

**Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Solid Lipid Nanopartikel (SLN)
Adapalen Dengan Basis Lipid Padat Glyceryl Dibehenate dan Surfaktan
PEG-40 Hydrogenated Castor oil**

Laporan Tugas Akhir

**ANDANG SUGIHARTO
191FF04004**



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

LEMBAR PENGESAHAN

**Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Solid Lipid Nanopartikel (SLN) Adapalen
Dengan Basis Lipid Padat Glyceryl Dibehenate dan Surfaktan PEG-40
Hydrogenated Castor oil**

Laporan Akhir

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

**ANDANG SUGIHARTO
191FF04004**

Bandung, 23 Juni 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Apt. Garnadi Jafar M. Si.)
NIDN. 0420058004



(Apt. Rahmat Santoso, M. Si. M. H. Kes.)
NIDN. 0403046401

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Universitas Bhakti Kencana, dan terbuka untuk umum. Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau perinkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh skripsi haruslah seizin Ketua Program Studi di lingkungan Universitas Bhakti Kencana Bandung.

ABSTRAK**FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN GEL SOLID LIPID NANOPARTIKEL (SLN) ADAPALEN DENGAN BASIS LIPID PADAT GLYCERYL DIBEHENATE DAN SURFAKTAN PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL****OLEH****ANDANG SUGIHARTO****191FF04004**

Latar Belakang : Jerawat merupakan permasalahan kulit dimana terjadi penyumbatan pada kelenjar minyak dengan peningkatan kuantitas sebum. Adapalene merupakan retinoid generasi ketiga yang dijadikan pilihan obat untuk mengobati jerawat. Solid Lipid Nanoparticle (SLN) merupakan sistem penghantaran obat berbasis lipid yang dipilih sebagai pembawa Adapalene untuk meningkatkan *solubility*, *stability*, dan *loading capacity* dari zat aktif. Gel SLN Adapalene menunjukkan efek hidrasi dan oklusi pada kulit, sehingga memungkinkan akumulasi obat yang lebih besar di kulit. **Tujuan** : Memformulasikan dan mengevaluasi sediaan gel *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) Adapalene menggunakan lipid padat Glyceryl Dibehenate dan surfaktan PEG-40 Hydrogenated Castor oil. **Metode** : Pembuatan SLN dengan metode homogenisasi panas diikuti sonikasi *probe*. **Hasil** : Karakterisasi SLN Adapalene memiliki ukuran partikel $106,57 \pm 1,90$ nm – $528,47 \pm 19,71$ nm dengan Indeks Polidispersitas $0,26 \pm 0,06$ – $0,6 \pm 0,13$, Zeta Potensial $-16,57 \pm 0,49$ mV sd. $-26 \pm 0,89$ mV, dan %EE $99,85\%$ – $99,92\%$. Evaluasi Gel SLN Adapalene memiliki nilai pH $5,81 \pm 0,01$ – $6,72 \pm 0,021$, viskositas $2666,67 \pm 230,940$ cps – 34200 ± 2000 cps, dan kadar gel $65,02\%$ – $65,75\%$. **Kesimpulan** : Lipid padat dan surfaktan yang digunakan dapat diinkorporasikan kedalam gel SLN, SLN CCA (Compritol Cremophor Adapalene) F1 memiliki karakterisasi terbaik dan dipilih sebagai formula yang diinkorporasikan kedalam gel. Nilai pH dan viskositas stabil selama penyimpanan, dan kadar zat aktif dalam gel $65,02\%$ – $65,75\%$.

Kata Kunci : SLN (*Solid Lipid Nanoparticles*), Adapalene, Glyceryl Dibehenate (Compritol® ATO5), Peg-40 Hydrogenated Castor Oil (Cremophore RH 40®), Gel SLN Adapalene.

ABSTRACT**FORMULATION AND EVALUATION OF ADAPALEN SOLID LIPID NANOPARTICLES WITH GLYCERYL DIBEHENATE AS SOLID LIPID AND PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL AS SURFACTAN***Author :***ANDANG SUGIHARTO****191FF04004**

Background : Acne is a skin problem where there is a blockage in the oil glands with an increase in the quantity of sebum. Adapalene is a third-generation retinoid that is used as a drug of choice for treating acne. Solid Lipid Nanoparticle (SLN) is a lipid-based drug delivery system that was chosen as Adapalene carrier to increase the solubility, stability, and loading capacity of the active substance. Adapalene SLN gel exhibits a hydrating and occlusive effect on the skin, thus allowing greater drug accumulation in the skin. **Objective** : To formulate and evaluate gel Solid Lipid Nanoparticles Adapalene (SLN) using solid lipid Glyceryl Dibehenate and surfactant PEG-40 Hydrogenated Castor oil. **Methods** : Making SLN with hot homogenization method followed by sonication probe. **Results** : Characterization of Adapalene SLN has a particle size of 106.57 ± 1.90 nm – 528.47 ± 19.71 nm with Polidispersity Index 0.26 ± 0.06 – 0.6 ± 0.13 , Zeta Potential $-16.83 \pm 1,12$ mV – -23 ± 1 mV, and %EE 99.85% – 99.92%. Evaluation of Adapalene SLN gel has a pH value of 5.81 ± 0.01 – 6.72 ± 0.021 , viscosity 2666.67 ± 230.940 cps – 34200 ± 2000 cps, and gel content of 65.02% – 65.75%. **Conclusion** : Solid lipids and surfactants used can be incorporated into the SLN gel, SLN CCA F1 has the best characterization and was chosen as the formula to be incorporated into the gel. The pH value and viscosity were stable during storage, and the content of the active substance in the gel was 65.02% – 65.75%.

Keyword : SLN (Solid Lipid Nanoparticles), Adapalene, Glyceryl Dibehenate (Compritol® ATO5), Peg-40 Hydrogenated Castor Oil (Cremophore RH 40®), Gel SLN Adapalene.

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Segala puji hanya milik Allah, kita memuji, meminta pertolongan, dan memohon pengampunan kepada-Nya, dan kita berlindung kepada Allah dari keburukan diri dan kejahatan amal perbuatan kita. Siapa yang diberi petunjuk, tidak akan ada yang dapat menyesatkannya, dan siapa yang disesatkan oleh-Nya, tidak akan ada pula yang dapat memberikannya hidayah. Dengan segenap rasa syukur kepada Maha Pemilik Ilmu yang karena atas rahmat serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini yang berjudul “Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Solid Lipid Nanopartikel (SLN) Adapalen Dengan Basis Glyceryl Dibehenate dan Surfaktan PEG-40 Hydrogenated Castor oil”. Skripsi ini disusun guna memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Universitas Bhakti Kencana Bandung Pada kesempatan kali ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Orang tua saya yang selalu mendoakan dan mendukung saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Apt. Garnadi Jafar, M. Si., sebagai pembimbing utama dan Bapak Apt. Rahmat Santoso, M. Si. M. H. Kes. sebagai pembimbing serta yang telah membantu dengan segenap tenaga, pikiran, motivasi, nasihat, dan saran selama penelitian berlangsung dan selama penulisan skripsi.
3. Tim Nanopartikel yang telah memberikan semangat dan juga dukungan selama penelitian.
4. 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.

