

PENGEMBANGAN FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN) ADAPALEN DENGAN LIPID PADAT *GLYCERYL PALMITOSTEARATE* (PRECIROL®A05) DAN *SURFAKTAN LAURYL GLUCOSIDE* (PLANTACARE®)

Laporan Tugas Akhir

**Shafira Aghnia NDP
12161034**



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

LEMBAR PENGESAHAN

PENGEMBANGAN FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN) ADAPALEN DENGAN LIPID PADAT *GLYCERYL PALMITOSTEARATE* (PRECIROL®A05) DAN *SURFAKTAN LAURYL GLUCOSIDE* (PLANTACARE®)

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Shafira Aghnia NDP
12161034

Bandung, Agustus 2020

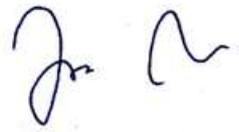
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(apt. Garnadi Jafar, M.Si.)

Pembimbing Serta,



(Ira Adiyati Rum, M.Si.)

ABSTRAK

PENGEMBANGAN FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN) ADAPALEN DENGAN LIPID PADAT *GLYCERYL PALMITOSTEARATE* (PRECIROL®ATO5) DAN SURFAKTAN *LAURYL GLUCOSIDE* (PLANTACARE®)

Oleh :

Shafira Aghnia NDP

12161034

Latar Belakang: Penggunaan antibiotik sebagai obat antijerawat banyak menimbulkan kasus resistensi. Adapalen merupakan obat antijerawat golongan ketiga retinoid yang memiliki karakter khusus sehingga dalam formulasinya membutuhkan pembawa yang sesuai. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) merupakan sistem penghantar obat berbasis lipid generasi pertama yang dapat meningkatkan konformasinya selama waktu penyimpanan. **Tujuan:** Mengembangkan formula SLN Adapalen menggunakan lipid padat *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5) dan surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®) yang disertai karakterisasi dan evaluasi. **Metode:** Homogenisasi panas disertai sonikasi *probe*. **Hasil:** SLN Adapalen yang dibentuk dari lipid padat dengan konsentrasi 2%, 3%, 4%, 5% dan 6% memiliki ukuran partikel <500 nm dengan rentang PDI $0,43 \pm 0,04 - 0,60 \pm 0,09$, ZP $-27,43 \pm 0,68 - -32,60 \pm 0,53$ dan nilai efisiensi penjerapan 98,48 – 98,92%. **Kesimpulan:** Precirol® ATO5 dan Plantacare® dapat digunakan sebagai matriks dalam pembuatan SLN Adapalen dengan ukuran partikel $230,43 \pm 2,84 - 383,67 \pm 4,31$ nm, indeks polidispersitas $0,43 \pm 0,04 - 0,60 \pm 0,09$, zeta potensial $-27,43 \pm 0,68 - -32,6 \pm 0,53$ mV, efisiensi penjerapan 98,48 – 98,92% dan nilai pH $6,63 \pm 0,04 - 7,44 \pm 0,03$.

Kata Kunci: *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN), Adapalen, Precirol® ATO5, Plantacare®, Homogenisasi Panas, Sonikasi *Probe*

ABSTRACT

FORMULA DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF ADAPALENE SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) WITH SOLID LIPID GLYCERYL PALMITOSTEARATE (PRECIROL®ATO5) AND SURFACTANT LAURYL GLUCOSIDE (PLANTACARE®)

By :

Shafira Aghnia NDP

12161034

Background: The use of antibiotics as anti-acne drugs cause many cases of resistance. Adapalene is a third generation retinoid anti-acne drug that has a special character so that in its formulation it requires an appropriate carrier. Solid Lipid Nanoparticle (SLN) is a first-generation lipid-based drug delivery system that can improve its conformation during storage time. **Purpose:** Developing the Adapalene SLN formula using Glyceryl Palmitostearate (Precirol® ATO5) solid lipid and Lauryl Glucoside (Plantacare®) surfactant along with its characterization and evaluation. **Method:** Hot homogenization with probe sonication. **Results:** Adapalene SLN formed from solid lipids with concentrations of 2%, 3%, 4%, 5% and 6% had particle sizes <500 nm with PdI in range of 0.43 ± 0.04 - 0.60 ± 0.09 , ZP -27.43 ± 0.68 - -32.60 ± 0.53 and entrapment efficiency value of 98,48 – 98,92%. **Conclusion:** Precirol® ATO5 and Plantacare® can be used as a matrix of SLN Adapalene with a particle size of 230.43 ± 2.84 - 383.67 ± 4.31 nm, polydispersity index of 0.43 ± 0.04 - $0.60 \pm 0, 09$, zeta potential is -27.43 ± 0.68 - -32.6 ± 0.53 mV, entrapment efficiency is 98.48 - 98.92% and the pH value is 6.63 ± 0.04 - $7.44 \pm 0, 03$.

Keywords: Solid Lipid Nanoparticle (SLN), Adapalene, Precirol® ATO5, Plantacare®, Hot Homogenization, Probe Sonication

KATA PENGANTAR

Dengan menyebut nama Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, penulis panjatkan puji dan syukur atas kehadiran-Nya, karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini yang berjudul “Pengembangan Formula dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Adapalen dengan Lipid Padat *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5) dan Surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®)”, dengan baik dan lancar serta tepat pada waktunya, walaupun sedang dalam keadaan pandemi.

Skripsi ini disusun guna memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Universitas Bhakti Kencana Bandung. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa terwujudnya Skripsi ini berkat adanya bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak apt. Garnadi Jafar, M.Si. selaku Pembimbing I yang telah membantu penulis dalam penyusunan Skripsi ini.
2. Ibu Ira Adiyati Rum, M.Si. selaku Pembimbing II yang telah membantu penulis dalam penyusunan serta menjadi pendengar dan penasihat yang baik dalam penyelesaian Skripsi ini.
3. Keluarga, khususnya kedua orang tua yang selalu mendoakan, memberikan dukungan dan nasihat, serta selalu percaya pada kemampuan penulis.
4. Seluruh rekan-rekan seperjuangan Program Studi Strata Satu Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana angkatan 2016, terutama rekan-rekan satu kelas FA5 dan rekan se-per-Nano-an (*Nanotechnology Group*) yang telah bersabar dan saling membantu dalam penyusunan Skripsi ini.
5. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dan masukan hingga terselesaikannya Skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa Skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran dari pembaca untuk kesempurnaan tulisan ini.

