

**KARAKTERISASI DAN UJI PENETRASI SEDIAAN GEL NARINGENIN
SISTEM TRANSFERSOM**



Oleh:

Juniar Kalpika Resmi

23175038A

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SETIA BUDI

SURAKARTA

2021

**KARAKTERISASI DAN UJI PENETRASI SEDIAAN GEL NARINGENIN
SISTEM TRANSFERSOM**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai

derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)

Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Oleh:

Juniar Kalpika Resmi

23175038A

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SETIA BUDI

SURAKARTA

2021

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum

Surakarta, 26 Pebruari 2021



Juniar Kalpika Resmi

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul:

KARAKTERISASI DAN UJI PENETRASI SEDIAAN GEL NARINGENIN SISTEM TRANSFERSOM

Oleh:

Juniar Kalpika Resmi

23175038A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

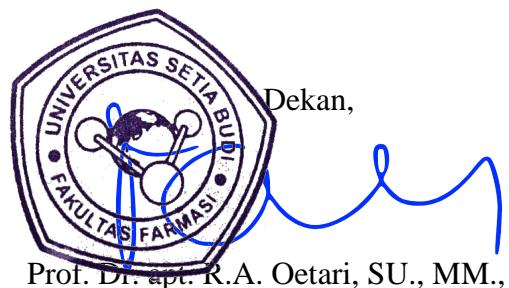
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal: 23 April 2021

Mengetahui,

Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc.

Pembimbing

Dr. apt. Ilham Kuncahyo, M.Sc.

Pembimbing Pendamping,

Prof. Dr. M. Muchhal, DEA.

Penguji:

1. Dr. apt. Iswandi, M. Farm.
2. Drs. apt. Widodo Priyanto, MM.
3. apt. Nur Aini Dewi P., M.Sc.
4. Dr. apt. Ilham Kuncahyo, M.Sc.

.....
.....
.....

.....
.....
.....

HALAMAN PERSEMBAHAN

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala kasih dan penyertaan-Nya dalam setiap langkahku, kupersembahkan karya ini untuk Ayah, Ibu, Adik, keluarga besar, dosen pembimbing, dan seluruh pihak yang berkontribusi sehingga karya ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala penyertaan dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "**KARAKTERISASI DAN UJI PENETRASI SEDIAAN GEL NARINGENIN SISTEM TRANSFERSOM**". Skripsi ini disusun sebagai syarat pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Ilham Kuncahyo, M.Sc., selaku pembimbing utama yang telah memberikan ilmu dan bimbingan, nasihat, motivasi, dan arahan kepada penulis selama penelitian, hingga proses skripsi terselesaikan.
4. Prof. Dr. M. Muchalal, DEA., selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan ilmu, bimbingan, arahan, nasihat, dan motivasi kepada penulis.
5. Tim pengujian yang telah menyediakan waktu untuk menguji, memberikan kritik, dan saran pada penyusunan naskah skripsi.
6. Segenap karyawan laboratorium 1, 5, dan 13 yang membantu dalam berlangsungnya penelitian di laboratorium Universitas Setia Budi.
7. Lipoid GmbH Jerman, Lubrizol Corporation Indonesia, dan PT. DKSH, selaku pihak-pihak yang telah membantu dalam penyediaan bahan baku dan pengujian partikel.
8. Ayah, Ibu, adik, dan keluarga yang selalu mendoakan, memberi dukungan, semangat, dan motivasi.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan dan penyusunan naskah skripsi ini. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik

yang membangun dari pembaca. Kiranya skripsi ini dapat memberi manfaat bagi para pembaca.

Surakarta, 26 Pebruari 2021



Juniar Kalpika Resmi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Dermatitis Atopik (DA)	4
B. Naringenin.....	5

C. Studi Preformulasi.....	7
1. Propilenglikol.....	7
2. Trietanolamin	7
3. Karbopol-934	8
D. Transfersom.....	9
1. Kelebihan Transfersom	10
2. Keterbatasan Transfersom.....	10
3. Mekanisme kerja Transfersom.....	10
4. Komponen Transfersom.....	11
4.1.Fosfolipid	11
4.2.Tween 80.....	12
4.3.Etanol	12
4.4.Larutan Penyangga.....	12
5. Metode Pembuatan Transfersom	13
5.1.Metode <i>vortexing-sonication</i>	13
5.2.Metode <i>evaporation-sonication</i>	13
E. Karakterisasi Transfersom	13
1. PSA (<i>Particle Size Analyzer</i>)	13
2. Efisiensi Penjerapan	14
F. Gel	15
1. Kelebihan gel	16
2. Keterbatasan gel	16
3. Klasifikasi gel.....	16
3.1.Organogel	16
3.2.Hidrogel.....	17
G. Lapisan Kulit.....	17
1. Epidermis	17
2. Dermis	19
3. Subkutis.....	19

