

PENGEMBANGAN FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN) ADAPALEN DENGAN LIPID PADAT *PEG-8 BEESWAX* (APIFIL®) DAN SURFAKTAN *LAURYL GLUCOSIDE* (PLANTACARE®)

Laporan Tugas Akhir

Cynthia Raudhatul Maliha

12161006



**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 *PEG-8 BEESWAX* (APIFIL®) DAN SURFAKTAN *LAURYL GLUCOSIDE* (PLANTACARE®)

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Cynthia Raudhatul Maliha

12161006

Bandung, Juli 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 *PEG-8 BEESWAX* (APIFIL[®]) DAN SURFAKTAN *LAURYL GLUCOSIDE* (PLANTACARE[®])

Oleh :

Cynthia Raudhatul Maliha

12161006

Latar Belakang: Jerawat adalah masalah kulit yang umum terjadi. Adapalen merupakan bahan yang dapat digunakan untuk mengobati jerawat. Adapalen memiliki kelarutan rendah dalam air atau bersifat sangat lipofilik. SLN merupakan generasi pertama nanopartikel lipid yang terdiri dari matriks lipid padat yang distabilkan oleh berbagai jenis surfaktan, SLN dapat meenkapsulasi bahan yang memiliki kelarutan rendah dalam air. **Tujuan:** Mengembangkan formula SLN Adapalen menggunakan lipid padat Apifil[®] ATO5 dan surfaktan Plantacare[®] yang disertai karakterisasi. **Metode:** Homogenisasi panas dan sonikasi *probe*. **Hasil:** SLN adapalen yang dibentuk dari lipid padat dengan konsentrasi 2%,3%,4%,5% dan 6% memiliki ukuran partikel <500 nm dengan PDI $0,251 \pm 0,01 - 0,385 \pm 35,57$ dan ZP $-25,57 \pm 1,19$ hingga $-29,77 \pm 0,15$. **Kesimpulan:** SLN dengan menggunakan bahan aktif Adapalen dan lipid padat Apifil[®] menjadi beberapa formula yaitu AAP 2%, AAP 3%, AAP 4%, AAP 5% , AAP 6%, serta menggunakan surfaktan plantacare dapat digunakan sebagai matriks dalam pembuatan SLN Adapalen.

Kata Kunci : *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN), *PEG-8 BEESWAX* (Apifil[®] ATO5), Adapalen, Homogenisasi Panas, Sonikasi *Probe*.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF FORMULA AND CHARACTERIZATION OF ADAPALEN LIPID NANOPARTICLE (SLN) SOLID LIPID PEG-8 BEESWAX (APIFIL®) AND LAURYL GLUCOSIDE SURFACTANT (PLANTACARE®)

By :

Cynthia Raudhatul Maliha

12161006

Background: Acne is a common skin problem. Adapalene is an ingredient that can be used to treat acne. Adapalene has low solubility in water or is very lipophilic. SLN is the first generation of lipid nanoparticles consisting of a solid lipid matrix that is stabilized by various types of surfactants, SLN can encapsulate materials that have low solubility in water. **Objective:** Developing the Adapalene SLN formula using Apifil® ATO5 solid lipids and Plantacare® surfactants accompanied by characterization. **Method:** Hot homogenization and sonication of the probe. **Results:** adapalene SLN formed from solid lipids with a concentration of 2%, 3%, 4%, 5% and 6% had a particle size <500 nm with PDI $0.251 \pm 0.01 - 0.385 \pm 35.57$ and ZP -25.57 ± 1.19 to -29.77 ± 0.15 . **Conclusion:** SLN by using active ingredients Adapalene and Apifil® solid lipids into several formulas namely AAP 2%, AAP 3%, AAP 4%, AAP 5%, AAP 6%, and using plantacare surfactant can be used as a matrix in the manufacture of Adapalene SLN.

Keywords: Solid Lipid Nanoparticle (SLN), PEG-8 BEESWAX (Apifil® ATO5), Adapalene, Heat Homogenization, Sonication Probe.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT yang hingga saat ini masih memberikan kita nikmat iman dan kesehatan, karena pertolongan-Nya yang maha memberikan kemudahan, sehingga penulis diberi kesempatan yang luar biasa ini yaitu kesempatan untuk menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul ”PENGEMBANGAN FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN) ADAPALEN DENGAN LIPID PADAT *PEG-8 BEESWAX* (APIFIL®) DAN SURFAKTAN *LAURYL GLUCOSIDE* (PLANTACARE®) ”, Shalawat serta salam tidak lupa selalu kita haturkan untuk junjungan nabi agung kita, yaitu Nabi Muhammad SAW yang telah menyampaikan petunjuk Allah SWT untuk kita semua, yang merupakan sebuah petunjuk yang paling benar yakni Syariah agama Islam yang sempurna dan merupakan satu-satunya karunia paling besar bagi seluruh alam semesta. Adapun penulisan Laporan Tugas Akhir ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Strata Satu pada Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Kedua orang tua, ayahanda tercinta Ayep Sasmita dan ibunda tersayang Tati Kusmiati yang telah memberikan dukungan sepenuhnya baik moril maupun materil serta doa yang tiada henti-hentinya kepada penulis.
2. Bapak Garnadi Jafar, M.Si., Apt selaku dosen Pembimbing Utama dan Ibu Ira Adiyati Rum, S.Si., M.Si selaku dosen Pembimbing Serta yang telah berkenan memberikan ilmu dan solusi pada setiap permasalahan atas kesulitan dalam penulisan Laporan Tugas Akhir ini.
3. Sahabat, teman-teman seperjuangan penulis yang memberikan semangat dan dukungan tiada henti.
4. Nanoparticle group (shafira aghniya, yopa nurlaela, sri oktaviani, nabilah gumayah, amania, natasya rizky, dan syahida).
5. Seluruh dosen dan staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung atas dukungan dalam membantu kelancaran penyusunan Skripsi Tugas Akhir ini.

Penulis menyadari bahwa Skripsi ini masih jauh dari sempurna dikarenakan terbatasnya pengalaman dan pengetahuan yang dimiliki penulis. Oleh karena itu, penulis mengharapkan segala bentuk saran serta masukan bahkan kritik yang membangun dari berbagai pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca.

Bandung, Juli 2020

Penulis,

(Cynthia Raudhatul Maliha)

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	ii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2. Rumusan Masalah	3
I.3. Tujuan Penelitian.....	3
I.4. Hipotesa	3
I.5. Kegunaan Penelitian.....	3
I.6. Waktu dan Tempat Penelitian.....	3
BAB II.....	4
TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit	4
II.1.1 Pengertian Kulit	4
II.1.2 Struktur Lapisan Kulit.....	4
II.1.3. Fungsi Kulit	6
II.1.4. Kulit Sebagai Tempat Pengiriman Partikel.	6
II.1.5. Absorpsi Perkutan	7
II.1.6. Beberapa Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Perkutan.....	8
II.2. Jerawat	8
II.2.1. Definisi jerawat.....	8
II.2.2. Faktor penyebab jerawat	9
II.3.2. Patofisiologi Jerawat.....	10
II.4. Sediaan Nanoteknologi.....	12
II.4.1. <i>Solid lipid nanostructure lipid carrier (SLN)</i>	13
II.4.3. Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticle (SLN).....	16
II. 5. Zat Aktif dan Lipid Padat.	17
II.5.1. Adapalen.	17
II.5.2. Apifil.....	18
BAB III	19
METODOLOGI PENELITIAN.....	19
BAB IV ALAT DAN BAHAN	20
IV.1 Alat	20
IV.2 Bahan.....	20

