



Nuansa  
Fajar  
Cemerlang



# INOVASI FORMULASI FARMASI NANOTEKNOLOGI DAN BAHAN HERBAL

Rima Hayati • Rose Intan Perma Sari • Selvi Merwanta



# **INOVASI FORMULASI FARMASI: NANOTEKNOLOGI DAN BAHAN HERBAL**

Dr. Rima Hayati, M.Si., Apt.  
Apt. Rose Intan Perma Sari, S. Farm., M. Farm.  
Apt. Selvi Merwanta, M. Farm.



# **INOVASI FORMULASI FARMASI: NANOTEKNOLOGI DAN BAHAN HERBAL**

**Penulis:** Dr. Rima Hayati, M.Si., Apt.  
Apt. Rose Intan Perma Sari, S. Farm., M. Farm.  
Apt. Selvi Merwanta, M. Farm.

**Desain Sampul:** Ivan Zumarano  
**Tata Letak:** Muhamad Rizki Alamsyah

**ISBN:** 978-623-8775-91-0

**Cetakan Pertama: Januari, 2025**

Hak Cipta © 2025

Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang-Undang

**Copyright © 2025**

**by Penerbit Nuansa Fajar Cemerlang Jakarta**

*All Right Reserved*

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Website : [www.nuansafajarcemerlang.com](http://www.nuansafajarcemerlang.com)

Instagram : @bimbel.optimal



PENERBIT:  
Nuansa Fajar Cemerlang  
Grand Slipi Tower, Lantai 5 Unit F  
Jl. S. Parman Kav 22-24, Palmerah  
Jakarta Barat, 11480  
Anggota IKAPI (624/DKI/2022)

## **Prakata**

Dengan rasa syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, buku berjudul "Inovasi Formulasi Farmasi: Nanoteknologi dan Bahan Herbal" ini berhasil disusun sebagai salah satu referensi untuk memperluas wawasan dalam bidang farmasi, khususnya dalam inovasi formulasi modern. Buku ini hadir untuk menjawab kebutuhan pembelajaran mengenai perkembangan teknologi farmasi terkini yang mengintegrasikan nanoteknologi dan potensi besar bahan herbal sebagai sumber bioaktif alami.

Tujuan utama dari buku ini adalah memberikan pembaca, baik mahasiswa, akademisi, maupun praktisi, sebuah landasan teoritis dan praktis yang kuat dalam memahami konsep nanoteknologi khususnya berbasis lipid serta aplikasi bahan herbal dalam formulasi farmasi. Buku ini diharapkan dapat menjadi panduan yang informatif sekaligus inspiratif dalam merancang formulasi farmasi yang lebih efektif, aman, serta ramah lingkungan.

Dalam penyusunan buku ini, kami menyertakan teori dasar mulai dari konsep bentuk sediaan, pemilihan eksipien hingga analisis stabilitas sediaan, contoh aplikasi, serta inovasi terkini yang relevan, sehingga pembaca dapat dengan mudah memahami isi dan mengaplikasikannya sesuai kebutuhan. Selain itu, kami berharap buku ini dapat memotivasi pembaca untuk terus berinovasi dan mengembangkan formulasi farmasi yang berdaya guna bagi kesehatan masyarakat.

Ucapan terima kasih yang mendalam kami sampaikan kepada semua pihak yang telah mendukung tersusunnya buku ini, baik dalam bentuk ide, masukan, maupun dukungan teknis. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat yang luas dan menjadi sumbangsih nyata bagi perkembangan ilmu farmasi di Indonesia.

Akhir kata, kami mengundang pembaca untuk memanfaatkan buku ini sebagai referensi dalam pembelajaran dan pengembangan formulasi. Semoga buku ini dapat menjadi bekal yang berharga dalam perjalanan pembelajaran dan inovasi Anda.

Desember, 2024

## **Penulis**

# Daftar Isi

Prakata .....	iii
Daftar Isi.....	iv

<b>BAB 1 NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS (NLC) .....</b>	<b>1</b>
A. Pendahuluan.....	1
B. Komposisi dan Struktur NLC.....	2
C. Metode Persiapan dan Formulasi NLC.....	8
D. Karakterisasi NLC .....	10
E. Mekanisme Pemuatan dan Pelepasan Obat .....	12
F. Aplikasi NLC dalam Penghantaran Obat, Keunggulan dan Keterbatasannya.....	14
G. Penutup .....	26
Referensi.....	27
Glosarium .....	31
<b>BAB 2 FORMULASI SEDIAAN FARMASI.....</b>	<b>33</b>
A. Pendahuluan.....	33
B. Pengertian Formulasi Farmasi .....	33
C. Tujuan dan Pentingnya Formulasi Sediaan Farmasi.....	34
D. Perkembangan dan Tren Terkini dalam Formulasi Farmasi .....	34
E. Dasar-dasar Kimia Farmasi dalam Formulasi Sediaan Farmasi .....	35
F. Eksipien dalam Formulasi Farmasi.....	37
G. Bentuk Sediaan Padat dalam Farmasi .....	39
H. Bentuk Sediaan Cair dalam Farmasi.....	41
I. Bentuk Sediaan Semi-padat dalam Farmasi .....	44
J. Sediaan Farmasi Berteknologi Tinggi .....	46
K. Uji Stabilitas Sediaan Farmasi.....	48
L. Standar dan Regulasi dalam Formulasi .....	49
Referensi.....	51
Glosarium .....	53

<b>BAB 3 FORMULASI SEDIAAN LOTION ANTI NYAMUK DARI MINYAK SEREH DAN EKSTRAK PANDAN .....</b>	<b>55</b>
A. Pendahuluan.....	55
B. Sediaan Lotion Antinyamuk.....	55
C. Pemanfaatan tanaman pandan wangi dan sereh wangi sebagai antirreppelan .....	59
D. Kulit.....	61
E. Formulasi losion Antinyamuk .....	63
F. Evaluasi pembuatan losion anti nyamuk.....	63
G. Formula lotion yang pernah diteliti.....	66
H. Perkembangan Formulasi losion antinyamuk dari minyak wangi dan ekstrak pandan .....	72
I. Penutup .....	74
Referensi.....	75
Glosarium.....	78
<b>Profil Penulis.....</b>	<b>80</b>



# BAB 1

## NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS (NLC)

Rima Hayati

### A. Pendahuluan

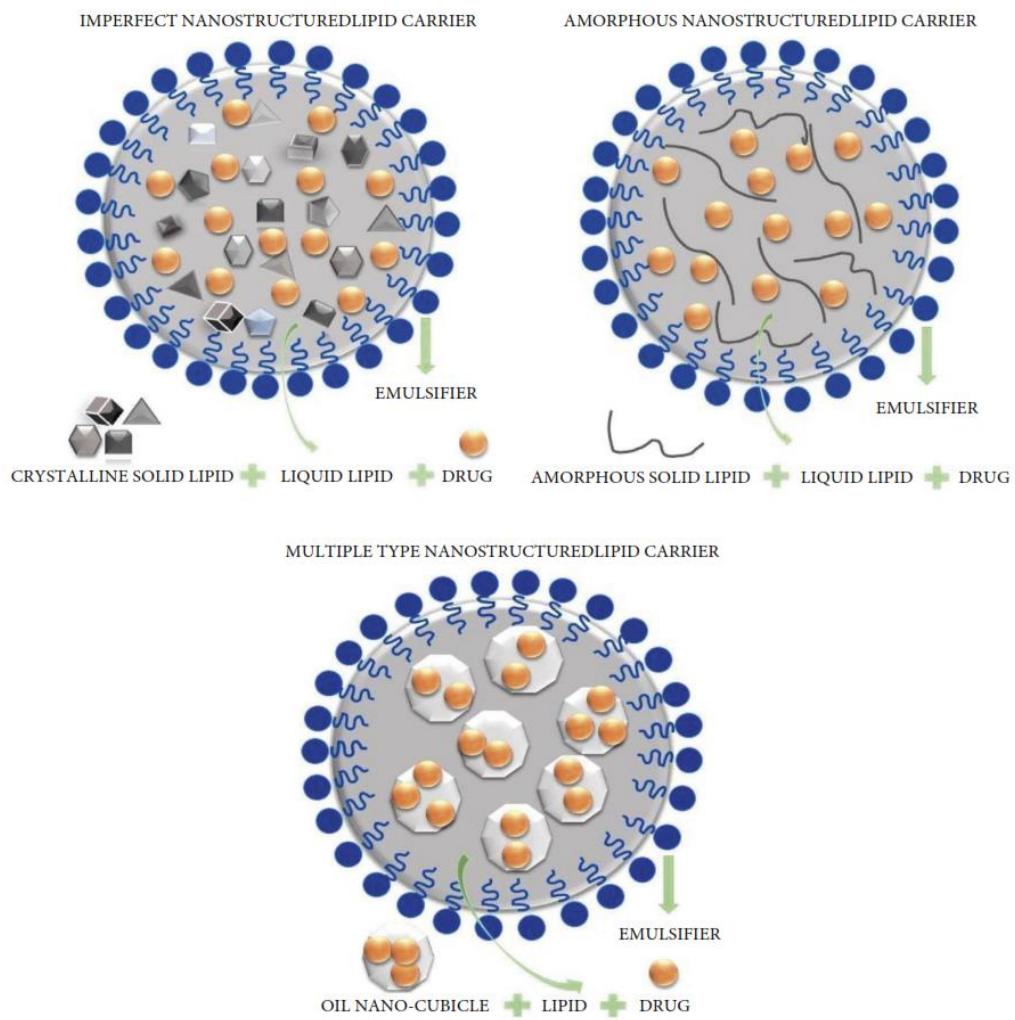
*Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) merupakan hasil dari perkembangan teknologi pengiriman obat berbasis nanopartikel lipid. Sebelum terciptanya NLC, sistem penghantaran obat berbasis lipid pertama yang populer adalah **Solid Lipid Nanoparticles (SLN)**. SLN pertama kali diperkenalkan pada bulan Desember 1991 sebagai sistem pembawa obat dalam pembawa koloid tradisional, yaitu sistem yang mencakup sel lipid bulat stabil berukuran nanometer, yang terdispersi dalam susunan surfaktan fluida atau dalam air (1). SLN dirancang sebagai alternatif nanoteknologi yang lebih aman dan biokompatibel dibandingkan dengan penghantaran obat berbasis polimer. Namun, meskipun SLN memiliki beberapa keunggulan, terdapat beberapa kekurangan signifikan yang memicu kebutuhan untuk mengembangkan sistem penghantaran yang lebih canggih. Beberapa keterbatasan SLN meliputi:

1. **Kapasitas muatan obat yang terbatas:** Struktur lipid padat yang teratur pada SLN mengakibatkan kapasitas untuk memuat obat menjadi terbatas, terutama untuk molekul obat yang lebih besar atau bersifat hidrofobik.
2. **Rekristalisasi lipid:** Setelah pembuatan SLN, lipid padat dalam partikel sering mengalami rekristalisasi, yang dapat menyebabkan pelepasan obat yang tidak terkontrol atau tidak stabil.
3. **Pelepasan obat yang cepat:** SLN terkadang mengalami pelepasan obat yang terlalu cepat, sehingga efek terapeutiknya tidak optimal.

Generasi kedua dari nanopartikel lipid dikenal sebagai ***Nanostructured Lipid Carriers (NLC)***. Tidak seperti SLN, matriks lipid NLC terdiri dari campuran lipid padat dan cair (minyak), yang memberikan penurunan titik leleh lipid padat, matriks tetap padat pada suhu kamar dan suhu tubuh (2). NLC distabilkan dalam dispersi berair menggunakan surfaktan atau campuran surfaktan. Penambahan minyak dalam komposisi NLC membantu mencegah rekristalisasi lipid padat selama penyimpanan, yang meningkatkan kapasitas muatan, terutama untuk senyawa lipofilik. Selain itu, dengan mencegah rekristalisasi lipid, sistem menjadi lebih stabil secara termodinamika, lebih kecil kemungkinan melepaskan muatan dari partikel, dan meningkatkan sifat pelepasan senyawa aktif (3).

## B. Komposisi dan Struktur NLC

Berdasarkan proses pembuatan dan kombinasi komposisi lipid, NLC dapat diklasifikasikan menjadi *imperfect*, *amorphous*, dan *multiple types* (4). Perbedaan struktur ketiganya dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.1. Klasifikasi NLC berdasarkan struktur matriks lipid (5)**

### 1. *Imperfect NLC*

NLC dibuat dengan mencampurkan berbagai jenis lipid, seperti gliserida, yang membantu proses kristalisasi lipid bersama sedikit minyak. Hal ini menciptakan banyak rongga dan ruang untuk menampung obat dalam bentuk tidak beraturan. Pemuatan obat yang tinggi dapat dicapai dengan meningkatkan ketidak sempurnaan struktur ini, yaitu menggunakan campuran gliserida dengan tingkat saturasi dan panjang rantai karbon yang bervariasi.

## **2. Amorphous NLC**

NLC memiliki matriks lipid padat dalam bentuk nonkristalin yang mengandung lipid khusus, seperti trigliserida rantai menengah, hidroksi oktakosanol, hidroksistearat, isopropil miristat, atau dibutil adipat. Lipid-lipid ini membentuk struktur amorf tanpa susunan teratur, sehingga mencegah perkembangan modifikasi  $\beta$ . Struktur ini membantu mencegah pelepasan obat dari NLC selama penyimpanan jangka panjang.

## **3. Multiple type NLC**

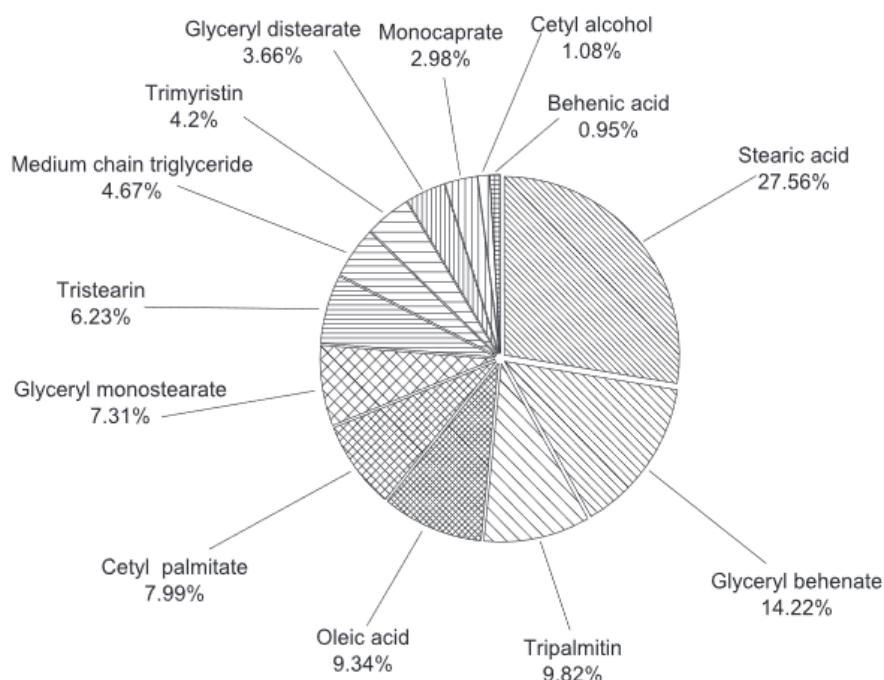
NLC terdiri dari *nanocubicles* minyak atau kompartemen yang tersebar di dalam matriks lipid padat. Penggunaan lipid cair dalam jumlah tinggi bertujuan untuk melarutkan obat lipofilik, sehingga meningkatkan kapasitas pemuatan obat. Kandungan lipid cair yang tinggi menyebabkan pemisahan fase dan pembentukan *nanocubicles* di dalam matriks lipid padat, yang berfungsi memperpanjang pelepasan obat. Beberapa NLC menunjukkan efisiensi penjebakan obat yang tinggi dengan pelepasan obat yang minimal. Kandungan obat yang tinggi ini dapat dijelaskan oleh homogenitas struktur antara kedua jenis lipid, sementara efisiensi penjebakan yang tinggi disebabkan oleh ketidaksempurnaan dalam struktur NLC dan pemandatan yang memungkinkan obat terperangkap dalam jumlah besar.

Secara umum, bahan-bahan untuk pembuatan NLC meliputi lipid padat, lipid cair, surfaktan dan air, selain bahan aktif. Eksipien yang digunakan umumnya termasuk *Generally Recognized as Safe* (GRAS) dan ditoleransi dengan baik secara fisiologis, kecuali cetyl palmitate.

### **1. Lipid padat dan lipid cair**

NLC terdiri dari fase lipid yang merupakan campuran lipid padat dan cair dalam rasio yang bervariasi (99,9 : 0,1 dan sebaliknya) yang dibentuk dengan bantuan pengemulsi (1,5–5% b/v). Berbagai macam lipid padat dan cair digunakan dalam pembuatan fase lipid yang menciptakan matriks lipid padat yang tidak sempurna (5). Lipid merupakan bahan struktural utama dari NLC dan, oleh karena itu, merupakan komponen utama matriks, yang sebagian besar menentukan sifat-sifat sistem koloid ini. Lipid mempengaruhi kapasitas pemuatan obat, stabilitas, dan perilaku pelepasan berkelanjutan dari formulasi. Lipid yang paling umum digunakan adalah asam lemak bebas, alkohol lemak, ester gliserol, dan lilin (Gambar 2, Tabel 1). Selain itu juga digunakan fosfolipid, glikolipid, dan sphingolipid. Beberapa lipid ini memiliki aktivitas surfaktan yang mendukung pembentukan partikel. Meskipun tidak ada pedoman khusus, beberapa nilai empiris, seperti kelarutan obat dalam lipid, telah digunakan sebagai kriteria yang sesuai dalam pemilihan lipid yang tepat. Kristalisasi pada lipid dengan rantai asam lemak yang lebih panjang terjadi lebih lambat dibandingkan lipid dengan rantai

asam lemak yang lebih pendek. NLC berbasis lilin memiliki stabilitas fisik yang lebih baik, namun cenderung menunjukkan pengeluaran obat yang signifikan karena sifatnya yang lebih kristalin (3,6). Lipid cair (minyak) yang digunakan harus dapat ditoleransi dengan baik pada pemakaian pada manusia. Lipid cair yang umum digunakan dalam formula NLC diantaranya adalah minyak kedelai, asam oleat, trigliserida rantai sedang (MCT)/trigliserida kaprilat dan kaprat,  $\alpha$ -tokoferol/Vitamin E, dan Isopropil miristat (Tabel 2) (5,6).



**Gambar 1.2 Pola distribusi jenis lipid yang paling banyak digunakan untuk nanopartikel lipid (3)**

**Tabel 1.1 Lipid padat yang umum digunakan (5)**

Jenis lipid padat	Titik leleh (°C)
Stearic acid	67-69
Behenic acid	80
Palmitic acid	83
Lauric acid	43
Carnauba wax	78-88
Goat wax	40-50
Beeswax	62-64
Theobroma oil	35-37
Tristearin/glyceryl tristearate	70-74
Cetyl palmitate	54
Glyceryl monostearate	54-64
Imwitor 372P, 491, 900k, 928	61-77,34
Glyceryl palmitostearate	50-60
Glyceryl behenate	65-77
Trilaurin (Dynasan 112)	43-46
Trimyristin (Dynasan 114)	55-58
Tristearin (Dynasan 118)	70-73
Tripalmitin (Dynasan 116)	61-65
Tribehenate (Dynasan 122)	81-85
Hydrogenated palm oil (Dynasan P60)	58-62
Hydrogenated palm oil (Softisan 154)	53-58
Softisan 100, 138, 142, 154, 378, 601, 645, 649	33-58
Witepsol (E, W, S, H)	31-44

**Tabel 1.2. Lipid cair yang umum digunakan (5)**

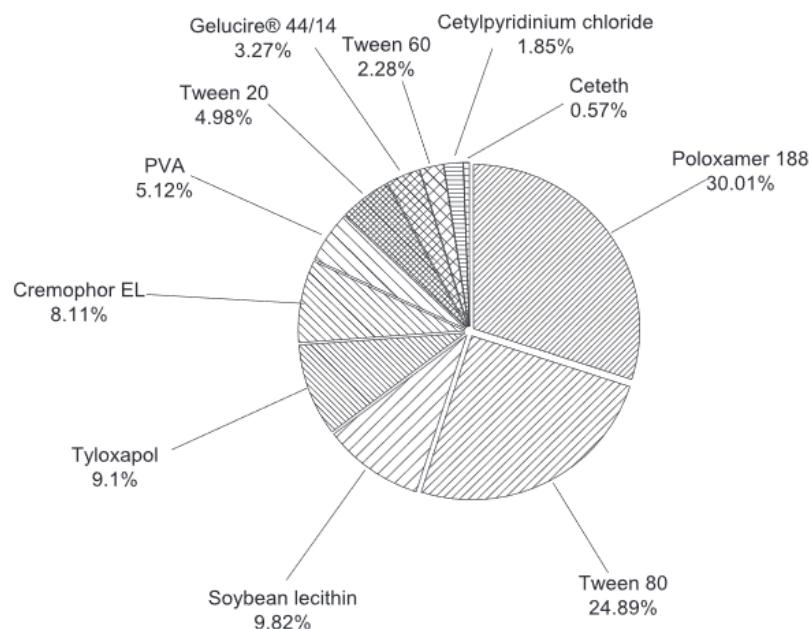
Jenis lipid cair	Viskositas (mPas pada 20-30°C)
Miglyol (808, 810N, 812N, 818)	23-33
Capric acid	25-32
Caprylic acid	26-32
Oleic acid	40
Fatty acid esters	6,57
Propylene glycol fatty acid esters	6,98
Mineral oil	95-100
Vitamin E	NA
Olive oil	85
Castor oil	390
Palm oil	130
Coconut oil	85
Soybean oil	55
Jojoba oil	33.3
Mustard oil	117
Garlic oil	80
Clove oil	9

Pemilihan lipid padat dan cair harus diteliti secara cermat dengan memeriksa kompatibilitas dan *miscibility*-nya dengan memeriksa homogenitas/pemisahan fase lipid makroskopis di bawah titik leleh lemak. Selain memenuhi syarat GRAS, lipid yang dipilih harus tahan terhadap kondisi lingkungan/suhu, serta mampu melarutkan berbagai macam obat. Jika tidak, lipid harus cukup serbaguna untuk menempelkan molekul obat pada permukaan nanopartikel atau mampu mengintegrasikan obat ke dalam misel dalam fase air (7). Lipid padat dan cair secara langsung mempengaruhi ukuran nanopartikel, mengendalikan pola pelepasan obat, dan juga meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat yang sukar larut (5).

## 2. Bahan Penstabil

Dalam pembuatan NLC, agen penstabil, terutama surfaktan (Gambar 3, Tabel 3), digunakan untuk mengurangi energi antarmuka antara fase lipid dan fase air selama pembuatan partikel. Hal ini dimungkinkan karena surfaktan cenderung berkumpul di antarmuka dan membentuk lapisan di sekitar partikel, yang mendukung stabilitas fisik dispersi selama penyimpanan. Beberapa peneliti melaporkan bahwa agen penstabil dapat memengaruhi struktur kristal partikel dan menentukan, antara lain, perilaku elektrokinetiknya. Poloxamer® 188, Tween® 20, dan Tyloxapol adalah agen penstabil non-ionik yang paling umum digunakan, sedangkan lesitin kedelai menjadi pilihan utama sebagai agen penstabil amfoter dalam sebagian besar penelitian. Surfaktan ammonium kuarternär juga telah

digunakan untuk nanopartikel lipid kationik. Selain itu, polivinil alkohol (PVA) sering dipilih sebagai penstabil alternatif (8).



**Gambar 1.3. Distribusi jenis surfaktan yang paling banyak digunakan untuk formula nanopartikel lipid (3)**

**Tabel 3.3. Surfaktan dan ko-surfaktan yang umum digunakan (5)**

Jenis surfaktan/ko-surfaktan	Nilai HLB
Polysorbate 20, 80	15-17
Solutol HS	15
Poloxamer 188	29
Poloxamine 908	31
Cremophor EL	12-17
Sodium cholate	18
Sodium dodecyl sulfate	40
Polyvinyl alcohol	18
Sodium oleate	18
Soy lecithin	4
Egg lecithin	6.6
Lecithin	3-5

Pemilihan komponen lipid padat, lipid cair dan surfaktan tergantung pada toleransi fisiologis, sifat fisikokimia, kelarutan obat, dan kemampuan bercampur dalam lipid padat dan cair (9). Pada NLC, lipid didispersikan dalam air sebagai fase kontinyu dan distabilkan oleh pengemulsi. Lipid padat ditambahkan ke lipid cair yang tetap dalam keadaan cair atau amorf, sehingga membuatnya stabil baik secara *in-vitro* maupun *in-vivo*. Lipid cair sebagian mengganggu perakitan

matriks dan menciptakan struktur yang tidak teratur dalam kristal NLC dengan rongga dan ruang untuk menjebak sejumlah besar bahan aktif dibandingkan dengan SLN. Matriks lipid menghindari perubahan polimorfik lipid padat dengan menghambat rekristalisasi, sehingga memungkinkan untuk secara efisien mengenkapsulasi obat (5,10).

