

**UJI STABILITAS DAN PELEPASAN
S-NITROSOGLUTATHIONE DARI SEDIAAN FILM
ANTI-ACNE MENGGUNAKAN EUDRAGIT® RL PO
SEBAGAI POLIMER**

**STABILITY AND RELEASE TESTS OF
S-NITROSOGLUTATHIONE FROM ANTI-ACNE FILM
USING EUDRAGIT® RL PO AS A POLYMER**

**SHABRINA VASHTINIA PUTRI TRYANDA
N011 19 1077**



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

**UJI STABILITAS DAN PELEPASAN
S-NITROSOGLUTATHIONE DARI SEDIAAN FILM
ANTI-ACNE MENGGUNAKAN EUDRAGIT® RL PO
SEBAGAI POLIMER**

**STABILITY AND RELEASE TESTS OF
S-NITROSOGLUTATHIONE FROM ANTI-ACNE FILM
USING EUDRAGIT® RL PO AS A POLYMER**

**SHABRINA VASHTINIA PUTRI TRYANDA
N011 19 1077**



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

**UJI STABILITAS DAN PELEPASAN S-NITROSOGLUTATHIONE DARI
SEDIAAN FILM *ANTI-ACNE* MENGGUNAKAN EUDRAGIT® RL PO
SEBAGAI POLIMER**

**STABILITY AND RELEASE TESTS OF S-NITROSOGLUTATHIONE FROM
ANTI-ACNE FILM USING EUDRAGIT RL® PO AS A POLYMER**

SKRIPSI

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

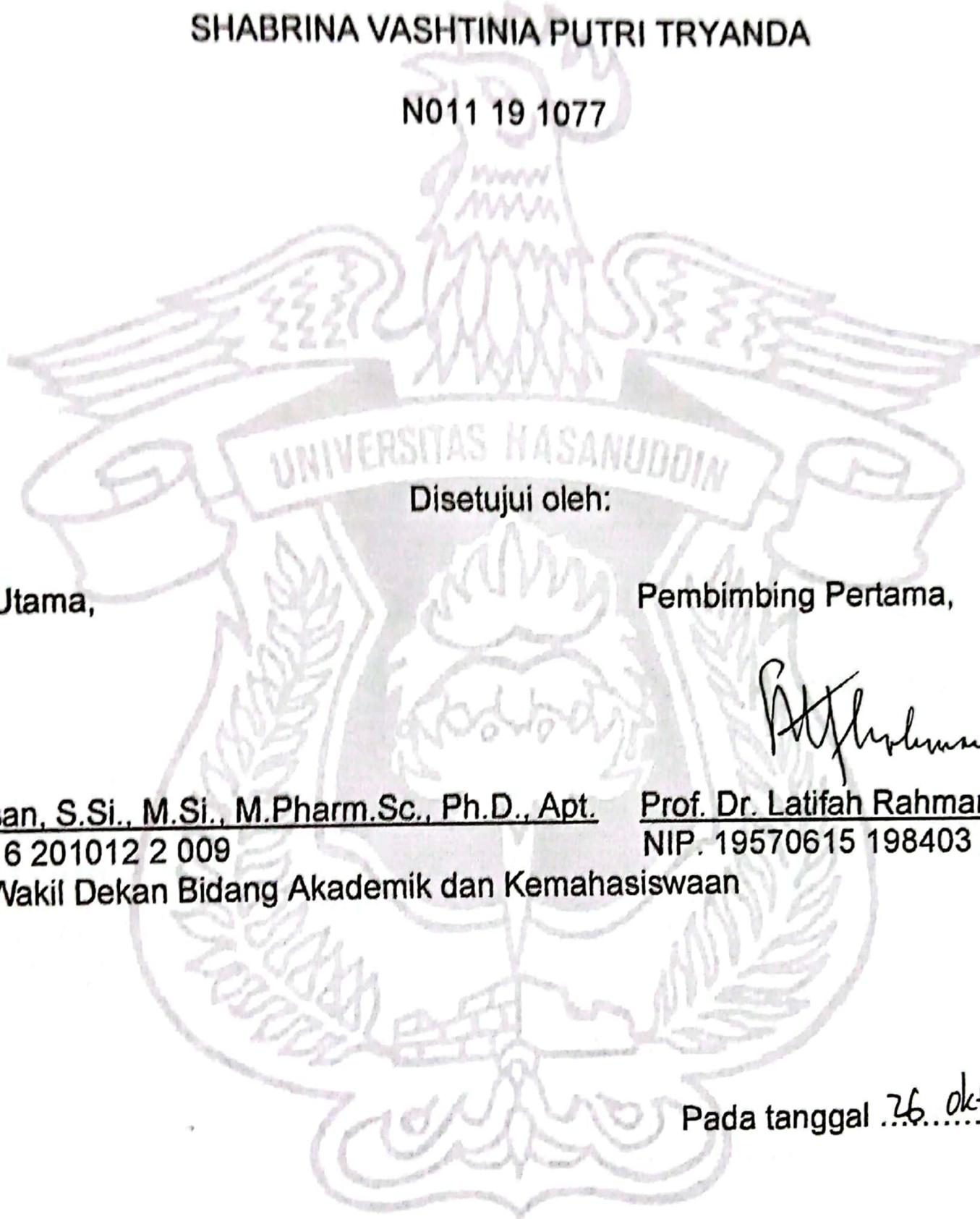
**SHABRINA VASHTINIA PUTRI TRYANDA
N011 19 1077**

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

UJI STABILITAS DAN PELEPASAN S-NITROSOGLUTATHIONE DARI
SEDIAAN FILM ANTI-ACNE MENGGUNAKAN EUDRAGIT® RL PO
SEBAGAI POLIMER

SHABRINA VASHTINIA PUTRI TRYANDA

N011 19 1077



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Latifah Rahman', is written over the right side of the watermark.

