

**FORMULASI DAN EVALUASI GEL *NANOSTUCTURED*
LIPID CARRIERS (NLC) ADAPALEN**

PROPOSAL TUGAS AKHIR

NATASYA RIZKIYAN RAMADHANI

11161153



PROGRAM STUDI STRATA I FARMASI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS BHAKTI KENCANA
BANDUNG**

2019

**FORMULASI DAN EVALUASI GEL *NANOSTUCTURED*
LIPID CARRIERS (NLC) ADAPALEN**

Oleh
Natasya Rizkiyan Ramadhani
11161153
Program Studi Sarjana Farmasi

Universitas Bhakti Kencana

Menyetujui
Tim Pembimbing,

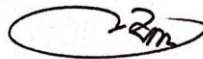
Bandung, 11 Juli 2020

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta



(Apt. Garmadi Jafar, M. Si.)



(Drs. Apt. Rahmat Santoso, M.Si., M.H.Kes.)

ABSTRAK

FORMULASI DAN EVALUASI GEL *NANOSTUCTURED LIPID CARRIERS* (NLC) ADAPALEN

Oleh :
NATASYA RIZKIYAN RAMADHANI
11161153

Latar Belakang: pengobatan jerawat dengan menggunakan antibiotika dapat meningkatkan terjadinya resistensi. Adapalen digunakan sebagai pengobatan topikal yang lebih disarankan, tetapi memiliki titik leleh tinggi yang menunjukkan bentuknya kristalin dan Log P 8,6 sehingga sangat berpengaruh terhadap kelarutan dan penetrasinya dalam kulit. *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) merupakan sistem penghantaran obat dengan nanoteknologi yang lebih menguntungkan terutama untuk Adapalen. Gel memiliki keunggulan yaitu penetrasi yang baik karena dapat merubah konformasi *brick* dan *mortar* kulit serta dapat memberikan waktu tinggal lebih lama sehingga penetrasinya menjadi maksimal. **Tujuan:** Memformulasi dan mengevaluasi Gel NLC Adapalen. **Metode:** Homogenisasi panas dan sonikasi *probe* pada pembuatan NLC, kemudian diinkorporasi kedalam gel. **Hasil:** Gel NLC Adapalen yang memiliki stabilitas baik yaitu dengan basis gel *Acrylic copolimer* (Viscolam® MAC10) dan NLC dengan lipid padat *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5). **Kesimpulan:** NLC Adapalen yang diinkorporasi kedalam gel dengan basis Viscolam® MAC 10 memberikan stabilitas baik pada SR dan SC yang ditunjukkan secara organoleptis, pH, dan viskositas. Lipid padat yang dipilih adalah Precirol® ATO5 karena memiliki ukuran partikel 144,25 – 228,30 nm dengan PdI 0,15 – 0,43, ZP > ± 30 mV, selain itu % EE yang tinggi sejalan dengan % kadar Adapalen dalam gel NLC yang dapat menunjukkan bahwa gel tidak mempengaruhi stabilitas NLC. Gel NLC adapalen yang memiliki stabilitas baik adalah formula PMP.

Kata Kunci : Adapalen, Anti jerawat topikal, *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC), Inkorporasi Gel, Viscolam® MAC 10.

ABSTRACT

FORMULATION AND EVALUATION OF ADAPALENT NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS (NLC) GEL

Author :

**NATASYA RIZKIYAN RAMADHANI
11161153**

Background: Acne treatment using antibiotics can increase the occurrence of resistance. Adapalene is used as a preferred topical treatment, but it has a high melting point that shows the shape of crystalline and Log P 8.6 so it is very influential on its solubility and penetration in the skin. Nanostructured Lipid Carriers (NLC) is a drug delivery system with nanotechnology that is more profitable, especially for Adapalene. The gel has the advantage of good penetration because it can change the brick and mortar conformation of the skin and can give a longer residence time so that the penetration is maximum. **Purpose:** Formulate and evaluate Adapalene NLC Gel. **Methods:** Homogenisation of heat and sonication probe in the NLC preparation, then incorporated into the gel. **Results:** Adapalene NLC gel which has good stability namely with Acrylic copolymer gel base (Viscolam® MAC 10) and NLC with solid lipid Glyceryl Palmitostearate (Precirol® ATO5). **Conclusion:** NLC Adapalene incorporated into a gel-based on Viscolam® MAC 10 provides stability in both SR and SC which are organoleptically demonstrated, pH, and viscosity. The chosen solid lipid is Precirol® ATO5 because it has a particle size 144,25 – 228,30 nm, PDI 0,15 – 0,43, ZP > ± 30 mV, besides that the high %EE is in line with the %Adapalene content in the NLC gel which can show that the gel does not affect stability NLC. NLC adapalene gel that has good stability is the PMP formula.

Keywords: Adapalene, Topical anti-acne, Nanostructured Lipid Carriers (NLC), Incorporating Gel, Viscolam® MAC 10.

KATA PENGANTAR



Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah SWT atas Rahmat-Nya yang selama ini kita dapatkan, yang memberi hikmah dan yang paling bermanfaat bagi seluruh umat manusia. Sehingga atas ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian yang berjudul “Formulasi dan Evaluasi Gel *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) Adapalen”, dengan baik dan tepat waktu guna memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi program studi Strata Satu Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Penulis menyadari kelemahan serta keterbatasan yang ada sehingga dalam menyelesaikan proposal ini memperoleh bantuan dari berbagai pihak, dalam kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Bapak Apt. Garnadi Jafar, M.Si. selaku Pembimbing I yang telah membantu penulis dalam penyusunan Skripsi ini.
2. Bapak Drs. Apt. Rahmat Santoso, M.Si., MH.Kes. selaku Pembimbing II yang telah membantu penulis dalam penyusunan serta terus menjadi pendengar dan penasihat yang baik dalam penyelesaian skripsi ini.
3. Kedua orang tua tercinta, ayah Yanto dan ibu Kiki yang selalu mendukung dan percaya pada kemampuan ananda juga adik-adiku Daffa dan Ara yang selalu menyemangati.
4. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung yang telah memberikan ilmunya kepada penulis.

5. Teman seperjuangan Tim Nanopartikel dan teman satu kelas FA4 2016 yang telah memberikan dukungan dan membantu dalam mengerjakan Sripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan baik isi maupun susunannya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat tidak hanya bagi penulis juga bagi para pembaca.

Bandung, 1 Juli 2020

Penulis

Natasya Rizkiyan Ramadhani

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GRAFIK	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
Bab I Pendahuluan.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah	8
I.3 Tujuan Penelitian	8
I.4 Kegunaan.....	8
I.5 Waktu dan Tempat Penelitian	8
Bab II Tinjauan Pustaka.....	9
II.1 Kulit	9
II.2 Jerawat (<i>acnes</i>)	14
II.3 Adapalen	20
II.4 NLC (<i>Nanostructured Lipid Carrier</i>).....	21
II.5 Glyceryl Palmitostearate	33
II.6 PEG-8-Beeswax.....	34
II.7 Caprylic / Capric Trigliseride	34
II.8 Sonikasi <i>probe</i>	35
II.9 Gel (<i>gelly</i>).....	36
Bab III Metodologi	40
Bab IV Alat dan Bahan.....	44
IV.1 Alat.....	44
IV.2 Bahan.....	44

Bab V Prosedur	46
V.1 Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan	46
V.2 Formulasi NLC.....	46
Pembuatan NLC Adapalen	46
Evaluasi dan Karakterisasi NLC Adapalen.....	47
V.3 Formulasi Gel.....	49
Optimasi basis gel.....	49
Pembuatan Gel NLC Adapalen.....	50
Evaluasi Gel NLC-ADA.....	50
Bab VI Hasil dan Pembahasan	52
VI.1 Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan.....	52
VI.2 Formula dan Karakterisasi NLC Adapalen	53
VI.3 Optimasi Basis Gel.....	61
VI.4 Evaluasi Gel NLC Adapalen	67
Bab VII. Kesimpulan dan Saran.....	74
VII.1 Kesimpulan.....	74
VII.2 Saran.....	74
DAFTAR PUSTAKA.....	75
LAMPIRAN.....	84

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Certificate of Analysis Adapalen	84
Lampiran 2. Certificate of Analysis Precirol® ATO5	85
Lampiran 3. Certificate of Analysis Apifil®.....	86
Lampiran 4. Certificate of Analysis Viscolam® MAC10.....	87
Lampiran 5. Karakterisasi NLC Adapalen	88
Lampiran 6. Evaluasi optimasi basis gel.....	90
Lampiran 7. Evaluasi gel NLC Adapalen dengan lipid padat Apifil91	
Lampiran 8. Evaluasi gel NLC Adapalen dengan lipid padat Precirol	
.....	92
Lampiran 9. Kurva kalibrasi Adapalen	92
Lampiran 10. Perhitungan Kadar Adapalen dalam Gel NLC	95
Lampiran 11. Dokumentasi penelitian	103

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Anatomi kulit.....	10
Gambar II.2 Bagian kulit untuk pengiriman nanopartikel.....	12
Gambar II.3 Rute administrasi secara topikal melalui kulit dengan model brick dan mortar (bata & semen).	13
Gambar II.4 Tipe jerawat.....	15
Gambar II.5 Skema Patofisiologi Jerawat.....	16
Gambar II.6 (kiri) Folikel Sebaceous Normal dan Komedo (kanan).....	17
Gambar II.7 Luka inflamasi akibat pecahnya folikel	18
Gambar II.8 struktur 2D.....	20
Gambar II.9 Mekanisme ekspulsif obat pada SLN dan transisi polimorfik lipid padat selama penyimpanan.	23
Gambar II.10 Jenis-jenis NLC (Nanostructured Lipid Carrier).....	24
Gambar II.11 Struktur kimia Glyceryl Palmitostearate.....	33
Gambar II.12 Struktur kimia Capric trigliseride.....	34
Gambar II.13 Potensi aplikasi gel biomedik.	37

DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Terapi utama pengobatan jerawat	18
Table V.1 Formulasi NLC Adapalen	46
Tabel V.2 Formulasi basis gel	49
Tabel V.3 Formulasi Gel NLC Adapalen.....	50
Tabel VI.1 Pemeriksaan Kualitatif Adapalen.....	52
Tabel VI.2 Hasil Uji Organoleptik basis gel	61

