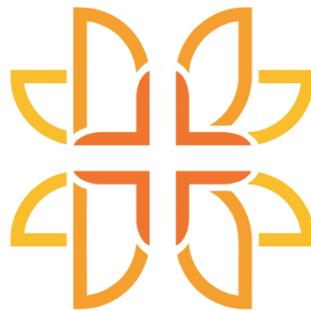


**Formulasi dan Evaluasi Gel *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) Adapalen dengan
Lipid Padat *Glyceryl Dibehenate* dan Surfaktan *Lauryl Glucoside***

Laporan Tugas Akhir

**Wulan Yolanda
11171120**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

Formulasi dan Evaluasi Gel *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) Adapalen dengan Lipid Padat *Glyceryl Dibehenate* dan Surfaktan *Lauryl Glucoside*

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

**Wulan Yolanda
11171120**

Bandung, Agustus 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



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



(apt. Dadih Supriadi, M.Si.)
NIDN. 0414097802

ABSTRAK**Formulasi dan Evaluasi Gel *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) Adapalen dengan Lipid Padat *Glyceryl Dibehenate* dan Surfaktan *Lauryl Glucoside***

Oleh

Wulan Yolanda**11171120**

Jerawat adalah penyakit inflamasi kronis yang biasa terjadi sekitar 80% - 90% pada remaja dan dewasa muda. Adapalen merupakan retinoid generasi ke-3 yang digunakan sebagai terapi lini pertama untuk mengobati jerawat ringan hingga sedang. Namun, penggunaan adapalen secara topikal menimbulkan efek samping iritasi pada kulit. Hal ini berhubungan dengan sifat fisikokimia adapalen dengan nilai Log P 8,04, titik leleh 319-322°C dan pKa sebesar 4,23. Keterbatasan ini mendorong dikembangkannya formula adapalen dalam bentuk *Solid Lipid Nanoparticles* untuk meningkatkan *solubility*, *stability*, dan *loading capacity* serta mengurangi efek samping adapalen. Tujuan penelitian ini untuk melakukan formulasi dan evaluasi sediaan gel SLN adapalen dengan lipid padat *glyceryl dibehenate* dan surfaktan *lauryl glucoside*. Metode yang digunakan yaitu homogenisasi panas dan sonikasi *probe*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa SLN adapalen memiliki hasil karakterisasi dengan rentang ukuran partikel 281,87 - 348,73 nm, indeks polidispersitas 0,32 - 0,49, zeta potensial -32,87 sampai -38,43 mV dan efisiensi penjerapan >99%. Hasil evaluasi gel menunjukkan nilai pH pada rentang 5,81 - 6,67, nilai viskositas pada rentang 1000-32600 cps dan kadar 66-71%. Kesimpulan : *Glyceryl dibehenate* dan *lauryl glucoside* dapat digunakan sebagai matriks dan penstabil dalam pembuatan SLN dan hasil evaluasi gel menunjukkan nilai pH, viskositas, dan kadar yang stabil selama penyimpanan 60 hari.

Kata Kunci : Gel, *Glyceryl Dibehenate*, SLN Adapalen

ABSTRACT**Formulasi dan Evaluasi Gel *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) Adapalene dengan Lipid Padat *Glyceryl Dibehenate* dan Surfaktan *Lauryl Glucoside****Author***Wulan Yolanda****11171120**

Acne is a chronic inflammatory disease that usually occurs in about 80% - 90% in adolescents and young adults. Adapalene is a 3rd generation retinoid used as a first-line therapy to treat mild to moderate acne. However, topical use of adapalene causes irritation to the skin. This is related to the physicochemical properties of adapalene with a Log P value of 8.04, a melting point of 319-322°C , and a pKa of 4.23. This limitation has prompted the development of adapalene formulas in the form of Solid Lipid Nanoparticles to increase solubility, stability, and loading capacity as well as reduce the side effects of adapalene. The purpose of this study was to formulate and evaluate adapalene SLN gel preparations with solid lipid glyceryl dibehenate and surfactant lauryl glucoside. The methods used are heat homogenization and probe sonication. The results showed that adapalene SLN has characterization results with a particle size range of 281.87 - 348.73 nm, polydispersity index 0.32 - 0.49, zeta potential - 32.87 to -38.43 mV and entrapment efficiency. >99%. The results of the evaluation of the gel showed that the pH value was in the range of 5.81 - 6.67, the viscosity value was in the range of 1000-32600 cps and the concentration was 66-71%. Conclusion : Glyceryl dibehenate and lauryl glucoside can be used as a matrix and stabilizer in the manufacture of SLN and the results of the evaluation of the gel showed that the pH value, viscosity, and levels were stable during 60 days of storage.

Keywords: Gel, Glyceryl Dibehenate, SLN Adapalene

KATA PENGANTAR



Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Swt yang telah memberikan rahmat dan petunjuknya-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel *Solid Lipid Nanoparticles (SLN)* Adapalen dengan menggunakan lipid padat *Glyceryl Dibehenate* dan surfaktan *Lauryl Glucoside*” dengan lancar. Skripsi ini disusun guna memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Universitas Bhakti Kencana Bandung. Keberhasilan dalam penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Orang tua saya tercinta yang selalu mendoakan memberi nasehat dan mendukung saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak apt. Garnadi Jafar, M.Si. sebagai pembimbing utama dan bapak apt. Dadih Supriadi, M.Si. sebagai pembimbing serta yang telah membantu dengan segenap tenaga, pikiran, motivasi, nasihat, dan saran selama penelitian berlangsung dan selama penulisan skripsi.
3. Ibu Dewi Kurnia, M.Si selaku dosen wali saya yang selalu memberikan dukungan dan masukan serta mendengarkan keluh kesah selama menjalankan pendidikan sarjana farmasi.
4. Seluruh rekan-rekan seperjuangan S1 Farmasi Universitas Bhakti Kencana angkatan 2017 terutama kelas FA-3 2017, sahabat terdekat, dan *Nanotechnology Group* yang telah memberikan semangat dan juga dukungan selama penelitian.
5. Semua pihak yang turut membantu dalam penelitian dan pembuatan skripsi ini, terima kasih atas dukungan dalam membantu kelancaran penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa banyak kekurangan dalam buku Skripsi ini. Oleh karena itu saran dan kritik diharapkan dapat diberikan demi kemajuan ilmu pengetahuan. Semoga buku Skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca. Atas perhatiannya penulis mengucapkan terima kasih.

Penulis

Wulan Yolanda

DAFTAR ISI

ABSTRAK	ii
ABSTRACT	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2 . Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian	4
I.4. Hipotesis penelitian	4
I.5. Tempat dan waktu Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Kulit	6
II.2. Jerawat	8
II.2.1. Patofisiologi	9
II.2.2 Presentasi Klinis	11
II.2.3. Pengobatan Jerawat	12
II.3. Nanopartikel	14
II.4. Potensi Nanopartikel untuk Pengiriman Topikal	15
II.5. <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN)	16
II.5.2. Tipe SLN	18
II.5.3. Kelebihan dan Kekurangan SLN	19
II.5.4. Metode Pembuatan SLN	20
II.5.5. Karakterisasi SLN	23
II.6. Adapalen	26
II.7. Gel	27
II.7.1. Formula Umum Gel	27

II.7.2. Sifat-sifat Gel.....	28
II.8. <i>Glyceryl Dibehenate</i>	30
II.9. <i>Lauryl Glucoside</i>	30
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	37
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	39
IV.1. Alat.....	39
IV.2. Bahan.....	39
IV.3. Persiapan Bahan.....	39
IV.4. Uji Pendahuluan	39
IV.4.1. Uji Kelarutan Adapalen dalam Lipid Padat.....	39
IV.4.2. Uji Kelarutan Adapalen dalam Surfaktan	40
IV.4.3. Solidifikasi Lipid.....	40
IV.5. Formulasi dan Pembuatan SLN Adapalen.....	40
IV.6. Evaluasi dan Karakterisasi SLN Adapalen.....	41
IV.6.1. Pengujian Sifat Fisik SLN Adapalen	41
IV.6.2. Ukuran Partikel (PSA) dan Indeks Polidespirtas (PdI).....	41
IV.6.3. Zeta Potensial.....	41
IV.6.4. Efisiensi Penjeratan (%EE).....	41
IV.7. Pembuatan Gel SLN Adapalen	42
IV. 8. Evaluasi Gel SLN Adapalen	43
IV. 8.1. Pengujian pH	43
IV.8.2. Viskositas.....	43
IV.8.3 Penetapan Kadar Gel	43
IV.9. Pengolahan Data.....	43
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	45
V.1 Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan	45
V.2 Uji Pendahuluan.....	45
V.2.1 Uji Kelarutan Adapalen dalam Lipid Padat (<i>Glyceryl Dibehenate</i>)	45
V. 2. 2 Uji Kelarutan Adapalen dalam Surfaktan (<i>Lauryl Glucoside</i>)	46
V.3 Formulasi dan Pembuatan SLN Adapalen	48
V.4 Evaluasi dan Karakterisasi SLN Adapalen	49
V.4. 1 Pengujian Sifat Fisik SLN Adapalen.....	49
V.4.2 Karakterisasi SLN Adapalen	50
V.5 Pembuatan Gel SLN Adapalen.....	55

V. 6 Pengujian pH	56
V.7 Viskositas	58
V.8 Penetapan Kadar Gel SLN Adapalen	59
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	60
VI. 1 Kesimpulan	60
VI. 2 Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	61

DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

Gambar II.1 Lapisan Kulit	6
Gambar II.2 Lapisan Stratum Korneum.....	7
Gambar II.3 Perkembangan Jerawat	9
Gambar II.4 Peningkatan Produksi Sebum dan Deskuamasi Abnormal pada Sel Epitel	10
Gambar II.5 Lesi Inflamasi	11
Gambar II.6 Lesi non-inflamasi	11
Gambar II.7 Komedonal dan Inflamasi	12
Gambar II.8 Lesi Cystic	12
Gambar II.9 Tipe-tipe SLN	18
Gambar II.10 Metode Homogenisasi Panas	21
Gambar II.11 Metode Homogenisasi Dingin.....	21
Gambar II.12 Metode Emulsifikasi – Sonifikasi	22
Gambar II.13 Metode Mikroemulsi	22
Gambar II.14 Emulsifikasi Pelarut – Penguapan.....	23
Gambar II.15 Struktur Kimia Adapalen.....	26
Gambar II.16 Struktur Kimia <i>Gyceryl Dibehenate</i>	30
Gambar II.17 Struktur Kimia <i>Lauryl Glucoside</i>	30
Gambar V.1 Penampilan Fisik SLN Adapalen	50
Gambar V.2 Diagram Ukuran Partikel SLN Adapalen.....	51
Gambar V.3 Polidispersitas Indeks SLN Adapalen	51
Gambar V.4 Zeta Potensial SLN Adapalen	53
Gambar V.5 Efisiensi Penjerapan SLN Adapalen	54
Gambar V.6 Pengujian pH.....	57
Gambar V.7 Pengujian Viskositas	58

DAFTAR TABEL

Tabel IV.1 Formulasi SLN Adapalen	41
Tabel IV.2 Formulasi Gel SLN Adapalen	42
Tabel V.1 Pemeriksaan Kualitatif Adapalen	45
Tabel V.2 Perhitungan Kelarutan Adapalen dalam Lipid Padat	46
Tabel V.3 Perhitungan Kelarutan Adapalen dalam Surfaktan	47
Tabel V.4 Data Evaluasi Fisik SLN Adapalen.....	50
Tabel V.5 Uji <i>One Way</i> ANOVA Pengukuran pH	57
Tabel V.6 Uji <i>One Way</i> ANOVA Pengukuran Viskositas.....	59

