

**KAJIAN PUSTAKA UJI PENETRASI *IN VITRO* SEDIAAN TOPIKAL YANG
MENGANDUNG ETOSOM**

Laporan Tugas Akhir

**Eliana Nurpita Hanum
12161010**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

KAJIAN PUSTAKA UJI PENETRASI *IN VITRO* SEDIAAN TOPIKAL YANG MENGANDUNG ETOSOM

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Eliana Nurpita Hanum
12161010

Bandung, 31 Agustus 2020

Pembimbing Utama,

Menyetujui,

Pembimbing Serta,



(apt. Dadih Supriadi, M.Si)



(Fenti Fatmawati, M.Si)

ABSTRAK

KAJIAN PUSTAKA UJI PENETRASI *IN VITRO* SEDIAAN TOPIKAL YANG MENGANDUNG ETOSOM

Oleh :

Eliana Nurpita Hanum
12161010

Penggunaan sediaan topikal memiliki hambatan yaitu sulitnya suatu senyawa untuk menembus lapisan stratum korneum, oleh karena itu dibutuhkan suatu strategi formulasi untuk menghantarkan senyawa berpenetrasi lebih dalam yaitu dengan menggunakan sistem pembawa berupa vesikel yaitu etosom. Review jurnal ini bertujuan untuk mengetahui informasi terhadap penetrasi *in vitro* sediaan topikal asam azelat, terbinafin HCl, dan teh hijau yang mengandung etosom sebagai sistem pembawa berupa vesikel guna meningkatkan penetrasi suatu senyawa. Metode pada review berupa penelusuran jurnal melalui *search engine* (Mozilla Firefox dan yang lainnya dengan menggunakan kata kunci yang spesifik. Terpilih F2 pada asam azelat, terbinafin hcl, dan F1 pada teh hijau untuk dijadikan sediaan etosom dilihat dari evaluasi terbaik dan nilai fluks yang diperoleh pada asam azelat yang mengandung etosom dan tanpa etosom yaitu 1334.074 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{h}$ dan 491.032 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{h}$, pada terbinafin hcl yaitu 144.61 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{h}$ dan 121.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{h}$, dan pada teh hijau yaitu 56.97 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{h}$ dan 31.09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{h}$ sehingga dapat disimpulkan bahwa etosom merupakan sistem pembawa yang efektif untuk pengiriman suatu senyawa.

Kata Kunci : Asam Azelat; Etosom; Teh Hijau Terbinafin HCl; Topikal

ABSTRACT

LITERATURE REVIEW IN VITRO PENETRATION TEST OF TOPICAL PREPARATIONS CONTAINING ETHOSOMES

By :

Eliana Nurpita Hanum

12161010

Use of topical preparations has obstacles, namely the difficulty of a compound to penetrate the stratum corneum layer, therefore a formulation strategy is needed to deliver deeper penetrating compounds, namely by using a carrier system in the form of vesicles, namely ethosomes. This journal review aims to find out information on the penetration of in vitro topical preparations of azelaic acid, terbinafine HCl, and green tea containing ethosomes as a carrier system in the form of vesicles to increase the penetration of a compound. The method in the review is in the form of journal searches through search engines (Mozilla Firefox and others using specific keywords). F2 was selected in azelaic acid, terbinafine hcl, and F1 in green tea to be used as ethosome preparation seen from the best evaluation and the flux value obtained in Azelaic acid containing ethosomes and without ethosomes, namely 1334,074 $\mu\text{g} / \text{cm}^2.\text{h}$ and 491,032 $\mu\text{g} / \text{cm}^2.\text{h}$, for terbinafin hcl namely 144.61 $\mu\text{g} / \text{cm}^2.\text{h}$ and 121.6 $\mu\text{g} / \text{cm}^2.\text{h}$, and in green tea, namely 56.97 $\mu\text{g} / \text{cm}^2.\text{h}$ and 31.09 $\mu\text{g} / \text{cm}^2.\text{h}$ so that it can be concluded that the ethosome is an effective carrier system for the delivery of a compound.