BAB V PROSEDUR KERJA	21
V.1 Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan.....	21
V.2 Uji Pendahuluan	21
V.2.1 Uji Fourier Transform-Infra Red (FT-IR)	21
V.2.2 Uji Kelarutan Adapalen dan Solidifikasi lipid.	21
V.2.3. Uji kelarutan surfaktan	21
V.3 Formulasi SLN	22
V.3.1 Pembuatan SLN.....	22
V.3.2 Evaluasi dan Karakterisasi SLN Adapalen	23
BAB VI Hasil Dan Pembahasan.....	25
VI.1 Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan	25
VI.2 Uji Pendahuluan.....	26
VI.2.1 Pengujian <i>Fourier Transform-Infra Red (FT-IR)</i>.....	26
VI.2.2 Penentuan Daya Larut Adapalen dan Solidifikasi	27
VI.2.3. Penentuan daya larut Surfaktan	27
VI.3. Formulasi SLN Adapalen.....	28
VI.4. Evaluasi dan Karakterisasi SLN Adapalen	30
BAB VII Kesimpulan dan Saran	33
VII.1 Kesimpulan	33
VII.2 Saran.....	33
Daftar Pustaka	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Certificate of Analysis Adapalen	38
Lampiran 2. Certificate of Analysis Apifil® ATO5	39
Lampiran 3. Karakter SLN Adapalen.....	40
Lampiran 4. Perhitungan %EE SLN Adapalen.....	43
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian	45

DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

Gambar II.1. Stratum Korneum (Hamed et al., 2014).....	5
Gambar II.2 Anatomi Kulit (Lichterfeld-kottner et al., 2018).	6
Gambar II.3. Bagian Kulit untuk pengiriman nanopartikel.....	7
Gambar II.4. Patofisiologi jerawat	10
Gambar II.5. Tipe-tipe jerawat (Geszke-Moritz and Moritz, 2016).....	12
Gambar II.6. Struktur lengkap nanopartikel lipid padat dengan keunggulannya (Tekade <i>et al.</i> , 2017).....	14
Gambar II.7 : Tipe-tipe SLN.....	23
Gambar II.8. Mekanisme permeasi pada stratum korneum.....	16
Gambar II.9. Struktur kimia Adapalen	17
Gambar VI.1. Spektrum FT-IR Apifil® ATO5 (A), Adapalen (B), campuran Adapalen dan Apifil® ATO5 (C).	26
Gambar VI.2. SLN Adapalen.	29
Gambar VI.3. Diagram pengukuran pH SLN Adapalen.	32
Gambar VI.4. Diagram pengukuran SLN Adapalen	30
Gambar VI.5. Diagram zeta potensial SLN Adapalen	31
Gambar VI.6. Kurva efisiensi penjerapan SLN adapalen	31

DAFTAR TABEL

Tabel V.1_Pengujian Daya Larut dan Solidifikasi adapalen	21
Tabel V.2_Pengujian kelarutan zat aktif dan surfaktan.....	22
Tabel V.3_Formulasi SLN Adapalen.	22
Tabel VI.1_Pemeriksaan Kualitatif Adapalen.....	25
Tabel VI.2_Pemeriksaan Kualitatif Apifil® ATO5	25
Tabel VI.3_Penentuan Daya Larut Adapalen terhadap lipid padat.....	27

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	NAMA
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticle (SLN)</i>
EE	<i>Efficiency Entrapment</i>
FT-IR	<i>Fourier Transformed-Infra Red</i>
RAR	<i>Retinoic Acid Receptor</i>
BAF	Bahan Aktif Farmasi
PSA	<i>Partikel Size Analyzer</i>
GRAS	<i>Generally-Rocognised as Safe</i>
LD	<i>Laser Diffraction</i>
AAP	Adapalen-Apifil-Plantacare
PdI	<i>polidispersity indeks</i>
ZP	Zeta potensial
COA	<i>Certificate Of Analysis</i>
pH	<i>power of hidrogen</i>
HOPE	<i>Handbook Of Pharmaceutical Excipient</i>

BAB I PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ tubuh terbesar pada manusia yang berfungsi sebagai barrier perlindungan tubuh yang paling utama (Kim *et al.*, 2019). Masalah kulit terutama pada bagian wajah dapat mengganggu penampilan, salah satunya jerawat. Jerawat umumnya pernah dialami oleh setiap orang, baik pria maupun wanita terutama pada remaja dan orang dewasa (Guzman, Choi and James, 2018). Jerawat merupakan kondisi kronik yang di tandai oleh proses inflamasi unit pilosebaceus pada kulit, Apabila folikel pilosebaceus tersumbat, maka sebum tidak dapat keluar dan terkumpul di dalam folikel sehingga folikel membengkak, dan terjadilah komedo yang merupakan bentuk permulaan dari jerawat (Reza *et al.* 2019). Manifestasi klinis jerawat dapat berupa komedo, papula, nodul, dan mungkin jaringan parut dengan lesi yang terjadi pada wajah, leher dan punggung (Naja *et al.* 2018). Penyebab utama jerawat adalah peningkatan produksi sebum, yang menyediakan substrat untuk pertumbuhan bakteri pada kulit normal seperti *Propionibacterium acnes* (*P. Acnes*) (Dréno *et al.*, 2018).

Jerawat dapat diatasi dengan beberapa pengobatan baik secara topikal maupun sistemik, salah satunya yaitu antibiotik namun penggunaan antibiotik dapat menimbulkan resiko resistensi sehingga penggunaannya dihindari (Zaenglein *et al.*, 2016). Adapalen adalah retinoid generasi ketiga yang bersifat keratolitik, antiinflamasi, juga antikomedogenik, terbukti bahwa adapalen dapat menghambat pembentukan microcomedone, dimana microcomedone adalah awal terbentuknya jerawat (Bhalekar *et al.* 2015). Oleh karena itu adapalen merupakan pilihan obat untuk mengobati jerawat (Bhalekar *et al.* 2015). Namun, adapalen memiliki kelarutan rendah dalam air atau bersifat sangat lipofilik (pKa 4,23 dan Log P 8,04) sehingga sulit untuk diformulasikan serta penggunaan adapalen dibatasi oleh efek samping yaitu kulit kering, kulit terkelupas, eritema dan iritasi (Ramezanli and Michniak-Kohn, 2018), hal ini dapat dikaitkan dengan titik lebur adapalen yang tinggi yaitu lebih dari 300°C (Vasanth *et al.*, 2020), disamping itu pengobatan menggunakan sediaan konvensional membutuhkan waktu lama untuk mencapai efek terapi yang diinginkan sehingga mengakibatkan tingginya frekuensi pemakaian obat dan dapat menimbulkan efek samping yang tidak diharapkan oleh karena itu diperlukan sistem penghantaran obat yang baik agar efek farmakologi yang dihasilkan lebih maksimal (Singh *et al.* 2016).

Sistem penghantaran obat baru yang menjadi tren saat ini adalah pengecilan ukuran yaitu nanopartikel (Shah and Imran, 2017). Nanopartikel adalah partikel yang berukuran 10-1000 nm terdiri dari bahan polimer alami maupun sintesis, dapat digunakan sebagai pembawa obat (Oktarina, 2014). Dalam dunia farmasetika pemanfaatan nanopartikel bertujuan untuk berbagai