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Certificate of Analysis</i> Adapalen	65
Lampiran 2 Karakterisasi SLN Adapalen hari ke-2.....	66
Lampiran 3 Karakterisasi SLN Adapalen hari ke-60.....	66
Lampiran 4 Kurva Kalibrasi Adapalen	66
Lampiran 5 Uji Kelarutan Lipid Padat.....	68
Lampiran 6 Uji Kelarutan Surfaktan.....	69
Lampiran 7 Perhitungan % Entrapment Efficiency SLN Adapalen hari ke-2	70
Lampiran 8 Perhitungan % Entrapment Efficiency SLN Adapalen hari ke-60	74
Lampiran 9 Hasil Pengujian pH.....	74
Lampiran 10 Hasil Pengujian Viskositas	75
Lampiran 11 Penetapan Kadar.....	75
Lampiran 12 Data SPSS Karakterisasi SLN Adapalen.....	77
Lampiran 13 Data SPSS Evaluasi pH dan Viskositas Gel SLN Adapalen	78
Lampiran 14 Dokumentasi.....	80

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	NAMA
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticle</i>
EE	<i>Entrapment Efficiency</i>
PdI	<i>Polidispersity Index</i>
PSA	<i>Particle Size Analyzer</i>
ZP	Zeta Potensial
CPA	Compritol® - Plantacare® -Adapalen
CoA	<i>Certificate of Analysis</i>
pH	Power of Hidrogen
HOPE	<i>Handbook of Pharmaceutical Excipient</i>

BAB I. PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Acne vulgaris merupakan penyakit kulit yang mempengaruhi sekitar 80% remaja dan dewasa muda, umumnya pada mereka yang berusia 12 sampai 24 tahun (Kausar et al. 2019). Bakteri penyebab timbulnya acne vulgaris yaitu *Propionibacterium acnes* yang termasuk jenis bakteri gram positif. *Propionibacterium acnes* biasanya tumbuh di bagian infrainfundibulum unit pilosebaceous dan yang menjadi nutrisi *p.acnes* tersebut adalah sebum yang diproduksi oleh kelenjar sebaceous. (Raza et al. 2013).

Pengobatan jerawat dapat dilakukan secara topikal maupun oral tergantung dari keparahan jerawat. Pengobatan secara oral seperti antibiotik biasanya diberikan untuk jerawat yang lebih parah, terutama jerawat di tubuh/punggung, pada pasien dengan risiko jaringan parut yang lebih besar, dan jerawat yang tidak responsif terhadap pengobatan topikal (Williams, Dellavalle, and Garner 2012). Pengobatan dengan antibiotik memungkinkan terjadinya resistensi, karena digunakan pada dosis rendah untuk waktu yang lama. Jika benzoil peroksida digunakan bersamaan dapat mengurangi resistensi bakteri, namun pengobatan kombinasi antibiotik oral dan topikal yang berbeda perlu dihindari (Williams et al. 2012). Selain itu, resistensi ini disebabkan oleh adanya peningkatan resistensi mikroorganisme *P.acnes* dan *S. epidermidis* terhadap antibiotik konvensional, terjadinya pembentukan biofilm oleh *P.acnes*. Biofilm merupakan komunitas mikroba yang terbungkus dalam matriks polisakarida yang berfungsi untuk melindungi mikroba terhadap antibiotik dan respon imun (Patel and Prabhu, 2020). *P.acnes* juga merupakan jenis bakteri gram positif, *p.acnes* mempunyai lapisan peptidoglikan tebal yang dapat menghambat masuknya obat antibakteri ke dalam sitoplasma bakteri (Patel and Prabhu, 2020).

Pengobatan non-antibiotik secara topikal bila digunakan tunggal maupun kombinasi dapat efektif mengobati jerawat ringan dengan beberapa lesi inflamasi. Pengobatan topikal hanya bekerja jika diterapkan. Pengobatan topikal dapat mengurangi perkembangan lesi baru, pengobatan tersebut diaplikasikan ke area yang berjerawat saja. Namun sebagian besar menyebabkan iritasi kulit awal, kemerahan, kekeringan, pengelupasan, dan fotosensitifitas yang disebabkan oleh kurangnya pengiriman obat yang ditargetkan pada bagian polisebaceous yang merupakan pusat terjadinya jerawat. Obat-obat tersebut seperti benzoil peroxide, retinoid beserta turunannya seperti tretinoin, adapalene, dan isotretinoin. Sehingga beberapa orang tidak ingin menggunakannya lagi karena hal ini. Iritasi dapat diminimalkan dengan sediaan yang berkekuatan lebih rendah dengan secara bertahap

meningkatkan dosis. Jika iritasi berlanjut, mengubah formulasi menjadi solusi dalam hal mengurangi efek samping ini (Williams et al. 2012);(Patel and Prabhu 2020a).

Adapalene (ADA) adalah retinoid sintetis baru, memiliki afinitas yang tinggi untuk reseptor asam retinoat (RAR) β dan RAR γ , dan efektif dalam pengobatan jerawat ringan hingga sedang pada manusia. Adapalene telah menunjukkan penerimaan yang lebih baik daripada retinoid lainnya, dan dengan demikian dianggap sebagai terapi lini pertama yang sesuai untuk semua kasus jerawat dengan beberapa pengecualian (Jain et al. 2014). Adapalene telah terlihat dapat memberikan efek penghambatan yang kuat pada proliferasi dan diferensiasi keratinosit, dan bermanifestasi sekuat aktivitas komedolitik secara klinis (Jain et al. 2016). Adapalene memiliki sifat fisikokimia yang membatasi bioavailabilitasnya yaitu nilai Log P sebesar 8,04, titik didih 606,3, bobot molekul 412,5 g/mol, pKa sebesar 4,23, dan praktis tidak larut dalam air (Rusu et al. 2020).

Secara umum, sediaan topikal yang mengandung adapalene dapat ditoleransi dengan baik dalam pengobatan acne vulgaris, bahkan untuk remaja. Dibandingkan dengan retinoid topikal lainnya, adapalene memiliki tolerabilitas yang lebih baik (Rusu et al. 2020). Dengan demikian, 0,1% adapalene kurang mengiritasi dibandingkan tretinoin 0,025% dan lebih baik ditoleransi daripada kombinasi tretinoin / isotretinoin dan eritromisin (Rusu et al. 2020).

Salah satu efek samping dari adapalene dapat menyebabkan iritasi awal pada kulit. Keparahan efek samping tersebut dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor saat formulasi yaitu berhubungan dengan absorpsi, waktu pelepasan obat, dan konsentrasi adapalene. (Rusu et al. 2020). Oleh karena itu, untuk memberikan peningkatan penetrasi adapalene melalui kulit, meningkatkan efektivitasnya, meminimalkan efek samping dan untuk memastikan kepatuhan pengguna yang lebih baik, sistem pengiriman obat baru diperlukan. Namun, sehubungan dengan sifat fisikokimia adapalene dengan lipofilisitas yang tinggi, dan kelarutan yang buruk dalam air sehingga perlu dilakukan pengembangan formula pembawa adapalene tersebut agar dapat berpenetrasi dengan baik pada kulit (Bubić et al. 2019).

Setelah diaplikasikan secara topikal, adapalene akan terkonsentrasi di lapisan korneum, yang disebabkan oleh sifat lipofiliknya. Namun hanya sedikit adapalene yang dapat mencapai lapisan epidermis. Dengan demikian, ketersediaan hayati adapalene hanya sebatas di kulit dan lapisan appendage yang disebabkan oleh lipofilisitas yang tinggi dan nilai

pKa. Pengembangan formulasi adapalen ini dimaksudkan untuk mengatasi kerugian ini. (Rusu et al. 2020)

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) telah dikembangkan pada awal tahun 1990-an (Souto et al. 2020). SLN merupakan pembawa nanopartikel yang berbasis lipid yang terdiri dari komponen lipid padat dengan surfaktan yang mempunyai ukuran partikel submikron berkisar sekitar 50-1000 nm (Ganesan and Narayanasamy 2017). Baru-baru ini *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) menjadi salah satu pilihan pembawa dalam pengobatan acne vulgaris karena dengan ukurannya yang kecil dan distribusi ukurannya yang relatif sempit memungkinkan pengiriman obat lebih spesifik ke kulit, selain itu SLN juga mempunyai efek oklusif yang menyebabkan hidrasi dan pembukaan sementara pada stratum korneum sehingga dapat memfasilitasi penetrasi obat ke permukaan kulit, yang memungkinkan terjadinya pertukaran lipid antara SLN dan lapisan terluar dari stratum korneum (Bhalekar, Upadhaya, and Madgulkar 2015).

Berbagai penelitian telah melakukan formulasi pembuatan obat topikal dengan pembawa SLN yang dimuat beberapa obat termasuk adapalen telah dilaporkan memiliki potensi dalam meningkatkan kemanjuran obat dan efek lokal obat. Dispersi SLN berbasis GMS sarat dengan adapalen, memiliki ukuran partikel yang rendah, dengan gel yang mengandung dispersi nanopartikel, adapalen konsentrasi 2,5 kali lipat dapat terabsorpsi di lapisan kulit. Selain itu, gel adapalen SLN menunjukkan efek hidrasi dan oklusi kulit yang lebih tinggi daripada gel konvensional, sehingga memungkinkan akumulasi obat yang lebih besar di kulit. Gel adapalen SLN juga menunjukkan tidak ada interaksi dengan kulit dalam studi iritasi primer dan stabil setelah mengalami kondisi stabilitas yang dipercepat, sehingga memperkuat aplikasi topikal adapalen-SLN yang aman dan stabil (Bhalekar et al. 2015).

Jain et al. juga telah membuktikan bahwa gel adapalen berbasis SLN telah menunjukkan potensi yang lebih baik dalam penetrasi pada lapisan epidermis kulit, dan mengurangi penetrasi sistemik. Sistem yang dikembangkan dapat menghindari penyerapan adapalen secara sistemik di lapisan kulit, dan dapat melokalisasi obat di epidermis kulit seperti yang dikonfirmasi oleh model kulit tikus. Hasil tersebut mendukung potensi SLN sebagai pembawa baru untuk pengiriman topikal adapalen dalam pendekatan terapeutik topikal (Jain et al. 2014).

Penelitian lain pun membuktikan bahwa gel adapalen mikrosfer lebih baik ditoleransi dibandingkan dengan gel adapalen (0,1%) biasa (Rusu et al. 2020). Untuk itu, jika gel adapalen dimuat dalam pembawa nanopartikel lipid padat (SLN) diharapkan dapat lebih baik menurunkan reaksi merugikan dari adapalen.

Sediaan gel topikal tetap menjadi salah satu bentuk sediaan farmasi yang paling populer. Formulasi gel topikal menyediakan sistem penghantaran yang sesuai untuk obat karena tidak terlalu berminyak dan dapat dengan mudah dikeluarkan dari kulit. (Srivastava 2015)

Berdasarkan hal tersebut mendorong kami untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk memformulasikan dan mengevaluasi gel *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) adapalen dengan lipid padat *glyceryl dibehenate* dan surfaktan *lauryl glucoside*.

I.2 . Rumusan Masalah

1. Apakah Adapalen dapat di formulasikan dengan basis lipid padat *glyceryl dibehenate* dan surfaktan *lauryl glucoside*?
2. Apakah *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) Adapalen dengan basis lipid padat *glyceryl dibehenate* dan surfaktan *lauryl glucoside* memiliki hasil karakterisasi yang baik?
3. Bagaimana stabilitas gel SLN Adapalen?

