

**PENGEMBANGAN FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTIKEL*
(SLN) ADAPALENE DENGAN VARIASI KONSENTRASI LIPID PADAT
(APIFIL[®], PRECIROL[®]) DAN SURFAKTAN
(PLANTACARE[®], TEGOCARE[®], CREMOPHORE RH40[®])**

Laporan Tugas Akhir

**Amania Dian Puspita
11161123**



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

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGEMBANGAN FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTIKEL*
(SLN) ADAPALENE DENGAN VARIASI KONSENTRASI LIPID PADAT
(APIFIL[®], PRECIROL[®]) DAN SURFAKTAN
(PLANTACARE[®], TEGOCARE[®], CREMOPHORE RH40[®])**

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

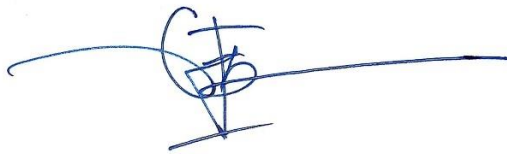
**Amania Dian Puspita
11161123**

Bandung, Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(apt Garnadi Jafar, M.Si)



(apt Deny Puriyani Azhary, M.Si)

ABSTRAK

PENGEMBANGAN FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTIKEL* (SLN) ADAPALENE DENGAN VARIASI KONSENTRASI LIPID PADAT (APIFIL®,PRECIROL®) DAN SURFAKTAN (PLANTACARE®,TEGOCARE®,CREMOPHORE RH40®)

Oleh:

Amania Dian Puspita

11161123

Latar Belakang: Jerawat merupakan penyakit kulit radang infeksi kronis, salah satu pengobatan pada antijerawat yaitu Adapalene yang termasuk retinoid Golongan ketiga yang sedikit photolabile dan lebih lipofilik, dan juga, Adapalene telah banyak digunakan karena mempunyai profil tolerabilitas yang menguntungkan, dibandingkan dengan retinoid topikal lainnya. **Tujuan:** Mengembangkan formula SLN Adapalene menggunakan lipid padat Apifil®, dan Precirol® ATO5 dengan berbagai konsentrasi dan disertai dengan karakterisasi. **Metode:** SLN Adapalene dibuat dengan metode homogenisasi panas dan ultrasonikasi. Optimasi SLN menggunakan lipid padat (Apifil®, dan Precirol®) dan surfaktan (Plantacare®, Tegocare®, dan Cremophore® RH40) **Hasil:** Berbagai variasi konsentrasi Lipid padat Apifil® dan Precirol® dapat dijadikan Formula SLN Adapalene, dan Formula yang memenuhi persyaratan SLN yaitu PAP 6%, PAT 2%, PAT 6%, AAT 4% dan AAT 6%, karena ukuran partikel <500nm, Indeks Polidispersitas <0,5 dan Nilai Zeta Potensial >±30 mV sedangkan yang tidak memenuhi persyaratan SLN yaitu pada Formula PAC, AAP dan AAC.

Kata Kunci: Solid Lipid Nanoparticles (SLN), Adapalene, Apifil®, Precirol® ATO5, Homogenisasi Panas, Sonikasi Probe

ABSTRACT

FORMULA DEVELOPMENT OF ADAPALENE SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) WITH VARIATION CONCENTRATION) AND BASIS CHARACTERIZATION (APIFIL®,PRECIROL®) AND SURFAKTAN (PLANTACARE®,TEGOCARE®,CREMOPHORE RH40®)

By:

Amania Dian Puspita

11161123

Background: Acne is a chronic infectious inflammatory skin disease, one of the anti-acne treatments is Adapalene which is a retinoid which is a little photolabile and more lipophilic, and also, Adapalene has been widely used because it has a favorable tolerability profile, compared to other topical retinoids. **Purpose:** Developing the Adapalene SLN formula using solid lipids Apifil® and Precirol® ATO5 with various concentrations and accompanied by characterization. **Method:** Adapalene SLN was made by heat homogenization and ultrasonication methods. SLN optimization using solid lipids (Apifil®, and Precirol®) and surfactants (Plantacare®, Tegocare®, and Cremophore® RH40) **Result:** Various variations of Apifil® and Precirol® solid lipid concentrations can be used SLN Adapalene Formulas. Formula SLN requirements are PAP 6%, PAT 2%, PAT 6%, AAT 4% and AAT 6%, due to particle size <500nm, Polydispersity Index <0.5 and Potential Zeta Value> ±30 mV while those that not SLN requirements are Formula PAC, AAP and AAC.

Keywords: Solid Lipids Nanoparticles (SLN), Apifil®, Precirol® ATO5, Adapalene, Heat Homogenization, Probe Sonication

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb

Alhamdulillahirobbil alamin, Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena berkat rahmat dan ridha-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penyusunan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi syarat untuk bisa mencapai gelar Sarjana Farmasi di Universitas Bhakti Kencana.

Terselesainya penulisan Skripsi ini dengan baik tidaklah mungkin tanpa bantuan, dukungan, dan bimbingan berbagai pihak. Pada kesempatan ini, peneliti ingin menyampaikan ucapan terima kasih khususnya kepada:

1. Terimakasih Banyak Kepada Mamah, Papah, Ade, yang telah bersedia mendengarkan curhatan, serta memberikan motivasi dan dukungan untuk menyelesaikan proposal dan Tugas Akhir ini, serta lainnya yang tidak bisa dituliskan disini satu persatu
2. Bapak apt Garnadi Jafar,M.Si dan Ibu apt Deny Puriyani Azhari,M.Si selaku Pembimbing yang telah memberikan semangat dan motivasi, serta bimbingan selama penelitian berlangsung dan selama penulisan Proposal dan Tugas Akhir ini.
3. Terimakasih kepada Staff dan Dosen Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.
4. Sahabat-Sahabat Tim Penelitian, Nanotechnology Group, Sri Oktaviyani, Shafira Aghniya, Yopa Aepita, Cynthia Raudhatul Maliha, Natasya Rizkiyan R, Nabilah Gumayah Puteri, Mandraludin, dan Syahida I'badush Shalihah.
5. Teman-Teman S1 Angkatan 2016 Terimakasih untuk dukungan serta doanya selama proses pembelajaran di Universitas Bhakti Kencana