### **3. Komponen lain**

Selain komponen lipid dan zat penstabil yang digunakan untuk menyiapkan NLC, zat aditif lain seperti glukosa, fruktosa, dan sorbitol digunakan sebagai krioprotektan dalam formulasi liofilisasi; kitosan telah dilaporkan sebagai bahan pelapis; dan paraben atau tiomersal digunakan sebagai zat pengawet antimikroba untuk dispersi partikel. Selain itu, beberapa pengawet komersial yang digunakan diantaranya pentilena glikol, kaprilil glikol, fenoksietanol, benzil alkohol, tokoferol, dan kalium sorbat (3,11).

### **4. Molekul aktif yang tergabung dalam NLC**

Beberapa molekul aktif, baik tunggal maupun kombinasi, telah dimasukkan ke dalam sistem lipid. Karena sebagian besar obat memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan bersifat lipofilik, banyak dari bahan ini menjadi kandidat untuk dimasukkan ke dalam NLC. Hingga saat ini, obat-obatan tersebut termasuk anestesi, analgesik, antipiretik, ansiolitik, antipsikotik, antibiotik, antiparasit, antiretroviral, antikanker, dan agen antihipertensi. Selain itu, penelitian tentang penggabungan asam nukleat dan peptida dalam partikel lipid juga telah dilaporkan (3,12).

## **C. Metode Persiapan dan Formulasi NLC**

---

Beberapa metode telah diteliti untuk membuat NLC. Perbedaan metode ini dipengaruhi masukan energi seperti pengemulsi dan pelarut berenergi tinggi/rendah:

**1. Metode Energi Tinggi.** Metode ini melibatkan teknik homogenisasi tekanan tinggi panas dan dingin untuk mengembangkan NLC. Metode lain yang termasuk dalam kategori ini adalah metode homogenisasi geser tinggi/kecepatan tinggi.

a. Metode Homogenisasi Tekanan Tinggi dan Panas. Lipid padat dilelehkan dengan pemanasan sekitar 5–10°C di atas titik leleh, kemudian ditambahkan lipid cair dan bahan aktif obat. Campuran ini kemudian dimasukkan ke dalam larutan surfaktan panas dalam air dan dihomogenisasi dengan tekanan tinggi (100–2000 bar) sehingga membentuk emulsi minyak panas dalam air. Setelah didinginkan (dengan nitrogen cair atau es kering), emulsi ini mengendap menjadi NLC. Suhu tinggi membantu mengurangi ukuran partikel karena

viskositas lipid menurun. Untuk mendapatkan ukuran partikel yang seragam, emulsi ini biasanya diultrasonikasi (13).

- b. Metode Homogenisasi Tekanan Tinggi Dingin. Metode homogenisasi tekanan tinggi dingin melibatkan pelelehan lipid padat/bahan aktif obat/lipid cair, lalu didinginkan dengan nitrogen cair atau es kering. Campuran ini kemudian dicampur dengan larutan surfaktan dingin, membentuk presuspensi yang kemudian dihomogenisasi pada tekanan tinggi (5–10 siklus, tekanan 1500 bar) hingga terbentuk NLC. Kelebihan metode ini adalah penggunaan pelarut yang tidak toksik, mudah *di-scale-up*, dan proses formulasi cepat (14).
- c. Metode Homogenisasi Gesekan Tinggi. Lipid padat dan cair dilelehkan 5–10°C di atas titik leleh, lalu dicampur dengan obat. Larutan surfaktan yang dipanaskan hingga suhu yang sama ditambahkan, dan campuran ini dihomogenisasi dengan tekanan gesekan tinggi untuk membentuk emulsi nano minyak panas dalam air. Setelah didinginkan dan diultrasonikasi, terbentuk formulasi NLC yang homogen (15).
- d. Metode Homogenisasi Emulsifikasi Lelehan. Metode ini melibatkan pendispersian lipid padat dan cair bersama dengan bahan obat ke dalam larutan surfaktan berair, dan disonikasi. Selanjutnya campuran didinginkan untuk mendapatkan NLC (14).

## 2. Metode Energi Rendah

- a. Metode Mikroemulsi. Lipid padat yang sudah dilelehkan dicampur dengan lipid cair hangat dan bahan aktif obat, kemudian larutan surfaktan berair ditambahkan dengan pengadukan konstan. Mikroemulsi yang dihasilkan didinginkan segera dalam air dingin (0–4°C) hingga 20–50 kali volume mikroemulsi, yang menyebabkan pembentukan globul mikroemulsi menjadi NLC. Air dingin membantu membentuk partikel kecil tanpa agregasi, namun membutuhkan pengemulsi dalam jumlah besar (16,17).
- b. Metode Emulsi Ganda. Fase air yang mengandung obat hidrofilik dicampurkan ke dalam fase organik (lipid padat dan cair yang dilelehkan), membentuk emulsi air dalam minyak primer. Emulsi ini kemudian dicampur lagi dalam fase air, membentuk emulsi ganda (A/M/A) di mana obat hidrofilik terperangkap di fase air dalamnya (18).
- c. Metode Membran Kontraktor. Lipid padat yang dilelehkan ditekan melalui pori membran, kemudian globul lipid didispersikan dalam larutan surfaktan berair. Setelah didinginkan, terbentuk NLC. Proses ini kompleks, bergantung pada kecepatan aliran fase air, suhu, tekanan lipid, dan ukuran pori membran (17).
- d. Metode Pembalikan Fase. Emulsi A/M dibuat pada suhu tinggi (hingga 85°C), kemudian pembalikan fase (menjadi emulsi M/A) dicapai dengan pendinginan cepat sambil diaduk, diikuti penambahan air dingin (0°C). Droplet lipid yang

kecil membentuk NLC. Sistem ini stabil dengan pengaturan siklus suhu yang tepat (19).

- e. Metode Koaservasi. Metode ini memungkinkan lipid yang peka terhadap suhu membentuk NLC tanpa pelarut toksik. Disini, pengemulsi amfifilik ditambahkan ke campuran lipid dalam larutan asam (larutan koaservasi) (17).

### **3. Metode dengan Pelarut Organik**

- a. Metode Emulsifikasi Penguapan Pelarut. Metode ini melibatkan penggunaan pelarut organik yang tidak dapat bercampur dengan air, seperti dimetil sulfoksida (DMSO), kloroform, sikloheksana, dan diklorometana (DCM), untuk melarutkan bahan aktif obat dan lipid. Campuran tersebut kemudian diaduk dalam fase air dan selanjutnya disonikasi untuk memperoleh formulasi NLC yang homogen dengan ukuran partikel dan distribusi ukuran yang seragam (20).
- b. Metode Emulsifikasi Difusi Pelarut. Menggunakan pelarut organik yang larut air (misalnya metanol, etanol) untuk melarutkan lipid dan obat. Campuran disonikasi pada suhu tinggi, kemudian dicampur dengan larutan surfaktan berair hingga pelarut organik menguap, menghasilkan lipid berukuran nano (5).
- c. Metode Injeksi Pelarut. Mirip dengan metode difusi pelarut, dimana lipid disuntikkan kedalam larutan surfaktan berair dan diaduk agar lipid larut dengan cepat. Emulsi yang terbentuk difiltrasi untuk menghilangkan lemak berlebih (21).
- d. Metode Fluida Superkritis. Obat dan lipid dilarutkan dalam pelarut organik dengan pengemulsi, yang menghasilkan pembentukan larutan organik. Larutan ini kemudian didispersikan ke dalam fase berair, diikuti oleh homogenisasi bertekanan tinggi, yang menciptakan emulsi minyak dalam air (M/A). Nanopartikel lipid diformulasikan dengan menyuntikkan emulsi M/A dari atas kolom ekstraksi sambil secara bersamaan memasukkan cairan superkritis, biasanya karbon dioksida, pada laju aliran konstan untuk memastikan penghilangan pelarut secara menyeluruh (22).

### **D. Karakterisasi NLC**

---

Teknik karakterisasi NLC sangat penting untuk menilai sifat fisik, kimia, dan biologisnya. Teknik-teknik ini memberikan informasi untuk mengoptimalkan formulasi NLC dan memastikan kualitasnya. Berikut ini adalah beberapa teknik karakterisasi umum untuk NLC (23,24):

- a. Analisis ukuran partikel

*Dynamic light scattering* (DLS) mengukur diameter hidrodinamik partikel NLC dalam suspensi. Ini memberikan informasi tentang distribusi ukuran partikel dan polidispersitas.

b. Pengukuran potensi zeta

*Electrophoretic light scattering* (ELS) mengukur potensi zeta NLC. Potensi zeta mencerminkan muatan permukaan partikel dan dapat menunjukkan stabilitas dan potensi agregasinya.

c. Analisis morfologi

*Transmission electron microscopy* (TEM) memungkinkan pencitraan NLC beresolusi tinggi, memberikan informasi tentang bentuk, ukuran, dan morfologi partikel. Sementara itu *scanning electron microscopy* (SEM) juga dapat digunakan untuk memvisualisasikan NLC meskipun hanya memberikan informasi morfologi permukaan.

d. Pemuatan obat dan efisiensi enkapsulasi

HPLC dan spektroskopi UV-Vis sering digunakan untuk mengukur kandungan obat dalam formulasi NLC dan menghitung efisiensi enkapsulasi/efisiensi penjebakan.

e. Stabilitas fisik

Stabilitas fisik dapat dinilai berdasarkan uji sentrifugasi dan *freeze-thaw cycling*. Uji sentrifugasi dapat menilai stabilitas fisik dispersi NLC dengan memantau sedimentasi atau pembentukan krim partikel. Sedangkan *freeze-thaw cycling* berulang dapat digunakan untuk menilai stabilitas formulasi NLC dalam kondisi stres.

f. Studi pelepasan obat *in-vitro*

Secara *in-vitro* dapat dilakukan dialisis/difusi membran serta metode sel difusi Franz. Dialisis atau difusi membran digunakan untuk mempelajari kinetika pelepasan obat dari NLC dari waktu ke waktu, yang mensimulasikan perilaku pelepasan obat pada *in-vivo*. Dengan melakukan uji sel difusi Franz, memungkinkan pengukuran pelepasan obat dari NLC melalui membran sintetis atau biologis.

g. Analisis termal

Uji ini dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu analisis *differential scanning calorimetry* (DSC) atau *thermogravimetric analysis* (TGA). DSC dapat menentukan perilaku termal komponen NLC, termasuk titik leleh lipid dan interaksi obat-lipid. Sedangkan TGA menilai stabilitas termal dan pola dekomposisi formulasi NLC.

h. *X-ray diffraction* (XRD)

XRD membantu memahami struktur kristal komponen lipid dan perubahan kristalinitas obat dalam NLC.

i. Nuclear magnetic resonance (NMR)

Spektroskopi NMR dapat digunakan untuk mempelajari interaksi obat-lipid dan menilai distribusi molekul obat dalam matriks lipid.

j. *Fourier-transform infrared spectroscopy* (FTIR)

Spektroskopi FTIR digunakan untuk menganalisis ikatan kimia dan gugus fungsi dalam komponen NLC dan menilai interaksi obat-lipid.

k. Analisis reologi

Uji reologi dapat memberikan informasi tentang viskositas dan perilaku aliran dispersi NLC, yang berpengaruh pada stabilitas formulasi dan saat pemakaian.

l. Studi biologi

Ada dua macam studi biologi yang dapat dilakukan, yaitu studi penyerapan seluler serta studi *in-vivo*. Studi penyerapan seluler menilai internalisasi seluler NLC yang mengandung obat menggunakan teknik seperti mikroskopi konfokal atau *flow cytometry*. Studi pada hewan atau manusia dapat dilakukan untuk mengevaluasi aspek farmakokinetik, biodistribusi, dan kemanjuran terapi sistem penghantaran obat berbasis NLC.

m. Pengujian stabilitas dan masa simpan

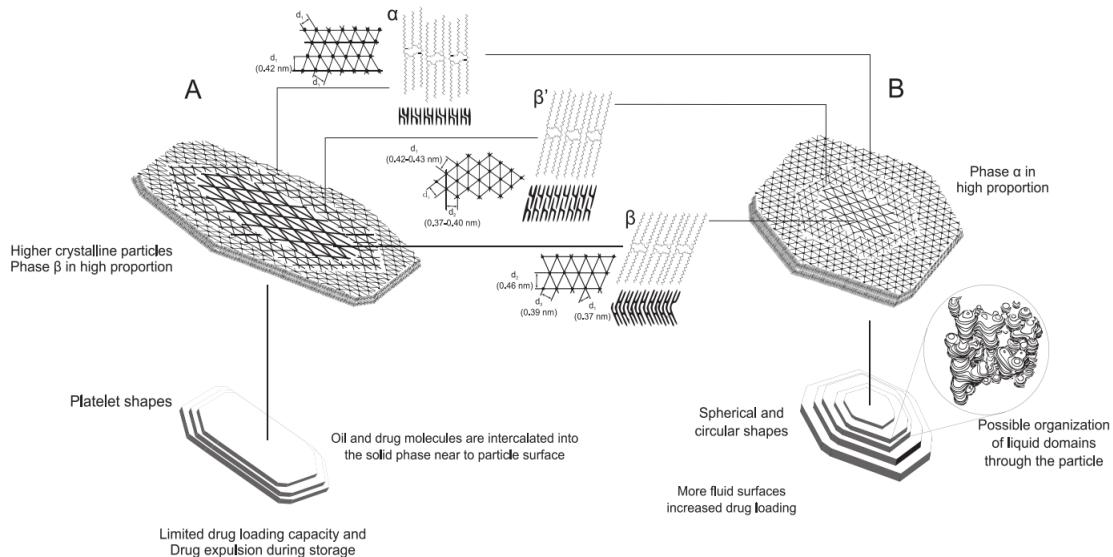
Studi stabilitas yang dipercepat dapat menilai stabilitas jangka panjang formulasi NLC dalam berbagai kondisi penyimpanan.

Pemilihan teknik karakterisasi bergantung pada sifat dan tujuan spesifik dari formulasi NLC, dan kombinasi teknik-teknik ini sering digunakan untuk menilai NLC secara komprehensif untuk aplikasi pengiriman obat.

## E. Mekanisme Pemuatan dan Pelepasan Obat

---

Dalam sistem NLC, lipid cair harus memiliki kelarutan tinggi dalam lipid padat agar dapat terintegrasi secara efisien ke dalam kisi kristal, membentuk struktur dengan tingkat pengemasan molekuler yang rendah. Seperti pada kasus sebelumnya, molekul lipid cair dapat menempel lebih kuat pada molekul lipid padat yang terletak di tepi struktur laminar partikel melalui pengaturan kristal yang didominasi oleh fase  $\alpha$  dan  $\beta'$ , atau sebaliknya, membentuk domain cair di permukaan partikel atau tersebar secara acak di dalam partikel jika proses nukleasi heterogen terjadi di dalam tetesan selama proses pendinginan (Gambar 4). Rasio komponen sangat memengaruhi struktur akhir partikel lipid. Jika jumlah minyak atau agen penstabil terlalu tinggi, minyak bisa ter dorong ke permukaan partikel atau membentuk sistem terlarut dari sistem partikel padat. Lokasi bahan aktif dalam struktur ini bergantung pada fase polimorfik lipid. Fase  $\beta$  dan  $\beta'$  cenderung mendorong bahan aktif ke permukaan, sementara fase  $\alpha$  dan  $\beta'$  memungkinkan lebih banyak bahan aktif terikorporasi di dalam partikel. Untuk mencapai struktur partikel dengan kristalinitas rendah, penting untuk mencegah lipid padat mengendalikan proses kristalisasi dan mendukung nukleasi heterogen (3).



**Gambar 1.4. Berbagai kemungkinan struktur nanopartikel lipid berdasarkan rasio dominan bentuk polimorfik (3)**

Secara umum, faktor-faktor yang memengaruhi pelepasan molekul aktif dari sistem koloid berbasis lipid meliputi suhu dan sifat medium pelepasan, jumlah muatan obat dan lokasi obat dalam partikel, ukuran dan bentuk partikel, susunan kristal obat dan lipid dalam matriks, jenis agen penstabil serta pengaturannya di sekitar partikel, dan metode produksi nanopartikel tersebut (25). Mekanisme pelepasan obat dari formulasi nanopartikel bergantung pada komposisinya (26). Berikut adalah faktor-faktor yang memengaruhi pelepasan obat dari NLC (5):

- 1. Difusi:** Molekul obat dapat berdifusi melalui matriks lipid tergantung pada kelarutannya dalam lipid. Difusi dalam lipid umumnya lebih lambat dibandingkan difusi dalam air, sehingga membantu pelepasan terkontrol.
- 2. Erosi Matriks:** Seiring waktu, matriks lipid dapat mengalami erosi atau degradasi akibat penetrasi air, aktivitas enzim, atau hidrolisis komponen lipid. Saat matriks tererosi, obat yang terenkapsulasi dilepaskan.
- 3. Partisi dan Kelarutan:** Kelarutan obat dalam matriks lipid berperan penting dalam pelepasannya. Jika obat memiliki afinitas tinggi terhadap lipid, pelepasan dapat terjadi secara perlahan. Sebaliknya, jika lebih larut dalam lingkungan berair, pelepasan bisa lebih cepat.
- 4. Mobilitas Lipid:** Mobilitas molekul lipid dalam matriks memengaruhi pelepasan obat. Mobilitas yang lebih tinggi dapat mempercepat pelepasan obat karena matriks lipid menjadi lebih permeabel.
- 5. Surfaktan dan Kosurfaktan:** Surfaktan dan kosurfaktan sering ditambahkan pada formulasi NLC untuk meningkatkan pemuatan dan pelepasan obat. Zat ini dapat mengubah struktur matriks lipid, yang memengaruhi kecepatan pelepasan obat.

- 6. Ukuran Partikel:** Ukuran NLC berperan dalam pelepasan obat. Partikel yang lebih kecil memiliki rasio luas permukaan terhadap volume yang lebih besar, yang dapat mempercepat pelepasan obat dibandingkan partikel yang lebih besar.
- 7. pH dan Kekuatan Ionik:** Perubahan pH dan kekuatan ionik lingkungan sekitar dapat memengaruhi pelepasan obat dari NLC. Faktor-faktor ini dapat mengubah stabilitas matriks lipid dan memengaruhi partisi obat.
- 8. Stimulus Eksternal:** Beberapa formulasi NLC dirancang untuk merespons stimulus eksternal, seperti suhu, cahaya, atau medan magnet. Stimulus ini dapat memicu perubahan struktur matriks lipid dan mempengaruhi pelepasan obat.
- 9. Ligan Penargetan:** NLC dapat dimodifikasi dengan ligand penargetan pada permukaannya yang memungkinkan ikatan khusus dengan jenis sel atau jaringan tertentu. Hal ini memengaruhi interaksi antara pembawa obat dan lingkungan biologis, sehingga memengaruhi pelepasan obat pada lokasi target.

## F. Aplikasi NLC dalam Penghantaran Obat, Keunggulan dan Keterbatasannya

---

### 1. Rute topikal, dermal dan transdermal

Penyakit kulit sangat umum terjadi di seluruh dunia. Salah satu hambatan utama dalam pengobatannya adalah rendahnya efektivitas obat akibat penetrasi obat yang kurang optimal melalui kulit dari formulasi konvensional. Stratum korneum pada epidermis merupakan penghalang utama kulit dan harus dilewati dengan mengubah jalur penetrasi dari transelular menjadi paraselular atau melalui folikel. Nanopartikel lipid seperti NLC telah dikembangkan untuk meningkatkan penetrasi kulit. Formulasi berbentuk partikel ini dibuat dengan mencampurkan NLC kedalam formulasi konvensional, atau bisa juga dibuat langsung dalam satu langkah untuk menghasilkan NLC yang sudah mengandung obat. Nanopartikel lipid memiliki banyak keunggulan untuk penghantaran obat secara topikal, seperti biokompatibilitas dan biodegradabilitas, profil pelepasan obat yang terkontrol dan berkepanjangan, kontak yang erat dan daya lekat kuat pada kulit, meningkatkan hidrasi kulit, serta membentuk lapisan film untuk meningkatkan penetrasi ke dalam kulit dan lapisan dermis (27).

Beberapa obat, seperti nimesulide dan adapalene, telah diformulasikan menggunakan NLC untuk aplikasi topikal. Penelitian menunjukkan bahwa NLC dapat meningkatkan penetrasi obat hingga ke lapisan kulit yang lebih dalam, mengurangi efek samping sistemik, serta memberikan konsentrasi obat yang lebih tinggi di area yang diaplikasikan. Dengan formulasi NLC yang tepat, stabilitas dan bioavailabilitas obat dapat ditingkatkan, seperti yang terlihat pada pengembangan gel NLC untuk nimesulide yang menunjukkan peningkatan permeasi kulit (28,29).

Dalam konteks penghantaran dermal, NLC berfungsi sebagai sistem pengantaran yang efisien untuk obat-obatan yang ditujukan untuk pengobatan

kondisi kulit. Beberapa bahan aktif obat yang telah diformulasi untuk aplikasi dermal adalah curcumin dan diclofenac. NLC dapat mengatasi tantangan penetrasi yang dihadapi oleh obat-obatan hidrofobik, berkat struktur lipidnya yang mirip dengan sebum kulit. Penelitian menunjukkan bahwa NLC dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam lapisan dermis, yang penting untuk pengobatan kondisi seperti dermatitis dan psoriasis (29–31).

Meskipun NLC lebih banyak dieksplorasi untuk aplikasi topikal dan dermal, mereka juga memiliki potensi untuk penghantaran transdermal. Contoh obat yang telah diformulasi untuk aplikasi transdermal menggunakan NLC adalah ibuprofen. NLC dapat digunakan sebagai pembawa untuk obat yang memerlukan distribusi sistemik, memanfaatkan kemampuan mereka untuk menembus stratum corneum. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi efektivitas dan keamanan NLC dalam aplikasi transdermal, termasuk studi *in-vivo* untuk menilai farmakokinetik dan biodistribusi (29,32).

Meskipun demikian, seperti teknologi penghantaran lainnya, NLC juga memiliki keunggulan dan keterbatasan yang perlu dipertimbangkan dalam pengembangan produk untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya. Keunggulan dan kelemahan NLC terkait pemberian topikal dirangkum pada Tabel 4.

**Tabel 1.4. Keunggulan dan kelemahan nanopartikel lipid sebagai sistem penghantaran obat topikal (27)**

<b>Keunggulan</b>	<b>Kelemahan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Peningkatan penetrasi kulit dan/atau permeasi kulit</li> <li>▪ Sifat biokompatibel dan biodegradable</li> <li>▪ Akumulasi dan pembentukan film yang meningkatkan hidrasi kulit</li> <li>▪ Proses produksi yang mudah dan terukur</li> <li>▪ Meningkatkan kelarutan obat dan deposisi kulit yang lebih lama (bertindak sebagai reservoir obat)</li> <li>▪ Dapat menghindari penyerapan sistemik dan efek samping pada tujuan pemberian obat melalui dermal</li> <li>▪ Memungkinkan untuk penargetan folikel spesifik</li> <li>▪ Stabilitas yang baik selama masa penyimpanan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pengiriman obat transdermal terbatas</li> <li>▪ Kehilangan sejumlah besar dosis obat</li> <li>▪ Kurangnya pelepasan obat yang terkontrol</li> </ul>

## 2. Rute oral

Pemberian obat secara oral adalah jalur sistem penghantaran obat yang paling umum karena memiliki kepatuhan pasien tertinggi. Bioavailabilitas oral yang rendah akibat kelarutan obat yang terbatas dan/atau efek lintas pertama di hati yang tinggi merupakan hambatan utama dalam penghantaran obat secara oral yang perlu diatasi. Sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel dianggap sebagai sistem yang sesuai untuk meningkatkan bioavailabilitas oral. Nanopartikel lipid seperti NLC memiliki keunggulan dalam pelepasan obat yang berkelanjutan untuk mempertahankan kadar plasma yang konstan. Selain itu, nanopartikel dengan luas permukaan spesifik yang lebih tinggi dan kelarutan jenuh yang lebih besar memiliki laju disolusi yang lebih cepat, yang dapat mempercepat awal kerja obat. Hambatan utama lainnya dalam penghantaran obat secara oral adalah pompa efluks p-glikoprotein serta degradasi kimiawi atau enzimatis. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa beberapa jenis lipid atau surfaktan spesifik yang digunakan dalam nanopartikel lipid mampu menghambat pompa efluks p-glikoprotein. Nanopartikel lipid yang memuat obat dapat mengurangi degradasi kimiawi atau enzimatis terhadap obat yang terenkapsulasi dalam matriks lipid. Nanopartikel lipid juga dapat mendukung transportasi limfatik dan melewati hati sehingga menghindari efek lintas pertama di hati (27).