Penulis



Andang Sugiharto

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI.....	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I. 1 Latar Belakang.....	1
I. 2 Rumusan Masalah.....	2
I. 3 Tujuan dan Manfaat Penelitian.....	2
I. 4 Hipotesis Penelitian	2
I. 5 Tempat dan waktu Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II. 1 Kulit	4
II. 2 Jerawat	5
II. 3 Sistem Penghantaran Obat dalam Kulit.....	7
II. 4 Nanoteknologi	7
II. 5 Penetrasi Nanopartikel.....	8
II. 6 Solid Lipid Nanoparticles (SLN).....	9
II. 7 Formulasi Umum.....	10
II. 8 Metode Pembuatan SLN.....	11
II. 9 Karakterisasi SLN.....	13
II. 10 Gel dan Formulasi Umum Gel.....	15
II. 11 Evaluasi Gel SLN	16

II. 12 Adapalen.....	16
II. 13 Lipid Padat dan Surfaktan	17
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	19
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN.....	20
IV. 1 Alat	20
IV. 2 Bahan.....	20
IV. 3 Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan	20
IV. 4 Uji Pendahuluan	20
IV.4.1 Uji kelarutan Adapalen dengan Lipid Padat.....	20
IV.4.2 Uji Kelarutan Surfaktan.....	20
IV. 5 Formulasi SLN	21
IV.5.1 Pembuatan SLN	21
IV.5.2 Karakterisasi SLN Adapalen	21
IV. 6 Formulasi dan Evaluasi Gel.....	22
IV.6.1 Formulasi Gel	22
IV.6.2 Evaluasi Gel.....	22
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	24
V. 1 Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan	24
V. 2 Uji Pendahuluan	24
V.2.1 Uji Kelarutan Adapalen dengan Lipid Padat.....	24
V.2.2 Uji Kelarutan Adapalen dengan Surfaktan	25
V. 3 Formulasi SLN	25
V.3.1 Pembuatan SLN Adapalen.....	25
V.3.2 Karakterisasi SLN Adapalen	26
V. 4 Formulasi dan Evaluasi Gel.....	29
V.4.1 Formulasi Gel	29
V.4.2 Evaluasi Gel.....	30
BAB VI. KESIMPULAN dan SARAN	32

DAFTAR PUSTAKA.....	33
LAMPIRAN	40

DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

Gambar II.1: Struktur Kulit	4
Gambar II.2: Reperesentasi skematis yang menunjukkan langkah – langkah dalam patogenesis P.acnes terhadap perkembangan jerawat	6
Gambar II.3: Representasi skematis sistem pengiriman obat berbasis nanoteknologi	8
Gambar II.5: Berbagai bentuk penggabungan senyawa bioaktif ke dalam SLN.....	10
Gambar II.6: <i>High-preassure homogenization</i> (HPH)	12
Gambar II.7: Struktur Adapalen	17
Gambar V.1: Diagram Hasil Pengujian Ukuran Partikel	27
Gambar V.2: Diagram Hasil Pengujian Indeks Polidispersitas	27
Gambar V.3: Diagram Hasil Pengujian Zeta Potensial	28
Gambar V.4: Kurva Hasil Pengujian %Efisiensi Penjerapan.....	29
Gambar V.5: Diagram Hasil Pengujian pH	30
Gambar V.6: Diagram Hasil Pengujian Viskositas	31

DAFTAR TABEL

Tabel IV. 1: Rancangan Formulasi SLN.....	21
Tabel IV. 2 Formulasi Basis Gel.....	22
Tabel V.1 Pemeriksaan Kualitatif Adapalen	24
Tabel V.2 Pemeriksaan Daya Larut Lipid Padat	25
Tabel V.3 Pemeriksaan Kelarutan Surfaktan.....	25
Tabel V.4 Stabilitas Penyimpanan	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 *Certificate of Analysis* Adapalen 40

Lampiran 2 Kelarutan Compritol® 888 ATO 40

Lampiran 4 Kelarutan Cremophore® RH 40 41

Lampiran 5 Karakterisasi SLN Adapalen..... 41

Lampiran 6 Kurva Kalibrasi Adapalen..... 42

Lampiran 6 Evaluasi Gel SLN Adapalen 44

Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian 45

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	NAMA
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticle</i>
ADA	<i>Adapalen</i>
CCA	Compritol® 888 ATO-Cremophore RH 40®-Adapalen
EE	<i>Efficiency Entrapment</i>
UP	<i>Ukuran Partikel</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-Vis	<i>UltraViolet-Visible</i>
LDS	<i>Light Dynamic Scattering</i>

BAB I. PENDAHULUAN

I. 1 Latar Belakang

Jerawat merupakan penyakit yang memiliki banyak faktor berhubungan dengan produksi sebum yang berlebih oleh kelenjar sebaceous, pada hampir semua kondisi kulit di usia muda dan biasanya dikaitkan dengan morbiditas psikologis. Jerawat seharusnya menjadi gangguan sepele dari pembatasan diri dan permasalahan kosmetik, akan tetapi telah memberikan efek substansial terhadap kualitas hidup, termasuk kecemasan, penarikan diri dari lingkungan sosial dan depresi yang membuat pengobatannya menjadi penting (Jain et al. 2016).

Antibiotik topikal dan oral sering digunakan untuk mengobati jerawat, namun dapat meningkatkan terjadinya resistensi antibiotik dengan banyak negara melaporkan bahwa lebih dari 50% strain *propionibacterium acnes* (*P. acnes*) resisten terhadap makrolida topikal sehingga menjadi kurang efektif. Sebagai upaya peningkatan pengobatan jerawat maka pengobatan antibiotik topikal dan oral tidak digunakan sebagai terapi tunggal maupun bersamaan, direkomendasikan menggunakan kombinasi retinoid topikal dan agen antimikroba (misal, benzoil peroksida atau BPO) dipilih sebagai lini pertama dalam terapi jerawat untuk mengurangi resistensi antibiotik (Walsh, Efthimiou, and Dréno 2016).

Adapalene, *6-(3-(1-adamantyl)-4-methoxy-phenyl)naphthalene-2-carboxylic acid*, merupakan retinoid generasi ketiga yang memiliki efek keratolitik, anti-inflamasi, dan anti-seborrhoik, maka dari itu dijadikan pilihan obat untuk mengobati jerawat. Kelemahan dari pemberian topikal Adapalene sering terjadi iritasi kulit dan fotosensitisasi pada kulit, oleh karena itu dibutuhkan formulasi yang tepat agar terapi topikal lebih aman dan efektif (José Alexandre de Souza 2015). Adapalene sangat lipofilik ($\log P = 8,11$), memiliki nilai $pK_a = 4,23$, memiliki titik leleh pada suhu $319 - 322^\circ\text{C}$, dan praktis tidak larut dalam air ($<4 \text{ ng mL}^{-1}$) (Kandekar et al. 2018).

Nanopartikel merupakan bentuk paling sederhana dari sebuah struktur dengan rentang ukuran nanometer (Daraee et al. 2016). Lipid nanopartikel berada dalam kisaran ukuran 50 – 1000 nm yang matriksnya terbuat dari lipid padat yang biokompatibel atau campuran antara padatan dan lipid cair, *solid lipid nanoparticles* (SLN) dianggap sebagai salah satu diantara pembawa koloid berbasis lipid yang paling efektif. SLN dibentuk oleh matriks lipid padat yang dikelilingi oleh lapisan surfaktan yang terdispersi dalam air. Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Rodrigues et al. 2020) enkapsulasi Adapalene ke dalam *solid lipid nanoparticles* (SLN) bisa menjadi strategi untuk meminimalkan jumlah kontak obat bebas dengan kulit dan untuk meningkatkan *drugs sustained release*. Meskipun beberapa penelitian mencatat efek samping

yang lebih rendah terhadap adapalen dibandingkan dengan terapi retinoid lainnya, hal ini terjadi karena penghentian pengobatan untuk beberapa pasien sebelum mereka mengalami efek menguntungkan. Diantara *nanocarrier* lain, SLN sangat cocok sebagai pembawa obat lipofilik dan memiliki keuntungan seperti biodegradabilitas, tolerabilitas yang baik dan *sustained delivery* karena matriksnya yang padat (Rodrigues *et al.* 2020).

Sediaan gel memiliki beberapa keunggulan seperti peningkatan stabilitas karena adanya penebalan polimer, mencegah terjadinya fase pemisahan (sedimentasi, *creaming*) dan fenomena lainnya (flokulasi, inversi fase, *Ostwald ripening*), memiliki sifat tiksotropi sehingga mudah merata saat pengolesan, tidak meninggalkan rasa berminyak pada kulit setelah pengaplikasian (berlawanan dengan salep, pasta dan krim), tidak meninggalkan bekas, preparasi gel tidak memerlukan langkah pemanasan sehingga kompatibel dengan obat yang termolabil (Rehman and Zulfakar 2014). Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Bhalekar, Upadhaya, and Madgulkar 2015) sediaan gel yang mengandung dispersi nanopartikel dapat meningkatkan konsentrasi Adapalen yang terkandung di lapisan kulit 2,5 kali. Selain itu gel SLN Adapalen menunjukkan efek hidrasi dan oklusi pada kulit yang lebih tinggi dibandingkan dengan gel konvensional, sehingga memungkinkan akumulasi obat yang lebih besar di kulit. Gel SLN Adapalen juga tidak menunjukkan interaksi dengan kulit saat pengujian iritasi dan stabil dalam pengujian stabilitas dipercepat, sehingga dapat memperkuat aplikasi SLN Adapalen yang aman dan stabil.