hal salah satunya penghantaran obat yang tertarget (Rachmawati and Surini, 2018), biokompatibilitas yang baik, toksisitas rendah, stabilitas fisik sistem yang baik dan inkorporasi obat hidrofilik dan lipofilik (Jafar, Darijanto and Mauludin, 2015). Salah satu sistem penghantaran obat nanopartikel yaitu *solid lipid nanopartikel* (SLN). SLN merupakan generasi pertama nanopartikel lipid (Montenegro *et al.* 2019). Sistem koloid ini, terdiri dari matriks lipid padat yang distabilkan oleh berbagai jenis surfaktan, (Montenegro *et al.* 2019). Keunggulannya SLN dibandingkan dengan pembawa koloid lainnya adalah SLN dapat meenkapsulasi bahan yang memiliki kelarutan rendah dalam air, ukuran partikel yang lebih kecil membantu untuk memperbaiki obat penetrasi melalui kulit, meningkatnya stabilitas dan pelepasan obat yang berkepanjangan, sifat oklusi karena pembentukan film lipid pada kulit menghasilkan hidrasi kulit (Ghasemiyeh *et al.*, 2018). Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa sistem penghantaran obat nanopartikel lebih baik dibandingkan sediaan konvensional, seperti penelitian Krishnatreyya *et al.*, 2019, yang mengatakan bahwa penggunaan piroksikam yang telah dienkapsulasi dalam bentuk *solid lipid nanopartikel* (SLN) dapat memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan piroksikam konvensional, dilihat dari hasil data profil permeasi, permeabilitas piroksikam dari SLN meningkat 1,1 kali dibandingkan dengan konvensional. Hal ini menunjukkan bahwa piroksikam SLN tidak hanya dapat meningkatkan permeasi piroksikam tetapi juga dapat meningkatkan laju pelepasannya. Adapalen yang di inkorporasikan kedalam solid lipid nanoparticle (SLN) menunjukkan hidrasi kulit yang lebih tinggi sehingga memungkinkan akumulasi obat yang lebih besar pada kulit. Gel ADP-SLN juga menunjukkan tidak ada interaksi dengan kulit dalam studi iritasi primer dan stabil pada saat mengalami kondisi stabilitas dipercepat, sehingga ADP-SLN merupakan aplikasi topikal yang aman dan stabil (Bhalekar, Upadhaya and Madgulkar, 2015).

Nanopartikel lipid terdiri dari lipid padat yang berperan sebagai penjerap bahan aktif farmasi, salah satunya yaitu Apifil. Apifil yang memiliki nama kimia PEG-8 beeswax memiliki nilai HLB 9,4 dan titik leleh antara 59°-70°C (Raymond c, Paul and marian E., 2009). Pada penelitian Lasón *et al.*, (2018), menyebutkan bahwa penggunaan lipid padat Apifil dalam penelitiannya menunjukkan lipid padat terbaik untuk forskolin adalah kombinasi lipid padat Apifil® dan lipid cair labrafac® dibandingkan dengan lipid padat Cutina®, Compritol® 888 ATO, dan Carnaubawax. Apifil memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan lipid padat lain hal ini dapat disebabkan oleh titik leleh Apifil yang rendah yang menunjukkan bentuk amorf sehingga dapat menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil. Dalam penelitian Ammar *et al.*, (2016), mereka membandingkan antara lipid padat Apifil dengan lipid padat Gleol. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa lipid padat yang terbaik adalah Apifil pada konsentrasi 7%, dengan ukuran

partikel 50.49 dan Gleol 94.13, untuk nilai zeta potensial apifil -25 dan Gleol -37. Sedangkan untuk nilai indeks polidispersitas (PI) Apifil lebih tinggi dari pada gleol yaitu 0.17 dan Gleol 0.13. Selain menggunakan lipid padat.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka diperlukan pengembangan sistem penghantar obat yaitu *solid lipid nanopartikel* (SLN). Sediaan adapalen dalam sistem SLN diharapkan mampu meningkatkan performanya sebagai anti jerawat.

I.2 Rumusan Masalah

1. Apakah lipid padat *PEG-8 beeswax* dan surfaktan *lauril glucoside* (Plantacare®) dapat membentuk SLN Adapalen.
2. Apakah formula SLN Adapalen yang dibuat dengan Lipid padat *PEG-8 Beeswax* dan *lauril glucoside* memiliki hasil karakterisasi yang baik.

I.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan dan mengkarakterisasi formula SLN Adapalen yang dibuat dengan lipid padat *PEG-8 Beeswax* dengan berbagai konsentrasi dan surfaktan *lauril glucoside*

I.4 Hipotesa

1. Lipid padat *PEG-8 beeswax* dan surfaktan *lauril glucoside* (Plantacare®) dapat membentuk SLN Adapalen.
2. Formula SLN Adapalen yang dibuat dengan Lipid padat *PEG-8 Beeswax* dan *lauril glucoside* memiliki hasil karakterisasi yang baik.

I.5 Kegunaan Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi ilmiah dan rujukan dalam memformulasikan SLN adapalen yang dibuat dengan lipid padat *PEG-8 Beeswax* dengan konsentrasi terbaik dan surfaktan *lauril glucoside*.

I.6 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Januari sampai bulan maret di Laboratorium Universitas Bhakti kencana Bandung, Jl. Soekarno Hatta No.754, Bandung, Jawa Barat dan PT. DKSH Malvern.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

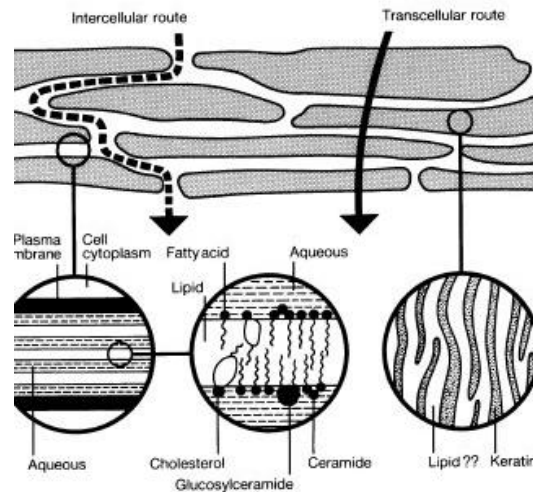
II.1.1 Pengertian Kulit

Kulit merupakan organ tubuh terbesar pada manusia yang berfungsi sebagai barrier perlindungan tubuh yang paling utama (Kim *et al.*, 2019). Kulit orang dewasa memiliki luas sekitar 1.5 m² dengan berat kira kira 15% dari berat badan (Reza *et al.* 2019). Kulit terdiri dari tiga lapisan: epidermis, dermis, dan jaringan subkutan (Gambar II.2) (Kolarsick *et al.*2006).

II.1.2 Struktur Lapisan Kulit

a. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan paling luar kulit yang dapat dilihat oleh mata (Kolarsick *et al.* 2006). Ketebalan epidermis berkisar antara 0,4-1,5 mm. Epidermis dibagi menjadi 2 wilayah: epidermis yang mati (stratum corneum) dan epidermis yang hidup. Ini terdiri dari 70% air dan sel epitel keratin yang bertanggung jawab untuk sintesis stratum korneum. Epidermis tidak mengandung pembuluh darah oleh karena itu molekul yang menembus epidermis harus melintasi lapisan epidermal untuk memasuki sirkulasi sistemik. Epidermis terdiri dari 4 lapisan yang memiliki diferensiasi keratinosit yang berbeda-beda. Lapisan stratum korneum terletak diatas lapisan epidermal yang hidup. Stratum korneum adalah lapisan terluar kulit yang berfungsi sebagai homeostatis dan pelindung kulit. Stratum korneum adalah produk akhir diferensiasi epidermis dengan ketebalan sekitar 10-20 mm dan dianggap tidak aktif secara metabolik. Lapisan ini terdiri dari 10-25 lapisan korneosit mati, memanjang, berkeratin penuh, yang tertanam dalam matriks lipid bilayers. Stratum Korneum menyerupai struktur tipe "Brick and Mortar", di mana corneocyte dari keratin terhidrasi dari kulit menyerupai Brick. Setiap brick /corneocyte dikelilingi oleh amplop protein dan mengandung protein keratin penahan air. Brick tertanam dalam mortar, yang terdiri dari komponen lipid ekstraseluler. Lipid ekstraseluler terdiri dari 2 fase lamelar dengan fase kristal. Matriks lipid ekstraseluler dari stratum corneum memiliki komposisi yang unik dan sangat berbeda dari lipid yang membentuk sebagian besar membran biologis (Jain *et al.*, 2016) yaitu tiga komponen lipid: seramida, kolesterol, dan asam lemak berfungsi sebagai lingkungan fisiologis alami dan air yang diawetkan untuk kulit (Nafisi and Maibach. 2018).