DAFTAR GRAFIK

Grafik VI.1 Hasil evaluasi NLC Adapalen dengan lipid padat Apifil	56
Grafik VI.2 Hasil evaluasi NLC Adapalen dengan lipid padat Precirol	57
Grafik VI.3 Zeta Potensial NLC Adapalen	59
Grafik VI.4 Persentase efektifitas penjerapan Adapalen dalam NLC.	60
Grafik VI.5 Pengaruh penyimpanan terhadap pH basis gel	63
Grafik VI.6 Pengaruh penyimpanan terhadap Viskositas basis gel	67
Grafik VI.7 Pengaruh penyimpanan terhadap Viscositas & pH Gel NLC Adapalen dengan lipid padat Apifil	69
Grafik VI.8 Pengaruh penyimpanan terhadap Viscositas & pH Gel NLC Adapalen dengan lipid padat Precirol	71
Grafik VI.9 Pengaruh penyimpanan terhadap kadar Adapalen dalam Gel NLC	73

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	NAMA
NLC	<i>Nanostructured Lipid Carriers</i>
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticles</i>
EE	Efisiensi Entrapment
PdI	<i>Polidispersity Index</i>
ZP	Zeta Potensial
ADA	Adapalen
AMC-A	Apifil®-Myritol® 318-Cremophore RH 40-Adapalen
AMP-A	Apifil®-Myritol® 318-Plantacare®-Adapalen
AMT-A	Apifil®-Myritol® 318-Tegoc®care-Adapalen
PMC-A	Precirol® ATO5-Myritol® 318-Cremophore RH40-Adapalen
PMP-A	Precirol® ATO5-Myritol® 318-Plantacare®-Adapalen
PMT-A	Precirol® ATO5-Myritol® 318-Tegoc®care-Adapalen
SR	Suhu Ruang
SC	Suhu <i>Climatic chamber</i>

Bab I Pendahuluan

I.1 Latar Belakang

Kulit merupakan barrier perlindungan tubuh yang paling utama karena langsung bersentuhan dengan lingkungan (Abadie *et al.*, 2018). Salah satu masalah yang timbul pada kulit terutama kulit wajah dan punggung adalah jerawat. *Acne vulgaris* adalah penyakit multifaktorial yang terkait dengan produksi sebum berlebih oleh kelenjar sebaceous, hiperkeratinasi, kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes*, dan pelepasan mediator inflamasi. Jerawat dianggap sebagai gangguan kulit yang memiliki efek substansial pada kualitas hidup, termasuk kecemasan, penarikan sosial dan depresi sehingga membuat pengobatannya penting (Jain *et al.*, 2016; Madelina and Sulistiyarningsih 2018). Jerawat dapat diklasifikasikan berdasarkan keparahannya sebagai bentuk ringan, sedang, parah, juga dapat diklasifikasikan berdasarkan kondisi inflamasi dan non-inflamasi seperti komedo, *whiteheads* (kondisi non-inflamasi), papula, pustula, nodul, dan kista (suatu kondisi peradangan) (Janani *et al.*, 2019).

Terdapat dua jenis pengobatan jerawat, yaitu secara oral dengan mengobati melalui jalur sistemik dan topikal yang menghasilkan efek lokal pada kulit. Pengobatan jerawat masa kini salah satunya dengan menggunakan antibiotik baik oral maupun topikal yang memerlukan terapi jangka panjang. Efek samping jangka panjang pada penggunaan antibiotik dapat menyebabkan resistensi yang menyebabkan terapi menjadi tidak efektif. Telah dilaporkan dari beberapa negara bahwa lebih dari 50% *P.acnes* resisten khususnya pada penggunaan

makrolida topikal begitupula antibiotik lainnya yang menunjukkan peningkatan setiap tahun (Walsh *et al.*, 2016). Resistensi Eritrimisin dan Klindamisin dalam pengobatan jerawat meningkat berkisar 45% hingga 91%, Tetrasiklin 5% menjadi 26,4% di negara-negara Eropa. Pengobatan jerawat dengan antibiotik monoterapi tidak disarankan, kombinasi retinoid topikal dengan agen antimikroba (seperti benzoil peroxyda) lebih dipilih dan disarankan menurut *The Global Alliance to Improve Outcomes in Acnes* (Madelina and Sulistiyansih, 2018).

Pengobatan dengan rute administrasi topikal kini merupakan pengobatan yang efektif dalam mengatasi jerawat (J. James and D, 2014). Asam retinoat (RA) telah banyak digunakan sebagai pengobatan topikal lini pertama pada jerawat dan telah terbukti khasiatnya. Adapalene (ADA) adalah retinoid sintesis baru (generasi ke-3) sebagai anti inflamasi, memiliki afinitas yang besar untuk reseptor asam retinoat (RAR) β dan RAR γ , dan efektif dalam pengobatan jerawat ringan hingga sedang pada manusia (Ali *et al.*, 2016; Jain *et al.*, 2016). ADA dapat memberikan efek penghambatan yang kuat pada proliferasi dan diferensiasi keratinosit, dan bermanifestasi sekuat aktivitas komedolitik secara klinis (Janani *et al.*, 2019). ADA memiliki tolerabilitas yang tinggi terhadap kondisi eritema, kekeringan, dan iritasi yang rendah dibandingkan dengan asam retinoat yang lain, dan juga memiliki efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan tazarotene gel yang merupakan golongan asam retinoat (Thiboutot *et al.*, 2008). Di Ameri Serikat Adapalene dalam bentuk gel digunakan untuk terapi topikal acne vulgaris sedang hingga berat dengan konsentrasi 0,1% dan 0,3%, tetapi efektifitas yang lebih unggul yaitu gel ADA 0,3% (Randomized *et al.*, 2005).

Selain sebagai anti jerawat, ADA memiliki efek dapat meningkatkan lapisan dermal akibat bekas luka atrofi pada jerawat atau yang disebut *acne scars* dengan menggunakan gel ADA 0,3% sehari satu kali selama 24 minggu (Leung *et al.*, 2018). Adapalen memiliki manfaat yang besar dalam pengobatan jerawat sampai bekas jerawat, tetapi masalah terbesar yang dihadapi dari bahan aktif ADA ini adalah sifat fisikokimianya yaitu memiliki titik lebur tinggi 319-322°C yang menunjukkan bentuk kristalin dan nilai logP 8,6 sehingga sangat berpengaruh terhadap kelarutan dan juga penetrasinya kedalam kulit (Ali *et al.*, 2016; Jain *et al.*, 2016). Kondisi ini menunjukkan bahwa bioavailabilitas ADA yang terbatas (NCBI, 2019; Ramezanli *et al.*, 2016). Penetrasi ADA terbatas hanya sampai stratum korneum (SC) dan hanya sejumlah kecil yang dapat menembus epidermis (Ali *et al.*, 2016). Hanya sejumlah kecil (<0,25 ng / mL) zat induk telah ditemukan dalam plasma pasien jerawat setelah aplikasi adapalen topikal kronis dalam uji klinis terkontrol (DrugBank, 2019). Adapalen yang berada dipasaran merupakan sediaan berbentuk gel dan krim dengan ukuran partikel makro, sehingga membutuhkan frekuensi penggunaan dan waktu terapi yang lebih lama untuk mencapai targetnya yaitu polisebaseus yang berada pada lapisan epidermis, hal tersebut memberikan peluang munculnya efek samping (Thiboutot *et al.*, 2008). Dalam mengatasi masalah ini, maka diperlukan suatu sistem penghantaran obat yang dapat dikembangkan untuk pengobatan topikal pada jerawat dengan menggunakan ADA.

Baru-baru ini *Nanocarrier* sedang banyak diteliti. *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) merupakan salah satu *Nanocarriers* yang terbukti berguna dalam memformulasikan suatu sediaan topikal untuk

jerawat, diantaranya adalah pengontrol pelepasan molekul obat dan juga sebagai peningkat penetrasi melalui membran semi permeable terutama kulit (Hanna *et al.*, 2018). NLC adalah pembawa lipid generasi kedua, mengandung lipid padat dan lipid cair yang berfungsi dapat membuat matriks lipid padat terganggu karena terdapat lebih banyak ruang yang tersedia untuk obat (Sathe *et al.*, 2019). *Solid Lipid Carriers* (SLN) merupakan generasi pertama sebelum ditemukannya NLC. SLN terdiri dari lipid padat dengan konsentrasi 0,1% sampai 30% b/b dalam dispersi berair. Stabilitas SLN dipengaruhi oleh adanya surfaktan. Surfaktan bekerja dengan menurunkan energi bebas sehingga tidak terjadi ikatan kovalen yang menyebabkan terbentuknya agregasi (Jafar *et al.*, 2015). Selama penyimpanan, SLN membentuk struktur yang sempurna dan memiliki kecenderungan untuk mengalami transisi polimorfik yang menyebabkan terjadinya ekspulsif bahan aktif dan berdampak pada penurunan efisiensi penyerapan (EE) (Mandes *et al.*, 2019). Beberapa hal harus dipertimbangkan untuk mengembangkan bentuk sediaan topikal yang ideal sehubungan dengan akumulasi ke dalam kulit, kapasitas reservoirnya, di samping penyerapan sistemik yang rendah dan toksisitas (Motawea *et al.*, 2019). Ukuran kecil partikel lipid mengkonfirmasi interaksi yang erat dengan stratum korneum dan meningkatkan penetrasi, oklusi dan akumulasi obat di wilayah dermis, yang menjadikannya kandidat yang tepat untuk sistem pengiriman obat yang ditargetkan secara topikal (Shrotriya *et al.*, 2018). NLC hadir sebagai perbaikan dari SLN, yaitu dapat meningkatkan stabilitas kimia dari bahan aktif kosmetik, efektifitas penyerapan, dan penetrasi.