I.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian

Untuk melakukan formulasi dan evaluasi sediaan gel *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) adapalen dengan lipid padat *glyceryl dibehenate* dan surfaktan *lauryl glucoside*.

I.4. Hipotesis penelitian

1. Adapalen dapat di formulasikan dengan basis lipid padat *glyceryl dibehenate* dan surfaktan *lauryl glucoside*.
2. *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) Adapalen dengan basis lipid padat *glyceryl dibehenate* dan surfaktan *lauryl glucoside* memiliki hasil karakterisasi yang baik
3. Sediaan gel SLN adapalen memiliki stabilitas yang baik.

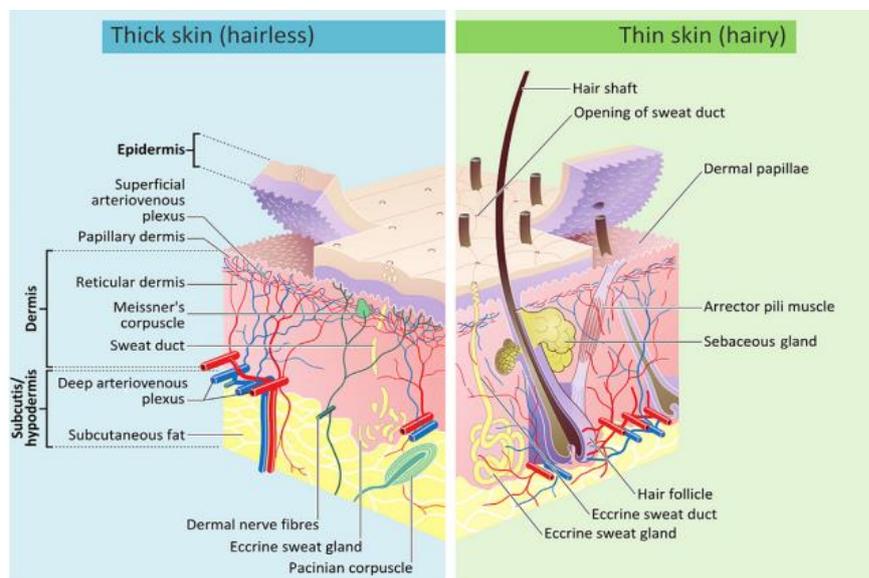
I.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari sampai 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 organ manusia terbesar yang memiliki sifat penghalang biologis yang sangat baik, sekitar 4% dari berat badan terdiri dari kulit (Sharma et al. 2017). Kulit merupakan organ pelindung pada tubuh manusia yang berinteraksi langsung dengan lingkungan dan memiliki bobot >10% massa tubuh (Kurmi et al. 2017). Kulit mempunyai luas permukaan kurang lebih 2 m^2 . Ketebalan rata-rata kulit adalah 1,5 mm, namun mungkin setiap orang berbeda dilihat berdasarkan usia, jenis kelamin, dan lokasi anatomi. Kulit memiliki fungsi untuk melindungi organisme dari faktor lingkungan, mengatur suhu dan kehilangan air dalam tubuh. Kulit adalah penghalang yang efisien terhadap mikroorganisme, radiasi UV, dan zat beracun (Badilli et al. 2018).



Gambar II.1 Lapisan kulit (Badilli et al. 2018)

1. Epidermis

Epidermis adalah epitel skuamosa yang terdiri dari banyak lapisan keratinosit, yang berasal dari lapisan sel basal (stratum germinativum) yang terletak paling dalam. Dalam proses keratinisasi, sel-sel ini mengalami diferensiasi karena membentuk lapisan yang lebih superfisial (stratum spinosum, stratum granulosum, stratum korneum) (Badilli et al. 2018).

2. Dermis

Dermis adalah gel glikoprotein yang terutama terdiri dari air yang terikat oleh serat kolagen dan elastin dan substansi dasar heterogen yang terdiri dari proteoglikan dan glikoprotein. Berbeda dengan epidermis yang tidak memiliki pembuluh darah, dermis

memiliki suplai darah. Ini sampai 40 kali lebih tebal dari epidermis . Dermis terdiri dari komponen jaringan ikat, saraf, pembuluh darah, limfatik, unit pilo-sebaceous (folikel rambut yang berhubungan dengan kelenjar sebaceous), eccrine, dan kelenjar keringat apokrin (Badilli et al. 2018)

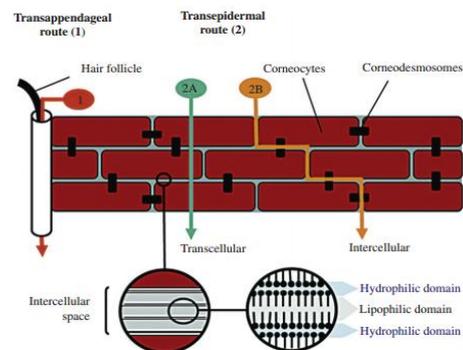
3. Hipodermis

Lapisan kulit terdalam adalah hipodermis, terdiri dari jaringan ikat fibrosa yang terdiri dari lemak bercampur dan serat elastis. Hipodermis adalah jaringan lemak sel diatur dalam lobulus, yang bertindak sebagai insulator panas dan tempat penyimpanan energi. Lapisan ini terhubung ke dermis dengan menghubungkan serat kolagen dan elastin. (Sharma et al. 2017).

Stratum Korneum (SC)

Stratum korneum (SC) merupakan lapisan terluar dari epidermis. Lapisan ini terdiri dari corneocytes yang diratakan dan sel kornifikasi. Korneosit tertanam dalam matriks yang diperkaya lipid dan dikunci oleh korneodesmosom, yang menjaga integritas struktural dan memberikan kekuatan tarik stratum korneum membentuk penghalang datar dengan ketahanan fisik dan kimia. Fungsi SC terutama bertanggung jawab atas fungsi pelindung kulit. Matriks lipid antarsel dari stratum korneum termasuk ceramide, kolesterol, asam lemak bebas rantai panjang (terutama asam linoleat) dan lipid lainnya. Lipid ini mengatur aliran pasif air melalui stratum korneum dan berperan penting untuk fungsi pelindung kulit (Erdo et al. 2016).

Stratum korneum terdiri dari sel-sel mati, pipih, kaya keratin, keratinosit, yang dikelilingi oleh campuran ceramide (40-50%), asam lemak bebas (15-25%), dan kolesterol (20 25%). Sel-sel SC berasal dari epidermis dan mengalami perubahan morfologi yang bervariasi sebelum deskuamasi (Erdo et al. 2016)



Gambar II.2. Lapisan Stratum Korneum (Erdo et al. 2016)

Untuk melintasi lapisan ini digunakan jalur antar sel yang merupakan rute yang paling mungkin untuk transportasi molekul (Kurmi et al. 2017). Perembesan molekul aktif melalui kulit dapat terjadi melalui difusi melalui epidermis (jalur trans epidermal) dan / atau melalui pelengkap kulit (jalur trans appendageal). Molekul dapat melintasi stratum korneum utuh dengan dua cara berbeda: rute transeuler dan antarsel. Secara umum diterima bahwa rute antar sel yang berliku-liku adalah cara utama untuk permeasi sebagian besar molekul. Namun, molekul hidrofilik lebih suka mengikuti rute transeuler, karena lingkungan berair sebagai konsekuensi dari tingginya jumlah keratin terhidrasi di dalam sel. Meskipun secara umum dianggap bahwa rute utama adalah rute trans epidermal, unit pilo-sebaseous dapat memiliki kontribusi penting untuk pengiriman obat topikal sebagai rute resistansi rendah untuk nanopartikel (Badilli et al. 2018).

Mikro dan makromolekul dapat masuk ke dalam kulit melalui tiga jalur berbeda :

- 1) Jalur antarsel, yang melalui matriks lipid menempati ruang antarsel dari keratinosit
- 2) Jalur transeuler, yang melalui keratinosit
- 3) Jalur transappendageal, yaitu melintasi folikel rambut, kelenjar sebaseous dan kelenjar keringat. Jalur transappendageal adalah jalur penetrasi yang efisien dan bertindak sebagai reservoir untuk zat yang dioleskan secara topikal. Zat yang lebih kecil dari 500 kDa, dengan kelarutan minyak yang cukup dan koefisien partisi yang tinggi, dapat diserap ke dalam kulit. Namun, sebaliknya, molekul yang lebih besar (berat molekul > 500 kDa) tidak dapat melewati penghalang kulit (Desai, Patlolla, and Singh 2010).

II.2. Jerawat

Jerawat adalah penyakit inflamasi kronis yang biasa terjadi pada semua usia (Najafi-Taher, Ghaemi, and Amani 2018). Sekitar 650 juta orang (9,4%) dari populasi global mengalami penyakit jerawat yang mempengaruhi sekitar 90% remaja sampai dewasa karena meningkatnya kadar testosterone (Garg 2016). Jerawat sering terjadi khususnya pada wanita yang disebabkan oleh beberapa faktor seperti, fluktuasi hormone dari siklus menstruasi, kehamilan, monopouse, dan memulai atau menghentikan pil KB (Latter et al. 2019). Jerawat biasanya pertama kali muncul selama awal pubertas, karena ada rangsangan androgenik yang memicu produksi sebum berlebih dan keratinisasi folikel yang abnormal, jerawat muncul pada bagian leher, dada, dan wajah yang disebabkan oleh adanya peradangan pada unit polisebasea (Raza et al. 2013). Jerawat dipicu oleh

kecemasan, hormone, faktor keturunan, dan bakteri *Propionibacterium acnes* (P.acnes) (Garg 2016). Jerawat ditandai dengan kulit yang bersisik merah, terbentuknya komedo, papula, pastula, dan nodul (Kausar et al. 2019).

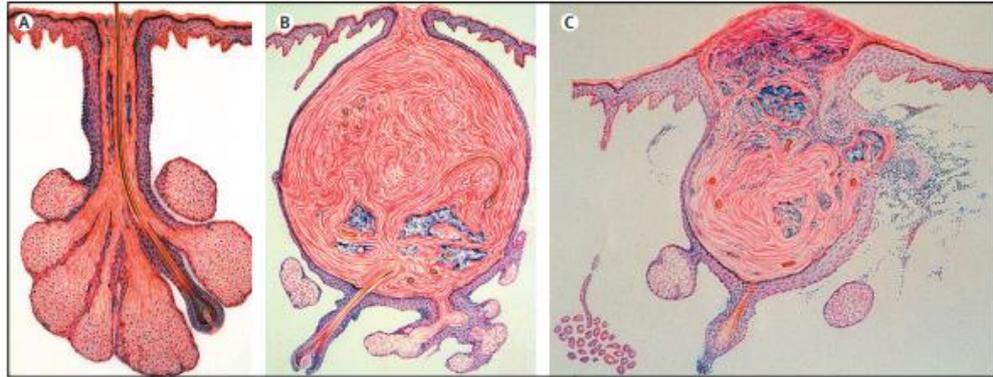


Figure 1: Normal sebaceous follicle (A) and comedo (B), and inflammatory acne lesion with rupture of follicular wall and secondary inflammation (C)
Reproduced, with permission, from reference 2.

II.3 Gambar Perkembangan Jerawat (Williams et al. 2012).