Beberapa bahan aktif obat yang telah diuji dan diformulasikan dalam bentuk NLC untuk meningkatkan bioavailabilitas oral antara lain adalah saquinavir. Obat ini merupakan antiretroviral yang digunakan untuk mengobati infeksi HIV.

Penelitian menunjukkan bahwa NLC yang mengandung saquinavir dapat meningkatkan permeabilitas hingga tiga kali lipat dan mengatasi efek pompa P-gp, yang berkontribusi pada peningkatan bioavailabilitasnya (33). Formulasi NLC tamoxifen sebagai obat yang digunakan dalam terapi kanker payudara menunjukkan pola pelepasan yang lambat dan berkelanjutan dalam berbagai media transit gastrointestinal, serta mempertahankan lebih dari 80% dari obat dalam inti NLC setelah 6 jam (34). Keunggulan dan kelemahan nanopartikel lipid untuk jalur oral ditampilkan pada Tabel 5. Mekanisme peningkatan bioavailabilitas oral melalui penggunaan NLC melibatkan beberapa faktor kunci (18):

- a. **Peningkatan Solubilitas:** NLC dapat meningkatkan solubilitas obat yang kurang larut dalam air. Dengan menggunakan lipid yang sesuai, NLC membantu melarutkan obat dalam saluran pencernaan, sehingga meningkatkan jumlah obat yang tersedia untuk diabsorpsi.
- b. **Pengurangan Efek Metabolisme Pertama:** NLC dapat melindungi obat dari degradasi oleh enzim di saluran pencernaan dan hati, yang sering kali menyebabkan penurunan bioavailabilitas. Dengan mengurangi paparan obat terhadap enzim-enzim ini, NLC membantu meningkatkan jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik.
- c. **Interaksi dengan Sel Epitel Usus:** NLC yang dimodifikasi dengan agglutinin atau ligan lainnya dapat meningkatkan afinitas dan adhesi terhadap sel-sel epitel usus. Ini meningkatkan penyerapan obat melalui membran sel, sehingga lebih banyak obat yang dapat masuk ke dalam aliran darah.
- d. **Kontrol Pelepasan Obat:** NLC dirancang untuk memberikan pelepasan obat yang terkontrol, yang memungkinkan obat dilepaskan secara bertahap dalam saluran pencernaan. Ini tidak hanya meningkatkan waktu kontak obat dengan sel-sel usus tetapi juga mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma.
- e. **Ukuran Partikel yang Kecil:** NLC memiliki ukuran partikel yang kecil, yang meningkatkan luas permukaan dan memungkinkan penyerapan yang lebih baik. Partikel yang lebih kecil juga dapat lebih mudah menembus membran biologis.

**Tabel 1.5. Keunggulan dan kelemahan nanopartikel lipid sebagai sistem penghantaran obat secara oral (27)**

<b>Keunggulan</b>	<b>Kelemahan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan bioavailabilitas oral</li> <li>• Mengurangi metabolisme lintas pertama di hati</li> <li>• Menghindari pompa efluks p-glikoprotein</li> <li>• Melindungi obat dari metabolisme intra-enterosit</li> <li>• Variasi rendah dalam absorpsi oral</li> <li>• Mencegah puncak plasma yang tidak diinginkan</li> <li>• Pelepasan obat yang termodulasi dan terkontrol</li> <li>• Meningkatkan nilai AUC dan MRT</li> <li>• Onset aksi yang lebih pendek dan waktu durasi yang lebih lama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispersi lipid mengandung sejumlah besar air</li> <li>• Resiko pengeluaran obat selama penyimpanan</li> <li>• Kapasitas pemuat terbatas untuk obat hidrofilik</li> <li>• Transisi polimorfik</li> <li>• Pertumbuhan ukuran partikel selama waktu penyimpanan</li> <li>• Gelasi dispersi lipid</li> </ul>

### **3. Penghantaran obat ke mata**

Penghantaran obat ke mata memiliki banyak keterbatasan dan tetap menjadi tantangan karena fitur fisiologis dan anatomis mata yang khusus. Mata adalah organ yang sangat kompleks dan canggih dengan beberapa penghalang yang harus diatasi untuk mencapai jaringan tertentu di mata. Sistem penghantaran obat terbaru seperti nanopartikel lipid dianggap mampu mengatasi hambatan-hambatan ini dan meningkatkan bioavailabilitas di jaringan mata. Penggunaan obat secara topikal merupakan jalur penghantaran obat yang paling umum untuk segmen anterior mata. Jalur ini memiliki banyak kelebihan dan merupakan pilihan utama untuk penyakit mata yang bersifat superfisial. Hambatan utama dalam jalur ini meliputi epitel kornea, penghalang darah-mata, aliran darah konjungtiva, dan drainase air mata. Nanopartikel lipid yang digunakan sebagai sistem penghantaran obat ke mata mampu melewati penghalang darah-mata, menyediakan pelepasan obat yang berkelanjutan dan terkendali, melindungi obat dari enzim laktimal, serta memperpanjang waktu retensi obat di mata (27).

Kemajuan terbaru dalam terapi untuk penyakit segmen posterior mata, dengan fokus pada sistem pengiriman inovatif seperti NLC yang telah diteliti diantaranya adalah triamcinolone acetonide. Senyawa obat ini telah diteliti untuk pengiriman ke segmen posterior mata menggunakan NLC dan menunjukkan profil pelepasan yang baik dan permeasi transskleral yang efektif (35). Formulasi NLC yang mengandung dexamethasone telah diteliti dan

menunjukkan sifat permeasi kornea yang baik (36). Penelitian lain menunjukkan bahwa amphotericin B dapat terjerat dalam lipid nanoparticles dengan efisiensi tinggi, meskipun ada tantangan dalam stabilitas formulasi (37). Keunggulan dan kelemahan sistem penghantaran ini ke mata dapat dilihat pada Tabel 6.

**Tabel 1.6. Keunggulan dan kelemahan nanopartikel lipid sebagai sistem penghantaran obat pada mata (27)**

<b>Keunggulan</b>	<b>Kelemahan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efisiensi enkapsulasi tinggi</li> <li>• Permeasi okular tinggi</li> <li>• Sifat farmakokinetik yang sesuai</li> <li>• Pelepasan berkelanjutan dan terkendali</li> <li>• Meningkatkan permeabilitas kornea</li> <li>• Meningkatkan waktu retensi pra-kornea</li> <li>• Meningkatkan bioavailabilitas dan distribusi okular</li> <li>• Mencegah toksitas okular</li> <li>• Nanopartikel lipid bermuatan positif memiliki waktu retensi okular yang lebih lama karena kontak dekat dengan mukosa yang bermuatan negatif</li> <li>• Stabilitas dan biokompatibilitas yang baik</li> <li>• Mempertahankan kadar obat yang cukup dalam humor akuos, humor vitreus, dan retina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapasitas pemuatan obat relatif rendah</li> <li>• Belum ada uji klinis yang diperluas untuk sistem penghantaran obat ini dan sebagian besar penelitian hanya berupa penilaian <i>in-vitro</i></li> <li>• Toksisitas nanopartikel lipid pada sel retina belum dipelajari secara lengkap</li> <li>• Meskipun nanopartikel lipid bersifat biokompatibel, tetapi ukuran partikel, muatan, waktu pemaparan, dan konsentrasi obat juga merupakan faktor penting dalam toksitas retina</li> </ul>

Dalam konteks pengobatan untuk segmen posterior mata, berikut adalah mekanisme utama penghantaran obat dengan pembawa nanopartikel lipid (38):

1. **Endositosis:** Nanopartikel lipid dapat memasuki sel melalui proses endositosis, di mana sel membentuk vesikel untuk mengangkut partikel ke dalamnya. Proses ini dapat bersifat pasif (seperti difusi sederhana) atau bergantung pada energi, termasuk endositosis yang bergantung pada klatrin dan caveolae, serta makropinocytosis.
2. **Transitosis:** Setelah nanopartikel masuk ke dalam sel, mereka dapat bergerak dari kutub apikal ke kutub basal sel melalui transitosis. Ini memungkinkan nanopartikel untuk melintasi lapisan sel dan mencapai jaringan di bawahnya, termasuk jaringan di segmen posterior mata.

3. **Pori Kornea:** Transportasi nanopartikel juga difasilitasi oleh pori-pori dalam struktur kornea, yang memungkinkan partikel dengan ukuran dalam rentang 200–300 nm untuk melewati batasan anatomic dan fisiologis.
4. **Mekanisme Bergantung Energi:** Penyerapan retina dari NLC kemungkinan dimediasi oleh mekanisme yang bergantung pada energi, dengan jalur klatrin sebagai salah satu yang diidentifikasi dalam pengambilan partikel di retina.
5. **Interaksi Elektrostatik:** Nanopartikel yang dilapisi dengan polimer kationik, seperti kitosan, dapat meningkatkan mukoadhesivitas dengan mempromosikan interaksi elektrostatik antara muatan positif nanopartikel dan permukaan kornea yang bermuatan negatif, sehingga meningkatkan waktu tinggal obat di lokasi aksi.

#### **4. Rute parenteral**

Keuntungan utama dari nanopartikel lipid untuk tujuan ini meliputi kemudahan skala produksi, sifat biokompatibel dan dapat terurai secara hayati dari komponen formulasi, pola pelepasan obat yang terkontrol dan termodifikasi, mencegah degradasi obat, serta menjaga tingkat serum obat yang lebih stabil. Nanopartikel lipid yang mengandung obat dapat disuntikkan secara intravena, subkutan, intramuskular, atau langsung ke organ target. Pelepasan obat dari nanopartikel lipid dapat terjadi melalui erosi (misalnya, degradasi enzimatik) atau difusi yang mendukung pelepasan obat secara bertahap. Penelitian terbaru mengonfirmasi kemampuan nanopartikel lipid dalam menginkorporasi peptida dan protein (27). Keunggulan dan kelemahan sistem penghantaran ini dapat dilihat pada Tabel 7.

**Tabel 1.7. Keunggulan dan kelemahan nanopartikel lipid sebagai sistem penghantaran parenteral (27)**

<b>Keunggulan</b>	<b>Kelemahan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudah di <i>scale-up</i></li> <li>• Stabilitas fisik yang baik</li> <li>• Pelepasan obat yang terkontrol dan berkelanjutan</li> <li>• Peningkatan tiga hingga lima kali lipat pada puncak plasma obat</li> <li>• Laju klirens yang lebih rendah dan volume distribusi yang lebih kecil</li> <li>• Efek samping terbatas</li> <li>• Potensi yang baik sebagai adjuvan vaksin</li> <li>• Akumulasi spesifik dalam sel Kupffer untuk pengiriman hati yang ditargetkan pada penyakit hati</li> <li>• Waktu sirkulasi obat yang lebih lama</li> <li>• Sitotoksitas yang lebih rendah</li> <li>• Dapat meningkatkan bioavailabilitas obat</li> <li>• Meningkatkan permeabilitas dan retensi obat dalam jaringan tumor (EPR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelepasan awal yang cepat dari sejumlah besar obat dari formulasi melalui mekanisme erosi</li> <li>• Kurangnya studi klinis yang luas</li> <li>• Muatan obat yang rendah untuk obat hidrofilik</li> <li>• Pengeluaran obat</li> <li>• Pembersihan sistem retikuloendotelial (RES) untuk pengiriman obat sitotoksik sistemik</li> <li>• Akumulasi lipid di hati dan limpa dapat menyebabkan perubahan patologis</li> <li>• EPR (<i>Enhanced Permeability and Retention</i>) merupakan fenomena yang sangat heterogen dan dapat sangat bervariasi dari model hewan ke manusia atau dari satu pasien ke pasien lainnya</li> </ul>

## 5. Penghantaran Melalui Paru-paru

Penyakit paru-paru, seperti tuberkulosis (TB), penyakit paru obstruktif kronis (COPD), dan kanker paru-paru, merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Pengobatan saat ini seringkali hanya memberikan bantuan simptomatis, sehingga diperlukan pendekatan yang lebih efektif. Beberapa bahan aktif obat sudah diteliti dalam formula NLC untuk tujuan pengobatan penyakit paru, diantaranya NLC tobramycin untuk infeksi *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien cystic fibrosis, dan NLC yang terpegilasi untuk efek anti-tumor yang lebih baik terhadap kanker paru-paru. Beberapa mekanisme yang diduga mendukung pemberian obat untuk paru – paru dalam bentuk NLC adalah (39):

1. **Targeting yang lebih baik:** NLC dapat dimodifikasi untuk menargetkan sel-sel spesifik di paru-paru, meningkatkan akumulasi obat di lokasi infeksi atau tumor.
2. **Peningkatan bioavailabilitas:** NLC dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat, yang berkontribusi pada bioavailabilitas yang lebih baik saat dihirup.

3. **Pengurangan efek samping:** Dengan menargetkan obat secara langsung ke paru-paru, NLC dapat mengurangi efek samping sistemik yang sering terjadi dengan pengobatan konvensional.
4. **Mekanisme pelepasan yang terkontrol:** NLC memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol dan bertahap, yang dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi frekuensi dosis.

Penghantaran obat melalui paru-paru adalah pendekatan yang relatif baru dan memiliki banyak keuntungan. Ini merupakan rute pemberian obat yang non-invasif, baik untuk administrasi lokal maupun sistemik. Melalui sistem penghantaran langsung ini, dosis obat dapat dikurangi sehingga mengurangi efek samping obat. Inhalasi obat secara langsung juga dapat mempercepat awal kerja obat. Akumulasi obat yang tinggi di lokasi target adalah keuntungan lain dari rute administrasi ini. Luasnya area permukaan sistem pernapasan dan lapisan epitel alveolar yang tipis dapat menjamin permeabilitas obat yang tinggi. Penghantaran nanopartikel berisi obat melalui paru-paru akan menghasilkan konsentrasi lokal yang tinggi dan dapat mengurangi efek samping sistemik. Selain itu, nanopartikel dapat mencapai bioavailabilitas yang lebih tinggi untuk tujuan penghantaran sistemik (27). Beberapa keuntungan dan keterbatasan terpenting dari rute administrasi ini tercantum dalam Tabel 8.

**Tabel 1.8. Keunggulan dan kelemahan nanopartikel lipid sebagai sistem penghantaran melalui paru - paru (27)**

<b>Keunggulan</b>	<b>Kelemahan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sifat biofarmasi yang lebih baik</li> <li>• Pelepasan obat yang berkelanjutan</li> <li>• Konsentrasi obat lokal yang tinggi</li> <li>• Bioavailabilitas yang lebih baik</li> <li>• Memperpanjang waktu tinggal obat di paru-paru</li> <li>• Potensi dalam pengobatan kanker paru-paru dengan memuat obat kemoterapi dalam nanopartikel lipid</li> <li>• Pencegahan efek samping obat</li> <li>• Stabilitas penyimpanan yang baik</li> <li>• Toksisitas rendah</li> <li>• Meningkatkan kepatuhan pasien</li> <li>• Tidak mengalami metabolisme lintas pertama di hati</li> <li>• Mukoadhesivitas</li> <li>• Interval pemberian dosis yang panjang</li> <li>• Mencegah degradasi peptida dan protein dalam tujuan pengiriman obat sistemik paru-paru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belum tersedia data keamanan pemakaian pada manusia</li> <li>• Perubahan profil pelepasan obat karena degradasi lipase dalam beberapa komposisi matriks lipid</li> <li>• Pelepasan obat yang cepat dari nanocarrier ini beresiko efek toksik</li> <li>• Klirens obat makrofag (pembersihan cepat)</li> <li>• Tidak cocok untuk pengiriman paru-paru yang lebih dalam karena ukuran partikelnya yang kecil</li> <li>• Resiko aglomerasi, pembekuan, dan fragmentasi nanopartikel lipid selama nebulisasi</li> <li>• Kehilangan obat yang dimuat selama nebulisasi</li> </ul>

## 6. Penghantaran obat ke otak

Penghantaran obat ke otak merupakan salah satu tantangan terbesar dalam ilmu farmasi karena adanya sawar darah-otak (BBB). Nanopartikel dengan keuntungan ukuran partikel yang kecil dan efisiensi enkapsulasi obat yang tinggi telah dipertimbangkan untuk penargetan spesifik pada jaringan otak. Karena nanopartikel dapat melewati sistem retikuloendotelial (RES), mereka cocok sebagai sistem penghantaran obat ke otak. Dua hambatan utama dalam penghantaran obat ke otak adalah penetrasi obat yang terbatas melalui BBB dan pengeluaran obat yang diangkut dari otak ke sirkulasi darah. Nanopartikel lipid seperti NLC adalah salah satu sistem penghantaran obat koloid yang telah dimanfaatkan untuk mengatasi hambatan-hambatan ini. Penelitian sebelumnya menekankan pada efek signifikan kecocokan surfaktan untuk penghantaran obat ke otak. Surfaktan yang sesuai dapat dipilih berdasarkan HLB (*Hydrophilic-Lipophilic Balance*) dan parameter pengemasannya. Untuk penghantaran obat yang spesifik ke otak, polysorbate terutama polysorbate 80, menunjukkan hasil terbaik. Selain itu, hasil menunjukkan bahwa nanopartikel lipid yang bermuatan positif menghasilkan akumulasi obat yang lebih baik di otak (27). Keuntungan

dan keterbatasan nanopartikel lipid sebagai sistem penghantaran obat ke otak dicantumkan dalam Tabel 9.

**Tabel 1.9. Keunggulan dan kelemahan nanopartikel lipid sebagai sistem penghantaran melalui otak (27)**

Keunggulan	Kelemahan
<ul style="list-style-type: none"><li>• Peningkatan signifikan dalam penyerapan obat oleh otak</li><li>• Biokompatibilitas dan biodegradabilitas</li><li>• Sitotoksitas rendah</li><li>• Dapat melewati sawar darah otak</li><li>• Meningkatkan waktu retensi obat di otak</li><li>• Membuka <i>tight junction</i></li><li>• Penghambatan sistem efluks (terutama P-gp)</li><li>• Pelepasan obat terkontrol</li><li>• Stabilitas penyimpanan</li><li>• Penghantaran obat ke otak non-invasif</li><li>• Kemungkinan enkapsulasi obat hidrofilik dan lipofilik</li><li>• Kemungkinan pemberian melalui rute yang berbeda untuk penghantaran yang ditargetkan ke otak</li><li>• Mencapai konsentrasi obat tertinggi di otak menggunakan nanopartikel lipid dengan ukuran partikel lebih kecil dari 100nm</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kemungkinan deteksi nanopartikel lipid oleh sel sistem retikuloendotelial (RES)</li></ul>

Salah satu bahan aktif obat yang sudah diteliti adalah Apomorphine (APO). Hasil penelitian menunjukkan bahwa NLC dapat terakumulasi di area tertentu di otak. NLC memiliki beberapa mekanisme yang memungkinkan mereka untuk mengantarkan obat ke otak secara efektif, yaitu (40):

1. **Peningkatan Bioavailabilitas:** NLC dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dengan melindungi obat dari degradasi dan memfasilitasi pelepasan yang terkontrol.
2. **Kemampuan Menembus BBB:** NLC dapat dirancang untuk memiliki ukuran dan muatan yang memungkinkan mereka untuk menembus penghalang darah-otak, baik melalui difusi pasif maupun mekanisme aktif.
3. **Fungsionalisasi Permukaan:** Dengan menggunakan teknologi *stealth* seperti PEGylation, NLC dapat menghindari penghapusan oleh sistem retikuloendotelial (RES), dan memperpanjang waktu sirkulasi dalam darah.
4. **Targeting Spesifik:** NLC dapat dimodifikasi dengan ligan yang menargetkan reseptor spesifik di otak, meningkatkan akumulasi obat di area yang diinginkan.

## **7. Aplikasi lainnya**

### **a. Kosmetik**

Karena lipid berperan penting dalam hidrasi dan melembapkan kulit, sistem pembawa lipid nanopartikel adalah pendekatan yang menjanjikan untuk keperluan kosmetik. Pengaruh penambahan dan konsentrasi propilen glikol serta lesitin telah diteliti terhadap hidrasi kulit, oklusi permukaan, dan kehilangan air transepitelial yang menunjukkan efek positif. Peneliti telah mengembangkan NLC berbasis minyak argan yang dimasukkan ke dalam hidrogel untuk terapi kulit, yang terbukti meningkatkan hidrasi kulit. NLC minyak argan juga dapat digunakan untuk menggabungkan bahan aktif lain untuk efek sinergis dalam aplikasi transdermal. N-asetil glukosamin (NAGA), komponen polar, diformulasikan sebagai NLC untuk mengatasi pigmentasi dan menunjukkan efek pencerahan kulit yang lebih efektif dibandingkan larutannya berkat permeabilitas tinggi yang ditawarkan oleh lipid. Untuk mengatasi penuaan akibat sinar matahari, dua komponen dengan sifat antioksidan dan pemulihan kolagen dan elastin, seperti koenzim Q10 dan retinaldehid, dimasukkan dalam NLC dan kemudian didispersikan dalam gel. Studi *ex-vivo* dan *in-vivo* menunjukkan penetrasi dan distribusi NLC yang efisien di kulit, diikuti dengan pengurangan kerutan yang disebabkan oleh UV dengan tanda iritasi yang minimal. Untuk meningkatkan penetrasi dermal obat, diformulasikan NLC berukuran *ultra-small* (usNLC). Formulasi usNLC terdiri dari lipid padat dengan persentase minimal (1%) dan sebagian besar fraksinya berupa lipid cair. Komposisi ini memberikan ukuran partikel yang sangat kecil, struktur kristal yang rendah, dan turunnya titik leleh. Koenzim Q10 dimasukkan dalam usNLC dan menunjukkan pelepasan yang lebih cepat dibandingkan NLC konvensional, kemungkinan karena inti lipid padat yang dikelilingi oleh lapisan lipid cair pada usNLC (dikenal sebagai model *flip-flop core shell*) di mana koenzim Q10 sangat larut. Pembentukan struktur *flip-flop* ini dikonfirmasi lebih lanjut oleh analisis TEM yang menunjukkan adanya tepi jelas di sekitar usNLC (41).

### **b. Teknologi pangan**

Saat ini, industri makanan juga mulai menggantikan berbagai eksipien sintetis dengan bahan alami. Agen antimikroba mentol yang memiliki masalah stabilitas dan kelarutan yang rendah, diformulasikan dalam bentuk NLC, yang menunjukkan aktivitas antimikroba yang meningkat terhadap bakteri gram positif. Antioksidan likopen ditambahkan untuk fortifikasi makanan dalam bentuk NLC untuk meningkatkan kelarutan dan stabilitasnya (42).

## **G. Penutup**

---

*Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) adalah inovasi dalam teknologi penghantaran obat yang menunjukkan potensi besar dalam berbagai aplikasi farmasi. Penggunaannya dalam penghantaran obat melalui rute topikal, oral, paru-paru, mata, otak, dan parenteral menawarkan solusi untuk meningkatkan bioavailabilitas, stabilitas, dan efektivitas obat, serta memungkinkan pengurangan efek samping sistemik. Meskipun memiliki banyak keunggulan, seperti biokompatibilitas, pelepasan obat yang terkendali, dan kapasitas untuk menargetkan jaringan tertentu, NLC juga menghadapi beberapa tantangan, seperti kapasitas muatan obat yang terbatas dan potensi toksisitas pada dosis tinggi. Penelitian lebih lanjut, khususnya dalam pengujian klinis, diperlukan untuk memperluas aplikasi NLC dan memastikan keamanan serta efektivitasnya bagi berbagai macam terapi. Dengan pemahaman yang mendalam dan pendekatan inovatif, NLC berpotensi menjadi sistem penghantaran obat yang andal dan efisien untuk masa depan ilmu farmasi.