Penulis

Shafira Aghnia NDP

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar belakang	1
I.2. Rumusan masalah	3
I.3. Tujuan dan manfaat penelitian	3
I.4. Hipotesis penelitian	3
I.5. Tempat dan Waktu Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1. Kulit	5
II.1.1. Anatomi Fisiologi Kulit	5
II.1.2. Kulit Sebagai Tempat Pengiriman Partikel	6
II.1.3. Absorpsi Obat Melalui Kulit	7
II.2. Jerawat	8
II.2.1. Prevalensi Jerawat	8
II.2.2. Patogenesis Jerawat	8
II.2.3. Klasifikasi	9
II.3. Nanoteknologi	10
II.3.1. Solid Lipid Nanoparticle (SLN)	10
II.3.2. Formula Solid Lipid Nanoparticle	11
II.3.3. Metode Pembuatan Solid Lipid Nanoparticle	13
II.3.4. Penetrasi Solid Lipid Nanoparticle (SLN)	16
II.3.5. Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticle	17
II.4. Adapalen	19
II.5. Precirol® ATO5	20
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	21
BAB IV. ALAT DAN BAHAN	22
IV.1. Alat	22

IV.2. Bahan	22
BAB V. PROSEDUR PENELITIAN	23
V.1. Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan	23
V.2. Uji Pendahuluan.....	23
V.2.1. Pengujian Fourier Transform-Infra Red (FT-IR)	23
V.2.2. Penentuan Daya Larut Adapalen dan Solidifikasi Lipid	23
V.2.3. Penentuan Daya Larut Surfaktan	23
V.3. Formulasi SLN	24
V.3.1. Pembuatan SLN.....	24
V.3.2. Evaluasi dan Karakterisasi SLN Adapalen	25
BAB VI. HASIL DAN PEMBAHASAN	26
VI.1. Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan	26
VI.2. Uji Pendahuluan	27
VI.2.1. Pengujian Fourier Transform-Infra Red (FT-IR)	27
VI.2.2. Uji Kelarutan Adapalen dan Solidifikasi Lipid	28
VI.2.3. Uji Kelarutan Surfaktan	29
VI.3. Formulasi SLN.....	29
VI.3.1. Pembuatan SLN Adapalen.....	29
VI.3.2. Evaluasi dan Karakterisasi SLN Adapalen.....	31
BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN	35
VII.1. Kesimpulan.....	35
VII.2. Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	39

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Lipid dalam formulasi SLN.....	12
Tabel 5.1 Formula basis SLN Adapalen.....	24
Tabel 6.1. Pemeriksaan kualitatif Adapalen.....	26
Tabel 6.2. Pemeriksaan kualitatif Precirol® ATO5	27
Tabel 6.3. Penentuan daya larut Adapalen terhadap lipid	28
Tabel 6.4. Penentuan daya larut surfaktan.....	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi kulit.....	5
Gambar 2.2. Lapisan epidermis.....	6
Gambar 2.3. Skema jalur penetrasi nanopartikel.....	7
Gambar 2.4. Skema masuknya obat melalui stratum korneum	8
Gambar 2.5. Tipe-tipe SLN (A) <i>drug-enriched shell model</i> (B) <i>drug-enriched core model</i> (C) <i>drug molecularly dispersed</i>	11
Gambar 2.6. Teknik homogenisasi	14
Gambar 2.7. Teknik ultrasonikasi	14
Gambar 2.8. <i>Emulsification-diffusion technique</i>	15
Gambar 2.9. <i>Double emulsion-based method</i>	16
Gambar 2.10. Mekanisme penetrasi	16
Gambar 2.11. Struktur kimia Adapalen.....	19
Gambar 2.12. Struktur kimia Precirol® ATO5	20
Gambar 6.1. Spektrum FT-IR Adapalen (A), Precirol® ATO5 (B), Campuran Adapalen dan Precirol® ATO5 (C)	27
Gambar 6.2. Sediaan SLN Adapalen.....	30
Gambar 6.3. Diagram ukuran partikel dan PdI SLN Adapalen.....	31
Gambar 6.4. Diagram zeta potensial SLN Adapalen	32
Gambar 6.5. Diagram efisiensi penjerapan SLN Adapalen	33
Gambar 6.6. Kurva pengukuran pH SLN Adapalen.....	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Certificate of Analysis</i> Adapalen	39
Lampiran 2 <i>Certificate of Analysis</i> Precirol® ATO5	40
Lampiran 3 Karakter SLN Adapalen.....	41
Lampiran 4 Kurva Kalibrasi Adapalen.....	42
Lampiran 5 Perhitungan %EE SLN Adapalen	45
Lampiran 6 Pengukuran pH.....	47
Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian	48

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticle</i>
EE	<i>Entrapment Efficiency</i>
PCS	<i>Photon Correlation Spectroscopy</i>
LD	<i>Laser Diffraction</i>
DLS	<i>Dynamic Laser Scattering</i>
X-RD	<i>X-Ray Diffraction</i>
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
FT-IR	<i>Fourier Transformed-Infra Red</i>
PdI	<i>Polidispersity Index</i>
ZP	<i>Zeta Potensial</i>
CoA	<i>Certificate of Analysis</i>
pH	<i>Power of Hydrogen</i>
HOPE	<i>Handbook of Pharmaceutical Excipient</i>
PAP	Precirol® ATO5-Adapalen-Plantacare®
H1	Hari ke-1
H7	Hari ke-7

BAB I. PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang

Salah satu masalah kerusakan kulit yang mengganggu penampilan adalah jerawat (Dinar dkk., 2016). Jerawat merupakan kondisi terjadinya inflamasi pilosebaceus yang terdiri atas berbagai kelainan kulit diantaranya komedo, papul, pustul, nodul, dan jaringan parut (Sibero dkk., 2019). Sekitar 85% jerawat terjadi pada remaja (usia 12-24 tahun), dan tidak jarang ditemukan pada orang dewasa (Leung dkk., 2018). Penyebab pasti jerawat belum diketahui, namun sejumlah faktor diyakini berkontribusi terhadap tumbuhnya jerawat, diantaranya hipersekresi sebum, hiperkeratinisasi, koloni *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) dan inflamasi (Latter dkk., 2019).

Terapi lini pertama untuk penatalaksanaan jerawat ringan sampai sedang biasanya digunakan pengobatan topikal seperti krim dan salep (Bayhan dkk., 2016). Salah satu obat yang digunakan untuk mengatasi jerawat adalah antibiotik, namun penggunaan antibiotik yang tidak teratur dan dalam jangka waktu panjang dapat menimbulkan resistensi yang membuat pengobatan tersebut kurang efektif (Madelina dan Sulistyaningsih, 2018). Selain itu, pada sediaan konvensional topikal seperti krim dan salep, kurang memberikan hasil yang maksimal karena ukuran partikel zat aktif yang terlalu besar sehingga tingkat permeasi kulit menurun dan efek terapeutik obat menjadi rendah (Chi, 2015).

Menurut Madelina dan Sulistyaningsih (2018), tingkat resistensi Eritromisin dan Klindamisin berkisar antara 45%-91% sedangkan pada antibiotik Tetrasiklin terjadi peningkatan dari 5% menjadi 26,4% di berbagai negara di Eropa, sedangkan hasil penelitian di Indonesia resistensi *P.acnes* terhadap antibiotik Tetrasiklin, Eritromisin dan Klindamisin secara berturut-turut adalah 12,9%, 45,2%, dan 61,3%. Maka dari itu untuk memberikan hasil pengobatan yang optimal, digunakan obat non-antibiotik. Solusi pengobatan jerawat menurut Kandekar dkk. (2017), adalah Adapalen.

Adapalen termasuk golongan ketiga retinoid yang digunakan dalam pengobatan topikal jerawat ringan sampai sedang (Kandekar dkk., 2017). Hasil penelitian Shirolikar dkk. (2018), yang dilakukan selama 9 minggu, diketahui bahwa gel Adapalen 0,1% dapat mengurangi lesi inflamasi sebesar 69,98% dan komedo (non inflamasi) sebesar 56,60%.

