

Bab VI Hasil dan Pembahasan

VI.1 Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan Penelitian ini diawali dengan dilakukannya penyiapan bahan-bahan yang terlibat dalam rancangan yang telah disusun, salah satunya yaitu bahan aktif Adapalen yang diperoleh dari AARTI Industries Limited, India. Bahan aktif tersebut diperiksa sesuai dengan data (Tabel VI.1) yang tertera dalam *Certificate of Analysis* (CoA) (Lampiran 1), hal ini dilakukan sebagai tahapan konfirmasi kesesuaian antara bahan yang didapatkan dengan dokumen-dokumen yang disertakan.

Table VI.1
Pemeriksaan Kualitatif Adapalen

| No | Pemeriksaan | CoA | Hasil Pengamatan |
|----|-----------------|------------------|---------------------|
| 1 | Pemerian | Bentuk | Serbuk |
| | | Warna | Putih |
| | | Bau | Tidak berbau |
| 2 | Kelarutan dalam | Air | Praktis tidak larut |
| | | Etanol 96 % | Praktis tidak larut |
| | | Tetra-hidrofuran | Larut |

Pemeriksaan bahan juga dilakukan pada lipid padat Precirol® ATO5 yang diperoleh dari PT. Gattefossé sesuai dengan data (Tabel VI.2) yang tertera dalam *Certificate of Analysis* (CoA) (Lampiran 2).

Tabel VI.2
Pemeriksaan Kualitatif Precirol® ATO5

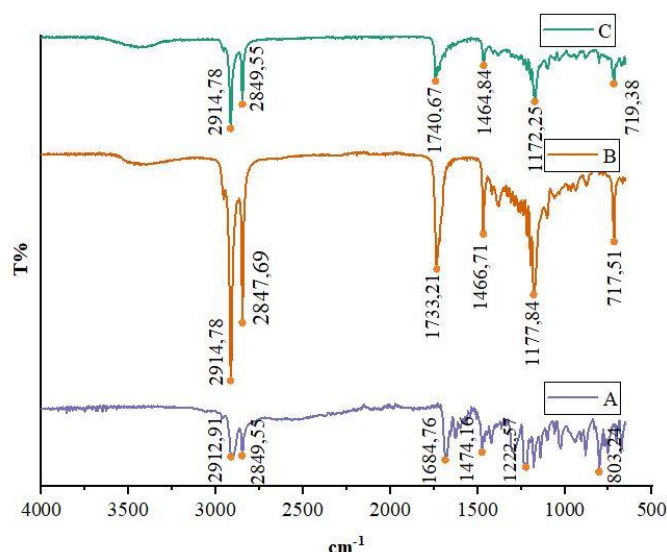
| No | Pemeriksaan | CoA | Hasil Pengamatan |
|----|-------------|--------|------------------|
| 1 | Pemerian | Bentuk | Serbuk |
| | | Warna | Putih |
| | | Bau | Tidak berbau |

VI.2 Uji Pendahuluan

Pengujian Fourier Transform-Infra Red (FT-IR)

Uji FT-IR merupakan sarana identifikasi kualitatif dengan melibatkan spektrum sinar infra merah yang memberikan informasi ada atau tidaknya interaksi pada masing-masing bahan yang digunakan dalam formula SLN. Apabila terjadi interaksi, maka akan terbentuk puncak serapan baru pada campuran sehingga campuran tersebut inkompatibel, sehingga kompatibilitas suatu

campuran ditunjukkan dengan tidak terjadinya interaksi pada hasil uji FT-IR (Tofani et al., 2016).