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

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

Mengetahui Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan

Pada tanggal 26 oktober 2023

SKRIPSI
UJI STABILITAS DAN PELEPASAN S-NITROSOGLUTATHIONE DARI
SEDIAAN FILM ANTI-ACNE MENGGUNAKAN EUDRAGIT® RL PO
SEBAGAI POLIMER

STABILITY AND RELEASE TESTS OF S-NITROSOGLUTATHIONE
FROM ANTI-ACNE FILM USING EUDRAGIT® RL PO AS A POLYMER

Disusun dan diajukan oleh :

SHABRINA VASHTINIA PUTRI TRYANDA
N011191077

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 26 Oktober 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

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

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

Mengetahui Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Abdul Rahim, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19771111 200812 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Shabrina Vashtinia Putri Tryanda
NIM : N011191077
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa skripsi dengan judul "Uji Stabilitas dan Pelepasan S-Nitrosoglutathione dari Sediaan Film *Anti-Acne* Menggunakan Eudragit® RL PO Sebagai Polimer" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian 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, 26 Oktober 2023

Yang menyatakan



Shabrina Vashtinia Putri Tryanda
N011 19 1077

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu wa ta'ala atas berkat, rahmat, dan kehidupan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Tidak ada persembahan terbaik yang dapat penulis berikan selain ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis dalam penyelesaian skripsi ini. Maka pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan banyak terima kasih, yaitu kepada:

1. Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang telah membimbing, memberikan arahan, saran serta meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
2. Ibu Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan arahan, dan meluangkan waktu dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Prof. Sartini, M.Si., Apt. dan Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan tenaga dalam memberi arahan dan masukan terkait penyusunan dan penyelesaian skripsi ini.
4. Dekan dan Wakil Dekan, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kontribusi dalam pengembangan serta peningkatan mutu dan kualitas

serta fasilitas yang diberikan sehingga bisa digunakan dalam penelitian ini.

5. Orang tua penulis, yaitu Bapak Prof. Dr. Anwar Daud SKM, M.Kes dan Ibu Trisa Zeury Tejokusumasari SH, serta saudara saya Muhammad Girandy yang saya cintai, Keluarga Icik dan juga Kak Selvi yang tanpa henti memberi doa, perhatian dan dukungan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman-teman Quman yaitu Ila, Muti, Tami, Nona, Ventur, Muta, Ica, Ansal, Kia, Pitti, dan Kania atas kebersamaannya sejak 2019 yang penuh suka, dan duka juga memberi dukungan, semangat dan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Teman-teman Korps Asisten Farset Gemoy 2019 Diany, Elma, Hanin, Ara, Muram, Ucha, Alya, Ai, Hangga, Atikah, Andif, Rissa, Mahfud, Diki, Mamat, Muram, dan Hilman, serta Ibu Sumiati selaku laboran Lab Farmasetika yang telah memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Teman-teman penelitian Anak Bimbingan S1 Pumah, Khairah, Elma, Zacky, Jordy, Arda, Adin, Regina, dan Jeane selaku teman seperjuangan saya atas kebersamaan yang penuh suka dan duka serta banyak mendukung dan membantu penulis selama penelitian.
9. Teman-teman Lavs yang selalu membantu dan mendukung dengan berkiripesan meski ada yang berbeda pulau.

10. Teman-teman Farmasi angkatan 2019 (Dex19en) atas bantuan, kenangan, suka, dan duka selama proses perkuliahan hingga saat ini.
11. Sumber kekuatan penulis dalam menyusun skripsi ini, yaitu "EXO dan NCT" yang namanya tidak dapat penulis tuliskan satu persatu berkat musik-musik yang selama ini penulis dengarkan saat menyusun skripsi.

Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan masukan yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu farmasi. Aamiin.

Makassar, 2023

Shabrina Vashtinia Putri Tryanda

ABSTRAK

SHABRINA VASHTINIA PUTRI TRYANDA. Uji Stabilitas dan Pelepasan S-Nitrosoglutathione dari Sediaan Film Anti-Acne Menggunakan Eudragit® RL PO Sebagai Polimer (dibimbing oleh Nurhasni Hasan dan Latifah Rahman).