Adapalene bersifat sangat lipofilik (Log P 8,11), praktis tidak larut dalam air (<4 ng ml⁻¹) dan memiliki titik lebur 326°C (Kandekar dkk., 2017; Nadal dkk., 2019). Meskipun penggunaan topikal dari sediaan semi padat Adapalene dapat ditoleransi lebih baik daripada retinoid generasi pertama, Adapalene tetap memberikan efek samping yang dapat mempengaruhi kepatuhan pasien diantaranya eritema, kulit kering dan gatal-gatal (Kandekar dkk., 2017). Maka dari itu, dalam formulasinya membutuhkan pembawa yang sesuai.

Nanopartikel lipid adalah sistem pengiriman yang efektif untuk obat-obatan yang kurang larut dalam air dengan rentang ukuran 10-1000 nm (Noh dkk., 2016). Generasi pertama dari nanopartikel lipid adalah *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) yang memiliki beberapa kelebihan diantaranya toksisitas yang rendah, *loading capacity* dan tingkat penetrasi yang tinggi (Souto dkk., 2020). Hasil penelitian Deshkar dkk., (2018), menyatakan bahwa tingkat permeasi Dapsone yang dienkapsulasi dalam SLN lebih tinggi yaitu 312,7 µg/cm² dibandingkan gel konvensional 179,8 µg/cm². Penelitian Sohrab dkk., (2019), juga menunjukkan bahwa tingkat penetrasi Metformin-SLN empat kali lebih tinggi daripada Metformin dalam bentuk sediaan gel.

SLN terdiri dari lipid padat dengan konsentrasi 0,1-30% (b/b) (Dzulhi dkk., 2018). Salah satu lipid padat yang digunakan dalam formulasi SLN adalah *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5). Menurut penelitian Nazemiyeh dkk., (2016), menyatakan bahwa pada konsentrasi lipid 0,75% nilai ukuran partikel dan indeks polidispersitas dari Precirol® ATO5 umumnya lebih kecil bila dibandingkan dengan SLN yang menggunakan Compritol® 888 ATO sebagai lipid padat yang memberikan nilai ukuran partikel 124 nm dan 162 nm dengan indeks polidispersitas 0,382 dan 0,832, selain unggul dalam ukuran partikel dan indeks polidispersitas, Precirol® ATO5 juga unggul dalam nilai efisiensi enkapsulasi yaitu 98,4% dibandingkan dengan Compritol® 888 ATO yaitu 93,1%. Penelitian El-Housiny dkk., (2018), juga mengungkapkan bahwa formulasi Flukonazol-SLN yang dibuat dengan Compritol® 888 ATO dengan konsentrasi 10% sebagai matriks lipid menghasilkan ukuran partikel yang lebih besar yaitu 307 nm dibandingkan dengan SLN yang dibentuk dengan Precirol® ATO5 pada konsentrasi yang sama yaitu 292 nm, hal ini terkait dengan titik leleh lipid, karena Compritol® 888 ATO memiliki titik leleh yang lebih tinggi dibandingkan dengan Precirol® ATO5 yang menyebabkan penundaan kristalisasi lipid sehingga terjadi pertumbuhan partikel.

Selain lipid padat, SLN juga terbentuk dari surfaktan dan air dengan konsentrasi surfaktan 0,5-5% (b/b) (Dzulhi dkk., 2018). Salah satu surfaktan yang biasa digunakan dalam Nanopartikel lipid adalah *Lauryl Glucoside* (Plantacare®). Menurut penelitian Jafar dkk., (2015), nilai ukuran partikel SLN yang dibentuk oleh surfaktan Plantacare® 1% lebih kecil daripada SLN yang dibentuk oleh surfaktan Tegocare®, dengan masing-masing nilai ukuran partikel yaitu 113,5 nm dan 129,9 nm.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka SLN diharapkan dapat meningkatkan performa Adapalen dengan memperbaiki stabilitasnya.

I.2. Rumusan masalah

1. Apakah lipid padat *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5) dan surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®) dapat membentuk SLN Adapalen.
2. Apakah SLN Adapalen yang dibuat dengan lipid padat *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5) dan surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®) memiliki hasil karakterisasi yang baik.

I.3. Tujuan dan manfaat penelitian

Mengembangkan formula dan mengkarakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Adapalen yang dibuat dengan lipid padat *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5) dalam berbagai konsentrasi dan surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®).

I.4. Hipotesis penelitian

1. Lipid padat *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5) dan surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®) dapat membentuk SLN Adapalen.
2. SLN Adapalen yang dibuat dengan lipid padat *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5) dan surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®) memiliki hasil karakterisasi yang baik.

I.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.

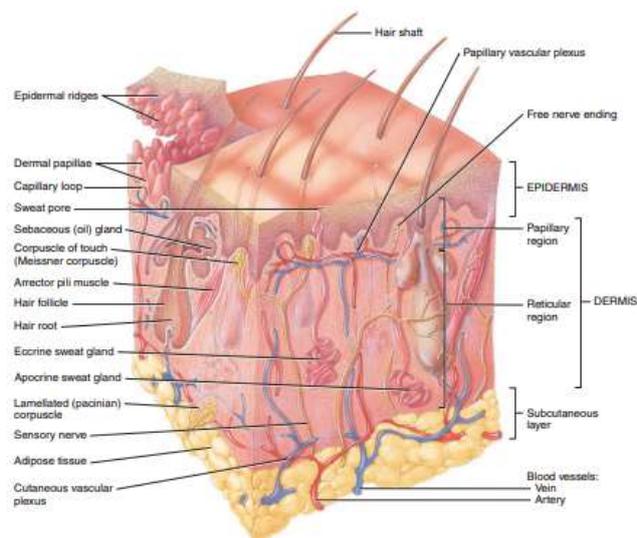
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Kulit

Kulit adalah organ yang paling luas pada tubuh, 15% berat total tubuh orang dewasa adalah kulit serta terdiri dari sel-sel dan struktur terspesialisasi. Kulit mempunyai sejumlah aksi penting, diantaranya melindungi seseorang terhadap serangan fisik, kimiawi dan biologis dari luar, juga mencegah terjadinya kehilangan air secara berlebih, dan memiliki peran terhadap termoregulasi (John Wiley dan Sons, 2017).

II.1.1. Anatomi Fisiologi Kulit

Kulit terhubung dengan membran mukosa yang melapisi permukaan tubuh (John Wiley dan Sons, 2017).