Gambar VI.1 Spektrum FT-IR Adapalen (A), Precirol® ATO5 (B), Campuran Adapalen dan Precirol® ATO5 (C)

Spektrum FT-IR (Gambar VI.1) menunjukkan bahwa Adapalen tunggal memiliki puncak-puncak tajam pada frekuensi $2914,78\text{ cm}^{-1}$ dan $2849,55\text{ cm}^{-1}$, sedangkan Precirol® ATO5 puncak tajamnya berada pada frekuensi $2914,78\text{ cm}^{-1}$ dan $2847,69\text{ cm}^{-1}$. Hal ini membuktikan bahwa keduanya memiliki kekhasan yang serupa dari sisi jenis ikatannya meskipun memiliki frekuensi yang berbeda. Menurut Harmita (2015), perbedaan tersebut diakibatkan dari adanya perbedaan vibrasi diantara keduanya. Sama halnya dengan spektrum Precirol® ATO5, pada spektrum campuran Adapalen dan Precirol® ATO5 memiliki puncak tajam pada $2912,91\text{ cm}^{-1}$ dan $2849,55\text{ cm}^{-1}$ tanpa adanya pembentukan puncak baru, hal ini mengungkapkan bahwa Adapalen tidak terdeteksi secara utuh karena telah terjerap dalam Precirol® ATO5. Selain itu, tidak terdapatnya puncak baru pada pola spektrum FT-IR tersebut juga memberikan informasi bahwa tidak adanya interaksi antara Adapalen dengan Precirol® ATO5 sehingga tidak membentuk gugus-gugus molekul yang baru. Hal ini menjadi acuan bahwa kedua materi sampel yang diujikan tersebut saling kompatibel dan dapat dilanjutkan pada tahapan selanjutnya.

Penentuan Kelarutan Zat Aktif dengan Lipid Padat

Skrining lipid menentukan kemampuan suatu lipid dalam membentuk SLN yang baik. Lipid yang bercampur dengan zat aktif akan mampu menampung zat aktif lebih baik. Lipid berperan

sebagai matriks yang memiliki *loading capacity* obat, efisiensi penyerapan, hingga menjaga stabilitas bahan aktif. Tahapan krusial sebelum berlangsungnya proses produksi SLN.

Lipid padat harus mampu memadat (solid) pada suhu ruang ($\pm 25^{\circ}\text{C}$) dan pada suhu tubuh ($\pm 37^{\circ}\text{C}$) serta berstatus *Generally-Recognised as Safe* (GRAS) dan secara fisiologis dapat ditoleransi oleh tubuh (dapat terdegradasi). Lipid merupakan makromolekul polimer yang terdiri dari monomer-monomer. Apabila dibandingkan dengan polimer pada umumnya, lipid memiliki perbedaan dalam banyaknya monomer penyusunnya. Polimer tersusun dari banyak monomer berulang yang membentuk rangkaian, sedangkan lipid hanya terdiri dari beberapa monomer asam lemak (Sriarumtias et al., 2017).

Berdasarkan Tabel VI.3, lipid Precirol® ATO5 dapat melarutkan bahan aktif Adapalen dengan baik dan mengalami solidifikasi kembali setelah dilelehkan.

Tabel VI.3
Penentuan Daya Larut Lipid

| Jenis Lipid Padat | Konsistensi |
|---------------------------------|---------------------------|
| Precirol® ATO5 + Adapalen | Larut dan memadat kembali |

Titik kritis dalam pemilihan lipid yaitu dengan melihat kelarutan zat aktif dalam lipid tersebut yang akan berpengaruh dalam efisiensi penyerapan obat. Selain itu, lipid dalam sistem SLN merupakan *carrier* atau pembawa untuk zat aktif.

VI.2.3 Uji Kelarutan Surfaktan

Surfaktan yang di uji adalah Cremophore® RH 40 yang termasuk ke dalam golongan surfaktan nonionik dan memiliki sifat nontoksik serta noniritan sehingga cocok digunakan dalam sediaan topikal dan memiliki kompatibilitas dermatologis yang baik.

Surfaktan merupakan komponen yang memiliki peranan penting dalam formula SLN. Ukuran partikel yang kecil memiliki energi bebas yang tinggi sehingga diperlukan bahan yang dapat menstabilkan sistem SLN tersebut guna mencegah terjadinya pertumbuhan globul dengan cara menurunkan energi bebasnya dan meningkatkan daya tegangan antarmuka partikel (Shah et al., 2017).