NLC methotrexate yang telah diteliti membandingkan hidrogel NLC dengan hidrogel SLN dan hasil menunjukkan bahwa NLC lebih stabil dibandingkan SLN karena memiliki nilai zeta potensial $-33,6 \pm 1,2$ mV dan $-30,5 \pm 1,8$ mV untuk SLN dan terjadi peningkatan ukuran partikel SLN lebih besar dibandingkan NLC selama 4 bulan penyimpanan pada suhu 25°C . Efisiensi penjerapan obat dilakukan dengan metode sentrifugasi menunjukkan 26,84% SLN, sedangkan NLC hampir duakali lipat dari SLN yaitu 62,72% yang disebabkan karena terdapat lipid cair dalam formulasi NLC. DSC menunjukkan bentuk kristanilitas SLN dan NLC, titik leleh SLN terjadi pada $52,22^{\circ}\text{C}$ yang dapat dikaitkan dengan bentuk kristanilitas lebih tinggi dibandingkan dengan NLC $48,42^{\circ}\text{C}$. Persen kumulatif permeasi obat secara *in vitro* terbaik yaitu pada NLC hidrogel $24,7 \pm 2,3$ dibandingkan dengan hidrogel SLN $15,7 \pm 1,24$ dan hidrogel sederhana $5,4 \pm 0,12$, maka dari itu sistem pengiriman obat NLC lebih unggul dibandingkan dengan sediaan lain dan efektif dalam mengobati psoriasis. Salah satu kelemahan dengan terapi topikal adalah iritasi kulit, dari hasil penelitian hidrogel NLC methotrexate dengan menggunakan kelinci yang diinduksi eritema menunjukkan bahwa sediaan konvensional seperti krim, lotio, dan gel tidak mampu mengurangi iritasi bahkan setelah 24 jam, mengalami peningkatan dari eritema sedang menjadi parah, berbeda dengan NLC methotrexate hidrogel dan SLN methotrexate hidrogel yang menghasilkan sedikit iritasi dan NLC dan SLN kosong tidak mengakibatkan iritasi pada kulit (Tripathi *et al.*, 2018).

Dalam penelitian formulasi NLC dithranol untuk pengobatan psoriasis yang dibandingkan dengan sediaan konvensional yaitu salep dan

lotion, menunjukkan profil pelepasan bahan aktif secara bifasik (*burst release* dan *sustained release*), $97,01 \pm 0,5\%$ pada 6 jam dengan $61,8\%$ dalam 1 jam pelepasan obat dibanding dengan sediaan salep yang relatif lambat. NLC yang terjebak dalam gel memberikan gambaran pelepasan perlahan dibandingkan dengan larutan (Sathe *et al.*, 2019). Pola pelepasan bahan aktif berhubungan dengan EE dan ukuran partikel karena akan membentuk suatu lapisan film diatas kulit sehingga dapat meningkatkan oklusivitas, menghambat TEWL, dan mencegah efek iritasi. Pada pengujian *in vitro* NLC fenitoin menampilkan grafik profil pelepasan secara bifasik $27,68 \pm 4,36\%$ pada 4 jam lalu diikuti dengan pelepasan berkelanjutan $82,65 \pm 4,71\%$ setelah 48 jam (Motawea *et al.*, 2019). Dari sudut pandang terapi anti inflamasi untuk pengobatan jerawat, profil pelepasan obat secara bifasik sangat direkomendasikan karena *burst release* berguna untuk meningkatkan penetrasi dan *sustained release* memperpanjang waktu tinggal bahan aktif pada lokasi terapi dan juga meminimalkan penyerapan sistemik. Penelitian gel NLC deoxyarbutin membandingkan NLC dengan nanoemulsi dan krim. Profil pelepasan obat secara *in vitro* menghasilkan penetrasi tertinggi setelah 8 jam aplikasi topikal dibandingkan dengan nanoemulsi dan krim (perbedaan $\pm 50\%$) (Tofani *et al.*, 2016).

Gel merupakan bentuk sediaan farmasi yang mempunyai potensi lebih baik dibandingkan dengan sediaan topikal lain, karena gel memiliki jumlah air yang lebih banyak yang dapat menghidrasi kulit terutama statum korneum, sehingga konformasi dari brick dan mortart (komponen statum korneum) terganggu yang akhirnya penetrasi obat dapat terjadi lebih baik (Jafar *et al.*, 2017). Gel dapat membentuk

suatu lapisan film monolayer pada kulit dan terjadi evaporasi (kehilangan) air pada sediaan gel yang menyebabkan peningkatan penetrasi obat ke dalam kulit (Hussain *et al.*, 2016). Selain itu karena gel memiliki viskositas yang lebih rendah dari sediaan topikal lain seperti salep dan krim, dapat menunjukkan profil pelepasan obat yang tinggi (Pandurangan *et al.*, 2016). Oleh karena itu gel dapat direkomendasikan untuk sistem penghantaran obat terutama NLC. Dalam penelitian NLC Dithranol menunjukkan daya sebar gel NLC lebih baik dibandingkan salep yaitu 0,111 dengan 0,019 dan juga menunjukkan aliran pseudoplastik (Sathe *et al.*, 2019). NLC telah menunjukkan kunggulan dalam stabilitas dan penetrasi tetapi karena bentuknya cair, maka aplikasi secara topikal sulit kontak pada kulit dalam waktu yang lama karena itu dibuat dalam gel. Daya sebar, pH, dan viskositas NLC hidrogel memberikan hasil yang baik dan stabil, dapat disimpulkan bahwa formulasi gel tidak mempengaruhi stabilitas NLC (Tripathi *et al.*, 2018). Penetrasi secara *in vitro* tertinggi pada gel NLC deoxyarbutin dibandingkan dengan sediaan nanoemulsi dan krim, hal tersebut menunjukkan peningkatan viskositas karena dibuat dalam gel sehingga waktu tinggal lebih lama, penetrasi terjadi secara maksimal, dan penurunan TEWL yang dapat menghidrasi kulit (Tofani *et al.*, 2016). Hidrogel digunakan dalam beberapa penelitian dalam NLC yang menunjukkan kestabilan, penetrasi, efek yang baik dalam terapi, dan meminimalkan efek iritasi pada aplikasi secara topikal (Mendes *et al.*, 2019; Motaweia *et al.*, 2019).

Tujuan dari pengembangan sistem NLC ADA dalam bentuk gel ini adalah untuk mengatasi berbagai masalah yang dihadapi untuk pengobatan anti jerawat secara topikal. Selain dari karakteristik zat

aktifnya, bagaimana NLC dapat memuat ADA sehingga efek terapi tercapai dengan baik, dan juga bagaimana suatu bentuk sediaan gel dapat menghantarkan obat tepat pada tujuan terapinya yaitu sebagai anti jerawat.

I.2 Rumusan Masalah

1. Apakah NLC adapalen dapat diformulasikan kedalam bentuk sediaan gel
2. Apakah formula gel NLC adapalen memiliki stabilitas yang baik
3. Apakah kadar adapalen dalam Gel NLC dapat sebanding dengan efisiensi penjerapannya (EE).

I.3 Tujuan Penelitian

1. Memformulasi dan mengkarakterisasi NLC adapalen.
2. Memformulasi dan mengevaluasi Gel NLC adapalen.

I.4 Kegunaan

Manfaat yang dihadirkan dari penelitian ini yaitu dapat dijadikan sebagai acuan dalam upaya pengambanga formula suatu sistem NLC terbaik sebagai sistem penghantaran terbaru obat dengan bentuk sediaan gel.

I.5 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan pada bulan Januari sampai April 2020 di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.

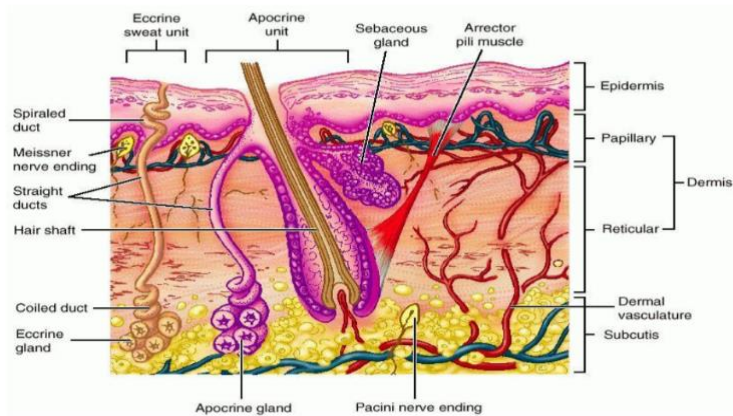
Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Kulit

Kulit merupakan organ tubuh paling besar yang melapisi seluruh bagian tubuh, membungkus daging dan organ-organ yang ada di dalamnya (Abadie *et al.*, 2018). Bobot kulit pada manusia sekitar 16% dari berat badan. Kulit memiliki fungsi melindungi bagian tubuh dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar, pengatur homeostatik, pencegah kehilangan cairan dan elektrolit, persepsi sensorik, dan kekebalan tubuh (Farage *et al.*, 2017). Mekanisme biologis yang memperantarai fungsi perlindungan pada kulit seperti pembentukan lapisan tanduk secara terus menerus (keratinisasi dan pelepasan sel-sel kulit ari yang sudah mati), respirasi dan pengaturan suhu tubuh, produksi sebum dan keringat serta pembentukan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari bahaya sinar ultra violet matahari (Kusantati, 2009).

Kulit merupakan system integumen memiliki struktur 3D yang terdiri dari 3 lapisan (lihat gambar II.1), yaitu : epidermis saluran bertingkat, dermis yang tersusun oleh jaringan ikat, dan sel-sel lemak yang menyusun subkutan (Abadie *et al.*, 2018). Tingkat paling luar, epidermis, terdiri dari konstelasi sel khusus yang dikenal sebagai keratinosit, yang berfungsi untuk mensintesis keratin, protein panjang seperti benang dengan peran pelindung. Lapisan tengah, dermis, pada dasarnya terdiri dari protein struktural fibrilar yang dikenal sebagai kolagen. Dermis terletak pada jaringan subkutan, atau panniculus, yang mengandung lobus kecil sel lemak yang dikenal sebagai liposit. Ketebalan lapisan-lapisan ini sangat bervariasi, tergantung pada lokasi

geografis pada anatomi tubuh. Kelopak mata, misalnya, memiliki lapisan epidermis paling tipis, berukuran kurang dari 0,1 mm, sedangkan telapak tangan dan telapak kaki memiliki lapisan epidermis paling tebal, berukuran sekitar 1,5 mm. Dermis paling tebal yaitu di punggung, di mana 30-40 kali lebih tebal dari epidermis atasnya



(Kolarsick *et al.*, 2008).