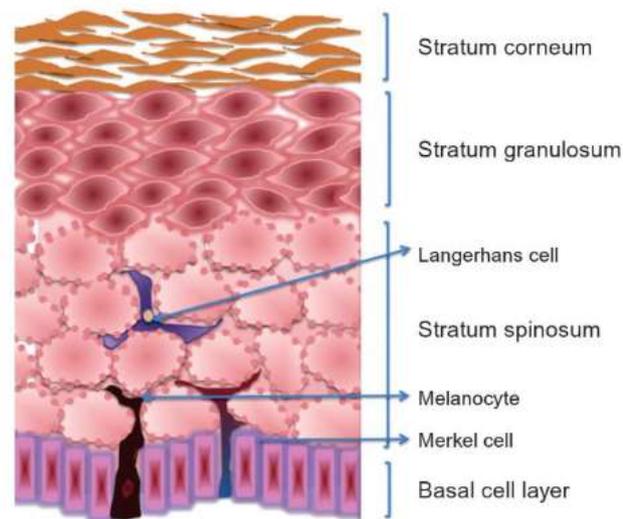


Gambar 2.1. Anatomi kulit (Tortora, 2006)

Kulit tersusun atas tiga lapis:

- epidermis
- dermis
- jaringan subkutan (hipodermis)

Epidermis merupakan lapisan yang lebih tipis dan lebih superfisial pada kulit dan paling banyak tersusun dari keratinosit. Sel-sel ini menghasilkan keratin yang merupakan protein fibrosa untuk membantu melindungi epidermis. Lapisan epidermis terdiri dari lima sub-lapisan diantaranya stratum korneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basale (John Wiley dan Sons, 2017).



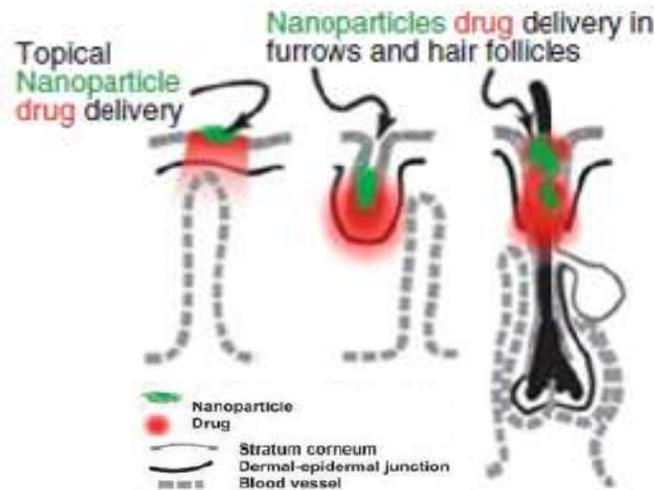
Gambar 2.2. Lapisan epidermis
(Maibach dan Honari, 2014)

Dermis merupakan lapisan kulit yang tersusun dari jaringan ikat, pembuluh darah, saraf, kelenjar dan folikel rambut, kolagen, dan serat elastis yang membantu menjadikan kulit kuat dan elastis (John Wiley dan Sons, 2017).

Jaringan subkutan atau hipodermis merupakan lapisan kulit yang paling dalam. Jaringan ini mempunyai jalur pertahanan penting yang terdiri dari lapisan insulatif lemak dan pembuluh darah, yang berfungsi melindungi organ tubuh dan tulang serta mempertahankan suhu tubuh (John Wiley dan Sons, 2017).

II.1.2. Kulit Sebagai Tempat Pengiriman Partikel

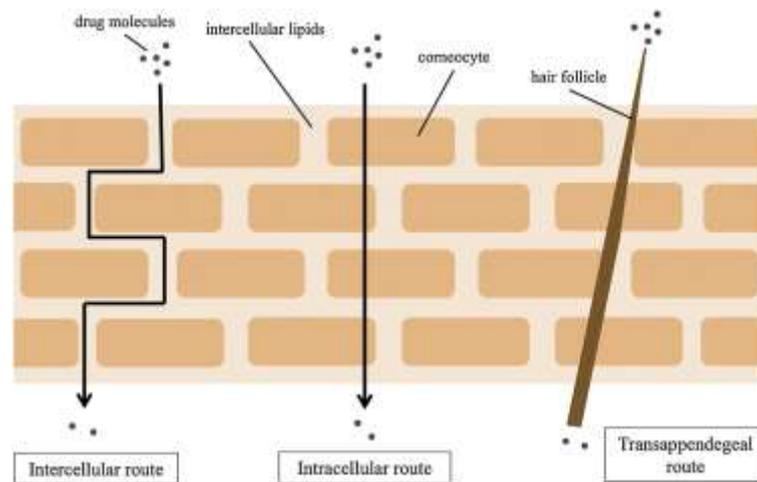
Pengiriman obat melalui kulit dapat digolongkan ke dalam rute topikal dan transdermal. Zat aktif pada rute topikal dimaksudkan untuk bekerja secara lokal, sedangkan rute transdermal bertujuan untuk pengiriman sistemik. Keuntungan yang diperoleh dari pengiriman obat melalui kulit adalah melewati *first pass metabolism*, menghindari efek samping terkait dengan obat yang diberikan secara oral, penghilangan obat secara mudah apabila terjadi overdosis, pelepasan obat berkelanjutan dan terkait dengan kepatuhan pasien. (Abladkk, 2016).



Gambar 2.3. Skema jalur penetrasi nanopartikel
(Abl dkk, 2016)

II.1.3. Absorpsi Obat Melalui Kulit

Obat dapat menembus kulit melewati dua rute: transepidermal (melewati SC) dan transappendageal. Rute transepidermal dibagi menjadi intra dan interseluler, rute ini merupakan rute penting untuk penetrasi obat. Rute interseluler memungkinkan obat masuk melalui matriks lipid secara eksklusif (Maibach dan Honari, 2014). Rute intraseluler melewati korneosit dan matriks lipid, memungkinkan zat hidrofilik untuk diangkut. Rute transappendageal memungkinkan zat untuk diangkut melalui kelenjar keringat, kelenjar minyak dan melintasi folikel rambut. Permukaan pelengkap kulit memiliki penetrasi yang rendah hanya sekitar 0,1-1,0%, tetapi dapat memainkan peran penting dalam tahap awal permeasi kulit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa rute transappendageal adalah jalur yang berguna untuk permeasi kulit makromolekul dan partikel nano (Czajkowska-kodkk., 2019).



Gambar 2.4. Skema masuknya obat melalui stratum korneum
(Czajkowska-ko dkk., 2019)

II.2. Jerawat

Jerawat adalah suatu keadaan terjadinya inflamasi pada unit pilosebaceus. Jerawat umumnya terjadi pada permukaan kulit wajah, dan dapat muncul pada dada, punggung, leher dan bahu (Chisholm-Burns dkk., 2008).

II.2.1. Prevalensi Jerawat

Jerawat adalah penyakit kronis yang paling umum ditangani oleh dokter kulit. Sekitar 90% prevalensi jerawat banyak terjadi pada remaja. Data prevalensi yang berasal dari Uni Eropa, Amerika Serikat, Australia dan Selandia Baru menunjukkan bahwa jerawat memengaruhi 80% individu antara masa pubertas dan 30 tahun. Studi lain melaporkan bahwa jerawat pada anak-anak sekolah berusia 10-12 tahun terjadi sebanyak 28%-61%, usia 16-18 tahun sebanyak 79-95% dan bahkan terjadi pada anak berusia 4-7 tahun. Jerawat lebih sering terjadi pada anak laki-laki saat masa pubertas, sedangkan pada wanita tercatat 54% mengalami jerawat selama masa dewasa (Dipiro dkk., 2017).