Tabel VI.4
Uji Kelarutan Surfaktan

| Bahan | | Larut | Tidak Larut |
|-------------|-----------|-------|-------------|
| Zat Aktif | Surfaktan | | |
| Cremophore® | | | |
| Adapalen | RH 40 | - | □ |

Pemilihan surfaktan didasarkan pada kelarutan bahan aktif Adapalen terhadap surfaktan. Surfaktan yang dipilih merupakan surfaktan yang tidak dapat melarutkan bahan aktif, seperti data yang telah diperoleh (Tabel VI.4), surfaktan tidak dapat melarutkan Adapalen, sehingga surfaktan tersebut dapat digunakan pada tahapan selanjutnya.

Menurut Tofani (2016), surfaktan dalam sistem SLN harus mampu bertindak sebagai *barrier* fisikokimia antara matriks lipid padat yang menjerap bahan aktif dengan fase luarnya. Apabila Adapalen dapat larut dalam surfaktan, maka bahan aktif juga memiliki afinitas terhadap fase air sehingga dapat menyebabkan terjadinya fenomena ekspulsifitas dengan adanya partisi Adapalen dari matriks lipid padat ke fase luarnya (Tofani et al., 2016).

VI.3 Formulasi SLN Adapalen

VI.3.I Pembuatan SLN Adapalen

SLN Adapalen dibuat dengan lipid padat Precirol® ATO5, dan surfaktan Cremophore® RH 40. SLN merupakan sistem penghantar obat yang mengandalkan lipid sebagai pembawa. Konsentrasi lipid padat Precirol® ATO5 yang digunakan adalah 2%, 3%, 4%, 5% dan 6%. Semakin besar persentase lipid maka akan semakin besar pula ukuran partikelnya serta dapat mengakibatkan rentang distribusi ukuran partikel semakin lebar. Hal ini diperkuat oleh Shah et al. (2017) yang menyebutkan konsentrasi lipid yang melampaui 5% dapat meningkatkan viskositasnya sebagai akibat dari besarnya ukuran partikel yang terdapat dalam sistem (Shah et al., 2017). Namun, penggunaan konsentrasi lipid yang kecil juga tidak direkomendasikan, hal ini seperti yang diungkapkan oleh Rohmah et al. (2019) karena dapat mengakibatkan rendahnya muatan bahan aktif yang dapat tertampung dalam SLN tersebut. Dengan kata lain, semakin tinggi konsentrasi lipid padat, maka akan semakin besar pula efisiensi enkapsulasi dan berimplikasi pada target efisiensi aplikasi SLN. Disamping itu, tingginya konsentrasi lipid padat yang digunakan juga dapat mengurangi komposisi air yang terkandung dalam sistem (Rohmah et al., 2019).

Surfaktan berfungsi sebagai penstabil. Surfaktan yang digunakan yaitu Cremophore® RH 40 dengan konsentrasi 1%. Menurut Shah (2017), penggunaan surfaktan yang optimum pada

formula SLN adalah 1%, hal ini dikarenakan dengan konsentrasi tersebut kinerja surfaktan telah mampu untuk menjaga stabilitas tanpa menyebabkan tingginya viskositas yang diakibatkan besarnya gaya kohesi yang terjadi (Shah et al., 2017).

Menurut Qadrina (2016) Terdapat dua jenis sonikator yaitu sonikator *waterbath* dan sonikator *probe*. Metode sonikasi memanfaatkan getaran mekanik yang menyebabkan kavitasi. Namun dibandingkan dengan sonikator *waterbath*, penggunaan sonikator *probe* dalam pembuatan SLN memberikan hasil ukuran partikel yang lebih kecil dengan nilai indeks polidispersitas <0.5 (Qadrina, 2016) maka dari itu dalam penelitian ini SLN dibuat menggunakan sonikator *probe*. Metode sonikasi memanfaatkan getaran mekanik hasil gelombang ultrasonik yang menyebabkan kavitasi. Selama proses sonikasi akan timbul gelembung uap yang dapat pecah dengan keras pada ukuran kritis tertentu. Pecahnya gelembung uap ini menimbulkan energi yang sangat tinggi sehingga dapat membuat partikel berukuran mikro pecah menjadi berukuran nanometer (Gupta, R.B. dan Kompella, 2006)

Untuk formula yang tidak stabil, menurut Shekhawat (2003) hal tersebut dapat disebabkan oleh surfaktan tidak mampu dalam membuat lapisan pelindung globul sehingga terjadi koalesen. Pada proses pembuatan, sonikasi memberikan getaran kuat pada emulsi, globul-globul lipid terpecah dalam ukuran lebih kecil menyebabkan luas permukaan meningkat (Shekhawat, 2003).



