

**Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN)
Adapalen dengan Lipid Padat PEG-8 *Beeswax* dan Surfaktan Lauril
Glukosida**

Laporan Tugas Akhir

**Deuis Julia Legiani
11171049**



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

Motto dan Persembahan

"Bacalah dengan menyebut nama Tuhanmu yang menciptakan, Dia telah menciptakan manusia dari segumpal darah. Bacalah, dan Tuhanmu lah yang Mahamulia. Yang mengajar manusia dengan pena. Dia mengajarkan manusia apa yang tidak diketahuinya."

(QS. Al 'Alaq 96:1-5)

Kupersembahkan Skripsi ini untuk :

- 1. Ibunda dan Ayahanda tercinta yang selalu memberikan semangat, nasihat, segenap do'a dan kasih sayang yang sangat berarti dan dukungan baik moril maupun materil juga didikan yang membuatku bisa berdiri hingga saat ini mengenyam pendidikan perguruan tinggi, terimakasih banyak bu, pak..*
- 2. Keluarga besarku, Aa, Teteh, Ghania dan Dirinya yang terus memberikan semangat dan juga do'a terimakasih banyak semuanya.*
- 3. Bapak dan ibu pembimbing skripsiku yang telah memberikan banyak ilmu dan nasihat serta motivasi.*
- 4. Teman-teman seperjuangan satu almamater tidak bisa ku sebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan motivasi dan semangatnya.*
- 5. Semua pihak yang telah mendukung dan membantu dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis mengucapkan banyak terimakasih..*

ABSTRAK

Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) Adapalen dengan Lipid Padat PEG-8 *Beeswax* dan Surfaktan Lauril Glukosida

Oleh :
Deuis Julia Legiani
11171049

Latar Belakang: Jerawat merupakan penyakit kulit multifaktorial pada folikel pilosebacea akibat adanya penyumbatan pada pori-pori kulit yang menyebabkan peradangan dan terkadang infeksi. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) merupakan generasi pertama dari nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat berbasis lipid untuk meningkatkan stabilitas, kelarutan dan efisiensi penyerapan dari bahan aktif Adapalen sebagai antijerawat. **Tujuan:** Untuk memformulasikan dan mengevaluasi sediaan gel *Solid Lipid Nanopartikel* (SLN) Adapalen dengan lipid padat PEG-8 *Beeswax* dan surfaktan lauril glukosida. **Metode:** Homogenisasi panas, ultrasonikasi dan Spektrofotometri UV. **Hasil:** SLN Adapalen yang dibentuk dari lipid padat PEG-8 *Beeswax* dan Surfaktan Lauril glukosida memiliki ukuran partikel pada rentang 103,36-234,2 nm, indeks polidispersitas 0,3-0,51, zeta potensial -21,17 sampai -42,23 mV dan efisiensi penyerapan 99,87-99,88% kemudian gel SLN APA memiliki nilai pH pada rentang 6,04-6,66, nilai viskositas 17200-29333 dan kadar Adapalen dalam gel 50,52-54,32%. **Kesimpulan:** SLN Adapalen yang dibentuk dari lipid padat PEG-8 *Beeswax* dan Surfaktan Lauril glukosida memiliki karakteristik yang baik kemudian gel SLN APA memiliki nilai pH, viskositas dan penetapan kadar Adapalen dalam gel menunjukkan kestabilan sampai dengan pengukuran hari ke-60.

Kata Kunci : SLN Adapalen, PEG-8 *Beeswax*, Gel

ABSTRACT

Formulation and Evaluation of Gel Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Adapalene with Solid Lipid PEG-8 Beeswax and Surfactant Lauril Glucoside

By:
Deuis Julia Legiani
11171049

Background: Acne is a multifactorial skin disease in the pilosebaceous follicles due to blockages in the pores of the skin that cause inflammation and sometimes infection. Solid Lipid Nanoparticle (SLN) is the first generation of nanoparticles as a lipid-based drug delivery system to improve the stability, solubility and efficiency entrapment of adapalene active ingredients as anti acne. **Purpose:** Formulate and evaluate gel Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Adapalene with solid lipid PEG-8 Beeswax and surfactant lauril glucosides. **Methods:** Heat homogenization, ultrasonication and UV Spectrophotometry. **Result:** Adapalene SLN formed from solid lipid PEG-8 Beeswax and Surfactant Lauril glucosides have particle size in the range of 103.36-234.2 nm, polydispersity index 0.3-0.51, zeta potential -21.17 to -42.23 mV and efficiency entrapment 99.87-99.88% and then gel SLN APA has a pH value in the range of 6.04-6.66, viscosity value 17200-29333 and determination of Adapalene gel 50.52-54.32%. **Conclusion:** SLN Adapalene formed from solid lipids PEG-8 Beeswax and Surfactant Lauril glucosides have good characteristics. Gel SLN APA has pH value, viscosity and determination of Adapalene gel show stability up to the measurement of the 60th day

Keywords: SLN Adapalene, PEG-8 Beeswax, Gel

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT yang hingga saat ini masih memberikan nikmat iman dan islam serta kesehatan jasmani maupun rohani. Karena atas limpahan berkah, rahmat dan karunia-Nya, juga karena atas pertolongan-Nya yang maha memberikan kemudahan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “FORMULASI DAN EVALUASI GEL SOLID LIPID NANOPARTICLES (SLN) ADAPALEN DENGAN BASIS PEG-8 BEESWAX DAN SURFAKTAN LURIL GLUKOSIDA”. Tidak lupa shalawat dan salam senantiasa tercurah limpahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang telah menjadi suri tauladan yang baik bagi kita selaku umatnya. Penyusunan skripsi ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Strata Satu pada program studi Sarjana Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Penulis menyadari banyak pihak yang memberikan dukungan dan bantuan selama menyelesaikan studi dan tugas akhir ini. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis dengan penuh hormat mengucapkan banyak terimakasih dan mendo'akan semoga Allah memberikan balasan terbaik kepada :

1. Kedua orang tua, ibunda tercinta Eros Rostini, S.P dan ayahanda tercinta Agus Nendar Sukardi, S.Pd yang telah memberikan dukungan sepenuhnya baik moril maupun materil serta do'a yang tiada henti-hentinya kepada penulis.
2. Bapak apt. Garnadi Jafar, M.Si selaku dosen pembimbing utama dan Ibu apt. Deny Puryani Azhary, M.Si selaku dosen pembimbing serta yang telah berkenan memberikan ilmu dan solusi pada setiap permasalahan atas kesulitan dalam penulisan Skripsi ini.
3. Keluarga, kakak ku tersayang Derri Muhammad Ramdhani, S.Kom, M.M, Sahabat dan teman-teman seperjuangan penulis yang memberikan semangat dan dukungan yang tiada henti.
4. Nanoparticle group (Dewi Cahyati, Dinda Kurnia Azzahra, Wulan Yolanda, Rauzatul Azwa, Yona Vista dan Andang Sugiharto) yang telah membantu dalam penelitian skripsi penulis.
5. Seluruh dosen dan staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung atas dukungan dalam membantu kelancaran penyusunan Skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa Skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dikarenakan oleh 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, Juni 2021

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Deuis Julia Legiani', with a horizontal line extending to the right.

(Deuis Julia Legiani)

LEMBAR PENGESAHAN
Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel *Solid Lipid Nanopartikel* (SLN) Adapalen
dengan Basis PEG-8 *Beeswax* dan Surfaktan Lauril Glukosida

Laporan Tugas Akhir
Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

Deuis Julia Legiani
11171049

Bandung, 22 Juni 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(apt. Garnadi Jafar, M.Si)
NIDN. 0420058004

(apt. Deny Puriyani Azhary, M.Si)
NIDN.0416057103

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	1
DAFTAR GAMBAR.....	3
DAFTAR TABEL	4
BAB I. PENDAHULUAN	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	11
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	31
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN.....	32
IV.1. Alat dan Bahan	32
IV.1.1. Alat.....	32
IV.1.2. Bahan	32
IV.2. Posedur Penelitian.....	32
IV.2.1. Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan.....	32
IV.2.2. Uji Pendahuluan.....	32
IV.2.3. Formulasi <i>Solid Lipid Nanopartikel</i> (SLN)	34
IV.2.5. Pembuatan Gel <i>Solid Lipid Nanopartikel</i> (SLN) Adapalen.....	35
IV.2.6. Evaluasi Gel <i>Solid Lipid Nanopartikel</i> (SLN) Adapalen.....	35
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	37
V.1. Penyiapan, Pengumpulan dan Pemeriksaan Bahan	37
V.2. Uji Pendahuluan.....	38
V.2.1. Uji Kelarutan Adapalene dalam Lipid Padat PEG-8 Beeswax (Apifil [®] ATO5)	38
V.2.2. Uji Kelarutan Adapalene dalam Surfaktan <i>Lauryl Glucoside</i> (Plantacare [®]) .	39
V.3. Formulasi Solid Lipid Nanopartikel (SLN)	40
V.4. Karakterisasi <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN)	42

V.4.1. Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas.....	42
V.4.2. Zeta Potensial	45
V.4.4. Efficiency Entrapment (EE)	46
V.5. Pembuatan Gel <i>Solid Lipid Nanopartikel</i> (SLN) Adapalen	47
V.6. Evaluasi Gel <i>Solid Lipid Nanopartikel</i> (SLN) Adapalen	48
V.6.1. pH.....	48
V.6.2. Viskositas	49
V.6.3. Penetapan Kadar Gel	51
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	52
VI.1 Simpulan.....	52
VI.1 Saran.....	52
DAFTAR PUSTAKA.....	53
LAMPIRAN	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Struktur kulit manusia normal	11
Gambar 2. 2. Struktur Stratum Korneum	12
Gambar 2. 3. Patogenesis Jerawat	14
Gambar 2. 4. Pembentukan Jerawat	16
Gambar 2. 5. Jalur Absorpsi Secara Perkutan	17
Gambar 2. 6. Skema Jalur Penetrasi Nanopartikel dan Pengiriman Obat ke dalam Kulit	19
Gambar 2. 7. Pembentukan film Oklusif dalam Penetrasi Lipid Nanopartikel SLN	20
Gambar 2. 8. Struktur Solid Lipid Nanopartikel (SLN)	21
Gambar 2. 9. Tipe-tipe SLN	22
Gambar 2. 10. Struktur Kimia Adapalen	25
Gambar 2. 11. Struktur Kimia PEG-8 <i>Beeswax</i>	26
Gambar 2. 12. Struktur Kimia Lauril Glukosida	27
Gambar 2. 13. Electric double layer mengelilingi nanopartikel	29
Gambar 5. 1. SLN Adapalen dengan lipid padat Apifil [®] dan surfaktan Plantacare [®]	42
Gambar 5. 2. Diagram Ukuran Partikel SLN APA	43
Gambar 5. 3. Diagram Indeks Polidispersitas (PdI)	44
Gambar 5. 4. Diagram Zeta Potensial SLN APA	45
Gambar 5. 5. Diagram Pengukuran Efisiensi Penjerapan	46
Gambar 5. 6. Diagram Pengukuran pH Gel SLN APA	49
Gambar 5. 7. Diagram Pengukuran Viskositas Gel SLN-APA	50