Penulis menyadari bahwa skripsi yang dibuat ini masih jauh dari sempurna, Oleh sebab itu, penulis mengharapkan adanya saran dan masukan bahkan kritik membangun dari berbagai pihak. Besar harapan penulis agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan bagi pembaca pada umumnya

Bandung, Januari 2020



Amania Dian Puspita

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	3
1.3 Tujuan dan manfaat penelitian	3
1.4 Hipotesis penelitian	3
1.5 Tempat dan waktu Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Kulit	4
II.2 Jerawat	7
II.3 Adapalene	9
II.4 Rute penetrasi obat	10
II.5 Nanotechnology	11
II.6 Solid Lipid Nanoparticle (SLN)	11
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	18
BAB IV PROSEDUR PENELITIAN	19
IV.1 Pemeriksaan bahan	19
IV.2 Uji Pendahuluan	19
IV.3 Formulasi SLN	21
IV.4 Evaluasi SLN Adapalene	24
IV.5 Stabilitas SLN	24
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	25
V.1 Pemeriksaan bahan	25
V.2 Uji Pendahuluan	27
V.4 Optimasi Surfaktan	30
V.5 Formulasi SLN Adapalene	31

V.6 Pembuatan SLN Adapalene	32
V.7 Evaluasi SLN Adapalene	34
V.8 Stabilitas SLN Adapalene.....	36
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN.....	44

DAFTAR TABEL

Tabel IV.1 Entrapment dan Solidifikasi Lipid	20
Tabel IV.2 Optimasi Surfaktan.....	21
Tabel IV.3 Formulasi SLN Blanko	22
Tabel IV.4 Formulasi SLN Adapalene	22
Tabel V.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Adapalene	25
Tabel V.2 Pemeriksaan Kualitatif Preirol® ATO-5.....	26
Tabel V.3 Pemeriksaan Kualitatif Apifil®	26
Tabel V 4 Optimasi Surfaktan	30

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit	4
Gambar II.2 Struktur Adapalene	9
Gambar II.3 Proses Masuknya Obat di Stratum Corneum	10
Gambar II.4 Type SLN	13
Gambar II.5 Struktur Glyceryl Palmitostearate	16
Gambar V.1 Spektrum FT-IR	27
Gambar V.2 Spektrum FT-IR.....	28
Gambar V.3 Formula SLN Adapalene.....	32
Gambar V.4 Pengujian pH SLN Adapalene	34
Gambar V.5 Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas SLN Adapalene.....	36
Gambar V.6 Zeta Potensial	37
Gambar V.7Efficiency Entrapment.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 Certificate of Analysis Adapalene	45
LAMPIRAN 2 Certificate of Analysis Precirol® ATO-5	46
LAMPIRAN 3 Certificate of Analysis Apifil®	47
LAMPIRAN 4 pH SLN Adapalene	48
LAMPIRAN 5 Hasil Ukuran Partikel, Pdl, dan Zeta Potensial	49
LAMPIRAN 6 Kurva Kalibrasi Adapalene	50
LAMPIRAN 7 Efficiency Entrapment (%EE) SLN Adapalene	53
LAMPIRAN 8 Dokumentasi Penelitian	60

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticles</i>
NLC	<i>Nanoparticle Lipid Carrier</i>
SC	<i>Stratum Corneum</i>
EE	<i>Efficiency Entrapment</i>
FT-IR	<i>Fourier Transformed Infra-Red</i>
PdI	<i>Polydispersity Index</i>
mL	Milliliter
mV	Millivolt
pH	<i>Power of Hydrogen</i>
kDa	kilodalton
BAF	Bahan Aktif Farmasi
PAP	Precirol®ATO5- Adapalene-Plantacare®
PAT	Precirol®ATO5- Adapalene-Tegocare®
PAC	Precirol®ATO5- Adapalene-Cremophore®RH40
AAP	Apifil®- Adapalene-Plantacare®
AAT	Apifil®- Adapalene-Tegocare®
AAC	Apifil®- Adapalene-Cremophore®RH40

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Acne vulgaris atau yang biasa dikenal dengan istilah jerawat, adalah penyakit kulit radang kronis yang terjadi pada kebanyakan usia remaja, dimulai pada usia 12 tahun hingga 24 tahun. Jerawat biasanya terjadi pada bagian tubuh tertentu, diantaranya seperti pada wajah, leher, dada atas, punggung atas (Janani et al., 2019)

Menurut studi Global Burden of Disease, Jerawat adalah penyakit kulit nomor satu di Amerika Serikat. 85% dari populasi dipengaruhi oleh penyakit ini. dengan perkiraan 40 sampai 50 juta orang yang terkena (Chisholm-Burns, et al., 2016)

Penyebab pada jerawat ialah, *Propionibacterium acnes*. *Propionibacterium acnes* ini adalah bakteri yang berada di dalam unit pilosebaceous bakteri *Propionibacterium acnes*, tidak mengesampingkan kemungkinan bahwa organisme ini dapat menyebabkan terjadinya pembentukan microcomedo dan menyebabkan lesi Acne vulgaris (Levin, 2016). Empat mekanisme terjadinya jerawat yaitu, proliferasi dan diferensiasi abnormal keratinosit, peningkatan produksi sebum, hiperproliferasi *Propionibacterium acnes*, dan respons peradangan oleh antigen dan sitokin bakteri (Irby et al., 2008)

Pada tahap awal timbulnya jerawat, biasanya memiliki komedo, yang mana deskuamasi secara abnormal terjadi pada epitel folikel dan kanal pilosebaceous yang sebagian atau seluruhnya tersumbat dengan sel-sel keratin mati yang berlebihan. Akibatnya, drainase sebum ke permukaan kulit terhambat (Ramezanli et al., 2016)

Aplikasi obat dalam cairan, semipadat atau bentuk padat untuk mengobati penyakit kulit telah digunakan sejak awal. Pengobatan melalui rute Administrasi Topikal jelas memiliki keunggulan dibandingkan dengan rute administrasi lainnya, karena efek samping sistemik dapat dikurangi dibandingkan dengan rute administrasi oral maupun parenteral (Czajkowska-Kośnik et al., 2019) (Pardeike et al., 2009)

Adapun beberapa *factor* yang menghambat jalur pemberian secara oral adalah karena kelarutan obat yang rendah, penyerapan yang buruk, obat yang cepat dimetabolisme, fluktuasi tinggi dalam tingkat plasma obat, dan variabilitas karena efek makanan. Faktor-faktor inilah yang dapat menyebabkan hasil *in vivo* yang tidak dapat diterima, sehingga menyebabkan kegagalan pada sistem penghantaran obat secara oral (Mehnert

and Mader, 2001) Tujuan dibentuk sediaan topical yaitu untuk melokalisasikan molekul obat dengan mudah di kulit.