Keywords: mefenamic acid, ethosome, paroxetine, transdermal

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirahim

Pertama-tama marilah kita panjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT dan shalawat serta salam mudah-mudahan terlimpah curah kepada pemimpin seluruh umat Nabi Muhammad SAW beserta keluarganya, sahabatnya, tabi'in tabi'atnya dan umatnya hingga akhir zaman.

Berkat karunia dan rahmat-Nya sehingga sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini yang berjudul **“KAJIAN PUSTAKA UJI PENETRASI IN VITRO SEDIAAN TOPIKAL YANG MENGANDUNG ETOSOM”**. Dalam penulisan tugas akhir ini penulis mendapat banyak bantuan, bimbingan, dukungan, serta do'a dari berbagai pihak sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Allah SWT.
2. Bapak H. Mulyana selaku Ketua Yayasan Adhiguna Kencana.
3. Bapak Dr. apt. Entris Sutrisno, S.Farm., MH. Kes selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana Bandung
4. Bapak apt. Dadih Supriadi, M.Si selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan arahan serta masukan dengan tulus kepada penulis selama proses pengerjaan tugas akhir ini.
5. Ibu Fenti Fatmawati, M.Si selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan arahan serta masukan dengan tulus kepada penulis selama proses pengerjaan tugas akhir ini.
6. Kepada orang tua, kakak, serta keluarga besar yang tercinta atas do'a, harapan, dukungan, semangat, serta kasih sayang bagi penulis.
7. Rekan satu bimbingan yang telah melaksanakan bimbingan bersama, saling memberikan informasi serta bantuan bagi penulis.
8. Kepada adorable team serta rekan seperjuangan Fa-5 yang mampu berjuang bersama-sama melewati tantangan semua ini baik suka maupun duka.
9. Dan semua pihak yang telah membantu dan mendukung yang tidak dapat disebutkan satu-persatu. Besar harapan penulis agar laporan tugas akhir ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Semoga amal baik dari semua pihak mendapatkan balasan yang berlipat ganda dari Allah SWT. Di sadari bahwa penyusunan Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan guna penyempurnaan Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Bandung, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	2
1.3. Tujuan dan manfaat penelitian	2
1.4. Hipotesis penelitian	2
1.5. Tempat dan waktu Penelitian	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1 Kulit	3
II.2 Asam Azelat	4
II.3 Terbinafin HCl	5
II.4 Teh Hijau	5
II.5 Etosom	6
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	9
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	10
IV.1 Formulasi Etosom	10
IV.2 Preparasi Etosom	11
IV.2.1 Asam Azelat Etosom	11
IV.2.2 Terbinafin HCl Etosom	11
IV.2.2 Ekstrak Teh Hijau Etosom	11
IV.3 Evaluasi Etosom	12
IV.3.1 Distribusi Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas	12
IV.3.2 Efisiensi Penjerapan	12
VI.4 Studi <i>In Vitro</i> Penetrasi	13
IV.4.1 Asam Azelat	13
IV.4.2 Terbinafin HCl	13
IV.4.3 Ekstrak Teh Hijau	14

BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	15
V.1 Evaluasi Etosom	16
V.1.1 Distribusi Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas	16
V.1.2 Efisiensi Penjerapan	17
V.2 Penentuan Formulasi Sediaan Etosom	18
V.3 Studi <i>In Vitro</i> Penetrasi.....	19
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	21
VI.1 Kesimpulan	21
VI.2 Saran	21
DAFTAR PUSTAKA.....	22

DAFTAR TABEL

Tabel IV.1 Formulasi Asam Azelat.....	10
Tabel IV.2 Formulasi Terbinafin HCl.....	10
Tabel IV.3 Formulasi Ekstrak Teh Hijau.	10
Tabel V.4 Komposisi dan Metode Asam Azelat , Terbinafin HCl, dan Ekstrak Teh Hijau.....	15
Tabel V.5 Distribusi Ukuran Partikel Etosom.....	16
Tabel V.6 Indeks Polidispersitas Etosom.....	17
Tabel V.7 Efisiensi Penjerapan Etosom	18
Tabel V.8 Ringkasan Hasil Evaluasi Etosom	19
Tabel V.9 Fluks Etosom dan Tanpa Etosom	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Struktur kulit	3
Gambar II.2. Struktur Asam Azelat	4
Gambar II.3. Struktur Terbinafin HCl	5
Gambar II.4. Struktur etosom.....	6