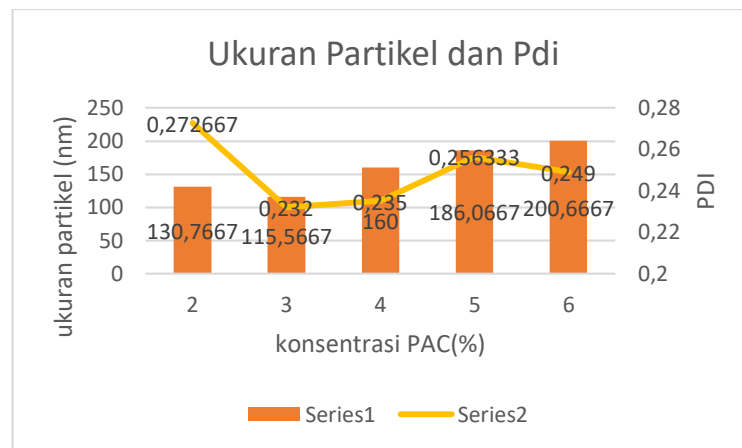
Gambar VI.2 Hasil Pembuatan SLN Adapalen

SLN Adapalen berwarna putih susu (Gambar VI.2), SLN yang dikarakterisasi merupakan SLN yang tidak mengalami perubahan warna dan tidak terjadi pemisahan fase. Selain itu, SLN tersebut tetap memiliki konsistensi yang encer (tidak semisolid), hal ini sejalan dengan pernyataan Shah et al. (2017) yang menyebutkan bahwa suatu cairan yang memiliki kekentalan tinggi di dalamnya memuat partikel-partikel yang berukuran makro sehingga secara otomatis dieliminasi tanpa dilakukan proses karakterisasi (Shah et al., 2017).

VI.3.2 Karakterisasi SLN Adapalen

1. Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Zeta Potensial

Karakterisasi yang dilakukan terhadap SLN Adapalen adalah pengujian ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial dan efisiensi penjerapan zat. Ukuran partikel merupakan hal yang penting dalam formulasi SLN (Svilenov & Tzachev, 2014). Umumnya dengan adanya pemanasan pada proses pembuatan menyebabkan viskositas menurun dan menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil. Sementara itu, jumlah bahan aktif yang terjebak pada lipid dapat memicu peningkatan ukuran partikel (Üner et al., 2014).



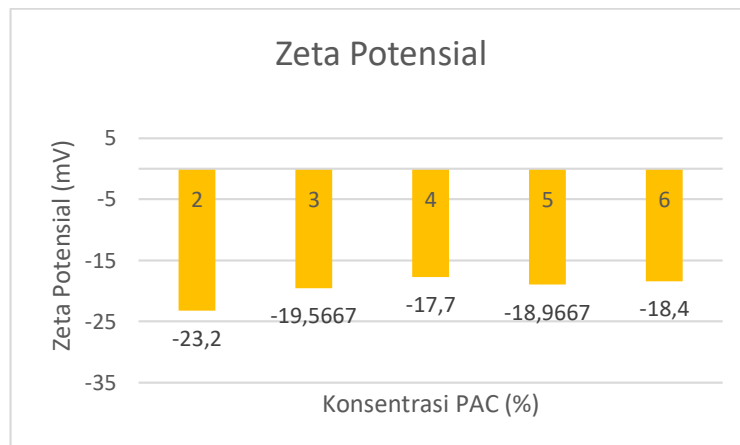
Gambar VI.3 : Diagram Ukuran Partikel dan PDI SLN ADA