I. 2 Rumusan Masalah

1. Apakah Adapalen dapat diformulasikan menggunakan basis lipid padat Glyceryl Dibehenate dan surfaktan PEG-40 Hydrogenated Castor oil?
2. Apakah *Solid Lipid Nanopartivles* (SLN) Adapalen menggunakan lipid padat Glyceryl Dibehenate dan surfaktan PEG-40 Hydrogenated Castor oil memiliki hasil karakterisasi yang baik?
3. Bagaimana stabilitas gel SLN Adapalen?

I. 3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan dan mengevaluasi sediaan gel *Solid Lipid Nanopartivles* (SLN) Adapalen menggunakan lipid padat Glyceryl Dibehenate dan surfaktan PEG-40 Hydrogenated Castor oil.

I. 4 Hipotesis Penelitian

1. Adapalen dapat diformulasikan dengan basis lipid Glyceryl Dibehenate dan surfaktan PEG-40 Hydrogenated Castor oil.

2. Hasil karakterisasi *Solid Lipid Nanopartivles* (SLN) Adapalen menggunakan lipid padat Glyceryl Dibehenate dan surfaktan PEG-40 Hydrogenated Castor oil memiliki hasil yang baik.
3. Gel Solid Lipid Nanopartikel (SLN) Adapalen dapat meningkatkan stabilitas fisik sediaan menjadi lebih baik.

I. 5 Tempat dan waktu Penelitian

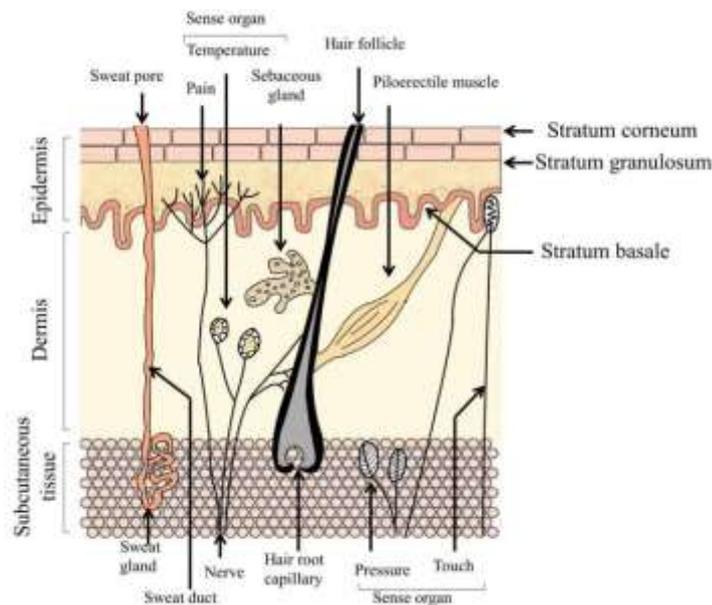
Penelitian ini dilakukan pada bulan oktober di Laboratorium nanoteknologi farmasi dan Laboratorium farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 Kulit

Kulit merupakan organ tubuh terbesar, sekitar 15% dari total berat badan orang dewasa terdiri dari kulit. Kulit memiliki banyak fungsi vital seperti perlindungan terhadap paparan fisik, kimia dan biologis serta mencegah terjadinya kehilangan air yang berlebih dan berperan dalam termoregulasi (Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A., & Goodwin 2011).

Kulit memiliki tiga lapisan utama yaitu epidermis (lapisan luar), dermis (lapisan tengah), dan jaringan subkutan (bawah lapisan) (Gambar II.1). Epidermis berisi lima lapisan sel yang berbeda, urutan dari dalam ke luar stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, dan stratum korneum. Dermis terdiri atas kolagen fibril dan jaringan ikat elastis, pada lapisan dermis juga mengandung sel mast (letak respon imun dan inflamasi), makrofag, limfosit, melanosit, pembuluh darah, saraf, kelenjar keringat, dan sebaceous. Berdasarkan strukturnya maka lapisan dermis tidak memiliki resistensi yang sama terhadap obat seperti stratum korneum, namun dapat mengurangi permeasi dari obat yang bersifat lipofilik juga memiliki beberapa reseptor sensorik seperti reseptor suhu yang merasahkan suhu, nosireseptor yang merasakan nyeri dan beberapa reseptor mekanik yang merasakan sentuhan dan tekanan. Jaringan subkutan merupakan lapisan dalam yang mengandung sel – sel lemak yang saling berhubungan berkat serat kolagen dan elastin, jaringan subkutan menghasilkan dan menyimpan lemak dalam jumlah besar yang berfungsi melindungi tubuh dari kejutan mekanis dan menyimpan kalori dalam jumlah besar (Haque and Talukder 2018).



Gambar II.1: Struktur Kulit
(Haque and Talukder 2018)

Keratinosit merupakan sel kaya akan protein yang sebagian besar terdiri dari keratin dan keratohyalin (histidin-protein matriks interfilamen, sekarang dikenal sebagai filaggrin-protein pengumpul filamen). Keratin memberikan struktur dan kekuatan elastisitas pada kulit dengan membentuk bundel fibril elastis yang membentang melintasi sel, di stratum basale filamen keratin berada di sitosol tegak lurus dengan permukaan kulit. Pada lapisan berikutnya yaitu stratum spinosum, alasan dinamai demikian karena munculnya keratinosit yang bergabung dengan filamen keratin memancar dalam sebuah pola konsentris disekitar inti sel dan masuk kedalam desmosom perifer sementara butiran keratohyalin ditemukan dilapisan stratum granulosum (Hwa, Bauer, and Cohen 2011).

Lapisan stratum korneum berfungsi sebagai penghalang pertama kulit terhadap racun dari luar dan mencegah kehilangan air di transepidermal. Stratum korneum terdiri atas 10 – 15 lapisan *corneocytes* yang tertanam dalam ikatan silang lipid fase kontinyu, *corneocytes* merupakan sel mati datar terdiri atas protein keratin, air dan pelembab alami. Fase lipid stratum korneum adalah sebuah struktur kristal lamelar yang sangat teratur dengan tingkat fluiditas rendah, terutama dibentuk oleh asam lemak bebas, kolesterol, dan ceramide. Stratum korneum dapat mempengaruhi difusi molekuler dan mengendalikan permeabilitas kulit karena memiliki sifat absorptif / adsorptif terhadap bahan kimia (Zhu *et al.* 2016).

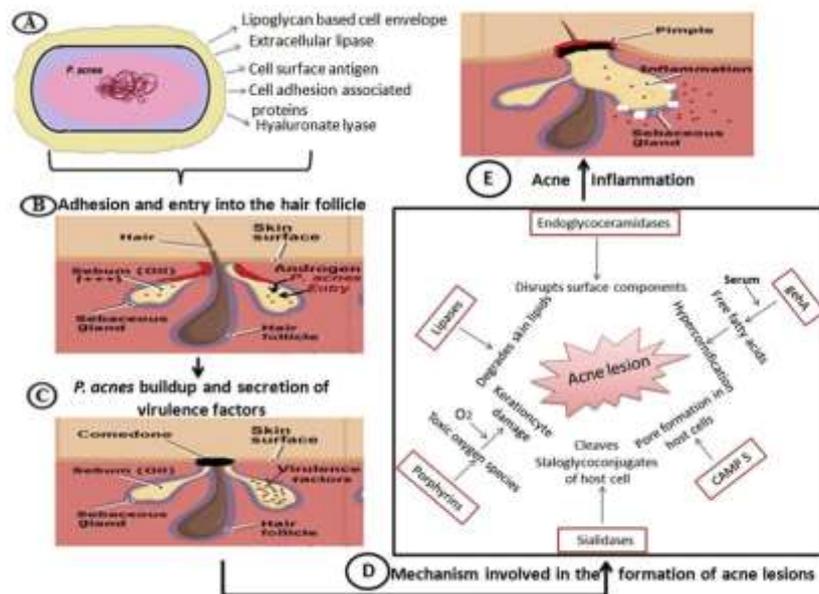
II. 2 Jerawat

Jerawat adalah gangguan peradangan kulit yang sangat umum, dialami lebih dari 85% remaja dan dapat mengalaminya sampai dewasa. Prevalensi yang tinggi dari jerawat dikaitkan dengan faktor eksposom seperti gizi, pengobatan, pekerjaan, polutan, iklim, psikososial dan gaya hidup. Faktor eksposom memiliki efek terhadap pelindung kulit alami dan mikroorganisme pada kulit yang menyebabkan terjadinya hipersebasea, perubahan keratinisasi dari pembuluh pilosebacea, hilangnya keberagaman mikroba kulit dan peradangan. Faktor – faktor ini berinteraksi dan menghasilkan respon inflamasi kronis yang terlokalisasi di pilosebacea. Perkembangan jerawat didorong oleh peningkatan produksi sebum, peningkatan proliferasi, dan penurunan deskuamasi keratinosit di pilosebacea (Cong *et al.* 2019).