Gambar II.1 : Stratum Korneum (Hamed et al., 2014).

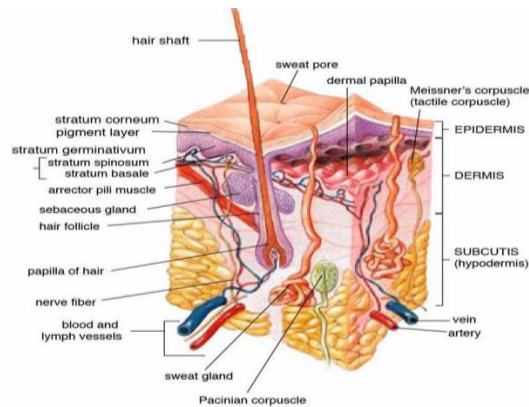
Epidermis yang hidup ada di bawah stratum korneum yaitu stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basal. Tebalnya sekitar 50-100 mm. Ini berbeda dari stratum korneum karena secara fisiologis lebih mirip dengan jaringan seluler lain yang hidup dan mengandung banyak enzim metabolisme. Epidermis yang aktif terlibat dalam pembentukan stratum korneum dan metabolisme. Hal ini juga terlibat dalam respons kulit halus akibat adanya sel-sel Langerhans (Jain *et al.*, 2016).

b. Dermis

Dermis adalah struktur di bawah epidermis, dan keduanya dipisahkan oleh membran basal. Dermis sekitar 15 sampai 40 kali lebih tebal dari epidermis. Secara morfologis, dermis kulit manusia dapat dibagi menjadi dua bagian: (i) dermis atas atau papiler dengan kepadatan sel tinggi dan jaringan ikat longgar dan (ii) dermis reticular pada lapisan kulit, yang hanya memiliki kepadatan sel rendah tetapi terdapat kolagen didalamnya dan menutupi jaringan adiposa (Korosec *et al.* 2006). Komponen umum epidermis yaitu : fibroblast, makrofag, sel mast, sel plasma, saluran pembuluh darah dan saraf (Reza *et al.* 2019).

c. Subkutan (hipodermis).

Hipodermis terdiri dari jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel-sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir sitoplasma lemak yang bertambah. jaringan subkutan mengandung syaraf, pembuluh darah dan limfe, kantung rambut, dan dilapisan atas jaringan subkutan terdapat kelenjar keringat. Fungsi jaringan lemak subkutan adalah untuk melindungi tubuh dari panas atau dingin udara luar dan untuk menahan guncangan sebagai bantalan. Selain itu, ia memainkan peran penyimpanan energi, di mana lemak disimpan dalam sel-sel adiposa dari jaringan subkutan (Yagi and Yonei. 2018).



Gambar II.2 Anatomi Kulit (Lichterfeld-kottner et al., 2018).

II.1.3. Fungsi Kulit

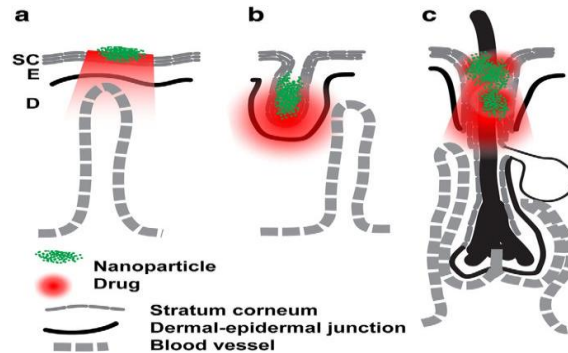
Kulit memiliki beberapa fungsi utama yaitu sebagai berikut:

- a. Kulit dapat bertindak sebagai proteksi yang bertahan terhadap lingkungan luar, seperti tekanan mekanis, zat dan agen beracun (Kolarsick, Kolarsick and Goodwin, 2006).
- b. Kulit mencegah terjadinya dehidrasi atau kehilangan air yang berlebihan melalui kulit. Fungsi yang disebutkan adalah karena pengemasan sel yang ketat di lapisan terluar stratum korneum (Kolarsick, Kolarsick and Goodwin, 2006).
- c. Kulit melindungi tubuh dari sinar UV. Melanin hadir di lapisan basal epidermis dapat menghilangkan 99,9% dari radiasi UV yang diserap (Nafisi and Maibach, 2018).
- d. Kulit dapat melindungi tubuh dari infeksi. Lapisan terluar kulit ditutupi dengan lapisan tipis minyak dan kelembaban yang mencegah sebagian besar zat atau mikroorganisme yang tidak diinginkan (seperti bakteri, virus, dan jamur) masuk ke dalam kulit (Nafisi and Maibach, 2018).
- e. Mengontrol suhu tubuh melalui kelenjar keringat dan pembuluh darah di dermis. Setelah menurunkan suhu tubuh, peningkatan penguapan dengan mengeluarkan keringat membantu menjaga suhu tubuh (Nafisi and Maibach, 2018).

II.1.4. Kulit Sebagai Tempat Pengiriman Partikel.

Kulit merupakan organ yang dapat digunakan sebagai penghantaran obat-obatan untuk rute lokal atau sistemik dan berpotensi untuk penghantaran nanopartikel. Teknologi penghantaran obat nanopartikel didasarkan oleh pembawa lipid (SLN). Tempat yang berpotensi untuk penghantaran nanopartikel yaitu melalui permukaan kulit, dermatoglyphs, dan folikel rambut. Lipid nanopartikel yang digunakan, secara teoritis harus membentuk lapisan monolayer, lapisan monolayer ini baiknya bersifat oklusif dan bersifat hidrofobik berupa lapisan film dengan tujuan untuk menghambat hilangnya kelembaban pada kulit dengan meminimalisir *corneocyte packing* dan membuka celah antar korneosit (mortar) sehingga dapat memfasilitasi

masuknya obat kedalam lapisan kulit dan meningkatkan penetrasi obat kedalam kulit. Pada permukaan kulit / stratum korneum adalah lokasi utama untuk difusi pasif dan didasarkan oleh kompartemen ganda yaitu struktur brick dan mortar, ada tiga jalur yaitu transeuler, interseluler, dan appendageal. Rata-rata penetran melalui rute interseluler yaitu melalui mortar (Prow *et al.*, 2011).



Gambar II.3. Bagian Kulit untuk pengiriman nanopartikel.

ket. tiga lokasi utama: A= permukaan stratum korneum, B= alur dermatoglyphs dan C= folikel rambut / obat pada blood vessel. *Nanoparticle* berwarna hijau dan obat berwarna merah (Prow *et al.*, 2011).

II.1.5. Absorpsi Perkutan

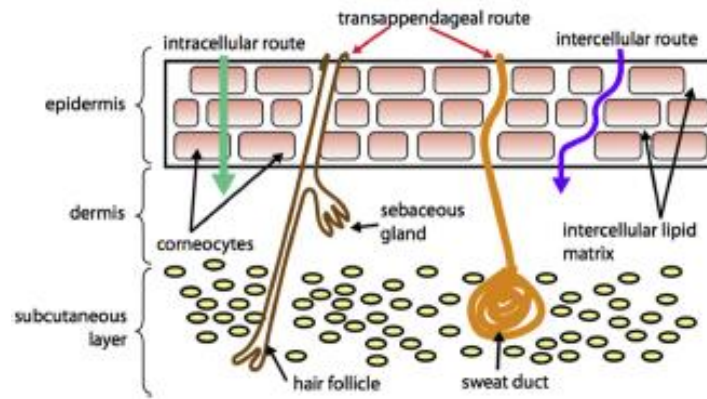
Obat yang dioleskan secara topikal akan mengalami absorpsi atau penetrasi melalui stratum korneum, epidermis, papila dermis dan kedalam vaskuler. Penetrasi perkutan terdiri dari beberapa tahap yaitu : transepidermal (interselular dan intraseluler) dan transappendageal (folikel rambut, saluran keringat, dan kelenjar sebaceous) (Jain *et al.* 2016).

a. Jalur Transepidermal.