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
HCl	Hydrochloric
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
KLT	Kromatografi Lapis Tipis
PBS	Phosphate Buffered Saline
SC	Stratum Corneum

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Pemberian obat melalui rute topikal telah banyak digunakan untuk terapi penyakit kulit karena keuntungannya yaitu dapat langsung dioleskan pada tempat sehingga langsung memberikan efek (Sugihartini et al., 2020). Berbagai obat dalam sediaan topikal telah banyak beredar dipasaran seperti sediaan krim, gel dan sediaan lainnya (Octasari & Ayuningtyas, 2016). Selain keuntungan yang diberikan, sediaan topikal juga memiliki hambatan yaitu kurangnya kemampuan suatu senyawa tersebut untuk menembus lapisan stratum korneum karena terdiri dari keratin dan dikelilingi oleh lapisan lipid interseluler sehingga efek terapi kurang optimal, selain itu sediaan konvensional topikal yang diberikan secara terus menerus dengan dosis yang tinggi akan menyebabkan iritasi, perih, dan gatal (Mistry & Ravikumar, 2016), oleh karena itu untuk mengatasi masalah tersebut diperlukan suatu strategi formulasi agar senyawa tersebut dapat dengan mudah menembus stratum korneum sehingga dapat meningkatkan penetrasi.

Etosom merupakan suatu sistem pembawa berupa vesikel yang di dalamnya terkandung etanol dengan konsentrasi yang relatif tinggi (Giram et al., 2015). Etosom merupakan bentuk dari liposom yang dimodifikasi karena adanya penambahan etanol sebagai bahan pembuatannya. Etosom diketahui dapat menembus kulit dan meningkatkan pengiriman suatu senyawa ke lapisan kulit terdalam (Tiwari et al., 2018). Struktur yang dimiliki etosom yaitu merupakan suatu vesikel *lipid bilayer* yang memiliki suatu celah pada bagian inti (Ramadon et al, 2016). Komponen penting dalam pembuatan etosom yaitu fosfolipid, alkohol dan air. Alkohol yang umum digunakan adalah etanol. Konsentrasi etanol yang digunakan pada pembuatan etosom ini relatif tinggi yaitu pada rentang 20% hingga 45% (Shelke & Kulkarni, 2018). Fosfolipid bertindak sebagai komponen pembentuk vesikel sedangkan etanol sebagai peningkat penetrasi (Tiwari et al., 2018).

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh variasi konsentrasi etanol terhadap evaluasi etosom.
2. Bagaimanakah kemampuan penetrasi krim asam azelat etosom, gel terbinafin hcl etosom, dan gel teh hijau etosom terhadap kulit.

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi etanol terhadap evaluasi etosom.
2. Mengetahui kemampuan penetrasi krim asam azelat etosom, gel terbinafin hcl etosom, dan gel teh hijau etosom terhadap kulit.

Manfaat dari penelitian ini adalah:

Hasil penelitian dapat dimanfaatkan untuk dikembangkan kembali oleh peneliti lain serta dapat dijadikan sebagai pilihan dalam pengobatan secara alternatif untuk mendapatkan efek terapi yang cepat.

1.4. Hipotesis penelitian

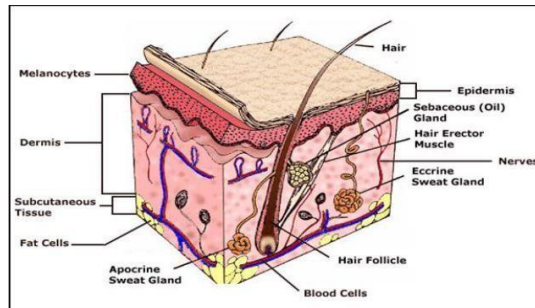
Etosom merupakan sistem penghantaran obat yang diketahui memiliki potensi dalam menghantarkan senyawa yang memiliki kemampuan penetrasi yang rendah untuk dapat berpenetrasi ke kulit terdalam menuju target.