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1. Pengujian Daya Larut dan Solidifikasi Adaplene dan Lipid Padat	33
Tabel 4. 2 Pengujian Kelarutan Adapalen dan Surfaktan.....	33
Tabel 4. 3. Formulasi SLN Adapalen.....	34
Tabel 4. 4. Formula Gel SLN Adapalen.....	35
Tabel 5. 1. Pemeriksaan Kualitatif Adapalen.....	37
Tabel 5. 2. Pemeriksaan Kualitatif PEG-8 Beeswax (Apifil [®] ATO5).....	37
Tabel 5. 3. Pengujian Daya Larut dan Solidifikasi Adaplene dan Lipid Padat	38
Tabel 5. 4. Pengujian Kelarutan Adapalen dan Surfaktan.....	40

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	NAMA
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticle</i>
ADA	<i>Adapalen</i>
APA	<i>Apifil® CG-Plantacare®-Adapalen</i>
EE	<i>Efficiency Entrapment</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>
UV	<i>UltraViolet</i>
LDS	<i>Light Dynamic Scattering</i>

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Acne vulgaris atau jerawat merupakan penyakit kulit multifaktorial pada folikel pilosebacea akibat adanya penyumbatan pada pori-pori kulit yang menyebabkan peradangan dan terkadang diikuti dengan infeksi (Shivani et al., 2020). Peradangan ini di tandai dengan adanya lesi jerawat seperti mikrokomedo, komedo, lesi inflamasi, eritema atau hiperpigmentasi setelah inflamasi, dan jaringan parut. Peradangan tersebut terjadi pada awal dan seluruh tahap lesi jerawat (Tsai et al., 2017). Jerawat dapat tumbuh pada bagian wajah, punggung atau dada dan 70-80% terjadi pada remaja dan dewasa karena adanya pengaruh hormon androgen (Shivani et al., 2020). Jerawat secara tidak langsung dapat menyebabkan gangguan psikologis, bahkan pada kasus yang lebih parah dapat menyebabkan depresi (Taleb et al., 2018).

Selain pengaruh hormonal, jerawat dapat terjadi karena adanya infeksi bakteri *Propionibacterium acnes* atau *Staphylococcus epidermis*, Kedua bakteri tersebut merupakan mikrobiota kulit manusia normal, namun jika terjadi disbiosis dan infeksi pada folikel pilosebacea dapat menyebabkan terjadinya jerawat. Sebagian besar obat antijerawat ditujukan untuk melawan infeksi kedua bakteri tersebut serta menekan respon inflamasi (Taleb et al., 2018). Penyebab utama jerawat adalah peningkatan produksi sebum yang merupakan substrat untuk pertumbuhan bakteri penyebab jerawat (Dréno et al., 2018).

Sejak beberapa dekade terakhir, perawatan jerawat menggunakan *all-trans retinoid acid* (ATRA) atau isotretionin khususnya retinoid dengan rute pemberian topikal merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan (Shivani et al., 2020). Retinoid merupakan turunan sintetis dari vitamin A yang memiliki efektivitas sebagai antijerawat dan senyawa komedolitik (A. Jain et al., 2016). Retinoid berperan dalam menormalkan keratinisasi folikel, mencegah pembentukan mikrokomedo baru, dan meminimalkan pembentukan komedo serta lesi inflamasi (A. Jain et al., 2016). Menurut Ramezanli, (2017) mekanisme kerja retinoid adalah dengan mengikat inti reseptor asam retinoat (RAR) dan mengaktifkan gen yang bertanggung jawab untuk diferensiasi seluler. Retinoid memiliki efek anti proliferasi pada sebosit oleh karena itu dapat menurunkan produksi sebum dan mikrokomedo (Ramezanli et al., 2017).

Adapalene (ADA) merupakan retinoid sintetis baru yang memiliki afinitas tinggi terhadap (RAR) sub unit β dan γ dan efektif dalam pengobatan jerawat ringan hingga sedang (A. Jain et al., 2016). Adapalene memberikan efek penghambatan yang kuat pada

proliferasi dan diferensiasi keratinosit serta memiliki aktivitas komedolitik yang kuat (Jain et al., 2016). Menurut Kumar & Banga, (2016) Adapalen dapat memodulasi sistem kekebalan epidermal dengan meningkatkan ekspresi CD1d dan menurunkan sekresi IL-10 oleh keratinosit sehingga dapat meningkatkan interaksi antara sel dendritik dan limfosit T sehingga mendukung aktivitas antimikroba terhadap *Propionibacterium acnes* (Kumar & Banga, 2016).

Adapalen merupakan retinoid generasi ketiga dengan efek antiinflamasi yang memiliki nilai pKa 4,23 dan log P 8,04 (Ramezanli et al., 2017), bersifat lipofilik dan memiliki nilai log K o/w 8,3 obat ini berbentuk serbuk berwarna putih dengan berat molekul 412,52 g/mol (Kumar & Banga, 2016). Adapalen bersifat tidak stabil terhadap udara sehingga beresiko teroksidasi, selain daripada itu adapalen memiliki sifat hidrofobik sehingga mudah terdegradasi melalui jalur hidrolisis dengan keberadaan air dalam suatu sediaan (Nadal et al., 2019). Bahan aktif adapalen berbentuk kristalin dengan titik leleh lebih dari 300°C, hal ini berkaitan dengan efek samping adapalen ketika kontak langsung dengan jaringan epidermis kulit yang dapat menyebabkan iritasi (Nadal et al., 2019). Berdasarkan sifat fisikokimianya maka adapalen sulit untuk di formulasikan dan penggunaannya dibatasi oleh efek samping berupa kulit kering, kulit terkelupas, eritema dan iritasi (Ramezanli et al., 2017). Disamping itu, pengobatan menggunakan sediaan konvensional membutuhkan waktu yang cukup lama untuk mencapai efek terapi yang diinginkan sehingga mengakibatkan tingginya frekuensi pemakaian obat dan dapat menimbulkan efek samping. Oleh karena itu diperlukan suatu sistem penghantaran obat yang baik agar efek farmakologi yang dihasilkan lebih maksimal (Singh et al., 2016).

Sistem penghantaran obat yang dimodifikasi lebih baik dibandingkan dengan sediaan konvensional dalam proses penghantaran bahan aktif. Teknologi nanopartikel mampu menghantarkan bahan aktif lebih tepat sasaran dengan efek samping yang kecil, hal ini karena nanopartikel dapat menembus lapisan *stratum korneum* pada kulit dan sifat fisikokimia nanopartikel yang dapat mempengaruhi penetrasi dan translokasi sistemik juga toksisitas (Delouise, 2012). Dalam dunia farmasetika pemanfaatan nanopartikel bertujuan untuk berbagai hal salah satunya penghantaran obat yang tertarget (Rachmawati & Surini, 2018), biokompatibilitas yang baik, toksisitas rendah, stabilitas fisik yang baik dan inkorporasi obat hidrofilik dan lipofilik (Jafar et al., 2015). Sistem penghantaran obat yang dapat dijadikan solusi untuk bahan aktif adapalen salah satunya adalah *Solid Lipid Nanopartikel* (SLN) (Shivani et al., 2020)

SLN merupakan generasi pertama nanopartikel lipid yang terdiri dari matriks lipid padat yang distabilkan oleh berbagai jenis surfaktan (Montenegro *et al.* 2019). SLN merupakan pembawa koloid berbasis nano yang berukuran submikron 50-1000 nm yang terdiri dari obat baik yang dienkapsulasi maupun dalam bentuk matriks dengan partikel lipid. SLN memiliki aplikasi potensial dalam pemberian obat karena menunjukkan beberapa kelebihan seperti memuat obat dari bagian lipofilik dan hidrofilik, stabilitas yang lebih baik, kemampuan terurai secara hayati, kemudahan dalam peningkatan dan efektivitas biaya (Patravale & Mirani, 2019). Selain itu, menurut Ghasemiyeh (2018) keunggulan SLN di bandingkan dengan pembawa koloid lainnya yaitu dapat mengenkapsulasi bahan yang memiliki kelarutan rendah dalam air, ukuran partikel yang kecil membantu memperbaiki penetrasi obat melalui kulit, meningkatnya stabilitas dan pelepasan obat yang berkepanjangan, membantu pencapaian konsentrasi yang lebih tinggi di lokasi aplikasi dan penetrasi yang lebih baik serta memiliki sifat oklusi karena pembentukan film lipid pada kulit menghasilkan hidrasi kulit (Ghasemiyeh & Samani, 2018).

SLN merupakan pembawa koloid berbasis lipid yang efektif dan dapat meningkatkan kelarutan bahan aktif yang buruk dalam air juga dapat menggabungkan semua keuntungan dari nanopartikel polimer, emulsi lemak dan liposom (Ekambaram *et al.*, 2012). Beberapa kelemahan yang dimiliki oleh SLN adalah efisiensi pemuatan obat yang rendah karena struktur kristalnya yang sempurna dan kemungkinan terjadi pengeluaran obat karena proses kristalisasi selama kondisi penyimpanan (Ghasemiyeh & Samani, 2018). Adapalena yang di inkorporasikan kedalam SLN menunjukkan hidrasi kulit yang lebih tinggi daripada pembawa lain karena memiliki efek oklusif sehingga memungkinkan akumulasi obat yang lebih besar pada kulit. Gel SLN adapalena tidak menunjukkan interaksi dengan kulit dalam studi iritasi primer dan stabil pada saat mengalami kondisi stabilitas dipercepat, sehingga SLN adapalena merupakan aplikasi topikal yang aman dan stabil (Bhalekar *et al.*, 2015).