H. Uji Penetrasi	20
I. Landasan Teori.....	20
J. Hipotesis.....	23
 BAB III. METODE PENELITIAN.....	24
A. Populasi dan Sampel	24
1. Populasi	24
2. Sampel.....	24
B. Variabel Penelitian	24
1. Identifikasi Variabel Utama	24
2. Klasifikasi Variabel Utama	24
2.1.Variabel Bebas	24
2.2.Variabel Tergantung.....	24
2.3.Variabel Terkendali.....	25
3. Definisi Operasional Variabel Utama	25
C. Bahan dan Alat.....	26
1. Bahan.....	26
2. Alat.....	26
D. Jalannya Penelitian.....	26
1. Pembuatan kurva kalibrasi	26
1.1.Pembuatan dapar fosfat pH 7,4	26
1.2.Pembuatan larutan induk naringenin.....	26
1.3.Penentuan panjang gelombang maksimum	27
1.4.Penetapan <i>operating time</i>	27
1.5.Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi	27
2. Validasi Metode Analisis	27
2.1.Linearitas.....	27
2.2.Akurasi	27
2.3.Presisi	27

3.	Pembuatan Naringenin Transfersom	28
4.	Karakterisasi Naringenin Transfersom	28
4.1.	Penetapan distribusi dan ukuran partikel	28
4.2.	Efisiensi penjерapan	29
5.	Pembuatan Gel dalam Basis Karbopol-934	29
6.	Karakterisasi Sediaan Gel	30
6.1.	Uji organoleptis	30
6.2.	Uji homogenitas	30
6.3.	Uji pH.....	30
6.4.	Uji viskositas.....	30
6.5.	Uji daya lekat	30
6.6.	Uji daya sebar.....	30
7.	Uji penetrasi sediaan gel secara <i>in-vitro</i> menggunakan sel difusi Franz ..	30
E.	Jalannya penelitian	32
F.	Analisis Hasil	33
	 BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	34
A.	Pembuatan Kurva Kalibrasi	34
1.	Penentuan panjang gelombang maksimum.....	34
2.	Penetapan <i>operating time</i>	34
3.	Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi	35
B.	Validasi Metode Analisis	36
1.	Linearitas.....	36
2.	Presisi	37
3.	Akurasi	38
4.	LOD dan LOQ.....	38
C.	Pembuatan Naringenin Dalam Sistem Transfersom	38
D.	Karakterisasi Naringenin Transfersom	40
1.	Ukuran dan distribusi ukuran partikel.....	40

2. Efisiensi penjerapan	42
E. Hasil Pembuatan dan Karakterisasi Sediaan Gel	43
F. Uji Penetrasi Sediaan Gel Secara <i>In-vitro</i> Menggunakan Sel Difusi Franz... <td>47</td>	47
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	50
A. Kesimpulan	50
B. Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Formula naringenin transfersom	28
2. Formula sediaan gel transfersom naringenin dan gel naringenin tanpa transfersom	29
3. Parameter validasi metode analisis naringenin	36
4. Hasil perolehan derajat linearitas	37
5. Nilai rasio standar deviasi (RSD) naringenin.....	37
6. Karakteristik sediaan gel naringenin dengan transfersom dan tanpa transfersom sebelum <i>cycling test</i>	43
7. Karakteristik sediaan gel naringenin dengan transfersom dan tanpa transfersom sesudah <i>cycling test</i>	44

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur molekul naringenin	6
2. Struktur molekul propilenglikol.....	7
3. Struktur molekul trietanolamin	7
4. Struktur transfersom.....	9
5. Mekanisme penetrasi transfersom.....	11
6. Struktur molekul tween 80	12
7. Struktur molekul etanol.....	12
8. PSA (<i>Particle Size Analyzer</i>)	14
9. Pembengkakan <i>gelling agent</i> dalam pelarut	16
10. Lapisan apendiks kulit.....	17
11. Lapisan epidermis	18
12. Skema jalannya penelitian.....	32
13. Kurva regresi linear naringenin.....	35
14. Hasil pembuatan naringenin transfersom.....	39
15. Grafik perbandingan parameter ukuran partikel dan indeks polidispersitas	40
16. Grafik nilai efisiensi penjerapan	42
17. Grafik perubahan viskositas FI dan FII.....	44
18. Grafik perubahan daya sebar FI dan FII	45
19. Grafik perubahan daya lekat FI dan FII	46
20. Grafik perubahan pH FI dan FII.....	46
21. Grafik jumlah kumulatif naringenin dalam gel transfersom dan tanpa transfersom yang terpenetrasi melalui membrane selofan pori 250 nm dalam media buffer fosfat pH 7,4.....	47

