



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUTAN	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSETUJUAN USULAN DISERTASI	iii
HALAMAN PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
INTISARI.....	xx
ABSTRACT.....	xxi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
i. Perumusan Masalah	4
ii. Keaslian Penelitian	5
iii. Urgensi (kepentingan) Penelitian	9
B. Tujuan Penelitian	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
A. Tinjauan Mengenai Sistem Penghantaran Topikal	11
1. Anatomi kulit & rute transport topikal.....	11



2.	Perbedaan fitur fisiologis pada kulit bayi	15
3.	Teknologi nanopartikel	18
4.	Nanopartikel polimer dan penghantaran topikal.....	22
5.	Kitosan dalam sistem penghantaran topikal.....	27
6.	Metode uji penetrasi terhadap kulit.....	33
B.	Tinjauan Mengenai Timolol Maleat	43
1.	Struktur dan sifat fisikokimiawi timolol maleat	43
2.	Mekanisme aktifitas timolol maleat.....	44
3.	Formulasi timolol maleat topikal	46
C.	Karakterisasi Nanopartikel.....	48
1.	Morfologi partikel	49
2.	Potensial zeta.....	50
3.	Ukuran dan distribusi ukuran partikel	50
4.	Struktur kristal.....	51
5.	Efisiensi enkapsulasi	52
D.	Tinjauan Mengenai Validasi Metode Analisis HPLC.....	53
1.	Pembuatan kurva baku dan linearitas.....	54
2.	Penentuan akurasi	55
3.	Penentuan presisi.....	56
4.	<i>Limit of detection</i> (LOD) dan <i>limit of quantification</i>	56
E.	Tinjauan Mengenai Hemangioma Infantil	58
1.	Morfologi dan klasifikasi hemangioma infantil.....	59
2.	Patogenesis hemangioma infantil.....	61



3. Terapi hemangioma infantil.....	63
4. Teknologi nanopartikel topikal untuk pengobatan hemangioma	67
5. Uji efektifitas terhadap hemangioma dengan metode <i>in-vitro</i>	69
F. Landasan Teori.....	71
G. Hipotesis.....	74
BAB III METODE PENELITIAN	75
A. Bahan Penelitian	75
B. Peralatan.....	75
C. Tahapan Kerja Penelitian	76
1. Optimasi dan formulasi nanopartikel.....	77
a. Persiapan bahan.....	77
b. Orientasi dan optimasi formula	78
c. Uji karakterisasi formula.....	80
d. Pembuatan sediaan gel TMNP	82
2. Validasi metode analisis dan penentuan efisiensi enkapsulasi	83
a. Validasi metode analisis.....	83
b. Penentuan nilai efisiensi enkapsulasi (%EE).....	89
3. Uji kemampuan penetrasi dan efektifitas formula	90
a. Uji penetrasi secara <i>ex-vivo</i>	90
b. Uji kemampuan penghambatan pertumbuhan hemangioma secara <i>in vitro</i>	94
BAB IV HASIL PENELITIAN	99
A. Optimasi dan Karakterisasi Formula Optimum	99



1. Perolehan nilai rentang batas konsentrasi polimer.....	99
2. Proses optimasi dengan perangkat lunak <i>Design Expert</i>	100
3. Karakterisasi fisik formula optimum TMNP	104
4. Stabilitas formula dalam penyimpanan.....	114
B. Validasi Metode dan Penentuan Nilai %EE	115
1. Penentuan nilai panjang gelombang maksimum.....	115
2. Uji kesesuaian sistem	117
3. Kurva baku dan linearitas	118
4. Akurasi dan presisi.....	119
5. <i>Limit of detection (LOD)</i> dan <i>limit of quantification LOQ</i>).....	120
6. Pengukuran nilai efisiensi enkapsulasi (%EE)	121
7. Verifikasi metode analisis.....	123
C. Uji Kemampuan Penetrasi Kulit dan Aktifitas Penghambatan HI.....	124
1. Hasil uji penetrasi menggunakan kulit tikus	125
2. Hasil uji penetrasi menggunakan kulit manusia	128
3. Analisis hasil uji penetrasi dengan perangkat lunak <i>WinSAAM</i>	130
4. Hasil uji sitotoksik formula terhadap sel HUVEC.....	136
BAB V PEMBAHASAN UMUM	142
A. Optimasi Formula Nanopartikel.....	142
B. Validasi Metode Analisis	145
C. Uji Efektifitas Formula	149
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	158
A. Kesimpulan	158



B. Saran	158
DAFTAR PUSTAKA	161
LAMPIRAN.....	177
RINGKASAN DISERTASI.....	207
DISSERTATION SUMMARY	208
NASKAH PUBLIKASI	209