Solid lipid nanopartikel (SLN) terdiri dari lipid padat yang berfungsi sebagai penjerap bahan aktif farmasi, salah satunya adalah Apifil[®] yang memiliki nama kimia PEG-8 *Beeswax* dengan nilai HLB sebesar 9,4 dan titik leleh antara 59 - 70°C (Rowe., 2009). Lipid padat ini memiliki titik leleh yang rendah sehingga dapat menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil di bandingkan dengan lipid padat lainnya (Tofani *et al.*, 2016). Lipid padat PEG-8 *Beeswax* dapat mencapai efek oklusif tertinggi setelah 48 jam dibandingkan dengan lipid plurol[®] (Kamel & Mostafa, 2015). Menurut Lason, (2018) lipid padat PEG-8 *Beeswax* merupakan lipid padat terbaik untuk

forskolin jika dibandingkan dengan Cutina[®], Compritol[®] 888 ATO, dan Carnauba wax hal ini karena PEG-8 *Beeswax* memiliki ukuran partikel lebih kecil dibandingkan lipid padat lain selain itu PEG-8 *Beeswax* memiliki titik leleh rendah yang menunjukkan bentuk amorf sehingga menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil (Lasoń et al., 2018). Menurut Ammar, (2016) lipid padat terbaik adalah PEG-8 *Beeswax* pada konsentrasi 7% dengan ukuran partikel 50,49 dan geleol 94,13, untuk nilai zeta potensial PEG-8 *Beeswax* -25 dan geleol -37 namun untuk nilai indeks polidispersitas PEG-8 *Beeswax* lebih tinggi daripada geleol yaitu 0,17 dan geleol 0,13 (Ammar et al., 2016). Selain menggunakan lipid padat, penggunaan surfaktan lauril glukosida (Plantacare[®]) diketahui dapat meningkatkan kelarutan dalam air yaitu pada suhu 75°C selain itu berat molekul yang lebih rendah daripada surfaktan lainnya dapat meningkatkan kecepatan difusi ke permukaan (Kovačević et al., 2020).

Dalam penelitian ini SLN adapalen akan diinkorporasikan kedalam sediaan Gel yang merupakan bentuk sediaan yang banyak digunakan pada pengobatan topikal antijerawat. Gel diketahui memiliki sifat hidrasi membran yang tinggi sehingga dapat memudahkan penetrasi pada kulit (Jafar et al., 2018). selain itu gel dapat membentuk lapisan yang mudah dicuci dan juga tidak mengandung minyak sehingga cocok digunakan pada penderita jerawat dengan tipe kulit berminyak karena dapat mengurangi resiko timbulnya peradangan (Hastuti et al., 2019).

Pada penelitian ini akan dilakukan formulasi gel SLN adapalen yang di tujuan untuk terapi topikal jerawat. Formulasi SLN yang mengandung lipid padat PEG-8 *Beeswax* (Apifil[®]) dengan surfaktan Lauryl glucoside (Plantacare[®]) yang diinkorporasikan kedalam gel selanjutnya dilakukan evaluasi stabilitas yaitu pH, viskositas dan penetapan kadar gel.

1.2 . Rumusan masalah

1. Apakah Adapalen dapat di formulasikan dengan basis lipid padat PEG-8 *Beeswax* (Apifil[®]) dan surfaktan Lauril Glukosida (Plantacare[®]) ?
2. Apakah *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) Adapalen dengan lipid padat PEG-8 *Beeswax* (Apifil[®]) dan Lauril Glukosida (Plantacare[®]) memiliki hasil karakterisasi yang baik ?
3. Bagaimana stabilitas gel SLN Adapalen ?

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan dan mengevaluasi sediaan gel *Solid Lipid Nanopartikel* (SLN) adapalen dengan lipid padat PEG-8 *Beeswax* dan surfaktan lauril glukosida.

1.4. Hipotesis penelitian

1. Adapalen dapat di formulasikan dengan basis lipid padat PEG-8 *Beeswax* (Apifil[®]) dan surfaktan Lauril Glukosida (Plantacare[®])
2. *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) Adapalen dengan basis PEG-8 *Beeswax* (Apifil[®]) dan Lauril Glukosida (Plantacare[®]) memiliki hasil karakterisasi yang baik.
3. Sediaan gel SLN Adapalen memiliki stabilitas yang baik.

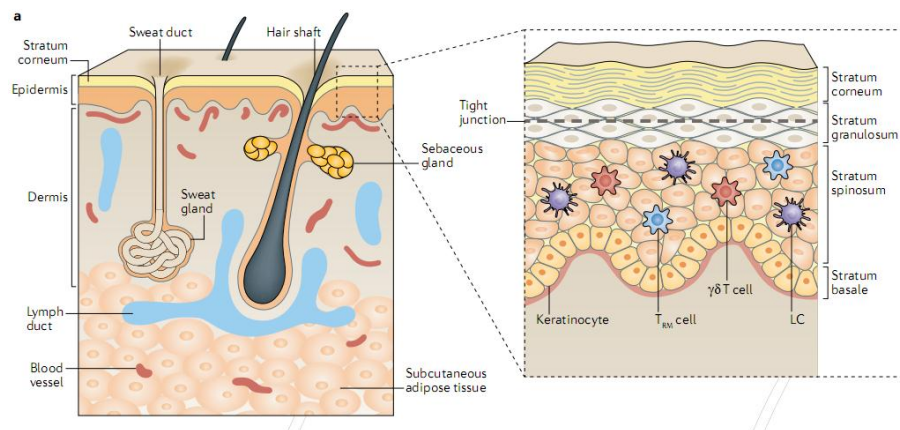
1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari sampai bulan Juni tahun 2021 di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung dan di Laboratorium PT. DKSH Malvern Jakarta Pusat.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Kulit

Kulit adalah jaringan multilayer heterogen yang merupakan organ tubuh manusia terbesar dan pada orang dewasa sehat memiliki luas permukaan sekitar 2 m². Fungsi utama kulit adalah untuk melindungi tubuh dari lingkungan luar dan sebagai penghalang yang efektif untuk penyerapan molekul eksogen (Luís et al., 2016). Terdapat beberapa fungsi kulit diantaranya sensasi, termoregulasi, perlindungan dan sintesis vitamin D (Ginat, 2018). Struktur utama kulit ialah terdiri dari lapisan hipodermis, dermis dan epidermis seperti yang di tunjukkan pada gambar 2.1



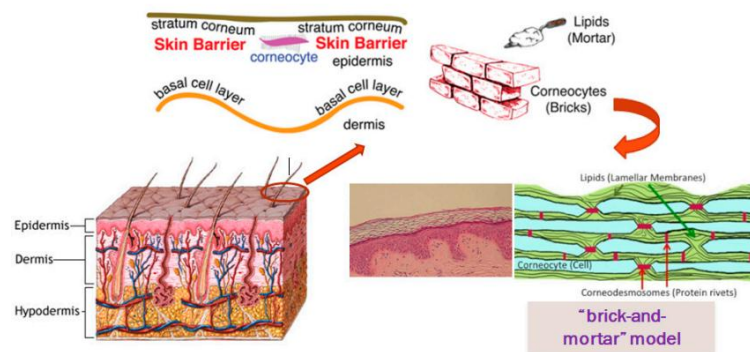
Gambar 2. 1. Struktur kulit manusia normal
(Kabashima et al., 2019)

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

Lapisan dermis memiliki ketebalan berkisar antara 3 sampai 5 mm yang terdiri dari campuran protein berserat yaitu seperti kolagen dan elastin, gel interfibriliar dari glikosaminoglikan, garam dan air. Kolagen tipe I dan II memberikan sekitar 75% dari berat kering dermis. Selain itu di dalam dermis terdapat pembuluh darah dan getah bening, ujung saraf bebas, folikel rambut, kelenjar sebaceous serta keringat. Folikel rambut dan saluran kelenjar keringat terbuka langsung keluar pada permukaan kulit (Luís et al., 2016). Kolagen memberikan kekuatan dan daya tahan pada dermis, elastin memberikan elastisitas dan fleksibilitas pada kulit dan proteoglikan untuk menjaga hidrasi kulit. Selain itu, reaksi inflamasi dimulai pada lapisan ini melalui makrofag dan sel mast yang berada di dermis. Kelenjar apokrin dan endokrin juga ada pada lapisan ini (Kahraman et al., 2019).

Epidermis merupakan bagian kulit atas yaitu lapisan kulit terluar yang terdiri dari keratinosit dan tersusun dalam beberapa lapisan. Epidermis dapat menjadi penghalang fisik dan fungsional antara tubuh manusia dan lingkungan sebagai akibat dari keratinisasi yang merupakan reformasi keratinosit yang berdiferensiasi membentuk stratum korneum. Selain itu, epidermis mengandung beberapa ujung saraf untuk persepsi nyeri namun tidak memiliki pembuluh darah atau sistem limfatik. Ketebalan epidermis bervariasi mulai dari 50 sampai 150 μm dan terdiri dari lima lapisan urutan lapisan dari dalam keluar yaitu stratum germinativum atau basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum dan stratum korneum (Kahraman et al., 2019).

Stratum korneum disebut merupakan sel-sel yang padat, mati secara fungsional, dianukleasi dan diisi dengan keratin (Luís et al., 2016). Stratum korneum terdiri dari matriks lipid dan 15-20 lapisan sel mati yang dilemahkan (corneocytes) dengan ketebalan 10-20 μm (Kahraman et al., 2019). Susunan stratum korneum dianalogikan dengan Brick and mortar model yaitu dinding yang terdiri dari batu bata dan mortar dimana corneocytes sebagai batu bata, lipid intraseluler sebagai mortar seperti pada gambar 2.2. Lipid membentuk beberapa lapisan ganda yang mengelilingi corneocytes. Lipid intraseluler terdiri dari campuran ceramide, kolesterol, kolesterol ester, asam lemak dan sebagian kecil kolesterol sulfat (Luís et al., 2016).