Manifestasi dari jerawat yang parah bisa menyakitkan dan menyebabkan kerusakan jaringan parut juga pada beberapa orang sangat mengurangi kepercayaan diri yang mempengaruhi kesehatan mental. Jerawat dianggap sebagai penyakit yang terjadi pada pilosebacea, sebuah kompleks mini organ pada tubuh yang memiliki cukup banyak keanekaragaman morfologi dan metabolik tergantung pada lokasi kulit. Kelenjar sebacea secara aktif menanggapi fluktuasi hormonal dan imunologi, perkembangan terjadinya jerawat tidak

hanya untuk individu tetapi juga untuk beberapa lokasi tertentu dengan hanya beberapa folikel mengalami peradangan bahkan saat keparahan terjadi (O'Neill and Gallo 2018).

Jerawat melibatkan interaksi terhadap empat faktor utama yaitu peningkatan dan perubahan produksi sebum dibawah kendali hormon androgen, perubahan keratinisasi yang menyebabkan pembentukan komedo, kolonisasi antara folikel dengan *propionibacterium acnes* (*P. acnes*), dan adanya pelepasan mediator inflamasi ke dalam kulit. Peradangan terpusat pada pilosebacea yang dianggap sebagai ciri utama dari jerawat, bakteri *P. acnes* merupakan bakteri anaerob fakultatif dan merupakan bagian dari flora kulit normal yang memiliki peran penting dalam terjadinya inflamasi pada jerawat. Mikro komedo yang terbentuk bersifat anaerob dan kaya akan lipid, kondisi tersebut memungkinkan bakteri untuk hidup dan berkembang biak. *P. acnes* memicu imunitas bawaan untuk mendorong terjadinya peradangan akut dan kronis pada jerawat (Farrah and Tan 2016).



Gambar II.2: Reperesentasi skematis yang menunjukkan langkah – langkah dalam patogenesis *P.acnes* terhadap perkembangan jerawat: (A) Faktor penting kontribusi *P.acnes* dalam patogenesis jerawat; (B) adhesi dan masuk kedalam folikel rambut; (C) penumpukan *P.acnes* dan seksresi dari faktor virulensi; (D) mekanisme yang terlibat dalam pembentukan jerawat; (E) peradangan pada jerawat.

(Kumar *et al.* 2016)

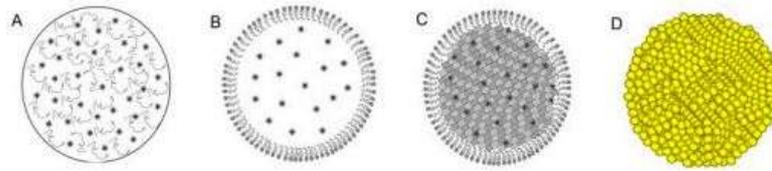
II. 3 Sistem Penghantaran Obat dalam Kulit

Besarnya area permukaan dan aksesibilitas kulit yang mudah, menjadikan kulit sebagai rute penghantaran obat yang menarik. Berdasarkan tujuan administrasi ada perbedaan antara rute penghantaran obat dermal yang merupakan penghantaran obat secara lokal ke kulit sehingga dapat mengurangi paparan dan efek samping obat secara sistemik, sementara rute penghantaran obat transdermal memanfaatkan kulit sebagai portal untuk melakukan penghantaran obat secara sistemik. Masing – masing dari kedua rute penghantaran obat dilakukan melalui kulit, pelindung kulit atau lebih tepatnya stratum korneum, meskipun pelindung pada kulit yang sakit memiliki peluang untuk terjadinya peningkatan penetrasi obat akan tetapi untuk penghantaran obat secara lokal dosis obat hanya untuk daerah kulit yang sakit karena target yang diinginkan di berbagai lapisan kulit belum dapat terwujud (Chen, Feng, and Meng 2019).

II. 4 Nanoteknologi

Nanoteknologi membuat kemajuan penting di bidang teknik dan sains, ilmuwan merevolusi industri dan kehidupan manusia dengan merancang hal – hal yang mampu dikerjakan dalam skala terkecil atom demi atom. Nanoteknologi melibatkan studi tentang struktur yang sangat kecil, dapat didefinisikan secara komprehensif sebagai studi penciptaan, desain, sintesis, implementasi bahan fungsional, system dan perangkat materi melalui control (Mir *et al.* 2017). Penggunaan nanopartikel dalam pengobatan memungkinkan obat sampai ke dalam sel yang dituju, nanopartikel tersebut direkayasa sedemikian rupa agar secara khusus tertarik ke sel yang sakit dan memungkinkan pengobatan langsung pada sel – sel tersebut sehingga dapat meningkatkan kemanjuran, mengurangi efek samping dan memperbaiki secara keseluruhan. (Jahangirian *et al.* 2017)

Solid lipid nanoparticles (SLN) terbuat dari lipid padat dan partikel yang diperkenalkan sebagai alternative dari PNP, SLN diketahui tidak menunjukkan kerugian yang ditimbulkan oleh PNP seperti sitotoksitas dan manufaktur yang sulit pada skala besar selain itu SLN lebih dapat ditoleransi dan lebih hemat biaya dibandingkan dengan PNP. *Nanostructured lipid carriers* (NLC) dibentuk oleh fase lipid padat dan lipid cair yang menciptakan sebuah matriks tidak teratur, mencegah kristalisasi lipid padat dan meningkatkan muatan obat pada NLC tersebut. *Metallic nanoparticles* (MN) difungsikan terutama oleh emas (AuNP), karena tunabilitas monolayer AuNP dapat diisi dengan obat melalui mekanisme yang berbeda seperti kovalen dan nonkovalen konjugasi (Calixto *et al.* 2016).

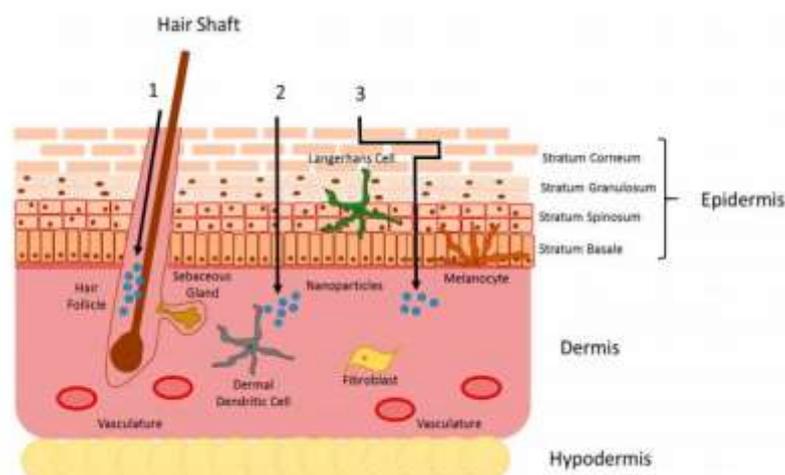


Gambar II.3: Representasi skematis sistem pengiriman obat berbasis nanoteknologi: (A) *Polymeric nanoparticles* (PNP); (B) *Nanostructured lipid carriers* (NLC); (C) *Solid lipid nanoparticles* (SLN); (D) *Gold nanoparticles* (AuNP)

(Calixto *et al.* 2016)

II. 5 Penetrasi Nanopartikel

Pemakaian topikal lipid nanopartikel pada kulit dapat membentuk suatu lapisan karena sifat adhesifnya, lapisan ini merupakan sebuah lapisan hidrofobik yang ketahanan dan efeknya bergantung pada ukuran partikel penyusunnya. Umumnya ukuran partikel tersebut lebih kecil dari 200nm, agar pembentukan lapisan memiliki efek oklusif yang disebabkan oleh hidrofobitasnya. Kehilangan air pada kulit karena penguapan alami dicegah dan mengarah ke pengurangan korneosit juga pembesaran celah antar korneosit sehingga berpotensi peningkatan penetrasi obat ke dalam kulit. Pada permukaan kulit dan stratum korneum sebuah *reservoir* obat di lapisan atas kulit tempat obat melepaskan molekul aktif yang dienkapsulasi dengan derajat tergantung pada lipofilik zat aktif untuk mencapai sel target di bagian bawah epidermis dan dermis. Sebuah *solid lipid nanoparticles* (SLN) memungkinkan melepaskan zat aktif dalam regimen bifasik, rentetan pelepasan awal dari permukaan partikel dan fasa air diikuti oleh efek *reservoir* dari permukaan kulit dan stratum korneum (Sala *et al.* 2018).