1. Jalur interseluler (antar sel) melibatkan difusi terlarut melalui domain lipid interselular melalui jalur stratum korneum yaitu di antar sel di sekitar corneocytes (mortar) (Jain *et al.* 2016).
2. Jalur intraseluler melibatkan jalur langsung melalui membran sel beberapa lapisan epidermis yaitu melalui corneocytes

a) Jalur Transappendageal

Di jalur transappendageal, penetran melintasi stratum korneum melalui jalur “shunt” yang ada di folikel rambut atau kelenjar keringat (Jain *et al.* 2016).



Gambar II.3 Ilustrasi jalur penetrasi kulit nanopartikel. Nanopartikel yang dioleskan bisa menembus kulit dengan salah satu dari tiga cara berbeda: (1) melalui rute intraseluler, (2) melalui rute transappendageal, atau (3) melalui rute interseluler (antar sel) (Jain *et al.* 2016).

II.1.6. Beberapa Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Perkutan.

- a. **Stratum korneum**, merupakan lapisan pertama yang kontak dengan obat topikal, dan merupakan penahan yang terbesar. Stratum korneum terdiri dari ceramides, asam lemak bebas dan kolestrol dengan rasio 1:1:1, Sesuai dengan lokasi maka makin tebal stratum korneum makin kecil penetrasinya (Jain *et al.*, 2016).
- b. **Hidrasi / oklusif**, oklusif merupakan bahan yang dapat menahan TEWL sehingga mengurangi kehilangan air melalui penguapan (Tricaesario *et al.* 2016). Oklusif dapat meningkatkan hidrasi kulit dan selanjutnya meningkatkan penetrasi perkutan (Prow *et al.*, 2011).
- c. **Ukuran partikel**, ukuran partikel bahan aktif obat topikal mempengaruhi luas permukaan sehingga makin kecil partikelnya semakin luas permukaan dan penetrasi, permeasi semakin meningkat.
- d. **Usia**, stratum korneum pada bayi pada bayi tipis dan belum berkembang sempurna tetapi fungsi absorpsi perkutan hamper sama dengan dewasa. Jika dihitung per cm² luas permukaan badan, sedangkan pada usia lanjut stratum korneum juga menipis dan folikel rambut serta kelenjar keringat berkurang, sehingga absorpsi berkurang.

II.2. Jerawat

II.2.1. Definisi jerawat

Jerawat adalah penyakit yang dimodulasi oleh unit pilosebaceous yang disebabkan karena adanya hiperproliferasi keratinisasi, peningkatan produksi sebum, kolonisasi *Propionibacterium acnes*, dan peradangan. Jerawat umumnya pernah dialami oleh setiap orang, baik pria maupun wanita terutama pada remaja dan orang dewasa (Guzman, Choi and James, 2018) Kondisi multifaktorial ini dialami oleh 85% remaja dan 73% dari orang dewasa

dengan beragam derajat keparahan. Meskipun tidak berdampak fatal, tidak dapat dipungkiri bahwa masalah kulit ini juga berdampak bagi psikis seseorang, terutama bagi remaja dengan adanya fluktuasi emosional yang tidak menentu dan kesadaran pada lingkungan sosialnya sedangkan pada orang dewasa lesi yang diakibatkan oleh jerawat dapat menetap (Contasott, 2018).

II.2.2. Faktor penyebab jerawat

Faktor-faktor utama terjadinya jerawat sebagai berikut :

- a. **Peningkatan produksi sebum**, yang menyediakan substrat untuk pertumbuhan bakteri bakteri pada kulit normal seperti *Propionibacterium acnes* (*P. Acnes*) (Naja *et al.*2018).
- b. **Faktor genetik**, jika salah satu atau kedua orang tuanya memiliki jerawat parah selama masa muda mereka dapat terjadi kemungkinan terjadi pula pada keturunannya (dypiro, 2015).
- c. **Faktor lingkungan**, lingkungan menentukan tingkat keparahan jerawat dan dapat mempengaruhi pilihan perawatan topikal. Panas dan kelembaban dapat menyebabkan komedo; tekanan atau gesekan yang disebabkan oleh alat pelindung seperti helm, bantalan bahu, atau bantal, dan pencucian atau pencucian yang berlebihan dapat memperburuk jerawat yang ada dengan menyebabkan mikrocomedone pecah (dypiro, 2015).
- d. **Stres**, Emosi seperti kemarahan dan stres yang hebat dapat memperburuk jerawat, menyebabkan peningkatan manipulasi mekanis. Ini mungkin merupakan hasil dari peningkatan sekresi glukokortikoid oleh kelenjar adrenal, yang mempotensiasi efek androgen (dypiro, 2015).
- e. **Bakteri *Propionibacterium acnes***, *Propionibacterium acnes* merupakan bakteri flora normal pada kulit manusia, bakteri ini menghasilkan lipase yang dipecah menjadi trigliserida, salah satu komponennya adalah sebum dan dipecah menjadi asam lemak bebas. Lemak bebas ini akan menjadi pertumbuhan yang baik bagi bakteri *Propionibacterium acnes*, selanjutnya bakteri berakumulasi menimbulkan peradangan dan membentuk komedo yang menjadi salah satu faktor yang berperan dalam terbentuknya jerawat (Karim, 2018).
- f. **Makanan**, Makanan. Jenis makanan yang sering dihubungkan dengan timbulnya jerawat adalah makanan yang tinggi lemak (kacang, daging, susu dan es krim), tinggi karbohidrat, beryodida tinggi (makanan asal laut) dan makanan yang pedas. Jenis makanan diatas diyakini dapat merubah komposisi sebum dan menaikkan produksi kelenjar sebacea (Karim, 2018).

g. **karena pengaruh hormonal**

1. Hormon Androgen

Hormon ini memegang peranan yang penting karena kelenjar palit sangat sensitif terhadap hormon ini. Hormon androgen berasal dari testis dan kelenjar anak ginjal (adrenal). Hormon ini menyebabkan kelenjar palit bertambah besar dan produksi sebum meningkat (White and Diego *et al.*1998).

2. Hormon Estrogen

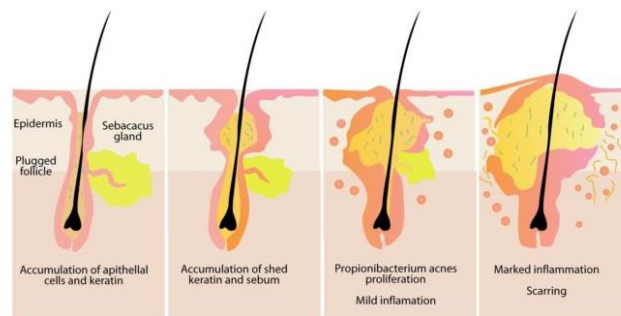
Pada keadaan fisiologi, estrogen tidak berpengaruh terhadap produksi sebum. Estrogen dapat menurunkan kadar gonadotropin yang berasal dari kelenjar hipofisis. Hormon gonadotropin mempunyai efek menurunkan produksi sebum (Rimadhani, 2015).

3. Hormon Progesteron

Progesteron dalam jumlah fisiologis tidak mempunyai efek pada efektifitas terhadap kelenjar lemak, tetapi kadang-kadang progesteron dapat menyebabkan jerawat premenstrual (Rimadhani, 2015).