Gambar 2. 2. Struktur Stratum Korneum
(Luís et al., 2016)

Pada lapisan keratinosit yang berdiferensiasi akhir (Corneocytes) sebagian besar terdiri dari fillagrin dan jaringan serat makro keratin padat yang merupakan protein untuk membantu menjaga kulit tetap terhidrasi, mencegah penguapan air dan menyerap air. Corneocytes dikelilingi oleh selubung sel kornifikasi yang tidak larut dan menghasilkan keratinisasi dan terdiri dari lapisan tunggal ceramide. Sel-sel tersebut disatukan dalam matriks lipid oleh korneodesmosom, desmosom yang dimodifikasi dari lapisan epidermis berinti juga humektan intraseluler sebagai pelembab alami yang penting untuk hidrasi stratum

korneum, homeostasis penghalang dan deskuamasi dilokalisasi dalam corneocytes (Kahraman et al., 2019).

II.2. Jerawat

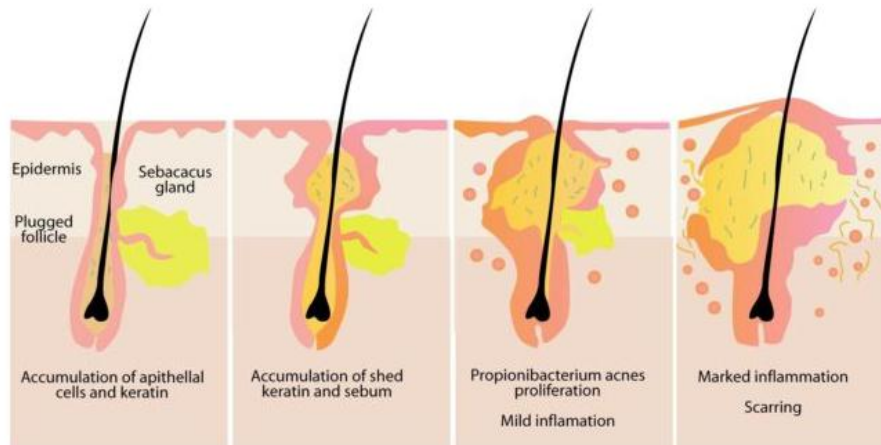
II.2.1. Definisi Jerawat

Acne vulgaris merupakan penyakit ke-8 yang paling umum dan penyakit kulit nomor dua di dunia. Remaja pria maupun wanita biasanya terkena jerawat, pada remaja jerawat dapat menyebabkan gangguan psikologis dan pada kasus yang parah dapat menyebabkan depresi. Jerawat adalah penyakit multifaktorial yang ditandai dengan perubahan patologis pada unit pilosebacea yang menghasilkan pembentukan komedo non-inflamasi dan lesi inflamasi seperti papula, pustula, dan nodul. Dua bakteri terkait dengan patogenesis jerawat ialah *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. Bakteri ini adalah bagian dari mikrobiota kulit manusia normal, tetapi jika terjadi disbiosis, infeksi unit pilosebacea dapat menyebabkan jerawat (Taleb et al., 2018) Awal mula terjadi jerawat adalah pada unit pilosebacea, pori-pori kulit menjadi tersumbat, kemudian terjadi peradangan dan akhirnya meradang juga terkadang infeksi. Hal ini dapat terjadi pada wajah, dada, punggung dan umumnya terlihat pada 70-80% remaja dan dewasa muda karena pengaruh hormon androgen (Shivani et al., 2020). Terdapat empat faktor yang menyebabkan jerawat yaitu peningkatan produksi sebum, pengaruh hormonal, perubahan pada proses keratinisasi dan hiperproliferasi duktal epidermis, kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes*, dan peradangan dengan pelepasan mediator inflamasi di tempat jerawat (DiPiro et al., 2020).

II.2.2. Patogenesis Jerawat

Patogenesis jerawat termasuk hipersebore, keratinisasi folikel abnormal, dan proliferasi *Propionibacterium acnes* di unit pilosebaceous. Penelitian terbaru telah memberi penjelasan baru tentang keterlibatan kelenjar sebaceous, serta pada aktivitas pro-inflamasi kulit mikrobioma (DiPiro et al., 2020). Jerawat dapat berkembang melalui empat tahap utama yaitu sebagai berikut:

1. Peningkatan produksi sebum oleh kelenjar sebaceous
2. Kolonisasi folikel *P. acnes* (dan lipolisis bakteri pada sebum trigliserida menjadi asam lemak bebas)
3. Pelepasan mediator inflamasi
4. Peningkatan keratinisasi folikel



Gambar 2. 3. Patogenesis Jerawat

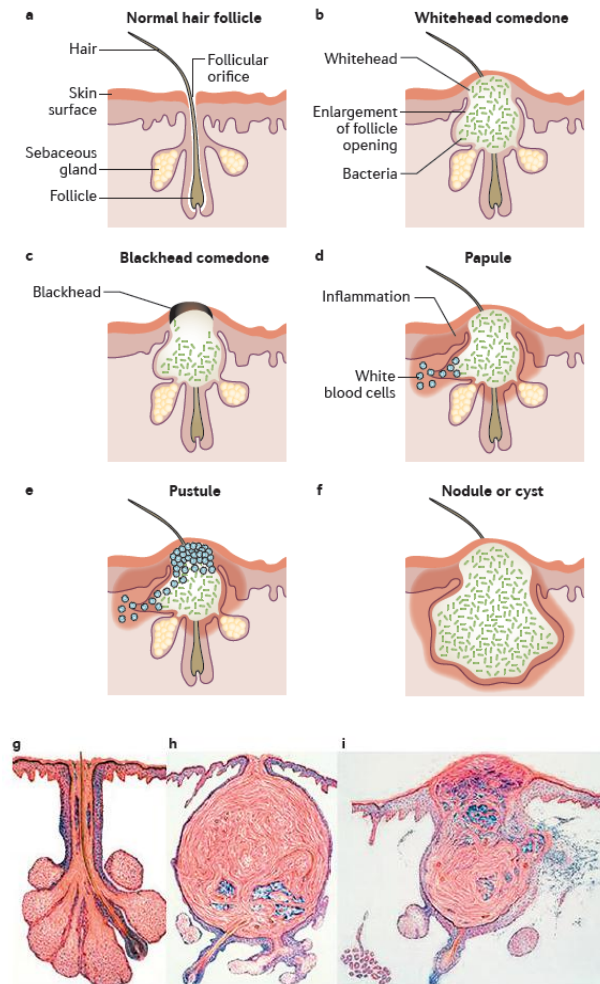
Jerawat adalah penyakit yang melibatkan sistem kekebalan bawaan dan adaptif dan peristiwa inflamasi. Reseptor yang mengatur kerja metabolisme lipid sebacea bersama dengan reseptor yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi epidermis. Jerawat dapat dianggap sebagai model kulit inflamasi kronis yang dimediasi oleh kekebalan penyakit yaitu respon imun bawaan yang tidak mampu mengendalikan *P. acnes* diikuti oleh respon imun adaptif yang dimediasi Th1 yang menjadi pertahanan diri terlepas dari *P. acnes* itu sendiri. Jerawat biasanya dimulai pada masa prapubertas saat kelenjar adrenal matang dan berkembang seiring produksi androgen juga aktivitas kelenjar sebaceous meningkat dengan perkembangan gonad. Selama pubertas, perubahan profil lipid sebaceous yang disebut dysseborrhoea bersama dengan stres, iritasi, kosmetik, dan faktor makanan yang potensial menyebabkan peradangan dan pembentukan berbagai jenis lesi jerawat (DiPiro et al., 2020).

Jerawat merupakan hasil dari perkembangan yang terhambat folikel sebaceous yang disebut microcomedo. Kelenjar sebaceous memperbesar ukuran dan aktivitasnya sebagai respons terhadap androgen yang beredar. Kebanyakan pasien yang terkena jerawat tidak memproduksi androgen berlebihan dengan beberapa pengecualian, sebaliknya mereka memiliki kelenjar sebaceous yang hiperresponsif terhadap androgen. Produksi sebum diinduksi oleh reseptor berbeda yang diekspresikan oleh kelenjar sebaceous. Reseptor yang terlibat adalah reseptor histamin (diaktifkan oleh histamin), reseptor DHT hormonal (diaktifkan oleh androgen), reseptor neuromodulator, dan reseptor corticotrophin-releasing hormone (CRH) terutama diaktifkan oleh stres, penelitian molekuler terbaru telah mengidentifikasi tiga reseptor lain yang diekspresikan oleh sebosit dan produksi sebum kontrol. Masing-masing reseptor yang baru diidentifikasi ini diaktifkan oleh zat makanan. Reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom dirangsang oleh asam lemak bebas dan

kolesterol, yang bekerja bersama dengan reseptor retinoid X untuk mengatur pertumbuhan dan diferensiasi epidermal serta metabolisme lipid. Reseptor faktor pertumbuhan seperti insulin (IGF) -1 yang dirangsang oleh gula meningkatkan pembentukan lipid, dimediasi oleh protein pengikat elemen respon sterol. Reseptor leptin dirangsang oleh lemak, Leptin bertanggung jawab untuk menciptakan lipid tetesan di dalam sebosit dan menginduksi enzim pro-inflamasi dan juga sitokin (interleukin IL-6 dan IL-8) (DiPiro et al., 2020).

Kelenjar sebaceous juga bertindak sebagai organ endokrin yaitu respons terhadap perubahan androgen dan hormon lainnya. Squalene teroksidasi dapat merangsang perilaku hiperproliferatif keratinosit dan produksi lipoperoksida leukotriene B4 serta chemoattractant yang kuat. Komposisi sebum berubah dengan penurunan asam linoleat, pertumbuhan keratinosit berubah, Infrainfundibulum meningkatkan keratinisasi sel dengan hipercornifikasi dan perkembangan mikrokomedo, lesi primer dari kedua jerawat noninflamasi dan inflamasi. Sel menempel satu sama lain dalam massa yang mengembang membentuk sumbat keratin yang padat. Hormon androgen bisa menjadi rangsangan untuk hipercornifikasi saluran pilosebacea. Sebum diproduksi dalam jumlah yang meningkat oleh kelenjar aktif dan terperangkap di belakang keratin menyumbat dan mengeras hal tersebut berkontribusi pada pembentukan komedo terbuka atau tertutup. Peningkatan regulasi interleukin-1- α berkontribusi pada pengembangan komedo dari kolonisasi *P. acnes* (DiPiro et al., 2020).