## Referensi

- H. Muller R, Shegokar R, M. Keck C. 20 Years of Lipid Nanoparticles (SLN & NLC): Present State of Development & Industrial Applications. *Curr Drug Discov Technol.* 2011;8(3):207–27.
- Sakellari GI, Zafeiri I, Batchelor H, Spyropoulos F. Formulation design, production and characterisation of solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for the encapsulation of a model hydrophobic active. *Food Hydrocoll Heal* [Internet]. 2021;1(August):100024. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fhfh.2021.100024>
- Gordillo-Galeano A, Mora-Huertas CE. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review emphasizing on particle structure and drug release. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2018;133(October):285–308. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.10.017>
- Chauhan I, Yasir M, Verma M, Singh AP. Nanostructured lipid carriers: A groundbreaking approach for transdermal drug delivery. *Adv Pharm Bull* [Internet]. 2020;10(2):150–65. Available from: <https://doi.org/10.34172/apb.2020.021>
- Mahor AK, Singh PP, Gupta R, Bhardwaj P, Rathore P, Kishore A, et al. Nanostructured Lipid Carriers for Improved Delivery of Therapeutics via the Oral Route. *J Nanotechnol.* 2023;2023.
- Sharma A, Baldi A. Nanostructured Lipid Carriers : A Review. *J Dev Drugs.* 2018;7(2):1–12.
- Ashkar A, Sosnik A, Davidovich-Pinhas M. Structured edible lipid-based particle systems for oral drug-delivery. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2022;54(April):107789. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107789>
- Leonardi A, Bucolo C, Romano GL, Platania CBM, Drago F, Puglisi G, et al. Influence of different surfactants on the technological properties and in vivo ocular tolerability of lipid nanoparticles. *Int J Pharm* [Internet]. 2014;470(1–2):133–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.061>
- Llop J, Lammers T. Nanoparticles for Cancer Diagnosis, Radionuclide Therapy and Theranostics. *ACS Nano.* 2021;15(11):16974–81.
- Nguyen VH, Thuy VN, Van TV, Dao AH, Lee BJ. Nanostructured lipid carriers and their potential applications for versatile drug delivery via oral administration. *OpenNano* [Internet]. 2022;8(July):100064. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.onano.2022.100064>
- Luo Y, Teng Z, Li Y, Wang Q. Solid lipid nanoparticles for oral drug delivery: Chitosan coating improves stability, controlled delivery, mucoadhesion and cellular

- uptake. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2015;122:221–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.12.084>
- Geszke-Moritz M, Moritz M. Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies. *Mater Sci Eng C*. 2016;68:982–94.
- Ana R, Mendes M, Sousa J, Pais A, Falcão A, Fortuna A, et al. Rethinking carbamazepine oral delivery using polymer-lipid hybrid nanoparticles. *Int J Pharm* [Internet]. 2019;554(July 2018):352–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.028>
- Javed S, Mangla B, Almoshari Y, Sultan MH, Ahsan W. Nanostructured lipid carrier system: A compendium of their formulation development approaches, optimization strategies by quality by design, and recent applications in drug delivery. *Nanotechnol Rev*. 2022;11(1):1744–77.
- Pokharkar V, Patil-Gadhe A, Kaur G. Physicochemical and pharmacokinetic evaluation of rosuvastatin loaded nanostructured lipid carriers: influence of long- and medium-chain fatty acid mixture. *J Pharm Investig*. 2018;48(4):465–76.
- Joshi MD, Prabhu RH, Patravale VB. Fabrication of nanostructured lipid carriers (NLC)-based gels from microemulsion template for delivery through skin. *Methods Mol Biol*. 2019;2000:279–92.
- Ortiz AC, Yañez O, Salas-Huenuleo E, Morales JO. Development of a nanostructured lipid carrier (NLC) by a low-energy method, comparison of release kinetics and molecular dynamics simulation. *Pharmaceutics*. 2021;13(4).
- Gaba B, Fazil M, Ali A, Baboota S, Sahni JK, Ali J. Nanostructured lipid (NLCs) carriers as a bioavailability enhancement tool for oral administration. *Drug Deliv*. 2015;22(6):691–700.
- Gomes GVL, Sola MR, Rochetti AL, Fukumasu H, Vicente AA, Pinho SC. β-carotene and α-tocopherol coencapsulated in nanostructured lipid carriers of murumuru (*Astrocaryum murumuru*) butter produced by phase inversion temperature method: characterisation, dynamic in vitro digestion and cell viability study. *J Microencapsul* [Internet]. 2019;36(1):43–52. Available from: <https://doi.org/10.1080/02652048.2019.1585982>
- Shirazi AS, Varshochian R, Rezaei M, Ardashani YH, Dinarvand R. SN38 loaded nanostructured lipid carriers (NLCs); preparation and in vitro evaluations against glioblastoma. *J Mater Sci Mater Med* [Internet]. 2021;32(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-021-06538-2>
- Duong VA, Nguyen TTL, Maeng HJ. Preparation of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for drug delivery and the effects of preparation parameters of solvent injection method. *Molecules*. 2020;25(20):1–36.
- Duan Y, Dhar A, Patel C, Khimani M, Neogi S, Sharma P, et al. A brief review on solid

lipid nanoparticles: Part and parcel of contemporary drug delivery systems. RSC Adv. 2020;10(45):26777–91.

Khosa A, Reddi S, Saha RN. Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery. Biomed Pharmacother [Internet]. 2018;103(April):598–613. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.055>

Andonova V, Peneva P. Characterization Methods for Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC). Curr Pharm Des. 2018;23(43):6630–42.

Deshpande A, Mohamed M, Daftardar SB, Patel M, Boddu SHS, Nesamony J. Solid Lipid Nanoparticles in Drug Delivery: Opportunities and Challenges [Internet]. Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices. Elsevier; 2017. 291–330 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-42978-8.00012-7>

Soleimanian Y, Goli SAH, Varshosaz J, Mannelli LDC, Ghelardini C, Cirri M, et al.  $\beta$ -Sitosterol loaded nanostructured lipid carrier: Physical and oxidative stability, in vitro simulated digestion and hypocholesterolemic activity. Pharmaceutics. 2020;12(4):1–20.

Ghasemiye P, Mohammadi-Samani S. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: Applications, advantages and disadvantages. Res Pharm Sci. 2018;13(4):288–303.

Moghddam SMM, Ahad A, Aqil M, Imam SS, Sultana Y. Optimization of nanostructured lipid carriers for topical delivery of nimesulide using Box–Behnken design approach. Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol. 2017;45(3):617–24.

Souto EB, Baldim I, Oliveira WP, Rao R, Yadav N, Gama FM, et al. SLN and NLC for topical, dermal, and transdermal drug delivery. Expert Opin Drug Deliv [Internet]. 2020;17(3):357–77. Available from: <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1727883>

Araujo VHS, da Silva PB, Szlachetka IO, da Silva SW, Fonseca-Santos B, Chorilli M, et al. The influence of NLC composition on curcumin loading under a physicochemical perspective and in vitro evaluation. Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp [Internet]. 2020;602(May):125070. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125070>

Nguyen CN, Nguyen TTT, Nguyen HT, Tran TH. Nanostructured lipid carriers to enhance transdermal delivery and efficacy of diclofenac. Drug Deliv Transl Res. 2017;7(5):664–73.

Yilmaz Usta D, Teksin ZS, Tugcu-Demiroz F. Evaluation of Emulgel and Nanostructured Lipid Carrier-Based Gel Formulations for Transdermal Administration of Ibuprofen: Characterization, Mechanical Properties, and Ex-Vivo Skin Permeation. AAPS PharmSciTech [Internet]. 2024;25(5):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02831-9>

- Beloqui A, del Pozo-Rodríguez A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Solinis MÁ. Nanostructured lipid carriers as oral delivery systems for poorly soluble drugs. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2017;42:144–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.013>
- Shete H, Patravale V. Long chain lipid based tamoxifen NLC. Part I: Preformulation studies, formulation development and physicochemical characterization. *Int J Pharm* [Internet]. 2013;454(1):573–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.034>
- Nirbhavane P, Sharma G, Singh B, Begum G, Jones MC, Rauz S, et al. Triamcinolone acetonide loaded-cationic nano-lipoidal formulation for uveitis: Evidences of improved biopharmaceutical performance and anti-inflammatory activity. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2020;190(December 2019):110902. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110902>
- Mo Z, Ban J, Zhang Y, Du Y, Wen Y, Huang X, et al. Nanostructured lipid carriers-based thermosensitive eye drops for enhanced, sustained delivery of dexamethasone. *Nanomedicine*. 2018;13(11):1239–53.
- Lakhani P, Patil A, Wu KW, Sweeney C, Tripathi S, Avula B, et al. Optimization, stabilization, and characterization of amphotericin B loaded nanostructured lipid carriers for ocular drug delivery. *Int J Pharm* [Internet]. 2019;572:118771. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118771>
- de Oliveira IF, Barbosa EJ, Peters MCC, Henostroza MAB, Yukuyama MN, dos Santos Neto E, et al. Cutting-edge advances in therapy for the posterior segment of the eye: Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers. *Int J Pharm* [Internet]. 2020;589(September):119831. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119831>
- Patil TS, Deshpande AS. Nanostructured lipid carriers-based drug delivery for treating various lung diseases: A State-of-the-Art Review. *Int J Pharm*. 2018;547(1–2):209–25.
- Tapeinos C, Battaglini M, Ciofani G. Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases. *J Control Release*. 2017;264:306–32.
- Salvi VR, Pawar P. Nanostructured lipid carriers (NLC) system: A novel drug targeting carrier. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2019;51(990):255–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.02.017>
- Akhoond Zardini A, Mohebbi M, Farhoosh R, Bolurian S. Production and characterization of nanostructured lipid carriers and solid lipid nanoparticles containing lycopene for food fortification. *J Food Sci Technol*. 2018;55(1):287–98.

## Glosarium

### B

**Bioavailabilitas:** Tingkat ketersediaan obat dalam sirkulasi sistemik setelah pemberian melalui rute tertentu.

**Biokompatibilitas:** Kemampuan bahan atau sistem untuk berinteraksi dengan jaringan biologis tanpa menimbulkan reaksi toksik atau imunologis.

---

### D

**Difusi:** Proses pergerakan molekul dari area konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah.

---

### E

**Enkapsulasi:** Proses memasukkan bahan aktif ke dalam struktur pembawa, seperti nanopartikel lipid, untuk meningkatkan stabilitas dan efektivitas obat.

**Erosi Matriks:** Degradasi atau pengikisan bertahap dari matriks pembawa yang dapat melepaskan bahan aktif.

**Enhanced Permeability and Retention (EPR):** Fenomena peningkatan permeabilitas dan retensi, yang memungkinkan akumulasi obat pada jaringan tertentu, terutama pada tumor.

---

### L

**Lipofilik:** Sifat bahan yang cenderung larut dalam lemak atau lipid.

---

### N

**Nanopartikel Lipid:** Partikel berukuran nano yang terbuat dari lipid, digunakan sebagai sistem penghantaran obat.

---

P

**Parenteral:** Rute pemberian obat yang melewati saluran pencernaan, biasanya melalui suntikan (intravena, subkutan, intramuskular).

**Polimorfik:** Kemampuan bahan untuk eksis dalam berbagai bentuk kristal dengan struktur dan sifat yang berbeda.

---

T

**Transdermal:** Rute pemberian obat yang melewati kulit untuk mencapai sirkulasi sistemik.

**Transitosis:** Proses transportasi molekul atau partikel melalui sel dari satu sisi ke sisi lain, penting untuk penghantaran obat melalui nanopartikel.

---

S

**Sawar Darah-Otak (BBB):** Penghalang fisiologis yang membatasi pergerakan molekul dari darah ke jaringan otak.

---

# BAB 2

## FORMULASI SEDIAAN FARMASI

Rose Intan Perma Sari

### A. Pendahuluan

Formulasi sediaan farmasi adalah proses ilmiah yang penting dalam pengembangan obat yang melibatkan desain, pengujian, serta optimasi bentuk sediaan agar memenuhi kriteria efektivitas, keamanan, dan stabilitas. Pada proses ini, formulasi memastikan bahwa bahan aktif obat (API - Active Pharmaceutical Ingredient) dapat disampaikan ke tubuh pasien dengan cara yang efisien dan nyaman, sehingga mencapai target terapi yang diinginkan.

### B. Pengertian Formulasi Farmasi

Secara umum, formulasi farmasi didefinisikan sebagai proses menggabungkan bahan aktif (API - Active Pharmaceutical Ingredient) dengan berbagai eksipien (bahan tambahan) untuk membentuk produk akhir yang sesuai untuk administrasi pada pasien. Eksipien memiliki fungsi untuk mendukung bahan aktif, membantu stabilitas, mempercepat pelepasan bahan aktif, serta meningkatkan kenyamanan penggunaan sediaan obat oleh pasien. Bentuk sediaan yang dihasilkan dapat berupa tablet, kapsul, cairan, salep, dan berbagai bentuk lainnya, tergantung pada tujuan terapeutik dan jalur administrasi yang direncanakan (Allen, Popovich and Ansel, 2011).

Formulasi farmasi didefinisikan sebagai rangkaian proses yang menggabungkan bahan aktif dengan eksipien (bahan tambahan) untuk membentuk sediaan obat yang siap digunakan oleh pasien. Setiap sediaan dirancang dengan mempertimbangkan jalur administrasi tertentu, seperti oral, topikal, injeksi, dan sebagainya, sehingga obat dapat bekerja secara efektif sesuai rute yang dipilih. Jenis-jenis sediaan farmasi mencakup tablet, kapsul, salep, krim, suspensi, dan bentuk lainnya, yang masing-masing memiliki karakteristik dan metode pembuatan tersendiri. Secara umum, formulasi farmasi mencakup tahap pemilihan eksipien, penyesuaian bentuk sediaan, stabilitas, hingga kepatuhan terhadap standar peraturan yang berlaku, seperti pedoman dari Badan Pengawas Obat dan Makanan

(BPOM) atau lembaga internasional seperti FDA (Food and Drug Administration) dan EMA (European Medicines Agency) (Shargel, L., Andrew, B. C., & Wu-Pong, 1999).

Formulasi yang baik juga harus memperhatikan aspek keamanan, termasuk risiko toksisitas dari bahan tambahan yang digunakan dan memastikan bahwa produk akhir memenuhi standar yang ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) atau otoritas regulasi lainnya. Dengan adanya teknologi dan inovasi baru, seperti nanopartikel dan sediaan obat lepas lambat (sustained release), formulasi sediaan farmasi terus mengalami perkembangan untuk memenuhi kebutuhan pasien dan meningkatkan kualitas perawatan kesehatan (Aulton, M. E., & Taylor, 2013).

### **C. Tujuan dan Pentingnya Formulasi Sediaan Farmasi**

---

Formulasi sediaan farmasi memiliki beberapa tujuan utama yang sangat penting dalam proses pengembangan obat, yaitu (Banker, G. S., Siepmann, J., & Rhodes, 2022):

1. Meningkatkan Efektivitas Terapi: Formulasi yang tepat memastikan bahan aktif dapat mencapai target biologis dalam tubuh dengan konsentrasi yang memadai untuk memberikan efek terapi yang optimal.
2. Menjamin Keamanan dan Kenyamanan Pasien: Pemilihan eksipien yang tepat dan bentuk sediaan yang mudah dikonsumsi atau diaplikasikan dapat meningkatkan kenyamanan dan keamanan penggunaan obat oleh pasien, serta mencegah efek samping yang tidak diinginkan.
3. Meningkatkan Stabilitas Sediaan: Formulasi yang baik akan mempertahankan stabilitas fisika-kimia obat, memperpanjang umur simpan, dan menjaga efektivitas bahan aktif selama masa penyimpanan.
4. Meningkatkan Bioavailabilitas: Formulasi yang optimal dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, yaitu persentase bahan aktif yang dapat diserap oleh tubuh, sehingga meningkatkan efektivitas terapinya.

Tanpa formulasi yang tepat, obat dapat mengalami degradasi atau perubahan sifat kimia, yang bisa menurunkan kualitas atau bahkan membahayakan pasien. Oleh karena itu, formulasi yang efektif sangat penting untuk menjamin bahwa produk akhir tidak hanya memenuhi standar keamanan dan efektivitas tetapi juga mendukung proses pengobatan pasien secara maksimal.

### **D. Perkembangan dan Tren Terkini dalam Formulasi Farmasi**

---

Dalam beberapa tahun terakhir, formulasi sediaan farmasi telah mengalami berbagai perkembangan, didorong oleh kemajuan teknologi dan pemahaman yang

lebih baik terhadap biologi penyakit. Tren terkini dalam formulasi mencakup (Florence, 2011):

1. Pengembangan Sistem Penghantaran Obat Berbasis Nanoteknologi: Teknologi ini digunakan untuk menciptakan partikel berukuran nano yang dapat mengantarkan obat langsung ke target sel atau jaringan, sehingga meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping.
2. Sistem Penghantaran Obat Lepas Lambat dan Lepas Terkontrol: Sistem ini memungkinkan pelepasan obat secara bertahap, sehingga obat dapat diserap dalam jangka waktu yang lebih lama. Hal ini penting terutama untuk penyakit kronis yang memerlukan stabilitas konsentrasi obat dalam darah.
3. Pengembangan Obat Biologis dan Terapi Gen: Obat berbasis protein atau antibodi, serta terapi berbasis gen, membutuhkan formulasi khusus untuk menjamin stabilitas dan bioavailabilitas. Formulasi ini juga sering menggunakan eksipien yang lebih kompleks untuk menjaga kestabilan molekul yang sensitif.
4. Formulasi Berdasarkan Farmakogenomik: Pemahaman yang lebih baik tentang hubungan antara genetik dan respons obat memungkinkan pengembangan formulasi yang disesuaikan dengan profil genetik pasien, yang dikenal dengan pendekatan "precision medicine" atau pengobatan presisi.
5. Penggunaan Eksipien Multifungsi: Eksipien multifungsi kini banyak digunakan untuk mengurangi jumlah bahan dalam formulasi dan mengoptimalkan stabilitas serta efisiensi produksi.

Dengan kemajuan teknologi ini, formulasi sediaan farmasi diharapkan terus memberikan solusi inovatif bagi tantangan pengobatan, terutama untuk penyakit-penyakit yang memerlukan pendekatan khusus. Kombinasi ilmu farmasi, bioteknologi, dan teknik formulasi memungkinkan terciptanya sediaan farmasi yang semakin efektif dan aman untuk digunakan dalam berbagai kondisi medis.

## **E. Dasar-dasar Kimia Farmasi dalam Formulasi Sediaan Farmasi**

---

Kimia farmasi berperan penting dalam formulasi sediaan obat karena memberikan dasar ilmiah dalam pemahaman terhadap struktur, sifat, dan reaksi kimia bahan aktif serta interaksi dengan eksipien. Pengetahuan ini penting untuk memastikan bahwa formulasi yang dihasilkan memiliki stabilitas, keamanan, dan efektivitas yang optimal bagi pasien. Berikut adalah beberapa aspek dasar kimia farmasi yang menjadi perhatian utama dalam formulasi sediaan farmasi.

### **Struktur dan Sifat Kimia Bahan Aktif**

Struktur kimia bahan aktif atau API (Active Pharmaceutical Ingredient) menentukan banyak sifat farmakologis dan kimiawi dari suatu obat, termasuk kemampuan larut, stabilitas, dan cara penyerapannya di dalam tubuh. Misalnya, API

yang bersifat lipofilik (mudah larut dalam lemak) akan memerlukan formulasi khusus untuk meningkatkan kelarutannya dalam sistem biologis, sementara API yang bersifat hidrofilik (mudah larut dalam air) cenderung memiliki kelarutan yang baik tetapi mungkin memerlukan eksipien tertentu agar tetap stabil (Aulton, M. E., & Taylor, 2013).

Sifat kimia bahan aktif juga mempengaruhi bentuk sediaan obat yang digunakan. Misalnya, obat yang mudah terdegradasi oleh asam lambung mungkin lebih cocok dalam bentuk kapsul enterik, yang dapat mencegah pelepasan obat hingga mencapai usus. Selain itu, struktur bahan aktif yang mengandung gugus reaktif, seperti -OH, -NH<sub>2</sub>, atau -COOH, dapat memengaruhi reaksi kimia dan stabilitasnya dalam formulasi (Sinko, 2011).

### **Interaksi Bahan Aktif dengan Eksipien**

Eksipien adalah bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi sediaan farmasi untuk mendukung stabilitas, efikasi, dan keamanan obat. Interaksi antara bahan aktif dengan eksipien sangat penting karena dapat memengaruhi kinerja dan stabilitas obat. Misalnya, bahan aktif yang cenderung tidak stabil dalam kondisi basa akan memerlukan eksipien yang memiliki sifat asam lemah untuk menjaga stabilitasnya. Sebaliknya, beberapa eksipien dapat meningkatkan efek farmakologis bahan aktif, sementara yang lain dapat memperlambat pelepasan obat (Allen, Popovich and Ansel, 2011).

Jenis-jenis interaksi antara bahan aktif dan eksipien meliputi interaksi fisik (misalnya, adsorpsi pada permukaan eksipien), interaksi kimia (seperti pembentukan ikatan kovalen atau reaksi penguraian), serta interaksi biofarmasetik (yang memengaruhi penyerapan dan pelepasan obat dalam tubuh). Memahami interaksi ini memungkinkan formulasi yang lebih stabil dan efektif serta meminimalkan risiko terjadinya degradasi obat (Kibbe, 2000).

### **Stabilitas Kimia dan Fisika dalam Sediaan Farmasi**

Stabilitas kimia dan fisika merupakan aspek kritis dalam formulasi sediaan farmasi, karena keduanya memengaruhi umur simpan dan efektivitas obat. Stabilitas kimiawi berkaitan dengan ketahanan bahan aktif terhadap perubahan kimia, seperti oksidasi, hidrolisis, atau reaksi dekomposisi lainnya. Misalnya, bahan aktif yang rentan terhadap oksidasi mungkin memerlukan formulasi dengan antioksidan sebagai eksipien atau pengemasan yang kedap udara untuk melindunginya dari paparan oksigen (Connors, K. A., Amidon, G. L., & Stella, 1986).

Stabilitas fisika, di sisi lain, melibatkan ketahanan bentuk fisik obat, termasuk perubahan bentuk kristal, flokulasi dalam suspensi, atau pembentukan gumpalan dalam emulsi. Stabilitas fisik sangat penting, terutama dalam bentuk sediaan cair dan semi-padat. Faktor-faktor seperti suhu, kelembaban, cahaya, dan pH lingkungan

sangat memengaruhi stabilitas kimia dan fisika, sehingga diperlukan pengujian stabilitas jangka panjang untuk memastikan bahwa produk akhir dapat bertahan dengan baik dalam berbagai kondisi penyimpanan (Florence, A. T., Attwood, D., & Attwood, 2011).

Untuk menjamin stabilitas, formulasi sediaan farmasi sering kali diuji dalam kondisi yang dipercepat untuk memprediksi perubahan selama penyimpanan. Pengujian ini membantu memastikan bahwa obat tetap dalam kondisi optimal sepanjang umur simpannya.

Dasar-dasar kimia farmasi dalam formulasi meliputi pemahaman struktur dan sifat bahan aktif, interaksi dengan eksipien, serta aspek stabilitas fisika-kimia. Pengetahuan ini membantu dalam memilih eksipien yang sesuai dan teknik formulasi yang dapat menjaga stabilitas dan efektivitas obat hingga mencapai konsumen. Pemahaman yang mendalam mengenai aspek kimia ini menjadi kunci keberhasilan dalam mengembangkan sediaan farmasi yang aman, efektif, dan memiliki umur simpan yang panjang.

## F. Eksipien dalam Formulasi Farmasi

---

Eksipien adalah bahan tambahan dalam formulasi farmasi yang digunakan untuk mendukung bahan aktif dalam mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Meskipun eksipien tidak memiliki aktivitas farmakologis, pemilihan eksipien yang tepat dapat mempengaruhi stabilitas, keamanan, bioavailabilitas, dan kenyamanan penggunaan obat. Eksipien memungkinkan terbentuknya berbagai bentuk sediaan, mulai dari tablet hingga kapsul dan bentuk sediaan lainnya.

### Jenis-jenis Eksipien dan Fungsinya

Eksipien memiliki berbagai fungsi tergantung pada jenisnya dan kebutuhan spesifik dari formulasi yang sedang dibuat. Beberapa jenis eksipien umum dalam formulasi farmasi meliputi (Kibbe, 2000):

#### 1. Pengisi (Fillers/Diluents)

Eksipien ini digunakan untuk menambah volume pada sediaan, terutama pada tablet dan kapsul, agar memiliki ukuran yang mudah ditangani. Contohnya adalah laktosa, selulosa mikrokristalin, dan kalsium fosfat.

#### 2. Pengikat (Binders)

Pengikat digunakan untuk meningkatkan kohesi partikel, sehingga membentuk tablet yang kuat dan tidak mudah hancur selama penanganan. Contoh pengikat termasuk pati, PVP (povidone), dan hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).

#### 3. Penghancur

Penghancur membantu tablet terpecah menjadi partikel lebih kecil saat masuk ke saluran cerna, sehingga mempercepat pelepasan bahan aktif. Contoh penghancur adalah sodium starch glycolate dan crospovidone.

#### 4. Pelicin dan Pelumas (Lubricants and Glidants)

Lubricants, seperti magnesium stearate, mengurangi gesekan antara tablet dan cetakan selama proses pencetakan tablet. Glidants seperti silicon dioxide mencegah partikel menempel satu sama lain sehingga meningkatkan aliran serbuk.

#### 5. Pengawet

Pengawet digunakan untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme dalam sediaan cair dan semi-padat. Contohnya adalah paraben dan benzalkonium chloride.

#### 6. Penambah Permeabilitas (Permeation Enhancers)

Eksipien ini membantu meningkatkan penyerapan bahan aktif, terutama dalam sediaan topikal atau transdermal. Contohnya adalah etanol dan dimethyl sulfoxide (DMSO).

### **Pemilihan Eksipien yang Tepat**

Pemilihan eksipien sangat penting untuk menghasilkan sediaan yang stabil, aman, dan efektif. Pemilihan eksipien harus mempertimbangkan beberapa faktor, termasuk sifat kimia bahan aktif, interaksi antara eksipien dan bahan aktif, serta metode pembuatan. Selain itu, eksipien yang dipilih harus memenuhi standar regulasi dan keamanan dari lembaga pengawas, seperti BPOM atau FDA (Banker, G. S., Siepmann, J., & Rhodes, 2022).