Gambar II.4: Ilustrasi rute penetrasi kulit nanopartikel: (1) Melalui folikel rambut; (2) Melalui jalur intraseluler; (3) Melalui jalur antarsel (penetrasi melalui stratum korneum)

(Palmer and DeLouise 2016)

II. 6 Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

SLN merupakan jenis pembawa baru yang terkontrol dan telah di usulkan untuk berbagai rute penghantaran obat seperti parenteral, oral, dan topikal. SLN terdiri dari bahan yang biokompatibel dan dapat terurai secara hayati dengan kemampuan untuk bergabung dengan obat lipofilik dan hidrofilik (Raj *et al.* 2016). SLN merupakan suatu system pembawa koloid yang terdiri dari inti lipid padat dengan titik leleh tinggi yang dilapisi oleh surfaktan, memiliki banyak keutungan seperti kemampuan untuk bergabung dengan obat – obatan lipofilik dan hidrofilik, adanya peningkatan stabilitas fisik, biaya produksi rendah dan kemudahan peningkatan skala serta manufaktur (Puglia *et al.* 2016).

SLN diformulasikan dari satu lipid padat atau campuran lipid padat, secara umum mobilitas komponen bioaktif pada SLN dapat dikontrol dengan mengubah matriks lipid didalamnya. Zat bioaktif memiliki tingkat difusi yang lebih rendah dalam *nanovihicles* yang berlaku karena terjadi pelepasan yang berkepanjangan, dispersi senyawa bioaktif dalam SLN diklasifikasikan menjadi tiga jenis yaitu *solid solution model*, *bioactive enriched shell*, dan *bioactive enriched core* (Katouzian *et al.* 2017).

1. *Solid solution model*

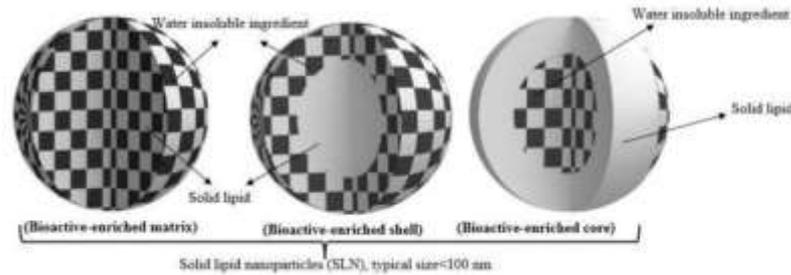
Bahan bioaktif tersebar diseluruh matriks lipid, tidak ada zat aktif dipermukaan dan surfaktan digunakan untuk jenis ini.

2. *Bioactive enriched shell*

Bahan bioaktif dipindahkan ke fase air karena adanya partisi saat preparasi homogenisasi panas, skala tingkat partisi terjadi langsung dengan kelarutan bahan bioaktif dalam fase air dengan adanya peningkatan suhu. Setelah proses pendinginan, kelarutan dari bahan bioaktif dalam fase air menurun secara bertahap dan terjadi partisi ulang sedemikian rupa sehingga senyawa bioaktif dipindahkan ke fase lipid karena kelarutannya yang menurun dalam air. Akhirnya senyawa bioaktif berada di permukaan luar SLN.

3. *Bioactive enriched core*

Bahan bioaktif dilarutkan dalam lipid cair sampai mendekati batas tingkat kejenuhannya, setelah itu dilakukan proses pendinginan campuran yang menghasilkan supersaturasi bahan bioaktif di lipid cair dan endapan sebelum rekristalisasi lipid. Dalam metode penjerapan ini, bahan bioaktif dikaitkan dengan sifat dan konsentrasi surfaktan yang mengelilingi inti dari SLN.



Gambar II.5: Berbagai bentuk penggabungan senyawa bioaktif ke dalam SLN (warna putih menunjukkan lemak padat dan hitam menggambar senyawa yang tidak larut dalam air) (Katouzian *et al.* 2017)

II. 7 Formulasi Umum

SLN biasanya terdiri dari lipid padat (pada suhu kamar) pada konsentrasi antara 0,1% (w/w) dan 30% (w/w), nanopartikel dalam media air dengan menggunakan setidaknya satu surfaktan dalam konsentrasi mulai dari 0,5 – 5% (b/b). Kombinasi bahan yang tepat dapat dicapai menggunakan desain percobaan faktorial, biasanya mengatur ukuran partikel rata – rata, *polydispersity index* (PI), dan *zeta potential* (ZP) variabel dependen. Pemilihan eksipien sangat penting untuk memastikan biokompatibilitas dan keamanan, saat pemilihan komponen untuk formulasi SLN beberapa parameter yang harus ada yaitu, kelarutan obat dalam lipid, suhu leleh lipid, kompatibilitas, pilihan surfaktan dan *Hydrophilic-Lipophilic Balance* (HLB) juga metode produksinya. (Souto *et al.* 2020)

1. Lipid Padat

Lipid padat digunakan dalam formulasi SLN dan NLC, merupakan lipid padat yang biokompatibel/fisiologis dan biodegradable yang dapat digunakan secara tunggal (SLN) atau sebagai campuran dalam dua atau lebih lipid pada rasio tertentu (NLC). Berbagai macam lipid yang digunakan dalam formulasi nanopartikel topikal dapat diklasifikasikan sebagai asam lemak, *waxes* (lilin), steroid, gliserida parsial, dan trigliserida. Lipid tersebut meleleh pada suhu tinggi yaitu diatas 80°C, pemilihan lipid padat ditentukan oleh sifat kelarutan bahan aktif (obat) yang akan dimuat. Bahan aktif bisa juga berada diantara lapisan lipid (mungkin jika ukuran molekul obat lebih kecil 20% dibandingkan dengan molekul lipid) atau antara rantai asam lemak dan ketidaksempurnaan dari matriks lipid. Beberapa aturan umum yang dapat dipertimbangkan dalam pemilihan lipid:

- a. Matriks lipid dengan urutan panjang, lipid spasio yang mirip atau *monoacid glycerides* dengan kemurnian tinggi (misal, tristearin) menyebabkan penurunan kapasitas pemuatan senyawa obat, sekaligus mempercepat proses pengeluaran obat.

- b. Campuran lipid yang berbeda meningkatkan kapasitas pemuatan senyawa obat karena terciptanya ketidaksempurnaan pada matriks lipid, namun campuran seperti itu dapat menghasilkan kreasi dari lelehan superdingin.
- c. Lipid seperti tricaprin, trilaurin, trimirisin, dan *witepsol base* tertentu dikenal dengan kecenderungannya untuk menghasilkan lelehan superdingin. Jadi untuk nanopartikel yang dimaksudkan untuk pelepasan berkepanjangan dan/atau peningkatan oklusi tidak direkomendasikan dengan lipid ini.