Peran penting dimainkan oleh kolonisasi folikel oleh *P. acnes* dimana *P. acnes* menampilkan beberapa aktivitas yang mendorong perkembangan lesi jerawat, termasuk hiperkeratinisasi folikel, induksi sebogenesis dan stimulasi respons inflamasi dengan sekresi molekul proinflamasi dan dengan aktivasi imunitas bawaan, diikuti oleh respon imun adaptif spesifik *P. acnes*. Selain itu peradangan *P. Acnes* yang dimediasi oleh androgen atau oleh aktivasi neurogenik diikuti dengan sekresi neuropeptida proinflamasi di kulit bisa terjadi pada lesi jerawat. Penumpukan sebum di folikel memberikan kondisi substrat yang ideal, proliferasi bakteri anaerobik *P. acnes* menghasilkan respons sel-T yang menyebabkan peradangan. *P. acnes* menghasilkan lipase yang terhidrolisis sebum trigliserida menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas ini dapat memicu perubahan yang menyebabkan peningkatan keratinisasi dan pembentukan mikromedo (DiPiro et al., 2020).



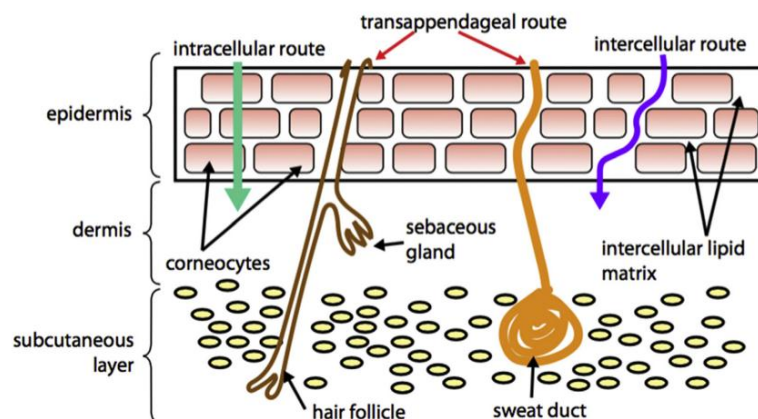
Gambar 2. 4. Pembentukan Jerawat
(Tuchayi et al., 2015)

Representasi skematis kulit yang mengandung unit sebaceous dapat dilihat pada gambar 2.4 (bagian a) terdiri dari folikel rambut dan kelenjar sebaceous yang bertanggung jawab untuk produksi sebum. Pada (bagian b) merupakan pembentukan jerawat dimulai ketika sebum dan bahan keratin yang keluar dari kulit menyumbat pori-pori memicu kolonisasi bakteri yang mengarah pada komedo tertutup atau whitehead. (Bagian c) menunjukkan ketika komedo whitehead terus berkembang karena akumulasi sebum dan bahan keratin, lubang folikel terbuka dan membentuk komedo terbuka atau biasa disebut blackhead. Warna hitam adalah hasil lipid teroksidasi dan pigmen kulit melanin. Sedangkan pada (bagian d) terjadi distensi komedo yang lebih banyak menyebabkan ruptur folikel dan lesi inflamasi seperti papula, pustula (bagian e) dan nodul atau kista (bagian f). Jerawat nodular kadang disebut sebagai jerawat kistik atau nodulokistik, kistik jerawat bukanlah kista sejati karena kista sejati dilapisi oleh epitel. (bagian g) merupakan gambar histologis dari unit pilosebaceous, komedo (bagian h) dan lesi inflamasi dengan pecahnya dinding folikel pada gambar (bagian i) (Tuchayi et al., 2015).

II.3. Sistem Penghantaran Obat dalam Kulit

Molekul obat akan meresap ke dalam kulit jika memiliki sifat fisikokimia yang menguntungkan seperti ukurannya kurang dari 500 Da, tidak bermuatan, dan sedikit lipofilik, yaitu memiliki logaritma koefisien partisi ($\log P$) antara 1 dan 3. Sebuah molekul akan meresap melalui salah satu dari tiga jalur yang ditetapkan melalui kulit, yaitu transeleuler, jalur interseluler, dan transappendageal. Bagian molekul obat melalui keratinosit (yaitu, sel-sel di epidermis) disebut rute transeleuler, sedangkan bagian yang melalui matriks lipid disebut rute antarsel. Transappendageal rutenya melintasi folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebaceous. Jalur pengiriman melalui kulit dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu topikal dan transdermal, obat topikal dimaksudkan untuk bertindak secara lokal, sedangkan rute transdermal bertujuan untuk pengiriman sistemik. Melewati metabolisme hati, menghindari efek samping yang berhubungan dengan pemberian obat secara oral yang bekerja pada kulit, pengangkatan obat mudah dalam kasus overdosis, pelepasan obat berkelanjutan, dan kepatuhan pasien merupakan beberapa keuntungan dari pengiriman pada kulit (Abla et al., 2016).

Penghalang stratum korneum dapat mencegah masuknya zat besar dan agen terapeutik hidrofilik melalui kulit. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk memungkinkan pengiriman melalui kulit yang menyebabkan penggunaan berbagai metode termasuk peningkatan penetrasi dan teknik peningkatan aktif seperti iontophoresis, elektroporasi, fonoforesis, dan mikroporasi (Abla et al., 2016). Obat yang dioleskan secara topikal akan mengalami absorpsi atau penetrasi melalui kulit yaitu pada bagian stratum korneum, epidermis, papila dermis dan kedalam vaskuler. Penetrasi perkutan terdiri dari beberapa cara yaitu transeleuler (interseluler dan intraseluler) dan transappendageal (folikel rambut, saluran keringat dan kelenjar sebaceous) seperti yang terlihat pada gambar 2.5. (S. Jain et al., 2018)



Gambar 2. 5. Jalur Absorpsi Secara Perkutan
(S. Jain et al., 2018)

1. Jalur Transepidermal

- a. Jalur interseluler (antar sel) melibatkan difusi terlarut domain lipid interselular melalui jalur stratum korneum yaitu di antar sel di sekitar corneocytes (mortar).
- b. Jalur intraseluler melibatkan jalur langsung melalui membran sel beberapa lapisan epidermis yaitu melalui corneocyte.

2. Jalur Transappendageal

Di jalur transappendageal, penetran melintasi stratum korneum melalui jalur “shunt” yang ada di folikel rambut atau kelenjar keringat (S. Jain et al., 2018)

II.4. Nanoteknologi

Nanoteknologi mengacu pada penggunaan partikel dalam kisaran ukuran nano, biasanya berkisar antara kurang dari 100 hingga 1000 nm. Pembawa nano telah digunakan untuk pengiriman obat pasif ke dalam dan melalui kulit karena mereka menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan pengiriman pasif konvensional seperti peningkatan luas permukaan, kelarutan yang lebih tinggi, pengiriman yang ditargetkan di lokasi, peningkatan stabilitas, pelepasan bahan aktif terkendali, pengurangan iritasi kulit, perlindungan dari degradasi, peningkatan pemuatan obat, dan peningkatan komposisi bahan aktif ke dalam kulit. Mekanisme utama yang membuat pembawa ini lebih efektif daripada formulasi yang tersedia saat ini adalah ukuran partikel nano, parameter ini juga menentukan kemanjuran dan lokasi pengiriman yang ditargetkan (Abla et al., 2016).

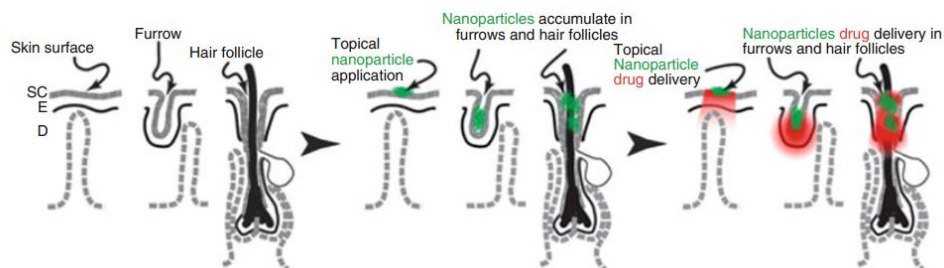
Perubahan teknik yang memungkinkan pengangkutan kandidat obat lebih banyak melalui kulit dapat memberikan alternatif yang baik. Formulasi obat berbasis nanoteknologi adalah salah satu pendekatan yang telah dipelajari. Rute pengiriman obat yang berbeda, yaitu oral, parenteral, dan nasal, telah mengeksplorasi teknologi ini untuk meningkatkan pengangkutan obat yang menekankan semakin populernya nanoteknologi dalam industri farmasi. Nanoteknologi dapat diterapkan untuk pengiriman melalui kulit dan memungkinkan untuk penetrasi yang lebih baik (Dragicevic & Maibach, 2016).

II.5. Penetrasi Nanopartikel

Nanopartikel merupakan sistem penghantaran dalam formulasi suatu partikel yang dapat di dispersikan dengan ukuran nano meter yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat dengan kelarutan rendah (Martien et al., 2012). Nanopartikel merupakan partikel yang berukuran 10-1000 nm terdiri dari bahan polimer alami maupun sintesis dan dapat digunakan sebagai pembawa obat (Husniati & Oktarina, 2014).