22. Grafik rata-rata fluks sediaan gel naringenin dengan transfersom dan tanpa transfersom	48
--	----

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

1. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA).....	57
2. Gambar alat dan bahan penelitian	60
3. <i>Scanning</i> panjang gelombang dan <i>operating time</i>	63
4. Validasi metode analisis.....	65
5. Pembuatan naringenin transfersom	68
6. <i>Scanning</i> ukuran dan distribusi ukuran partikel.....	70
7. Karakterisasi sediaan gel.....	74
8. Data evaluasi gel	76
9. Data statistik.....	76
10. Data uji difusi Franz.....	79

ABSTRAK

RESMI, J.K., 2020, KARAKTERISASI DAN UJI PENETRASI SEDIAAN GEL NARINGENIN SISTEM TRANSFERSOM, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA

Naringenin adalah flavonoid yang berpotensi dalam terapi dermatitis atopik. Kelarutan dan penyerapan oral yang rendah menjadikan naringenin lebih tepat diberikan melalui rute topikal. Pemberian naringenin rute topikal dengan sistem transfersom akan memberikan efek terapi lebih optimal dalam terapi dermatitis atopik. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji formula terbaik naringenin transfersom melalui variasi konsentrasi fosfatidilkolin dan tween 80 serta mengetahui kemampuan penetrasi secara difusi sediaan gel transfersom naringenin menggunakan difusi Franz.

Naringenin sistem transfersom dibuat dalam 4 formula dengan variasi fosfatidilkolin dan tween 80 masing-masing untuk formula I (97,5: 2,5); formula II (90:10); formula III (85:15); formula IV (80:20) menggunakan metode *evaporation-sonication*. Keempat formula dikarakterisasi berdasarkan ukuran partikel dan efisiensi penjerapan, hasilnya dianalisis menggunakan software SPSS dengan metode *one-way* anova untuk mengetahui formula transfersom terbaik. Transfersom diformulasikan dalam sediaan gel dan dilakukan uji penetrasi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula III (85: 15) memberikan karakteristik transfersom naringenin terbaik dengan ukuran partikel rata-rata 115,6 nm, indeks polidispersitas (PdI) 0,274 dan nilai efisiensi penjerapan rata-rata sebesar $90.91 \pm 0.47\%$. Sediaan gel transfersom naringenin menghasilkan karakteristik yang baik dan kumulatif penetrasi serta laju penetrasi yang besar.

Kata kunci: Naringenin, Transfersom, Fosfatidilkolin, Tween 80, dan Gel

ABSTRACT

Naringenin is a flavonoid that has potential in the treatment of atopic dermatitis. Low oral solubility and absorption make it more appropriate to be administered via topical route. Topical administration of naringenin loaded-transfersome system will provide more optimal therapeutic effect in the therapy atopic dermatitis. This study aims to examine ratio of phosphatidylcholine and tween 80 on the characteristics of transfersome naringenin and to determine the diffusion ability of transfersome naringenin gel preparations using Franz diffusion.

Naringenin transfersome made in 4 formulas with variations of phosphatidylcholine and tween respectively formula I (97,5: 2,5), formula II (90:10), formula III (85: 15), formula IV (80: 20) using the evaporation-sonication method. The formulas characterized based on particle size, polydispersity index (PdI), and entrapment efficiency and then analyzed by SPSS software using one-way anova method to determine the best transfersome formula. Transfersome is formulated in a gel formulation and is subjected to a penetration test.

The result showed that formula III (85: 15) provided the best characteristics of transfersome naringenin with an average particle size 115,6 nm, polydispersity index (PdI) 0,274, and an average entrapment efficiency is $90.91 \pm 0.47\%$. Transfersome naringenin gel preparation provides good characteristics and high penetration cumulative and rate.