1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian dilakukan dalam selang 2 bulan dari bulan Mei sampai Juni 2020 bertempat di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kulit



Gambar II.1 Struktur kulit (Raza et al., 2015)

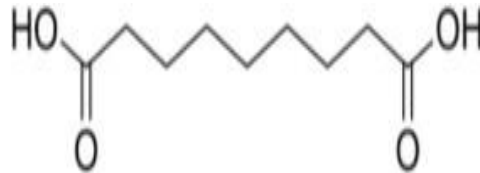
Kulit merupakan salah satu organ yang paling luas pada tubuh, luasnya sekitar 2 m² rata-rata pada tubuh manusia dewasa dan memiliki tebal sekitar satu milimeter. Kulit berfungsi sebagai pemisah jaringan sirkulasi darah dari luar lingkungan hidup, dan memiliki peran pada termoregulasi. Kulit manusia tersusun dari tiga lapisan yang berbeda yang saling terkait, yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan hipodermis (Raza et al., 2015).

Lapisan epidermis merupakan lapisan terluar dan merupakan tempat terjadinya migrasi sel-sel dari lapisan basal menuju permukaan kulit, lapisan epidermis memiliki tebal sekitar 150 mikrometer yang terdiri dari lima sub-lapisan, yaitu stratum korneum, stratum granulosum, stratum lucidum, stratum spinosum, dan stratum basal. Stratum korneum merupakan lapisan terluar pada kulit atau sering disebut juga dengan lapisan terangsang. Lapisan ini memiliki tebal 10 mm pada saat keadaan kering dan akan membengkak ketebalannya ketika terhidrasi, dan lapisan ini berisi 10 hingga 25 lapisan sejajar dengan permukaan kulit, sel keratin yang disebut korneosit. Lapisan SC merupakan penghalang yang membatasi laju pergerakan zat-zat kimia ke dalam dan ke luar pada kulit (Nurhikmah et al., 2016).

Selanjutnya yaitu lapisan dermis, dermis terdiri dari jaringan yang kuat yaitu serat kolagen. Dermis memiliki tebal sekitar 10-40 kali lebih tebal dari epidermis tergantung area tubuh dan yang terakhir yaitu lapisan subkutan atau jaringan hipodermis. Hipodermis berfungsi sebagai pengatur suhu tubuh, menyediakan nutrisi, dan

perlindungan mekanik. Lapisan ini merupakan lapisan kulit paling dalam yang mendukung fungsi lapisan dermis dan epidermis (Raza et al., 2015).

II.2 Asam Azelat

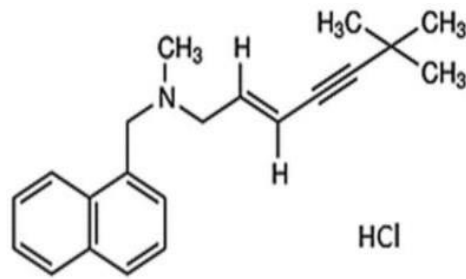


Gambar II.2. Struktur Asam Azelat (Blaskovich et al., 2019)

Asam azelat (AzA; $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_7 - \text{COOH}$) (Khairudin et al., 2018) merupakan obat yang digunakan untuk mengobati jerawat, baik dalam kondisi peradangan ringan atau sedang. Asam azelat diketahui memiliki aktivitas farmakologi diantaranya antibakteri, antiinflamasi, hingga komedolitik. Asam azelat tersedia di pasaran dalam formulasi krim 20% dan gel 15%. Cara penggunaan obat ini yaitu dioleskan tiap pagi dan sore (dua kali sehari). 1% hingga 5% pasien mengalami efek dari pemakaian obat ini seperti rasa terbakar, menyengat, kesemutan dan gatal efek tersebut masih bisa ditoleransi dengan baik (DiPiro et al., 2015).