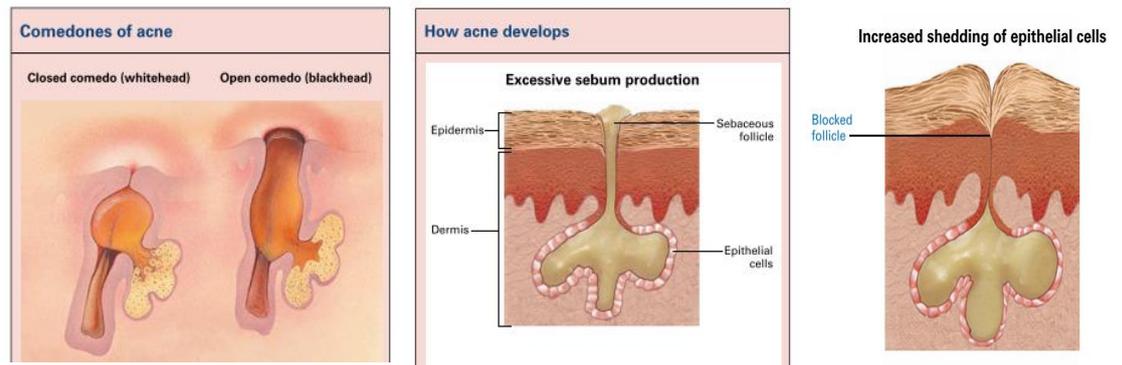
II.2.1. Patofisiologi

Menurut Danielle Well, 2014 patofisiologi jerawat dilihat dari perkembangan jerawatnya dipicu oleh faktor internal dan eksternal (Well and Levine 2014).

a. Faktor internal

1. Peningkatan produksi sebum dan deskuamasi abnormal pada sel epitel.

Perkembangan awal tumbuhnya jerawat ditandai dengan adanya perkembangan mikrokomedo, atau penyumbatan saluran folikel. Penyumbatan saluran folikel disebabkan oleh adanya perpaduan korneosit dan hyperkeratosis pada lapisan folikel yang menyumbat (komedo) di atas saluran kelenjar sebaceous. Hal ini menyebabkan distensi folikel dan pembentukan komedo tertutup (papula keras, menonjol, putih atau kuning). Jika pori mulai membesar di permukaan kulit karena retensi keratosis ini, hasil komedo terbuka (komedo). Komedo tertutup adalah prekursor lesi inflamasi yang berhubungan dengan jerawat. Karena komedo yang membesar menyebabkan peningkatan kekuatan di dalam folikel, akhirnya pecahnya dinding komedo mengakibatkan ekstrusi keratin dan sebum serta peradangan kulit selanjutnya (Well and Levine 2014)



II.4 Gambar Peningkatan produksi sebum dan deskuamasi abnormal pada sel epitel (Well and Levine 2014).

2. Bakteri

Propionibacterium acnes (*P. acnes*) adalah bakteri utama yang terkait dengan jerawat. Ini dianggap sebagai bagian dari flora kulit normal dan merupakan penghuni folikel pilosebaceous. Namun, peran *P. acnes* pada acne vulgaris adalah signifikan karena bakteri berkontribusi besar terhadap peradangan dan iritasi yang terkait dengan jerawat (Well and Levine 2014).

3. Hormon

Hormon memainkan peran sentral dalam stimulasi kelenjar sebaceous dan perkembangan jerawat. Ukuran kelenjar sebaceous dan laju metabolisme secara langsung dirangsang oleh dihidrotestosteron, turunan dari testosteron (hormon androgenik / seks). Menariknya, peningkatan estrogen akan menurunkan sekresi sebum. Perkembangan jerawat sering kali menandai permulaan pubertas dan peningkatan hormon seks produksi. Tingkat keparahan jerawat umumnya berkorelasi dengan tingkat hormon seks yang disekresikan (yang cenderung memuncak pada usia pertengahan tahun). Wanita juga cenderung mengalami flare pada jerawat sekitar seminggu sebelum menstruasi. Terkadang, jerawat bisa menjadi tanda hiperandrogenisme. Remaja wanita dan wanita dewasa yang mengalami jerawat harus selalu ditanyai tentang menstruasi tidak teratur, hirsutisme, atau kenaikan berat badan. Evaluasi untuk sindrom ovarium polikistik mungkin diperlukan. Wanita dengan jerawat yang kebal terhadap pengobatan konvensional atau timbulnya jerawat parah secara tiba-tiba mungkin juga memerlukan evaluasi endokrin (Well and Levine 2014).

b. Faktor Eksternal

Faktor eksternal yang menyebabkan oklusi folikel rambut juga dapat memicu munculnya jerawat. Misalnya, penggunaan produk komedogenik seperti kosmetik dan produk rambut berminyak dapat menyebabkan komedo dan lesi inflamasi. Selain itu, pakaian oklusif seperti kerah, bra olahraga, topi, helm, dan tali dagu dapat sangat memperburuk jerawat karena iritasi mekanis dan oklusi folikel. mencuci wajah yang terlalu berlebihan, terutama dengan penggunaan exfoliant, juga menyebabkan iritasi mekanis yang dapat memperburuk jerawat. (Well and Levine 2014)

II.2.2 Presentasi Klinis

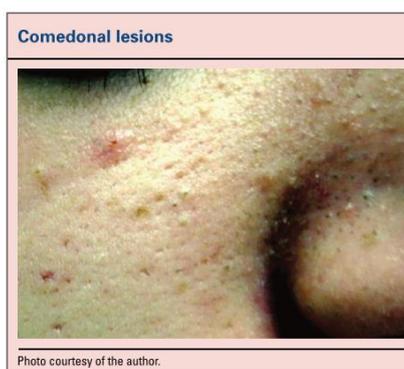
Jerawat sering muncul di bagian tubuh yang memiliki kelenjar sebaceous yang lebih besar dan lebih banyak, seperti wajah, punggung, dada, dan lengan atas. Lesi jerawat terdiri lesi inflamasi dan noninflamasi (Well and Levine 2014).

1. Lesi inflamasi papula merah muda, pustula, atau kista.



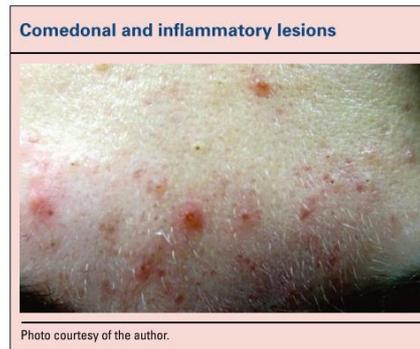
Gambar II.5 Lesi inflamasi (Well and Levine 2014)

2. Lesi non-inflamasi adalah komedo terbuka atau tertutup dan mengandung bahan putih tebal yang sebagian besar terdiri dari keratin.



Gambar II.6 Lesi non-inflamasi (Well and Levine 2014)

3. Lesi komedonal dan inflamasi, kebanyakan pasien dengan acne hadir dengan kombinasi lesi acne yang berbeda pada berbagai keadaan pembentukan.



Gambar 2.7 Lesi komedonal dan inflamasi (Well and Levine 2014)

4. Papula inflamasi, pustula, dan kista sering sembuh dengan hiperpigmentasi pasca inflamasi (area perubahan warna) yang dapat berlangsung selama beberapa minggu hingga berbulan-bulan. Kista dan nodul dapat menyebabkan jaringan parut jangka panjang.



Gambar 2.8 Lesi Cystic (Well and Levine 2014).

II.2.3. Pengobatan Jerawat

1.) Pengobatan secara Umum

Menurut Dipiro, 2009 terdapat berbagai jenis terapi yang digunakan sebagai obat anti acne. Pengobatan secara umum berdasarkan tingkat keparahan jerawat dibagi menjadi : (Berryman 2000)

- Jerawat ringan biasanya dapat diatasi dengan retinoid topikal saja atau dengan antimikroba topikal, asam salisilat, atau asam azelaic.
- Jerawat sedang dapat ditangani dengan retinoid topikal yang dikombinasikan dengan antibiotik oral dan, jika diindikasikan, benzoil peroksida.
- Jerawat yang parah sering ditangani dengan isotretinoin oral.

Pengobatan jerawat berdasarkan jenis lesi jerawat dibagi menjadi :

- a. Pengobatan awal ditujukan untuk mengurangi jumlah lesi dan dapat berlangsung selama beberapa bulan sampai beberapa tahun; terapi kronis tak terbatas mungkin diperlukan untuk mempertahankan kendali dalam beberapa kasus.
- b. Bentuk perawatan topikal termasuk krim, losion, larutan, gel, dan tisu sekali pakai. Tanggapan terhadap formulasi yang berbeda mungkin tergantung pada jenis kulit dan preferensi individu.
- c. Antibiotik seperti tetrasiklin dan makrolida adalah agen pilihan untuk acne papulopustular.
- d. Isotretinoin oral adalah pengobatan pilihan pada acne papulopustular berat dan akne nodulokistik / konglobat. Terapi hormonal bisa menjadi alternatif yang efektif pada pasien wanita.
(Berryman 2000).

2.) **Pengobatan Farmakologis**

a. Pengobatan Topikal

Pengobatan topikal merupakan pilihan yang paling tepat untuk pengobatan awal dan pemeliharaan. Terapi ini jika digunakan tunggal maupun kombinasi dapat efektif mengobati jerawat. Karena pengobatan topikal hanya digunakan pada bagian yang berjerawat saja, dan efektif dalam mengurangi pertumbuhan lesi baru pada jerawat. Namun terapi topikal ini sebagian besar menyebabkan iritasi di awal penggunaan (Williams et al. 2012). Obat-obat golongan obat jerawat topikal antara lain :

1. Benzoil Peroxide
 2. Tretinoin
 3. Adapalen
 4. Tazarotene
 5. Eritromisin
 6. Klindamisin
 7. Azelaic Acid
 8. Salicyl Acid, Sulfur, dan Resorcinol
 9. Isotretinoin
- ### b. Pengobatan Sistemik

3.) Pengobatan Non-farmakologis

Pengobatan non-farmakologis dilakukan dengan membersihkan permukaan kulit menggunakan sabun dan air, namun pembersih yang digunakan harus lembut dan tidak membuat kulit kering untuk menghindari iritasi selama terapi. Selain itu, mencuci wajah terlalu sering dapat menyebabkan iritasi kulit. Gosok wajah dengan lembut karena kulit wajah sangat tipis dan sensitif (Berryman 2000).

4.) Pengobatan Herbal

Terdapat banyak jenis pengobatan herbal pula, diantaranya termasuk lidah buaya, *Curcuma longa*, *Azadirachta indica*, *Hemidesmus indicus*, Minyak atsiri *Eucalyptus radiata* (Australian eucalyptus) dan *Melaleuca alternifolia* (pohon teh), Minyak juniper (*Juniperus communis*), *Rosa damascene*, Licorice (*Glycyrrhiza glabra*), *Gossypium barbadense*, Kemangi (*Ocimum gratissimum*), Semanggi merah (*Trifolium pretense*) dan *Garcinia mangostana* (Patel and Prabhu 2020a). Pada tumbuhan dapat digunakan sebagai monoterapi maupun kombinasi antiacne dengan menggunakan pembawa yang sesuai untuk aplikasi topikal. Namun, perlu diketahui bahwa dosis nya perlu dioptimalkan dengan tujuan memaksimalkan efek terapi dan meminimalkan efek samping seperti iritasi dan alergi pada kulit yang tidak diinginkan (Kanlayavattanukul and Lourith 2011).

II.3. Nanopartikel

Dalam beberapa tahun terakhir, jumlah produk yang mengandung bahan berukuran nano telah meningkat karena partikel nano menunjukkan sifat fisik dan kimiawi yang bergantung pada ukuran yang unik yang dapat bermanfaat dalam pengiriman obat ke kulit. Partikel nano dapat terdiri dari lipid, gula, polimer yang dapat terdegradasi atau tidak dapat terurai, logam dan senyawa organik atau anorganik (Desai et al. 2010).