II.2.2. Patogenesis Jerawat

Patogenesis jerawat disebabkan oleh beberapa faktor. Faktor signifikan penyebab jerawat adalah genetik dan empat faktor yang berhubungan dengan terjadinya jerawat adalah hiperproliferasi epidermis folikular dengan penyumbatan folikel berikutnya, produksi

sebum yang berlebihan, adanya aktivitas bakteri *Propionibacterium acnes*, dan inflamasi (Chisholm-Burns dkk., 2008).

Unit pilosebaceus kulit terdiri dari folikel rambut dan kelenjar sebaceus yang berada disekitarnya. Penyumbatan unit pilosebaceus dapat membentuk lesi jerawat awal atau komedo (Chisholm-Burns dkk., 2008).

Sebum diproduksi oleh kelenjar sebaceus dan secara alami menjaga rambut dan hidrasi kulit. Peningkatan kadar androgen terutama selama masa pubertas, dapat menyebabkan peningkatan ukuran kelenjar sebaceus dan meningkatkan produksi sebum yang abnormal didalam kelenjar tersebut. Peningkatan sebum ini dapat menyebabkan folikel tersumbat dan terjadi pembentukan jerawat (Chisholm-Burns dkk., 2008).

Keratinisasi, peluruhan sel-sel epitel dalam folikel rambut merupakan proses alami. Hiperkeratinisasi pada jerawat dapat menyebabkan peningkatan daya rekat sel-sel yang mengelupas. Akumulasi sel-sel tersebut dapat menyumbat folikel rambut, menghambat aliran sebum, dan membentuk lesi jerawat yang disebut komedo terbuka atau “blackhead” (Chisholm-Burns dkk., 2008).

Propionibacterium acnes merupakan organisme anaerob yang terdapat pada lesi acne (Nair dan Peate, 2018). Bakteri ini berkembangbiak dalam sebum dan keratinosit sehingga menstimulasi inflamasi dan menyebabkan terbentuknya komedo tertutup “whitehead”. Lesi jerawat yang lebih parah seperti papula, pustula dan nodul menyebabkan inflamasi yang bermakna dan terjadi pembentukan jaringan parut (Chisholm-Burns dkk., 2008).

II.2.3. Klasifikasi

Berdasarkan jenisnya, jerawat dibedakan menjadi beberapa kategori diantaranya (Mulyawan dan Suriana, 2013) :

- a. *Acne punctate* berupa *blackhead comedo* atau *whitehead comedo* yang bisa menjadi awal dari tumbuhnya jerawat. Bila mikroorganisme masuk ke dalam sumbatan pori-pori kulit, maka kedua komedo tersebut akan berganti menjadi jerawat dengan tingkatan yang lebih tinggi.
- b. *Acne papulosa* yaitu jerawat dalam bentuk papul berupa peradangan disekitar komedo.
- c. *Acne pustulosa* yaitu jerawat dalam bentuk pustul, merupakan jerawat papul dengan puncak berupa pus atau nanah.

- d. *Acne indurata* yaitu jerawat yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Staphylococcus epidermidis* sehingga menyebabkan abses.
- e. *Cystic acne* (jerawat batu) yaitu jerawat dengan ukuran besar yang apabila terjadi, jumlahnya bisa hampir memenuhi wajah.

II.3. Nanoteknologi

Nanoteknologi merupakan alat yang sangat berguna sebagai solusi inovatif berbagai macam ilmu termasuk kesehatan dan kecantikan. Pemahaman dan penanganan senyawa pada skala nano telah memungkinkan untuk dilakukan pengembangan bahan dengan karakteristik menarik yang digunakan dalam ilmu kosmetik seperti dalam desain nanopartikel bahan, sebagai sistem pembawa untuk aktivasi kosmetik (García dkk., 2015).

Nanopartikel merupakan partikel koloid dengan rentang ukuran 10-1000 nm. Komponen nanopartikel terdiri dari bahan polimer dengan obat, enzim, atau antigen yang berada dalam keadaan terlarut, terjerap, terenkapsulasi, dan atau teradsorpsi (Agoes, 2008).

II.3.1. Solid Lipid Nanoparticle (SLN)

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) dikembangkan pada awal tahun 1990-an mengikuti konsep partikel padat, emulsi dan liposom. Bentuk SLN yang padat pada suhu kamar dan suhu tubuh, dikarenakan pada proses produksinya terjadi penukaran minyak dalam emulsi dengan lipid padat (García dkk., 2015). Secara definisi, SLN merupakan partikel koloid pada tingkat submikron (50-1000 nm), yang terdiri dari lipid padat biokompatibel dan dapat terurai secara hayati, kemudian distabilkan dengan surfaktan, dan dapat menjadi pembawa zat aktif yang bersifat lipofilik dan hidrofilik (Shah dan Imran, 2017). Berdasarkan metode pembuatan, penggabungan obat ke dalam SLN dibagi menjadi 3 tipe, yaitu (Shah dan Imran, 2017) :

a. Drug enriched shell

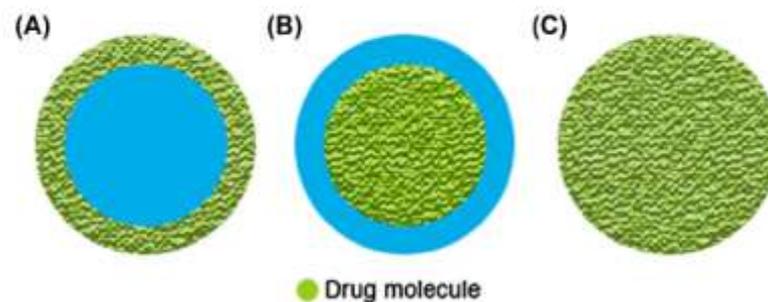
Tipe SLN ini merupakan inti lipid yang dikelilingi oleh bahan aktif pada bagian luar. Struktur tersebut diperoleh dari hasil partisi menggunakan metode homogenisasi panas. Setiap tetesan, mengandung lipid yang meleleh dan bahan aktif yang digunakan. Proses pendinginan pada lipid, mempercepat pengendapannya pada inti dan bahan aktif terakumulasi diluar cairan lipid dengan konsentrasi yang meningkat.

b. *Drug enriched core*

SLN tipe ini merupakan kebalikan dari *core shell model*, dimana inti pada lipid mengandung bahan aktif, hal ini terjadi karena rekristalisasi obat terjadi sebelum rekristalisasi lipid. Ketika lipid meleleh dan proses pendinginan berlanjut, hal tersebut menyebabkan rekristalisasi lipid mengelilingi inti yang diperkaya bahan aktif yang dikristalisasi dalam bentuk membran.

c. *Drug molecularly dispersed*

SLN tipe ini diperoleh menggunakan metode *cold homogenization* atau mendispersikan bahan aktif yang bersifat sangat lipofilik ke dalam SLN dengan metode *hot homogenization* sehingga lipid mengandung obat yang terlarut secara molekular. Hal ini terjadi ketika lipid pecah menjadi nanopartikel maka akan terbentuk struktur matriks lipid yang homogen dengan bahan aktifnya.