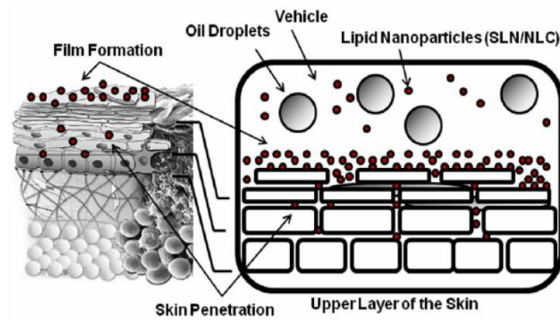
Kulit merupakan organ yang dapat digunakan sebagai penghantaran obat-obatan untuk rute lokal atau sistemik dan berpotensi untuk penghantaran nanopartikel. Teknologi penghantaran obat nanopartikel didasarkan oleh pembawa lipid (SLN dan NLC). Tempat yang berpotensi untuk penghantaran nanopartikel yaitu 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 ke dalam lapisan kulit dan meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Pada permukaan kulit yaitu stratum korneum adalah lokasi utama untuk difusi pasif dan didasarkan oleh kompartemen ganda yaitu struktur brick dan mortar, ada tiga jalur yaitu transeluler, interseluler, dan appendageal. Rata-rata jalur penetrasi yang digunakan melalui rute interseluler yaitu melalui mortar (Prow et al., 2011).

Permeasi pasif dari pembawa nano yang lebih besar dari 20 nm melalui rute transeluler sangat tidak mungkin karena sifat keratinosit yang padat namun, nano-carrier kecil kurang dari 5-7 nm dapat meresap ke dalam stratum korneum. Rute transappendageal telah banyak diselidiki untuk pengiriman nano-carrier yang ukurannya lebih besar dari 20 nm tetapi kurang dari 200 nm dapat menembus jauh ke dalam folikel rambut melalui lubang rambut (Abla et al., 2016).



Gambar 2. 6. Skema Jalur Penetrasi Nanopartikel dan Pengiriman Obat ke dalam Kulit (Abla et al., 2016)

Mekanisme penetrasi lipid nanocarriers belum diketahui secara resmi namun peningkatan penetrasi oleh lipid nanopartikel dapat disebabkan oleh adanya pembentukan oklusif dimana sifat oklusif ini diperoleh karena adanya monolayer yang bersifat hidrofob dan memperlambat hilangnya kelembaban kulit sehingga dengan meningkatnya kelembaban kulit maka dapat menurunkan pembentukan korneosit dan membuka inter-corneocyte gaps dan memfasilitasi obat lebih masuk ke lapisan yang lebih dalam (Guimarães & Ré, 2011).



Gambar 2. 7. Pembentukan film Oklusif dalam Penetrasi Lipid Nanopartikel SLN (Guimarães & Ré, 2011)

II.6. *Solid Lipid Nanopartikel (SLN)*

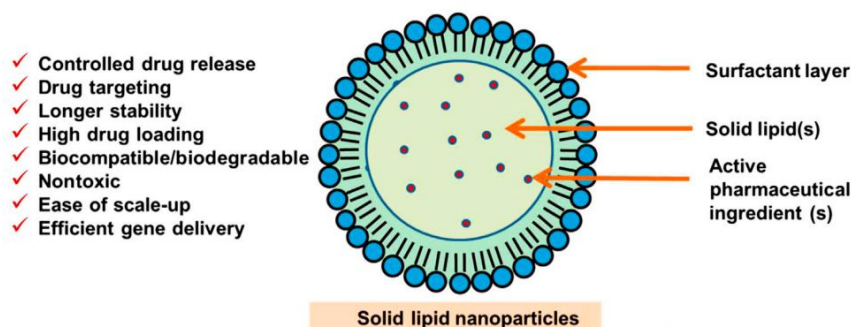
Solid lipid nanopartikel (SLN) merupakan nanopartikel lipid generasi pertama yang terdiri dari matriks lipid padat yang di stabilkan oleh berbagai jenis surfaktan (Montenegro et al., 2019). SLN merupakan suatu partikel yang dibuat dari lemak padat yang didispersikan dalam air sebagai fase luar dan distabilkan dengan surfaktan dengan ukuran 50-1000nm (Müller et al., 2016). SLN memiliki ukuran kecil, luas permukaan besar, *loading* obat tinggi dan potensinya untuk meningkatkan kinerja farmasetik (Ekambaram et al., 2012).

Pada awal tahun 1990-an *solid lipid nanopartikel (SLN)* di kembangkan sebagai sistem pembawa alternatif untuk emulsi, liposom dan partikel nano polimer (Pardeike et al., 2009). SLN biasanya terdiri dari komponen lipid yang bersifat biodegradable dan aman dimana keunggulan SLN di bandingkan 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 serta bersifat oklusi karena pembentukan film lipid pada kulit menghasilkan hidrasi kulit (Ghasemiyeh & Mohammadi-Samani, 2018).

Keuntungan SLN 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 melawam degradasi kimia (Müller et al., 2016).. 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. Zat aktif dapat berinteraksi langsung dengan air karena tidak adanya perlindungan terhadap zat aktif. SLN stabil terhadap air, oksigen, sehingga pembuatan SLN dapat dilakukan di bawah lampu dan tidak

memerlukan gas protektif. SLN menunjukkan efek oklusif yang dapat memperkuat hidrasi kulit dengan membentuk lapisan pelindung tipis pada kulit (Müller et al., 2016).

SLN juga memiliki kemampuan yang baik dalam menjerap obat terutama obat hidrofobik, meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif yang terperap, 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). Pada dasarnya struktur nanopartikel lipid tersusun dari lipid tersusun dari lipid padat yang ditutupi oleh lapisan molekul surfaktan dan bahan aktif farmasi yang tersebar dalam lipid padat.



Gambar 2. 8. Struktur Solid Lipid Nanopartikel (SLN)
(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 (Tekade et al., 2017) Tipe SLN berdasarkan letak distribusi obat pada partikelnya dikategorikan menjadi 3, yaitu (Pardeike et al., 2009) :

a. Drug-Enriched Shell 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.

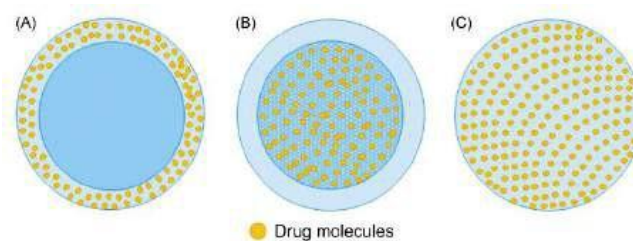
b. Drug-Enriched Core Model

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 2. 9. Tipe-tipe SLN

(A) Drug-Enriched Shell Model, (B) Drug-Enriched Core Model, (C) Homogeneous Matrix Model
(Tamjidi et al., 2013).

II.7. Formula Umum Solid Lipid Nanopartikel (SLN)

Komponen umum SLN meliputi lemak padat, emulgator (surfaktan) dan air (Trujillo & Wright, 2010)

a. Lipid padat

Menurut (Tamjidi et al., 2013) dan (K. A. Shah et al., 2007) pemilihan campuran lipid yang tepat sangat penting untuk keberhasilan produksi SLN dengan karakteristik fisik dan kimia yang sesuai. Studi kompatibilitas antara lipid dan obat-obatan juga diperlukan untuk menghasilkan SLN yang stabil. Karena ada beberapa lipid yang menunjukkan pemisahan fasa, maka dipilih kombinasi yang tidak terjadi pemisahan sampai 24 jam setelah pencampuran untuk menghasilkan formula SLN yang stabil. Persyaratan harus dipertimbangkan untuk pilihan campuran lipid yang sesuai antara lain:

- Kelarutan senyawa aktif dalam matriks lipid sangat penting karena mempengaruhi *loading capacity* obat. Salah satu faktor terpenting yang menentukan kapasitas pemuatan obat dalam fase lipid adalah kelarutan obat dalam lipid.
- Fasa lipid harus stabil terhadap degradasi kimia yaitu diantaranya oksidasi dan lipolisis.

- Lipid harus bersifat *biodegradable* dan mampu menghasilkan partikel dalam skala nanometrik.
- Lipid harus memiliki profil toksikologi yang dapat diterima dan tidak boleh menyebabkan terbentuknya residu beracun selama preparasi SLN.

b. Surfaktan

Penggunaan surfaktan dalam formulasi SLN penting untuk mendispersikan fase *immiscible* kedalam fase lain selama proses pembuatan. Surfaktan juga mencegah agregasi partikel SLN dengan cara membentuk lapisan pada permukaan SLN sehingga partikel stabil dalam jangka panjang. Adanya surfaktan dapat memberikan ukuran partikel menjadi lebih kecil serta dapat mengurangi tegangan antar muka dua fase, sehingga luas permukaan tetesan lipid meningkat dan menghasilkan ukuran partikel lebih kecil. Jenis surfaktan dan konsentrasi surfaktan dapat mempengaruhi profil kinetika pelepasan dan efisiensi penjerapan. Hal ini terkait dengan surfaktan mengurangi ketegangan antar muka sampai konsentrasi spesifik sehingga mengurangi *zeta potential* yang menyebabkan aglomerasi partikel. Oleh karena itu pemilihan surfaktan dan konsentrasinya merupakan parameter penting selama pembuatan formulasi SLN. Surfaktan sangat penting untuk mengembangkan sistem penghantaran SLN yang efektif dan memiliki ukuran partikel terkontrol serta menjamin pelepasan obat (K. A. Shah et al., 2007).

II.8. Metode Pembuatan Solid Lipid Nanopartikel (SLN)

Menurut Tamjidi et al., (2013) dan K. A. Shah et al., (2007) metode yang paling umum digunakan untuk produksi SLN antara lain :

1) *Hot Homogenization Method*

Pada metode ini, obat dilarutkan atau didispersi dalam campuran lipid padat dan lipid cair yang sudah dilebur. Peleburan fase lipid ini dilakukan pada suhu 5-10 °C di atas suhu lipid dengan titik lebur tertinggi. Kemudian campuran fase lipid dan obat dilarutkan dalam larutan surfaktan pada suhu yang sama dengan pengadukan kecepatan tinggi (Tamjidi et al., 2013). Emulsi yang diperoleh selanjutnya dihomogenisasi pada suhu yang sama dengan instrumen seperti *High Pressure Homogenization* (HPH), tabung ultrasonik intensitas tinggi atau mikrofluidizer, untuk menghasilkan nanoemulsi. Selanjutnya, SLN didapatkan dengan cara mendinginkan nanoemulsi panas di dalam air dingin atau didiamkan pada suhu kamar untuk membentuk kristalisasi tetesan lipid dan mengendapkan nanopartikel lipid. Biasanya, HPH menghasilkan partikel yang lebih kecil dengan indeks polidispersitas rendah biasanya di bawah 0,2 (Tamjidi et al., 2013). Namun kelemahan metode ini adalah (Tamjidi et al., 2013):

- a. Suhu pemanasan yang tinggi mendorong degradasi senyawa aktif yang termolabil.
- b. Suhu tinggi dapat mengurangi kemampuan pengemulsi surfaktan dan menginduksi ketidakstabilan SLN.
- c. Selama homogenisasi, partisi obat hidrofilik ke fase berair menghasilkan *entrapment efficiency* rendah.