Keywords: Naringenin, Transfersome, Phosphatidylcholine, Tween 80, and Gel

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Dermatitis atopik (DA) merupakan gangguan kulit yang bersifat umum, kronis, dapat kambuh dan terutama terjadi pada anak-anak. Atopi didefinisikan sebagai kecenderungan yang diwariskan untuk menghasilkan antibodi imunoglobulin E (IgE) sebagai respon terhadap jumlah protein lingkungan (Thomsen, 2014). Terdapat banyak pengobatan yang digunakan untuk DA tetapi mayoritas hanya menghilangkan gejala (Thomsen, 2014; Yagi & Yonei, 2018). Flavonoid secara luas digunakan dalam bidang farmasi karena memiliki banyak aktivitas farmakologi. Naringenin adalah salah satu senyawa flavonoid dengan rasa pahit dan tidak berwarna yang banyak ditemukan dalam buah anggur dan jeruk (Pannu *et al.*, 2019). Aktivitas anti-inflamasi, antioksidan, dan antifotoprotektif (Nagula & Waikar, 2020) pada naringenin menjadikan senyawa tersebut berpotensi dalam terapi dermatitis atopik. Naringenin tergolong dalam obat-obatan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) II karena karakteristik kelarutannya yang rendah dan permeabilitas yang tinggi dengan bobot molekul 272,3 g/mol dan nilai koefisien partisi oktanol/air (Log P) 2,6 yang artinya naringenin memiliki sifat lipofilik (Salehi *et al.*, 2019). Kelarutan dan bioavailabilitas oral yang rendah dengan nilai masing-masing 475 mg/L dan 15% (Joshi *et al.*, 2018) menyebabkan naringenin sulit diserap secara oral, sehingga pemilihan sediaan dengan rute topikal dinilai lebih tepat untuk penghantaran zat aktif naringenin. Kondisi DA yang melibatkan gangguan pada regulasi sistem imun lokal dan sistemik menyebabkan obat harus berpenetrasi secara transdermal untuk menghasilkan efek terapi yang optimal, sehingga dirancang formula transfersom yang diharapkan dapat berpenetrasi jauh di dalam kulit.

Transfersom adalah salah satu teknologi nanovesikel yang mempunyai gugus hidrofilik dan hidrofobik sehingga mampu membawa molekul obat yang

memiliki beragam kelarutan. Transfersom memiliki kelebihan dibandingkan liposom konvensional yaitu deformabilitas transfersom yang memudahkan molekul obat menembus pori kulit yang bahkan mempunyai ukuran lebih kecil jika dibandingkan ukuran dropletnya (Wolve *et al.*, 2011). Tween 80 dan fosfatidilkolin merupakan komponen dalam pembuatan transfersom dimana tween 80 berperan sebagai surfaktan dan fosfatidilkolin sebagai pembentuk vesikel. Variasi kedua komponen tersebut bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbandingan antar formula. Dalam penelitian Ismail *et al.* (2018), tween 80 dan fosfatidilkolin dalam beberapa variasi konsentrasi memberikan pengaruh pada karakteristik transfersom asam askorbat, diantaranya efisiensi penjerapan obat, ukuran partikel, dan morfologi ukuran vesikel. Berdasarkan penelitian Andini *et al.* (2016), gel transfersom yang mengandung kojyl 3 amino propil fosfat memiliki kecepatan dan daya penetrasi yang lebih baik jika dibandingkan dengan gel tanpa transfersom. Hal ini karena kandungan surfaktan dan pembentuk vesikel dalam transfersom yang memudahkan obat untuk berpenetrasi pada kulit. Ahad *et al.* (2017) menyatakan bahwa, eprosartan mesilat yang diformulasikan dalam sistem transfersom dapat terpenetrasi dengan baik dalam kulit tikus dan tidak menyebabkan iritasi pada kulit tikus yang telah dicukur. Pengembangan sistem transfersom naringenin dalam sediaan gel belum pernah terpublikasikan. Keterkaitan sifat fisikokimia naringenin dan keterbatasannya dalam penggunaan secara oral menjadi latar belakang perlunya dilakukan pembuatan sediaan topikal bentuk gel dan melihat pengaruh perbandingan fosfatidilkolin dan tween 80 terhadap profil penetrasi dan fluks naringenin menggunakan difusi Franz.

B. Rumusan Masalah

1. Manakah formula terbaik naringenin dalam sistem transfersom berdasarkan pengamatan terhadap parameter ukuran dan distribusi ukuran partikel, dan efisiensi penjerapan?
2. Bagaimana mutu fisik dan profil penetrasi gel naringenin sistem transfersom formula terbaik dalam basis gel karbopol-934?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui formula terbaik naringenin dalam sistem transfersom berdasarkan pengamatan terhadap parameter ukuran dan distribusi ukuran partikel, dan efisiensi penjerapan
2. Mengetahui mutu fisik dan profil penetrasi gel naringenin sistem transfersom formula terbaik dalam basis gel karbopol-934

D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini bertujuan agar mampu memberikan informasi berkaitan dengan formulasi dan pengembangan sediaan gel berbasis karbopol-934 dengan bahan aktif naringenin dalam sistem penghantaran transfersom yang dapat meningkatkan penetrasi zat aktif hingga menuju lapisan sistemik.