Evaluasi	53
6. Data Hasil Analisis Statistika	75

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Rosacea merupakan penyakit kulit kronis yang ditandai dengan eritematosa di wajah, hidung, dagu, pipi, kening dan glabella. Penyakit ini ditimbulkan oleh beberapa faktor seperti genetik, lingkungan, dan faktor mikroba (Weiss and Katta, 2017). Masalah yang ditimbulkan oleh penyakit ini tidak hanya dari segi medis, tetapi juga memengaruhi hubungan sosial dan psikologis individu. Metronidazole (MTZ) merupakan golongan antibiotik yang sering digunakan untuk pengobatan rosacea. Obat ini merupakan turunan dari nitroimidazol yang bekerja dengan cara menghentikan pertumbuhan berbagai bakteri dan parasit. Bentuk sediaan konvensional untuk pengobatan rosacea dapat diberikan dengan beberapa cara seperti melalui oral ataupun topikal. Namun, pemberian secara oral memiliki beberapa kekurangan dimana MTZ merupakan golongan obat BCS kelas I yang menyebabkan MTZ lebih mudah terserap dan lebih mudah tereliminasi (Rediguieri *et al.*, 2011) yang mengakibatkan bioavailabilitas untuk sampai ke kulit berkurang, sehingga penghantaran MTZ secara oral dinilai kurang efektif dalam pengobatan rosacea (Yu *et al.*, 2014). Pemberian MTZ secara oral dapat menghasilkan efek samping seperti sakit perut, sakit kepala, diare dan dapat menyebabkan risiko neuropati perifer beserta 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* (Monk *et al.*, 2016)

Oleh karena itu untuk memberikan pengobatan yang lebih efektif, pengobatan rosacea kebanyakan dilakukan dengan menggunakan rute pemberian secara topikal berupa sediaan gel yang mampu langsung bekerja di lokasi target tempat terjadinya penyakit. Gel merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang sering digunakan untuk gangguan lokal (Thakkar *et al.*, 2015).

Adapun keuntungan dari sediaan topikal yaitu penghantaran obat yang dinilai efektif, mampu menghantarkan zat aktif langsung ke lokasi target dan menjaga konsentrasi zat aktif di lokasi target untuk jangka waktu yang lama (Kaur and Guleri, 2013). Namun, MTZ memiliki bobot molekul yang rendah yaitu 171,15 g/mol dan log p sebesar -0,18. Sehingga, ketika metronidazole dihantarkan secara topikal ke permukaan kulit, obat ini mampu berpenetrasi ke kulit namun memiliki waktu retensi yang rendah. (Yu *et al.*, 2014). Oleh karena itu perlu dilakukan pengontrolan pelepasan obat untuk meningkatkan waktu retensinya dikulit tanpa terlepas langsung ke sistemik. Salah satu formulasi yang dapat dikembangkan adalah mikropartikel lipid padat (MLP).

MLP merupakan sistem yang cocok digunakan dalam berbagai rute pemberian. Salah satunya adalah topikal karena sifatnya yang tidak

mengiritasi kulit dan memiliki toksisitas akut dan kronis yang sangat rendah disertai dengan hidrasi kulit yang sangat baik, (Jaspart *et al.*, 2007). Sistem ini terdiri dari komponen lipid sehingga banyak senyawa yang cocok larut didalam MLP. Selain itu MLP merupakan sistem penghantaran yang dapat digunakan untuk mengontrol pelepasan obat pada kulit (Rahimpour *et al.*, 2016). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Permana *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa metronidazole yang diformulasikan menjadi MLP dengan polimer gliseril monostearat dapat mengontrol pelepasan dari metronidazole dari 100% selama 2 jam menjadi 87,51% selama 24 jam (data belum dipublikasikan).

Untuk memfasilitasi pemberian dari MLP, pemilihan bentuk sediaan topikal perlu dipertimbangkan. Salah satu bentuk sediaan topikal yang dapat digunakan adalah gel. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rahimpour *et al.*, (2016) menunjukkan bahwa secara *in vitro*, formulasi tetrasiklin HCl ke dalam MLP yang dibuat kedalam bentuk sediaan gel dapat mengontrol pelepasan obat pada kulit tikus. Studi *ex vivo* juga menunjukkan bahwa adanya peningkatan deposisi tetraksiklin HCl dalam MLP dalam bentuk sediaan gel hingga 7 kali dari formula kontrol. Oleh karena itu bentuk sediaan gel cocok digunakan untuk menghantarkan MLP dalam pengobatan rosacea.