Gambar II.1 Anatomi kulit.

(Tiwari *et al.*, 2014)

Dermis memiliki dua macam kelenjar yaitu kelenjar keringat yang terdiri dari ekrin dan apokrin, dan juga kelenjar palit atau sebacea. Pada umumnya, satu batang rambut hanya mempunyai satu kelenjar sebacea yang bermuara pada saluran folikel rambut. Pada kulit kepala, kelenjar sebacea menghasilkan minyak untuk melumasi rambut dan kulit kepala (Kusantati, 2009). Sel-sel kelenjar sebaceous mengandung tetesan lipid melimpah yang dikenal sebagai sebum dalam sitoplasma mereka dan diatur ke dalam lobulus dari segmen atas folikel rambut. Sel-sel germinatif basaloid yang mengelilingi

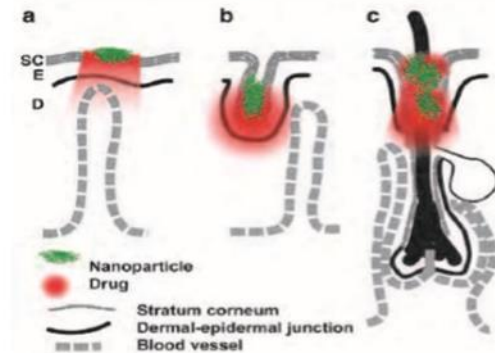
lobulus memunculkan sel-sel yang diisi lipid, yang kemudian dikeluarkan ke segmen infundibular folikel rambut melalui saluran sebaceous (Kolarsick *et al.*, 2008).

Hipodermis terutama banyak mengandung jaringan adiposa, folikel rambut, pembuluh darah dan limfe, saraf-saraf yang berjalan sejajar dengan kulit (Yousef and Sharma, 2018). Dianggap sebagai organ endokrin, jaringan subkutan menyediakan daya apung dan fungsi tubuh sebagai gudang energi. Konversi hormon terjadi di panniculus, mengubah androstenedion menjadi estrone oleh aromatase. Liposit menghasilkan leptin, hormon yang mengatur berat badan melalui hipotalamus (W. James *et al.*, 2006).

Kulit Sebagai Tempat Penghantaran Partikel Obat

kulit merupakan penghantaran obat-obatan untuk rute lokal dan sistemik dan berpotensi untuk penghantaran nanopartikel. Teknologi penghantaran obat nanopartikel didasarkan oleh pembawa lipid, yaitu *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) dan *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC). Sejak tahun 1970 kulit digunakan untuk penghantaran obat secara topikal dengan patch transdermal, secara luas kulit digunakan untuk penghantaran rute sistemik. Tempat yang potensial untuk penghantaran nanopartikel yaitu melalui permukaan kulit, dermatoglyphs, dan folikel rambut. Lipid nanopartikel yang digunakan harus dapat membentuk monolayer dan bersifat hidrofobik. Lapisan monolayer ini baiknya bersifat oklusif pada kulit dengan tujuan meningkatkan kelembapan dan mencegah terjadinya penutupan korneosit dan antar-korneosit sehingga akan meningkatkan penetrasi obat ke dalam lapisan kulit. Namun efek oklusif dari

nanopartikel terjadi tergantung dari ukuran partikel, kristanilitas, dan konsentrasi lipid yang digunakan (Bleve *et al.*, 2008).



Gambar II.2 Bagian kulit untuk pengiriman nanopartikel.
 A = obat pada *stratum corneum*; B = obat pada daerah *dermal junction*; C = obat pada *blood vessel*.
 (Bleve *et al.*, 2008)

Stratum korneum merupakan transportasi utama untuk difusi pasif dan didasarkan oleh kompartemen ganda yaitu struktur brick dan mortar, hal ini dimungkinkan melalui tiga rute yaitu transeluler, interseluler, dan rute appendageal. Kebanyakan penetrasi lebih menyukai rute interseluler. Sifat fisikokimia merupakan hal yang penting untuk pergerakan bebas molekul, seperti berat molekul atau volume, kelarutan dan kemampuan ikatan hidrogen.

Rute Administrasi Bahan Kimia (Obat) melalui Kulit

Tujuan dari zat kimia (obat) adalah dapat berpenetrasi ke dalam lapisan kulit sehingga dapat menghasilkan efek terapi yang diinginkan. Kulit yang tersusun oleh beberapa lapisan merupakan struktur yang kompleks sehingga penetrasi obat akan melalui suatu

proses yang kompleks. Terdapat 3 rute administrasi pada kulit, yaitu (Janet and Melching, 2006) :

1. Absorpsi transeuler

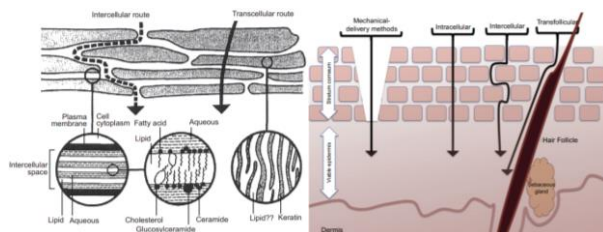
Adalah penetrasi bahan kimia yang dapat menembus brick dan mortar. Dalam situasi seperti ini, sifat bahan kimia harus dapat bersifat hidrofil dan lipofil karena harus menembus brick yang sifatnya lipofil dan mortar yang hidrofil.

2. Penyerapan Antar Sel (*Intercellular*)

Penetrasi bahan kimia (obat) melalui mortar yaitu celah diantara sel yang bersifat hidrofil. Dapat dilihat pada gambar II.3 yang menunjukkan bahwa rute *intercellular* proses melewati stratum korneum lebih lambat dibandingkan dengan transeuler.

3. Absorpsi Tambahan

Yaitu suatu rute administrasi topikal dengan cara absorpsi melalui folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebaceous dimana terdapat appendageal.



Gambar II.3 Rute administrasi secara topikal melalui kulit dengan model brick dan mortar (bata & semen).

(Honari and Maibach, 2014; Janet and Melching, 2006).

II.2 Jerawat (*acnes*)

Definisi

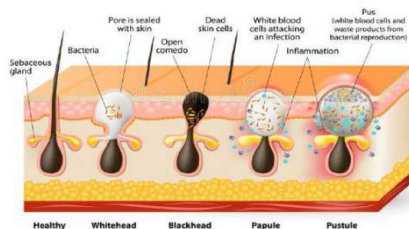
Jerawat merupakan salah satu penyakit radang kronis dari folikel polisebaseous (folikel rambut) pada lapisan kulit terutama pada bagian wajah dan punggung. Reaksi penyumbatan pori-pori kulit yang disertai peradangan pada saluran kelenjar minyak kulit disebut *acne vulgaris*. Sekresi minyak kulit menjadi tersumbat, membesar dan akhirnya mengering menjadi *acne vulgaris*. Terjadi perubahan secara intrinsik lapisan kulit epidermis yang disebabkan oleh *acne vulgaris*. Selain itu lapisan epitel folikel yang berperan utama pada proses inflamasi akibat *acne vulgaris* dapat mengalami kerusakan yaitu menjadi pecah. Mikrobiota kulit adalah faktor lain yang terlibat dalam jerawat (Bagatin, 2017). Selain mikrobiota kulit, faktor genetik yang dapat mempengaruhi produksi androgen pada kelenjar adrenal juga dapat menjadi faktor resiko tumbuhnya jerawat. Beberapa faktor patogenik yang berinteraksi yang dapat menimbulkan jerawat diantaranya adalah produksi sebum berlebih (*seborrhea*), hiperkeratosis folikel (*komedo* terbuka atau tertutup), proses imunologis, dan peradangan (Degitz *et al.*, 2007).

Mikroba pembentuk nanah yang bertanggung jawab untuk pengembangan berbagai bentuk *acne vulgaris* adalah *Propionibacterium acnes* dan *staphylococcus epidermis* (Zahrah, Halimatus, 2018). Kondisi patologis hiperkeratosis folikuler dan *seborrea* dapat menginduksi pertumbuhan berlebih dari *P. acnes* (Degitz *et al.*, 2007). Peningkatan produksi sebum terjadi pada masa pubertas dimana kelenjar adrenal mulai matang dan mengeluarkan androgen adrenal yang meningkat pula. *P. acnes* menghasilkan

mediator proinflamasi yang menyebabkan pembentukan lesi inflamasi (J. James and D, 2014). Inflamasi jaringan pada kasus acne vulgaris dapat terjadi ketika asam lemak hasil pathogenesis *P.acne* bereaksi dengan sistem imun tubuh (Zahrah, Halimatus, 2018).

Beberapa jenis jerawat yaitu (Mulyawan and Neti, 2013) :

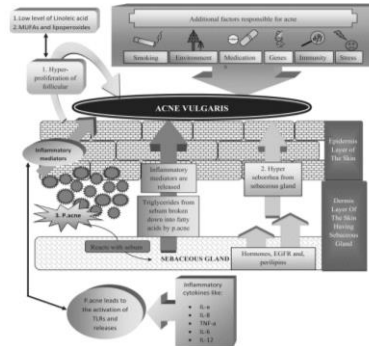
- a. *Acne punctate* ialah *blackhead* komedo atau *whitehead* komedo yang bisa menjadi awal tumbuhnya jerawat. Bila mikroorganisme masuk ke dalam sumbatan pori-pori kulit, maka kedua komedo tersebut berganti rupa menjadi jerawat dengan tingkatan yang lebih tinggi.
- b. *Acne papulosa* merupakan jerawat dalam bentuk papul, yaitu peradangan disekitar komedo yang berupa tonjolan kecil.
- c. *Acne pustulosa* merupakan jerawat dalam bentuk pustul, yaitu jerawat papul dengan puncak berupa pus atau nanah. Biasanya usia pustul lebih pendek dari pada papul.
- d. *Acne indurate* merupakan jerawat yang terinfeksi bakteri *Staphylococcus epidermidis* sehingga menimbulkan abses.
- e. *Cystic acne* (jerawat batu) merupakan jerawat dengan ukuran yang besar dan apabila terjadi jumlahnya bisa hampir memenuhi wajah.