II.3.2. Patofisiologi Jerawat

Patogenesis jerawat berkembang melalui empat tahap utama berikut: Peningkatan keratinisasi folikular, Peningkatan produksi sebum, Lipolisis bakteri trigliserida sebum untuk membebaskan asam lemak, dan Peradangan (dypiro. 2015) (Gambar II.4)



Gambar II.4 : Patofisiologi jerawat

Jerawat biasanya dimulai pada saat prapubertas, ketika kelenjar adrenal matang, dan berkembang memproduksi androgen dimana androgen akan meningkatkan ukuran kelenjar sebaceous dan merangsang produksi sebum, selain itu juga merangsang proliferasi keratinosit pada dukus seboglandularis dan akroinfundibulum. Infrainfundibulum meningkatkan keratinisasi sel-selnya dengan hiperkeratolitik dan kohesi keratinosit bertambah, sehingga terjadi sumbatan pada muara folikel rambut. Selanjutnya, difolikel rambut tersebut terjadi akumulasi keratin sebum, dan bakteri, yang menyebabkan dilatasi folikel rambut bagian atas, lalu membentuk mikrokomedo.

Sebum, yang diproduksi secara berlebihan akan terperangkap dan terakumulasi dibelakang keratin dan akan mengeras sehingga membentuk komedo terbuka atau tertutup. Sebum dalam folikel memiliki kondisi substrat yang ideal untuk perkembangbiakan bakteri anaerob *Propionibacterium acnes*, menghasilkan respons sel T, yang menghasilkan peradangan. *P. acnes* menghasilkan lipase yang menghidrolisis sebum trigliserida menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas ini dapat memicu perubahan yang mengarah pada peningkatan keratinisasi dan pembentukan mikrocomedone.

Komedo tertutup whitehead, adalah lesi jerawat yang terlihat secara klinis pertama. Diperlukan waktu sekitar 5 bulan untuk berkembang. Komedo tertutup hampir sepenuhnya terhambat untuk drainase dan memiliki kecenderungan untuk pecah. Warna gelapnya bukan karena kotoran tetapi karena lipid dan melanin yang teroksidasi atau karena massa sel-sel terangsang yang terkena dampak. Komedo terbuka berbentuk silinder sangat stabil dan dapat bertahan lama karena zat yang larut dan sebum cair lebih mudah keluar.

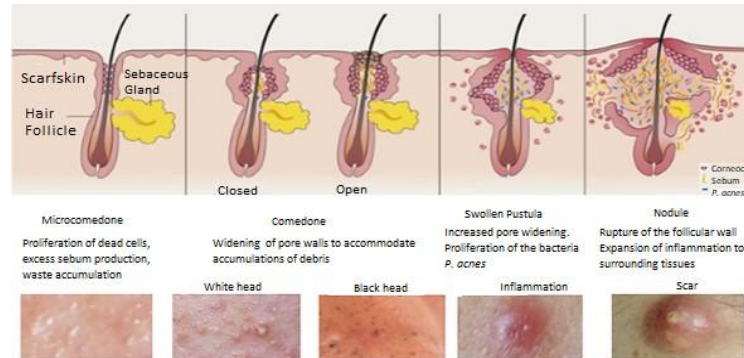
Jerawat yang ditandai dengan komedo terbuka dan tertutup disebut jerawat noninflamasi. Kedua perekrutan polimorf ke dalam folikel selama proses inflamasi dan pelepasan kemokin yang dihasilkan *P. acnes* menyebabkan pembentukan nanah. Nanah akhirnya pecah di permukaan dengan resolusi peradangan atau ke dalam dermis. *P. acnes* juga menghasilkan enzim yang meningkatkan permeabilitas dinding folikel, menyebabkannya pecah, melepaskan keratin, rambut, dan lipid dan mengiritasi asam lemak bebas ke dalam dermis. Beberapa tipe lesi inflamasi yang berbeda dapat terbentuk, termasuk pustula, nodul, dan kista dan dapat menyebabkan jaringan parut (dypiro. 2015).

II.2.3. Klasifikasi Jerawat.

a. *Acne punctate* ialah *blackhead* comedo atau *whitehead* comedo yang bisa menjadi awal tumbuhnya jerawat. Microcomedones berfungsi sebagai prekursor untuk komedo, ketika folikel mulai dihuni oleh campuran sebum, bakteri, dan sel keratin. Ketika campuran ini menumpuk untuk menyumbat folikel, komedo diproduksi dan dianggap sebagai bentuk tertutup, juga dikenal sebagai whitehead. Jika penumpukan saluran folikel meningkat, penumpukan keratin pada kulit yang terpapar ke udara menghasilkan komedo terbuka, juga dikenal sebagai komedo. Bakteri *P. acnes* berkoloni di dalam folikel dan bertanggung jawab untuk perkembangan peradangan (Geszke-Moritz and Moritz, 2016).

- a. *Acne papulosa* merupakan jerawat dalam bentuk papul, yaitu peradangan disekitar komedo yang berupa tonjolan kecil (Geszke-Moritz and Moritz, 2016).

- b. *Acne pustulosa* merupakan jerawat dalam bentuk pustul, yaitu jerawat papul dengan puncak berupa pus atau nanah. Biasanya usia pustul lebih pendek dari pada papul (Geszke-Moritz and Moritz, 2016).



Gambar II.5. : Tipe-tipe jerawat (Geszke-Moritz and Moritz, 2016).

II.3. Adapalen.

II.3.1. Pengertian Adapalen.

Jerawat (*acne vulgaris*) adalah kelainan pada kulit yang sangat umum dialami oleh remaja maupun orang dewasa (dipyro. 2015) . Jerawat merupakan kondisi kronik yang di tandai oleh proses inflamasi unit pilosebaceus pada kulit, Apabila folikel pilosebaceus tersumbat, maka sebum tidak dapat keluar dan terkumpul di dalam folikel sehingga folikel membengkak, dan terjadilah komedo yang merupakan bentuk permulaan dari jerawat (Reza *et al.*2019). Dimana jika komedo tersebut terdapat infeksi bakteri maka terjadilah peradangan yang dikenal dengan jerawat. Manifestasi klinis jerawat dapat berupa komedo, papula, nodul,dan mungkin jaringan parut dengan lesi yang terjadi pada wajah, leher dan punggung (Naja *et al.*2018). Fauzia, 2017 menyatakan dalam penelitiannya bahwa Adapalen memiliki profil efek samping yang lebih sedikit dari pada tazaroten atau tretinoin, karena adapalen memiliki afinitas lebih spesifik terhadap sub tipe RAR dan tidak mengikat CRABP.

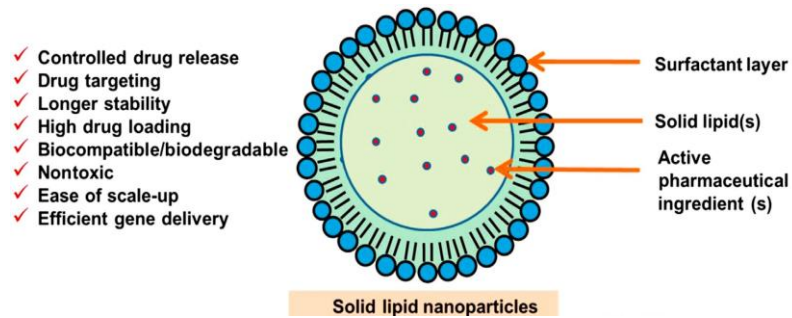
II.4. Sediaan Nanoteknologi.

Nanopartikel adalah partikel yang berukuran 10-1000 nm terdiri dari bahan polimer alami maupun sintetis, dapat digunakan sebagai pembawa obat (Oktarina, 2014). Saat ini nanopartikel sedang berkembang di berbagai bidang termasuk dalam bidang farmasi (Badilli *et al.*, 2018). Dalam dunia farmasetika pemanfaatan nanopartikel bertujuan untuk berbagai hal salah satunya penghantaran obat yang tertarget (Rachmawati and Surini, 2018),biokompabilitas yang baik, toksisitas rendah, stabilitas fisik sistem yang baik dan inkorporasi obat hidrofilik dan lipofilik (Jafar, Darijanto and Mauludin, 2015). Ukuran partikel yang sangat kecil dimanfaatkan untuk mendesain dan menyusun atau memanipulasi material sehingga dihasilkan material dengan

sifat dan fungsi baru. Nanopartikel adalah sistem pengiriman obat yang ideal untuk pengiriman obat yang terkontrol dan tertarget (Nair, 2019). Selain itu, berbagai aplikasi Nanopartikel dalam farmasi dan kosmetik telah banyak digunakan yaitu Nanoemulsi, Nanosuspensi, solid lipid nanopartikel, Nano lipid carier, Liposom, dan Niosom (Montenegro *et al.*, 2019).