Adapun terapi yang digunakan untuk jerawat, salah satunya adalah golongan Retinoid. Retinoid adalah obat yang menargetkan proliferasi dan diferensiasi abnormal pada keratinosit dan juga memiliki efek antiinflamasi. Retinoid adalah turunan alami atau sintetik dari vitamin A yang merupakan agen komedolitik paling efektif. (Jain et al., 2016) adapalene mempunyai nilai ($pK_a=4.23$, dan $\log P=8.04$) (Ramezanli et al., 2016) sedikit photolabile dan lebih lipofilik memungkinkannya untuk menembus folikel dengan cepat (Kosmadaki and Katsambas, 2016) Adapalene telah banyak digunakan karena sifatnya dan mempunyai profil tolerabilitas yang menguntungkan ketika dibandingkan dengan retinoid topikal lainnya (Irby et al., 2008) Adapalene praktis tidak larut dalam media berair dan memiliki kelarutan yang rendah (Ramezanli et al., 2016) Karena sifatnya, maka dipilih system penghantaran topical yang berbasis nanopartikel untuk pengembangan baru sistem pengiriman terkontrol, untuk memasok pelepasan obat jangka Panjang, meningkatkan kepatuhan pasien. Nanopartikel lipid padat (SLN) adalah sistem yang menarik karena matriks solid yang menghindari burst release yang diperoleh pada formulasi topikal konvensional (Wissing and Müller, 2003) Nanopartikel memiliki karakteristik, seperti pelepasan molekul obat terkontrol dan peningkatan penetrasi melalui membran semipermeable dan kulit. Sistem penghantaran obat melalui Nanopartikel lipid, Seperti nanoemulsi, liposom, niosom, etosom, virosom, ufasom, vesosom memiliki kelebihan biokompatibilitas, tolerabilitas baik, berkurang toksisitas dan peningkatan bioavailabilitas obat larut air yang buruk. (Hanna et al., 2019)

Nanopartikel memiliki ukuran partikel rata-rata dalam kisaran submicron antara 50 dan 1000 nm. Semakin penting karena sifatnya yang unik, seperti luas permukaan yang besar, kapasitas pemuatan obat yang tinggi, pelepasan terkontrol. tindakan (cepat atau berkelanjutan), penargetan spesifik lokasi, dan peningkatan ketersediaan hayati untuk agen terapi apa pun. Komponen utama yang digunakan untuk persiapan SLN adalah lipid dan surfaktan. Lipid yang digunakan untuk persiapan SLN harus biokompatibel, biodegradable, dan padat pada suhu kamar. Surfaktan nonionik digunakan untuk, stabilitas SLNs (Dilip Patel, Roohi Kesharwani, 2015);(Mehnert and Mader, 2001); De La Torre dan De Pinho, 2015; (Jafar et al., 2015)

SLN menawarkan banyak keuntungan dibandingkan dengan pembawa tradisional lainnya seperti tolerabilitas yang baik, resiko rendah untuk toksisitas akut dan kronis, bioavailabilitas yang tinggi, penargetan khusus, pelepasan obat terkontrol, enkapsulasi dan perlindungan senyawa labil dari degradasi kimia, dapat diterima dalam skala besar, dan SLN telah digunakan untuk pengiriman obat terkontrol (Mehnert and Mader, 2001) melalui berbagai rute administrasi (M. Uner, G. Yener. 2007)

SLN adalah partikel terbuat dari kristal lipid padat dengan diameter rata-rata 50 ~ 1000 nm.(Huang et al., 2008) SLN memiliki beberapa karakteristik yang membuatnya menarik, termasuk kapasitas pemuatan aktif yang baik, kelayakan enkapsulasi zat hidrofilik dan hidrofobik dengan berbagai sifat fisikokimia dan farmakologis.

1.2 Rumusan masalah

1. Apakah lipid padat (Apifil®,Precirol®) dan surfaktan (Plantacare®,Tegocare®, Cremophore RH40®) yang digunakan dapat memenuhi persyaratan pembuatan SLN Adapalene
2. Apakah variasi konsentrasi dari lipid padat (Apifil®,Precirol®) dan surfaktan (Plantacare®,Tegocare®, Cremophore RH40®) yang digunakan akan menghasilkan formula SLN

1.3 Tujuan dan manfaat penelitian

1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Lipid padat (Apifil®,Precirol®) dan surfaktan (Plantacare®, Tegocare®, Cremophore RH40®) yang digunakan dengan berbagai variasi konsentrasi serta dapat menghasilkan formulasi SLN Adapalene

1.4 Hipotesis penelitian

1. Lipid padat (Apifil®,Precirol®) dan Surfaktan (Plantacare®,Tegocare®, Cremophore RH40®) yang digunakan dengan berbagai variasi konsentrasi dapat membentuk SLN Adapalene serta menghasilkan formula SLN Adapalene

1.5 Tempat dan waktu Penelitian

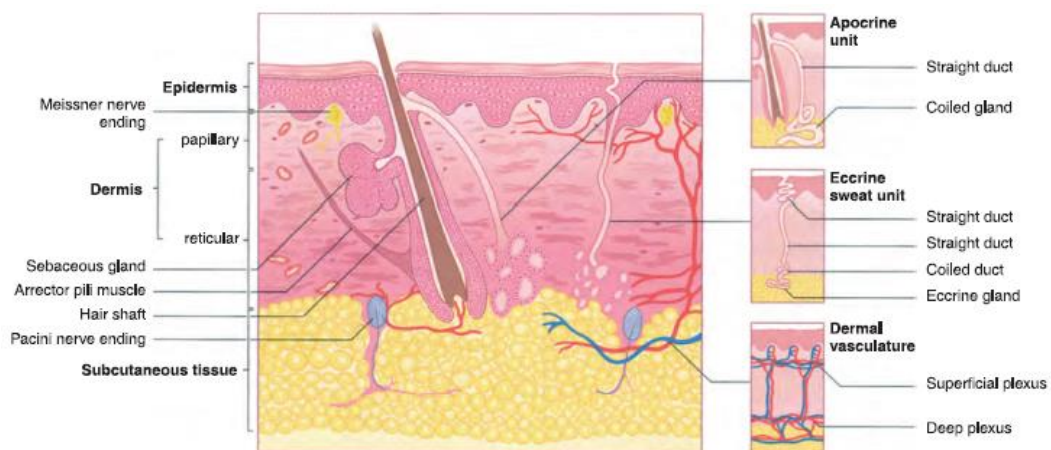
Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari sampai bulan Maret 2020 di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung, dan PT.DKSH Malvern, Indonesia