Gel merupakan bentuk sediaan semipadat yang mengandung larutan bahan aktif tunggal maupun campuran atau dapat didefinisikan sebagai sistem dua komponen dari sediaan semipadat yang kaya akan

cairan (Gibson, 2016). Formulasi gel membutuhkan senyawa gelling agent yang berfungsi sebagai bahan pembentukan dalam sediaan topikal seperti gel. Penggunaan senyawa gelling agent yang sering digunakan yaitu karbomer. Senyawa ini dapat menyerap sejumlah besar air dan meningkatkan volume hingga terbentuk gel yang stabil dan terdispersi secara homogen (Astuti *et al.*, 2017). Selain itu penggunaan karbomer bersifat aman, dapat mempertahankan sifat fisiko kimianya terhadap suhu ekstrim sehingga tidak menyebabkan efek samping pada sistemik, partikelnya mudah terbasahi dan sifatnya tidak toksik jika dibandingkan dengan gelling agent yang lain karena sifatnya yang mudah dalam membentuk gel (Widia I., marline A., 2018). Berdasarkan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Yen *et al.*, (2015) terhadap penggunaan karbomer dalam mengontrol pelepasan galantamin didapatkan hasil mampu mengontrol pelepasan galantamin sebanyak 2 kali lipat dengan bertambahnya jumlah konsentrasi karbomer yang digunakan. Sejauh ini belum ada penelitian yang memformulasikan MLP dalam bentuk gel dengan MTZ sebagai bahan aktifnya, sehingga hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi suatu sistem baru yang lebih efektif dalam mengobati penyakit rosacea.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang di atas maka diperoleh rumusan masalah dari penelitian ini yaitu :

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik MTZ gel MLP?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap profil pelepasan MTZ gel MLP?
3. Berapakah konsentrasi karbomer yang menghasilkan formula optimal pada sediaan MTZ gel MLP?

I.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian rumusan masalah di atas maka tujuan penelitian ini adalah :

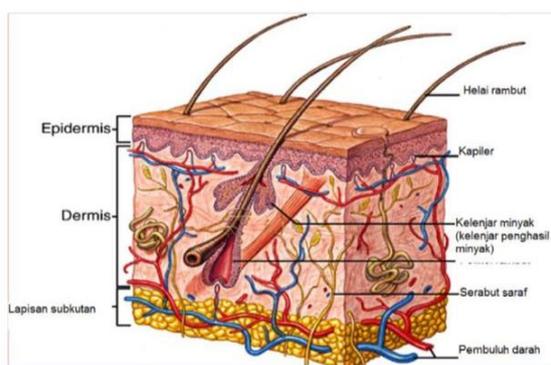
1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik MTZ gel MLP
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap profil pelepasan MTZ gel MLP
3. Untuk mengetahui konsentrasi karbomer yang menghasilkan formula optimal pada sediaan MTZ gel MLP

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Kulit

II.1.1. Anatomi dan Fisiologis Kulit

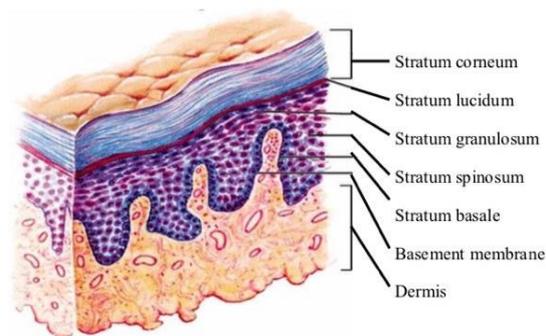


Gambar 1. Anatomi Kulit (Patil *et al.*, 2019)

Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling luar dan terdiri atas tiga lapisan dengan berbagai fungsinya. Ketiga lapisan tersebut yaitu :

a. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang tidak memiliki pembuluh darah. Unsur utama dari lapisan ini terdiri dari sel keratinosit dan sel melanosit. Lapisan epidermis akan terus tumbuh karena lapisan sel induk yang berada di lapisan bawah akan bermitosis lalu lapisan terluar dari epidermis akan terkelupas. Epidermis tersusun atas jaringan epitel skuamosa bertingkat yang terdiri dari lima lapisan, yaitu: stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale (Yagi *and* Yonei, 2018).