2. Surfaktan

Surfaktan bekerja dengan mengurangi tegangan antarmuka lipid dan fase air, dengan demikian memberikan kontribusi terhadap stabilitas formulasi yang dihasilkan. Surfaktan yang bersifat amfifilik molekulnya ditempatkan di antarmuka, untuk surfaktan yang bersifat ionik (misal, deoxycholate) dapat meningkatkan muatan permukaan partikel nano, menyebabkan tolakan elektrostatis, dan dengan demikian meningkatkan stabilitas. Surfaktan nonionik (misal, poloxamer 188, sorbitan monoester, dan polisorbitat) dapat menghindari agregasi partikel nano berdasarkan stabilisasi sterik. Penambahan surfaktan *co-emulsifying* yang memiliki mobilitas tinggi juga dapat menghambat penyebaran partikel nano koloid.

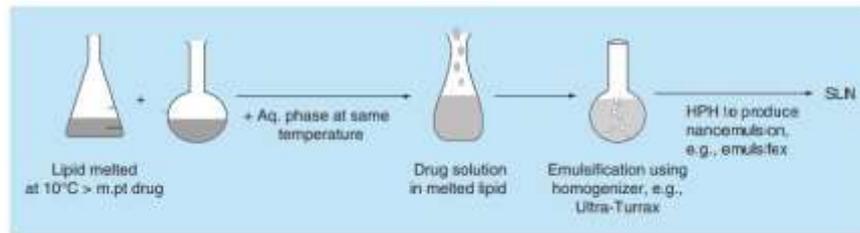
II. 8 Metode Pembuatan SLN

Ada banyak metode yang diadaptasi dalam preparasi pembuatan SLN, adaptasi metode formulasi tertentu dipengaruhi oleh kelarutan, stabilitas obat yang dipilih, lipid yang digunakan dan matriks yang akan dibentuk, cara pemberian, dll. Beberapa metode perumusan untuk SLN akan dibahas di bawah ini (Attama and Umeyor 2015).

1. *High-pressure homogenization* (HPH)

HPH merupakan teknologi yang telah diterapkan selama bertahun – tahun di berbagai bidang produksi suspensi dan emulsi termasuk emulsi parenteral. Keunggulan dari metode ini seperti menghindari penggunaan pelarut organik, waktu produksi singkat dan peningkatan skala yang mudah juga dapat menghasilkan partikel dengan indeks polidispersitas yang sangat rendah. HPH dapat dilakukan pada suhu tinggi (*hot HPH*) atau dibawah dan pada suhu kamar (*cold HPH*). Suhu tinggi pada teknik *hot HPH* ini penting karena pada suhu tinggi, matriks lipid dapat dengan mudah mengalami penurunan partikel yang menghasilkan viskositas pada kisaran submicron. Secara singkat lipid meleleh pada suhu sekitar 10°C diatas titik lelehnya, dan obat dimasukan serta diaduk. Pecairan antara lipid dan obat digabungkan dengan larutan surfaktan pada suhu yang sama lalu dihomogenisasi dengan homogenizer bertekanan tinggi sekitar 500 – 100 mbar dengan jumlah siklus homogenisasi yang telah ditentukan sebelumnya untuk menghasilkan praemulsi panas. Nanoemulsi yang diperoleh kemudian mengkristal kembali

pada pendinginan suhu kamar untuk membentuk SLN, namun efek tak diinginkan dari teknik *hot* HPH adalah kemampuan untuk mempercepat degradasi termolitik dari obat yang termolabil dan sistem pembawa lipidnya. Untuk teknik *cold* HPH sangat cocok digunakan untuk jenis obat yang termolabil atau hidrofilik, teknik ini melibatkan pencairan lipid dan obat secara bersamaan dan menggilingnya dibawah nitrogen cair untuk membentuk mikropartikel lipid padat. Mikropartikel yang telah didapat dicampurkan dengan larutan surfaktan dingin dan dihomogenisasi untuk membentuk presuspensi, dilakukan lagi homogenisasi yang telah ditentukan sebelumnya untuk menghasilkan SLN.



Gambar II.6: *High-pressure homogenization* (HPH)

(Attama and Umeyor 2015)

2. *Solvent evaporation/emulsification technique*

Metode ini pertama kali dijelaskan dan digunakan oleh Sjostrom dan Bergenstahl untuk preparasi SLN setelah awalnya digunakan untuk preparasi mikrosfer polimer dan nanopartikel. Pada metode ini bahan lipofilik dilarutkan dalam pelarut organik yang tidak bercampur air, seperti kloroform, diklorometana dan sikloheksana dan diemulsi dengan fase air. Dalam *solvent evaporation*, dispersi nano dibentuk oleh pengendapan lipid dalam medium air sedangkan penghilangan pelarut organik dari emulsi dilakukan dengan penguapan dibawah tekanan tereduksi sekitar 40 – 60 mbar. Masalah toksisitas adalah perhatian terbesar karena penggunaan pelarut organik sehingga hal ini harus diperhatikan dalam persiapan SLN untuk administrasi oral dan parenteral.

3. *Microemulsion method*

Microemulsion merupakan solusi yang jelas atau agak abu – abu, terdiri dari fase lipofilik misalnya lipid, surfaktan dan dalam banyak kasus juga menggunakan *co-surfactant* dan air. Formulasi SLN dengan mikroemulsi dikembangkan dan dioptimalkan oleh Gasco. Dalam pembuatannya mikroemulsi hangat disiapkan dan didispersikan terlebih dahulu sambil diaduk dengan air dingin pada perbandingan 1:25 sampai 1:50 menggunakan mikrosyring thermostat yang dikembangkan secara khusus. Kelebihan air yang terjadi dihilangkan dengan cara ultrafiltrasi atau liofilisasi untuk meningkatkan konsentrasi partikel.

Metode selanjutnya yang digunakan dalam metode pembuatan SLN menurut (Jaiswal, Gidwani, and Vyas 2016) adalah sebagai berikut.

4. *Melting dispersion method*

Dalam metode ini, obat dan lipid padat dileburkan dalam pelarut organik yang dianggap sebagai fase minyak. Secara bersamaan fase air juga dipanaskan dengan suhu yang sama dengan fase minyak, selanjutnya fase minyak ditambahkan kedalam fase air bervolume kecil dan untuk emulsi yang terbentuk diaduk dengan kecepatan tinggi selama beberapa jam. Didinginkan pada suhu kamar dan terbentuk SLN.

5. *High shear homogenisation and/or ultrasonication technique*

Teknik ini merupakan salah satu metode yang jarang dipelajari untuk produksi SLN. Inti bahan meleleh diikuti dengan penambahan fosfolipid bersamaan dengan media air, dan akhirnya disperse bahan meleleh pada suhu yang ditingkatkan secara pengadukan mekanis atau ultrasonikasi, pengurangan ukuran partikel dari inti emulsi dilakukan dengan bantuan energi ultrasonik.

II. 9 Karakterisasi SLN

Diperlukan karakterisasi yang tepat dari formulasi SLN untuk memungkinkan pengembangan dispersi sesuai dengan yang diinginkan dan aplikasi yang diharapkan. Struktur yang kompleks dan ukuran kolid dari SLN membuat karakterisasi menjadi tugas yang cukup sulit.

1. *Particle Size Analyzer*

Secara substansial ukuran partikel dapat mempengaruhi sifat material dari nanopartikel. Parameter formulasi seperti lipid, surfaktan, *co-surfactant*, media pendispersi, dan eksipien lainnya serta parameter proses seperti teknik produksi, waktu homogenisasi, waktu sonikasi, suhu homogenisasi, tekanan homogenisasi, peralatan produksi, liofilisasi dan sterilisasi sering disebut sebagai parameter kualitas utama. Masing – masing dari faktor tersebut dapat mempengaruhi ukuran dan kristalisasi partikel, maka ukuran partikel dapat digunakan sebagai indikator ketidakstabilan formulasi. Penentuan ukuran partikel dari SLN sering dilakukan dengan metode *photon correlation spectroscopy* (PCS) mampu mendeteksi partikel pada kisaran ukuran sekitar 3 – 3.000 nm dan/atau *laser diffraction* (LD) yang memiliki jangkauan deteksi ukuran partikel jauh lebih luas pada kisaran 20 – 2.000 μm , kedua teknik tersebut umum digunakan dalam penelitian SLN karena kecepatan dan kemudahan penggunaan peralatan (Shah, R., Eldridge, D., Palombo, E., & Harding 2015).