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kulit

Kulit adalah organ tubuh terbesar, yang diperhitungkan sekitar 15% dari total berat badan orang dewasa. Kulit melakukan banyak fungsi vital, termasuk perlindungan terhadap eksternal penyerang fisik, kimia, dan biologis, seperti serta mencegah kelebihan air yang hilang dari tubuh dan berperan dalam termoregulasi terus menerus, dengan selaput lendir yang melapisi permukaan tubuh, Kulit memainkan peran penting dalam regulasi suhu tubuh dengan mengendalikan pembuangan panas, yang dihasilkan dari proses metabolisme. Selain itu, penyerapan sinar ultraviolet dan infra merah radiasi oleh kulit mengurangi efeknya (Kolarsick et al., 2011; Souto dan Muller, 2008). (Kolarsick et al., 2011)

Kulit terbagi menjadi tiga lapisan, yaitu, epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis terutama terdiri dari keratinosit, dikelompokkan sesuai dengan mereka bentuk dan konten sitoplasma, yang, pada gilirannya, ditentukan oleh tahap masing-masing sitomorfofosis, dari stratum basale ke stratum corneum (SC). Itu adalah yang terluar lapisan, Stratum Corneum, yang bertanggung jawab atas fungsi pertahanan kulit (Casey, 2002; Kolarsick et al., 2011; Schafer-Korting et al., 2007). Sifat penghalang dari Stratum Corneum dapat dianggap berasal dari struktur makro dan mikro dari Stratum Corneum, organisasi matriks lipid, dan komposisi Stratum Corneum secara keseluruhan.



Gambar II.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

(Kolarsick et al., 2011)

II.1.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

II.1.1.1 Epidermis

Epidermis adalah lapisan epitel skuamosa berlapis yang tersusun terutama dari dua jenis sel: keratinosit dan sel structura. Keratinosit berbeda dari Bclear sel structura dengan memiliki jembatan interselular dan sejumlah besar sitoplasma yang dapat ternoda (Murphy, 1997). Epidermis menampung sejumlah sel lainnya seperti melanosit, sel Langerhans, dan Sel merkel, tetapi jenis sel keratinosit terdiri dari Sebagian besar sel. Epidermis umumnya adalah dibagi menjadi empat lapisan menurut morfologi keratinosit dan posisi saat mereka berdiferensiasi menjadi terangsang sel, termasuk lapisan sel basal (stratum germinativum), lapisan sel skuamosa (stratum spinosum), yang lapisan sel granular (stratum granulosum), dan yang cornified atau lapisan sel corneum (stratum corneum) (James et al., 2006; Murphy) (lihat Gambar II.1). Tiga lapisan bawah yang merupakan sel-sel epidermis yang hidup dan berinti kadang-kadang disebut sebagai stratum malpighii dan rete malpighii (Murphy). Epidermis adalah lapisan yang terus memperbarui dan memberi naik ke struktur turunan, seperti perangkat pilosebaceous, kuku, dan kelenjar keringat. Sel-sel basal epidermis menjalani siklus proliferasi yang menyediakan pembaruan epidermis luar. Epidermis bersifat dinamis jaringan di mana sel-sel secara konstan dalam struktur tidak sinkron, sebagai populasi sel individu yang berbeda tidak hanya satu sama lain tetapi juga melanosit dan sel Langerhans ketika mereka bergerak menuju permukaan kulit (Chu, 2008)

II.1.1.2. Dermis

Dermis ini mempunyai ketebalan sekitar 1 mm dan menghasilkan kolagen, memungkinkan kekuatan dan daya tahan untuk kulit. Pada Dermis, serat elastin memberikan elastisitas dan fleksibilitas pada kulit dan menjaga proteoglikan hidrasi kulit. Selain itu, reaksi inflamasi dimulai pada lapisan ini melalui makrofag dan sel mast berada di dermis. Pada lapisan ini juga terdapat: Folikel rambut, unit pilosebaceous, kelenjar apokrin dan endokrin. (Kahraman et al., 2019)

II.1.1.3. Hipodermis

Hipodermis (subkutan atau subkutis) ini Terdiri dari jaringan ikat yang longgar, pembuluh darah dan sel-sel lemak. Lapisan ini memiliki ketebalan 2-7 mm dan memiliki fungsi penting seperti menyimpan lipid, mengisolasi tubuh dan mengatur suhu tubuh. (Kahraman et al., 2019)

II.1.1.4 Stratum corneum

Mayoritas, Fungsi pertahanan epidermis berada di lapisan terluar, yaitu Stratum Corneum, dan karena inilah stratum corneum disebut juga sebagai pelindung kulit (Baroli, 2010)

Pada manusia, struktur makro Stratum Corneum, yang secara konvensional disebut juga dengan istilah “Bricks” and “mortar” models atau dengan istilah lain adalah model “bata” dan “mortar” yang mana, bata tersebut terhuyung-huyung (15–30%) corneocytes, dan mortar adalah sebuah matriks lipid yang mengelilinginya.