Nanocarriers termasuk struktur yang memiliki ukuran partikel kurang dari 500 nm yang memiliki area permukaan yang lebih besar sehingga bisa memasukan jumlah zat obat yang lebih besar (Kurmi et al. 2017). *Nanocarriers* terbuat dari berbagai bahan anorganik seperti silica, kalsium fosfat, partikel nano logam, dan juga bahan organik seperti polimer dan partikel nano berbasis lipid (Patel and Prabhu 2020a).

Manfaat *nanocarriers* untuk memperbaiki sistem pengiriman obat konvensional diantaranya : (Patel and Prabhu 2020a)

1. Profil Pelepasan Berkelanjutan

Nanocarrier mampu untuk menyediakan pelepasan zat aktif yang berkelanjutan dalam pengobatan jerawat. Pertama dengan mengurangi efek samping seperti iritasi pada target local. Kedua, dengan mengurangi frekuensi dosis sehingga dalam penggunaan obat dapat meningkatkan kepatuhan pasien.

2. Deposisi Kulit yang ditingkatkan

Nanocarrier dapat mengurangi kehilangan air transepidermal dan dapat meningkatkan hidrasi kulit. Peningkatan hidrasi kulit tersebut akan memfasilitasi kulit untuk berpenetrasi topikal. Contohnya yaitu *nanocarrier* berbasis lipid seperti nanopartikel lipid padat (SLN) dan pembawa lipid berstruktur nano (NLC) bersifat oklusif dan membentuk lapisan tipis pada permukaan kulit.

3. Stabilisasi

Nanocarrier mampu melindungi zat aktif dalam matriks mereka dan mencegah oksidatif atau hidrolitik atau fotodegradasi.

4. Penargetan Folikel

Nanocarriers mampu untuk melokalisasi dalam folikel rambut terutama ketika diaplikasikan dengan formulasi pijatan. Ukuran partikel ideal *nanocarriers* untuk permeasi folikel dilaporkan berada dalam kisaran 400-700 nm (Gomes et al. 2013). Hal ini sangat bermanfaat untuk jerawat untuk meningkatkan kemanjuran terapi dan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan terkait dengan aplikasi kulit obat anti-jerawat (Lapteva et al. 2015).

5. Terapi Kombinasi

Desain *nanocarriers* dengan terapi kombinasi dapat mengatasi masalah ketidaknyamanan dalam menggunakan terapi ganda. Dengan menggunakan *nanocarriers* seperti liposom dapat diisi dengan kombinasi dua obat, hidrofobik dan hidrofilik dalam formulasi tunggal (Patel and Prabhu, 2020).

II.4. Potensi Nanopartikel untuk Pengiriman Topikal

Meskipun pengobatan penyakit kulit topikal adalah pilihan yang paling tepat, fungsi penghalang dari stratum korneum sangat membatasi penetrasi obat ke kulit. Untuk pengobatan yang efektif, zat aktif harus mencapai lapisan kulit yang akan ditindaklanjuti dengan konsentrasi yang sesuai, dan zat aktif harus ada di sana untuk waktu tertentu (Badilli et al. 2018). Kulit akan bekerja sebagai penghalang dalam kondisi yang sehat, sedangkan dalam kondisi kulit yang radang dan terluka akan mengurangi fungsi kulit tersebut. Maka dari itu pengiriman partikel obat dengan skala nanometer dimungkinkan

karena memiliki rentang ukuran yang lebih kecil sehingga mungkin untuk menembus lapisan kulit dengan baik (Patel and Prabhu, 2020).

Pemberian obat dermal dengan bentuk sediaan konvensional, seperti salep dan krim, seringkali tidak spesifik dan penetrasi obat yang rendah ke dalam kulit. Sistem penghantaran obat berukuran nano menawarkan beberapa keuntungan penting, seperti meningkatkan penetrasi kulit dan mengurangi efek samping obat yang tidak diinginkan. Penargetan kulit spesifik lokasi dari molekul aktif dengan cara yang tepat dapat dicapai melalui nanocarrier. Selain itu, peningkatan stabilitas dan pelepasan obat yang terkontrol juga dapat diperoleh dengan nanoencapsulation molekul (Badilli et al. 2018).

Selain itu, penetrasi obat ke dalam kulit menjadi salah satu faktor utama yang perlu dipertimbangkan untuk keberhasilan formulasi obat topikal yang dipengaruhi oleh kelarutan obat. Dibandingkan obat yang bersifat hidrofilik, obat lipofilik memiliki kemampuan penetrasi yang lebih mudah (Kurmi et al. 2017).

II.5. *Solid Lipid Nanoparticle (SLN)*

SLN ditemukan pada awal 1990-an yang diformulasikan dengan campuran lipid atau lipid yang berada dalam keadaan padat di ruangan dan juga pada suhu tubuh. (Badilli et al. 2018). SLN adalah partikel koloid dalam tingkat submikron (50-1000 nm), yang terdiri dari lipid padat yang biokompatibel dan dapat terurai secara hayati (lipid yang padat pada suhu kamar), distabilkan dengan surfaktan, polimer, atau campurannya, dan mampu menampung obat lipofilik dan obat hidrofilik. Sistem ini ditujukan untuk bentuk sediaan obat berdasarkan lipid inert yang memiliki matriks padat dan akan cukup dalam membatasi mobilitas obat dan meningkatkan stabilitas (Shah, Imran, and Ullah 2017). Semakin kecil ukuran partikelnya, semakin besar kemungkinan mereka untuk tetap stabil, semakin potensial untuk respon yang ditargetkan, dan lebih banyak kapasitas untuk merangkul peningkatan jumlah obat (Shah et al. 2017).

II.5.1 Formula Umum SLN

1. Lipid

Lipid padat adalah bahan utama dari SLN yang dapat mempengaruhi stabilitas, pelepasan, penjeratan dan pemuatan obat (*loading capacity*), karena lipid padat merupakan bahan yang melarutkan obat. Beberapa lipid yang sering digunakan

dalam produksi SLN adalah asam lemak, steroid, wax, trigliserida, asilgliserol dan kombinasinya. Sebagian besar lipid, kecuali cetyl palmitate, telah disetujui secara umum sebagai aman. Sebelum digunakan dalam produksi SLN, pemilihan lipid yang sesuai merupakan parameter penting untuk memprediksi karakteristik penting dari nanopartikel.

Kelarutan obat dalam matriks lipid sangat penting karena sangat mempengaruhi efisiensi penjeratan obat dan *loading capacity*, akibatnya menentukan keefektifan nanopartikel lipid sebagai penghantaran obat. Jenis dan struktur lipid yang digunakan sangat mempengaruhi karakteristik SLN seperti ukuran partikel, stabilitas, efisiensi enkapsulasi obat, dan profil pelepasan. Secara umum, telah dicatat bahwa ukuran partikel rata-rata dispersi SLN meningkat ketika lipid leleh yang lebih tinggi digunakan. Beberapa parameter spesifik untuk setiap lipid seperti kristalisasi lipid, bentuk kristal lipid, dan hidrofilisitas lipid. (Shah et al. 2017) dan (Badilli et al. 2018).

2. Surfaktan

Surfaktan adalah senyawa amfifilik yang memiliki bagian polar hidrofilik dan bagian nonpolar lipofilik yang membentuk kepala khas dan ekor surfaktan. Saat digunakan dalam konsentrasi rendah, surfaktan terserap ke permukaan atau antarmuka sistem. Surfaktan akan mengurangi energi bebas permukaan atau antarmuka, sehingga pada akhirnya mengarah pada pengurangan tegangan permukaan atau antarmuka antara dua fase (Shah et al. 2017).

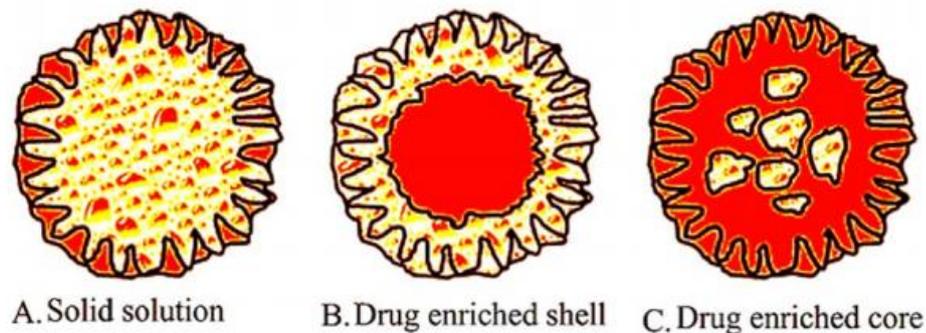
SLN adalah nanoemulsi lipid yang dipadatkan dalam fase air. Ketika surfaktan dimasukkan ke dalam sistem SLN, maka akan mengurangi tegangan permukaan antara fase air dan lipid dan dengan demikian menstabilkan area permukaan yang meningkat selama sonikasi. Jadi proses stabilisasi membutuhkan surfaktan dalam jumlah yang cukup. Hal utama yang harus diperhatikan saat menggunakan surfaktan dalam persiapan SLN adalah keamanannya, kesesuaiannya dengan eksipien lain, kemampuan menghasilkan ukuran yang diinginkan dengan kuantitas minimum yang dikonsumsi, dan juga memberikan stabilitas yang cukup pada SLN, dengan menutupi permukaannya (Shah et al. 2017).

Surfaktan yang paling banyak digunakan untuk stabilisasi SLN adalah Poloxamer 188, Polysorbate 80, Poloxamer 407, Polysorbate 40, Sodium dodecyl sulfate, Sorbitone monopalmitate, Polyvinyl alcohol, Soya lecithin,

dan Egg phosphatidylcholine atau campurannya. Sampai beberapa batas tertentu, peningkatan konsentrasi surfaktan menyebabkan penurunan ukuran partikel surfaktan. Pemilihan jenis surfaktan sebaiknya menggunakan kombinasi surfaktan yang dapat berdampak positif pada pencegahan aglomerasi partikel (Shah et al. 2017) dan (Badilli et al. 2018).