Gambar II.4 Tipe jerawat
(Dreamstime, 2016).

Patofisiologi Jerawat

Patofisiologi jerawat dibedakan berdasarkan faktor penyebabnya. Tetapi ini juga bisa menjadi pola yang berkesinambungan penyebab timbulnya jerawat.



Gambar II.5 Skema Patofisiologi Jerawat (Janani *et al.*, 2019).

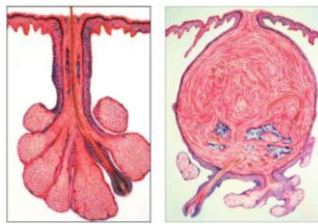
a. Seborrhea

Seborrhea adalah kondisi dimana terjadinya hipersekresi dari sebum. Seborrhea dipicu oleh adanya hormon androgen yang dihasilkan oleh kelenjar adrenal dan gonad. Pada kasus jerawat terjadi sensitivitas pada sebasite (androgen), walaupun androgen dalam keadaan normal tetapi karena sebasite terlalu sensitif maka sebum akan diproduksi secara berlebih yang menjadi tempat perkembangan *P.acne* (Degitz *et al.*, 2007).

b. Hiperkeratinosis Folikel

Folikel yang berperan utama dalam patofisiologi jerawat adalah folikel rambut dimana terdapat keratinosit. Secara normal deskuamasi yang terjadi pada folikel rambut akan berada pada keseimbangan antara sel-sel yang baru dengan sel-sel yang mati. Pada kondisi jerawat terjadi abnormalitas deskuamasi folikel, yang seharusnya sel-

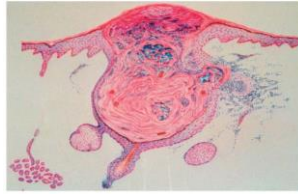
sel yang sudah mati dibawa oleh sebum untuk di transfer ke permukaan kulit tidak terjadi sehingga menumpuk pada folikel rambut. Terjadi penurunan kadar asam linoleat yang dapat meningkatkan kerja folikel rambut yang menjadi awal dari mikrokomedo (lihat gambar II.6). Mikrokomedo merupakan cikal bakal timbulnya komedo (*blackheads* atau *whiteheads*) yang merupakan kondisi jerawat non-inflamasi (Degitz *et al.*, 2007; J. James and D, 2014).



Gambar II.6 (kiri) Folikel Sebaceous Normal dan Komedo (kanan) (Plewig and Kligman, 2000).

c. Kolonisasi Mikroba dan Pertahanan Sistem Imunitas

Mikroba yang bertanggung jawab dalam patofisiologi jerawat adalah *Propionibacterium acne* yang dapat memproduksi asam lemak bebas sebagai mediator inflamasi jerawat. *P.acnes* juga dapat di kategorikan sebagai jerawat yang menyebabkan inflamasi. Setelah mediator inflamasi di produksi kemudian system imun tubuh yaitu *neutrophil* memulai proses pertahanan tubuh yang menganggap *P.acne* adalah zat asing yang harus di bunuh. Pada proses pertahanan tubuh akan terjadi inflamasi menyebabkan proses kemotaksis oleh adanya IL-8. Leukosit menyerang dinding folikel sehingga folikel menjadi pecah (lihat gambar II.7) (Degitz *et al.*, 2007; J. James and D, 2014).



Gambar II.7 Luka inflamasi akibat pecahnya folikel (Plewig & Kligman, 2000).

Terapi Jerawat

Terapi pengobatan jerawat meliputi terapi sistemik dan terapi lokal. Terapi sistemik biasanya menggunakan obat antibiotik peroral sebagai anti *Propionibacterium acnes*. Literatur yang telah di evaluasi oleh Prof. Falk Ochsendorf, University Dermatological Clinic Frankfurt adalah (Bauer-Delto, 2017) :

1. Monoterapi sistemik tidak lebih efektif daripada terapi topikal.
2. Pendekatan kombinasi topikal dan sistemik lebih unggul daripada monoterapi sistemik.
3. Kombinasi lebih baik dibandingkan monoterapi topikal.

Secara uji *in vitro* *P.acnes* sangat sensitif terhadap berbagai antibiotik, tetapi tidak banyak antibiotik yang dapat berpenetrasi kedalam lingkungan dari folikel sebaceous yang kaya akan lipid dan merupakan tempat *P.acnes* berkembang (J. James & D, 2014). Terapi utama pada kondisi patofisiologi jerawat tertera pada tabel II.1.

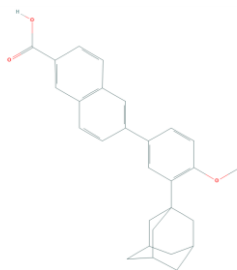
Tabel II.1 Terapi utama pengobatan jerawat

berdasarkan keadaan patologiknya (J. James & D, 2014).

Keadaan Patologis	Pengobatan Sistemik	Pengobatan Topikal
Produksi Sebum berlebih	<ul style="list-style-type: none"> • Estrogen • Antiandrogen 	Tidak ada

(hanya dapat menggunakan pengobatan sistemik & digunakan hanya dalam kasus yang parah)	<ul style="list-style-type: none"> • Spironolakton • Isotretinoin 	
Deskuamasi yang abnormal dari folikel epitel (terjadi pada seluruh pasien)	<ul style="list-style-type: none"> • Isotretinoin • Antibiotik (efek tidak langsung) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tretinoin (paling efektif) • Asam salisilat • Adapalen • Tazaroten • Isotretinoin • Antibiotik (efek tidak langsung)
Poliferasi <i>P.acnes</i> (Hadir pada semua pasien dengan lesi inflamasi; tingkat dan keparahan menentukan apakah akan menggunakan terapi topikal atau sistemik)	<ul style="list-style-type: none"> • Tetrasiklin • Eritromisin • Minoksiklin • Doxsisiklin • Cotrimoxazol • Klindamisin • Isotretinoin (efek tidak langsung) 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritromisisin • Klindamisin • Benzoil peroxida • Benzoil peroxida + eritromisin • Asam Azelik • Benzoil peroxida + asam glikonik
Inflamasi	<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroid • Isotretinoin 	<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol • Kortikosteroid intralesi

II.3 Adapalen



Gambar II.8 struktur 2D

(“National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Adapalene, CID=60164,” 2019).

Adapalene memiliki nama IUPAC *6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]naphthalene-2-carboxylic acid*. Menurut FDA, Adapalene (ADA) termasuk dalam kelas retinoid (“FDA Pharm Classes,” 2019). Adapalene adalah retinoid generasi ketiga yang memiliki efek anti-inflamasi, keratolitik, dan anti-seboroik (Ramezanli *et al.* 2016). Dilihat dari sifat fisiko kimianya ADA memiliki nilai logP 8,6 dan pKa 4,23. Kondisi ini menunjukkan bahwa bioavailabilitas ADA yang terbatas (NCBI, 2019; Ramezanli *et al.*, 2016). Hanya sejumlah kecil (<0,25 ng / mL) zat induk telah ditemukan dalam plasma pasien jerawat setelah aplikasi adapalene topikal kronis dalam uji klinis terkontrol (DrugBank, 2019). Selain itu, ADA memiliki efek samping pada penggunaan topikal berupa eritema, kekeringan, sensitifitas matahari yang dapat mengakibatkan *sunburn* ringan hingga terjadi pengelupasan kulit (NCBI, 2019).

Retinoid adalah turunan dari vitamin A yang digunakan sebagai lini I untuk pengobatan topikal komedo atau jerawat dengan inflamasi (Ramezanli *et al.* 2016). ADA memiliki afinitas yang besar terhadap

reseptor asam retinoat (RAR) yaitu RAR β dan RAR γ (Jain et al., 2016). Retinoid berikatan dengan RAR yang ada pada bagian nukleus sel kulit kemudian akan menstimulasi suatu gen yang dapat menghambat (*inhibisi*) diferensiasi dan proliferasi sel keratinosit, sehingga dapat menurunkan produksi sebum dan menghambat pembentukan mikrokomedo (Ramezanli *et al.* 2016). Mekanisme kerja tersebut termasuk penurunan hiperkeratinosit folikel yang merupakan salah satu jalur patofisiologi jerawat (Degitz et al., 2007). Selain berikatan dengan RAR, ADA memiliki mekanisme kerja lain yaitu dapat mengurangi ekspresi reseptor tor 2 (TLR2), dimana TLR2 digunakan oleh *P.acne* untuk membentuk suatu keadaan inflamasi. ADA akan menghambat proses fagositosis sehingga pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-12, TNF, dan IFN- γ terhambat dan tidak terjadi inflamasi (Mendes *et al.*, 2019).

II.4 NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*)

NLC merupakan bagian dari platform nanoteknologi, saat ini nanoteknologi telah menarik perhatian besar terutama dalam bidang kosmetik. Potensi penggunaan nanoteknologi adalah untuk pengiriman obat dermal atau transdermal, memahami toksisitas jangka pendek dan jangka panjang, dan interaksi nanokarrier dengan struktur kulit sangat penting untuk merancang dan meningkatkan sistem pengiriman obat melalui kulit (Ramezanli *et al.*, 2016).