Stratum Corneum kira-kira terdiri dari 15 lapisan corneocytes yang Terinterdigitasi dan mempunyai (diameter 40mm; ketebalan 0,3-0,8 mm), Oleh karena itu, corneocytes membatasi jalur berliku yang diisi dengan matriks lipid, dan juga terhalang oleh corneodesmosomes utuh dan terdegradasi

Tindakan enzim ini sangat penting dipengaruhi oleh kadar air dalam jaringan. Kadar stratum korneum air yang rendah menghambat aktivitas enzimatik, menghasilkan deskuamasi abnormal. Jadi, pemeliharaan air pada stratum korneum sangat penting tidak hanya untuk sifat mekanik jaringan tetapi juga untuk deskuamasi teratur (Soma et al., 2005)

II.2 Jerawat

Acne vulgaris atau yang biasa dikenal dengan istilah jerawat, adalah penyakit kulit radang kronis yang terjadi pada kebanyakan usia remaja, dimulai pada usia 12 tahun hingga 24 tahun. Jerawat biasanya terjadi pada bagian tubuh tertentu, diantaranya seperti pada wajah, leher, dada atas, punggung atas (Janani et al., 2019)

Menurut studi Global Burden of Disease, Jerawat adalah penyakit kulit nomor satu di Amerika Serikat. 85% dari populasi dipengaruhi oleh penyakit ini. dengan perkiraan 40 sampai 50 juta orang yang terkena (Chisholm-Burns, et al., 2016)

Jerawat bisa diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahannya sebagai bentuk ringan, sedang dan berat dan dapat diklasifikasikan berdasarkan inflamasi dan non-inflamasi kondisi seperti komedo, komedo (kondisi non-inflamasi) dan papula, pustula, nodul dan, kista (suatu kondisi inflamasi). Banyak faktor yang bertanggung jawab atas terjadinya jerawat (Janani et al., 2019)

II.2.1 Klasifikasi Jerawat (Mahto, 2017);(Rulcová, 2006)

Berdasarkan jenisnya jerawat dapat dibedakan menjadi beberapa kategori yaitu :

- a. Komedo adalah lesi jerawat paling mendasar dan bisa berbentuk komedo terbuka (*blackheads*) atau komedo tertutup (*whiteheads*). *Komedo tertutup (whitehead) adalah folikel yang berukuran kecil yang isinya tidak terkena kulit permukaan, sedangkan Komedo terbuka (blackheads) adalah folikel kecil dengan bukaan melebar ke kulit. Hasil warna hitam merupakan oksidasi dari puing-puing di dalam folikel. komedo berkembang karena adanya interaksi yang kompleks antara oklusi saluran pilosebaceous akibat cornifikasi, peningkatan produksi sebum dan bakteri Propionibacterium acnes.*
- b. Papula yaitu jerawat yang berukuran kecil, biasanya merah, dan muncul pada permukaan kulit.
- c. Pustula yaitu jerawat yang hampir menyerupai papula tetapi memiliki kantong pusat nanah.
- d. Nodul dan kista yaitu merupakan pembengkakan yang lebih besar dan menyakitkan, serta mempunyai ukuran lebih dari 5 mm.

II.2.2Tingkat keparahan Jerawat (Mahto, 2017)

a. Ringan

Pada kondisi ini, terdapat komedo terbuka dan tertutup serta adanya sedikit lesi inflamasi.

b. Ringan/Sedang

Pada kondisi ini, terdapat komedo dengan sesekali peradangan papula dan pustula yang terbatas pada wajah.

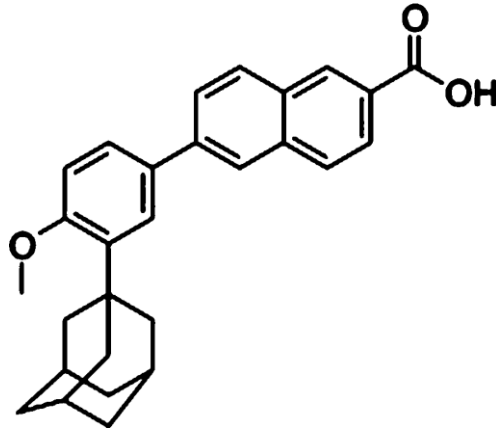
c. Sedang

Pada kondisi ini, terdapat komedo dengan ukuran yang kecil dan besar serta inflamasi papula dan pustula inflamasi serta jangkauannya lebih luas.

d. Berat

Pada kondisi ini terdapat komedo yang banyak dan lesi inflamasi dengan nodul dan kista yang cenderung bersatu pada wajah.

II.3 Adapalene



Gambar II 2 Struktur Adapalene

(Bhatia et al., 2013)

Adapalene (6-(3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl)-2-napthoic acid adalah analog sintetis dari retinol (vitamin A) yang digunakan untuk pengobatan jerawat. (Bhatia et al., 2013) Adapalene mempunyai nilai $pK_a = 4.23$ dan $\log P = 8.04$ (Ramezanli et al., 2016)

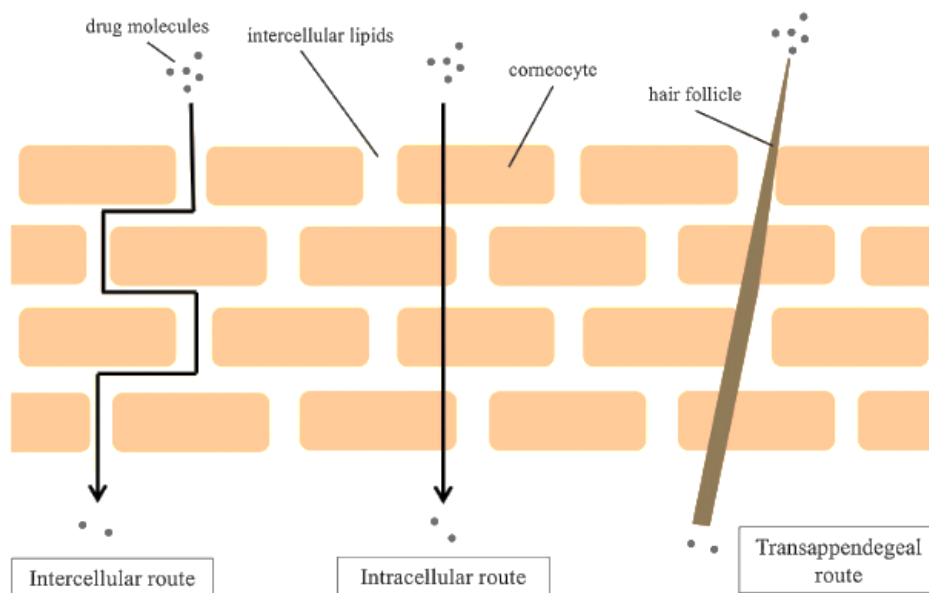
Adapalene adalah retinoid sintetis yang telah dikembangkan untuk pengobatan jerawat vulgaris. Adapalene mempunyai Karakteristik sedikit photolabile dan lebih lipofilik dapat memungkinkannya untuk menembus folikel dengan cepat. Dan juga, Adapalene menyebabkan lebih sedikit iritasi lokal pada kulit. (Kosmadaki and Katsambas, 2016)