Gambar 2. Lapisan Epidermis Kulit (Patil et al., 2019)

Stratum korneum (lapisan tanduk) adalah lapisan epidermis teratas yang tersusun oleh sel-sel mati dengan ketebalan 10 hingga 20 μm . Karakteristik lapisan ini merupakan lapisan yang tidak memiliki inti sel, mengandung zat keratin (protein), dan digunakan untuk difusi substrat yang larut air dan lemak. Stratum korneum tersusun atas lapisan *lipid bilayer* dari seramid, asam lemak, kolesterol, dan ester kolesterol. Fungsi lapisan ini sebagai tempat penyimpanan produk akhir metabolisme epidermal. Lapisan luarnya merupakan lapisan lemak yang berfungsi sebagai pelindung dengan pH antara 4,5 - 6,8. Lapisan lemak berperan penting dalam mengontrol absorpsi perkutan molekul bahan obat melalui stratum korneum ini (Muehlbaue and McGrowan, 2011)

Stratum lusidum (lapisan bening) merupakan perantara stratum korneum. Lapisan ini terdiri dari beberapa lapis sel yang sangat pipih dan bening. Membran yang membatasi sangat sulit terlihat sehingga lapisannya secara keseluruhan seperti kesatuan utuh yang bening. Lapisan ini berisi sel lemak jenuh yang berfungsi sebagai pelembab dan berperan dalam proses penuaan kulit (Muehlbaue and McGrowan, 2011).

Stratum granulosum (lapisan berbutir) terdiri atas 2-3 lapis sel poligonal yang agak gepeng dengan inti di tengah dan sitoplasma berisi butiran (granula) keratohialin ataupun berupa gabungan antara keratin dan hialin. Lapisan ini turut mengambil bagian dari proses keratinisasi yang merupakan zona transisi, yaitu daerah terjadinya aktivitas biokimia dan perubahan morfologi (Muehlbaue *and* McGrowan, 2011)

Stratum spinosum (lapisan taju) terdiri dari 8 – 10 lapis yang terbentuk poligonal, sedikit gepeng dengan inti di tengah. Pada lapisan inilah terletak desmosom (jembatan sel) yang melekatkan sel-sel satu sama lain. Semakin ke atas bentuknya maka sel akan semakin gepeng.

Stratum germinativum (stratum basale) adalah lapisan terbawah dari epidermis. Lapisan ini merupakan sel kubus yang merupakan prekursor dari keratinosit. Keratinosit yang terbentuk di stratum basale melalui pembelahan secara mitosis. Lapisan epidermis yang paling dalam ini, berikatan langsung dengan lapisan dermis melalui serat kolagen. Pada lapisan basale ini, sel-sel bermitosis, kemudian secara bertahap pindah ke permukaan kulit. Selama sel-sel berpindah, terjadi perubahan bentuk dan komposisi hingga menjadi sel keratin pada stratum korneum. Proliferasi ini bertujuan untuk menjaga keseimbangan kulit dari kehilangan sel-sel yang mati pada permukaan kulit (Muehlbaue *and* McGrowan, 2011).

b. Dermis

Dermis merupakan lapisan yang tersusun atas jaringan fibrosa dan jaringan ikat elastis yang terletak tepat di bawah epidermis dan berfungsi

sebagai penopang struktur dan nutrisi pada kulit. Di dalam dermis terdapat beberapa struktur yaitu folikel rambut, papilla rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf serta sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak dibawah kulit. Permukaan lapisan dermis tersusun atas papila kecil dan pada lapisan yang lebih dalam terdapat jaringan subkutan dan fasia (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 goncangan dan memiliki peran penyimpanan energi, di mana lemak disimpan dalam sel-sel adiposa dari jaringan subkutan (Yagi *and* Yonei, 2018).

II.1.2 Sistem Penghantaran Obat Melalui Kulit

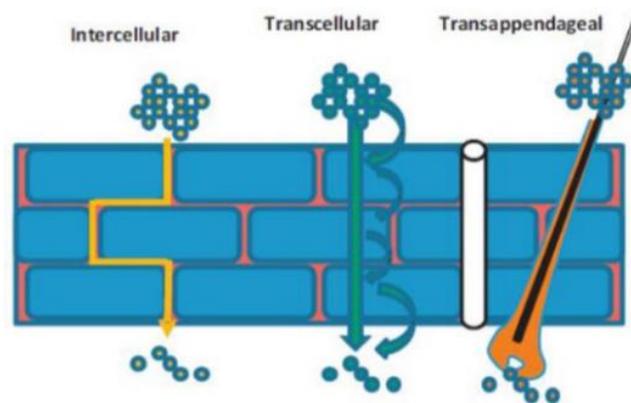
Mekanisme absorpsi obat dalam kulit terdiri atas dua jalur utama yaitu: (Swarbrick, 2007)