II.5.2. Tipe SLN

Berdasarkan sifat kimiawi bahan aktif dan lipid, sifat dan konsentrasi surfaktan, kelarutan obat dalam lipid leleh, jenis produksi dan suhu produksi SLN diklasifikasikan menjadi tiga jenis (Ganesan and Narayanasamy 2017) :



Gambar II.9 Tipe-tipe SLN (Ganesan and Narayanasamy 2017)

a. Tipe I

Model matriks homogen

SLN Tipe I didefinisikan sebagai model matriks homogen karena API tersebar secara molekuler di inti lipid atau hadir dalam bentuk gugus amorf. Model ini diperoleh saat menggunakan rasio API dan lipid yang dioptimalkan melewati HPH di atas titik leleh lipid, atau saat menggunakan teknik HPH dingin. Sebagai konsekuensi dari strukturnya, SLN Tipe I dapat menunjukkan properti pelepasan terkontrol. (Ganesan and Narayanasamy 2017)

b. Tipe II

Model cangkang yang diperkaya obat

SLN tipe II diperoleh ketika konsentrasi API dalam lipid leleh rendah. Setelah menerapkan teknik HPH panas, selama pendinginan nanoemulsi yang dihomogenisasi, fasa lipid mengendap terlebih dahulu, yang mengarah pada peningkatan konsentrasi API dalam lelehan lipid yang tersisa dengan

peningkatan matriks lipid yang dipadatkan. Inti lipid bebas API terbentuk; ketika API mencapai kelarutan jenuhnya di sisa lelehan, kulit terluar yang mengandung API dan lipid akan mengeras di sekitar inti ini yang berisi sedikit API. Model ini tidak cocok untuk rilis API yang berkepanjangan; meskipun demikian, ini dapat digunakan untuk mendapatkan rilis ledakan API, selain properti oklusif dari inti lipid. (Ganesan and Narayanasamy 2017)

c. Tipe III

Model inti yang diperkaya obat

Model inti yang diperkaya obat diperoleh jika mekanisme rekristalisasi berlawanan dengan yang dijelaskan untuk model cangkang yang diperkaya obat. Dalam metode ini, obat dilarutkan dalam lelehan lipid mendekati kelarutan jenuhnya. Pendinginan emulsi lipid selanjutnya menyebabkan super-saturasi obat dalam lelehan lipid; hal ini mengarah pada rekristalisasi obat sebelum rekristalisasi lipid. Pendinginan tambahan mengarah pada rekristalisasi lipid yang membentuk membran di sekitar inti yang diperkaya obat yang sudah mengkristal. Model struktural ini cocok untuk obat-obatan yang membutuhkan pelepasan dalam waktu lama. (Ganesan and Narayanasamy 2017)

II.5.3. Kelebihan dan Kekurangan SLN

a. Kelebihan

Nanopartikel lipid padat memiliki kombinasi keunggulan sistem koloid lain, seperti liposom, nanoemulsi, dan nanopartikel polimer. Keunggulan utama SLN dapat diringkas sebagai berikut (Badilli et al. 2018) :

1. Karena lipid yang digunakan adalah zat yang biokompatibel dan dapat terurai secara hayati, SLN tidak memiliki biotoksitas
2. SLN memiliki stabilitas fisik yang tinggi
3. Pelepasan obat yang terkontrol dan juga penargetan obat dapat dicapai dengan SLN
4. Stabilitas zat aktif dapat ditingkatkan dengan penggabungan dalam SLN
5. Enkapsulasi obat lipofilik dan hidrofilik menjadi SLN mungkin dilakukan
6. SLN dapat dengan mudah diproduksi dalam skala besar

b. Kekurangan SLN

Meskipun SLN memiliki sejumlah besar kelebihan, ada beberapa potensi kerugian SLN (Badilli et al. 2018) :

1. SLN dapat memiliki kapasitas pemuatan obat yang relatif rendah, tergantung pada struktur fisikokimia zat aktif (misalnya molekul hidrofilik)
2. Penyebaran SLN mencakup jumlah air yang relatif tinggi (70%-99,9%)

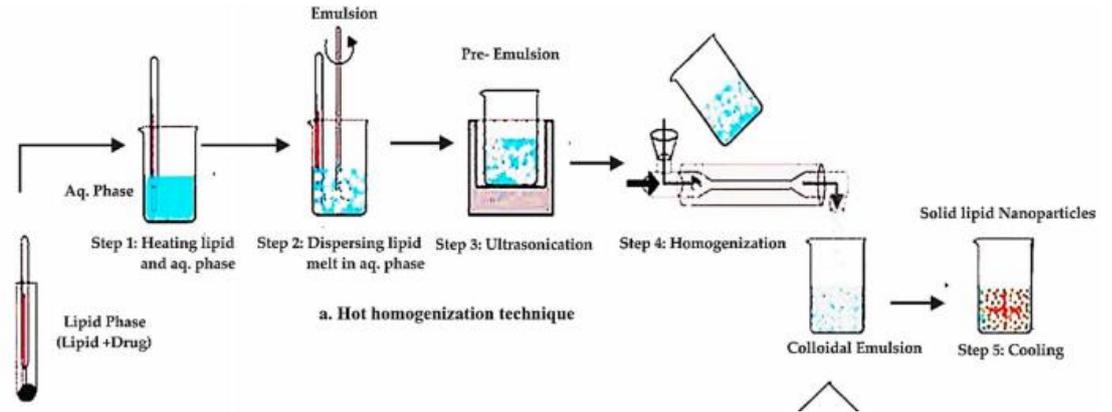
II.5.4. Metode Pembuatan SLN

1. Homogenisasi Tekanan Tinggi

Teknik homogenisasi tekanan tinggi memberikan banyak keuntungan seperti peningkatan skala yang mudah, menghindari pelarut organik, dan lebih sedikit waktu yang diperlukan untuk produksi (Sharma et al. 2017). Dalam proses homogenisasi, dispersi didorong sepanjang celah sempit pada nilai tekanan tinggi (hingga 2000 bar) dan mencapai kecepatan yang sangat tinggi dalam jarak yang sangat pendek. Sebagai hasil dari tegangan geser yang tinggi dan gaya kavitasi, partikel-partikel tersebut terurai menjadi ukuran nano (Badilli et al. 2018).

2. Homogenisasi Panas

Proses ini melibatkan peleburan lipid pada suhu 5–10 ° C di atas titik lelehnya, diikuti oleh dispersi obat dan surfaktan berair panas. Pra-emulsi panas yang dibentuk dengan menggunakan magnetic stirrer kemudian dimasukkan ke alat penghomogen bertekanan tinggi. Proses dilanjutkan hingga diperoleh ukuran partikel yang diinginkan dan nanoemulsi yang diproses kemudian didinginkan hingga suhu kamar, sehingga terbentuk SLN. Keterbatasan utama dari metode ini yaitu ketidakmampuan untuk sepenuhnya menghindari paparan obat pada suhu tinggi (Sharma et al. 2017).



Gambar II.10. Metode Homogenisasi Panas (Ganesan and Narayanasamy 2017)

3. Homogenisasi Dingin

Dalam homogenisasi tekanan tinggi yang dingin, dispersi cair obat dan lipid didinginkan dengan nitrogen cair / es kering dan dikenai pengurangan ukuran dengan menggunakan ball mill atau mortar. Pra-suspensi yang diperoleh selanjutnya disuspensikan dalam larutan surfaktan dingin dan dihomogenisasi pada suhu kamar, yang mengarah ke pembentukan nanopartikel lipid. Keuntungan utama adalah kesesuaian untuk memasukkan obat termolabil karena metode ini menghindari degradasi obat yang diinduksi oleh suhu ke dalam fase air selama homogenisasi. Namun, penghindaran sepenuhnya dari suhu tinggi tidak mungkin karena obat cenderung larut dalam lipid cair dan beberapa panas dihasilkan selama proses homogenisasi (Sharma et al. 2017).

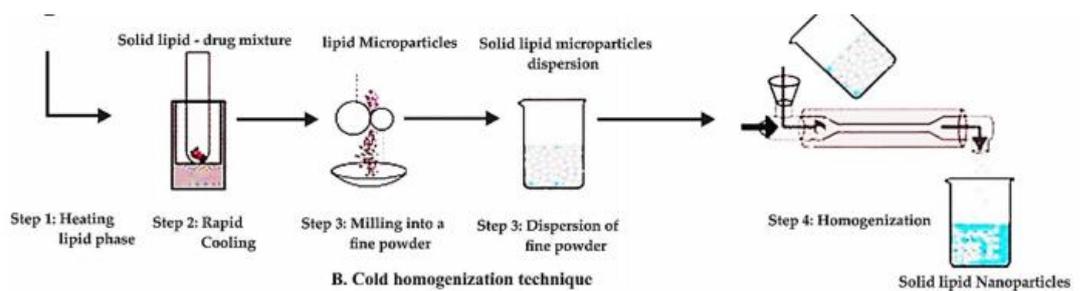


Fig. 3. Homogenization technique. a). Hot homogenization technique b). Cold homogenization technique.

Gambar II.11 Metode Homogenisasi Dingin (Ganesan and Narayanasamy 2017)

4. Emulsifikasi - Sonifikasi

Metode ini mirip dengan homogenisasi tekanan tinggi panas yang melibatkan dispersi campuran obat-lipid-surfaktan dengan alat pencampur geser tinggi. Emulsi minyak-dalam-air panas kemudian ultrasonikasi dan selanjutnya

dinginkan untuk mengambil nanopartikel lipid. Keterbatasan metode ini adalah kemungkinan kontaminasi logam pada produk selama sonikasi (Sharma et al. 2017).

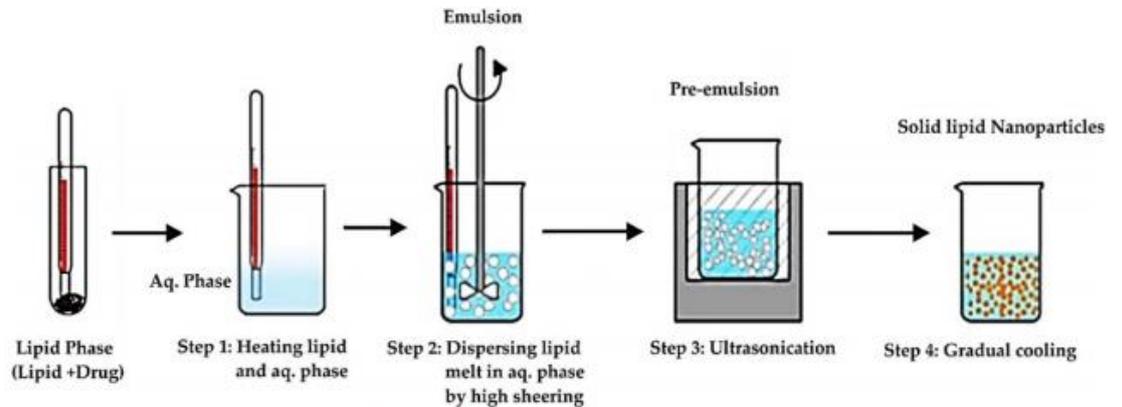


Fig. 4. High shear homogenization/ultrasonication technique.

Gambar II.12 Metode Emulsifikasi - Sonifikasi (Ganesan and Narayanasamy 2017)

5. Metode Mikroemulsi

Dalam metode ini, mikroemulsi hangat didispersikan ke dalam air dingin dan nanopartikel lipid diperoleh sebagai hasil pengendapan fase lipid. Mikroemulsi minyak-dalam-air (o / w) dibuat dengan penambahan fasa air yang dipanaskan yang mengandung campuran ko-surfaktan dan surfaktan ke lipid leleh dengan pengadukan. Mikroemulsi hangat kemudian didispersikan dalam air dingin berlebih. Rasio volume mikroemulsi terhadap air bisa mencapai 1:50. Bagian air yang berlebih dapat dihilangkan dengan teknik ultra-filtrasi atau liofilisasi untuk meningkatkan konsentrasi partikel (Sharma et al. 2017).

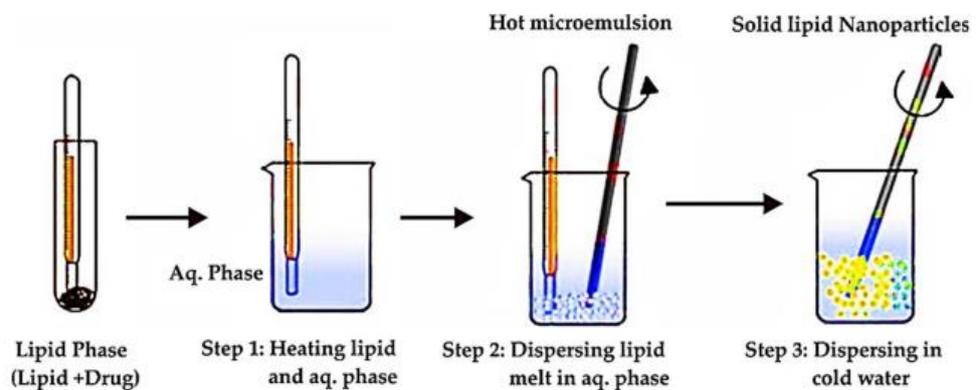


Fig. 5. Micro emulsion technique.