Salah satu sediaan topikal yang dapat digunakan adalah sediaan film. Dalam penelitian ini sediaan film *anti-acne* dibuat dengan Eudragit® RL PO sebagai *film-forming polymer* dan S-Nitrosoglutathione (GSNO) sebagai zat aktif. Uji stabilitas fisikokimia dan pelepasan obat dalam suatu sediaan farmasi perlu dilakukan untuk memastikan mutu suatu sediaan farmasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas fisikokimia dan pelepasan GSNO dari sediaan film *anti-acne*. Sediaan film ini dibuat dalam 4 formula dengan perbandingan Eudragit® RL PO: GSNO yaitu F1 (5%: 1%), F2 (10%: 1%), F3 (15%: 1%), dan F4 (15%: 0%). Evaluasi yang dilakukan meliputi uji kandungan obat dan stabilitas fisikokimia pada suhu $25\pm 3^{\circ}\text{C}$, 8°C , dan -20°C selama 12 hari penyimpanan, beserta uji pelepasan GSNO secara *in vitro*. Hasil uji kandungan obat dalam sediaan sebelum penyimpanan menunjukkan F1 memiliki kandungan obat tertinggi sebesar 1,099 mg/mg film. Suhu penyimpanan mempengaruhi stabilitas fisikokimia sediaan film *anti-acne*, dimana suhu penyimpanan -20°C memberikan kestabilan terbaik untuk semua formula. Terkhusus pada formula F1, diperoleh pH setelah penyimpanan ialah 6,09 dengan kandungan GSNO ialah 0,875 mg/mg film. Hasil uji pelepasan GSNO secara *in vitro* pada 24 jam menunjukkan pelepasan yang diperlambat. F1 melepaskan GSNO sebanyak 20,326 mg selama 24 jam dengan mengikuti kinetika pelepasan *Higuchi*. Oleh karena itu, hasil penelitian menunjukkan sediaan film *anti-acne* memiliki stabilitas fisikokimia terbaik pada suhu -20°C dengan profil pelepasan yang diperlambat.

Kata kunci: Sediaan film, anti-acne, GSNO, uji stabilitas, uji pelepasan

ABSTRACT

SHABRINA VASHTINIA PUTRI TRYANDA. Stability and Release Tests of S-Nitrosoglutathione from anti-acne film using Eudragit RL PO as a polymer (supervised by Nurhasni Hasan and Latifah Rahman).

One of the topical preparations that can be used in treatment of acne is film. In this study, anti-acne film formulation were make with Eudragit[®] RL PO as the film-forming polymer and S-Nitrosoglutathione (GSNO) as the active substance. Physicochemical stability and drug release tests in a preparation need to be carried out to ensure the quality of the pharmaceutical dosage form. This study aims to determine the physicochemical stability and release of GSNO from anti-acne film preparation. This film preparation was prepared in four formulas with the ratio Eudragit RL[®] PO: GSNO, namely F1 (5%: 1%), F2 (10%: 1%), F3 (15%: 1%), and F4 (15%: 0%). The evaluation included drug content and physicochemical stability test at 25±3°C, 8°C, and -20°C for 12 days of storage, as well as in vitro GSNO release tests. The test results for drug content in the preparation before storage showed that F1 had the highest GSNO content at 1,099 mg/mg film. Furthermore, storage temperature affects the physicochemical stability of anti-acne film preparations, where a storage of -20°C providing the best stability for all formulas. Particularly for the F1, the pH after storage is 6,09 with a GSNO content of 0,875 mg/mg film The in vitro GSNO release test result at 24 hours indicated a sustained release. F1 release 20,326 mg GSNO for 24 h, following the kinetic of higuchi release. Therefore, this results show that the anti-acne film preparation has the best physicochemical stability at -20°C with a sustained released profile.

Keywords: Film preparation, anti-acne, GSNO, stability test, release test

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 <i>Acne Vulgaris</i>	4
II.1.1 Definisi <i>Acne Vulgaris</i>	4
II.1.2 Prevalensi <i>Acne Vulgaris</i>	4
II.1.3 Bakteri <i>Propionibacterium acnes</i> (<i>P. acnes</i>)	5
II.2 Nitrit Oksida	6
II.3 S-Nitrosoglutathione (GSNO)	6
II.4 Sediaan Film	7
II.5 Stabilitas Obat	8

II.6 Uraian Bahan	9
II.6.1 Eudragit® RL PO	9
II.6.2 Gliserol	10
II.6.3 Dimetil Sulfoksida	11
II.6.4 Isopropil Alkohol	11
BAB III METODE PENELITIAN	12
III.1 Alat dan Bahan	12
III.2 Metode Kerja	12
III.2.1 Sintesis GSNO	12
III.2.2 Analisis GSNO	13
III.2.2.1 Pembuatan <i>Phosphate Buffered Saline</i> (PBS) pH 7,4	13
III.2.2.2 Pembuatan Larutan Stok GSNO	13
III.2.2.3 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum	13
III.2.2.4 Pembuatan Kurva Baku GSNO	13
III.2.3 Rancangan Formula Sediaan <i>Film Anti-Acne</i> GSNO	14
III.2.4 Pembuatan <i>Film Anti-Acne</i> GSNO	14
III.2.5 Uji Kandungan Obat dalam sediaan <i>Film Anti-Acne</i>	15
III.3 Uji Stabilitas Fisika dan Kimia Sediaan	15
III.4 Uji Pelepasan Obat secara <i>In Vitro</i>	16
III.5 Analisis Data	17
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	18
IV.1 Uji Kandungan Obat dalam Sediaan <i>Film Anti-Acne</i>	18
IV.2 Uji Stabilitas Fisika dan Kimia Sediaan	20