a. Transepidermal

Transepidermal adalah jalur difusi yang melalui stratum korneum melalui dua mekanisme yaitu transelular dan paraseluler. Mekanisme transelular merupakan jalur difusi melalui protein didalam sel lalu melewati daerah yang kaya akan lipid. Mekanisme paraseluler merupakan jalur yang melalui ruang atau celah antar sel. Penetrasi transepidermal ini

berlangsung melalui dua tahap. Pertama, pelepasan obat dari pembawa dan stratum korneum. Hal ini bergantung pada koefisien partisi obat dalam pembawa dan stratum korneum. Kedua, terjadi difusi melalui epidermis dan dermis dibantu oleh aliran pembuluh darah pada lapisan dermis.

b. Transappendageal



Gambar 3. Jalur masuknya senyawa ke kulit

Transappendageal adalah jalur masuk obat melalui folikel rambut (transfolikular) dan juga kelenjar keringat (transglandular) yang disebabkan oleh karena pori-pori diantara kedua kelenjar tersebut memungkinkan obat berpenetrasi masuk ke dalam folikel atau kelenjar keringat seperti yang tertera pada gambar 3. Jalur ini masih kurang signifikan dalam transportasi zatnya, karena memiliki luas permukaan yang kecil, hanya sebesar 0,1% dari luas permukaan kulit.

II.1.3 Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Perkutan (Ansel, 2008) :

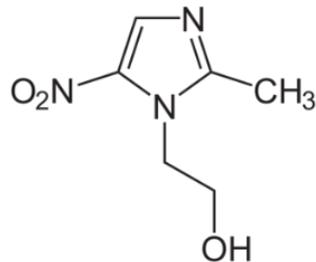
- a. Konsentrasi senyawa dalam sediaan
- b. Luas permukaan tempat absorpsi
- c. Karakteristik pembawa
- d. Hidrasi kulit

- e. Afinitas senyawa terhadap kulit
- f. Cara aplikasi senyawa pada kulit
- g. Waktu kontak senyawa dengan kulit

II.2. Rosacea

Rosacea adalah jenis penyakit kulit kronis yang ditandai dengan eritematosa pada wajah bagian tengah (*centro facia*). Rosasea merupakan penyakit yang ditimbulkan oleh beberapa patofisiologi yang masih belum jelas. Variasi klinis pada subtipe rosasea menimbulkan hipotesis perbedaan etiologi dan patofisiologi meliputi reaktivasi vaskuler wajah, struktur atau komposisi jaringan ikat dermis, komposisi matriks, struktur pilosebaceus, kolonisasi mikrobakteri, atau kombinasi beberapa faktor yang mempengaruhi respons kulit terhadap berbagai faktor pencetus rosasea. Beberapa faktor yang dapat mencetuskan adalah suhu panas ataupun dingin, cahaya matahari, angin, minuman panas, berolahraga, makanan pedas, alkohol, emosi, kosmetik, bahan topikal iritan, *flushing menopause*, dan obat-obatan yang dapat mencetuskan *flushing*. Mekanisme neural dan humoral ini kemudian menghasilkan reaksi *flushing* pada wajah akibat aliran darah di wajah meningkat dan pembuluh darah wajah yang lebih superfisial, jumlahnya banyak, dan lebih besar jika dibandingkan area lain (Weiss and Katta, 2017).

II.3. Metronidazole



Gambar 4. Struktur Metronidazole (Sweetman, 2009).

Metronidazole merupakan turunan nitroimidazol dengan rumus molekul $C_6H_9N_3O_3$ dan berat molekul 171.15396. Metronidazole dikenal sebagai antibakteri, antiprotozoa dan radiasi-*sensitizer*. Sebagai antibakteri, obat ini dapat mencegah penyebaran agen infeksi ataupun membunuh agen infeksi tersebut. Mekanisme kerjanya dengan menghambat sintesis asam nukleat dan merusak DNA 45. Metronidazole sebagai antiprotozoal, bekerja dengan mendestruksi protozoa tersebut. Lain halnya jika obat ini sebagai radiasi-*sensitizer*, metronidazole cukup efektif merusak sel yang tidak diinginkan. Metronidazole merupakan jenis antibiotika yang diindikasikan untuk penyakit akibat infeksi bakteri basil anaerob gram negatif seperti *Bacteroides fragilis* sp. (*B.diastonis*, *B.ovatus*, *B.thetaiotaomicron*, *B.vulgatus*). Metronidazole diabsorpsi sekitar 80% jika diberikan melalui oral dan didistribusikan secara luas di dalam tubuh. Obat ini dimetabolisme di hepar sehingga dosis harus diturunkan apabila diberikan pada pasien dengan gangguan hepar. Obat ini diekskresikan melalui urin dan feses (Sweetman, 2009).

