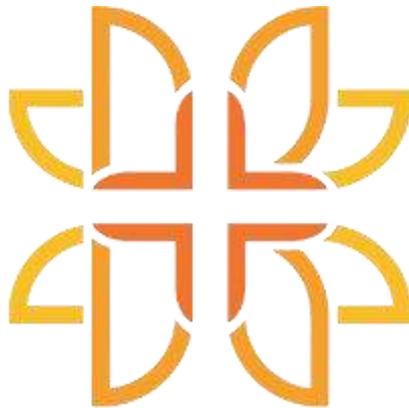


**Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)
Adapalene dengan Lipid Padat *Glyceryl Palmitostearat* dan Surfaktan *Lauryl
Glucoside***

Laporan Tugas Akhir

**Yona Vista Viana
191FF04020**



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

ABSTRAK

Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Adapalene dengan Lipid Padat *Glyceryl Palmitostearat* dan Surfaktan *Lauryl Glucoside*

Oleh :
Yona Vista Viana
191FF04020

Latar belakang: Jerawat merupakan penyakit kulit yang terjadi karena proliferasi dan diferensiasi abnormal dari keratinosit, peningkatan produksi sebum, dan inflamasi oleh bakteri *p. acne*. Adapalene merupakan golongan ketiga dari retinoid yang dapat digunakan sebagai obat antiinflamasi dengan efek samping ringan, serta dapat mengurangi resiko resistensi dari penggunaan antibiotik. SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*) merupakan generasi pertama dari sistem penghantaran obat nanopartikel dengan oklusifitas tinggi. Kemudian untuk memperbaiki viskositas dan agar obat dapat terdeposit dengan baik maka SLN tersebut diinkorporasikan ke dalam basis gel. **Tujuan:** melakukan formulasi dan evaluasi SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*) Adapalene dengan basis *Glyceryl Palmitostearat* sebagai lipid padat dan *Lauryl Glucoside* sebagai surfaktan. **Metode:** Homogenisasi panas dan sonikasi *probe*. **Hasil:** Karakterisasi SLN Adapalene memiliki ukuran partikel pada rentang 141.0-319.3 nm; indeks polidispersitas 0.28-0.65; zeta potensial -36.07 s.d. -48.87 mV; dan % *Efficiency Entrapment* 99.84-99.91%. Gel SLN Adapalene memiliki pH 5.81 s.d. 6.69; viskositas 467 s.d. 49133; dan % kadar 64.57-65.02%. **Kesimpulan:** Berdasarkan penelitian SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*) Adapalene dapat diformulasikan dengan basis *Glyceryl Palmitostearat* sebagai lipid padat dan *Lauryl Glucoside* sebagai surfaktan, hasil karakteristik yang dihasilkan pun baik dengan ukuran partikel < 500nm; indeks polidispersitas < 0.7; zeta potensial > -20 mV; dan % *Efficiency Entrapment* > 90%. Kemudian pada evaluasi diperoleh pH dan viskositas yang baik dan stabil selama penyimpanan dalam kurun waktu 60 hari.

Kata kunci: SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*) Adapalene, *Lauryl Glucoside*, *Glyceryl Palmitostearat*, Gel

ABSTRACT

Formulation and Evaluation of Adapalene Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Gel with Glyceryl Palmitostearate as Solid Lipids and Lauryl Glucoside as Surfactant

Created By:
Yona Vista Viana
191FF04020

Background: Acne is a skin disease that occurs due to proliferation and inflammation of the skin abnormal differentiation of keratinocytes, increased sebum production, inflammation by bacteria *p. acne*. Adapalene is the third group of retinoids that can be used as anti-inflammatory drugs with mild side effects, and can reduce the risk of resistance from the use of antibiotics. SLN (Solid Lipid Nanoparticle) is the first generation of nanoparticle drug delivery system with high occlusiveness. Then to improve the viscosity and so that the drug can be deposited properly, the SLN is incorporated into the gel base. **Objective:** To formulate and evaluate SLN (Solid Lipid Nanoparticle) Adapalene based on Glyceryl Palmitostearate as solid lipid and Lauryl Glucoside as surfactant. **Method:** Hot homogenization and probe sonication **Result:** Characterization of SLN Adapalene has a particle size 141.0 - 319.3 nm; polydispersity index 0.28 - 0.65; zeta potential -36.07 to -48.87 mV; and % Efficiency Entrapment 99.84-99.91%. Adapalene SLN gel has a pH 5.81 s.d. 6.69; viscosity 467 to 49133; and % value 64.57-65.02%. **Conclusion:** Based on SLN (Solid Lipid Nanoparticle) research, Adapalene can be formulated on the basis of Glyceryl Palmitostearate as a solid lipid and Lauryl Glucoside as a surfactant, the resulting characteristic results are also good with a particle size of <500nm; polydispersity index < 0.7; zeta potential >-20 mV; and % Efficiency Entrapment >90%. Then the evaluation obtained good and stable pH and viscosity during storage within a period of 60 days.