IV.2.1 Uji Organoleptis	20
IV.2.2 Uji Stabilitas pH	23
IV.2.3 Uji Stabilitas Kandungan Obat	25
IV.3 Uji Pelepasan Obat	28
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	31
V.1 Kesimpulan	31
V.2 Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	38

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Komposisi formula sediaan	14
2. Hasil uji organoleptis pada suhu $25\pm 3^{\circ}\text{C}$	20
3. Hasil uji organoleptis pada suhu 8°C	21
4. Hasil uji organoleptis pada suhu -20°C	21
5. Hasil uji pelepasan GSNO pada sediaan film <i>anti-acne</i>	28
6. Model kinetika pelepasan GSNO (formula 1)	30
7. Pembuatan kurva baku	39
8. Hasil uji kandungan GSNO sebelum penyimpanan dalam sediaan film <i>anti-acne</i>	40
9. Hasil uji organoleptis GSNO pada suhu $25\pm 3^{\circ}\text{C}$	41
10. Hasil uji organoleptis GSNO pada suhu 8°C	42
11. Hasil uji organoleptis GSNO pada suhu -20°C	43
12. Hasil uji stabilitas pH pada suhu $25\pm 3^{\circ}\text{C}$	44
13. Hasil uji stabilitas pH pada suhu 8°C	44
14. Hasil uji stabilitas pH pada suhu -20°C	45
15. Hasil uji kandungan obat F1 pada suhu $25\pm 3^{\circ}\text{C}$	45
16. Hasil uji kandungan obat F2 pada suhu $25\pm 3^{\circ}\text{C}$	46
17. Hasil uji kandungan obat F3 pada suhu $25\pm 3^{\circ}\text{C}$	46
18. Hasil uji kandungan obat F1 pada suhu 8°C	47
19. Hasil uji kandungan obat F2 pada suhu 8°C	47

20. Hasil uji kandungan obat F3 pada suhu 8°C	48
21. Hasil uji kandungan obat F1 pada suhu -20°C	48
22. Hasil uji kandungan obat F2 pada suhu -20°C	49
23. Hasil uji kandungan obat F3 pada suhu -20°C	49
24. Hasil uji pelepasan GSNO pada F1	49
25. Hasil uji pelepasan GSNO pada F2	50
26. Hasil uji pelepasan GSNO pada F3	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Bakteri <i>P. acnes</i> pada Mikroskop Elektron	5
2. Rumus struktur S-Nitrosoglutathione	7
3. Reaksi pembentukan S-Nitrosoglutathione dari Glutathione dan Natrium	7
4. Rumus Struktur Eudragit® RL PO	10
5. Rumus Struktur Gliserol	10
6. Rumus Struktur Dimetil Sulfoksida	11
7. Rumus Struktur Isopropil alkohol	11
8. Uji pelepasan secara <i>In Vitro</i> menggunakan metode <i>dialysis</i>	16
9. Diagram batang kandungan GSNO dalam sediaan film <i>anti-acne</i>	19
10. Grafik hubungan antara pH terhadap hari dan suhu $25\pm 3^{\circ}\text{C}$	23
11. Grafik hubungan antara pH terhadap hari dan suhu 8°C	23
12. Grafik hubungan antara pH terhadap hari dan suhu -20°C	24
13. Grafik hubungan antara kandungan obat GSNO dalam sediaan film <i>anti-acne</i> terhadap hari dan suhu $25\pm 3^{\circ}\text{C}$	25

14.	Grafik hubungan antara kandungan obat GSNO dalam sediaan film <i>anti-acne</i> terhadap hari dan suhu 8°C	26
15.	Grafik hubungan antara kandungan obat GSNO dalam sediaan film <i>anti-acne</i> terhadap hari dan suhu -20°C	26
16.	Grafik hasil uji pelepasan GSNO dalam media PBS	29
17.	Kurva baku GSNO	38
18.	Hasil pengukuran pH	75
19.	Hasil sintesis gsno dan formulasi sediaan film <i>anti-acne</i>	75
20.	Uji stabilitas pengukuran <i>Drug Loading</i>	75
21.	Uji pelepasan obat	76

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja	37
2. Penetapan kurva baku dan pengukuran kandungan GSNO	39
3. Hasil uji stabilitas pengamatan organoleptis	41
4. Hasil uji stabilitas pengukuran pH	44
5. Hasil uji stabilitas pengukuran kandungan obat	45
6. Hasil uji pelepasan GSNO terhadap sediaan film <i>anti-acne</i>	50
7. Contoh perhitungan pelepasan dan kinetika pelepasan obat	55
8. Data hasil analisis statistik	62
9. Dokumentasi Penelitian	75

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Acne vulgaris atau jerawat merupakan penyakit kronis akibat peradangan folikel polisebasea dan mengenai hampir 80%-100% populasi yang terjadi pada laki-laki usia 16-19 tahun dan perempuan usia 14-17 tahun (Sibero, 2019). Menurut Murlistyarini (2019), permukaan kulit yang mudah berjerawat pada umumnya mengandung bakteri *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) yang merupakan bakteri Gram-positif. Sehingga, untuk menyembuhkan jerawat dibutuhkan pengobatan yang paling efektif. Pengobatan yang umum untuk jerawat saat ini adalah pengobatan antibiotik, pengobatan sistemik, terapi fisik, laser, terapi fotodinamik dan pengobatan dalam bentuk sediaan topikal (Sibero dan Putra, 2019).