Sistem pengantaran obat berbasis lipid (nanoemulsi, liposom, niosom, etosom, virosom, ufasom, vesosom) memiliki keunggulan biokompatibilitas dan tolerabilitas yang baik, pengurangan toksisitas karena dapat mengurangi dosis, dan peningkatan ketersediaan hayati (bioavailabilitas) dari obat yang kelarutannya rendah dalam air

(Hanna *et al.*, 2018). NLC adalah pembawa lipid generasi kedua yang mengandung lipid padat dan lipid cair. NLC ini menembus sel secara efektif dan menjaganya tetap terhidrasi karena adanya lipid cair dan padat yang bertindak sebagai pelembab (Sathe *et al.*, 2019). Generasi pertama yaitu SLN (nanocarier lipid padat) yang hanya terdiri dari lipid padat saja tidak menggunakan lipid cair, dan stabilitasnya dijamin oleh adanya surfaktan. Namun selama proses produksi, SLN terbentuk sebagai kristal yang relatif sempurna. Hal ini memiliki kecenderungan untuk mengalami transisi polimorfik selama penyimpanan, menyebabkan pengusiran obat dan mengurangi efisiensi penjerapan. Untuk mengatasi kekurangan SLN, maka NLC telah dikembangkan (Mendes *et al.*, 2019).

Tujuan NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*)

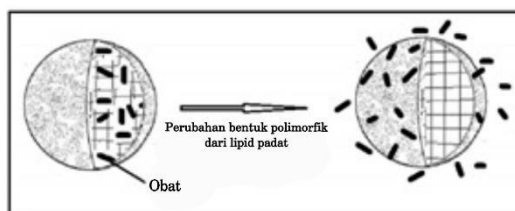
Tujuan dibuat system SLN dan NLC adalah (Özdemir *et al.*, 2019) :

- a. Merupakan sistem yang cocok untuk zat aktif tidak larut dan terlarut dengan muatan tinggi.
- b. Kisaran ukuran 50-1000 nm, sehingga membuat sistem SLN dan NLC cocok untuk injeksi iv.
- c. Ketersediaan hayati zat aktif dapat ditingkatkan dengan modifikasi laju disolusi SLN dan NLC. Dengan demikian, pelepasan terkontrol dari aktivasi yang terperangkap dimungkinkan selama beberapa minggu.
- d. Meningkatkan distribusi jaringan senyawa aktif. Dengan demikian, SLN dan NLC adalah sistem operator canggih untuk mencapai efisiensi di tingkat seluler.
- e. Menargetkan senyawa aktif yang bergabung dengan modifikasi sifat fisikokimia dan perlakuan kimianya.

- f. Dapat memberikan perlindungan kimia untuk zat aktif yang terperangkap dan memiliki stabilitas yang rendah.

Kelebihan NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*)

NLC merupakan perbaikan dari nanokarier sebelumnya yaitu SLN (Sathe *et al.*, 2019). SLN memiliki potensi rekristalisasi karena hanya menggunakan lipid padat. Lipid padat dalam SLN berdasarkan waktu akan membentuk suatu struktur yang teratur (lihat gambar II.9), yang menyebabkan ekspulsif atau pelepasan obat pada saat penyimpanan. Ekspulsif terjadi karena obat yang berada dalam pembawa lipid berstruktur nano akan terdesak oleh pembentukan struktur lipid yang teratur (pembentukan kristal). Sehingga terjadi ekspulsif obat dari pembawa lipid berstruktur nano terutama ketika obat yang dijerap dalam konsentrasi tinggi (lihat gambar II.9) (Özdemir *et al.*, 2019).



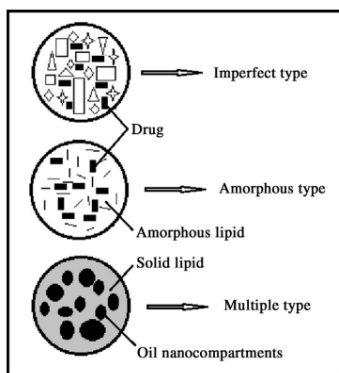
Gambar II.9 Mekanisme ekspulsif obat pada SLN dan transisi polimorfik lipid padat selama penyimpanan. (Özdemir *et al.*, 2019).

NLC dikembangkan untuk mengatasi ekspulsif pada SLN. Penggabungan lipid cair kedalam lipid padat SLN telah diusulkan sebagai NLC. Penambahan lipid cair berfungsi meningkatkan penyerapan obat dalam pembawa lipid berstruktur nano dan

menyediakan akomodasi obat yang lebih baik, sehingga tidak terjadi pengusiran obat selama penyimpanan. NLC juga dapat NLC juga dapat menggabungkan karakteristik pelepasan obat terkontrol dengan beberapa keunggulan dibandingkan SLN. NLC diproduksi dengan menggunakan campuran lipid padat dan lipid cair, lebih disukai dalam rasio 70:30 hingga rasio 99,9: 0,1 (Hu *et al.*, 2005; Pardeike *et al.*, 2016; Üner and Müller, 2012).

Jenis NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*)

NLC memiliki beberapa jenis, dikelompokkan berdasarkan ruang pembentuk struktur pembawa lipid berstruktur nano dan juga perbedaan lipid yang digunakan (Özdemir *et al.*, 2019; Radtke and Wissing 2002) :



Gambar II.10 Jenis-jenis NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*) (Özdemir *et al.* 2019).

a. NLC tipe I (*Imperfect type*)

Sesuai dengan namanya, maka struktur matriks lipid memiliki ketidaksempurnaan. Kombinasi lipid padat dengan lipid cair yang

menyebabkan ketidaksempurnaan matriks lipid. Kondisi ini menunjukkan bahwa adanya interaksi saling mengganggu antara lipid cair dan lipid padat yang dapat meningkatkan penyerapan obat dalam pembawa berstruktur nano menjadi lebih banyak ruang untuk ditempati.

b. NLC tipe II (*Armophous type*)

Proses kristalisasi ke bentuk β lipid padat dicegah dengan mencampurkan lipida cair khusus, misalnya, hidroksi oktosulfanearhidroksistearat, isopropilmyristat, atau trigliserida rantai menengah seperti Miglyol 812. Sehingga menyebabkan pengusiran obat dapat dicegah oleh keadaan amorf matriks lipid selama penyimpanan ketika penyerapan obat meningkat dalam matriks amorf terstruktur ini.

c. NLC tipe III (*Multiple type*)

Kompartemen nano berminyak (emulsi W/O/W) dalam matriks lipid padat dari bentuk nanopartikel dengan penambahan jumlah lipid cair yang lebih tinggi ke fase lipofilik NLC. Dengan demikian, nanocompartemen berminyak menyediakan media yang sangat larut untuk obat lipofilik, mencegah kebocoran obat selama penyimpanan, karena kelarutan obat dalam lipid cair lebih tinggi daripada lipid padat.

Formula Umum NLC

NLC merupakan system pembawa partikel berukuran nano yang berasal dari nanoemulsi O/W. Seperti nanoemulsi dan mikroemulsi, bahan utama dalam formulasi NLC yaitu lipid padat, lipid cair, dan surfaktan (Tamjidi *et al.*, 2013).

Pemilihan campuran lipid padat dengan lipid cair merupakan titik yang krusial dalam formulasi NLC dengan karakterisasi yang optimal. Persyaratan pemilihan campuran lipid yang sesuai harus dipertimbangkan dengan hal-hal berikut (Radtke and Wissing 2002; Tamjidi *et al.*, 2013) :

1. Salah satu faktor terpenting yang menentukan kapasitas pemuatan obat dalam fase lipid adalah kelarutan obat dalam lipid. Kelarutan obat dalam berbagai lipid cair, lipid padat, surfaktan, co-surfaktan, pelarut atau campurannya yang harus diketahui.
2. Lipid padat dan lipid cair yang digunakan harus cocok, yang dimaksud adalah molekul lipid cair tidak boleh berpartisipasi dalam matriks kristal lipid padat. Begitu juga sebaliknya, lipid padat dan kristal lipid padat tidak boleh dilarutkan dalam cairan lipid.
3. Fase lipid harus stabil terhadap degradasi kimia seperti reaksi oksidasi dan hidrolisis.
4. Lipid harus dapat terdegradasi dan mampu menghasilkan partikel berukuran nano.
5. Lipid harus memiliki profil toksikologi yang dapat diterima dan tidak boleh menyebabkan produksi residu toksik selama persiapan NLC.

Lipid Padat

Pemilihan lipid padat dilakukan dengan memeriksa kelarutan zat aktif dalam lipid padat yang di lelehkan, lalu diamati dengan mata langsung dibawah cahaya normal (Maheshwari and Parmar, 2016). Salah satu faktor terpenting yang menentukan kapasitas pemuatan obat dalam

lipid adalah kelarutan obat dalam lipid leleh. Lipid padat dipilih berdasarkan potensi solubilisasi dan penerimaan dengan rute topikal (Shah *et al.*, 2007). Lipid padat yang paling umum digunakan untuk persiapan NLC adalah glyceryl behenate, glyceryl palmitostearate, glyceryl monostearate atau monostearin, cetyl palmitate dan asam stearate (Tamjidi *et al.*, 2013). Lipid padat yang digunakan biasanya glycerylmonostearat dengan rentang 2,1% - 2,7%, tristearin 0,8%, PrecirolVR ATO 5 250-500 mg, asam stearate 250 mg, dan Compritol 888 ATO 1% (Hanna *et al.*, 2018; Mandes *et al.*, 2019; Motawea *et al.*, 2019; Sathe *et al.*, 2019; Zhao *et al.*, 2016).

Lipid Cair

Sama seperti lipid padat, berbagai lipid cair rantai pendek juga memainkan peran utama dalam penjeratan jumlah obat yang lebih banyak dalam kasus formulasi NLC. Kelarutan zat aktif dalam lipid cair juga sangat berpengaruh. Ada atau tidaknya interaksi bahan aktif farmasi yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan NLC harus diperhatikan. Trigliserida rantai menengah (MCT) dan asam oleat adalah lipid cair yang paling banyak digunakan untuk produksi NLC (Shah *et al.*, 2007; Tamjidi *et al.*, 2013). Lipid cair yang biasa digunakan yaitu Asam oleat 0,3% - 0,9%, Labrasol® 0,76%-1,8%, Labrafac™ PG 250-500 mg, dan Capryol 90 1% (Hanna *et al.*, 2018; Mandes *et al.*, 2019; Motawea *et al.*, 2019; Sathe *et al.* 2019; Zhao *et al.*, 2016).