II.4. Mikropartikel Lipid Padat

Mikropartikel Lipid Padat (MLP) merupakan salah satu inovasi sistem modifikasi dan penghantaran obat menggunakan komponen lipid yang *biodegradable* dan *biocompatible* sebagai bahan pembentuk matriks mikropartikel. Diameter MLP yaitu 1-1000 μm dengan bentuk bulat. Modifikasi obat dalam sistem MLP dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. Hal ini utamanya terjadi pada obat yang sulit larut dalam air. Keuntungan MLP yang lain adalah kapasitas penyerapan obat yang besar, melindungi zat aktif dan meningkatkan stabilitas, menghindari toksisitas dari pelarut organik. Mikropartikel menjadi lebih populer untuk penghantaran topikal zat berminyak dan sudah umum dalam berbagai aplikasi farmasi atau kosmetik topikal. Hal ini dikarenakan banyaknya senyawa yang cocok dan larut dalam bahan-bahan ini, tidak mengiritasi kulit, dan memiliki toksisitas akut dan kronis yang sangat rendah (Lauterbach and Mueller, 2014). Jika MLP digunakan secara topikal, akan membentuk film *lipid monolayer* dari pori-pori interpartikel yang lebih kecil yang berhubungan dengan oklusivitas yang lebih tinggi sehingga menghasilkan hidrasi dan emoliensi kulit yang lebih tinggi.

II.5. Gel

II.5.1 Definisi Gel

Gel didefinisikan sebagai suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu disperse dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar dan saling diresapi cairan (Ansel, 1989). Gel yang baik harus

memenuhi syarat yaitu homogen, bahan obat dan dasar gel yang harus mudah larut dan terdispersi dalam air atau pelarut yang cocok sehingga pembagian dosis sesuai dengan tujuan terapi yang diharapkan, memiliki viskositas dan daya lekat tinggi, mudah merata bila dioleskan, mudah tercucikan dengan air dan memberikan rasa lembut saat digunakan (Kaur and Guleri, 2013).

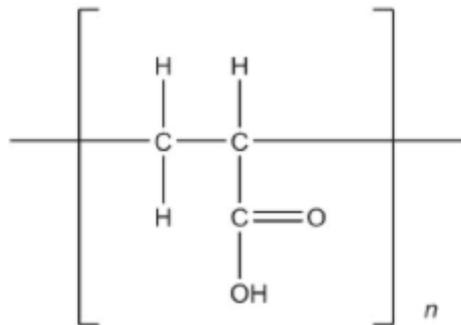
II.5.2. Keuntungan dan Kekurangan Gel

Beberapa keuntungan dari sediaan gel yaitu efek pendingin yang terasa pada kulit saat digunakan pada pemakaian di kulit setelah kering meninggalkan film tembus pandang, mudah dicuci dengan air, pelepasan obatnya baik, dan kemampuan penyebarannya pada kulit baik (Lachman, 1994).

Beberapa kelemahan dari sediaan gel yaitu harus menggunakan zat aktif yang larut dalam air sehingga diperlukan penggunaan peningkat kelarutan seperti surfaktan agar gel tetap jernih pada berbagai perubahan temperatur. Gel tersebut sangat mudah dicuci atau hilang ketika berkeringat dan kandungan surfaktan yang tinggi dapat menyebabkan iritasi dan harga lebih mahal (Lachman, 1994).

II.6 Uraian Bahan

II.6.1 Karbopol (*Carbomer*)

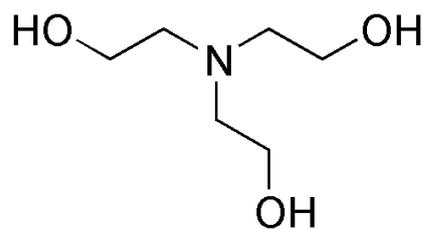


Gambar 5 . Struktur Karbopol (*carbomer*) (Rowe *et al.*, 2009).