Sediaan topikal yang umum tersedia saat ini adalah sediaan-sediaan semi padat seperti krim, gel, dan salep. Namun, bentuk-bentuk sediaan ini masih memiliki beberapa kekurangan yaitu tampilan yang kurang menarik, memiliki waktu kontak yang singkat dengan kulit, dan membutuhkan aplikasi berulang. Sehingga, dapat menyebabkan berkurangnya kepatuhan pasien dan tidak tercapainya efek terapeutik (de Oliveira dkk., 2020). Menurut Tran (2019), sediaan film merupakan salah satu sediaan topikal yang memiliki sifat adhesif, dapat memperpanjang waktu kontak obat dengan kulit, memperpanjang pelepasan obat dan meningkatkan efek terapeutik.

Sediaan film juga sangat menguntungkan dalam bidang dermatologis yaitu untuk mencegah TEWL (*Transpidermal Water Loss*). Sehingga, dapat meningkatkan hidrasi kulit. Oleh karena itu, sediaan film merupakan sediaan topikal untuk pengobatan yang lebih efektif (de Oliveira dkk., 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Hibbard dan Reynolds (2019), menyatakan bahwa *Nitric Oxide* (NO) adalah salah satu zat aktif yang dapat mencegah pertumbuhan *bakteri P. acnes*, karena mempunyai aktivitas antimikroba spektrum luas dengan mekanisme menghambat produksi IL-1, IL-8, IL-12 dan IL-6 yang merupakan sitokin inflamasi (Qin, M, dkk., 2015). Namun, dalam formulasi sediaan topikal penggunaan NO memiliki kelemahan yaitu NO adalah gas yang memiliki waktu paruh yang relatif pendek, maka untuk memformulasikan NO digunakan donor NO, yaitu salah satunya GSNO (S-Nitrosoglutathione) (Chernoff, 2020). GSNO dapat melepaskan NO secara terkontrol, dan dapat meningkatkan sifat antibakteri dari NO (Douglass dkk., 2020). Namun, GSNO mengalami laju dekomposisi yang cepat dan seringkali tidak dapat stabil dan mudah terlepas dalam air sehingga GSNO dapat diformulasikan dalam sediaan film (Cao dkk., 2020).

Dalam formulasi sediaan film, kemampuan polimer dalam melepaskan obat dan berpenetrasi menembus kulit dapat memengaruhi keefektifan sediaan (Purnama, 2016). Berdasarkan penelitian sebelumnya Eudragit® RL PO dan RS PO sebagai polimer matriks dapat menunjukkan pelepasan obat yang baik (Yeong-Seo dkk., 2017). Eudragit® RL PO dan RS PO memiliki persamaan yaitu tidak dapat larut dalam air atau hidrofobik dan kestabilan kimianya sangat

baik. Namun, Eudragit® RL PO dapat membentuk lapisan film yang lebih baik, memiliki permeabilitas yang baik dan menunjukkan pelepasan pH-independen (Thakral dkk., 2013).

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan uji stabilitas sediaan, dan mengetahui pelepasan GSNO pada sediaan film menggunakan Eudragit® RL PO sebagai polimer.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana stabilitas fisikokimia terhadap suhu penyimpanan dari sediaan film *anti-acne* yang mengandung S-Nitrosoglutathione menggunakan Eudragit® RL PO sebagai polimer?
2. Bagaimana pelepasan S-Nitrosoglutathione dari sediaan film *anti-acne* menggunakan Eudragit® RL PO sebagai polimer?

1.3 Tujuan Penelitian

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

1. Untuk mengetahui stabilitas fisikokimia terhadap suhu penyimpanan dari sediaan film *anti-acne* yang mengandung S-Nitrosoglutathione menggunakan Eudragit® RL PO sebagai polimer.
2. Untuk mengetahui pelepasan S-Nitrosoglutathione dari sediaan film *anti-acne* menggunakan Eudragit® RL PO sebagai polimer.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Acne Vulgaris

II.1.1 Definisi Acne Vulgaris

Acne vulgaris atau jerawat merupakan penyakit kronis akibat peradangan folikel polisebasea dan mengenai hampir 80%-100% populasi yang terjadi laki-laki dewasa dan perempuan dewasa usia 14-19 tahun (Sibero, 2019).

Penyakit ini ditandai dengan munculnya komedo tertutup (*whiteheads*), komedo terbuka (*blackheads*), pustula, papula. Faktor penyebab penyakit ini dapat berupa kolonisasi bakteri, peningkatan produksi sebum, dan keratinisasi saluran *sebaceous* yang abnormal (Chillicka dkk., 2022).