Surfaktan

NLC merupakan suatu sistem koloid yang bertujuan untuk enkapsulasi, perlindungan, dan pengiriman agen bioaktif. Surfaktan berfungsi untuk menstabilkan NLC pada penyimpanan jangka panjang. Mekanisme kerja surfaktan adalah dengan menurunkan tegangan permukaan antara dua fase lipid agar tidak terjadi agregasi sehingga luas permukaan antar lipid meningkat tetapi ukuran partikel dipertahankan dalam rentang nano. Penambahan surfaktan tentu akan menunjukkan nilai zeta potensial yang meningkat karena surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan (Kharat & McClements, 2019). Surfaktan lebih banyak digunakan dengan rentang 0,5% (b/b) sampai dengan 5% (b/b) (Tamjidi *et al.*, 2013).

Metode Pembuatan NLC

Beberapa metode yang dapat dilakukan dalam pembuatan sistem NLC yaitu high shear homogenization (HSH) and ultrasonikasi dalam pembuatan NLC Betametason dipropionat (Hanna *et al.*, 2018), high pressure homogenization (HPH) yang dilanjut juga dengan ultrasonikasi dalam pembuatan NLC Adapalen dan Vitamin C (Jain *et al.*, 2016), pembuatan NLC Ditrinol hanya menggunakan ultrasonikasi (Sathe *et al.*, 2019), dan NLC Meloxicam dilakukan menggunakan metode teknik emulsifikasi (Annisa *et al.*, 2017). Metode yang berbeda tentu akan menghasilkan ukuran partikel yang berbeda pula, contohnya seperti metode HSH dan ultrasonikasi akan memberikan ukuran partikel lebih kecil yaitu sekitar 100-200 nm pada pembuatan NLC Donepezil (Mendes *et al.*, 2019) dibandingkan dengan teknik emulsifikasi yang menghasilkan ukuran partikel

kisaran 600-800 nm pada formula NLC Meloxicam (Annisa *et al.*, 2017).

a. Metode Homogenisasi Panas

Dalam pendekatan ini, obat pada awalnya dilarutkan atau didispersikan dalam campuran lipid yang meleleh (Ca. 5–10 ° C di atas suhu lipid dengan titik leleh tertinggi). Kemudian, leleh lipid didispersikan dalam larutan pengemulsi berair pada suhu yang sama dengan pengadukan atau pencukuran kecepatan tinggi. Emulsi panas yang diperoleh selanjutnya dapat dihomogenisasi pada suhu yang sama, dengan instrumen seperti penghomogen tekanan tinggi (HPH), ultrasonik probe atau jet atau bath atau mikrofluidizer intensitas tinggi, untuk menghasilkan nanoemulsi panas. Biasanya, HPH menghasilkan partikel yang lebih kecil dengan indeks polidispersi yang lebih rendah biasanya di bawah 0,2. Kekurangan dari metode ini adalah dapat menyebabkan degradasi senyawa aktif dan mengurangi kemampuan surfaktan oleh suhu yang tinggi (Severino *et al.*, 2012; Tamjidi *et al.*, 2013).

b. Metode Homogenisasi Dingin

Dalam metode ini, setelah melarutkan / mendispersikan senyawa bioaktif dalam campuran lipid meleleh, lipid curah didinginkan dengan cepat (contohnya dengan menggunakan nitrogen cair). Selanjutnya matriks lipid curah digiling untuk membentuk mikropartikel lipid contohnya oleh ball mill. Penting untuk memastikan bahwa selama proses penggilingan, suhu tidak melebihi suhu lipid dengan titik leleh terendah. Mikropartikel kemudian didispersikan dalam larutan pengemulsi dingin dan selanjutnya

dihomogenisasi untuk menghasilkan nanopartikel lipid halus (Tamjidi *et al.*, 2013).

c. Metode Emulsifikasi Pelarut – Penguapan

Dalam metode ini, lipid dan senyawa bioaktif dilarutkan dalam pelarut organik yang tidak larut dalam air dengan titik didih yang rendah (misalnya Metilen klorida). Larutan tersebut kemudian diemulsi dalam larutan pengemulsi berair. Setelah penguapan pelarut di bawah tekanan tereduksi, pelarut organik akan dikeluarkan meninggalkan lipid dan senyawa bioaktif, bentuk nanopartikel. Manfaat metode ini adalah meminimalkan paparan termal sampel sehingga cocok untuk senyawa yang peka terhadap panas. Partikel-partikel memiliki distribusi sempit dan ukuran rata-rata kecil (sekitar 30-100 nm) tergantung pada beban lipid, jenis pengemulsi dan kondisi produksi (Tamjidi *et al.*, 2013).

Karakterisasi NLC

Karakterisasi dalam system NLC sangat penting, karena dapat menentukan sifat fisikokimia baik dari bahan aktif farmasi, lipid yang akan digunakan, dan juga sediaan yang sudah berbentuk NLC atau NLC dengan bentuk sediaan hydrogel. Karakterisasi yang dilakukan adalah :

a. Ukuran Partikel

Salah satu karakterisasi yang penting dalam pengembangan sistem NLC adalah ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel atau biasa disebut indeks polidispersi (PdI). Karakterisasi ukuran partikel dan indeks polidispersi dapat mengatur dan menunjukkan stabilitas fisik, stabilitas kimia, laju pelepasan obat, kelarutan, dan kekeruhan

(Lakshmi & Kumar, 2010). Diameter NLC adalah kisaran 10 – 1000 nm (Zhang *et al.*, 2011). Ukuran rata-rata partikel juga penting sehubungan dengan EE dan pola pelepasan (Jain *et al.*, 2016). Indeks polidispersi merupakan ukuran penting untuk homogenitas populasi partikel, semakin kecil nilainya maka dikatakan monodispersi (Hanna *et al.*, 2018).

b. Zeta Potensial

Nilai potensial zeta adalah parameter penting yang mempengaruhi stabilitas nanokarrier, karena hal ini terkait dengan muatan permukaan nanopartikel dan menunjukkan tingkat tolakan antara partikel yang ditempatkan dekat dan bermuatan sama dalam dispersi. Gaya tolak ini mencegah agregasi partikel lipid. Secara umum, nilai potensial zeta yang disukai untuk memperoleh kestabilan partikel semata-mata dengan stabilisasi elektrostatik adalah ± 30 mV (Mandes *et al.*, 2019). Potensi zeta (ζ) dapat dengan mudah ditentukan oleh instrumen analitik berdasarkan mobilitas elektroforetik atau elektroakustik (Tamjidi *et al.*, 2013). PDI, ukuran partikel rata-rata, dan analisis zeta potensial dilakukan menggunakan satu alat yaitu Malvern Nano ZS90 Zetasizer (Zhao *et al.*, 2016).

c. Morfologi

Uji morfologi juga diperlukan dalam karakterisasi NLC yang bertujuan untuk mengetahui bentuk dan struktur internal NLC yang sudah memuat bahan aktif obat. Kristal lipid biasanya lebih menyukai bentuk platelet tidak bulat. Bentuk nanopartikel lipid yang tidak bulat dapat mempengaruhi stabilitas NLC yaitu stabilitas fisik dan kimia, efisiensi penjerapan (EE), pemuatan obat, lokasi obat dalam NLC, dan

laju pelepasan obat. Nanopartikel lipid tidak bulat memiliki luas permukaan yang besar, jalur difusi pendek, dan lapisan lipid yang rendah dibandingkan bentuk bulat, sehingga memerlukan jumlah surfaktan yang lebih tinggi untuk mentabilkan NLC (Tamjidi *et al.*, 2013). Uji morfologi ini juga dapat untuk menentukan ukuran partikel dari suatu NLC. Alat yang digunakan dalam pengujian morfologi biasanya adalah TEM (Mikroskop Elektron Transmisi) dan SEM (Scanning Electron Microscope). Ukuran partikel yang ditentukan oleh TEM terbukti lebih kecil dari yang ditentukan oleh teknik hamburan cahaya laser dinamis (Hanna *et al.*, 2018).

d. Effisiensi penjerapan (EE) dan Pemuatan obat (DL)

EE dinyatakan dalam persen (%). EE adalah rasio obat yang terenkapsulasi dalam nanopartikel dengan jumlah obat yang pertamakali dimasukan dalam fase lipid NLC dikali 100%. Sedangkan pengertian pemuatan obat (DL) yaitu rasio obat yang terenkapsulasi terdapat jumlah fase lipid dalam formulasi NLC dikali 100% (Tamjidi *et al.*, 2013). Cara menghitung %EE dan %DL dengan menggunakan rumus dibawah (Chen-yu *et al.*, 2012) :

$$\%EE = \frac{W_{\text{obat enkapsulasi}}}{W_{\text{obat total}}} \times 100\%$$

$$\%DL = \frac{W_{\text{obat enkapsulasi}}}{W_{\text{NLC}}} \times 100\%$$

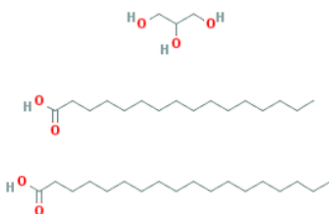
EE yang secara signifikan lebih tinggi dapat dikaitkan dengan sifat lipofilik bahan aktif serta kompatibilitas yang lebih baik antara zat aktif dan matriks lipid NLC (Jain *et al.*, 2016). Kebanyakan pengukuran EE menggunakan ultrafiltrasi sentrifugal yang kemudian supernatant di analisis dengan spektrofotometer UV-Vis. Persentase

pemuatan obat (%DL) dan %EE meningkat ketika persentase lipid cair dalam matriks lipid meningkat (Hanna *et al.*, 2018).

e. Kristanilitas

Kristanilitas dapat ditentukan dengan mengetahui titik lebur NLC dan perubahan polimorfik pada setiap bahan dalam formulasi NLC. Status fisik bahan aktif farmasi dalam fase air dan fase lipid mempengaruhi bioavailabilitas formulasi NLC (Tamjidi *et al.*, 2013). X-ray spektroskopi dan DSC banyak digunakan untuk menyelidiki status obat dan perubahan polimorfik dan perilaku leleh nanopartikel lipid dalam NLC (Hanna *et al.*, 2018; Mendes *et al.*, 2019). Selain itu, FTIR digunakan untuk mengetahui kompatibilitas suatu sediaan atau campuran bahan sehingga dapat terlihat adanya interaksi antara bahan-bahan dalam formulasi NLC (Tofani *et al.*, 2016).