Beberapa kriteria utama dalam pemilihan eksipien:

1. Keterlarutan: Eksipien dipilih berdasarkan kelarutannya agar dapat berinteraksi dengan bahan aktif tanpa menyebabkan ketidakstabilan.
2. Stabilitas Kimia dan Fisika: Eksipien yang dipilih tidak boleh menyebabkan degradasi atau perubahan sifat kimia dari bahan aktif.
3. Kompatibilitas: Eksipien yang digunakan harus kompatibel dengan bahan aktif dan eksipien lainnya dalam formulasi.
4. Profil Penghantaran: Untuk sediaan pelepasan lambat, eksipien seperti polimer khusus mungkin diperlukan untuk mengontrol laju pelepasan bahan aktif.

### **Studi Kasus: Eksipien untuk Tablet dan Kapsul**

1. Eksipien dalam Formulasi Tablet Pada formulasi tablet, eksipien digunakan untuk memberikan sifat fisik dan mekanis yang baik (Remington, 2006). Misalnya:
  - a. Tablet Paracetamol: Pada tablet paracetamol, eksipien umum meliputi laktosa sebagai pengisi, PVP sebagai pengikat, dan magnesium stearate sebagai

- pelumas. Kombinasi ini memungkinkan tablet paracetamol yang dihasilkan mudah ditelan, cepat larut, dan stabil selama penyimpanan.
- b. Tablet Aspirin Lepas Lambat: Untuk tablet lepas lambat, eksipien seperti HPMC atau ethylcellulose digunakan untuk memperlambat pelepasan bahan aktif sehingga efek terapinya dapat bertahan lebih lama. Glidant seperti silicon dioxide ditambahkan untuk meningkatkan aliran serbuk saat proses pencetakan tablet.
2. Eksipien dalam Formulasi Kapsul Pada kapsul, eksipien yang digunakan memiliki fungsi yang mirip dengan tablet namun dengan tujuan meningkatkan stabilitas dan kelarutan bahan aktif di dalam lambung atau usus (Shargel, L., Andrew, B. C., & Wu-Pong, 1999). Contoh kasus:
- Kapsul Ibuprofen: Pada kapsul ibuprofen, digunakan eksipien seperti laktosa atau mikrokrisol selulosa sebagai pengisi, dan sodium lauryl sulfate sebagai surfaktan untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen, yang memiliki sifat lipofilik.
  - Kapsul Vitamin D: Karena vitamin D cenderung tidak stabil terhadap cahaya, digunakan eksipien antioksidan seperti vitamin E untuk melindungi bahan aktif dari degradasi. Eksipien minyak, seperti minyak jagung, juga digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas karena vitamin D larut dalam lemak.

Studi kasus ini menunjukkan bahwa pemilihan eksipien dalam tablet dan kapsul sangat bergantung pada kebutuhan formulasi, baik dari segi stabilitas, bioavailabilitas, maupun kenyamanan pasien. Pemahaman yang baik tentang berbagai jenis eksipien, fungsi, dan pemilihannya akan menghasilkan sediaan farmasi yang lebih aman dan efektif, sekaligus memenuhi standar kualitas yang diharapkan.

## **G. Bentuk Sediaan Padat dalam Farmasi**

---

Bentuk sediaan padat adalah bentuk obat yang paling umum digunakan, mencakup tablet, kapsul, serbuk, dan lainnya. Bentuk sediaan ini dipilih karena stabilitasnya yang baik, kemudahan dalam penyimpanan, serta kenyamanan dalam penggunaannya. Dalam pembuatannya, ada beberapa metode formulasi, terutama untuk tablet dan kapsul, serta pengujian fisik yang memastikan kualitas produk akhir.

### **Formulasi Tablet: Metode Granulasi Basah dan Kering**

Tablet adalah bentuk sediaan padat yang dibuat dengan memampatkan serbuk atau granul yang mengandung bahan aktif dan eksipien. Ada dua metode utama dalam formulasi tablet: granulasi basah dan granulasi kering (Aulton, M. E., & Taylor, 2013).

## 1. Granulasi Basah

- a. Proses: Pada granulasi basah, bahan aktif dan eksipien dicampur dengan larutan pengikat, sehingga membentuk massa lembab. Massa ini kemudian diayak untuk membentuk granul dan dikeringkan.
- b. Kelebihan: Metode ini menghasilkan tablet yang memiliki kekompakan dan kekuatan tinggi serta dapat mengurangi segregasi partikel.
- c. Kekurangan: Memerlukan peralatan tambahan untuk pengeringan dan tidak cocok untuk bahan yang peka terhadap kelembaban atau panas.

## 2. Granulasi Kering

- a. Proses: Granulasi kering dilakukan tanpa cairan pengikat. Bahan campuran dipadatkan dengan mesin rol atau tekan untuk membentuk lembaran atau pita, kemudian diayak menjadi granul.
- b. Kelebihan: Tidak memerlukan pengeringan sehingga cocok untuk bahan aktif yang peka terhadap kelembaban atau panas.
- c. Kekurangan: Proses ini mungkin menghasilkan tablet dengan kohesi yang lebih rendah dibandingkan granulasi basah.

Kapsul: Teknik Pembuatan dan Formulasi (Florence, A. T., Attwood, D., & Attwood, 2011)

## 1. Kapsul Keras

- a. Teknik Pembuatan: Bahan aktif dan eksipien dalam bentuk serbuk atau granul dimasukkan ke dalam dua bagian cangkang kapsul keras yang kemudian digabungkan. Proses pengisian dapat dilakukan secara manual atau menggunakan mesin otomatis.
- b. Eksipien yang Digunakan: Eksipien umum dalam kapsul keras termasuk pengisi (laktosa, mikrokristalin selulosa), pelicin (magnesium stearat), dan pengatur aliran (silika).

## 2. Kapsul Lunak

- a. Teknik Pembuatan: Kapsul lunak diisi dengan bahan aktif dalam bentuk cair atau semi-padat. Proses pembuatan kapsul lunak biasanya melibatkan mesin yang membentuk dan mengisi cangkang gelatin secara simultan.
- b. Eksipien yang Digunakan: Biasanya digunakan untuk bahan aktif yang tidak larut dalam air, dengan eksipien seperti minyak atau bahan pelarut lain untuk meningkatkan bioavailabilitas.

## **Pengujian Fisik Sediaan Padat: Kekerasan, Disolusi, dan Friabilitas**

Untuk memastikan kualitas, stabilitas, dan konsistensi sediaan padat, dilakukan pengujian fisik seperti kekerasan, disolusi, dan friabilitas (Sinko, 2011).

### 1. Kekerasan

- a. Tujuan: Mengukur ketahanan tablet terhadap tekanan mekanik selama penanganan, penyimpanan, dan transportasi.
- b. Metode: Alat pengukur kekerasan digunakan untuk menentukan gaya (dalam kilogram atau Newton) yang diperlukan untuk menghancurkan tablet. Tablet yang terlalu keras mungkin lambat hancur di tubuh, sementara tablet yang terlalu lunak mudah hancur selama distribusi.

### 2. Disolusi

- a. Tujuan: Mengukur kecepatan dan sejauh mana bahan aktif larut dalam cairan tubuh untuk diserap. Pengujian ini penting untuk memastikan bioavailabilitas.
- b. Metode: Uji disolusi dilakukan dengan mesin khusus yang mensimulasikan kondisi di dalam saluran cerna, kemudian diukur jumlah bahan aktif yang terlepas dalam periode waktu tertentu.

### 3. Friabilitas

- a. Tujuan: Menilai kemampuan tablet untuk mempertahankan bentuknya saat mengalami abrasi atau gesekan. Pengujian ini penting untuk mengetahui ketahanan tablet selama proses pengemasan dan distribusi.
- b. Metode: Uji friabilitas dilakukan dengan memasukkan tablet dalam drum yang berputar untuk mensimulasikan kondisi gesekan. Kehilangan berat tablet setelah pengujian diukur untuk menentukan tingkat friabilitasnya.

Dalam formulasi sediaan padat seperti tablet dan kapsul, metode granulasi basah dan kering, pemilihan eksipien yang sesuai, dan pengujian fisik menjadi langkah penting untuk menghasilkan produk yang berkualitas. Uji kekerasan, disolusi, dan friabilitas membantu memastikan bahwa sediaan padat tersebut memenuhi standar keamanan dan efektivitas sebelum sampai ke tangan pasien.

## H. Bentuk Sediaan Cair dalam Farmasi

---

Bentuk sediaan cair adalah sediaan farmasi di mana bahan aktif terlarut atau terdispersi dalam medium cair. Bentuk sediaan ini sering dipilih untuk obat yang memerlukan penyerapan cepat, untuk pasien yang kesulitan menelan tablet atau kapsul, atau untuk penggunaan topikal. Sediaan cair terbagi menjadi larutan, suspensi, dan emulsi, yang masing-masing memiliki karakteristik, tantangan stabilitas, serta kebutuhan eksipien khusus seperti pengawet.

### **Formulasi Larutan, Suspensi, dan Emulsi**

#### 1. Larutan

Larutan adalah sediaan cair di mana bahan aktif dan eksipien sepenuhnya larut dalam pelarut sehingga membentuk campuran homogen. Komponen utama adalah pelarut (biasanya air atau pelarut organik), bahan aktif, penstabil

(misalnya, asam sitrat), dan pengawet untuk mencegah kontaminasi mikroba. Aplikasi larutan banyak digunakan sebagai obat oral, injeksi, dan topikal. Keunggulannya adalah bahan aktif sudah terlarut sehingga penyerapannya di tubuh cepat (Aulton, M. E., & Taylor, 2013).

## 2. Suspensi

Suspensi adalah sediaan cair di mana bahan aktif tidak larut sempurna, melainkan terdispersi dalam medium cair. Komponen utama adalah medium dispersi (biasanya air), agen pengental (seperti gum xanthan atau CMC), agen pengendap untuk mencegah penggumpalan partikel, serta pengawet. Aplikasi Banyak digunakan untuk obat-obatan oral dan topikal, khususnya jika bahan aktif tidak stabil dalam larutan. Tantangan utama pada suspensi adalah menjaga agar partikel tetap terdispersi secara merata(Aulton, M. E., & Taylor, 2013).

## 3. Emulsi

Emulsi adalah campuran dua cairan yang tidak saling melarutkan, biasanya minyak dan air, di mana salah satu cairan terdispersi dalam bentuk tetesan kecil di dalam cairan lainnya. Komponen utama adalah fase minyak, fase air, emulgator (seperti Tween 80 atau Span 60), dan pengawet. Aplikasi Emulsi digunakan dalam sediaan oral, topikal, dan injeksi. Untuk aplikasi topikal, emulsi juga memberikan manfaat dalam melembabkan kulit. Emulsi memerlukan stabilisasi yang baik untuk mencegah pemisahan fasa (Aulton, M. E., & Taylor, 2013).

## **Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan Cair**

Stabilitas sediaan cair mencakup stabilitas fisik dan kimia, yang memengaruhi kualitas, keamanan, dan efektivitas produk (Connors, K. A., Amidon, G. L., & Stella, 1986).

### 1. Stabilitas Fisik

- a. Larutan: Tantangan utama dalam larutan adalah mencegah presipitasi bahan aktif. Untuk itu, digunakan buffer untuk mengontrol pH serta pelarut tambahan untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif.
- b. Suspensi: Pada suspensi, stabilitas fisik difokuskan pada mencegah sedimentasi atau pengendapan partikel. Agen pengental dan agen pembasah sering ditambahkan untuk menjaga partikel tetap terdispersi.
- c. Emulsi: Stabilitas fisik emulsi penting untuk mencegah koalesensi atau pemisahan fasa. Emulgator digunakan untuk menstabilkan emulsi, dan beberapa emulsi juga ditambahkan antioksidan jika fase minyak mudah teroksidasi.

### 2. Stabilitas Kimia

Stabilitas kimia penting untuk mencegah degradasi bahan aktif yang dapat mempengaruhi potensi dan keamanan produk. Faktor-faktor seperti pH, suhu,

cahaya, dan oksigen dapat mempercepat degradasi bahan aktif dalam sediaan cair. Untuk mengatasi hal ini, penambahan antioksidan seperti asam askorbat atau natrium metabisulfit dapat membantu mengurangi oksidasi, sementara penggunaan botol kaca berwarna melindungi produk dari degradasi akibat cahaya.

### **Pengawet dalam Sediaan Cair dan Pengaruhnya**

Pengawet adalah komponen esensial dalam sediaan cair untuk mencegah kontaminasi mikroba, yang dapat merusak produk dan membahayakan pasien. Pemilihan pengawet harus mempertimbangkan keamanan, efektivitas, dan kompatibilitas dengan bahan aktif serta eksipien lain dalam formulasi (Remington, 2006).

#### **1. Jenis Pengawet yang Umum Digunakan**

- a. Paraben: Digunakan dalam bentuk campuran, seperti metilparaben dan propilparaben, untuk spektrum luas aktivitas antimikroba. Biasanya digunakan pada sediaan topikal dan oral.
- b. Benzalkonium Klorida: Sering digunakan pada sediaan topikal, oftalmik, dan nasal karena efektivitasnya terhadap bakteri dan fungi
- c. Asam Benzoat dan Garamnya: Digunakan pada sediaan oral dan topikal; efektif pada pH rendah.

#### **2. Pengaruh Pengawet dalam Formulasi**

- a. Efek Terhadap Stabilitas Kimia: Beberapa pengawet, seperti benzoat, dapat berinteraksi dengan bahan aktif yang memiliki sifat basa dan menyebabkan degradasi. Oleh karena itu, pemilihan pengawet harus disesuaikan dengan stabilitas kimia bahan aktif.
- b. Efek Terhadap Penyerapan dan Aktivitas Obat: Pada sediaan oftalmik, misalnya, benzalkonium klorida bisa mempengaruhi permeabilitas obat melintasi membran mata.
- c. Efek pada Pasien: Pengawet tertentu dapat menyebabkan reaksi alergi atau iritasi pada beberapa pasien, terutama jika digunakan dalam sediaan topikal atau oftalmik. Oleh karena itu, formulasi sediaan cair perlu mempertimbangkan potensi iritasi dan keamanan pengawet.

Bentuk sediaan cair mencakup berbagai tipe formulasi seperti larutan, suspensi, dan emulsi yang masing-masing memiliki karakteristik dan tantangan tersendiri dalam stabilitas fisik dan kimia. Penggunaan pengawet dalam sediaan cair sangat penting untuk memastikan produk bebas dari kontaminasi mikroba dan aman bagi pasien. Pemilihan pengawet harus mempertimbangkan interaksinya dengan bahan aktif serta potensi efek samping pada pasien.

## I. Bentuk Sediaan Semi-padat dalam Farmasi

---

Bentuk sediaan semi-padat, seperti salep, krim, dan gel, digunakan terutama untuk aplikasi topikal, yaitu pemberian obat melalui kulit. Sediaan ini dirancang untuk memastikan bahwa bahan aktif dapat diserap dengan baik melalui kulit atau membran mukosa untuk efek terapi lokal atau sistemik. Sediaan semi-padat memiliki tekstur yang cocok untuk aplikasi pada permukaan tubuh, dan formulasi yang digunakan sangat bergantung pada bahan aktif serta tujuan terapeutik.

### **Formulasi Salep, Krim, dan Gel**

#### 1. Salep

Salep adalah sediaan semi-padat dengan basis yang bersifat berminyak (oleaginous), seperti petrolatum atau lanolin. Salep bersifat oklusif, membentuk lapisan pelindung di permukaan kulit dan membantu mencegah penguapan air. Aplikasi sediaan ini biasanya digunakan untuk kulit kering atau area yang memerlukan waktu kontak yang lama dengan bahan aktif. Salep memberikan pelembapan yang tinggi, tetapi mungkin terasa lengket pada kulit (Allen, Popovich and Ansel, 2011).

#### 2. Krim

Krim adalah emulsi minyak dalam air atau air dalam minyak, yang lebih ringan dan lebih mudah diserap oleh kulit dibandingkan salep. Krim mengandung emulgator yang membuat campuran minyak dan air stabil. Aplikasi karena konsistensinya yang lebih ringan dan cepat menyerap, krim sering digunakan untuk kulit normal atau kombinasi, terutama jika diinginkan efek yang lebih ringan dan tidak lengket (Allen, Popovich and Ansel, 2011).

#### 3. Gel

Gel terdiri dari jaringan polimer hidrofilik atau hidroalkoholik yang mampu menahan air atau pelarut lain di dalam struktur yang seperti jelly. Polimer yang umum digunakan adalah karbomer dan hidroksipropil selulosa. Aplikasi gel bersifat dingin dan mudah menyerap, sehingga ideal untuk area kulit yang memerlukan pendinginan atau aplikasi yang tidak berminyak. Gel biasanya digunakan untuk kondisi kulit berminyak atau untuk sediaan oftalmik dan nasal (Allen, Popovich and Ansel, 2011).

### **Penetrasi Kulit dan Peran Basis Semi-padat**

Penetrasi kulit sangat dipengaruhi oleh basis sediaan semi-padat yang digunakan. Basis ini mempengaruhi cara bahan aktif menembus lapisan kulit, terutama lapisan terluar (stratum korneum). Setiap basis memiliki karakteristik yang mempengaruhi seberapa cepat dan seberapa dalam bahan aktif masuk ke kulit (Florence, A. T., Attwood, D., & Attwood, 2011):

### 1. Salep (Basis Berminyak)

Basis berminyak, seperti petrolatum, bersifat oklusif dan mampu mempertahankan kelembaban kulit serta memfasilitasi penetrasi bahan aktif. Basis ini cocok untuk aplikasi yang memerlukan penetrasi lambat dan efek tahan lama, serta berguna untuk mencegah hilangnya air dari kulit.

### 2. Krim (Emulsi Minyak dalam Air atau Air dalam Minyak)

Basis emulsi memungkinkan bahan aktif mudah dioleskan dan lebih cepat menyerap daripada salep. Krim memiliki basis yang kurang oklusif tetapi memberikan kelembaban yang cukup baik sehingga cocok untuk area yang lebih luas dan mudah menyerap.

### 3. Gel (Basis Polimer)

Gel tidak oklusif dan memberikan penetrasi yang lebih cepat dibandingkan salep dan krim. Gel yang berbahan dasar air atau alkohol mudah menembus lapisan kulit dengan cepat, tetapi efeknya mungkin lebih singkat karena sifatnya yang cepat kering.

Peran basis semi-padat ini sangat penting dalam memodulasi kecepatan pelepasan bahan aktif dan penetrasinya melalui kulit. Pemilihan basis yang tepat membantu menyesuaikan durasi dan kedalaman penetrasi obat untuk mencapai efek yang diinginkan.

## **Teknologi Terbaru dalam Formulasi Semi-padat**

Teknologi formulasi semi-padat terus berkembang untuk meningkatkan efektivitas, penetrasi, dan kenyamanan penggunaannya. Beberapa teknologi terbaru dalam formulasi semi-padat antara lain (Misra, Ambikanandan & Kher, 2012):

### 1. Nanoteknologi dalam Sediaan Semi-padat

Nanopartikel Lipid Padat (Solid Lipid Nanoparticles, SLN) dan Nanostructured Lipid Carriers (NLC) digunakan untuk meningkatkan penetrasi bahan aktif. Teknologi ini membentuk partikel yang sangat kecil sehingga bahan aktif dapat lebih mudah menembus stratum korneum dan mencapai lapisan kulit yang lebih dalam. Aplikasi teknologi ini digunakan pada produk untuk pelembab kulit, anti-aging, atau perawatan kulit yang memerlukan penetrasi bahan aktif ke dalam dermis.

### 2. Sistem Penghantaran Terkontrol (Controlled Release Systems)

Teknologi ini memungkinkan bahan aktif dilepaskan secara bertahap untuk memperpanjang durasi kerja dan mengurangi frekuensi aplikasi. Polimer tertentu, seperti hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), digunakan untuk membuat gel atau krim yang memiliki pelepasan bahan aktif terkontrol. Aplikasi banyak digunakan dalam produk anti-inflamasi atau analgesik topikal untuk memberikan efek yang lebih lama dan lebih konsisten.

### 3. Emulsi Mikro dan Nano (Microemulsions dan Nanoemulsion

Emulsi mikro dan nano menghasilkan tetesan sangat kecil yang stabil, sehingga meningkatkan permeabilitas bahan aktif dan memberikan tampilan yang tidak berminyak. Ukuran partikel yang sangat kecil memungkinkan penetrasi bahan aktif yang lebih efektif. Aplikasi digunakan dalam formulasi kosmetik dan farmasi yang memerlukan penetrasi bahan aktif yang dalam tanpa efek lengket, seperti dalam sediaan anti-aging dan sediaan perawatan jerawat.

### 4. Hydrogel Berbasis Nanofiber

Hydrogel ini menggunakan struktur nanofiber yang dapat menahan air dan bahan aktif di dalamnya, sehingga memberikan hidrasi yang optimal dan pelepasan bahan aktif secara berkala. Teknologi ini berguna untuk sediaan topikal yang memerlukan kelembaban dan kelembutan, misalnya pada sediaan luka. Aplikasi digunakan untuk luka bakar, pengobatan eksim, dan perawatan kulit yang membutuhkan hidrasi serta perlindungan tambahan (Shargel, L., Andrew, B. C., & Wu-Pong, 1999).

Bentuk sediaan semi-padat, seperti salep, krim, dan gel, memberikan variasi dalam formulasi farmasi topikal dengan kemampuan penetrasi dan aplikasi yang berbeda-beda. Teknologi terbaru dalam formulasi semi-padat, seperti nanoteknologi dan emulsi mikro, semakin meningkatkan kemampuan penetrasi bahan aktif dan memberikan efek terapeutik yang lebih optimal. Pemilihan basis yang tepat dalam formulasi semi-padat sangat penting untuk menyesuaikan efek dan durasi penetrasi sesuai kebutuhan terapi.

## J. Sediaan Farmasi Berteknologi Tinggi

---

### Sistem Penghantaran Obat Terkini:

#### 1. Nanopartikel

Nanopartikel adalah partikel berukuran nanometer (1–100 nm) yang dapat meningkatkan efektivitas dan spesifikasi obat. Sistem penghantaran ini membantu menargetkan area spesifik dalam tubuh, meningkatkan bioavailabilitas, dan mengurangi efek samping. Nanopartikel dapat digunakan untuk berbagai jenis obat, termasuk obat antikanker dan antibiotic (Napier and DeSimone, 2007).

#### 2. Liposom

Liposom adalah vesikel berbentuk bola yang terbuat dari lapisan ganda fosfolipid, mirip dengan struktur membran sel. Liposom dapat membawa molekul obat dalam jumlah besar dan melindungi obat dari degradasi enzimatik dalam tubuh. Teknologi ini sering diterapkan dalam pengiriman obat kanker dan anti-infeksi (Allen and Cullis, 2013).

#### 3. Mikrosfer

Mikrosfer adalah partikel berukuran mikrometer (1–1000  $\mu\text{m}$ ) yang digunakan untuk sediaan lepas lambat dan lepas tunda. Mikrosfer umumnya dibuat dari bahan biokompatibel, seperti polimer biodegradable (misalnya, PLGA). Teknologi ini cocok untuk pengobatan jangka panjang dan bisa disuntikkan secara intramuskular atau subkutan.

### **Formulasi Sediaan Farmasi Lepas Lambat dan Lepas Tunda**

#### **1. Lepas Lambat (Sustained Release)**

Sediaan ini dirancang untuk melepaskan obat secara perlahan dalam jangka waktu yang lebih lama. Dengan demikian, konsentrasi obat dalam darah dapat dipertahankan pada level yang stabil untuk waktu yang lebih lama, mengurangi frekuensi pemberian dosis. Contoh sediaan lepas lambat adalah tablet berlapis polimer yang larut perlahan (Dong, 2020).

#### **2. Lepas Tunda (Delayed Release)**

Formulasi lepas tunda digunakan untuk menghindari pelepasan obat di lambung dan memungkinkannya untuk dilepaskan di area spesifik pada saluran pencernaan (seperti usus kecil atau besar). Sediaan ini sering dilapisi dengan bahan yang hanya larut pada pH tertentu, sehingga obat dilepaskan setelah mencapai area yang diinginkan (Dong, 2020).

### **Prospek Masa Depan dalam Teknologi Formulasi**

#### **1. Smart Drug Delivery Systems**

Teknologi ini menggunakan mekanisme penghantaran berbasis respons terhadap rangsangan tertentu, seperti pH, enzim, atau suhu tubuh. Sistem ini memungkinkan pelepasan obat secara presisi sesuai kondisi tubuh pasien.

#### **2. Nanoteknologi yang Lebih Canggih**

Teknologi nanopartikel yang lebih spesifik dan aman sedang dikembangkan untuk menargetkan jenis sel atau jaringan tertentu, seperti dalam pengobatan kanker yang lebih presisi. Contoh lainnya adalah dendrimers dan nanopartikel berbasis logam.