Asam azelat merupakan asam dikarboksilat alifatik yang secara alami ditemukan dalam gandum (Bajaj & Sharma, 2015). Asam azelat diketahui dapat menghambat pertumbuhan *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), dimana *P. acnes* merupakan bakteri yang dikenal berperan dalam pengembangan jerawat karena adanya pelepasan sitokin inflamasi sehingga terjadi peradangan pada folikel sebacea. Asam zelat bekerja dengan menghambat enzim thioredoxin reduktase yang mempengaruhi penghambatan sintesis DNA bakteri (Apriani et al., 2019).

II.3 Terbinafin HCl



Gambar II.3. Struktur Terbinafin HCl (Tagliari et al., 2010)

Terbinafin HCl merupakan obat yang digunakan untuk penyakit jamur pada kulit seperti tinea cruris, tinea pedis, tinea corporis dan infeksi jamur pada kuku (Karri et al., 2015). Efek samping pada terbinafin hcl diantaranya timbul rasa tidak nyaman pada perut, hilangnya nafsu makan, diare, mual, sakit kepala, ruam serta urtikaria. Dosis pemberian terbinafin hcl 250 mg/hari untuk tinea kruris 2 hingga 4 minggu, tinea corporis 4 minggu, tinea pedis 2 hingga 6 minggu, serta 6 minggu hingga 3 bulan atau lebih untuk infeksi jamur pada kuku.

Terbinafine HCl bekerja dengan cara menghambat sintesis ergosterol (suatu komponen kunci membrane sel), dan juga menghambat sintesis enzim skualena 2,3 epoksidase sehingga mempengaruhi metabolisme dari ergosterol dan akumulasi terhadap skualena yang menyebabkan terjadinya kematian pada sel jamur. Mekanisme tambahan lainnya pada terbinafin yaitu modulasi neutrofil, efek *scavenger* pada *reactive oxygen species* (ROS) dan modulasi sekresi sebum (Barbareschi et al., 2015).

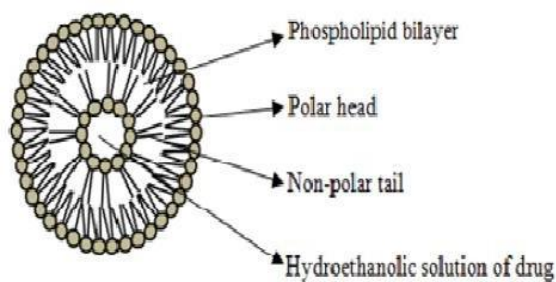
II.4 Teh Hijau

Teh hijau merupakan tanaman yang dimanfaatkan daunnya untuk berbagai kesehatan, teh hijau diketahui mengandung senyawa polifenol yaitu katekin (Sugihartini et al., 2016). Teh hijau dibuat dengan cara menginaktivasi enzim yang ada dalam pucuk yaitu enzim oksidase atau fenolase, dapat dilakukan dengan cara baik pemanasan maupun penguapan menggunakan uap panas, sehingga terjadinya oksidasi enzimatik terhadap katekin dapat dicegah. Katekin merupakan senyawa polifenol yang termasuk kedalam golongan flavonoid utama dalam daun teh hijau, dengan persentase kandungan yang

dimilikinya yaitu 25-35% dari berat kering daun teh hijau (Dzulhi et al., 2018). Dalam daun teh hijau, katekin tersusun atas epikatekin (EC), epikatekin galat (ECG), epigalokatekin (EGC), dan epigalokatekin galat (EGCG) (Dewi Anjarsari, 2016).