Gambar II.13 Metode Mikroemulsi (Ganesan and Narayanasamy 2017)

6. Emulsifikasi Pelarut - Penguapan

Lipid yang dilarutkan dalam pelarut organik ditambahkan ke dalam fase air yang mengandung surfaktan dengan pengadukan kontinyu. Pelarut organik menguap menghasilkan pembawa lipidic. Kelemahan utama dari teknik ini adalah produksi suspensi yang sangat encer, yang selanjutnya membutuhkan ultrafiltrasi atau penguapan (Sharma et al. 2017).

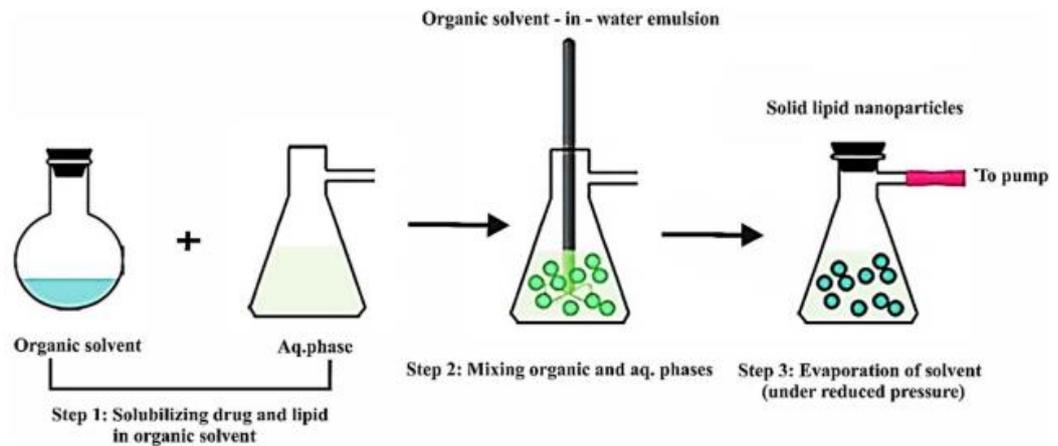


Fig. 10. Emulsification-solvent evaporation technique.

Gambar II.14. Metode Emulsifikasi Pelarut - Penguapan (Ganesan and Narayanasamy 2017)

II.5.5. Karakterisasi SLN

Karakterisasi sifat fisikokimia dan biologi SLN sangat penting untuk mengevaluasi kualitas dan stabilitas produk. Ukuran partikel dan indeks polidispersitas, potensial zeta, morfologi, loading obat (DL) dan efisiensi enkapsulasi, profil pelepasan obat, modifikasi kristalinitas dan lipid, keberadaan struktur koloid lain, oklusivitas, permeabilitas dan sitotoksitas adalah bagian SLN yang paling penting. Beberapa teknik instrumental sering digunakan untuk mengetahui karakteristik dispersi SLN. Spektroskopi korelasi foton (PCS), hamburan cahaya dinamis (DLS), dan difraksi laser (LD) adalah metode yang paling umum digunakan untuk analisis ukuran partikel SLN (Badilli et al. 2018).

1. Parameter Enkapsulasi

Penentuan jumlah obat yang terkait dengan nanopartikel merupakan parameter penting untuk karakterisasi SLN. Namun tugas ini sulit karena ukuran partikel yang kecil, yang mengganggu pemisahan fraksi obat bebas dari fraksi terkait. Ultrasentrifugasi adalah prosedur pemisahan yang paling umum digunakan,

setelah obat yang tidak terisi dihitung dalam supernatan. Dari perbedaan antara total obat dan obat yang ditemukan di supernatan, konsentrasi obat yang terkait dengan struktur nano dihitung. Ultrafiltrasi dapat digabungkan dengan proses ultrasentrifugasi. Dalam pendekatan ini, membran (5 kDa) digunakan untuk memisahkan fasa air dari nanopartikel. Meskipun konsentrasi obat bebas dalam teknik ini ditentukan dalam ultrafiltrasi, fraksi obat yang terkait dengan struktur nano juga ditemukan oleh perbedaan antara konsentrasi total dan konsentrasi bebas. Efisiensi enkapsulasi (EE%) ditentukan menggunakan persamaan berikut (Campos et al. 2020) :

$$\%EE = \frac{\text{Jumlah (mg) obat yang dimuat ditentukan secara eksperimental}}{\text{Jumlah teoritis obat (mg) dalam formulasi}} \times 100$$

2. Particle Size

Ukuran partikel dan indeks polidispersitas merupakan parameter yang menunjukkan kestabilan nanopartikel. Formulasi SLN yang dioptimalkan harus menunjukkan ukuran partikel rata-rata kurang dari 1 μ m, bersama dengan indeks polidispersitas yang kecil. Beberapa parameter mempengaruhi ukuran partikel dan polidispersitas, misalnya komposisi formulasi (campuran surfaktan, sifat struktur lipid, dan juga obat yang digabungkan), metode dan kondisi produksi (waktu, suhu, kecepatan pengadukan, tekanan, dll). (Campos et al. 2020).

Terdapat hubungan antara proporsi surfaktan / lipid dan ukuran partikel, yaitu semakin besar konsentrasi surfaktan, semakin kecil ukuran partikel. Umumnya, ukuran partikel meningkat ketika lipid rantai asam lemak panjang digunakan. Oleh karena itu, penggunaan campuran asam lemak rantai pendek dan panjang dapat mengurangi ukuran partikel rata-rata dan indeks polidispersitas SLN (Campos et al. 2020).

3. Zeta Potensial

Potensi zeta adalah parameter yang digunakan untuk mengevaluasi stabilitas jangka panjang partikel dan penilaiannya berperan penting untuk karakterisasi fisikokimia dari dispersi nanopartikel. Saat menentukan potensial zeta, dimungkinkan untuk memahami interaksi antara partikel dan obat. Parameter ini menunjukkan muatan listrik permukaan partikel, yang dimodifikasi oleh perubahan antarmuka dengan medium pendispersi karena ada disosiasi gugus fungsi pada permukaan partikel dan adsorpsi spesies ionik dari media dispersi

berair. Pengukuran parameter ini memungkinkan untuk memperjelas stabilitas formulasi selama waktu penyimpanannya. Semakin tinggi potensial zeta, semakin tinggi tolakan elektrostatis antar partikel, sehingga mengurangi risiko agregasi partikel. Menurut literatur, potensi zeta lebih tinggi dari modulus 30 mV menjamin stabilitas SLN. Namun ada formulasi SLN dengan potensi zeta di bawah | 30 mV | yang tetap stabil dari waktu ke waktu karena stabilitas stereokimia yang ditawarkan oleh surfaktan. Mengubah formulasi dengan memvariasikan konsentrasi komponennya, memungkinkan pemahaman yang mana yang berkontribusi pada stabilitas stereokimia atau stabilitas elektrostatis. Kalorimetri pemindaian diferensial, berdasarkan studi puncak formulasi SLN yang direkam pada termogram, memungkinkan penilaian apakah obat tersebut dimuat di dalam partikel dan pada akhirnya kontribusinya terhadap muatan listrik permukaan SLN (Campos et al. 2020).

4. Morfologi Partikel

Untuk mempelajari tentang bentuk dan ukuran nanopartikel, pemindaian (SEM) dan mikroskop elektron transmisi (TEM) biasanya digunakan. Mikroskopi gaya atom (ATM) adalah teknik lain yang memberikan informasi dengan resolusi tinggi dalam tiga dimensi pada skala nanometer (bahkan detail permukaan pada tingkat atom), dan juga digunakan untuk memahami morfologi permukaan partikel nano (Campos et al. 2020).

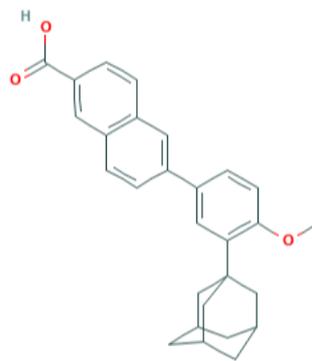
5. Differential Scanning Calorimetry

Perubahan fisik dan kimia sampel dapat diukur sebagai fungsi suhunya; differential scanning calorimetry (DSC) menghitung kerugian atau perolehan panas yang dihasilkan dari perubahan ini. Ada dua jenis instrumen DSC: (1) DSC kompensasi daya, yang terbuat dari dua oven terpisah; dan (2) DSC fluks panas, yang hanya memiliki oven yang memanaskan panci referensi dan sampel. Sampel dan referensi menerima panas melalui panci sampel, yang ditempatkan di dalam disk yang merupakan sumber utama panas. Baik aliran panas diferensial dan suhu sampel dipantau, dan sensitivitas kalorimetrik dipertahankan oleh linierisasi perangkat lunak dari kalibrasi sel. Proses endotermik, yaitu yang menyerap panas, meliputi fusi (peleburan), pendidihan, sublimasi, penguapan, desolvasi, serta transisi padat-padat. Proses eksotermik yang penting, yaitu yang melepaskan energi, adalah kristalisasi. Analisis ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi bahan, menyelidiki kemurnian,

polimorfisme atau pelarutannya, menganalisis degradasi kuantitatif dan kualitatif, penuaan, suhu transisi gelas, serta afinitasnya dengan zat lain. DSC berguna untuk memperoleh informasi tentang derajat kristalinitas matriks lipid dan perilaku polimorfik. Dalam analisis DSC, depresi titik leleh biasanya diamati saat mengubah sebagian besar lipid menjadi nanopartikel lipid (Campos et al. 2020).

II.6. Adapalen

Retinoic Acid (RA) telah efektif dalam mengobati jerawat dimulai dari pengobatan topikal untuk jerawat ringan sampai sedang. Retinoid adalah turunan alami atau sintetis dari vitamin A yang merupakan agen komedolitik paling efektif. Mekanisme retinoid yaitu dengan menormalkan keratinisasi folikel, mencegah pembentukan mikrokomedo baru, dan meminimalkan pembentukan komedo dan lesi inflamasi (Jain et al. 2016). Retinoid topikal termasuk adapalene, tretinoin, isotretinoin, dan tazarotene adalah beberapa pengobatan yang bekerja pada keratinisasi abnormal dari folikel (Najafi-Taher et al. 2018).



Gambar II.15 Struktur Kimia Adapalene

(Anon 2021).

Adapalene (ADA) adalah retinoid sintetis baru, yang dapat berikatan dengan Reseptor Asam Retinoat (RAR) β dan RAR γ , yang menyebabkan penurunan produksi sebum oleh kelenjar sebacea, membalikkan lesi inflamasi, hiperkeratinisasi folikel dan pembentukan mikrokomedon. Sehingga efektif dalam pengobatan jerawat ringan hingga sedang pada manusia (Jain et al. 2016).

Selain itu, mekanisme kerja adapalene juga dapat memodulasi respon imun dengan menurunkan ekspresi reseptor seperti tol 2 (TLR2) yang digunakan oleh

Propionibacterium acnes, menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi. Selain itu, modulasi respon imun juga terjadi dengan mengubah ekspresi CD1-d dan IL10, yang menyebabkan peningkatan aktivitas antimikroba dari sistem imun. Selama awal pengobatan ADAP, beberapa efek samping lokal dapat terlihat seperti: eritema, kekeringan, pengelupasan, rasa terbakar, dan gatal. Untuk meminimalkan efek samping ini, pengguna perlu mengurangi paparan sinar matahari, menghindari suhu ekstrim, dan menggunakan pelembab (Nadal et al. 2019).