#### **3. Penghantaran Berbasis Gen dan RNA**

Sistem penghantaran berbasis RNA dan terapi gen semakin diperluas dalam formulasi farmasi, terutama setelah keberhasilan vaksin mRNA. Teknologi ini diharapkan akan semakin berkembang untuk berbagai penyakit genetik dan kanker.

#### **4. Hydrogel dan Sistem Biodegradable**

Hydrogel dan bahan biodegradable sedang dieksplorasi sebagai sediaan penghantaran obat yang dapat dikendalikan. Hydrogel dapat merespons stimulus spesifik (seperti kelembaban atau suhu) sehingga memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol (Connors, K. A., Amidon, G. L., & Stella, 1986).

Dengan teknologi ini, masa depan sediaan farmasi akan semakin mengarah pada pengembangan formulasi yang efektif, aman, dan terarah untuk terapi yang lebih individual dan personal.

## K. Uji Stabilitas Sediaan Farmasi

---

### Stabilitas Fisika-Kimia dan Mikrobiologi

#### 1. Stabilitas Fisika-Kimia

Stabilitas fisika-kimia mengacu pada kemampuan sediaan untuk mempertahankan karakteristik fisik (seperti bentuk, warna, tekstur, dan penampilan) serta komposisi kimianya (termasuk konsentrasi zat aktif, pembentukan produk degradasi, pH, dan kelarutan). Stabilitas ini penting untuk memastikan bahwa produk tetap aman dan efektif hingga tanggal kedaluwarsanya.

#### 2. Stabilitas Mikrobiologi

Uji stabilitas mikrobiologi bertujuan untuk menilai apakah sediaan farmasi tetap bebas dari kontaminasi mikroorganisme atau mempertahankan jumlah mikroba yang aman selama penyimpanan. Terutama pada sediaan cair, seperti injeksi dan suspensi, kontrol mikrobiologi sangat krusial agar tidak mengganggu keamanan dan efikasi prod (Dong, 2020).

### Metode Percepatan Uji Stabilitas

#### 1. Uji Stabilitas Dipercepat (Accelerated Stability Testing)

Uji ini dilakukan dengan mempercepat kondisi penyimpanan, seperti menaikkan suhu dan kelembapan, untuk mempercepat reaksi degradasi sehingga prediksi masa simpan produk dapat dilakukan dalam waktu yang lebih singkat. Biasanya uji ini dilakukan pada suhu 40°C dengan kelembapan relatif 75% selama minimal 6 bulan. Data ini digunakan untuk memprediksi stabilitas produk di kondisi normal dalam jangka panjang.

#### 2. Uji Stabilitas Panjang (Long-term Stability Testing)

Uji stabilitas jangka panjang dilakukan di bawah kondisi penyimpanan standar (misalnya, 25°C dan kelembapan relatif 60%) dalam waktu yang lebih lama (biasanya sampai 24 bulan) untuk memverifikasi hasil uji percepatan.

#### 3. Uji Stabilitas Intermediate

Dilakukan di suhu dan kelembapan antara kondisi normal dan percepatan (biasanya 30°C dan kelembapan 65%) untuk memverifikasi stabilitas produk jika hasil uji percepatan menunjukkan degradasi yang signifikan (Ahuja, S., & Scypinski, 2001).

### Parameter Penting dalam Uji Stabilitas

#### 1. Penampilan

Parameter ini mencakup perubahan visual seperti warna, bau, tekstur, atau terjadinya pengendapan yang dapat menandakan adanya degradasi.

## 2. pH

Nilai pH yang stabil penting terutama untuk sediaan cair seperti sirup dan injeksi, karena perubahan pH dapat mengindikasikan reaksi degradasi.

## 3. Potensi/Zat Aktif

Kadar zat aktif diukur secara berkala untuk memastikan bahwa konsentrasi tetap berada dalam batas yang diizinkan. Penurunan potensi mengindikasikan degradasi bahan aktif.

## 4. Kandungan Produk Degradasi

Analisis produk degradasi penting dilakukan untuk memantau pembentukan senyawa degradasi yang berpotensi toksik atau tidak diinginkan.

## 5. Viscositas

Parameter ini sering diukur pada sediaan cair dan semisolida seperti gel dan suspensi. Perubahan viskositas bisa mengindikasikan ketidakstabilan formulasi.

## 6. Uji Mikroba

Untuk sediaan yang berisiko tinggi terhadap kontaminasi mikroba, jumlah mikroorganisme diperiksa untuk memastikan produk tetap sesuai standar keamanan mikrobiologi (Dong, 2020).

Uji stabilitas farmasi yang tepat sangat penting untuk memastikan kualitas dan keamanan sediaan farmasi selama masa simpannya, sehingga bisa digunakan dengan aman oleh pasien.

## L. Standar dan Regulasi dalam Formulasi

---

### **Regulasi BPOM dan Internasional (FDA, EMA)**

#### 1. BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan - Indonesia)

BPOM menetapkan peraturan dalam rangka mengawasi mutu, keamanan, dan khasiat obat serta produk makanan di Indonesia. Regulasi ini mencakup pedoman pengembangan produk, registrasi, dan pelabelan hingga tahap post-marketing surveillance. Semua produk yang beredar harus memenuhi standar BPOM melalui proses registrasi dan uji yang ketat.

#### 2. FDA (Food and Drug Administration - Amerika Serikat)

FDA mengatur obat-obatan, suplemen, kosmetik, dan alat kesehatan untuk menjamin keamanan dan efektivitasnya bagi konsumen di Amerika Serikat. FDA menetapkan pedoman ketat untuk pengembangan, uji praklinis, uji klinis, serta persetujuan akhir sebelum produk boleh beredar.

#### 3. EMA (European Medicines Agency - Uni Eropa)

EMA mengawasi persetujuan dan pemantauan produk farmasi di Eropa melalui sistem harmonisasi, terutama di negara-negara Uni Eropa. Regulasi ini mencakup

standar pengujian keamanan dan efektivitas, serta konsistensi mutu di berbagai tahapan produksi (DeVillier, 2008).

### **Good Manufacturing Practice (GMP) dan Penerapannya**

#### **1. Prinsip Dasar GMP**

GMP adalah serangkaian standar yang menjamin produk dibuat secara konsisten dan dikontrol sesuai standar kualitas. Pedoman ini mencakup:

- a. Bahan Baku Berkualitas: Hanya bahan baku yang memenuhi standar kualitas yang boleh digunakan dalam produksi.
- b. Kontrol Lingkungan Produksi: Area produksi harus dijaga kebersihannya dan sesuai standar sanitasi untuk mencegah kontaminasi.
- c. Pengujian Produk Secara Berkelanjutan: Setiap batch produk diuji kualitasnya, mulai dari bahan baku hingga produk akhir.
- d. Pelatihan Personel: Personel yang bekerja dalam proses produksi harus terlatih dan memahami persyaratan GMP.

#### **2. Implementasi GMP**

- a. Dokumentasi: Dokumentasi yang baik merupakan dasar dari pengendalian kualitas dan pengawasan yang konsisten. Setiap proses dalam produksi dicatat dalam batch record yang detail, termasuk setiap perubahan yang diterapkan. Dokumen ini harus disimpan dan mudah diakses jika terjadi audit atau inspeksi.
- b. Pengendalian Mutu (Quality Control/QC): QC adalah pengujian menyeluruh terhadap bahan baku, produk antara, dan produk jadi untuk memastikan mereka memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan. Pengujian QC melibatkan uji stabilitas, kemurnian, potensi, serta pengujian mikrobiologi untuk produk steril.
- c. Referensi Tambahan dalam Pengendalian Mutu: Standar kontrol mutu dapat merujuk ke ICH Q8 (Pharmaceutical Development), ICH Q9 (Quality Risk Management), dan ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System) yang memberikan pedoman harmonisasi global untuk pengembangan dan pengendalian mutu farmasi (Organization, 2007).

Kepatuhan terhadap regulasi ini memastikan produk yang dikembangkan aman, efektif, dan berkualitas tinggi serta siap bersaing di pasar global.

## Referensi

- Ahuja, S., & Scypinski, S. (2001) *Modern pharmaceutical analysis: An overview*. 3rd edn. Handbook of modern pharmaceutical analysis.
- Allen, L. V., Popovich, N.G. and Ansel, H.C. (2011) 'Ansel ' s Pharmaceutical Dosage Forms and', *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, p. 537. Available at: [https://downloads.lww.com/wolterskluwer\\_vitalstream\\_com/sample-content/9780781779340\\_allen/samples/frontmatter.pdf](https://downloads.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/sample-content/9780781779340_allen/samples/frontmatter.pdf).
- Allen, T.M. and Cullis, P.R. (2013) 'Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), pp. 36–48. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.037>.
- Aulton, M. E., & Taylor, K. (2013) *Aulton's pharmaceutics: the design and manufacture of medicines*. Edited by E.H. Sciences. Elsevier Health Sciences.
- Banker, G. S., Siepmann, J., & Rhodes, C. (2022) *Modern pharmaceutics*. CRC Press.
- Connors, K. A., Amidon, G. L., & Stella, V.J. (1986) *Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists*. John Wiley & Sons.
- DeVillier, P.L. (2008) *Development and Approval of Combination Products: A Regulatory Perspective*. Development and Approval of Combination Products: A Regulatory Perspective.,
- Dong, M.W. (2020) 'Stability Studies and Testing of Pharmaceuticals - An Overview', *LCGC North America*, 38(6), pp. 325–336.
- Florence, A. T., Attwood, D., & Attwood, D. (2011) *Physicochemical principles of pharmacy*. Pharmaceutical Press. TJ International, Padstow, Cornwall, UK.
- Florence, A.T. (2011) *Physicochemical principles of pharmacy*. 5th ed. London: Pharmaceutical Press.
- Kibbe, A.H. (2000) *Buku Pegangan Eksipien Farmasi*. 3rd edn. Asosiasi Farmasi Amerika Pers Farmasi.
- Misra, Ambikanandan; Kher, G. (2012) 'Drug delivery systems from nose to brain.', *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(12), pp. 2355–2379.
- Napier, M.E. and DeSimone, J.M. (2007) 'Nanoparticle drug delivery platform', *Polymer Reviews*, 47(3), pp. 321–327. Available at: <https://doi.org/10.1080/15583720701454999>.
- Organization, W.H. (2007) *WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines*. World Health Organization.
- Remington, J.P. (2006) *Remington: the science and practice of pharmacy*. Lippincott

Williams & Wilkins.

Shargel, L., Andrew, B. C., & Wu-Pong, S. (1999) *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 264th edn. Stamford: Appleton & Lange.

Sinko, P.J. (2011) *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences*. 8th edn. Lippincott Williams & Wilkins.

## **Glosarium**

A

API : Active Pharmaceutical Ingredient

---

B

BPOM : Badan Pengawas Obat dan Makanan

---

D

DMSO: Dimethyl Sulfoxide

---

E

EMA : European Medicines Agency

---

F

FDA : Food and Drug Administration

---

G

GMP : Good Manufacturing Practice

---

H

HPMC: hydroxypropyl methylcellulose

---

P

PVP : povidone

---



# BAB 3

## FORMULASI SEDIAAN LOTION ANTI NYAMUK DARI MINYAK SEREH DAN EKSTRAK PANDAN

Selvi Merwanta

### A. Pendahuluan

---

Nyamuk merupakan salah satu serangga penghisap darah (antropofilik) yang sering menimbulkan gangguan pada manusia. Indonesia dengan iklim tropisnya merupakan tempat yang baik bagi perkembangbiakan nyamuk. Di negara-negara berkembang termasuk Indonesia, penyakit yang ditularkan oleh vektor nyamuk masih merupakan masalah kesehatan yang penting (Nurmay Stiani *et al.*, 2022).

Penyakit yang disebarluaskan oleh nyamuk sangat berbahaya, sehingga perlu adanya usaha pencegahan. Penggunaan anti nyamuk merupakan tindakan yang praktis dan ekonomis untuk mencegah penyakit-penyakit yang dibawa oleh nyamuk ke manusia. Namun, sebagian besar produk anti nyamuk yang tersedia di pasaran mengandung DEET (N,N-dietil-meta-toluamid) (Katadi *et al.*, 2015).

Beberapa tanaman yang berkhasiat sebagai pengusir nyamuk diantaranya adalah serai wangi, lemon balm, catnip, marigold, daun selasih, bunga lavender, bawang putih, bunga rosmery, bunga geranium, kecombrang, akar wangi, bunga kamboja, cengkeh dll. Untuk memastikan dalam konsentrasi berapa bahan alam tersebut berkhasiat sebagai anti nyamuk maka dilakukan uji aktivitas *Reppelant*.

### B. Sediaan Lotion Antinyamuk

---

Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV, definisi *lotion* adalah sediaan cair berupa suspensi atau dispersi yang digunakan sebagai obat luar dapat berbentuk suspensi zat padat dalam serbuk halus dengan ditambah bahan pensuspensi yang cocok, emulsi tipe m/a dengan surfaktan yang cocok. (Depkes RI, 1995).

Lotion adalah emulsi cair yang terdiri dari fase minyak dan fase air yang distabilkan oleh emulgator, mengandung satu atau lebih bahan aktif di dalamnya. Lotion dimaksudkan untuk pemakaian luar kulit sebagai pelindung. Konsistensi yang berbentuk cair memungkinkan pemakaian yang cepat dan merata pada permukaan

kulit, sehingga mudah menyebar dan dapat segera kering setelah pengolesan serta meninggalkan lapisan tipis pada permukaan kulit (Lachman dkk., 1994).

Losion anti-nyamuk merupakan salah satu produk yang digunakan untuk menghindari gigitan nyamuk. Losion ini umumnya mengandung bahan aktif yang disebut repelen. Prinsip kerja losion anti-nyamuk didasarkan pada kemampuan repelen untuk mengusir atau menghalau nyamuk dari tubuh manusia dengan cara mengganggu kemampuan nyamuk untuk mendeteksi manusia melalui bau atau sinyal kimia.

## **1. Prinsip Kerja Losion Anti Nyamuk**

Losion anti-nyamuk bekerja dengan menciptakan lapisan pelindung pada kulit yang berfungsi menghalangi nyamuk untuk mendekat. Losion ini mengandung bahan aktif yang mengubah sinyal kimia atau bau tubuh manusia yang terdeteksi oleh nyamuk. Bahan aktif dalam losion tersebut bisa berupa senyawa alami maupun sintetis yang memiliki bau atau sifat yang tidak disukai oleh nyamuk, seperti DEET (N,N-Diethyl-m-toluamide), IR3535, atau minyak esensial dari tanaman seperti citronella.

a. DEET adalah bahan aktif yang paling umum digunakan dalam produk anti-nyamuk. Senyawa ini bekerja dengan mengganggu kemampuan nyamuk untuk mendeteksi bahan kimia yang dihasilkan oleh tubuh manusia, seperti asam laktat atau karbon dioksida, yang biasanya digunakan oleh nyamuk untuk mencari mangsa, bahan sintetis lain, juga digunakan dalam losion sebagai repelen. Senyawa ini bekerja dengan cara yang mirip dengan DEET namun dianggap lebih ringan dan lebih aman digunakan dalam jangka Panjang. Bahan ini ini dapat diproduksi dengan berbagai bentuk sediaan seperti krim, lotion, atau gel. Bahan aktif akan larut dalam bahan pelarut (seperti air atau minyak) yang memungkinkan produk mudah diaplikasikan pada kulit.

## **2. Mekanisme Repelen**

Repelen pada dasarnya bekerja dengan mengganggu sistem penciuman atau sensorik nyamuk, yang membuat mereka tidak tertarik untuk mendekati manusia. Mekanisme repelen dibagi menjadi dua jenis utama: mekanisme sensorik dan mekanisme fisiologis.

a. Mekanisme Sensorik: Nyamuk menggunakan organ sensorik khusus, seperti antena dan palpa, untuk mendeteksi rangsangan kimia dari tubuh manusia. Ini termasuk deteksi karbon dioksida yang dihembuskan, bau tubuh, dan suhu tubuh. Repelen mengganggu proses ini dengan mempengaruhi reseptor sensorik nyamuk, sehingga mereka tidak dapat "mencium" tubuh manusia sebagai sumber makanan.

- b. Sebagai contoh, DEET dapat mengganggu pengenalan karbon dioksida oleh nyamuk. Oleh karena itu, meskipun karbon dioksida dilepaskan oleh tubuh manusia, nyamuk kesulitan untuk mendekat.
- c. dengan minyak esensial citronella yang mengandung senyawa seperti citronellol yang menghalangi kemampuan nyamuk untuk mengenali manusia melalui bau tubuh
- d. isiologis: Beberapa repelen juga dapat mengubah perilaku atau fisiologi nyamuk. Misalnya, IR3535 berinteraksi dengan sistem saraf nyamuk untuk memengaruhi kemampuan mereka dalam mengenali dan menanggapi rangsangan kimiawi atau fisik. Hasilnya adalah nyamuk akan menghindari tubuh manusia yang telah dilapisi repelen.

**Bahan-bahan yang biasanya digunakan dalam pembentuk lotion diantaranya:**

1. Barrier agent (agen pelindung)

Berfungsi sebagai pelindung kulit dan juga untuk menghindari kulit dari dehidrasi.

Contoh: asam stearate, bentonite, Seng oksida, Titanium Oksida

2. Emollient (pelembut)

Berfungsi sebagai pelembut kulit sehingga kulit tersebut memiliki kelenturan pada permukaannya dan memperlambat hilangnya air pada permukaan kulit.

Contoh: lanolin, paraffin, stearil alcohol, vaselin.

3. Humectant (pelembab)

Bahan yang berfungsi mengatur air atau kelembaban pada sediaan losion itu sendiri maupun setelah dipakai dikulit.

Contohnya: glieserin, propilenglikol, sorbitol.

4. Pengental dan pembentuk film

Berfungsi mengentalkan sediaan sehingga dapat menyebar lebih halus dan lekat pada kulit, disamping itu juga berfungsi sebagai stabilizer.

Contoh: setil alcohol, carbophol, veegum, tragacanth, gom, gliserin monostearate.

5. Emulsifier (zat pembentuk emulsi)

Berfungsi menurunkan tegangan permukaan antara minyak dan air.

Contoh: Trietanolamin, asam stearate, setil alcohol.

6. Buffer (larutan dapar)

Berfungsi untuk mengatur atau menyesuaikan pH losion agar sesuai dengan pH kulit.

Contoh: asam sitrat, asam laktat, natrium sitrat.

7. Bahan aktif antinyamuk

Selain bahan kimia organofosfat (diklorvos/DDVP) dan karbamat (antara lai, propoxur), kebanyakan obat anti nyamuk yang beredar saat ini mengandung bahan kimia aktif golongan pyrethroid, diantaranya allethrin, bioallethrin dan transflutrin. Selain bahan aktif kimia tersebut juga bisa digunakan beberapa bahan alam yang berkhasiat sebagai antirepellent.

### **Contoh Bahan-bahan yang biasanya digunakan dalam pembuatan lotion**

#### **1. Asam Stearat (Stearic Acid)**

Asam stearat berbentuk kristal putih atau kuning pucat, memiliki sedikit bau dan berasa seperti lemak. Kelarutannya yaitu mudah larut dalam benzene, kloroform, dan eter, larut dalam etanol (95%); praktis tidak larut dalam air. Memiliki titik lebur 69°C-70°C. Penggunaan dalam sediaan topikal sebesar 1%-20%, digunakan sebagai bahan pengemulsi ketika direaksikan dengan basa (Rowe et al., 2009).

#### **2. Setil alcohol (Cetyl Alcohol)**

Setil alkohol adalah zat yang berbentuk padat atau serpihan putih seperti lilin pada suhu kamar. Memiliki bau yang lemah dan tidak berasa. Kelarutannya yaitu larut dalam etanol (95%) dan eter, praktis tidak larut dalam air, larut saat dilebur dengan minyak, paraffin cair dan padat dengan titik lebur 45° C- 52° C. Digunakan sebagai emolient, penstabil, dan pengemulsi (Rowe et al., 2009).

#### **3. Triethanolamine (TEA)**

Triethanolamine berupa cairan kental yang bening, tidak berwarna sampai kuning pucat dan memiliki bau amoniak yang lemah, perlu disimpan dalam wadah tertutup baik. Triethanolamine larut dalam air, methanol dan kloroform. Triethanolamine banyak digunakan dalam formulasi farmasi sediaan topikal terutama dalam pembentukan emulsi. Konsentrasi yang biasa digunakan sebagai emulsifikasi adalah 2-4% (Rowe et al., 2009).

#### **4. Gliserin**

Gliserin merupakan cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, kental cairan higrokopis, memiliki rasa manis, kurang lebih 0,6 kali lebih manis dari sukrosa. Gliserin berfungsi sebagai emolien, humektan, pelarut, pemanis dan agen pengatur tonisitas. Gliserin terutama digunakan sebagai humektan dan emolien pada konsentrasi ≤ 30% dalam formulasi sediaan topikal dan kosmetika. Gliserin dapat bercampur dengan air dan dengan etanol, tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap (Rowe et al., 2009).

#### **5. Paraffin cair**

Minyak mineral (paraffin cair) adalah campuran hidrokarbon cair yang berasal dari sari minyak tanah. Minyak ini jika dingin tidak berbau dan tidak berasa namun jika dipanaskan sedikit berbau minyak tanah. Minyak mineral berfungsi sebagai

pelarut dan penambah viskositas dalam fase minyak. Kelarutan larut dalam kloroform, eter, minyak atsiri dan praktis tidak larut dalam aseton, etanol, dan air (Rowe et al., 2009).

#### 6. Pengawet (Antimikroba)

Pengawet bertujuan untuk membunuh mikroba untuk menjaga kestabilan dan meningkatkan waktu simpan obat. Syarat pengawet dalam suatu sediaan adalah pengawet harus berspektrum luas, compatible dengan zat aktif dan eksipien, harus gampang larut dalam air (sebab mikroba mudah tumbuh di air), non toksik, bebas dari aroma dan arasa serta mampu menjaga awal simpan (ideal selama 2 tahun). Salah satu contoh pengawet adalah Metil paraben 4-hydroxybenzoic, metil p-hydroxy-benzoat, nipagin M, uniphen p-23 merupakan serbuk halus atau kristal putih, zat ini tidak berbau. Metil paraben secara luas digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan dan formulasi farmasi. Metil paraben dapat digunakan baik sendiri atau kombinasi dengan yang lain. Golongan paraben efektif pada rentang pH yang luas dan mempunyai aktivitas antimikroba pada spektrum yang luas, meskipun paraben paling efektif melawan kapang dan jamur. Pada sediaan topikal umumnya metil paraben digunakan dengan konsentrasi antara 0,02-0,3%. (Rowe et al., 2009).

#### 7. Aquadest (Pelarut)

Aquadest merupakan komponen yang paling besar presentasenya dalam pembuatan lotion. Air yang digunakan merupakan air murni yaitu air yang diperoleh dengan cara penyulingan, proses penukaran ion dan osmosis sehingga tidak lagi mengandung ion-ion dan mineral. Air murni hanya mengandung molekul air saja dan dideskripsikan sebagai cairan jernih, tidak berwarna, tidak berasa, dan berfungsi sebagai pelarut.

### C. Pemanfaatan tanaman pandan wangi dan sereh wangi sebagai antirreppelent

---

Minyak sereh termasuk golongan Minyak atsiri yang diproduksi di Indonesia dengan cara penyulingan dari daun sereh. Tanaman sereh banyak tumbuh di Jawa Barat bagian selatan luas areal 46.000 Ha, Sukabumi 16.000 Ha, Cianjur 6.000 Ha, Garut 12.000 Ha dan Jawa Tengah seperti Banjarnegara 4.000 Ha, Purworejo 4.700 Ha dan Banyumas 4.000 Ha. Luas areal dan produksi minyak sereh di Indonesia dikelola oleh perkebunan rakyat dan perkebunan besar swasta.

Sereh wangi mengandung minyak atsiri dengan komponen geraniol (20-40%), citronellal (25-50%), dan citronellol (10-15%) yang menimbulkan aroma, sehingga dapat digunakan sebagai *repellent* atau penangkal nyamuk (Ambari & Suena, 2019).

Citronellol lebih dikenal sebagai "bunga mawar alkohol" dengan bau mawar yang harum dan digunakan secara luas dalam pembuatan parfum. Geraniol dikenal sebagai basis pewangi mulai dari pewangi dengan mutu yang rendah untuk sabun sampai pewangi mutu tinggi untuk parfum. Geraniol juga memiliki bau seperti mawar. Dari ketiga fraksi tersebut, citronellal merupakan fraksi yang sangat cocok sebagai bahan penolak nyamuk karena bahan tersebut lebih aman terhadap manusia. Senyawa-senyawa ini dapat menutupi bau keringat (asam laktat dan karbondioksida) yang dihasilkan dari tubuh manusia. Minyak sereh yang umum digunakan dalam produk penolak serangga berkisar antara konsentrasi 0,05%-15% baik tunggal maupun dikombinasikan dengan berbagai jenis minyak atsiri (Mirawati et al., 2018). Diketahui bahwa konsentrasi 10% memiliki efektivitas repellent yang sangat baik (Kadang et al., 2019).