Adapalene praktis tidak larut dalam media berair dan memiliki kelarutan yang rendah (Ramezanli et al., 2016)

II.4 Rute penetrasi obat

Pengobatan melalui rute Administrasi Topikal jelas memiliki keunggulan dibandingkan dengan rute administrasi lainnya, karena efek samping sistemik dapat dikurangi dibandingkan dengan rute administrasi oral maupun parenteral (Czajkowska-Kośnik et al., 2019) (Pardeike et al., 2009)

Adapun beberapa factor yang menghambat jalur pemberian secara oral adalah karena kelarutan obat yang rendah, penyerapan yang buruk, obat yang cepat dimetabolisme, fluktuasi tinggi dalam tingkat plasma obat, dan variabilitas karena efek makanan. Faktor-faktor inilah yang dapat menyebabkan hasil in vivo yang tidak dapat diterima, sehingga menyebabkan kegagalan pada sistem penghantaran obat secara oral (Mehnert and Mader, 2001) Tujuan dibentuk sediaan topical yaitu untuk melokalisasikan molekul obat dengan mudah di kulit.



Gambar II 3 Proses Masuknya Obat di Stratum Corneum

(Czajkowska-Kośnik et al., 2019)

Obat-obatan dapat menembus kulit melalui dua jalur, yaitu: transepidermal melintasi (*Stratum Corneum*) atau transappendageal. Jalur transepidermal adalah rute paling penting untuk penetrasi kulit. (Czajkowska-Kośnik et al., 2019)

Rute Pengiriman folikel memiliki peran yang penting untuk *in vivo* dalam penetrasi zat yang dioleskan, karena unit pilosebaceous lebih permeabel daripada corneocytes. Obat dapat mencapai dermis dengan memasukkan folikel, dan diikuti dengan melewati kelenjar sebaceous atau menembus ke epitel selubung folikel. Suplai darah yang kaya akan membantu penyerapan obat dan akibatnya obat dapat mencapai sirkulasi sistemik. (Dey et al., 2016)

Penyerapan obat secara perkutan, dapat dibagi menjadi tiga langkah (Shidhaye et al., 2008), yaitu:

1. Penetrasi, (*Penetration*) adalah pelepasan obat dari bentuk sediaan dan perjalanan obat ke lapisan luar kulit
2. Permeasi, (*Permeation*) adalah jalannya obat dari satu lapisan kulit ke kulit lainnya.
3. Resorpsi, adalah - penetrasi obat ke dalam sirkulasi sistemik yang melalui darah dan pembuluh getah bening di dalam dermis

II.5 Nanotechnology

Pada Beberapa tahun terakhir ini, nanopartikel sering kali digunakan dalam pembuatan produk farmasi dan menjadi trendsetter dalam pembuatan sediaan obat. Nanopartikel ini memiliki ukuran antara 1 dan 100 nm. (Wu et al., 2011)

II.6 Solid Lipid Nanoparticle (SLN)

Solid Lipid Nanoparticle atau SLN adalah partikel yang terbuat dari kristal lipid padat dengan diameter rata-rata 50 ~ 1000 nm (Huang et al., 2008)

SLN menawarkan banyak keuntungan dibandingkan dengan pembawa tradisional lainnya seperti tolerabilitas yang baik, resiko rendah untuk toksisitas akut dan kronis, bioavailabilitas yang tinggi, penargetan khusus, pelepasan obat terkontrol, enkapsulasi dan perlindungan senyawa labil dari degradasi kimia, dapat diterima dalam skala besar, dan SLN telah digunakan untuk pengiriman obat terkontrol (Mehnert and Mader, 2001) melalui berbagai rute administrasi (M. Uner, G. Yener. 2007) SLN memiliki beberapa karakteristik yang membuatnya menarik, termasuk kapasitas pemuatan aktif yang baik, kelayakan enkapsulasi zat hidrofilik dan hidrofobik dengan berbagai sifat fisikokimia dan farmakologis.

Komponen utama yang digunakan dalam pembuatan SLN adalah Lipid Padat dan surfaktan, lipid padat yang digunakan dalam pembuatan SLN harus biokompatibel, biodegradable, dan dapat memadat Kembali pada Suhu Ruang. Surfaktan yang digunakan dalam pembuatan SLN harus nonionic untuk kestabilan pada SLN. (Shukla et al., 2018)

SLN dapat bertindak sebagai kontrol pH dan efek osmotik, karena biasanya pada permukaan kulit menunjukkan pH yang sedikit asam berkisar antara (5.0~7.0) perubahan signifikan dalam pH dengan berbagai aplikasi formulasi apa pun dapat menyebabkan iritasi dan kemerahan pada kulit. pH yang sangat asam maupun basa akan bertindak sebagai agen deteriorasi (*kerusakan*). SLN dapat diformulasikan pada pH optimal kulit sehingga membuatnya optimal untuk aplikasi dermal. (Kaur et al., 2020) beberapa pertimbangan juga diberikan pada efek osmotik dari formulasi topikal. Perubahan isotenisitas dapat menyebabkan iritasi. NLC dan SLN menunjukkan isotenisitas yang luar biasa dan bagus efek osmotik mengikuti aplikasi pada kulit (Souto and Müller, 2008)

II.6.1 Type Solid Lipid Nanoparticle (SLN)

SLN secara luas diklasifikasikan menjadi tiga jenis, tergantung pada sifat dan jenis lipid, sifat kimia dan struktur obat, kelarutan bahan aktif dalam lipid, jenis dan konsentrasi surfaktan, suhu selama produksi, dan metode produksi yang digunakan.