II.5 Glyceryl Palmitostearate



Gambar II.11 Struktur kimia Glyceryl Palmitostearate (National Center for Biotechnology Information, 2019).

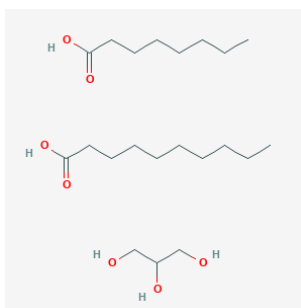
Glyceryl Palmitostearate ($C_{21}H_{42}O_4$), memiliki nama IUPAC *hexadecanoic* dengan titik leleh 52 - 55°C dan bersifat lipofilik. Glyceryl Palmitostearate (GP) mudah larut dalam kloroform dan diklorometana. Praktis tidak larut dalam etanol (95%), minyak

mineral, dan air. Stabilitas GP dipengaruhi oleh suhu, penyimpanan diatas suhu 35°C dalam jangka waktu satu bulan menunjukkan ketidakstabilan, maka penyimpanan harus pada suhu 5-15°C dalam wadah kedap udara, terlindung dari cahaya dan kelembaban (Rowe *et al.*, 2009).

II.6 PEG-8-Beeswax

PEG-8-Beeswax merupakan golongan yellow beeswax atau cera flava (lilin kuning). PEG-8-Beeswax digunakan dalam bidang farmasi terutama pada formulasi topikal, digunakan pada konsentrasi 5-20% dalam salep dan krim. Titik lelehnya yaitu 61-65°C dan larut dalam kloroform, eter, minyak, minyak atsiri, dan karbon disulfida hangat; sedikit larut dalam etanol (95%); praktis tidak larut dalam air. Ketika lilin dipanaskan di atas 150°C terjadi esterifikasi akibat penurunan nilai asam dan peningkatan titik leleh. Lilin kuning stabil bila disimpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya (Rowe *et al.*, 2009).

II.7 Caprylic / Capric Triglyceride



Gambar II.12 Struktur kimia Capric trigliseride (NCBI, 2019).

Nama IUPAC dari Capric Trigliseride adalah *decanoic acid; octanoic acid; propane-1,2,3-triol* . Capric Trigliseride termasuk kedalam lipid cair golongan trigliserida rantai sedang (NCBI, 2019). Karakteristik Capric Trigliseride yaitu, cairan berminyak yang agak kekuningan yang praktis tidak berbau dan tidak berasa, dan membeku pada suhu di sekitar 0°C (Rowe *et al.*, 2009).

II.8 Sonikasi *probe*

Sonikasi *probe* merupakan salah satu instrumen yang digunakan untuk memperkecil ukuran partikel terutama dalam pembuatan nanomaterial. Hasil yang diinginkan dalam nanomaterial adalah distribusi ukuran partikel mencapai keadaan konstan dan ukuran partikel yang kecil sehingga terdispersi secara maksimal atau stabil (Marín *et al.*, 2017).

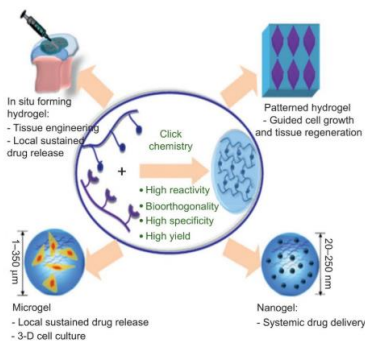
Sonikasi *probe* disebut juga teknik hijau yang digunakan dalam proses kimia karena dapat meminimalkan waktu reaksi dan pemuatan bahan kimia. Gelombang yang dihasilkan dari ultrasonikasi adalah gelombang longitudinal mekanis, yang memiliki frekuensi $\geq 20\text{kHz}$ (batas rentang pendengaran manusia). Sonikasi *probe* merupakan sonikasi dengan variasi sinusoidal dalam tekanan statis dan medium cair yang dapat menimbulkan kavitasi dalam medium. Kavitasi memiliki efek fisik dan kimia dalam reaksi. Ultrasound memberikan augmentasi fisik melalui gaya geser, perpindahan massa, dan erosi permukaan serta efek kimiawi menghasilkan radikal pengoksidasi. Efek-efek ini memfasilitasi pembelahan homolitik (Sarwono *et al.*, 2017). Semakin lama waktu sonikasi pada sampel, maka energi yang

dihasilkan oleh ultrasonikasi menjadi lebih tinggi dan mempengaruhi bentuk morfologi sampel (Kaur and Singh, 2017).

II.9 Gel (*gelly*)

Gel berasal dari kata “gelatin” yang terdiri dari dua kata yaitu “gel” dan “jelly” yang dianggap dari bahasa latin “*gelu*” memiliki arti es atau beku (Menon, 2011). Gel merupakan sediaan setengah padat yang terdiri dari dua komponen atau lebih, salah satunya berupa cairan yang jumlahnya paling banyak (Sathe *et al.*, 2019). Dalam "*Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*", disebutkan bahwa gel adalah jaringan polimer yang saling silang yang membengkak dalam media cair (Pal and Banerjee, 2018).

Hidrogel terbuat dari polimer hidrofilik yang mampu menyerap cairan dalam jumlah besar tanpa kehilangan struktur fisiknya (*rigid*). Karakter penting dari hidrogel adalah kemampuan mengembang hidrofilisitas yang lebih tinggi, kemampuan menangkap cairan, kelembutan, elastisitas, fleksibilitas, dan lain-lain. Kemampuan penetrasi hidrogel terbatas pada efek lokal (lihat gambar II.13), contohnya hanya membantu regenerasi sel kulit dan membantu kelembaban kulit (Pal and Banerjee, 2018).



Gambar II.13 Potensi aplikasi gel biomedik.
(Pal and Banerjee, 2018).

Formula Umum Gel

Formulasi umum sediaan gel yang penting mencakup (Menon, 2011; Nagaich & Gulati, 2016) :

1. *Gelling agent*, yaitu zat yang berperan sangat penting dalam pembentuk masa gel.
2. Humektan memiliki fungsi menjaga kelembaban pada sediaan gel dalam penyimpanan, sehingga konsistensinya tetap terjaga (Sunnah *et al.*, 2019). Propilenglikol, dipropilenglikol, propanadiol, seperti metilpropanadiol, dipropilenglikol, trietilenglikol, gliserin, etoksidiglikol, polietilen sorbitol, dan kombinasinya merupakan contoh humektan yang dapat digunakan. Dalam suatu formulasi biasanya humektan yang digunakan sekitar 1 % - 8 % berdasarkan berat total gel yang akan dibuat (Macinga *et al.*, 2018).
3. Pengawet (preservatif) adalah suatu zat yang dapat membantu menjaga kestabilan sediaan gel dari kerusakan akibat mikroorganisme dari lingkungan. Jumlah pengawet yang

digunakan optimalnya kurang dari 0,5 % dari bobot gel yang akan dibuat. Contoh pengawet diantaranya yaitu golongan paraben, asam benzoate, fenoksietanol, turunan fenol, DMDM (dimethylol-5,5-dimethylhydantoin), dan masih banyak yang lainnya (Macinga *et al.*, 2018).

4. Pelarut atau pembawa biasanya pembawa hidrogel adalah aquadest atau pelarut lain yang cocok.

Stabilitas Gel

Stabilitas gel dilakukan untuk menentukan keadaan gel setelah beberapa waktu penyimpanan atau untuk menentukan umur simpan (*shelf life*). Penentuan stabilitas dilakukan dalam suhu ruang. Stabilitas gel dalam suhu ruang yang dimaksud disini adalah suhu 25°C dengan kelembaban 60% (RH) (Sunnah *et al.*, 2019). Beberapa parameter pengujian yang digunakan untuk stabilitas gel, yaitu :

1. Uji Organoleptis

Pengujian organoleptis yang dimaksud adalah pengujian dengan cara visualisasi secara langsung meliputi warna, kejernihan, homogenitas, dan bentuk apakah terjadi perubahan secara fisik atau tidak (Nagaich & Gulati, 2016).

2. Uji pH (tingkat keasaman)

Penentuan pH dari sediaan gel atau sediaan topical lain erat kaitannya dengan daya iritasi pada kulit. PH yang berbeda jauh dengan pH normal pada kulit tentu dapat diduga memiliki daya iritasi yang tinggi. Respon yang diterima dalam SNI yaitu 4,5 – 8. Tingkat keasaman dapat juga menjadi parameter ketidak stabilan dalam penyimpanan

sediaan, karena pH dapat meningkat ketika terjadi interaksi antara campuran bahan atau interaksi dengan lingkungan (Shah *et al.*, 2007).

3. Uji Viskositas

Keketalan merupakan bagian dari studi rheologi. Reologi adalah parameter penting untuk evaluasi gel ketika dioleskan yang menggambarkan penyebaran formulasi topikal ke permukaan kulit. Terdapat hubungan antara tegangan (gaya yang ditetapkan) terhadap laju geser yang mempelajari klasifikasi aliran dalam sediaan semi padat (Hussain *et al.*, 2016).

4. Uji Daya sebar

Menilai penyebaran suatu sediaan semipadat topikal atau mukosa, faktor-faktor penting yang perlu dipertimbangkan termasuk kekerasan atau ketegasan formulasi, laju dan waktu geser yang dihasilkan pada pengolesan, dan suhu lokasi target. Tingkat penyebaran juga tergantung pada viskositas formulasi, laju penguapan pelarut, dan tingkat peningkatan viskositas dengan konsentrasi yang dihasilkan dari penguapan. Persyaratan daya sebar untuk gel adalah 5 – 7 cm (Garg *et al.*, 2002).

5. Kadar obat (%)

Kadar obat dalam persen dilakukan untuk menentukan jumlah obat yang terkandung dalam sediaan gel, yang tentunya berkaitan erat dengan efek terapi yang dihasilkan dalam jumlah atau dosis obat yang sesuai (Nagaich and Gulati, 2016).