Berdasarkan diagram ukuran partikel SLN ADA (Gambar VI.3) yang telah disajikan, terlihat adanya perbedaan antara formula pada setiap pengukuran yaitu pada rentang 115,6-200,7 nm. Ukuran partikel yang baik yaitu kisaran < 500 nm. Hal ini diperkuat oleh Danaei et al. (2018) yang mengungkapkan bahwa partikel yang berukuran 600 nm atau lebih, hanya dapat mencapai permukaan stratum korneum, sehingga ukuran partikel < 500 nm lebih direkomendasikan saat target kerja obat berada pada lapisan dalam stratum korneum (Danaei et al., 2018). Semakin kecil ukuran partikel yang dihasilkan maka semakin luas penampangnya yang memungkinkan bahan obat dapat segera mencapai tempat kerjanya sehingga diharapkan efek terapeutiknya lebih cepat terpenuhi.

Selain ukuran partikel, aspek yang perlu diperhatikan adalah indeks polidispersitas (PdI). PdI merupakan sebaran distribusi ukuran partikel dari suatu SLN, sehingga semakin kecil PdI-nya ($< 0,5$), maka semakin tinggi tingkat homogenitas (monodispersi) dari ukuran partikelnya, sebaliknya jika semakin tinggi data PdI maka semakin heterogen (polidispersi) pula sebaran ukuran partikel pada sistem SLN tersebut. Danaei et al. (2018) menyebutkan bahwa PdI merupakan kriteria yang penting bagi penghantar obat berukuran nano, hal ini untuk menghindari terjadinya penumpukan bahan obat pada target secara tidak merata karena

semakin beragam ukuran partikel yang terdapat dalam SLN maka semakin tinggi pula potensi adanya partikel yang bukan dalam ukuran nanometer (Danaei et al., 2018).

Berdasarkan diagram indeks polidispersitas SLN Adapalen (Gambar VI.3) diketahui bahwa terjadinya fluktuasi pada sebaran ukuran partikel disetiap pengukuran, yaitu pada rentang 0,23 – 0,27. Apabila disesuaikan dengan parameter yang telah ditetapkan, baik dari segi ukuran partikel maupun PDI-nya maka formula SLN Adapalen dikatakan baik.



Gambar VI.4 : Diagram Zeta Potensial SLN ADA

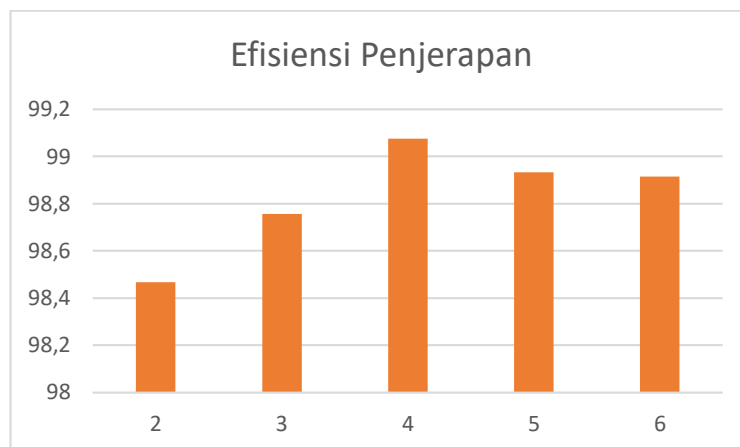
Berdasarkan diagram zeta potensial (ZP) SLN Adapalen (Gambar VI.4), memiliki rentang ZP sebesar -17,7 – -23,2 mV dimana tidak terdapatnya perubahan yang signifikan pada setiap konsentrasi. Hal ini membuktikan bahwa surfaktan Cremophore® RH40 mampu menjaga stabilitas sistem SLN dengan baik. ZP merupakan parameter yang menunjukkan ukuran potensial listrik dari partikel sehingga dapat dijadikan sebagai acuan kestabilan dari suatu sistem.