1. Type I (*Homogeneous Matrix Model*)

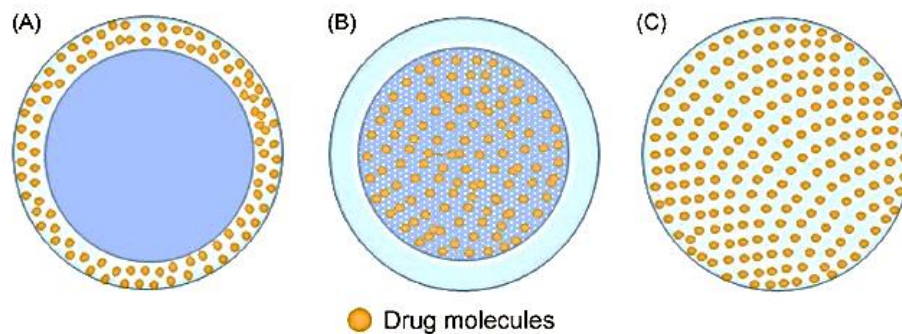
Pada SLN type 1, SLN ini disiapkan dengan metode homogenisasi dingin, solid obat didispersikan dalam lipid padat leleh, setelah pendinginan, lipid akan memadat dan akan terjadi kombinasi obat. Kompleks padat ini didasarkan pada state untuk menyediakan pendistribusian obat yang seragam di SLN.

2. Type II (*Drug-enriched shell model*)

Pada SLN type II SLN ini diproduksi dengan metode homogenisasi panas. Lipid meleleh dengan meningkatkan suhu sistem dan obat didispersikan dalam lelehan lipid. Selama pendinginan sistem nanoemulsi panas, lipid dipadatkan terlebih dahulu dan disimpan di lapisan luar cangkang. Lapisan luar cangkang ini terkonsentrasi menunjukkan efek meledak (*burst effect*) pada pelepasan obat.

3. Type III (*Drug-enriched Core model*)

Pada SLN type III, bahan aktif farmasi yang terkonsentrasi aktif di tengah-tengah SLN. Konsentrasi obat sangat tinggi dan hampir mencapai titik jenuhnya dalam lipid yang meleleh. Ketika lipid yang sangat pekat ini mendingin, kelarutan obat dalam lelehan lipid akan berkurang dan akan tersimpan menuju pembentukan inti yang diperkaya obat.



Gambar II.4 Type SLN

(A) Drug Enriched Shell Model (B) Drug Enriched Core Model (C) Homogeneous Matrix Model (Shah and Imran, n.d.)

II.6.2 Komponen Solid Lipid Nanoparticle (SLN)

1. Lipid Padat (Solid Lipid)

Komponen lipid adalah elemen penting dalam formulasi nanostructured lipid carrier. lipid, yang membentuk kisi kristal yang sangat teratur, meningkatkan pengusiran obat, meningkatkan stabilitas jangka panjang, dan kapasitas pemuatan yang lebih tinggi dan efisiensi enkapsulasi. (Sánchez-lópez et al., 2016)

Kombinasi berbagai senyawa kimia yang memiliki titik lebur lebih tinggi dari 40 ° C. Lipid padat seperti ini dapat ditoleransi dengan baik Contohnya adalah lilin lebah, carnauba wax, dynasan, precifac, stearic asam, Apifil, cutina CP 8 (Sharma and Baldi, 2018)

Persyaratan Lipid yang harus dipenuhi, (Tamjidi et al., 2013) yaitu:

- a. Fase lipid harus lebih stabil terhadap degradasi kimiawi seperti oksidasi dan lipolisis.
- b. Lipid harus dapat terurai secara hayati dan mampu menghasilkan partikel dalam skala nanometrik.
- c. Lipid harus memiliki profil toksikologi yang dapat diterima dan tidak menyebabkan produksi residu beracun selama persiapan SLN

2. Surfaktan (*Surfactants*)

Surfaktan merupakan komponen yang teradsorpsi pada antarmuka dan mengurangi tegangan antarmuka. Pada konsentrasi rendah, surfaktan teradsorpsi pada system antarmuka. Surfaktan mengurangi energi bebas antarmuka dan mengurangi tegangan permukaan. Pemilihan surfaktan berdasarkan pada sejumlah faktor, seperti rute pemberian, nilai HLB surfaktan. (Sharma and Baldi, 2018)

Konsetrasi yang stabil dari surfaktan adalah 0,5% - 5%. (Campos et al., 2020)

II.6.3 Metode Pembuatan *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN)

SLN disusun dari berbagai metode, seperti yang dibahas lebih lanjut (Shukla et al., 2018)

a. *High-Pressure Homogenization* (HPH)

Homogenisasi tekanan tinggi adalah teknik yang digunakan pada tekanan tinggi berkisar antara (100-2000 bar) yang diterapkan untuk produksi SLN. Dalam teknik ini, fluida berakselerasi dengan kecepatan sangat tinggi, misalnya lebih dari 1000 Km/jam. Disebabkan oleh tekanan dan kecepatan tinggi, partikel masuk ke kisaran ukuran submikron. melalui dua pendekatan, yaitu homogenisasi dingin dan panas, yang diterapkan pada prinsip yang sama, yaitu, pencampuran bahan aktif dengan lipid leleh.

b. *Hot Homogenization* (Homogenisasi Panas)

Pada tekhnik homogenisasi panas ini, dilakukan pada suhu yang lebih tinggi dari titik leleh lipid. Prinsip dari teknik ini adalah, ketika suhu sistem meningkat, ukuran gumpalan partikel lipid berkurang karena viskositas yang

rendah. obat yang tidak stabil terhadap panas tidak dapat disiapkan dengan metode homogenisasi panas ini karena obat akan dengan mudah dihancurkan pada suhu tinggi.

c. *Cold High-Pressure Homogenization (Homogenisasi dingin)*

Pada teknik omogenisasi dingin, bahan aktif obat dan lipid yang peka terhadap panas dapat disiapkan dengan teknik homogenisasi dingin ini. Tujuannya untuk mengatasi masalah pada homogenisasi panas. Pada teknik ini obat yang mengandung lemak didinginkan dan ditumbuk menjadi mikropartikel lemak. lipid didispersikan dalam larutan surfaktan dingin untuk menghasilkan presuspensi. Presuspensi ini dihomogenisasi pada suhu kamar atau di bawah suhu kamar dan gaya gravitasi ini dapat memecah partikel mikro lipid menjadi SLN.

d. *Ultrasonication (Homogenisasi Kecepatan Tinggi)*

Pada metode ini, yang digunakan adalah alat Sonikator Probe atau sonikator bath yang digunakan dalam persiapan SLN. Gelombang energi diperlukan untuk pemecahan campuran obat lipid menjadi rentang nanosized.