II.1.2 Prevalensi Acne Vulgaris

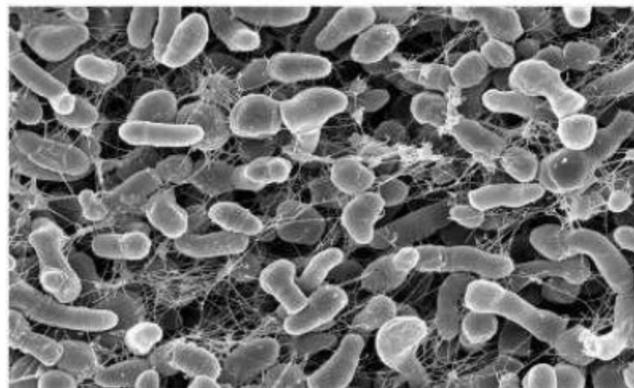
Acne vulgaris (AV) adalah penyakit kulit yang sering dijumpai diseluruh dunia dan menempati urutan ketiga setelah penyakit kulit dan penyakit subkutaneus lainnya. AV menyerang 85% usia dewasa yaitu 12-25 tahun. Di Australia, AV dijumpai pada 27,7% pelajar usia 10-12 tahun dan 93,3% pada usia 16-18 tahun. Di Cina, jumlah keseluruhan kasus orang terkena AV pada usia 10 tahun sebanyak 1,6% dan semakin meningkat sesuai dengan usia yaitu mencapai 46,8% pada usia 19 tahun. Selain itu, 68,4% pasien terkena

AV derajat ringan, 26% terkena AV derajat sedang, dan 5,6% terkena AV derajat berat (Murlistyarini, S, 2019).

Di Indonesia penduduk menderita AV mencapai sekitar 60% pada tahun 2006, 80% pada tahun 2007, dan mencapai 90 % pada tahun 2009 (Afriyanti, 2015).

II.1.3 Bakteri *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)

Penelitian yang dilakukan oleh Paul Gerson Unna (1896), kulit yang mudah terkena jerawat mengandung mikroorganisme seperti bakteri *Staphylococcus epidermidis* dan *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) serta jamur (*Malassezia furfur*). Mikroorganisme yang berada di wajah ini merupakan flora normal kulit pada kelenjar sebacea.



Gambar 1. Bakteri *P. acnes* pada Mikroskop Elektron (Jahns dkk., 2016)

Bakteri *P. acnes* adalah bakteri Gram-positif, yang berbentuk batang, non-motil (yang tidak dapat bergerak, bersifat pleomorfisme, anaerobik dan berproliferasi pada lingkungan berlemak pada kulit. Bakteri *P. acnes* akan berada pada kelenjar sebacea seumur hidup. Proliferasi berlebih bakteri *P. acnes* akan meningkatkan pembentukan mikrokomedo (Murlistyarini, S, 2019). Mikrokomedo tersebut berisi keratin, sebum, dan bakteri akan

membesar sehingga akan menyebabkan jerawat pada laki-laki dan wanita (pada masa premenstrual atau sebelum menstruasi) (Pangestu, dkk., 2021).

II.2 Nitrit Oksida

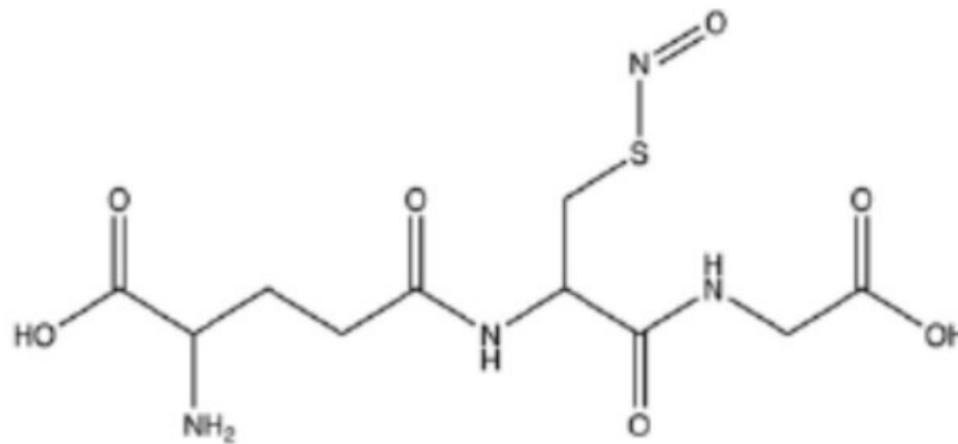
Nitrit Oksida (NO) adalah gas bioaktif kecil yang memiliki banyak fungsi dalam aktivitas biologi. NO pertama kali diidentifikasi untuk memediasi vasodilatasi arteri (Lee M dkk., 2017). NO merupakan radikal bebas yang secara konstitutif diekspresikan dalam sel endotel melalui konversi enzimatik L-arginin oleh nitrat oksida sintase. Aktivitas biologis NO meliputi transmisi saraf, penyembuhan luka, regulasi tekanan darah, adhesi platelet, dan respon imun. Selain itu, NO juga memiliki sifat antibakteri terhadap berbagai bakteri Gram-positif dan Gram-negatif dan memainkan peran penting dalam penyembuhan luka dengan memodulasi proliferasi sel, kontraksi luka, dan deposisi kolagen (Cao dkk., 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Hibbard dan Reynolds (2019), menyatakan bahwa *Nitric Oxide* (NO) adalah salah satu zat aktif yang dapat mencegah pertumbuhan *bakteri P. acnes*, karena mempunyai aktivitas antimikroba spektrum luas dengan mekanisme menghambat produksi IL-1, IL-8, IL-12 dan IL-6 yang merupakan sitokin inflamasi (Qin, M, dkk., 2015).