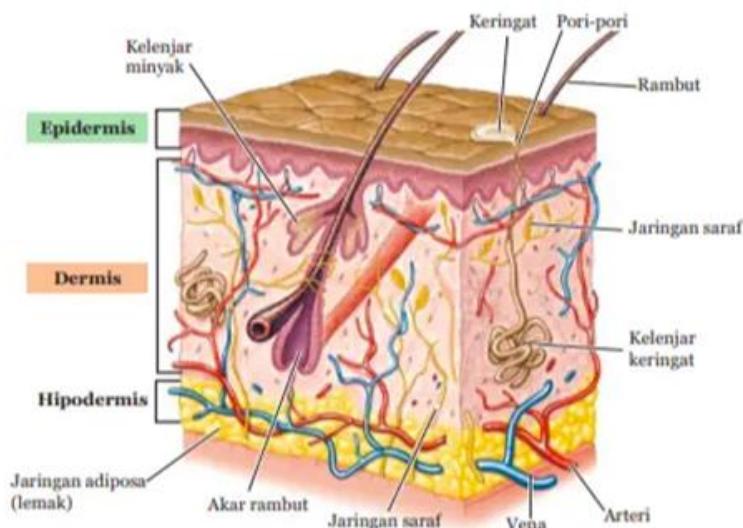
Daun pandan wangi mengandung *2-acetyl-1-pyrroline* (2-AP) yang merupakan komponen terbesar yang terdapat pada daun pandan yang berkontribusi pada aroma khas yang dimiliki daun pandan. Aroma khas yang berasal dari senyawa *2-acetyl-1-pyrroline* tersebut memiliki aktivitas sebagai *repellent* (Lestari & Andayani, 2019). Daun pandan wangi juga mengandung senyawa bioaktif seperti alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin (Lailiyah et al., 2023). Flavonoid adalah senyawa yang mempunyai sifat bau yang tajam dan menyebabkan kelayuan pada saraf serangga termasuk nyamuk (Widanty Herawati et al., 2014). Dari penelitian Munifatul Lailiyah (2023), ekstrak daun pandan wangi dengan konsentrasi 10% didapatkan uji efektivitas anti nyamuk sebesar 65,61% dan konsentrasi 30% memiliki efektivitas terbaik yaitu 95,86% (Lailiyah et al., 2023). Konsentrasi ekstrak daun pandan 30% terlalu tinggi jika dikombinasikan dengan minyak sereh wangi. Berdasarkan penelitian Widya Lestari dan Thursina Andayani (2019), konsentrasi kombinasi ekstrak daun pandan 10% dan daun salam koja 10% didapatkan hasil uji efektivitas anti nyamuk dengan daya proteksi tertinggi yaitu 96,00% (Lestari & Andayani, 2019).

Minyak sereh wangi dan ekstrak daun pandan wangi akan mudah menguap dan bisa menyebabkan iritasi jika digunakan secara langsung. Jadi akan lebih efektif jika digunakan dalam bentuk *lotion*. Pemilihan sediaan *lotion* karena merupakan sediaan yang berbentuk emulsi yang mudah dicuci dengan air dan tidak lengket dibandingkan sediaan topikal lainnya. Selain itu bentuknya yang cair memungkinkan pemakaian yang cepat dan merata pada kulit, sehingga mudah menyebar dan dapat segera kering setelah pengolesan serta meninggalkan lapisan tipis pada permukaan kulit (Kadang et al., 2019).

## D. Kulit

### 1. Deskripsi Kulit

Kulit merupakan organ tubuh yang berupa lapisan atau jaringan paling luar yang membungkus dan melindungi tubuh. Kulit adalah organ terbesar manusia. Luas kulit orang dewasa kurang lebih  $2\text{ m}^2$  dengan berat kira-kira 16% dari berat badan. Kulit juga sangat kompleks, elastis dan sensitive bervariasi pada keadaan iklim, umur, jenis kelamin, ras, dan juga bergantung pada lokasi tubuh. Rata-rata kulit memiliki tebal 1-2 cm. Kulit merupakan komponen 15 terbesar dari sistem imun, kunci dari sistem saraf dan endokrin serta penghasil vitamin sebagai respon dari sinar matahari tanpa kulit, berbagai kelainan fisiologis dapat terjadi. Kadar pH normal kulit memiliki range 4-6,5 (Khaerunnisa, et al., 2015).



**Gambar 3.1 Struktur kulit**

Terdapat tiga lapisan kulit yang meliputi epidermis, dermis, dan hipodermis, dimana ketiganya memiliki fungsi dan struktur yang berbeda-beda namun tetap berkaitan satu sama lain.

### 2. Anatomi Kulit

Kulit terdiri dari 2 lapisan utama yaitu epidermis dan dermis. Epidermis merupakan jaringan epitel yang berasal dari ektoderm, sedangkan berupa jaringan ikat agak padat yang berasal dari mesoderm. Dibawah dermis terdapat selapis jaringan ikat longgar yaitu hipodermis, yang pada beberapa tempat terutama terdiri dari jaringan lemak.

#### a. Lapisan Epidermis

Epidermis adalah lapisan terluar dari kulit tidak memiliki pembuluh darah. Pasokan nutrisi dan pembuangan diperoleh dari lapisan yang lebih dalam, yaitu dermis. Epidermis terdiri dari beberapa lapisan sel yang disebut stratum, yaitu:

- 1) Stratum korneum, yaitu lapisan yang terdiri dari sel tanduk keras yang terbentuk dari keratin. Lapisan terluar kulit ini berfungsi untuk menyerap air dan melindungi lapisan kulit yang lebih dalam.
- 2) Stratum lusidum, yaitu lapisan tipis yang hanya terdapat pada kulit tebal di telapak tangan dan kaki. Lapisan ini berfungsi untuk meredam gesekan antara lapisan epidermis.
- 3) Stratum granulosum, Terdiri 3-5 lapis sel-sel poligonal gepeng dengan sitoplasma berbutir kasar dan terdapat inti di antaranya. Butir-butir kasar ini terdiri atas keratohialin. Mukosa biasanya tidak mempunyai lapisan ini. Tampak jelas pada telapak tangan dan kaki.
- 4) Stratum spinosum, yaitu Lapisan malpighi atau disebut juga prickle cell layer (lapisan akanta) merupakan lapisan epidermis yang paling kuat dan tebal. Terdiri dari beberapa lapis sel yang berbentuk poligonal yang besarnya berbeda-beda akibat adanya mitosis serta sel ini makin dekat ke permukaan makin gepeng bentuknya. Pada lapisan ini banyak mengandung glikogen.
- 5) Stratum basale, yaitu lapisan terdalam di epidermis yang aktif membentuk sel kulit. Pada lapisan ini terdapat melanosit, yaitu sel pembentuk warna kulit (pigmen) yang berfungsi melindungi kulit dari radiasi sinar UV.

b. Lapisan Dermis

Merupakan lapisan dibawah epidermis yang jauh lebih tebal. Lapisan ini elastis dan tahan lama, berisi jaringan kompleks ujung-ujung saraf, kelenjar sudorifera, kelenjar. Sebasea folikel jaringan rambut dan 17 pembuluh darah yang juga merupakan penyediaan nutrisi bagi lapisan dalam dermis. Tersusun atas 2 lapisan:

- 1) Stratum papilare: banyak mengandung kapiler dan makrofag, limfosit, sel mast dan leukosit.
- 2) Stratum retikulare: merupakan bagian dalam dermis lebih tebal dibanding stratum papilare, terdapat sel lemak dalam kelompok besar/kecil.

c. Hipodermis

Hipodermis berada di bawah lapisan dermis dan berfungsi melekatkan kulit dengan otot atau tulang. Hipodermis sendiri sebenarnya bukan lagi bagian dari lapisan kulit. Pada lapisan ini, terdapat jaringan lemak yang menjadi bantalan, melindungi tubuh dari panas dan dingin, dan sebagai tempat penyimpanan energi.

## **E. Formulasi losion Antinyamuk**

---

Formulasi standar losion (Ilmu Kosmetik Medik, 1997)

**Tabel 3.1 Formulasi standar losion  
(Ilmu Kosmetik Medik, 1997)**

Bahan	Formula (%)
R/ Minyak mineral	10,0
Setil alkohol	0,05
Asam stearat	0,30
Trietanolamin	0,18
aquadest	0,18
Parfum dan pengawet	Secukupny

## **F. Evaluasi pembuatan losion anti nyamuk**

---

### **1. Uji Organoleptis**

Uji organoleptis dilakukan dengan cara melakukan pengamatan secara visual terhadap sediaan meliputi warna, bau, dan konsistensi sediaan (Lailiyah et al., 2023).

### **2. Uji Homogenitas**

Uji homogenitas dilakukan dengan cara sediaan di oleskan pada kaca objek, kemudian kaca objek tersebut ditutup dengan kaca objek yang lain. Setelah itu diamati secara visual partikel terdistribusi. Sediaan dikatakan homogen bila bebas dari partikel asing dan butiran kasar (BSN 1998).

### **3. Uji pH**

Uji pH dilakukan dengan pH meter. Ditimbang sebanyak 1 gram sediaan lotion lalu diencerkan dengan 10 ml aquades. Uji pH juga bisa dengan menggunakan kertas pH universal. Caranya siapkan kertas pH universal lalu celupkan ke dalam wadah yang sudah berisi sediaan dengan perbandingan 1:10. Nilai pH yang ditentukan oleh SNI untuk sediaan lotion anti nyamuk berkisar 4,5-7 (BSN 1998).

### **4. Uji Daya Sebar**

Uji daya sebar dilakukan dengan menimbang 0,5 gram di letakkan di atas plat kaca, kemudian letakkan plat kaca yang lainnya di atas lotion dan biarkan selama satu menit dan di ukur diameter lotion yang menyebar. Lalu tambahkan beban

seberat 50, 100 gram di atas kaca penutup, dibiarkan selama satu menit, dicatat diameter lotion yang menyebar. Standar daya sebar lotion berdiameter antara 5,4-7,4 cm (BSN 1996).

#### 5. Uji Iritasi

Uji iritasi yang digunakan pada uji iritasi ini adalah uji tempel terbuka (*patch test*). Uji ini dilakukan untuk memeriksa kepekaan kulit terhadap suatu bahan untuk melihat adanya reaksi alergi contact. Berdasarkan literatur Teknik *patch test* dilakukan dengan melekatkan bahan-bahan pada permukaan kulit dengan menggunakan kertas Whatman. Bahan yang dilekatkan bisa berupa cairan ataupun semisolid. Uji ini biasanya dilakukan pada kulit atau beberapa area kulit yang sensitive (biasanya bagian belakang tubuh). Tester yang akan dilakukan pengujian iritasi didiamkan selama kurang lebih 48 jam. Lalu hasil dinilai 15-30 menit setelah pengangkatan dan dilakukan pengulangan di area lainnya. Bahan yang dilakukan pengujian biasanya dengan konsentrasi kecil dari 10 persen, kecuali balsam peru (25%), neomisin (20%) alcohol (30%) dan lanolin 100 % (Tranggono, R.I., dkk, 2007)

Beberapa penelitian telah merancang ulang evaluasi uji iritasi. Uji iritasi dengan Teknik *patch test* dilakukan dengan mengoleskan sediaan yang dibuat pada kulit lengan atas bagian dalam (area kulit yang sensitive). hasil pembacaan uji tempel terbuka bervariasi yaitu:

(+/-) : meragukan

(+) : lemah

(++) : Kuat

(+++) : Hebat

Namun reaksi positif palsu dan negative palsu juga sering terlihat yaitu:

Positif palsu: adanya reaksi iritasi primer, timbulnya penyakit kulit seperti malaria, hal ini dikarenakan adanya kontaminasi dari tempat sebelahnya

Negative palsu: konsentrasinya kurang, atau dikarenakan kurang baik dalam proses pengevaluasian, dan dikarenakan bahan uji rusak.

Reaksi iritasi positif ditandai oleh adanya kemerahan, gatal-gatal dan Bengkak (Wasitaatmadja, 1997).

#### 6. Uji efektifitas antirepellent

Uji efektivitas *repellent* menggunakan subjek manusia, metode ini dipilih karena sesuai dengan kondisi pengguna yang sebenarnya (WHOPES, 2009). Ekstrak pandan dan minyak sereh akan dioleskan pada lengan bawah relawan, sebelum dan setelah percobaan setiap area tes (lengan bawah) dicuci dengan sabun dan dibilas dengan air, kemudian dikeringkan. Pertama lengan kiri sebagai kontrol negatif dioleskan dengan 1 ml alkohol 70% kemudian dimasukkan ke

dalam kurungan nyamuk. Amati dan catat jumlah nyamuk yang hinggap dalam periode waktu 30 detik. Jika >10 ekor nyamuk hinggap maka pengujian dapat dimulai. Setelah 30 detik lengan tersebut dikeluarkan dengan hati-hati dari kurungan nyamuk. Kemudian lengan yang sama diolesi dengan dosis paling rendah yaitu 10% ekstrak daun jeruk purut. Masukkan lengan kembali ke dalam kurungan untuk diamati selama 30 detik. Lengan tidak boleh bergerak selama pengujian. Prosedur ini diulang untuk setiap kenaikan dosis.

Uji dilakukan berurutan dan harus dilakukan satu dengan lainnya tanpa penundaan dan dosis *repellent* pada setiap tes dihitung sebagai penjumlahan dosis untuk mendapatkan dosis kumulatif pada setiap tes. Pada akhir pengujian dosis, 1 ml produk *repellent* yang dipasaran (soffell varian jeruk) sebagai kontrol positif dioleskan pada lengan kanan. Lengan kanan relawan dimasukkan ke dalam kurungan yang sama untuk memastikan bahwa jumlah nyamuk yang hinggap dalam periode waktu 30 detik. WHOPES merekomendasikan uji dilakukan minimal dengan 3 kali pengulangan. Pengujian kedua dan ketiga dilakukan pada hari yang berbeda, yaitu hari berikutnya pada waktu uji yang sama. Nyamuk yang digunakan pada setiap ulangan merupakan sampel yang berbeda dari sampel nyamuk yang digunakan pada pengujian sebelumnya (WHOPES, 2009)

## 7. Uji terhadap responden

Uji ini dilakukan untuk mengetahui tingkat kesukaan panelis terhadap sediaan lotion yang dibuat. Uji testimoni ini dilakukan secara visual terhadap 10 orang panelis. Setiap panelis diminta untuk mengoleskan lotion yang dibuat dengan berbagai konsentrasi formula pada pergelangan tangan bawah. Uji testimoni meliputi: aroma, warna, dan tekstur, klasifikasi skor yang digunakan untuk uji testimoni adalah:

Keterangan

1. (ss) = sangat suka 4
2. (s) = suka 3
3. (ks) = kurang suka 2
4. (ts) = tidak suka 1

## G. Formula lotion yang pernah diteliti

Tabel 3.2. Formulasi *lotion* yang pernah diteliti

Komposisi	Kegunaan	Konsentrasi %			
		F0	F1	F2	F3
Minyak sereh wangi	Zat aktif	-	10	15	5
Ekstrak daun pandan	Zat aktif	-	10	5	15
Asam stearat	Pengemulsi	5	5	5	5
Setil alkohol	Pengental	2,5	2,5	2,5	2,5
Gliserin	Humektan	5	5	5	5
TEA	Pengemulsi	2	2	2	2
Paraffin cair	Emolient	7	7	7	7
Nipagin	Pengawet	0,1	0,1	0,1	0,1
Aquadest ad	Pelarut	100	100	100	100

### 1. Proses Pembuatan Ekstrak Daun Pandan (*Pandanus amaryllifolius Roxb*)

- Siapkan daun pandan wangi (*Pandanus amaryllifolius*) segar.
- Kemudian cuci daun pandan dengan air mengalir, daun pandan dirajang menjadi potongan kecil dan di letakkan di atas nampan.
- Lalu daun pandan dikeringkan, setelah melewati proses pengeringan dilakukan penghalusan dengan menggunakan blender hingga mendapatkan serbuk halus.
- Timbang serbuk halus simplesia daun pandan sebanyak 150 g, lalu masukkan kedalam wadah kaca yang gelap dan tambahkan etanol 70% (1:10). (Dalam 150 g serbuk halus daun pandan wangi dibutuhkan 1.500 mL pelarut alcohol). Terlebih dahulu tambahkan etanol 70% sebanyak 1000 mL, di tutup rapat serta terhindar dari cahaya matahari langsung. Proses perendaman selama 3 hari sambil sesekali diaduk. Setelah 3 hari campuran diserkai hingga diperoleh maserat (1), ampas direndam kembali dengan 500 mL etanol selama 1 hari, disaring kembali dan diperoleh maserat (2). Maserat (1) dan (2) di endapkan semalam dan dipisahkan dari residu.
- Filtrat hasil maserasi diuapkan menggunakan alat *vacuum rotary evopurator* untuk menghilangkan pelarut hingga di peroleh ekstrak nya.

### 2. Pembuatan Lotion:

Pembuatan lotion dilakukan menggunakan minyak sereh wangi dan ekstrak daun pandan wangi dengan konsentrasi:

Formula (F0): formula dengan konsentrasi minyak sereh 0% dan ekstrak daun pandan wangi 0%.

Formula (F1): formula dengan konsentrasi minyak sereh wangi 10% dan ekstrak daun pandan wangi 10%.

Formula (F2): formula dengan konsentrasi minyak sereh 15% dan ekstrak daun pandan wangi 5%.

Formula (F3): formula dengan konsentrasi minyak sereh 5% dan ekstrak daun pandan wangi 15%.

Prosedur pembuatan lotion:

- a. Siapkan alat dan bahan yang akan digunakan.
- b. Timbang semua bahan.
- c. Fase minyak (asam stearat, setil alkohol, paraffin cair) dimasukkan ke dalam cawan porselin lalu di panaskan di atas waterbath hingga melebur sempurna.
- d. Panaskan air hingga mendidih lalu masukkan kedalam lumpang, tunggu hingga lumpang menjadi panas.
- e. Setelah lumpang panas masukkan fase minyak dan tambahkan minyak sereh wangi sambil di gerus hingga homogen.
- f. Lalu masukkan fase air ke dalam fase minyak (gliserin, TEA, nipagin, aquadest 1/3 bagian) dan ekstrak daun pandan kemudian gerus sampai homogen.
- g. Tambahkan sisa aquadest sedikit demi sedikit lalu gerus secara konstan hingga homogen dan terbentuk massa lotion.
- h. Masukkan ke dalam wadah lotion.

### 3. Hasil yang telah didapatkan dalam penelitian

**Tabel 3.3 Hasil yang telah didapatkan dalam penelitian**

Evaluasi Sediaan		Formula			
		F0	F1	F2	F3
Uji Organoleptis	Bentuk	Semi solid	Semi solid	Semi solid	Semi solid
	Aroma	-	Sereh dan pandan	Sereh	Pandan
	warna	Putih	Kuning pudar	Kuning pucat	Kuning pudar
Uji Homogenitas		homogen	homogen	Homogen	homogen
Uji pH		6,80	6,74	6,78	6,83
Uji daya sebar (cm)		6,6	6	6,5	6,4
Uji iritasi		Tidak iritasi	Tidak iritasi	Tidak iritasi	Tidak iritasi
Uji Testimoni	Aroma	2,7	3,4	3,5	3,6
	Warna	3,2	3,1	2,9	3,6
	Tekstur	3,1	3,3	3,1	3,9

Proses pembuatan sediaan lotion yaitu dengan melakukan penimbangan semua bahan, kemudian fase minyak (asam stearat, setil alkohol, paraffin cair) dimasukkan ke dalam cawan porselin lalu di panaskan di atas waterbath hingga melebur, sambil nunggu fase minyak melebur panaskan air hingga mendidih lalu masukkan kedalam lumpang dan tunggu lumpang menjadi panas dan buang airnya, setelah lumpang panas masukkan fase minyak kedalam lumpang dan tambahkan minyak sereh wangi sambil di gerus hingga homogen, lalu masukkan fase air kedalam lumpang yang berisi fase minyak (gliserin, TEA, nipagin, aquadest 1/3 bagian) dan tambahkan ekstrak daun pandan kemudian gerus hingga homogen, lalu tambahkan sisa aquadest sedikit demi sedikit lalu gerus secara

konstan hingga homogen dan terbentuk massa lotion, lalu masukkan ke dalam wadah lotion. Nipagin atau juga di kenal metilparaben adalah pengawet yang sering digunakan dalam produk kosmetik seperti lotion, untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme seperti bakteri, jamur dan untuk memperpanjang masa simpan lotion dan menjaga kualitasnya.

Formulasi sediaan lotion dengan minyak sereh wangi dan ekstrak daun pandan dibuat menjadi 3 variasi konsentrasi yaitu pada formulasi 1 mengandung minyak sereh 10% dan ekstrak daun pandan 10%, formulasi 2 mengandung minyak sereh wangi 15% dan ekstrak daun pandan 5%, formulasi 3 mengandung minyak sereh wangi 5% dan ekstrak daun pandan 15%. Dengan melakukan penambahan bahan seperti asam stearat 5%, setyl alkohol 2,5%, paraffin cair 7%, gliserin 5%, TEA 2%, nipagin 0,1% dan aquadest ad 100%. Evaluasi yang dilakukan adalah uji organoleptis (aroma, warna, bentuk), uji homogenitas, uji pH, uji daya sebar, uji iritasi, dan uji testimoni.

### 1. Uji Organoleptis

Uji Organoleptis dilakukan untuk mengetahui bentuk, aroma, warna sediaan dengan menggunakan alat indra. Berdasarkan hasil yang diperoleh pada formula 0, 1, 2, 3 berbentuk semi padat, beraroma sereh dan pandan. Formula 0 berwarna putih, formula 1 kuning pudar, formula 2 kuning pucat, dan formula 3 kuning pudar.



**Gambar 3.2. Formulasi losion antinyamuk**



**Gambar 3.3. Hasil evaluasi uji homogenitas**

## 2. Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan meletakkan sediaan pada kaca objek kemudian perhatikan ada atau tidaknya butiran kasar. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui zat aktif dan zat tambahan yang digunakan tercampur secara merata, tidak terdapat partikel-partikel asing dan butiran kasar. Berdasarkan hasil yang diperoleh pada formula 0, 1, 2, 3 lotion memiliki tekstur yang homogen sesuai dengan SNI No.16-4946.1-1998 yaitu syarat homogen bebas dari partikel - partikel asing.

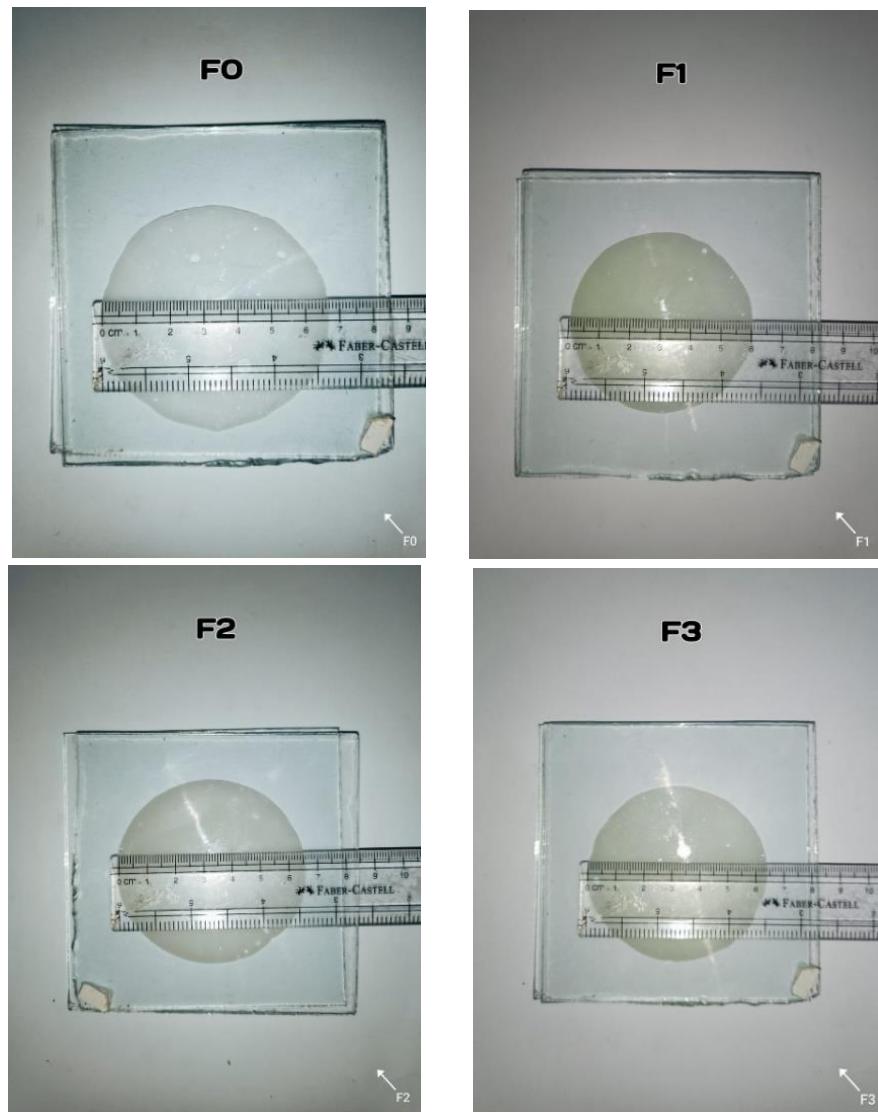
## 3. Uji pH

Penentuan pH sediaan dilakukan dengan menggunakan alat pH meter dengan cara: alat terlebih dahulu dikalibrasi dengan larutan dapar standar netral (pH 6,86) dan larutan dapar asam (pH 4,01) hingga alat menunjukkan pH tersebut. Kemudian elektroda dicuci dengan aquades, lalu dikeringkan dengan tisu. Sampel dibuat dalam perbandingan 1:10, yaitu ditimbang 5 g sediaan dan dilarutkan dalam 50 ml aquades, elektroda dicelupkan dalam larutan tersebut. Dibiarkan alat menunjukkan pH sampai konstan. Hasil dari uji pH yang dilakukan formula 0 menunjukkan pH 6,80 formula 1 pH 6,74, formula 2 pH 6,78 dan formula 3 pH 6,83. Berdasarkan hasil uji pH yang didapatkan sudah sesuai dengan SNI No.16-4946.1-1998 untuk nilai pH sediaan lotion penolak nyamuk yaitu berkisar 4,5-7.