2. *Polydispersity Index (PDI)*

Digunakan untuk menggambarkan tingkat ketidakteraturan dari distribusi ukuran partikel atau dikenal juga sebagai indeks heterogenitas. PDI merupakan angka yang dihitung dari kesesuaian dua parameter dengan data kolerasi (analisis kumulatif), secara sederhana merepresentasikan distribusi ukuran suatu populasi dalam sampel tertentu. Nilai angka PDI berkisar dari 0,0 (untuk sampel yang seragam) sampai 1,0 (untuk sampel yang sangat polidispersi dengan beberapa populasi ukuran partikel). Nilai 0,2 dan dibawahnya paling sering diterima untuk pembuatan nanopartikel berbasis polimer sedangkan untuk obat dengan pembawa berbasis lipid, seperti liposom dan nanoliposom nilai 0,3 ke bawah dianggap dapat diterima dan mengindikasikan populasi dari fosfolipid yang homogeny (Danaei *et al.* 2018)

3. *Zeta Potential*

Merupakan potensi yang diukur pada saat bidang partikel tergelincir di bawah medan listrik. Mencerminkan perbedaan potensial antara *electric double layer* (EDL) partikel seluler elektroforetik dan lapisan dispersan di sekitarnya. Permukaan partikel EDL dalam larutan berkembang secara instan dan terbentuk atas dua lapisan, untuk lapisan bagian dalam yang disebut lapisan *stren* terdiri dari partikel bermuatan berlawanan yang digabungkan ke inti pusat partikel. Pada lapisan luar merupakan lapisan difusif yang terdiri dari keduanya berlawanan dan sama bermuatan ion atau molekul. Saat medan listrik diterapkan pada sampel, partikel pindah ke elektroda yang berlawanan. Pada lapisan difus terdapat bidang hipotesis yang bertindak sebagai antarmuka antara partikel yang bergerak dan lapisan dispersan disekitarnya saat berada di medan listrik. Bidang ini merupakan karakteristik dari bidang luncur/geser dan *zeta potensial* adalah potensi pada antarmuka partikel-fulida ini (Carvalho *et al.* 2018).

4. *Entrapment Efficiency (EE)*

Didefinisikan sebagai persentase obat yang terperangkap/terjerap matriks pembawa nano yang mengacu pada total input obat, EE merupakan sebuah parameter penting yang digunakan untuk mengevaluasi pembuatan dan kualitas formulasi selama penyimpanan. Pengukuran EE yang tidak tepat atau tidak akurat dapat menyebabkan kekeliruan dalam skrining formulasi atau juga menyebabkan mal dosis bahkan efek samping yang tidak diinginkan saat pengaplikasian. Berdasarkan definisinya persentase EE dapat dihitung dengan menghitung jumlah obat yang terjerap dalam pembawa nano dibagi dengan total jumlah obat, setelah didapat nilai tersebut dikalikan seratus persen (Lv *et al.* 2018).

II. 10 Gel dan Formulasi Umum Gel

Gel merupakan sediaan *semisolid* terdiri dari larutan maupun dispersi dari satu atau lebih zat aktif serta zat hidrokoloid (*gelling agent*). *Gelling agent* (juga dikenal sebagai solidifier, stabilisator, dan agen pengental) yang berperan dalam pembentukan sifat pseudoplastik dan memberikan konsistensi tiksotropik pada gel. *Gelling agent* biasanya digunakan dalam konsentrasi 0,5 – 10% untuk memudahkan penambahan zat aktif sebelum fase gel terbentuk dan menjaga viskositas dari *gelling agent* pada lapisan pembentuk gel dalam kisaran sekitar 1000 cps – 100.000 cps (Garg, Rath, and Goyal 2015).

Gel (terkadang disebut jeli) merupakan sistem semipadat yang terdiri dari dispersi molekul kecil dan besar dalam pembawa cairan dibuat seperti jeli dengan penambahan *gelling agent*. *Gelling agent* yang biasanya digunakan adalah golongan makromolekul sintesis, seperti karbomer 934; turunan selulosa, seperti karboksimetilselulosa atau hidroksipropil metilselulosa; golongan gom alam, seperti tragakan (Lloyd V.Allen 2014).

Single-phase gels merupakan gel yang mengandung makromolekul didistribusikan secara seragam kadalam cairan tanpa batas yang jelas antara makromolekul yang terdispersi dengan cairannya. *Two-phase gels* disebut juga sebagai magma merupakan massa gel yang terdiri dari flokulus partikel kecil yang berbeda, magnesiam magma yang terdiri dari endapan agar – agar magnesium hidroksida, merupakan bagian dari system gel dua fase. Gel dapat menebal ketika didiamkan, membentuk tiksotrop, dan harus dikocok sebelum digunakan untuk mencairkan gel dan memudahkan penuangan. (Lloyd V.Allen 2014)

Selain *gelling agent* dan air, formulasi gel juga mengandung bahan obat, pelarut seperti alcohol dan/atau propilenglikol; pengawet antimikroba seperti methylparaben dan propylparaben atau klorheksidin glukonat; stabilisator seperti disodium edetat. Gel yang mengandung obat dapat disiapkan untuk beberapa rute administrasi seperti kulit, mata, hidung, vagina, dan rektum (Lloyd V.Allen 2014).

Sejumlah besar *gelling agent* tersedia secara komersial untuk pembuatan gel farmasi. Secara umum *gelling agent* adalah senyawa dengan bobot molekul tinggi yang dapat diperoleh baik dari sumber alami maupun sintesis, dispersi air, memiliki sifat *swelling* dan dapat meningkatkan viskositas dispersi. Sebuah *gelling agent* yang ideal tidak boleh berinteraksi dengan komponen lain dalam formulasi dan harus bebas mikroba. Perubahan suhu dan pH selama preparasi dan penyimpana tidak boleh mempengaruhi reologinya, sebagai tambahan *gelling agent* harus ekonomis, mudah didapat, membentuk gel tidak berwarna, memberikan sensasi dingin di tempat aplikasi, dan memiliki bau yang menyenangkan. Berdasarkan faktor –

faktor tersebut sebuah *gelling agent* dipilih untuk formulasi yang berbeda (Mahalingam, Li, and Jasti 2007).

II. 11 Evaluasi Gel SLN

1. Pengukuran pH

Ion hidrogen merupakan jenis yang sangat umum dijumpai di sebagian besar reaksi kimia, pH merupakan kekuatan hidrogen yang digunakan untuk menjelaskan sifat asam basa dari sediaan. Pengukuran pH menjadi penting karena semua proses baik kimia/biologi/biokimia bergantung pada pH, pengukuran pH diperlukan dalam menentukan karakteristik bahan kimia dan perilaku dari suatu material. Kelarutan biomolekul atau bahan kimia dan kinetika reaksi kimia tergantung pada pH, untuk mengontrol dan mencegah bahan kimia terjadi reaksi yang tidak diinginkan dan terjadi reaksi yang menguntungkan maka dari itu kontrol pH penting untuk dilakukan. Untuk mengukur pH biasanya menggunakan kertas lakmus, kertas pH dan pH meter (Khan *et al.* 2017).

2. Pengukuran Viskositas

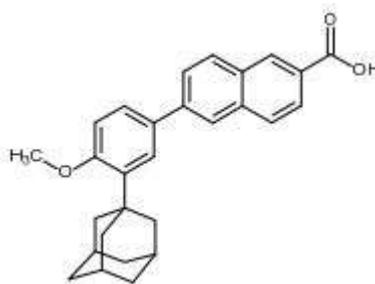
Viskositas merupakan parameter penting karena menunjukkan resistensi dan daya alir fluida. Dengan meningkatnya viskositas akan menurunkan daya alir dan meningkatkan resistensi dari fluida, banyak hal yang dapat mempengaruhi viskositas sediaan seperti metode preparasi, suhu, ukuran dan bentuk partikel, konsentrasi volume, nilai pH, laju geser, surfaktan, dan agregasi partikel (Bashirnezhad *et al.* 2016). Untuk mengukur viskositas dapat dilakukan dengan beberapa tipe alat yaitu *capillary viscometer*, *rotational viscometer*, *falling ball viscometer*, dan *oscillating viscometer* (Gupta 2014).