II.3 S-Nitrosoglutathione (GSNO)

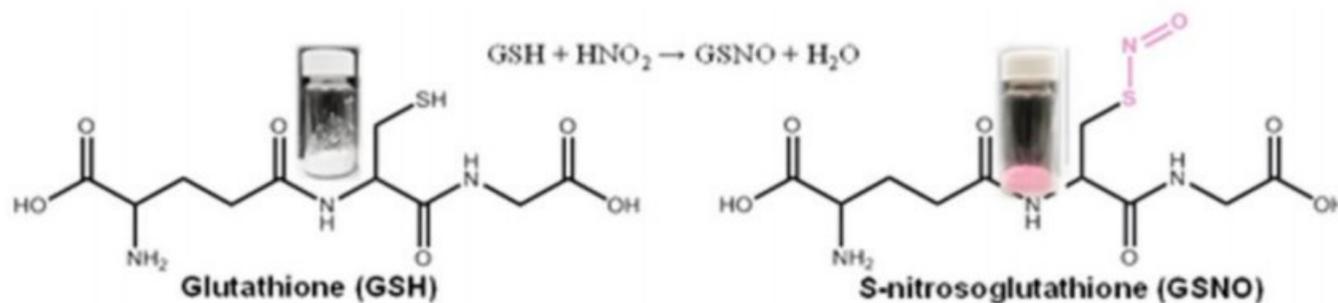
S-Nitrosoglutathione (GSNO) adalah donor nitrit oksida (NO) dengan rumus molekul $C_{10}H_{16}N_4O_7S$ yang merupakan serbuk berwarna merah muda, tidak berbau, dan mudah larut air yang memiliki aktivitas biologis termasuk regulasi sistem kardiovaskular, transmisi saraf, fungsi sistem imun dan

memiliki sifat anti-inflamasi serta antioksidan. GSNO bersifat biokompatibel dan memiliki pelepasan NO yang baik, dan memiliki stabilitas yang lebih baik dibandingkan donor NO lainnya (Ming H dkk., 2023).



Gambar 2. Rumus struktur S-Nitrosoglutathione (Gordon dkk., 2021)

Secara kimia, GSNO disintesis dengan cara mereaksikan glutathione (GSH) dan natrium nitrit (NaNO_2) untuk menghasilkan bubuk berwarna merah muda (Das dkk., 2019).



Gambar 3. Reaksi pembentukan S-Nitrosoglutathione dari Glutathione dan Natrium Nitrit (Das dkk., 2019)

II.4 Sediaan Film

Sediaan film adalah sediaan yang mengandung tiga komponen utama yaitu zat aktif, polimer dan pelarut. Sediaan film pertama kali diperkenalkan pada tahun 1996 telah menunjukkan efek terapeutik dengan berbagai jenis zat aktif, terutama penghantaran obat melalui kulit. Sediaan film merupakan salah

satu sediaan topikal yang memiliki sifat perekat, reservoir pada obat, meningkatkan waktu kontak obat dengan kulit, memperpanjang pelepasan obat dan meningkatkan efek terapeutik (Tran dkk., 2019)

Pembentukan film terbagi atas tiga bagian. Pertama, polimer akan membentuk kumparan yang terisolasi. Kedua, penguapan pelarut secara melambat, dan terakhir kumparan akan saling mendekat, hingga pada konsentrasi polimer tertentu, kumparan polimer akan saling berpenetrasi satu sama lain (Felton, 2013).

II.5 Stabilitas Obat

Stabilitas suatu obat merupakan parameter untuk melihat kemampuan sediaan obat bertahan yang ditetapkan sepanjang waktu penyimpanan dan penggunaan (Primadhamanti dkk., 2017). Stabilitas obat penting untuk diketahui karena berdampak pada mutu obat, efektivitas obat, dan keamanan obat. Uji Stabilitas merupakan salah satu langkah terpenting karena dapat menjamin identitas, potensi, dan kemurnian suatu obat serta sediaan yang diformulasikan sampai mengetahui umur simpan suatu sediaan (Saputro dkk., 2021).

Suhu dan pH terhadap waktu penyimpanan termasuk faktor yang memengaruhi stabilitas obat. Suhu yang tinggi dapat mempercepat reaksi kimia suatu obat dan dapat memengaruhi stabilitas obat, salah satunya dapat menurunkan kadar dari obat tersebut. Sedangkan pH dapat memengaruhi tingkat dekomposisi obat (Zaini dkk., 2016).