Gambar 2.5. Tipe-tipe SLN (A) *drug-enriched shell model* (B) *drug-enriched core model* (C) *drug molecularly dispersed*

(Deshpande dkk., 2017)

II.3.2. Formula *Solid Lipid Nanoparticle*

Secara struktural, SLN terdiri dari lipid padat, surfaktan, co-surfaktan (jika perlu), dan bahan aktif farmasi. Beberapa kategori lipid yang biasa digunakan dalam pembuatan SLN diantaranya asam lemak, ester lemak, gliserida atau trigliserida parsial. Untuk meningkatkan stabilitas sistem koloid, maka ditambahkan surfaktan dalam pembuatannya. Kadang-kadang digunakan kosurfaktan jika diperlukan (Shah dan Imran, 2017).

1. Lipid

Lipid merupakan konstituen utama dalam SLN yang berperan penting dalam stabilitas, pelepasan, dan *loading capacity* obat (Shah dan Imran, 2017).

Sebelum digunakan dalam pembuatan SLN, dilakukan pemilihan lipid yang cocok merupakan parameter penting untuk mendapatkan hasil SLN yang baik. Lipid yang sesuai adalah lipid yang dapat melarutkan obat. Kelarutan obat dalam matriks lipid sangat penting karena sangat mempengaruhi efisiensi penyerapan obat dan potensi pemuatannya, sehingga menentukan efektivitas nanopartikel lipid sebagai sistem pengiriman obat (Shah dan Imran, 2017).

Tabel 2.1. Lipid dalam formulasi SLN

(Shah dan Imran, 2017)

Trigliserida	Tricaprin
	Trilaurin
	Trimiristin
	Tripalmitin
	Tristearin
	Compritol 888 ATO
<i>Acylglycerides</i>	<i>Glyceryl</i>
	<i>monostearate</i>
	<i>Glyceryl behenate</i>
	<i>Glyceryl</i>
Asam Lemak	<i>palmitostearate</i>
	Asam stearat
	Asam palmitat
	Asam dekanat
	Asam behenic
<i>Waxes</i>	Lilin karnauba
	<i>Bees wax</i>
	Setil alkohol
	Setil palmitat
	Kolesterol

2. Surfaktan

Penggunaan surfaktan dalam SLN berfungsi untuk mendispersikan fase yang tidak bercampur ke fase lain selama pembuatan. Surfaktan mencegah agregasi partikel SLN

dengan cara membentuk lapisan pada permukaan. Cara kerja surfaktan yaitu dengan mengurangi tegangan antar muka antara fasa lipid dan air yang pada akhirnya meningkatkan luas permukaan tetesan lipid yang menghasilkan partikel lebih kecil. Pemilihan jenis dan konsentrasi surfaktan merupakan hal yang penting karena mempengaruhi profil kinetika pelepasan dan efisiensi penyerapan. Beberapa contoh surfaktan adalah *polyoxyl castor oil*, *poloxamers*, *polysorbates* (Shah dan Imran, 2017).

II.3.3. Metode Pembuatan *Solid Lipid Nanoparticle*

SLN terbentuk dari lipid padat, surfaktan dan air sebagai pelarut dengan menggunakan beberapa metode yang berbeda. Penggunaan metode yang digunakan untuk persiapan SLN tergantung pada beberapa hal diantaranya sifat fisikokimia bahan aktif yang akan dijerap, stabilitas bahan aktif, karakteristik partikel yang diinginkan dan ketersediaan alat. Beberapa metode pembuatan SLN diantaranya :

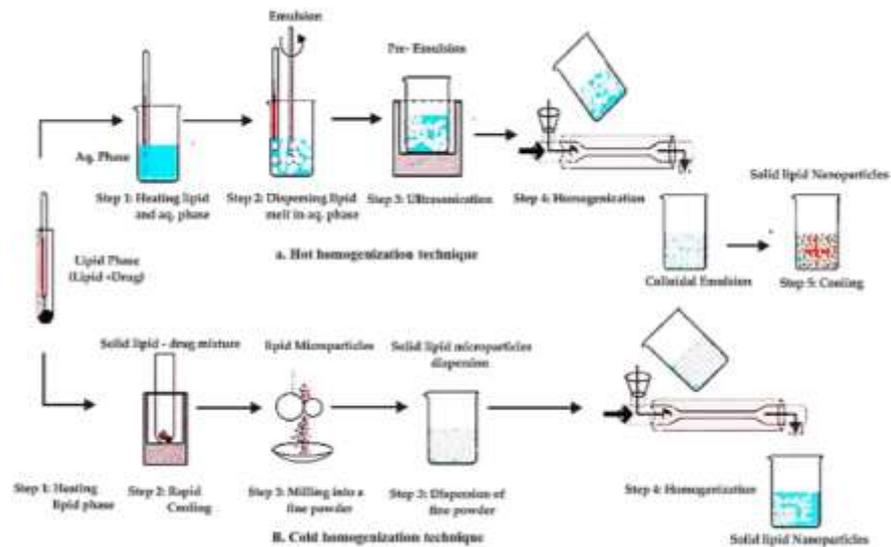
1. High-Pressure Homogenization

Secara umum proses homogenisasi tekanan tinggi dilakukan dengan cara melelehkan lipid dan bahan aktif 5-10°C diatas titik lebur lipid. Surfaktan yang telah dilarutkan dalam air kemudian ditambahkan ke fase lipid pada suhu yang sama, kemudian dilakukan pengadukan dengan kecepatan tinggi untuk membentuk pre-emulsi. Beberapa keuntungan dalam penggunaan teknik ini diantaranya tidak menggunakan pelarut organik, meningkatkan stabilitas produk, dan meningkatkan kapasitas pemuatan obat dalam SLN. Metode ini terdiri dari homogenisasi panas dan dingin (Shah dan Imran, 2017).

Metode homogenisasi panas dilakukan dengan cara melarutkan bahan aktif dalam lelehan lipid, kemudian dispersi dari lipid dicampurkan kedalam larutan panas dari surfaktan dan air sehingga menghasilkan pre-emulsi kasar. Pre-emulsi ini kemudian dipanaskan pada suhu diatas titik leleh lipid dengan pengadukan. Proses homogenisasi pre-emulsi tersebut dilakukan sebanyak 3-5 siklus pada tekanan 500-1500 bar, kemudian didinginkan pada suhu kamar untuk membentuk nanoemulsi (Shah dan Imran, 2017).