II.4.1. Solid lipid nanostructure lipid carrier (SLN)

Solid lipid nanostructure lipid carrier (SLN) merupakan generasi pertama nanopartikel lipid (Montenegro *et al.* 2019). Sistem koloid ini, terdiri dari matriks lipid padat yang distabilkan oleh berbagai jenis surfaktan, (Montenegro *et al.* 2019). *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) dikembangkan pada awalnya tahun 1990-an sebagai sistem pembawa alternatif untuk emulsi, liposom dan partikel nano polimer. SLN diproduksi dengan mengganti pelarut minyak pada emulsi menjadi lipid padat atau campuran lipid padat, yaitu matriks partikel lipid menjadi padat di kedua ruangan dan suhu tubuh (Pardeike dkk., 2009). SLNs biasanya terdiri dari komponen lipid yang bersifat biodegradable dan aman. Keunggulannya SLN dibandingkan dengan pembawa koloid lainnya adalah SLN dapat meenkapsulasi bahan yang memiliki kelarutan rendah dalam air, ukuran partikel yang lebih kecil membantu untuk memperbaiki obat penetrasi melalui kulit, meningkatnya stabilitas dan pelepasan obat yang berkepanjangan, membantu pencapaian konsentrasi yang lebih tinggi di lokasi aplikasi dan penetrasi yang lebih baik. Sifat oklusi karena pembentukan film lipid pada kulit menghasilkan hidrasi kulit (Ghasemiyeh *et al.*, 2018). Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa sistem penghantaran obat nanopartikel lebih baik dibandingkan sediaan konvensional, seperti penelitian Krishnatreyya *et al.*, 2019, yang mengatakan bahwa penggunaan piroksikam yang telah dienkapsulasi dalam bentuk *solid lipid nanopartikel* (SLN) dapat memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan piroksikam konvensional, dilihat dari hasil data profil permeasi, permeabilitas piroksikam dari SLN meningkat 1,1 kali dibandingkan dengan konvensional. Hal ini menunjukkan bahwa piroksikam SLN tidak hanya dapat meningkatkan permeasi piroksikam tetapi juga dapat meningkatkan laju pelepasannya. Adapalen yang di inkorporasikan kedalam solid lipid nanoparticle (SLN) menunjukkan hidrasi kulit yang lebih tinggi sehingga memungkinkan akumulasi obat yang lebih besar pada kulit. Gel ADP-SLN juga menunjukkan tidak ada interaksi dengan kulit dalam studi iritasi primer dan stabil pada saat mengalami kondisi stabilitas dipercepat, sehingga ADP-SLN merupakan aplikasi topikal yang aman dan stabil (Bhalekar, Upadhaya and Madgulkar, 2015).



Gambar II.6. struktur lengkap nanopartikel lipid padat dengan keunggulannya (Tekade *et al.*, 2017).

SLN pada umumnya, berbentuk bulat dengan permukaan halus dan diameter rata-rata antara 50 dan 1000 nm. SLN memiliki beberapa keuntungan ketika dibandingkan dengan liposom dan emulsi, yaitu kapasitas modulasi dari pelepasan zat aktif dan meningkatkan hidrasi kulit. Selain itu SLN memiliki kelebihan dibanding emulsi yaitu pelindung kepada zat aktif melawan degradasi kimia. Matriks solid dari SLN memiliki kemampuan untuk menstabilkan secara kimia dengan melindungi zat aktif yang diinkorporasikan di dalamnya. Jika dibandingkan dengan emulsi yang dapat menyebabkan degradasi zat aktif karena ada proses pertukaran antara air dan minyak dari sistem emulsi itu sendiri. SLN menunjukkan efek oklusif yang dapat memperkuat hidrasi kulit dengan membentuk lapisan pelindung tipis pada kulit. SLN juga memiliki kemampuan yang baik dalam menjerap obat terutama obat hidrofobik, meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif yang terjerap, tidak diperlukan pelarut khusus sehingga pembuatannya tidak rumit dan mengurangi toksisitas, stabilitas jangka panjang sangat tinggi dan biaya yang dibutuhkan relatif rendah. SLN sebagai *nanocarrier* memiliki toksisitas yang sangat rendah karena material yang digunakan dalam SLN biokompatibel dan *biodegradable* (Tekade *et al.*, 2017).

Tipe SLN berdasarkan letak distribusi obat pada partikelnya dikategorikan menjadi 3, yaitu :

a. Drug-Enriched Shel Model

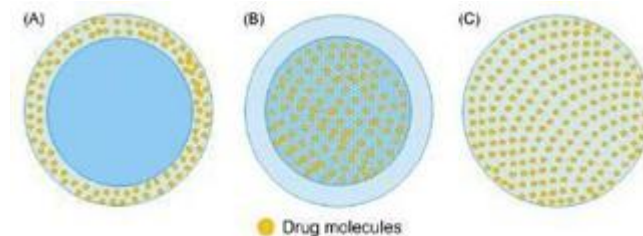
Tipe ini merupakan tipe SLN dengan lapisan terluar yang mengandung banyak bahan aktif, hal ini diperoleh selama proses pendinginan dari droplet minyak cair ke bentuk lemak padat pada ukuran nanopartikel. Bahan obat yang telah larut dalam fase air mengalami penurunan kelarutan ketika tahap pendinginan berlangsung, hal ini menyebabkan bahan aktif berpartisipasi pada fase minyak bagian luar.

b. Drug-Enriched Core Model

Tipe ini merupakan SLN dengan bagian inti pada lipid yang banyak mengandung bahan aktif, hal ini terjadi ketika bahan aktif mengalami presipitasi sebelum lipid mengalami rekristalisasi, sehingga bagian luar atau kulit lipid kurang akan bahan aktif. Proses pendinginan yang berkelanjutan mengakibatkan rekristalisasi lipid pada sekitaran bahan aktif sehingga bahan aktif terselubungi serupa membran.

c. Homogenous Matrix Model

SLN tipe ini diperoleh saat menggunakan metode produksi secara cold homogenization atau ketika mendispersikan bahan aktif yang bersifat sangat lipofilik dalam SLN dengan metode hot homogenization sehingga lipid mengandung obat yang terlarut secara molekular, hal ini menyebabkan ketika lipid pecah menjadi nanopartikel maka akan terbentuk struktur matriks lipid yang homogen dengan bahan aktifnya. Cara yang serupa juga diperoleh saat droplet lipid mengalami proses pendinginan tanpa adanya pemisahan antar-fase. Selain itu, tipe ini juga dipengaruhi dengan adanya penambahan surfaktan.

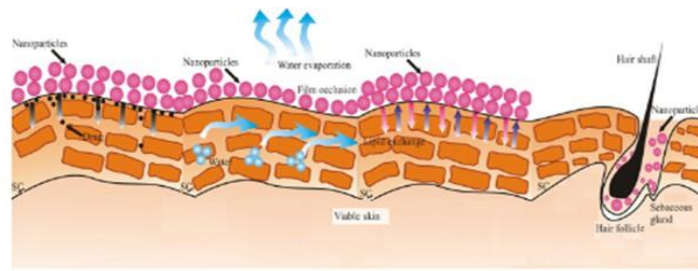


Gambar II.7 : Tipe-tipe SLN

(A) Drug-Enriched Shell Model, (B) Drug-Enriched Core Model, (C) Homogeneous Matrix Model (Tekade *et al.*, 2017).