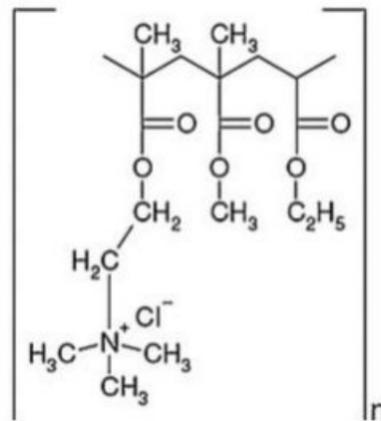
II.6 Uraian Bahan

II.6.1 Eudragit® RL PO

Polimer berperan sebagai dasar pembentuk film. Selain itu, polimer dapat mencegah transformasi molekul, seperti pembentukan kristal yang tidak terduga. Pertimbangan umum dalam pemilihan polimer adalah stabilitas, biodegradabilitas, dan sifat non-iritasi. Polimer yang digunakan dalam sediaan film dapat alami atau sintetik (Umar dkk., 2020).

Eudragit® RL PO adalah zat padat yang dalam bentuk bubuk putih dengan bau seperti amina yang samar. Eudragit RL® PO digunakan untuk mempertahankan pelepasan obat dalam berbagai sistem pengiriman obat seperti nanopartikel, tablet dan tambalan mukoadhesif, dispersi padat, film, dll (Rowe dkk., 2012).

Eudragit® RL PO merupakan polimer dapat menunjukkan pelepasan obat yang baik. Eudragit® RL PO tidak dapat larut dalam air atau hidrofobik, larut dalam alkohol dan aseton. Namun, Eudragit® RL PO dapat membentuk lapisan film yang lebih baik dibandingkan Eudragit® RS PO, memiliki permeabilitas yang baik dan menunjukkan pelepasan pH-independen (Rowe dkk., 2012).

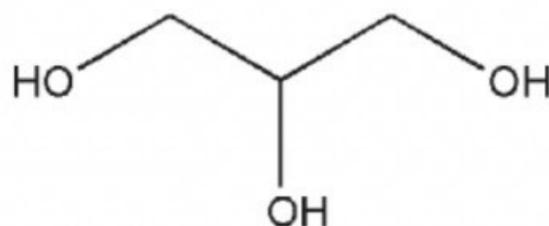


Gambar 4. Rumus Struktur Eudragit RL PO (Pirayavaraporn dkk., 2013)

II.6.2 Gliserol

Gliserin atau gliserol merupakan cairan bening kental yang tidak berwarna, tidak memiliki bau, dan bersifat higroskopis. Gliserol digunakan dalam berbagai formulasi farmasi termasuk sediaan oral, otik, mata, topikal, dan parenteral. Selain itu gliserol digunakan sebagai *plasticizer* dalam sediaan film (Rowe dkk., 2012).

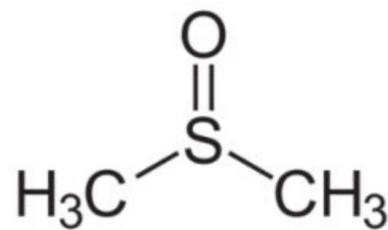
Plasticizer adalah molekul dengan volatilitas rendah yang ditambahkan untuk modifikasi sifat fungsional sediaan film dengan meningkatkan ekstensibilitas, dispensabilitas, fleksibilitas, elastisitas, kekakuan dan sifat mekanik (Suderman dkk., 2018). Gliserol yang digunakan dalam penelitian ini adalah konsentrasi 2 %.



Gambar 5. Rumus Struktur Gliserol (Rowe dkk., 2012)

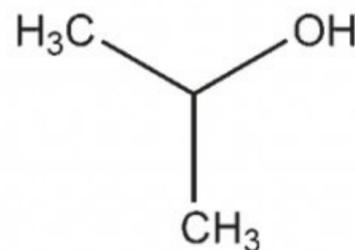
II.6.3 Dimetil Sulfoksida

Dimetil Sulfoksida (DMSO) merupakan cairan kental yang tidak berwarna, larut dengan air, alkohol, dan eter. DMSO memiliki rasa yang agak pahit dengan *aftertaste* yang manis, dan tidak berbau, atau memiliki sedikit bau khas dimetil sulfoksida. DMSO merupakan pelarut organik yang bersifat aprotik, dan tidak bersifat asam dan basa yang banyak digunakan dalam formulasi sediaan farmasi, dapat menstabilkan sediaan, diaplikasikan dalam pelepasan berkelanjutan (Rowe dkk., 2012)



Gambar 6. Rumus Struktur Dimetil Sulfoksida (Rowe dkk., 2012)

II.6.4 Isopropil Alkohol



Gambar 7. Rumus Struktur Isopropil alkohol (Rowe dkk., 2012)

Isopropil alkohol (propan-2-ol) adalah cairan bening yang tidak berwarna, berbau seperti campuran etanol dan aseton, dan juga rasanya agak pahit. Isopropil alkohol adalah bahan yang mudah menguap, dan mudah terbakar. Isopropil alkohol digunakan dalam kosmetik dan formulasi farmasi, terutama sebagai pelarut dalam formulasi topikal serta memiliki sifat bakterisidal (Rowe dkk., 2012).