DAFTAR GAMBAR

GAMBAR 1.	Skema keaslian penelitian	7
GAMBAR 2.	Lapisan utama dari epidermis	13
GAMBAR 3.	Diagram struktur kulit dan rute penetrasi obat.....	14
GAMBAR 4.	Struktur kimia kitin dan kitosan.....	28
GAMBAR 5.	Struktur molekul gom akasia	31
GAMBAR 6.	Ilustrasi sel difusi vertical	35
GAMBAR 7.	Ilustrasi <i>flow through diffusion cell</i>	37
GAMBAR 8.	Ilustrasi lapisan <i>stratum corneum</i> pada Teknik <i>stripping</i>	39
GAMBAR 9.	Struktur kimia timolol maleat	43
GAMBAR 10.	Penggolongan HI berdasarkan kedalaman	59
GAMBAR 11.	Penggolongan HI berdasarkan lokasi.....	60
GAMBAR 12.	Skema tahapan penelitian	77
GAMBAR 13.	Grafik kontur plot campuran variasi rasio polimer	103
GAMBAR 14.	Grafik hubungan antara rasio polimer, ukuran dan transmitan pada tahapan optimasi	105
GAMBAR 15.	Kurva distribusi ukuran partikel dan potensial zeta.....	107
GAMBAR 16.	Morfologi partikel formula optimum nanopartikel	108
GAMBAR 17.	Spektrum IR formula optimum beserta komponennya	110
GAMBAR 18.	Kurva thermogram DSC komponen nanopartikel tunggal.....	112
GAMBAR 19.	Gabungan puncak thermogram nanopartikel	113
GAMBAR 20.	Hasil <i>scanning</i> panjang gelombang dan kemurnian sampel ..	116



GAMBAR 21. <i>Scanning</i> panjang gelombang maksimum kurva kalibrasi.....	116
GAMBAR 22. Kromatogram pada uji kesesuaian sistem	117
GAMBAR 23. Kurva kalibrasi timolol maleat	118
GAMBAR 24. Contoh kromatogram sampel nanopartikel	121
GAMBAR 25. Hasil pengukuran efisiensi enkapsulasi	122
GAMBAR 26. Kurva kalibrasi pada tahapan verifikasi metode	123
GAMBAR 27. Contoh kromatogram sampel pada uji penetrasi	124
GAMBAR 28. Kromatogram uji kesesuaian sistem pada tahap verifikasi	124
GAMBAR 29. Perbandingan profil penetrasi formula pada kulit tikus	125
GAMBAR 30. Perbandingan total penetrasi formula pada kulit tikus	126
GAMBAR 31. Perbandingan profil penetrasi formula pada kulit manusia....	127
GAMBAR 32. Perbandingan total penetrasi formula pada kulit manusia	129
GAMBAR 33. Contoh skema model kompartemen transport obat.....	130
GAMBAR 34. Hasil <i>curve fitting</i> data penetrasi	132
GAMBAR 35. Kurva <i>overlay scattered</i> antara prediksi dan hasil observasi.	133
GAMBAR 36. Morfologi sel HUVEC	137
GAMBAR 37. Hasil uji sitotoksik formula pada rentang konsentrasi uji	138
GAMBAR 38. Perbandingan potensi formula nanopartikel terhadap sel HUVEC	140



DAFTAR TABEL

TABEL 1.	Contoh nanopartikel berdasarkan bahan penyusunnya	22
TABEL 2.	Desain optimasi formula nanopartikel	80
TABEL 3.	Perolehan nilai ukuran dan polidispersitas.....	99
TABEL 4.	Karakteristik luaran proses optimasi.....	101
TABEL 5.	Hasil konfirmasi karakteristik formula optimum.....	104
TABEL 6.	Hasil uji stabilitas	114
TABEL 7.	Hasil uji kesesuaian sistem	117
TABEL 8.	Hasil persen perolehan kembali pada uji akurasi.....	119
TABEL 9.	Hasil uji presisi pada pengukuran tiga hari berturut-turut	120
TABEL 10.	Hasil uji kesesuaian sistem pada tahap verifikasi	124
TABEL 11.	Hasil persen perolehan kembali pada tahap verifikasi.....	125
TABEL 12.	Hasil pengukuran nilai <i>steady state flux</i> pada kulit tikus.....	127
TABEL 13.	Hasil pengukuran nilai <i>steady state flux</i> pada kulit manusia .	130
TABEL 14.	Hasil analisis kompartemen	134



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Certificate of analysis</i>	177
Lampiran 2.	Grafik ukuran dan distribusi ukuran pada tahap optimasi	181
Lampiran 3.	Kromatogram timolol maleat bahan baku dan standard	184
Lampiran 4.	Kromatogram uji kesesuaian sistem	186
Lampiran 5.	Kromatogram uji linearitas kurva kalibrasi.....	188
Lampiran 6.	Hasil uji akurasi dan presisi	191
Lampiran 7.	Hasil uji ketangguhan metode.....	194
Lampiran 8.	Hasil uji <i>dilution integrity</i>	195
Lampiran 9.	Surat persetujuan kelaikan etik	196
Lampiran 10.	Skema Langkah kerja uji penetrasi	198
Lampiran 11.	Data hasil uji penetrasi	199
Lampiran 12.	Contoh input parameter fix pada <i>WinSaam</i>	203
Lampiran 13.	Contoh Kurva hasil <i>fitting data</i>	204
Lampiran 14.	Morfologi sel HUVEC	205
Lampiran 15.	Hasil Uji sitotoksik terhadap sel HUVEC.....	206