II.4.2. SLN untuk Penggunaan Topikal.

Beberapa tahun terakhir terjadi peningkatan penelitian terhadap sistem penghantaran berbasis nanokoloidal lipid untuk mengobati beberapa gangguan penyakit yang berhubungan dengan polisebaseus seperti akne, alopecia, dan kelenjar sebaceous lainnya. Target obat berupa folikel rambut memberikan berbagai keuntungan diantaranya menurunkan dosis obat sekaligus meminimalkan efek samping obat (Tekade *et al.*, 2017).



Gambar II.8. Mekanisme permeasi pada stratum korneum

Administrasi obat secara topikal merupakan rute yang paling sering diteliti untuk SLN. Penetrasi obat melalui kulit selalu terbatas karena impermeabilitas dari stratum korneum. Sistem nanopartikel dikembangkan untuk meningkatkan absorpsi obat melalui kulit. Partikel berukuran nano akan berikatan dengan bagian permukaan stratum korneum dan antar pulau korneosit menyebabkan penyebaran zat aktif. Lipid nanopartikel memiliki potensi untuk penghantaran obat melalui folikel rambut. Masing-masing folikel terhubung dengan kelenjar sebaseus yang melepaskan sebum memberikan lingkungan yang kaya akan lipid. Lingkungan seperti ini menguntungkan untuk menjerat partikel nanolipid. Sebum terdiri dari trigliserida, skualen, dan wax. Beberapa lipid trigliserida yang digunakan pada SLN bisa mempercepat pemasukan obat menuju folikel atau kelenjar minyak. SLN pada dasarnya tersusun atas lipid yang *biodegradable* dan ditoleransi dengan baik oleh tubuh. Oleh karena itu penggunaan SLN dapat mengurangi terjadinya iritasi pada kulit.

II.4.3. Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticle (SLN).

a. Ukuran partikel dan indeks polidispersitas.

Ukuran partikel dan indeks polidispersitas merupakan karakteristik terpenting untuk nanodispersi yang mengatur stabilitas fisik, kelarutan, kinerja biologis, laju pelepasan, kekeruhan, dan stabilitas kimia. Diameter partikel SLN yaitu 50-1000 nm (Tekade *et al.*, 2017). Adapun faktor yang mempengaruhi ukuran partikel yaitu selama masa penyimpanan, ukuran partikel yang dapat dicapai tergantung pada adsorpsi kinetik pengemulsi, tegangan antarmuka antara fase terdispersi dan kontinu, viskositas fasa terdispersi dan kontinu, fraksi volume fase terdispersi dan adanya energy mekanik yang merusak dan memecah fase terdispersi. Menentukan perubahan ukuran partikel SLN adalah metode terbaik untuk memantau stabilitas fisiknya (Shah and Imran, 2017).

b. Zeta potensial.

Zeta potensial merupakan karakterisasi yang dilakukan untuk mengetahui potensial listrik dari suatu sediaan. Pengukuran zeta potensial menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) namun pada pengujiannya menggunakan prinsip yang berbeda. Prinsip yang digunakan

adalah *electrophoretic light scattering* (ELS). Nilai zeta potensial yang diperoleh dapat mengetahui kestabilan fisik dari SLN tersebut. Secara umum nilai zeta potensial ≥ 30 mV maka dapat dikatakan bahwa partikel- partikel dalam sediaan SLN tersebut memiliki muatan yang cukup kuat, sehingga ketika muatan tersebut berdekatan akan terjadi tolak menolak yang kuat dan dapat mencegah terjadinya agregasi partikel.

c. *Efficiency Entrapment* (EE).

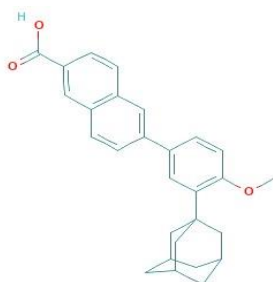
Penentuan efisiensi penjerapan obat pada SLN merupakan parameter yang penting karena hal ini dapat mempengaruhi profil pelepasan obat. Kapasitas pemuatan obat yang tinggi tergantung pada kelarutan bahan aktif dalam fase lipid. .

d. *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 ialah akibat adanya perbedaan frekuensi vibrasi dari setiap jenis ikatan atom yang ada dalam suatu senyawa atau campuran. Pada suatu sediaan atau produk ataupun campuran bahan, 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, Sumirtapura and Darijanto, 2016).

II. 5. Zat Aktif dan Lipid Padat.

II.5.1. Adapalen.



Gambar II.9 : Struktur kimia Adapalen
(National Center for Biotechnology Information, 2019).

Adapalen merupakan derivat vitamin A yang memiliki monografi berupa bubuk kristal berwarna putih-hablr yang praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, namun dapat larut dalam tetrahidrofur. Bahan ini sensitif terhadap paparan cahaya langsung, panas, dan udara. Pada pemakaian secara topikal, Adapalen dapat memberikan efek samping yang membuat tidak nyaman, seperti eritema, kulit kering, nyeri, sensitif pada sengatan matahari yang dapat mengakibatkan *sunburn* ringan hingga terjadi pengelupasan kulit, sebagian individu bahkan dapat menderita edema hingga melepuh (National Center for Biotechnology

Information, 2019). Adapalen adalah retinoid generasi ketiga yang bersifat keratolitik, antiinflamasi, juga antikomedogenik, terbukti bahwa adapalen dapat menghambat pembentukan microcomedone, dimana microcomedone adalah awal terbentuknya jerawat (Benzoyl *et al.* 2011).

Adapalen memiliki efek antiinflamasi, keratolitik dan antiseboroik. Adapalen berikatan secara spesifik dengan RAR (*Retinoic acid receptor*) β dan RAR- γ dan mengaktifkan gen yang bertanggung jawab untuk diferensiasi sel. Kemudian sel akan mengurangi produksi sebum dan komedo sehingga jerawat tidak terjadi.

II.5.2. Apifil

Lipid merupakan komponen utama dalam sistem SLN karena berperan sebagai matriks yang memiliki *loading capacity* obat, efisiensi penyerapan, hingga menjaga stabilitas bahan aktif. Apifil memiliki nama kimia PEG-8 beeswax. Apifil bersifat non-ionik, self-emulsifying dengan nilai HLB butuh 9,4 dan titik leleh antara 59°-70°C. Apifil larut dalam kloroform, eter, minyak tetap, minyak atsiri, dan karbon disulfida hangat; sedikit larut dalam etanol (95%); praktis tidak larut dalam air. Fungsi utama dalam formulasi topikal adalah digunakan pada konsentrasi 5-20%, yaitu sebagai bahan tambahan untuk pengemulsi karena memungkinkan air untuk dimasukkan ke dalam emulsi air dalam minyak (Raymond c, Paul and marian E., 2009). Pada penelitian Lasoń *et al.*, (2018) , menyebutkan bahwa penggunaan lipid padat Apifil dalam penelitiannya menunjukkan lipid padat terbaik untuk forskolin adalah kombinasi lipid padat Apifil® dan lipid cair labrafac® dibandingkan dengan lipid padat Cutina®, Compritol® 888 ATO, dan Carnau-ba wax. Apifil memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan lipid padat lain hal ini dapat disebabkan oleh titik leleh Apifil yang rendah yang menunjukkan bentuk amorf sehingga dapat menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil. Dalam penelitian Ammar *et al.*, (2016), mereka membandingkan antara lipid padat Apifil dengan lipid padat Gleol. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa lipid padat yang terbaik adalah Apifil pada konsentrasi 7%, dengan ukuran partikel 50.49 dan Gleol 94.13, untuk nilai zeta potensial apifil -25 dan Gleol -37. Sedangkan untuk nilai indeks polidispersitas (PI) Apifil lebih tinggi dari pada gleol yaitu 0.17 dan Gleol 0.13. Selain menggunakan lipid padat.