Karbopol adalah polimer sintetik dengan bobot molekul yang tinggi dari asam akrilat yang dihubungkan silang dengan allil sukrosa atau eter allil dari *pentaerythritol*. Karbopol biasa digunakan sebagai bahan bioadhesif, agen pelepasan terkontrol, agen pengemulsi, penstabil emulsi, *rheology modifier*, zat penstabil, *suspending agent* atau pengikat tablet. Karbomer yang digunakan dalam formulasi sediaan cair atau semi padat sebagai pengubah reologi seperti pada formulasi krim, gel, lotion dan salep untuk digunakan dalam *ophthalmic*, rektal, topikal dan preparat vaginal (Rowe *et al.*, 2009). Karbopol menyebar dalam air untuk membentuk asam dispersi koloid yang ketika dinetralkan akan menghasilkan gel yang sangat kental. Serbuk karbomer harus di dispersikan terlebih dahulu di dalam air kemudian dinetralkan dengan penambahan basa. Agen yang dapat digunakan untuk menetralkan karbomer polimer adalah asam amino, kalium hidroksida, natrium bikarbonat, natrium hidroksida, dan amina organik seperti *triethanolamin*

(TEA). Karbopol akan membentuk gel yang sangat kental pada pH 6-11 dan viskositas gel akan sangat berkurang pada nilai pH <3 atau pH >12 atau dengan penambahan elektrolit yang kuat. Karbopol inkompabilitas dengan resorsinol, fenol, polimer kationik, asam kuat dan elektrolit kuat (Rowe *et al.*, 2009).

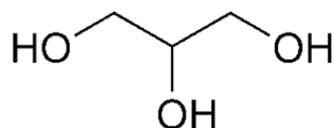
II.6.2 Trietanolamin (TEA)



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

Trietanolamin adalah cairan kental berwarna bening, tidak berwarna sampai pucat, dan memiliki sedikit bau amonia. Trietanolamin adalah campuran basa, terutama 2,2', 2"-nitrioltriethanol dan mengandung sejumlah kecil *diethanolamine* dan *monoethanolamine* dengan nilai pH 10,5. Trietanolamin biasa digunakan sebagai *alkalizing agent* atau *emulsifying agent* (Rowe *et al.*, 2009).

II.6.3 Gliserin

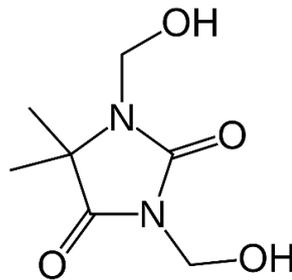


Gambar 7 . Struktur Gliserin (Rowe *et al.*, 2009).

Gliserin adalah cairan kental jernih, tidak berwarna, dan memiliki rasa yang manis, kira-kira 0,6x semanis sukrosa. Gliserin digunakan dalam berbagai formulasi farmasi termasuk persiapan oral, optalmik, topikal, dan parenteral. Dalam formulasi farmasi dan kosmetik topikal,

gliserin digunakan terutama untuk sifat humektan dan emoliennya. Dalam formulasi krim dan emulsi, gliserin digunakan sebagai pelarut atau *cosolvent*. (Rowe *et al.*, 2009).

II.6.4 DMDM Hidantoin



Gambar 8. Struktur DMDM Hidantoin (Liebert, 1988).

DMDM hidantoin merupakan pengawet yang digunakan dalam kosmetik pada konsentrasi 0,1% hingga 1%. DMDM hidantoin merupakan agen antimikroba spektrum luas, efektif terhadap jamur, ragi dan bakteri gram positif dan gram negatif. Tidak ada efek toksik yang signifikan dalam studi toksisitas oral sub kronik. Dalam studi iritasi kulit menggunakan formulasi produk, didapatkan hasil kisaran tidak mengiritasi hingga iritasi sedang. DMDM hidantoin tidak menyebabkan sensitifitas pada beberapa studi klinis. (Liebert, 1988).

II.6.5 Air Deionisasi

Air adalah cairan jernih tidak berwarna, tidak berbau dan tidak berasa. Air banyak digunakan sebagai bahan baku dan pelarut dalam pengolahan, formulasi dan pembuatan produk farmasi, zat antara dan reagen analitis. Air yang digunakan untuk aplikasi tertentu dalam konsentrasi hingga 100%. Dalam formulasi farmasi air dapat bereaksi

dengan obat-obatan dan excipien lain yang rentan terhadap hidrolisis (dekomposisi dalam keberadaan air atau uap air) pada lingkungan dan suhu tinggi. Udara dapat bereaksi dengan logam alkali seperti magnesium oksida (Swarbick, 2007).