Homogenisasi dingin dilakukan dengan cara melarutkan bahan aktif dalam lipid pada suhu diatas titik leleh lipid, kemudian campuran tersebut segera didinginkan menggunakan es atau nitrogen cair. Pendinginan secara cepat membantu pendistribusian bahan aktif dalam lipid. Campuran yang diperoleh kemudian digiling menggunakan mortar mill yang kemudian menghasilkan mikropartikel lipid dengan ukuran sekitar 50-

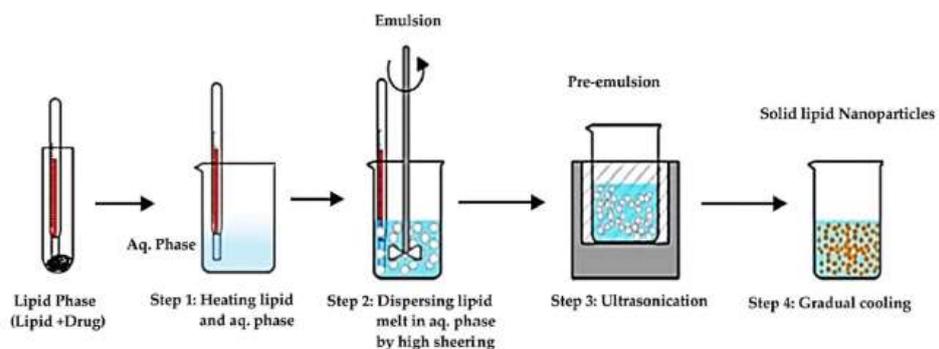
100 μm . Mikropartikel lipid tersebut kemudian dihomogenisasi pada atau dibawah suhu ruang untuk menghasilkan SLN (Shah dan Imran, 2017).



Gambar 2.6. Teknik homogenisasi
(Ganesan dan Narayanasamy, 2017)

2. High Shear Homogenization/Ultrasound

Metode *high shear homogenization/ultrasound* merupakan teknik pembuatan SLN sederhana yang dilakukan dengan cara meleburkan lipid padat 5-10°C diatas titik leburnya, kemudian lelehan lipid didispersikan ke dalam larutan surfaktan pada suhu yang sama dengan pengadukan yang kuat untuk membentuk emulsi. Pengecilan ukuran partikel pada emulsi dilakukan dengan sonikasi pada suhu yang terkontrol. Dispersi nanopartikel lipid diperoleh dengan mendinginkan emulsi dibawah suhu kristalisasi lipid (Shah dan Imran, 2017).

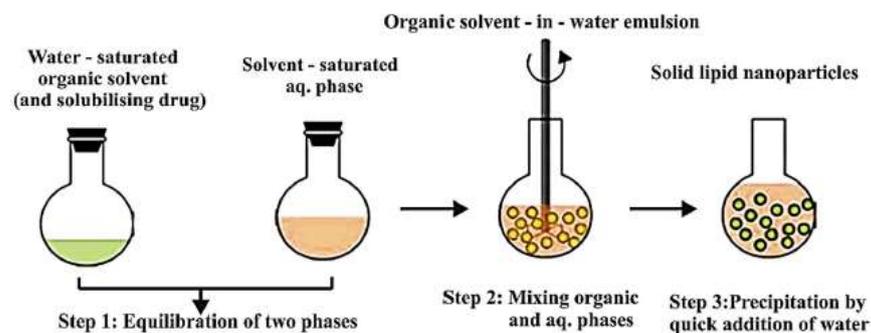


Gambar 2.7. Teknik ultrasonikasi
(Ganesan dan Narayanasamy, 2017)

3. *Emulsification-Diffusion Technique*

Suatu pelarut organik yang dijenuhkan dalam air pada suhu kamar atau menggunakan sistem pemanas terkontrol. Lipid padat dilarutkan dalam pelarut yang larut dalam air kemudian dimasukkan ke dalam larutan berair yang mengandung surfaktan dengan pengadukan mekanis untuk menghasilkan sistem emulsi o/w (Shah dan Imran, 2017).

Emulsi o/w yang dihasilkan kemudian diencerkan menggunakan air dalam suhu yang terkontrol, yang menyebabkan difusi pelarut ke dalam fase eksternal yang mengarah ke presipitasi SLN. Untuk menghilangkan pelarut organik biasanya digunakan distilasi dan ultrafiltrasi (Shah dan Imran, 2017).

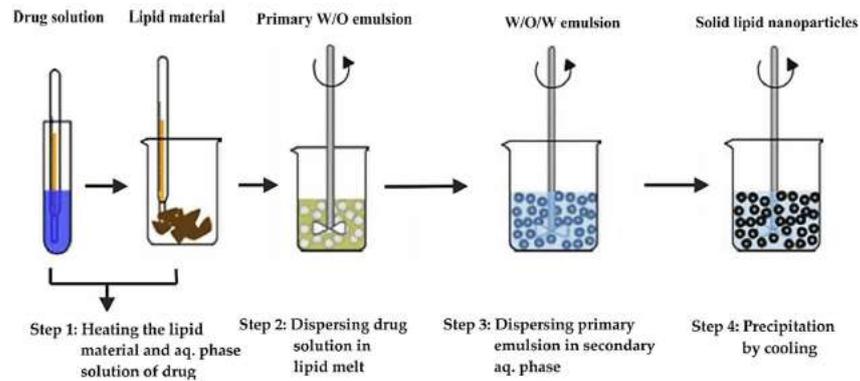


Gambar 2.8. *Emulsification-diffusion technique*

(Ganesan dan Narayanasamy, 2017)

4. *Double Emulsion-Based Method*

Metode ini dilakukan melalui 2 tahap. Tahap pertama larutan bahan aktif dimasukkan ke dalam campuran surfaktan, lipid cair, dan co-surfaktan pada suhu sedikit di atas titik lebur lipid untuk menghasilkan mikroemulsi. Tahap selanjutnya mikroemulsi w/o yang terbentuk, dimasukkan ke dalam campuran air, surfaktan dan co-surfaktan sehingga terbentuk sistem w/o/w. SLN diperoleh dari mikroemulsi ganda yang didinginkan kemudian dicuci menggunakan media dispersi sistem ultrafiltrasi. Namun kelemahan dalam metode ini adalah terkait ketidakstabilan sistem emulsi (Shah dan Imran, 2017).

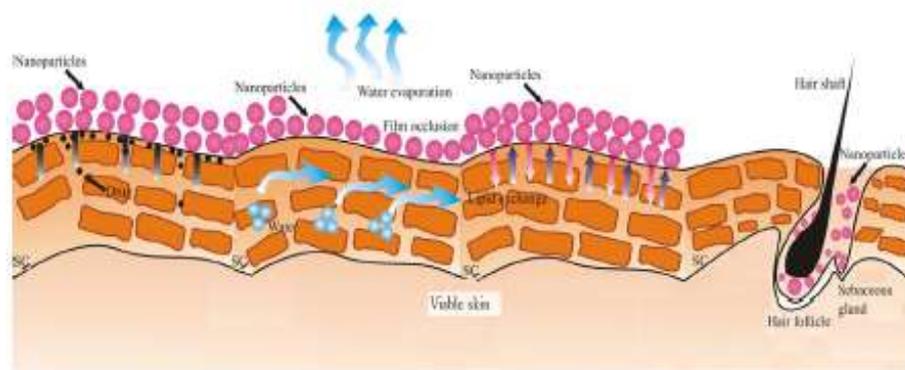


Gambar 2.9. *Double emulsion-based method*

(Ganesan dan Narayanasamy, 2017)

II.3.4. Penetrasi *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)

Proses masuknya obat saat melintasi kulit terjadi melalui 3 tahap. Diawali dengan penetrasi yaitu pelepasan zat dari bentuk sediaan dan masuknya zat tersebut kedalam lapisan kulit, kedua permeasi yaitu perjalanan zat dari satu lapisan ke lapisan lain dan ketiga resorpsi yaitu penyerapan suatu zat ke dalam sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah dan getah bening didalam dermis (Czajkowska-ko dkk., 2019).