## 4. Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan untuk mengetahui bahwa sediaan lotion dapat menyebar secara merata pada kulit atau tidak. Uji daya sebar dilakukan dengan menggunakan plat kaca. Dilakukan penimbangan berat terlebih dahulu kemudian diletakkan sebanyak 0,5g sediaan diatas plat kaca alas lalu ditutup menggunakan

plat kaca penutup dan tambahkan beban seberat 50g diatas plat kaca penutup kemudian didiamkan selama satu menit. Setelah itu, dilakukan pengukuran diameter dari daya sebar setiap masing-masing sediaan. Pada formula 0 didapatkan daya sebar sebesar 6,6cm, formula 1 6cm, formula 2 6,5cm dan formula 3 6,4cm. Hasil uji daya sebar tersebut memenuhi standar SNI No. 16-4399.1996 yaitu standar daya sebar lotion berdiameter antara 5,4-7,4 cm.



**Gambar 3.4. Uji daya sebar**

##### 5. Uji Iritasi

Uji iritasi dilakukan untuk mengetahui bahwa sediaan lotion dapat menimbulkan iritasi pada kulit atau tidak. Uji iritasi yang dilakukan dengan uji sampel terbuka pada lengan atas dengan mengoleskan sediaan yang di buat, dibiarkan dan diamati apa yang terjadi. Berdasarkan hasil dari uji iritasi sediaan lotion dari minyak sereh wangi dan ekstrak daun pandan tidak menimbulkan

iritasi. Sesuai dengan teori wasitaatmadja dalam buku penuntun ilmu kosmetik, reaksi iritasi positif ditandai oleh adanya kemerahan, gatal-gatal dan bengak.

#### 6. Uji aktivitas sebagai antireppelan

Pengujian aktivitas repelan minyak sereh dilakukan melalui:

- a. **In Vivo Testing:** Losion dioleskan pada kulit panelis, kemudian tangan dimasukkan ke dalam sangkar berisi nyamuk. Parameter utama adalah jumlah gigitan nyamuk dalam waktu tertentu.
- b. **Durasi Aktivitas:** Waktu hingga nyamuk mulai kembali mendekat dihitung untuk menentukan ketahanan losion.

Hasil menunjukkan bahwa formulasi (F2) memberikan perlindungan optimal, mengurangi hingga 90% gigitan nyamuk selama 4 jam pertama. Hal ini dikarenakan jumlah persentase minyak sereh yang ada di formulasi F2 sebanyak 15 % dan ekstrak pandan sebanyak 5 %. Dibandingkan dengan formula F0, F1 dan F3.

#### 7. Uji testimoni

Uji testimoni dilakukan untuk mengetahui tingkat kesukaan terhadap lotion dari minyak sereh wangi dan ekstrak daun pandan yang dibuat. Uji testimoni dilakukan dengan memberikan sampel sediaan lotion dengan cara memberikan kuisioner pada responden untuk menilai warna, aroma, dan tekstur. Hasil dari kuisioner tersebut kemudian dicatat dan dihitung, dari hasil pengamatan uji testimoni didapatkan rata-rata responden menyukai formula 3. Dari total jumlah skor parameter aroma responden menyukai (F1, F0, F2 dan F3), untuk parameter warna responden menyukai (F0, F2, F3, F1), dan untuk parameter tekstur responden menyukai (F1, F3, F2, F0).

### **H. Perkembangan Formulasi losion antinyamuk dari minyak wangi dan ekstrak pandan**

---

Losion berbahan dasar minyak sereh dan ekstrak pandan merupakan alternatif alami dalam pengembangan produk antinyamuk. Kedua bahan ini memiliki sifat repelan yang terbukti efektif terhadap berbagai spesies nyamuk. Berikut adalah analisis keuntungan dan kerugian dari formulasi ini berdasarkan literatur terbaru:

#### **Keuntungan**

##### 1. Sumber Alami dan Ramah Lingkungan

Minyak sereh dan ekstrak pandan berasal dari tanaman yang mudah tumbuh di berbagai daerah tropis, terutama di Indonesia. Produk ini lebih ramah lingkungan dibandingkan repelan berbahan kimia sintetis seperti DEET.

##### 2. Aman untuk Kulit

Kedua bahan memiliki profil toksitas rendah sehingga aman digunakan, termasuk pada kulit sensitif. Minyak sereh kaya akan senyawa seperti citronellal dan geraniol, sedangkan pandan mengandung alkaloid dan polifenol yang memberikan sifat antiradang, sehingga cocok untuk kulit manusia

### 3. Efektif Sebagai Repelan Alami

Penelitian menunjukkan bahwa kombinasi minyak sereh dan ekstrak pandan mampu mengurangi gigitan nyamuk hingga 85–90% selama 4–6 jam. Ekstrak pandan juga menambah aroma wangi pada formulasi, membuat produk lebih nyaman digunakan

### 4. Potensi Komersialisasi

Produk berbahan dasar alami semakin diminati karena tren *back to nature*. Formulasi ini dapat menjadi alternatif yang kompetitif di pasar repelan alami.

### 5. Biaya Produksi Rendah

Minyak sereh dan pandan mudah diperoleh dengan biaya yang relatif rendah. Hal ini mendukung pembuatan losion dalam skala besar tanpa biaya bahan baku yang tinggi.

## Kerugian

### 1. Durasi Perlindungan yang Terbatas

Losion berbasis minyak sereh dan pandan memiliki durasi perlindungan yang lebih pendek dibandingkan repelan berbahan kimia seperti DEET. Pengguna mungkin perlu mengaplikasikan ulang losion setelah 4–6 jam.

### 2. Stabilitas Formulasi Rendah

Kandungan senyawa volatil dalam minyak sereh, seperti citronellal, rentan terhadap penguapan dan degradasi. Ekstrak pandan juga sensitif terhadap cahaya dan suhu tinggi, sehingga formulasi memerlukan stabilisator tambahan untuk menjaga efektivitasnya selama penyimpanan

### 3. Potensi Iritasi pada Kulit

Minyak sereh, meskipun alami, dapat menyebabkan iritasi ringan pada kulit jika digunakan dalam konsentrasi tinggi. Oleh karena itu, formulasi harus dioptimalkan untuk mencegah efek samping ini

### 4. Aroma yang Kurang Disukai Sebagian Orang

Minyak sereh memiliki aroma khas yang tajam, yang tidak disukai oleh sebagian orang. Meskipun pandan dapat menutupi bau ini, aroma kombinasi mungkin tetap menjadi kendala bagi pengguna tertentu

## **I. Penutup**

---

Losion antinyamuk (antirepellent) dari minyak sereh dan pandan wangi memiliki kualitas yang baik dari segi fisik, diharapkan ada pengembangan tanaman baru yang dapat diformulasikan menjadi losion antinyamuk

## Referensi

- [BSNI] Badan Standardisasi Nasional Indonesia (1996). SNI No.16-4399.1996. *Sediaan Tabir Surya*. Jakarta: Badan Standart Nasional
- [BSNI] Badan Standardisasi Nasional Indonesia (1998). SNI No.16-4946.1-1998 *Syarat Mutu losio penolak nyamuk*. Jakarta: BSNI
- Ambari, Y., & Suena, N. M. D. S. (2019). *Uji Stabilitas Fisik Formulasi Lotion Anti Nyamuk Minyak Sereh*. Jurnal Ilmiah Medicamento, 5(2).
- Armando, R. 2009. *Memproduksi 15 minyak atsiri berkualitas*. Niaga Swadaya, Jakarta.
- Chairunnisa, S., Wartini, N. M., Suhendra, L., Pertanian, F. T., Udayana, U., & Bukit, K. (2019). *Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (Ziziphus mauritiana L.) sebagai Sumber Saponin*. 7(4), 551–560.
- Depkes RI. (1995). *Farmakope Indonesia, Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat* (Edisi 1), Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.
- Hadi, F., Mustamu, N. E., & Walida, H. (2023). *Pengaruh Pemberian Pupuk Kandang Kambing Terhadap Pertumbuhan dan Hasil Tanaman Serai Wangi (Cymbopogon nardus L.)*. JURNAL MAHASISWA AGROTEKNOLOGI (JMATEK), 4(1), 12-27.
- Halim, R., & Fitri, A. (2020). *Aktivitas minyak sereh wangi sebagai anti nyamuk*. Jurnal Kesmas Jambi, 4(1), 28-34.
- Hariana, D. H. (2013). *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*. Jakarta Timur: Penebar Swadaya.
- Kadang, Y., Hasyim, M. F., & Yulfiano, R. (2019). *Formulasi Dan Uji Mutu Fisik Lotion Antinyamuk Minyak Sereh Wangi (Cymbopogon nardus L Rendle,) Dengan Kombinasi Minyak Nilam (Pogostemon cablin Benth.)*. Jurnal Farmasi Sandi Karsa, 5(1), 38-42.
- Katadi, Z., Zaeni, A., & Suryani, H. R. (2015). *Formulasi losion antinyamuk dengan zat aktif minyak atsiri lantana camara linn*. Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia, 2(1), 1-4.
- Ketaren, S. 1985. *Pengantar Teknologi Minyak Atsiri*. Balai Pustaka. Jakarta
- Khaerunnisa, R.R., S.E. Priani & F. Lestari. 2015. *Formulasi dan Uji Efektivitas Sediaan Gel Antiseptik Tangan Mengandung Ekstrak Etanol Daun Mangga Arumanis (Mangifera indica L.)*. Prosiding Penelitian Sivitas Akademika Unisba, Vol 1(2).
- Kusmayadi, A., & Wulansari, P. D. (2021). *Penambahan Infusa Daun Pandan Wangi (Pandanus Amaryllifolius Roxb.) Terhadap Kualitas Kefir Susu Sapi Ditinjau Dari Ph, Kadar Air, Total Padatan Dan Properti Fisik*. Jurnal Sains Peternakan Nusantara, 1(01), 13-20.

- Lachman L., Lieberman HA & Kaning JL. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Easton Pennsylvania. Mack Publishing Company.
- Lailiyah, M., & Setyowati, A. (2023). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Lotion Ekstrak Daun Pandan (*Pandanus amaryllifolius*) sebagai Repelen terhadap Nyamuk *Aedes aegypti*. *Jurnal Farmasi Ma Chung: Sains, Teknologi, dan Klinis Komunitas*, 1(1), 24-31.
- Lestari, W., & Andayani, T. (2019). *Uji Efektivitas Lotion Kombinasi Ekstrak Daun Pandan (Pandanus amaryllifolius Roxb.) Dan Daun Salam Koja (Murraya koenigii L. Spreng.) Sebagai Repellent Aedes aegypti*. *JOURNAL OF HEALTHCARE TECHNOLOGY AND MEDICINE*, 5(2), 445-455.
- Mirawati, P., E. S. Simaremare, dan R. D. Pratiwi. 2018. *Uji Efektivitas Repellent Sediaan Lotion Kombinasi Minyak Atsiri Daun Zodia (Evodia suaveolens Scheff) dan Minyak Atsiri Batang Serai (Cymbopogon citratus) Terhadap Nyamuk Aedes aegypti L.* *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 15(1), 1-15.
- Nainggolan, Y. O., Masrullita, M., Nasrul, Z. A., & Kurniawan, E. (2023). *Pembuatan Formula Lotion Anti Nyamuk Dari Minyak Atsiri Sereh Wangi (Citronelol Oil)*. *Chemical Engineering Journal Storage (CEJS)*, 2(5), 29-41.
- Rahmawati, S., et al. (2023). *Formulation and evaluation of lemongrass essential oil as a natural mosquito repellent lotion*. *Pharmaceutical Sciences Journal*, 58(1), 98–105.
- Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Sri Rahayu, P., et al. (2020). *Development of anti-mosquito cream using citronella oil fraction*. *Indonesian Natural Product Journal*, 12(3), 34–42.
- Stiani, S. N., Nurhayati, G. S., Effendi, E., Indriatmoko, D. D., & Yusransyah, Y. (2022). *Formulasi Dan Aktivitas Lotion Antinyamuk Aedes Aegypti Dari Ekstrak Kulit Buah Limus (Mangifera foetida Lour)*. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Delima*, 4(2), 78-90
- Sulaswatty, A., Rusli, M. S., Abimanyu, H., and Silvester Tursiloadi. 2019. *Menelusuri Jejak Minyak Serai Wangi dari Hulu sampai Hilir*. in: *Quo Vadis Minyak Serai Wangi dan Produk Turunannya Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI)* Press, Jakarta 1–12.
- Suratun, S., & Wahyudi, J. T. (2020). *Pemanfaatan Ekstrak Serai Sebagai Anti Nyamuk di SMAN 2 Sembawa*. Khidmah, 2(1), 90-95.
- Tetti, M. (2014). *Ekstraksi, Pemisahan Senyawa , dan Identifikasi Senyawa Aktif*. *Jurnal Kesehatan*, 7 (2): 361-367.
- Utami, D. N., Rosanti, D., & Kartika, T. (2023). *Karakteristik Morfologi Jenis-Jenis Tanaman Obat Di Kelurahan Prabujaya Kecamatan Prabumulih Timur Kota Prabumulih*. Indobiosains, 56-65.
- Wasitaatmadja, S.M. 1997. *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. Jakarta: UI-Press.

Widanty, N. I., Herawati, L., & Windarso, S. E. (2014). *Penggunaan Mat Serbuk Daun Kemangi (*Ocimum sanctum*) dan Mat Serbuk Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius*) Sebagai Repellent Nyamuk Aedes sp.* Sanitasi: Jurnal Kesehatan Lingkungan, 6(1), 1-10.

Yusnita, D., et al. (2022). *The effect of lemongrass oil concentrations on mosquito repellency*. Tropical Biomedicine, 39(2), 189–198

## **Glosarium**

### **A**

**Antinyamuk**

Zat atau sediaan yang digunakan untuk mencegah atau mengusir nyamuk.

---

### **B**

**Basis Losion**

Campuran bahan yang digunakan sebagai media atau pembawa dalam pembuatan losion.

---

### **E**

**Emulsi**

Sistem dua cairan yang tidak saling bercampur, di mana salah satu cairan terdispersi dalam bentuk tetesan kecil di dalam cairan lainnya.

---

### **F**

**Formulasi**

Proses atau metode pencampuran bahan untuk menghasilkan produk dengan sifat dan fungsi tertentu.

---

### **M**

**Minyak Atsiri**

Cairan aromatik yang diekstrak dari tumbuhan, seperti sereh dan pandan, dengan metode tertentu seperti destilasi uap.

---

### **P**

**Pandan (Pandanus amaryllifolius)**

Tanaman tropis yang daunnya sering digunakan sebagai pewarna, penyedap, atau bahan dasar losion alami karena aroma khasnya.

---

### **S**

**Sereh (Cymbopogon citratus)**

Tanaman yang menghasilkan minyak atsiri dengan kandungan sitronelal dan sitronelol, yang berfungsi sebagai antinyamuk.

**Stabilitas**

Kemampuan suatu sediaan untuk mempertahankan sifat fisik, kimia, dan mikrobiologisnya dalam jangka waktu tertentu.

Sitronelal

Senyawa kimia utama dalam minyak sereh yang memberikan efek antinyamuk.

---

**T**

Tekstur

Sifat fisik sediaan, seperti kekentalan, kelincinan, atau kelembutan, yang memengaruhi kenyamanan penggunaan.

---

**V**

Viskositas

Ukuran kekentalan suatu cairan yang memengaruhi kemampuan untuk mengalir.

---

**Z**

Zat Aktif

Komponen utama dalam suatu sediaan yang memberikan efek farmakologi atau manfaat tertentu, seperti minyak sereh dalam losion antinyamuk.

---

## Profil Penulis



**Dr. Rima Hayati, M.Si, Apt.** Lahir di Bukittinggi, 20 Agustus 1978. Pendidikan tinggi yang telah ditempuh oleh penulis yaitu jenjang S1 dan profesi Apoteker pada Fakultas Farmasi, Universitas Andalas tahun 2002. Dengan beasiswa LPDP penulis melanjutkan pendidikan S2 di Institut Teknologi Bandung dan lulus pada tahun 2016. Pendidikan S3 di Universitas Syiah Kuala diselesaikan pada tahun 2024. Riwayat pekerjaan diawali pada tahun 2003 sebagai apoteker di Kimia Farma Apotek. Saat ini penulis bekerja sebagai dosen di Jurusan Farmasi Politeknik Kesehatan Kemenkes RI Aceh dan mengampu mata kuliah Farmasetika Dasar, Teknologi Sediaan Likuida dan Semisolida, Teknologi Sediaan Solida serta Teknologi Sediaan Steril. Penulis aktif dalam berbagai kegiatan Tridharma Perguruan Tinggi yaitu sebagai penulis buku, publikasi, seminar ilmiah nasional dan internasional. Penulis dapat dihubungi melalui e-mail: [rima.fa@poltekkesaceh.ac.id](mailto:rima.fa@poltekkesaceh.ac.id)

Motto: "Living your life well"



**Apt. Rose Intan Perma Sari, S. Farm, M., Farm.** Lahir di Bengkulu, 24 Mei 1985. Pendidikan tinggi yang telah ditempuh oleh penulis yaitu jenjang S1 pada Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi YP-Padang tahun 2003 dan program apoteker di Universitas Andalas tahun 2008. Kemudian melanjutkan pendidikan S2 pada Universitas Andalas dan lulus tahun pada tahun 2020. Riwayat pekerjaan diawali pada tahun 2011 sebagai apoteker di Puskesmas Nusa Indah Kota Bengkulu. Saat ini penulis bekerja di Universitas Bengkulu mengampu mata kuliah dibidang Teknologi Farmasi. Penulis aktif dalam berbagai kegiatan Tridharma Perguruan Tinggi yaitu sebagai penulis buku, publikasi, seminar. Penulis dapat dihubungi melalui e-mail: [roseintan@unib.ac.id](mailto:roseintan@unib.ac.id)

Motto: "Strive for progress, not perfection" (Berusahalah untuk kemajuan, bukan kesempurnaan)

## Profil Penulis



**apt. Selvi Merwanta, M. Farm.** Lahir di Curup (Bengkulu) 05 Februari 1991. Pendidikan tinggi yang telah ditempuh oleh penulis yaitu jenjang S1 di STIFI Perintis Padang yang saat ini sudah berubah namanya menjadi UPERTIS Padang angkatan 2009, selesai menyelesaikan jenjang S1 di tahun 2013. Kemudian melanjutkan pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Andalas padang pada tahun 2014. Serta melanjutkan pendidikan S2 di Universitas Andalas dan lulus tahun pada tahun 2017. Riwayat pekerjaan diawali pada tahun 2017 (**bekerja di salah satu Apotek swasta yang ada di kota Padang sampai saat ini**). Saat ini penulis juga bekerja di **Prodi DIII Farmasi STIKes Ranah Minang Padang**. Penulis aktif dalam kegiatan TriDharma dan mengampu matakuliah di bidang teknologi farmasi. Selain itu penulis juga aktif dalam kegiatan Seminar Nasional, Seminar Internasional, Publikasi, Keanggotaan dalam Ikatan Apoteker Indonesia dan lainnya. Penulis dapat dihubungi melalui e-mail [selvimerwanta5139@gmail.com](mailto:selvimerwanta5139@gmail.com)

Motto: "anyone can be anything" (**siapapun bisa menjadi apapun**)

### **SINOPSIS BUKU**

"Inovasi Formulasi farmasi: Nanoteknologi dan Bahan Herbal" adalah panduan terkini dan komprehensif yang mengungkap kemajuan dalam formulasi farmasi, dengan pendekatan inovatif berbasis nanolipid serta pemanfaatan bahan herbal dalam sediaan farmasi. Buku ini ditulis oleh tiga orang farmasis yang memiliki pengalaman dibidang masing – masing sehingga menghadirkan kombinasi wawasan akademik dan praktis yang relevan untuk akademisi, praktisi farmasi, dan mahasiswa farmasi.

Buku ini terdiri dari tiga bab yang saling melengkapi.

Bab pertama, Nanostructured Lipid Carriers (NLC), mengeksplorasi teknologi nanolipid dalam pengembangan sistem penghantaran obat. Pembaca akan memahami prinsip dasar, keunggulan, serta aplikasinya dalam berbagai terapi farmasi.

Bab kedua, Formulasi Sediaan Farmasi, memberikan panduan mendalam mengenai teknik – teknik formulasi, mulai dari sediaan likuida hingga semisolida yang dirancang untuk meningkatkan stabilitas, efikasi , dan keamanan produk farmasi.

Bab ketiga, Formulasi Sediaan Lotion Anti Nyamuk dari Minyak Sereh dan Ekstrak Pandan, menyoroti pemanfaatan bahan herbal lokal sebagai solusi alami yang ramah lingkungan dalam menciptakan produk farmasi inovatif. Penekanan diberikan pada proses formulasi, stabilitas, dan efektivitasnya sebagai produk anti nyamuk.

Diperkaya dengan pengalaman para penulis di bidang penelitian, pengajaran, dan praktik farmasi, buku ini menjadi referensi penting yang tidak hanya mengedukasi tetapi juga menginspirasi untuk pengembangan formulasi farmasi yang lebih maju dan berkelanjutan.

Temukan bagaimana kombinasi nanoteknologi dan bahan herbal dapat menginspirasi inovasi bidang farmasi dalam buku yang menarik ini!

"Inovasi Formulasi farmasi: Nanoteknologi dan Bahan Herbal" adalah panduan terkini dan komprehensif yang mengungkap kemajuan dalam formulasi farmasi, dengan pendekatan inovatif berbasis nanolipid serta pemanfaatan bahan herbal dalam sediaan farmasi. Buku ini ditulis oleh tiga orang farmasis yang memiliki pengalaman dibidang masing – masing sehingga menghadirkan kombinasi wawasan akademik dan praktis yang relevan untuk akademisi, praktisi farmasi, dan mahasiswa farmasi.

Buku ini terdiri dari tiga bab yang saling melengkapi.

Bab pertama, Nanostructured Lipid Carriers (NLC), mengeksplorasi teknologi nanolipid dalam pengembangan sistem penghantaran obat. Pembaca akan memahami prinsip dasar, keunggulan, serta aplikasinya dalam berbagai terapi farmasi.

Bab kedua, Formulasi Sediaan Farmasi, memberikan panduan mendalam mengenai teknik – teknik formulasi, mulai dari sediaan likuida hingga semisolida yang dirancang untuk meningkatkan stabilitas, efikasi , dan keamanan produk farmasi.

Bab ketiga, Formulasi Sediaan Lotion Anti Nyamuk dari Minyak Sereh dan Ekstrak Pandan, menyoroti pemanfaatan bahan herbal lokal sebagai solusi alami yang ramah lingkungan dalam menciptakan produk farmasi inovatif. Penekanan diberikan pada proses formulasi, stabilitas, dan efektivitasnya sebagai produk anti nyamuk.

Diperkaya dengan pengalaman para penulis di bidang penelitian, pengajaran, dan praktik farmasi, buku ini menjadi referensi penting yang tidak hanya mengedukasi tetapi juga menginspirasi untuk pengembangan formulasi farmasi yang lebih maju dan berkelanjutan.

Temukan bagaimana kombinasi nanoteknologi dan bahan herbal dapat menginspirasi inovasi bidang farmasi dalam buku yang menarik ini!

Penerbit :

**PT Nuansa Fajar Cemerlang ((Optimal))**

Grand Slipi Tower Lt. 5 Unit F

Jalan S. Parman Kav. 22-24

Kel. Palmerah, Kec. Palmerah

Jakarta Barat, DKI Jakarta, Indonesia, 11480

Telp: (021) 29866919

ISBN 978-623-8775-91-0