II. 12 Adapalen

Sejarah dari retinoid dimulai pada tahun 1909 dengan ditemukannya vitamin A pada ekstrak kuning telur. Golongan retinoid terdiri dari vitamin A (retinol), turunan alaminya (retinaldehyde, retinil eter), dan sejumlah besar turunan sintetisnya. Tretinoin merupakan retinoid pertama yang digunakan sebagai pengobatan jerawat dengan aplikasi topikal namun memiliki tingkat insiden efek samping yang tinggi, oleh karena itu perlu pengembangan retinoid untuk meningkatkan keamanan administrasi. Pada tahun 1996 *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui penggunaan adapalen sebagai retinoid untuk pengobatan jerawat karena memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan tretinoin (Rusu *et al.* 2020).

Adapalen merupakan generasi ketiga dari golongan retinoid, yang biasanya diformulasikan dalam sediaan topikal seperti gel dan krim sebagai pengobatan jerawat ringan sampai sedang dimana komedo, papula, dan pustula menonjol dari permukaan kulit. Adapalen bekerja dengan cara normalisasi terjadinya diferensiasi dari sel epitel folikel sehingga pembentukan mikro

komedo menurun. Adapalen diketahui memiliki kelarutan yang buruk terhadap air sehingga sering diformulasikan dengan propilenglikol atau fenoksietanol sebagai pelarut, namun penggunaan eksipien ini dapat menyebabkan iritasi kulit melalui interaksi dengan lapisan stratum korneum (Medina *et al.* 2019). Penggunaan nanopartikel dapat menjadi solusi untuk mengatasi iritasi dari adapalen tanpa mengurangi efek terapetiknya, jika dibandingkan dengan mikropartikel, nanopartikel sangat serbaguna sebagai pembawa sediaan topikal karena estetika formulasi ditingkatkan dan laju pelepasan obat dapat dimanipulasi secara efisien dalam sebuah cara yang terkontrol, apalagi nanopartikel telah diketahui mampu menargetkan folikel rambut yang bermanfaat untuk pengelolaan penyakit folikel seperti jerawat (Guo *et al.* 2014). Adapalen sangat lipofilik ($\log P = 8,11$), memiliki nilai $pK_a = 4,23$, memiliki titik leleh pada suhu $319 - 322^\circ\text{C}$, dan praktis tidak larut dalam air ($<4 \text{ ng mL}^{-1}$) (Kandekar *et al.* 2018).



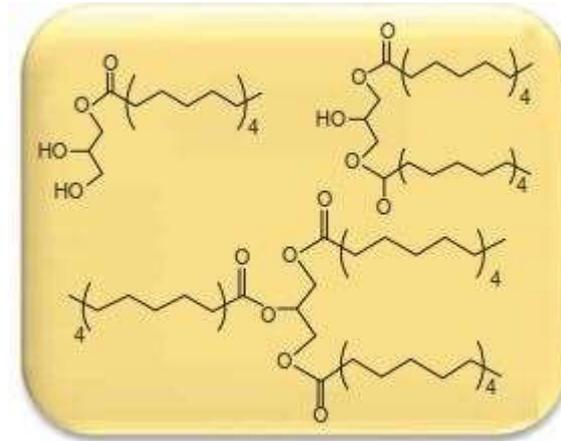
Gambar II.7: Struktur Adapalen

(Rusu *et al.* 2020)

II. 13 Lipid Padat dan Surfaktan

1. *Glyceryl Dibehenate*

Dalam pembuatan dispersi koloid seperti *Solid Lipid Microparticles* (SLM), *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) dan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) untuk penjerapan obat lipofilik Compritol 888 ATO lebih unggul dibandingkan dengan gliserida homogen dari segi kemampuan penjerapan obat karena sifatnya yang kompleks dan kurang sempurna sehingga meninggalkan lebih banyak ruang untuk memuat obat. Rantai asam behenat yang panjang dari Compritol 888 ATO dapat meningkatkan jebakan antarmolekul obat. Compritol 888 ATO memiliki titik leleh dengan rentang antara $69 - 74^\circ\text{C}$ dan memiliki nilai $HLB = 2$ (Aburahma and Badr-Eldin 2014).

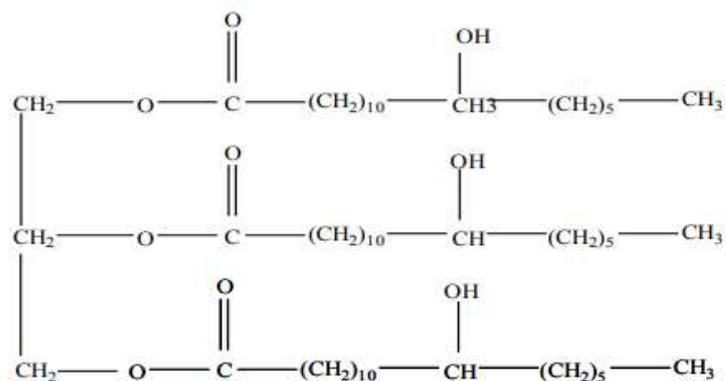


Gambar II.8: Glyceryl Dibehenate (Compritol 888 ATO) (Aburahma and Badr-Eldin 2014)

2. PEG-40 Hydrogenated Castor oil

Cremophore® RH 40 adalah polioksietilen dari turunan minyak jarak yang mengandung 70% komponen yang bersifat hidrofobik dengan HLB 14-16. Nama lain dari Cremophore® RH 40 yaitu PEG 40 *Hydrogenated castor oil*, *polyoxyethylene 40 castor oil*. Cremophore® RH 40 ini berwarna putih, berbentuk pasta setengah padat pada suhu 20°C. Larut dalam air, etanol dan kloroform. Cremophor RH 40® mengandung ester asam lemak dari polietilen glikol gliserol dan ester asam lemak dari polietilen glikol yang dapat membantu dalam meningkatkan kelarutan (Shah 2011)

Pada pembuatan SLN terjadi pengurangan ukuran partikel sehingga menyebabkan peningkatan gaya tarik antara partikel yang akan meningkatkan tegangan permukaan pada antarmuka, akhirnya menyebabkan ketidakstabilan fisik. Penggabungan Cremophor RH40 sebagai surfaktan dalam formulasi memberikan kekuatan tolakan antara nanopartikel dan menurunkan tegangan antarmuka yang ditunjukkan dengan nilai zeta potensial yang baik (Aljaeid and Hosny 2016)



Gambar II.9: PEG-40 Hydrogenated Castor oil (Cremophore RH 40®)

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan merupakan penelitian eksperimental menggunakan bahan aktif Adapalen. Tahap awal yang dilakukan meliputi pengumpulan bahan baku, uji pendahuluan yaitu uji kelarutan dari Adapalen, formulasi gel SLN Adapalen, karakterisasi SLN dan dilakukan pengolahan data *one way annova*.

Pada tahap pertama dilakukan pengumpulan bahan baku meliputi bahan aktif dan bahan tambahan/eksipien. Kemudian dilakukan skrining pendahuluan dengan mengecek kelengkapan data dan informasi dari bahan baku yang digunakan.

Tahap kedua dilakukan skrining lipid padat dan bahan aktif, dengan penambahan Adapalen kedalam lipid padat yang dileburkan pada suhu 70°C untuk uji kelarutan. Lipid padat merupakan lipid yang mampu melarutkan Adapalen sehingga dapat menghasilkan sifat transparan dan tidak ada pemisahan. Kemudian didiamkan pada suhu ruang (25°C) untuk uji solidifikasi.

Untuk tahap ketiga dilakukan uji kelarutan surfaktan terhadap kelarutan Adapalen. Surfaktan yang digunakan yaitu *PEG-40 Hydrogenated Castor oil* (Cremophore® RH40) dimana surfaktan tidak boleh melarutkan Adapalen.

Tahap selanjutnya dilakukan pembuatan SLN Adapalen dengan metode homogenisasi panas diikuti sonikasi *probe* dengan durasi, suhu, dan amplitude yang telah dioptimasi, rancangan formula SLN Adapalen menggunakan metode *design expert*. Kemudian dilakukan karakterisasi yang meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial dan efisiensi penjerapan. Selanjutnya dilakukan pembuatan gel SLN Adapalendan dan evaluasi gel SLN Adapalen yang meliputi pengujian pH, viskositas pada hari ke-0, 14, 21, 28, dan ke-60, dan pengukuran kadar gel serta dilakukan pengolahan data *one way annova*.