2) *Cold Homogenization Method*

Dalam metode ini, setelah melarutkan atau mendispersikan senyawa obat dalam campuran lipid yang telah dilebur, kemudian campuran obat dengan lipid didinginkan dengan cepat. Selanjutnya matriks lipid digiling untuk membentuk mikropartikel. Selama proses penggilingan berlangsung, suhu tidak boleh melebihi suhu lipid dengan titik lebur terendah. Mikropartikel yang didapat kemudian didispersikan dalam larutan surfaktan dingin dan selanjutnya dihomogenisasi untuk menghasilkan nanopartikel. Biasanya menghasilkan ukuran partikel lipid yang lebih besar dan memiliki ukuran distribusi yang lebih luas daripada yang diperoleh dengan teknik lainnya. Keuntungan dari *cold homogenization* yaitu dapat mengurangi degradasi termal senyawa bioaktif. Selain itu, efisiensi penyerapan obat meningkat dan tingkat pendinginan yang tinggi mendukung distribusi obat yang seragam di dalam matriks lipid (Tamjidi et al., 2013).

3) *Solvent Emulsification-Evaporation Method*

Pada metode ini, obat dan campuran lipid dilarutkan dalam pelarut organik yang tidak bercampur air dengan titik didih rendah (misalnya metilena klorida). Campuran tersebut kemudian diemulsi dalam larutan surfaktan. Selanjutnya dilakukan evaporasi untuk menguapkan pelarut organik dan terbentuklah nanopartikel. Metode ini memiliki beberapa keuntungan diantaranya adalah minimalnya paparan termal pada obat sehingga cocok untuk senyawa yang sensitif terhadap panas. Dalam metode ini, partikel yang dihasilkan memiliki distribusi yang sempit dan ukuran rata-rata kecil yaitu kisaran 30-100 nm tergantung pada *lipid load*, tipe pengemulsi dan kondisi produksi. Namun demikian, kelemahan metode ini adalah adanya residu pelarut pada produk akhir dan rendahnya konsentrasi SLN akhir (K. A. Shah et al., 2007).

4) **Ultrasonikasi**

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 & Kompella, 2006). Saat proses sonikasi berlangsung, suspensi

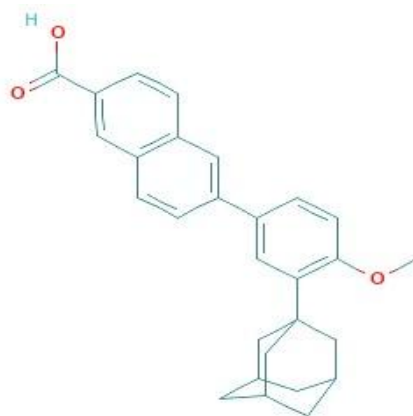
akan menjadi panas karena tingginya energi yang dihasilkan gelombang ultrasonik alat ini, sehingga dapat menyebabkan penguapan medium sampel atau degradasi dari komponen sampel sehingga proses pengecilan ukuran partikel menjadi tidak efektif. Untuk menghindari hal ini maka biasanya digunakan mode pulsed (interval *on-off* alat dibuat tetap) saat menggunakan sonikator. Kelebihan metode sonikasi dibandingkan metode lainnya adalah dapat menghasilkan produk yang relatif lebih bebas kontaminan yang berasal dari alat (Sáez & Mason, 2009).

5) *Solvent Diffusion Method*

Dalam metode ini, campuran lipid padat dan obat dilarutkan ke dalam fase organik pada suhu 50°C. kemudian Campuran yang dihasilkan didispersikan dengan cepat pada larutan asam yang mengandung zat pendispersi seperti polivinil alkohol. Nanopartikel dapat diperoleh apabila nilai pH larutan asam disesuaikan sampai 1.2 dengan penambahan asam hidroklorida 0.1 M. Kemudian disentrifugasi dengan kecepatan tinggi dan disuspensikan kembali ke dalam air suling. Dispersi yang diperoleh dikeringkan dengan liofilisasi. Namun, kelemahan utama metode ini adalah digunakannya pelarut organik (K. A. Shah et al., 2007).

II.9. Adapalen

Adapalen merupakan derivat vitamin A yang memiliki monografi berupa bubuk kristal berwarna putih-hablur yang praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, namun dapat larut dalam tetrahidrofuran. Bahan ini sensitif terhadap paparan cahaya langsung, panas, dan udara (National Center for Biotechnology Information, 2019).

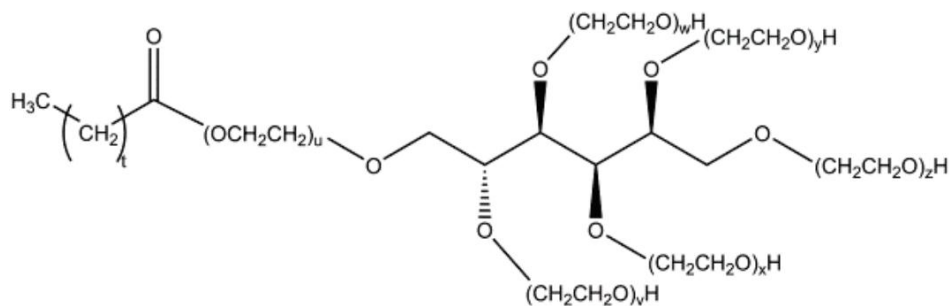


Gambar 2. 10. Struktur Kimia Adapalen
(National Center for Biotechnology Information, 2019).

Adapalen (ADA) merupakan retinoid sintesis baru yang memiliki afinitas tinggi untuk reseptor asam retinoat (RAR) β dan (RAR) γ dan efektif dalam pengobatan jerawat ringan hingga sedang pada manusia (A. Jain et al., 2016). Adapalen merupakan retinoid generasi ketiga dengan efek anti inflamasi yang memiliki sifat fisikokimia yaitu nilai pKa sebesar 4,23

dan log P sebesar 8,04 (Ramezanli et al., 2017). Adapalene adalah turunan retinol (vitamin A) yang bersifat lipofilik dan memiliki nilai log K_{o/w} sebesar 8,3 obat ini berbentuk serbuk berwarna putih dengan berat molekul 412,52 g/mol (Kumar & Banga, 2016). Bahan aktif adapalene menunjukkan bentuk kristalin karena memiliki titik leleh lebih dari 300°C, hal ini berkaitan dengan efek samping adapalene ketika kontak langsung dengan jaringan epidermis kulit yang dapat menyebabkan iritasi (Nadal et al., 2019).

II.10. PEG-8 beeswax (Apifil[®])



Gambar 2. 11. Struktur Kimia PEG-8 *Beeswax*
(The 2015 Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2015)

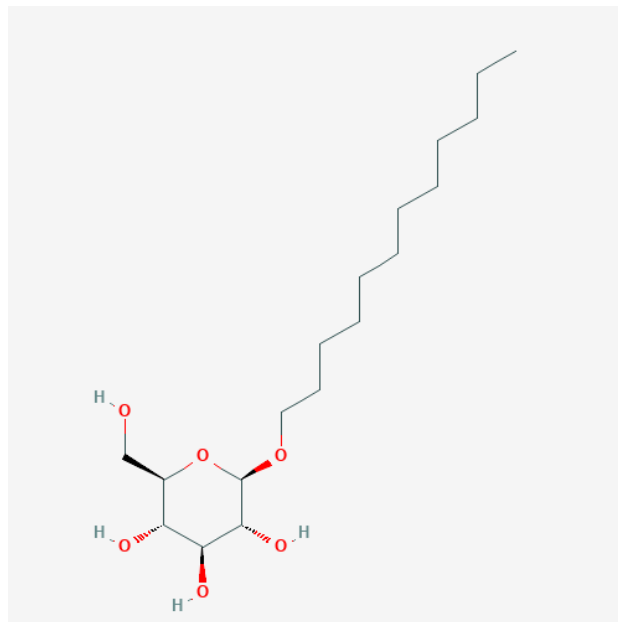
Solid lipid nanopartikel (SLN) terdiri dari lipid padat yang berfungsi sebagai penjerap bahan aktif farmasi, salah satunya adalah Apifil[®] yang memiliki nama kimia PEG-8 *Beeswax* dengan nilai HLB sebesar 9,4 dan titik leleh antara 59 - 70°C (Rowe., 2009). Lipid merupakan komponen utama dalam sistem SLN karena berperan sebagai matriks yang memiliki *loading capacity* obat, efisiensi penjerapan, 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 dan untuk nilai indeks polidispersitas (PI) Apifil lebih tinggi daripada gleol yaitu 0.17 dan Gleol 0.13(Ammar *et al.*, 2016).

II.11. Lauryl Glucoside (Plantacare[®])

Lauryl Glucoside atau yang biasa disebut plantacare[®] dengan rumus kimia $C_{18}H_{36}O_6$ memiliki berat molekul sebesar 348,5 g/mol dengan struktur kimia yang ada pada gambar 2.12 (National Center for Biotechnology Information 2021). Plantacare[®] berfungsi sebagai surfaktan dalam formulasi *solid lipid nanopartikel* (SLN) yang memiliki kelarutan lebih baik dalam air yaitu pada suhu 75°C dan berat molekul yang lebih rendah dibandingkan dengan surfaktan lainnya, hal tersebut dapat mengakibatkan difusi yang lebih cepat ke permukaan (Kovačević *et al.*, 2020). Surfaktan merupakan bahan penting yang dapat mempengaruhi reologi atau viskositas suatu sediaan, laury glucoside (Plantacare[®]) dipilih karena memiliki ekor hidrofobik yang relatif panjang sehingga sering digunakan dalam formulasi *solid lipid nanopartikel* (SLN) (Rütering *et al.*, 2018).