Gambar 2.10. Mekanisme penetrasi (Shah dan Imran, 2017)

Mekanisme penetrasi *lipid nanocarriers* masih belum diketahui secara pasti. Peningkatan penetrasi nanopartikel oleh lipid disebabkan karena adanya pembentukan oklusif. Sifat oklusif ini diperoleh dari monolayer yang bersifat hidrofob dan memperlambat hilangnya kelembaban kulit sehingga dapat menurunkan pembentukan korneosit dan memfasilitasi obat agar mudah masuk ke lapisan yang lebih dalam (Psimadas dkk., 2012).

II.3.5. Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle*

a. Ukuran Partikel

Ukuran partikel dapat diukur menggunakan *Laser Diffraction* (LD) dan *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS) atau yang sering dikenal dengan *Dynamic Light Scattering* (DLS). Pengukuran ini bekerja berdasarkan fluktuasi intensitas cahaya yang terhambur dari pergerakan partikel. Metode ini dapat mengukur ukuran partikel dengan ukuran diameter berkisar antara nanometer hingga 3 μm . Ukuran partikel yang melebihi rentang tersebut dapat diukur menggunakan LD. Penentuan ukuran didasarkan pada sudut difraksi pada jari-jari partikel (Shah dan Imran, 2017).

b. Zeta Potensial

Zeta potensial merupakan suatu pengukuran yang digunakan untuk mengevaluasi muatan pada proses dispersi dan agregasi yang dapat mempengaruhi stabilitas SLN. Adanya muatan yang seragam dapat menurunkan potensi terbentuknya agregat karena adanya gaya tolakan elektrostatis. Zeta potensial dapat digunakan untuk mendesain suatu formula sehingga dapat tetap stabil dalam penyimpanan (Shah dan Imran, 2017).

c. *Efficiency Entrapment* (EE)

Penentuan efisiensi penjerapan obat dalam sistem SLN merupakan karakteristik penting karena berhubungan dengan profil pelepasan obat. Molekul obat yang bersifat hidrofobik didistribusikan secara homogen dalam matriks lipid baik dalam inti maupun pada lapisan luar. Demikian pula pada obat yang bersifat hidrofilik, terletak pada fase air yang dapat menimbulkan tegangan antarmuka. Kapasitas pemuatan obat yang tinggi tergantung pada kelarutan obat yang efisien dalam fase lipid. Persentase enkapsulasi obat dalam SLN didasarkan pada pemisahan fase internal dan eksternal yang dilakukan dengan pemisahan campuran terdispersi, baik dengan ultrafiltrasi, sentrifugasi atau filtrasi gel (Shah dan Imran, 2017).

d. *Differential Scanning Colorimetry* (DSC)

Differential Scanning Colorimetry (DSC) yaitu suatu metode yang dilakukan untuk melihat interaksi, status lipid, sifat peleburan, dan rekrystalisasi SLN. Penurunan entalpi dan titik leleh terjadi karena meningkatnya rasio lipid cair yang membuat struktur lipid padat menjadi tidak teratur sehingga pemuatan obat menjadi lebih banyak. Selain itu,

pengecilan ukuran partikel dan luas permukaan karena surfaktan mempengaruhi nilai dari DSC (Shah dan Imran, 2017).

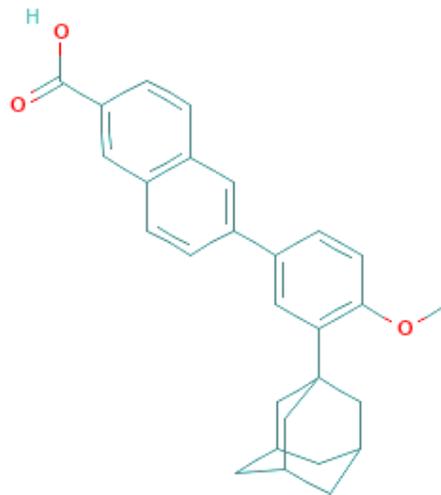
e. *X-Ray Diffraction (X-RD)*

Merupakan metode yang dilakukan untuk mengetahui struktur kristal, susunan bilayer, dan polimorfisitas SLN. Molekul lipid menunjukkan adanya sifat polimorfisme karena adanya rantai hidrokarbon yang panjang dalam strukturnya. Struktur kristalin pada SLN dapat dilihat dari lebarnya sudut θ (theta), deteksi ini juga dapat dikonfirmasi dengan uji DSC (Shah dan Imran, 2017).

f. *Fourier Transformed-Infra Red (FT-IR)*

Spektrum FT-IR memberikan informasi mengenai gugus-gugus dan ikatan kimia yang terdapat pada suatu senyawa sampel yang dapat digunakan sebagai sarana analisis kualitatif. Puncak penyerapan (peak) yang muncul merupakan hasil dari perbedaan frekuensi vibrasi dari setiap jenis ikatan atom yang ada dalam suatu senyawa atau campuran. Pada suatu sediaan bahan atau campurannya, FT-IR dapat digunakan sebagai salah satu analisis instrumental untuk mengetahui kompatibilitas setiap bahan yang terlibat sehingga dapat terlihat adanya interaksi antara campuran tersebut (Tofani dkk., 2016).

II.4. Adapalen



Gambar 2.11. Struktur kimia Adapalen

(National Center for Biotechnology Information, 2020)

Adapalene merupakan derivat vitamin A yang berupa bubuk kristal berwarna putih-habur, praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, dan larut dalam tetrahidrofuran. Adapalene sensitif terhadap paparan cahaya langsung, panas, dan udara. Efek samping Adapalene pada penggunaan topikal yaitu eritema, kulit kering, nyeri, sensitif terhadap cahaya matahari, dan dapat menyebabkan kulit melepuh (National Center for Biotechnology Information, 2020).

Sifat lipofilik dari Adapalene membuatnya lebih mudah menembus folikel rambut. Penyerapan folikel terjadi setelah 5 menit pengaplikasian secara topikal. Adapalene berikatan dengan *Retinoid Acid Receptors* (RARs), RAR-beta, dan RAR-gama. Kompleks tersebut kemudian mengikat DNA melalui elemen respons asam retinoat dan menginduksi transkripsi gen yang mengarah pada proliferasi dan diferensiasi keratinosit, akibatnya Adapalene dapat mengurangi formasi *microcomedone*, memberikan eksfoliasi komedo matang, dan memiliki efek antiinflamasi (National Center for Biotechnology Information, 2020).

Microcomedone adalah prekursor untuk semua lesi jerawat yang terlihat seperti komedo terbuka, komedo tertutup, papula inflamasi, pustula, dan lesi. Adapalene menormalkan diferensiasi sel epitel folikel untuk mencegah pembentukan *microcomedone*. Patogenesis lain terkait jerawat adalah peradangan. *Propionibacterium acnes* merupakan bakteri gram positif yang ditemukan dalam folikel sebaceous. Bakteri ini melepaskan mediator yang berkontribusi terhadap tumbuhnya komedo dan merangsang jalur reseptor II (TLR-2) yang menginduksi pelepasan modulator pro-inflamasi. Adapalene diduga menekan