Epigalokatekin galat (EGCG) adalah senyawa katekin yang paling mendominasi dalam daun teh hijau. Epigalokatekin galat diketahui aktivitas sebagai antioksidan yang lebih potensial dibandingkan dengan katekin dan senyawa katekin lainnya karena adanya gugus hidroksil yang dimiliki epigalokatekin galat paling banyak dibandingkan senyawa lainnya (Zhou et al., 2003). Epigalokatekin galat diketahui bersifat hidrofilik dan memiliki kelarutan dengan air (521,7 g / L), koefisien partisi (Log P) 0,48, berat molekul 458,37, tidak stabil pada suhu tinggi ($> 50^{\circ}\text{C}$), dan pH alkali ($\text{pH} > 8$) (Dzulhi et al., 2018).

II.5 Etosom



Gambar II.4. Struktur etosom (Ramadon et al., 2016)

Etosom merupakan suatu sistem pembawa berupa vesikel yang di dalamnya terkandung etanol dengan konsentrasi yang relatif tinggi (Giram et al., 2015). Etosom adalah bentuk dari liposom yang dimodifikasi karena adanya penambahan etanol sebagai bahan pembuatannya. Etosom dapat menjerat berbagai molekul seperti molekul hidrofilik, amfifilik, dan lipofilik. Etosom diketahui dapat menembus kulit dan meningkatkan pengiriman suatu senyawa ke lapisan kulit terdalam (Tiwari et al., 2018). Ukuran vesikel etosom berkisar puluhan nanometer (nm) hingga mikrometer (μm) (Touitou et al., 2000). Komponen penting dalam pembuatan etosom yaitu fosfolipid, alkohol dan air. Alkohol yang umum digunakan adalah etanol. Konsentrasi etanol yang digunakan pada pembuatan etosom ini relatif tinggi yaitu pada rentang 20% hingga 45% (Shelke & Kulkarni, 2018). Fosfolipid bertindak sebagai komponen pembentuk vesikel sedangkan etanol sebagai peningkat penetrasi. Mekanisme terjadinya peningkatan penetrasi suatu

senyawa yaitu dengan cara etanol menembus masuk ke dalam lipid antar seluler dan meningkatkan fluiditas lipid membran seluler dan menurunkan densitas lipid multilayer dari membran seluler. Efek dari peningkatan fluiditas inilah yang menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas kulit, oleh karena itu suatu senyawa yang menggunakan etosom sebagai pembawa akan mudah meresap hingga lapisan kulit yang dalam (Giram et al., 2015).

Adapun beberapa metode yang digunakan untuk pembuatan etosom diantaranya yaitu: Beberapa metode yang sering digunakan dalam pembuatan etosom yaitu metode dingin dan metode panas, sebagai berikut:

A. Metode Dingin

Pada metode dingin ini dilakukan dengan melarutkan fosfolipid, obat dan bahan lipid lainnya menggunakan etanol dan propilen glikol. Setelah larut ditambahkan air yang telah dipanaskan pada suhu 30° C kemudian diaduk menggunakan pengaduk magnetik dalam wadah tertutup selama 5 menit, dan ukuran vesikel dapat diperkecil menggunakan sonikator (Mistry & Ravikumar, 2016).

B. Metode Panas

Metode panas, dispersikan fosfolipid dalam air yang telah dipanaskan dalam tangas air hingga 40°C sampai terbentuk larutan koloid. Etanol dan propilen glikol dicampurkan pada bejana terpisah lalu dipanaskan hingga 40°C. Tambahkan fase organik kedalam air, setelah campuran mencapai 40°C aduk dan suspensi didinginkan pada suhu kamar. Ukuran vesikel dapat diperkecil menggunakan metode sonikasi (Mistry & Ravikumar, 2016).

C. Hidrasi Lapis Tipis

Hidrasi lapis tipis menggunakan rotary evaporator.

Perbedaan dari metode dingin dan panas terletak pada suhu yang digunakan, pada metode dingin yaitu 30° C sedangkan pada metode panas yaitu 40° C (Mistry & Ravikumar, 2016).

Keuntungan yang dimiliki oleh etosom diantaranya meningkatkan konsentrasi senyawa pada kulit, mampu menjerap senyawa yang bersifat hidrofilik, amfifilik, dan lipofilik, sebagai peningkat permeasi dari kulit sehingga senyawa mudah untuk melintasi kulit (Zam Zam et al., 2019).