Adapalene (ADA) sebagai retinoid generasi ketiga merupakan inti dari terapi jerawat dan merupakan satu-satunya resep yang disetujui FDA tanpa resep (OTC) retinoid topikal yang kuat, sehingga pelebaran penggunaannya dapat diharapkan. Namun, formulasi adapalene yang ada tetap berhubungan dengan bioavailabilitas kulit yang rendah dan efek samping seperti iritasi kulit, eritema, kekeringan, dan gatal, yang mempengaruhi kepatuhan pasien (Bubić et al. 2019).

Adapalene memiliki sifat fisikokimia yang membatasi bioavailabilitasnya yaitu nilai Log P sebesar 8,04, titik didih 606,3, bobot molekul 412,5 g/mol, pKa sebesar 4,23, dan praktis tidak larut dalam air (Rusu et al. 2020).

Secara umum, sediaan topikal yang mengandung adapalene dapat ditoleransi dengan baik dalam pengobatan *acne vulgaris*, bahkan untuk remaja. Jika dibandingkan dengan retinoid topikal lainnya, adapalene memiliki tolerabilitas yang lebih baik. Efek samping umum adapalene diantaranya ; reaksi merugikan ringan yang terdiri dari fotosensitifitas, kemerahan, eritema, kekeringan, ketidaknyamanan kulit, pruritus, deskuamasi, dan rasa perih / terbakar. Setelah dua minggu pengobatan, intensitas efek samping secara teratur menurun. Formulasi obat berhubungan dengan absorpsi kontrol waktu dan konsentrasi adapalene mempengaruhi keparahan efek samping (Rusu et al. 2020).

II.7. Gel

Menurut Farmakope Indonesia Edisi ke-V, gel adalah sediaan semipadat yang terdiri dari suspensi yang terbuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan (Anonim 2014)

II.7.1. Formula Umum Gel

Gel dibentuk oleh senyawa polimer dengan beberapa konsentrasi, memberikan konsistensi semipadat pada formulasi baik dengan ikatan silang fisik maupun kimiawi. Konsistensi ini akan mengurangi laju drainase formulasi dan

memperpanjang waktu tinggal di lokasi administrasi. Permukaan mukosa ditutupi dengan lapisan lendir, saat memberikan bentuk sediaan ke jaringan mukosa; polimer dalam formulasi dapat berinteraksi dengan lapisan lendir.

Adhesi mukosa yang dikombinasikan dengan sifat reologi akan berkontribusi pada peningkatan waktu kontak dan kontak yang lebih dalam dengan jaringan sehingga penyerapan obat menjadi lebih efisien. Untuk memanfaatkan sepenuhnya waktu tinggal yang lama dari gel, senyawa obat harus dilepaskan dengan kecepatan yang sesuai. Karena gel biasanya mengandung lebih dari 90% air, molekul obat yang kecil akan bergerak hampir bebas dalam formulasi yang memberikan pelepasan obat dengan cepat.

Untuk mencapai pelepasan berkelanjutan dari gel, obat harus digabungkan atau berinteraksi dengan spesies yang menyebar lebih lambat. Contoh dari sistem tersebut adalah bila obat di atas kelarutannya memberikan suspensi obat dalam gel atau penggabungan molekul aktif permukaan dalam formulasi. Obat kemudian dapat berinteraksi dengan polimer pembentuk gel dan / atau dengan agregat yang dibentuk oleh surfaktan. Di antara agen pembentuk gel yang digunakan adalah: makromolekul sintesis sebagai polimer asam akrilat seperti Carbomer 934, turunan selulosa seperti karboksimetil selulosa atau hidroksipropilmetil selulosa, dan getah alami seperti getah xanthan (Katdare and Chaubal 2006).

II.7.2. Sifat-sifat Gel

1. Idealnya, bahan pembentuk gel harus tidak aktif, aman, tidak bereaksi dengan komponen formulasi lain.
2. Zat pembentuk gel harus menghasilkan padatan yang wajar seperti sifatnya selama penyimpanan yang dapat dengan mudah pecah jika terkena gaya geser yang dihasilkan dengan menekan tabung atau selama diaplikasikan topikal.
3. Gel topikal tidak boleh lengket.
4. Obat yang sangat asam atau basa
5. Gel oftalmik harus steril (Srivastava 2015).

II.7.3. Evaluasi Sediaan Gel

a. Uji Organoleptik dan Homogenitas

Uji organoleptis dilakukan dengan cara mengamati warna, bentuk, dan bau secara visual. Untuk mengetahui apakah sediaan gel yang dibuat homogen atau

tidak maka dilakukan uji homogenitas yang dilakukan dengan mengamati apakah di dalam sediaan gel tersebut terdapat partikel-partikel kecil atau tidak secara visual. Alat yang digunakan yaitu dengan menggunakan objek glass. Sebanyak 10 gram sediaan gel dioleskan pada sekeping kaca dan sediaan tersebut harus memperlihatkan tidak terlihat adanya butiran kasar dan susunan yang homogen (Nailufa 2020).

b. Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan dengan menggunakan indikator pH universal, warna pH dibandingkan dengan standar warna pada kisaran pH. Selain itu, pH meter juga digunakan untuk pengukuran pH, yang sebelumnya pH meter tersebut sudah dikalibrasi menggunakan buffer standar pH 4 dan 7 sebelum mengukur pH gel. Dilakukan dengan cara mencelupkan elektroda pH ke dalam gel. Untuk sediaan topikal diharapkan sesuai dengan pH kulit (Nailufa 2020).

c. Viskositas

Pengukuran viskositas menggunakan alat *viskometer Brookfield* dan spindel, sediaan dimasukkan ke dalam wadah seperti gelas, lalu spindel yang sebelumnya telah dipasang diturunkan sampai batas spindel tercelup ke dalam sediaan. Jalankan alat *viskometer Brookfield* kemudian baca dan catat skalanya ketika jarum merah yang bergerak telah stabil (Nailufa 2020).

d. Uji Daya Sebar

Uji daya sebar bertujuan untuk melihat kemampuan dari sediaan untuk dapat menyebar pada kulit. Uji daya sebar dapat dilakukan dengan cara ditimbang 1 gram gel, lalu disimpan di atas plat kaca, dan tunggu beberapa menit, lalu ukur diameter sebar sediaan, kemudian ditambah dengan beban 25g, lalu diamkan 1 menit, kemudian ukur diameter sebar. Lakukan hal tersebut sampai didapatkan diameter sebar yang konstan. Daya yang sebar yang baik memiliki nilai 5-7 cm (Nailufa 2020).

e. Uji Stabilitas Fisik

Uji stabilitas fisik dilakukan dengan metode sentrifugasi. Sentrifugasi dilakukan dengan 3800 rpm dalam waktu 5 jam. Setelah 5 jam amati organoleptis dan homogenitas, daya sebar, pH, dan viskositas (Nailufa 2020).

II.8. *Glyceryl Dibehenate*



Gambar II.16 Struktur Kimia *Glyceryl Dibehenate*

(Anon 2021).

Pemerian *Glyceryl Dibehenate* bubuk putih-kuning halus, sebagai massa atau pelet lilin yang keras, atau sebagai serpihan tidak beraturan putih atau hampir putih, bau yang samar. Titik lebur 65–77°C. Kelarutan, larut jika dipanaskan, larut dalam kloroform dan diklorometana dan dalam banyak pelarut organik; sedikit larut dalam etanol panas (96%); praktis tidak larut dalam etanol dingin (95%), heksana, minyak mineral, dan air. Tidak iritan dan tidak beracun. Terdaftar GRAS (Giannopoulou, Saïs, and Thomopoulos 2015).

II.9. *Lauryl Glucoside*



Gambar II.17 Struktur *Lauryl Glucoside*

(Anon 2021).

Surfaktan *Lauryl Glucoside* memiliki nama lain C₁₈H₃₆O₆. *Lauryl Glucoside* memiliki sifat non-ionic sehingga tidak mudah mengiritasi kulit, selain itu, lauryl glucoside juga memiliki nilai bobot molekul yang lebih rendah yaitu 348.5 g/mol, Nilai BM ini lebih rendah dibandingkan surfaktan lainnya, sehingga dapat cepat berdifusi. *Lauryl Glucoside* memiliki kelarutan yang lebih baik dalam air 75°C. Sehingga pada saat dicampurkan dengan fase lipid akan menghasilkan SLN yang baik pula. *Lauryl Glucoside* juga memiliki ekor

hidrofobik yang lebih panjang sehingga dapat mempengaruhi reologi atau viskositas sediaan (NCBI 2021).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan adalah jenis penelitian eksperimental dimana penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh yang ditimbulkan dari perlakuan yang diberikan. Bahan aktif yang digunakan yaitu adapalen yang dibuat dalam bentuk sediaan gel dengan lipid padat *Glyceryl Dibehenate* dalam berbagai konsentrasi sebagai matriks penyusun SLN dan surfaktan *Lauryl Glucoside* yang digunakan sebagai penstabil untuk SLN.

Tahapan penelitian yang dilakukan diantaranya meliputi penyiapan dan pengumpulan bahan baku, uji pendahuluan, formulasi dan pembuatan SLN adapalen, karakterisasi SLN adapalen, pembuatan gel SLN adapalen, evaluasi gel SLN adapalen, serta pengolahan data.

Tahap pertama yaitu penyiapan dan pengumpulan bahan baku, bahan aktif dan bahan tambahan dilakukan pemeriksaan terlebih dahulu. Hal yang perlu diperhatikan saat pemeriksaan adalah kemurnian dari bahan aktif maupun bahan tambahan dengan memahami sifat dan karakterisasi baik secara fisik maupun kimia yang dapat dilihat dari *Certificate of Analysis (CoA)* untuk bahan aktif, dan *Handbook of Pharmaceutical Excipient (HOPE)* untuk bahan tambahan. Bahan baku yang digunakan diantaranya bahan aktif adapalen dan bahan tambahan *Glyceryl Dibehenate*, *Lauryl Glucoside*, dan aquadeion.

Tahap kedua, dilakukan uji pendahuluan. Pada uji pendahuluan dilakukan pengujian kelarutan adapalen dalam lipid padat *Glyceryl Dibehenate*, uji solidifikasi dan uji kelarutan adapalen dalam surfaktan *Lauryl Glucoside*. Pada uji kelarutan adapalen dalam lipid padat, lipid padat harus mampu melarutkan bahan aktif yang dileburkan pada suhu $70^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Lalu dilakukan pengujian kelarutan adapalen dalam surfaktan *Lauryl Glucoside*. Surfaktan yang digunakan haruslah surfaktan yang tidak melarutkan bahan aktif.

Kemudian tahap berikutnya dilakukan pembuatan SLN adapalen dengan formula lipid padat dan surfaktan dengan durasi, suhu, serta amplitudo sonikasi *probe* optimum yang telah ditentukan. Lalu dilakukan evaluasi dan karakterisasi SLN adapalen. Untuk melakukan pengujian selanjutnya, ciri-ciri formula yang harus dipilih adalah formula yang menghasilkan SLN berwarna putih susu, tetap memiliki konsistensi yang encer yang didapat dari pengujian sifat fisik SLN adapalen, tidak mengalami perubahan warna dan tidak terjadi pemisahan fase.