Menurut Qadrina (2016) dalam penelitiannya yang menyebutkan bahwa ZP yang tinggi akan memberikan kestabilan fisik yang baik karena agregasi akan sukar terjadi akibat adanya gaya tolakan elektrostatis antarpartikel, sehingga apabila sistem SLN memiliki ZP yang rendah, maka diduga tidak akan stabil dalam jangka waktu yang lebih lama. Seharusnya nilai ZP yang baik untuk nanopartikel $> \pm 30$ mV karena memiliki tingkat stabilitas yang tinggi. Dispersi dengan nilai ZP rendah pada akhirnya akan beragregat karena adanya interaksi Van Der Waal antar partikel. Zeta Potential adalah hal yang penting untuk memahami keadaan permukaan NLC dan memprediksi stabilitas jangka panjang

2. Efisiensi Penjerapan (EE)

Efisiensi penjerapan ditentukan oleh kelarutan obat dalam lipid, berat molekul obat, dan interaksi obat-lipid. Semakin besar jumlah lipid yang digunakan maka ukuran partikel dan

PDI yang digunakan juga akan semakin besar. Penggunaan lipid yang lebih banyak akan meningkatkan viskositas pada fase luar sehingga untuk obat terdifusi ke fase luar akan semakin kecil, hal ini akan meningkatkan efisiensi penjerapan SLN. Pada penelitian ini, konsentrasi lipid yang digunakan adalah 2%, 3%, 4%, 5% dan 6%.



Gambar VI.5 : Kurva efisiensi penjerapan SLN Adapalene

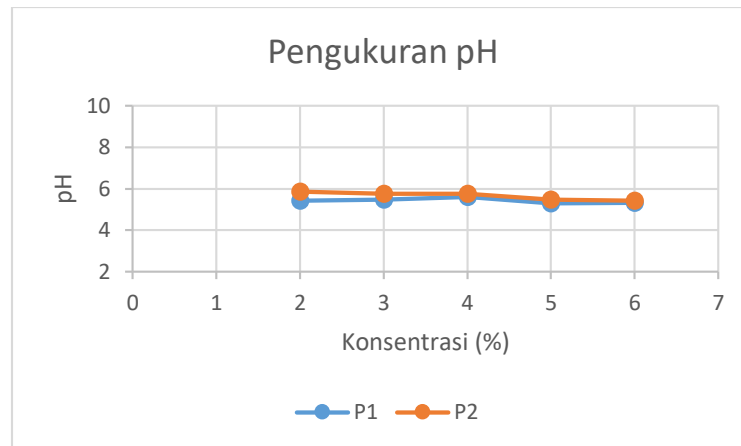
Efisiensi penjerapan memberikan data berupa persentase bahan aktif Adapalene yang berhasil terjerap dalam nanopartikel lipid. Adapalene bersifat hidrofob, sehingga memiliki kelarutan yang tinggi dalam lipid yang digunakan sebagai matriks SLN.

Berdasarkan data pada kurva efisiensi penjerapan (Gambar VI.5), terlihat bahwa formula PAC memiliki daya jerap yang tinggi yaitu pada rentang 98-99%. Hal ini mengindikasikan bahwa Precirol® ATO5 memiliki *loading capacity* yang besar serta memiliki sistem yang stabil dengan penambahan surfaktan Cremophore® RH40. Seharusnya nilai efisiensi penjerapan paling besar yaitu pada konsentrasi lipid paling besar yaitu 6% dikarenakan semakin banyak jumlah lipid semakin dapat memberikan ruang untuk bahan aktif dapat terjerap didalamnya. Tetapi pada penelitian ini efisiensi penjerapan terbesar pada konsentrasi 4% yaitu 99,1%.

VI.3.3 Evaluasi SLN Adapalene

Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui keamanan sediaan, bahwa pH sediaan SLN Adapalene masih dalam kisaran pH kulit, yaitu 4,5-6,5. pH tidak boleh terlalu asam karena dapat mengiritasi kulit dan juga tidak boleh terlalu basah karena dapat menyebabkan kulit bersisik.



Gambar VI.6 : Kurva Pengujian pH SLN Adapalen

Pengukuran pH yang dilakukan tidak menunjukkan perbedaan yang terlalu jauh pada setiap konsentrasi (Gambar VI.6) dan memiliki pH yang masih dalam rentang pH kulit.