II.6.4 Karakteristik *Solid Lipid Nanoparticles (SLN)*

Nanopartikel disiapkan, kemudian dievaluasi karakteristiknya, meliputi ukuran, bentuk, jebakan obat di dalam SLN, dan profil pelepasan obat dari SLN.

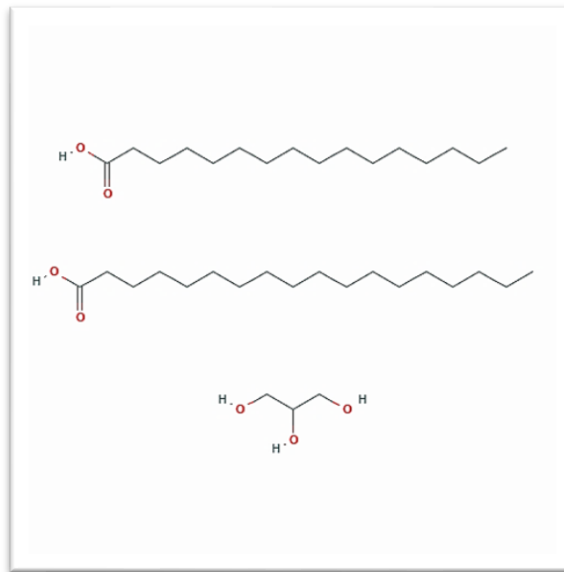
a. **Ukuran partikel, Indeks Polidispersitas, dan Zeta Potensial** menggunakan Instrument (ZetaSizer Nano-ZS; Malvern Instruments Ltd., United Kingdom) yang digunakan untuk mengukur Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Zeta Potensial. Semua percobaan diukur sebanyak tiga kali (Daneshmand et al., 2018)

b. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)*

Fourier Transform Infrared Spectroscopy, digunakan untuk mengetahui interaksi antara obat dan eksipien (Waghule et al., 2019) dan juga untuk mengetahui kompatibilitas antara bahan yang digunakan.

II.7 Preformulasi Eksipien

II.7.1 Precirol® (*Glyceryl Palmitostearate*)



Gambar II 5 Struktur *Glyceryl Palmitostearate*
(National Center for Biotechnology Information, 2019)

Precirol® atau glyceryl palmito-stearate dapat digunakan sebagai basa gliserida untuk persiapan bentuk sediaan (*Sustained release*) (Hamdani et al., 2003) dan juga mempunyai titik leleh berkisar antara 52-55°C (Rowe et al., n.d.)

Glyceryl Palmitostearate dapat dipengaruhi oleh suhu, pada penelitian (Hamdani et al., 2003) membandingkan precirol® dengan materi yang murni, setelah dilakukan melalui proses peleburan dan dipadatkan kembali, serta pada penyimpanan yang dilakukan pada suhu 40°C terdapat perbedaan pada titik lelehnya. Hal ini menjelaskan bahwa stabilitas sistem yang mengandung *Glyceryl Palmitostearate* perlu diperhatikan dari komponen penstabil yang ditambahkan.

II.7.2 Apifil® (*PEG-8 Beeswax*)

Apifil® atau (*PEG- 8 beeswax*) secara alami, dapat diperoleh dari sekresi alami lebah (*Apis mellifera* Linne '(Fam. Apidae) yang terdiri dari 70-75% dari campuran berbagai ester alkohol monohydric rantai lurus dengan rantai karbon bernomor genap dari C24 ke C36 yang diesterifikasi dengan asam rantai lurus. Lilin kuning juga digunakan dalam dunia farmasi, yang mana pada konsentrasi 5-20%, digunakan untuk pembuatan bahan salep dan krim. Lilin kuning juga digunakan dalam emulsi karena

memungkinkan air untuk masuk ke dalam emulsi air dalam minyak. Lilin kuning ini mempunyai Titik lebur: 61-65,8°C dan memiliki kelarutan, yaitu larut dalam kloroform, eter, minyak tetap, minyak atsiri, dan karbon disulfida hangat; sedikit larut dalam etanol (95%); praktis tidak larut dalam air. (Rowe et al., n.d.)

II.7.3 Tegocare® (*Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate*)

Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate atau yang lebih dikenal dengan nama Tegocare® ini memiliki karakter bentuk berupa pellet berwarna kuning cerah dan memiliki nilai HLB 12. yang termasuk golongan surfaktan nonionic. dan juga sesuai untuk pembuatan emulsi tipe minyak dalam air, krim serta dalam pembuatan lotion dan bisa membentuk emulsi yang stabil dengan semua minyak dan lemak yang umum digunakan untuk perawatan kulit, dan juga memiliki stabilitas terhadap panas serta dalam kondisi beku.

II.7.4 Plantacare® (*Lauryl Glucoside*)

Plantacare® (*Lauryl Glucoside*) mempunyai bentuk berupa cairan kental berwarna putih dan praktis tidak berbau. Plantacare termasuk surfaktan nonionic dengan kapasitas berbusa baik dan kompatibilitas dermatologis yang baik. Oleh karena itu cocok untuk digunakan sebagai surfaktan dasar atau co-surfaktan dalam pembuatan sediaan kosmetik

II.7.5 Cremophore RH 40® (*Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil*)

Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil atau yang lebih dikenal dengan nama Cremophore RH 40® ini mempunyai fungsi sebagai zat peng-emulsi (*Emulsifying agent*), zat pelarut (*solubilizing agent*) dan zat pembasah (*wetting agent*). minyak jarak sebagian besar tidak terpengaruh oleh garam yang menyebabkan kekerasan dalam air. *Cremophore RH 40* digunakan untuk memperpanjang waktu disolusi. (Rowe et al., n.d.)

Cremophore RH 40® ini mempunyai wujud berupa Cairan kental atau pasta lunak dengan sedikit bau dalam larutan air, hampir hambar, yang mempunyai nilai HLB 14-16, serta memiliki titik leleh 30°C. (Rowe et al., n.d.)