Gambar 2. 12. Struktur Kimia Lauril Glukosida (National Center for Biotechnology Information 2021).

II.11. Karakterisasi *Solid Lipid Nanopartikel (SLN)*

II.11.1. Ukuran Partikel

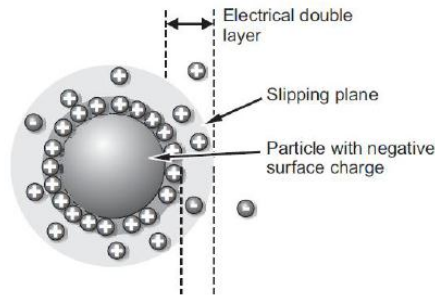
Ukuran partikel merupakan karakteristik terpenting untuk nanodispersi yang mengatur stabilitas fisik, kelarutan, kinerja biologis, laju pelepasan, kekeruhan, dan stabilitas kimia. Diameter partikel SLN yaitu 50-1000 nm (Tekade et al., 2017). Faktor-faktor yang mempengaruhi ukuran partikel yaitu selama 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).

II.11.2. *Polydispersity Index (PDI)*

Pengukuran indeks polidispersitas (PDI) sangat penting untuk memahami distribusi ukuran SLN, semakin rendah nilai PDI semakin banyak dispersi nanopartikel dari monodispersi. Sebagian besar peneliti menetapkan nilai optimal PDI sebesar 0,3 (Banerjee, 2017). Teknologi yang paling umum digunakan untuk distribusi ukuran partikel dispersi cair nano dan submikron adalah *Photon Correlation Spectroscopy (PCS)* atau *Dynamic light scattering (DLS)*. PCS adalah metode yang bergantung pada interaksi cahaya dengan partikel cahaya yang tersebar oleh nanopartikel dalam suspensi akan berfluktuasi dengan waktu dan dapat dikaitkan dengan diameter partikel. Metode PCS sangat cocok untuk pengukuran distribusi ukuran partikel sempit dalam kisaran 1 - 500 nm, tetapi untuk sistem di mana terdapat aglomerat metode lain direkomendasikan (Akbari et al., 2011).

II.11.3. Potensial Zeta

Potensial Zeta menunjukkan muatan umum yang dicapai partikel selama medium eksplisit (Banerjee, 2017). Analisis potensial zeta digunakan untuk menentukan muatan permukaan dari nanopartikel di dalam larutan (koloid). Nanopartikel memiliki muatan permukaan yang menarik lapisan tipis ion dengan muatan berlawanan dengan permukaan nanopartikel. Lapisan ganda ion ini bergerak dengan partikel nano karena berdifusi di seluruh larutan (Gambar 2.11). Potensi listrik pada batas lapisan ganda dikenal sebagai Zeta Potential dari partikel dan memiliki nilai yang biasanya berkisar antara +100 mV hingga - 100 mV.



Gambar 2. 13. Electric double layer mengelilingi nanopartikel
(Eptember & Iego, 2012)

Besarnya Zeta Potential adalah prediksi stabilitas koloid. Nanopartikel dengan nilai Potensial Zeta lebih dari +25 mV atau kurang dari -25 mV biasanya memiliki tingkat stabilitas yang tinggi. Dispersi dengan nilai Zeta Potential rendah pada akhirnya akan beragregat karena adanya interaksi Van Der Waal antar partikel (Eptember & Iego, 2012).

Pengukuran potensial zeta menggunakan alat *Particle Size Alalizer* (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. Nilai zeta potensial yang tinggi menunjukkan partikel yang sangat bermuatan. Umumnya, jika nilai zeta potensial tinggi (negatif atau positif) menghambat agregasi partikel yang di sebabkan oleh tolakan listrik. Sebaliknya, jika nilai zeta potensial rendah tarikan melebihi tolakan dan juga dispersi menggumpal atau berflokulasi (Banerjee, 2017).

II.11.4. Efisien Entrapment

Efisiensi Entrapment merupakan rasio obat yang dienkapsulasi dalam suatu nanopartikel dengan semua obat yang dimuat ke dalam fase lipid SLN yang dikalikan dengan 100. EE dapat mempengaruhi karakterisasi pelepasan SLN pada bahan SLN yang tergantung terhadap bahan-bahan SLN, metode produksi dan kondisi yang digunakan (Tamjidi et al., 2013). Penentuan EE obat dalam sistem SLN merupakan salah satu karakterisasi yang penting yang dapat mempengaruhi profil pelepasan obat. Molekul obat yang bersifat hidrofobik didistribusikan secara homogen dalam matriks lipid, baik pada bagian inti maupun bagian lapisan luar. Demikian pula dengan bahan yang bersifat hidrofilik, terletak pada fase akuatik yang dapat menimbulkan adanya tegangan antarmuka. Kapasitas pemuatan obat yang tinggi bergantung pada kelarutan obat pada fase lipid, kelarutan yang

dimaksud harus lebih tinggi dari yang dibutuhkan karena daya larutnya akan berkurang saat lelehan lipid kembali menjadi fase solid (Shah *et al.*, 2017).

II.12. Gel

Gel merupakan salah satu sediaan dengan bentuk semi padat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik berukuran kecil atau molekul organik yang besar dan memiliki kemampuan berpenetrasi oleh suatu cairan (Departemen Kesehatan RI, 2014). Gel memiliki kandungan air lebih banyak dan dapat menghidrasi stratum korneum sehingga dapat mengganggu konformasi brick and mortar yang menghasilkan penetrasi yang lebih baik oleh karena itu gel memiliki efek yang lebih baik dibandingkan dengan krim (G. Jafar *et al.*, 2018). Disisi lain gel memiliki konsistensi lebih kecil sehingga dapat dengan mudah menyebar selain itu, pelepasan obat lebih baik dan memiliki sifat hidrasi membran yang tinggi sehingga dapat memudahkan penetrasi karena sifat permeabilitasnya tinggi serta dapat diterima oleh kulit dengan baik karena memiliki sensasi yang dingin dan mudah dibilas oleh air (G. Jafar *et al.*, 2018).

Formulasi gel *solid lipid nanopartikel* (SLN) adapalen terdiri dari viskolam sebagai basis dari gel atau biasa di sebut *gelling agent* yang merupakan pembentuk gel, kemudian diperlukan gliserin (10% b/b) yang berfungsi sebagai humektan yaitu untuk menjaga kelembaban sediaan, zat aktif sebanyak 1% yaitu adapalen dan trietanolamin sebagai *alkalizing agent* yang digunakan untuk memberikan suasana basa pada *gelling agent* yang digunakan sehingga dapat membuat gel yang dihasilkan menjadi kental dan jernih, juga air destilasi yang berfungsi sebagai pelarut dalam formulasi gel (Kesharwani *et al.*, 2016).

II.13. Evaluasi Gel *Solid Lipid Nanopartikel* (SLN) Adapalen

a) PH

Tujuan dari pengukuran pH pada evaluasi pembuatan gel *solid lipid nanopartikel* (SLN) adalah untuk mengetahui apakah sediaan gel yang dihasilkan dapat diterima oleh pH kulit atau tidak, karena hal ini dapat berkaitan dengan keamanan serta kenyamanan dari sediaan gel pada saat digunakan, dimana nilai pH normal kulit berada pada rentang 5,0-6,8 (Ardana *et al.*, 2015).

b) Viskositas

Pengujian viskositas bertujuan untuk menentukan nilai kekentalan suatu sediaan gel *solid lipid nanopartikel* (SLN) adapalen, nilai viskositas berbanding lurus dengan tingkat kekentalan suatu sediaan, maka semakin tinggi nilai viskositas maka semakin tinggi tingkat kekentalan sediaan gel SLN adapalen (Ardana *et al.*, 2015).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan bahan aktif Adapalen. Metodologi penelitian ini terdiri dari pengumpulan bahan baku, uji pendahuluan yaitu uji kelarutan adapalen terhadap lipid padat dan surfaktan, kemudian dilakukan formulasi Solid Lipid Nanopartikel (SLN) Adapalen, karakterisasi SLN Adapalen, formulasi gel SLN Adapalen dan evaluasi gel SLN Adapalen secara fisika dan kimia serta pengolahan data.

Pengumpulan bahan baku meliputi pengumpulan bahan aktif dan bahan tambahan. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan bahan aktif farmasi (BAF) yaitu adapalen, meliputi karakterisasi fisik maupun kimia sesuai yang tercantum pada *certificate of analysis* (COA) dan *handbook of pharmaceutical excipient* (HOPE).

Tahap berikutnya dilakukan skrining lipid padat dan bahan aktif dengan melakukan uji kelarutan dengan penambahan Adapalen kedalam lipid padat yang dileburkan pada suhu 70°C. Lipid yang digunakan yaitu PEG - 8 Beeswax (Apifil® ATO 5) merupakan lipid yang mampu melarutkan Adapalen sehingga dapat menghasilkan sifat transparan dan tidak ada pemisahan. Kemudian didiamkan pada suhu ruang (25°C) untuk pengujian solidifikasi. selanjutnya dilakukan uji kelarutan surfaktan terhadap kelarutan Adapalen, surfaktan yang digunakan yaitu Lauril Glukosida (Plantacare®).

Pada tahap berikutnya dilakukan formulasi SLN adapalen dengan menggunakan metode *hot homogenization* yang diikuti dengan *probe ultrasonication*. Selanjutnya dilakukan karakterisasi yang meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjerapan.

Kemudian SLN adapalen yang memiliki ukuran partikel terkecil diinkorporasikan kedalam sediaan gel dan dilakukan evaluasi gel yang meliputi evaluis fisika (Pengujian pH dan pengujian viskositas) dan evaluasi kimia (penetapan kadar gel) . Selanjutnya dilakukan pengolahan data secara statistik dengan menggunakan metode *one way ANOVA*.