Keywords : SLN (Solid Lipid Nanoparticle) Adapalene, Lauryl Glucoside, Glyceryl Palmitostearat

LEMBAR PENGESAHAN

Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Adapalene dengan Lipid Padat *Glyceryl Palmitostearat* dan Surfaktan *Lauryl Glucoside*

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

**Yona Vista Viana
191FF04020**

Bandung, Agustus 2021

Pembimbing Utama,



(apt. Garnadi Jafar M. Si.)

NIDN. 0420058004

Menyetujui,

Pembimbing Serta,



(apt. Rahmat Santoso, M. Si., M. H. Kes.)

NIDN. 0403046401

KATA PENGANTAR



Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul **“Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Adapalene dengan Lipid Padat *Glyceryl Palmitostearat* dan Surfaktan *Lauryl Glucoside*”**. Penyusunan Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi di Universitas Bhakti Kencana Bandung. Penulis sangat menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak dimulai dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan Skripsi mungkin sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan karya tulis ini. Oleh karena itu pada kesempatan kali ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua dan adikku tercinta atas doa, semangat, dukungan, kasih sayang, perhatian baik moril maupun materil yang tidak ternilai bagi penulis sehingga penulis bisa menyelesaikan Skripsi ini;
2. Bapak apt. Garnadi Jafar, M.Si. selaku 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. Ibu Rahma Ziska, M.Si. selaku dosen wali, serta seluruh dosen dan staff di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana atas ilmu pengetahuan, wawasan, dan bantuan yang telah diberikan;
4. Sahabat-sahabat saya dan seluruh team nanopartikel yang telah membantu dan memberikan semangat selama penelitian;
5. Dan semua pihak yang telah membantu dan mendukung yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini belum sempurna. Oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan demi sempurnanya Skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga Skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membacanya dan khususnya untuk penulis sendiri.

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan dan manfaat penelitian.....	3
1.4 Hipotesis Penelitian	3
1.5 Tempat dan waktu Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Kulit.....	4
2.2 Jerawat	5
2.2.1 Definisi Jerawat.....	5
2.2.2 Patofisiologi Jerawat	6
2.3 Sistem Penghantaran Obat dalam Kulit.....	8
2.4 Nanoteknologi	9
2.5 Penetrasi Nanopartikel.....	10
2.6 <i>Solid Lipid Nanopartikel (SLN)</i>	11
2.6.1 Definisi.....	11
2.6.2 Tipe-tipe SLN	12
2.7 Formula Umum <i>Solid Lipid Nanopartikel (SLN)</i>	13
2.8 Metode Pembuatan <i>Solid Lipid Nanopartikel (SLN)</i>	15
2.9 Karakterisasi SLN.....	21
2.10 Gel	22
2.10.1 Definisi.....	22
2.10.2 Formula Umum	23
2.11 Evaluasi Gel Solid Lipid Nanopartikel (SLN).....	23

2.12	Adapalene	24
2.13	<i>Glyceryl palmitostearat</i>	25
2.14	<i>Lauryl Glucoside</i>	26
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN		27
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN		28
4.1	Alat	28
4.2	Bahan	28
4.3	Prosedur	28
4.3.1	Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan Baku	28
4.3.2	Uji Kelarutan Adapalene dan Solidifikasi Lipid	28
4.3.3	Uji Kelarutan Surfaktan	29
4.3.4	Formulasi Gel SLN Adapalene	29
4.3.5	Karakterisasi.....	30
4.3.6	Evaluasi Gel SLN Adapalene	31
BAB V. PEMBAHASAN		33
5.1	Penyiapan, Pengumpulan, dan Pemeriksaan Bahan Baku	33
5.2	Uji Pendahuluan.....	34
5.2.1.	Uji Kelarutan Adapalene dan Solidifikasi Lipid.....	34
5.2.2.	Uji Kelarutan Surfaktan	35
5.3	Formulasi SLN Adapalene	35
5.4	Karakterisasi SLN Adapalene.....	37
5.4.1.	Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas, Zeta Potensial.....	37
5.4.2.	<i>Efficiency Entrapment (%EE)</i>	39
5.5.	Formulasi Gel	40
5.6.	Evaluasi SLN Adapalene	41
5.6.1.	Pengukuran pH.....	41
5.6.2.	Viskositas	42
5.6.3.	Kadar Bahan Aktif	44
BAB VI. KESIMPULAN & SARAN.....		45
6.1	Kesimpulan	45
6.2	Saran	45
DAFTAR PUSTAKA.....		46
LAMPIRAN.....		51

DAFTAR TABEL

Tabel IV.1. Formulasi SLN Adapalene.....	29
Tabel IV. 2. Formula Basis Gel	30
Tabel V.1. Pemeriksaan Kualitatif Adapalene.....	33
Tabel V.2. Pemeriksaan Kualitatif Precirol® ATO5.....	33
Tabel V.3. Pemeriksaan Kualitatif Plantacare®.....	34
Tabel V.4. Uji Kelarutan Adapalene dan Solidifikasi Lipid Padat.....	34
Tabel V.5. Uji Kelarutan Surfaktan.....	35
Tabel V.6. Kadar Bahan Aktif.....	44

DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

Gambar II.1. Struktur Anatomi Kulit	4
Gambar II.2. Proses Terbentuk Jerawat	6
Gambar II.3. Jenis Jerawat.....	6
Gambar II.2. Tipe Bekas Jerawat	7
Gambar II. 3. Sistem Penghantaran Obat dalam Kulit	8
Gambar II.4. Struktur Sistem Nanopartikel a) SLN b) NLC.....	9
Gambar II.5. Penetrasi Nanopartikel	10
Gambar II.6. Struktur Umum SLN	11
Gambar II.9. a. <i>Drug-Enriched Shell Model</i> ; b. <i>Drug-Enriched Core Model</i> ; c. <i>Solid Solution Model</i>	12
Gambar II.10. Prosedur <i>Hot HPH</i> atau Homogenisasi Panas.....	16
Gambar II.11. Prosedur <i>Cold HPH</i> atau Homogenisasi Panas	17
Gambar II.12. Prosedur <i>Microemulsion Technique</i>	17
Gambar II.13. Prosedur <i>Solvent Diffusion</i>	18
Gambar II.14. Prosedur <i>Solvent Evaporation</i>	18
Gambar II.15. Prosedur <i>Solvent Injection</i>	19
Gambar II.16. Prosedur <i>Phase Inversion</i>	19
Gambar II.17. Prosedur <i>Ultra-Sonication</i>	20
Gambar II. 18. Prosedur <i>Membrane Contactor Technique</i>	20
Gambar II.19. Struktur Kimia Adapalene	24
Gambar II.20. Struktur <i>Glyceryl Palmitostearat</i>	25
Gambar II.21. Struktur <i>Lauryl Glucoside</i>	26
Gambar V. 1. Formulasi SLN Adapalene.....	36
Gambar V.2. Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas, Zeta Potesial	37
Gambar V.3. Nilai Signifikansi Ukuran Partikel menggunakan <i>One-way ANOVA</i>	38

Gambar V.4. Nilai Signifikansi Indeks Polidispersi menggunakan <i>One-way</i> ANOVA...	38
Gambar V.5. Nilai Signifikansi Zeta Potensial menggunakan <i>One-way</i> ANOVA.....	39
Gambar V.6. <i>Efficiency Entrapment</i> (%EE).....	40
Gambar V. 7. Pengukuran pH.....	41
Gambar V. 8. Nilai Signifikansi Pengukuran pH	42
Gambar V. 9. Pengukuran Viskositas.....	43
Gambar V. 10. Nilai Signifikansi Pengukuran pH	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Format Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	51
Lampiran 2: Format Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di Media Online	52
Lampiran 3 <i>Certificate of Analysis</i> Adapalene	53
Lampiran 4 <i>Certificate of Analysis</i> Precirol® ATO5	54
Lampiran 5 Karakterisasi SLN Adapalene.....	54
Lampiran 6 Kurva Kalibrasi Tetrahidrofur-Metanol	55
Lampiran 7 Kelarutan dalam Lipid Padat.....	56
Lampiran 8 Kelarutan dalam Surfaktan.....	56
Lampiran 9 % <i>Efficiency Entrapment</i>.....	57
Lampiran 10 Pengukuran pH.....	57
Lampiran 11 Pengukuran Viskositas.....	58
Lampiran 12 Pengukuran Kadar Adapalene dalam Gel SLN	58
Lampiran 13 Dokumentasi Penelitian	59

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	NAMA
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticle</i>
ADA	<i>Adapalene</i>
PPA	Precirol® ATO5-Plantacare®-Adapalene
EE	<i>Efficiency Entrapment</i>
PDI	<i>Polidispersity Index</i>
ZP	<i>Zeta Potensial</i>
CoA	<i>Certificate of Analysis</i>
pH	<i>Power of Hydrogen</i>
HOPE	<i>Handbook of Pharmaceutical Excipient</i>
UV-Vis	<i>UltraViolet-Visible</i>
LDS	<i>Light Dynamic Scattering</i>

LAMBANG	NAMA
%	persen
≥	lebih dari sama dengan
°C	derajat Celcius
±	kurang lebih
<	kurang dari
>	Lebih dari

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jerawat merupakan penyakit kulit yang banyak terjadi pada 85% remaja, tetapi dapat juga terjadi pada usia dewasa (Zaenglein et al., 2016). Prevalensi jerawat di Asia Tenggara adalah 40-80%, dan menurut catatan dermatologi kosmetik Indonesia, kasus ini terus meningkat sekitar 60% pada tahun 2006, 80% pada tahun 2007, dan 90% pada tahun 2009 (Melnik, 2017).

Patofisiologi jerawat terdiri dari empat mekanisme kerja utama yaitu terjadi proliferasi dan diferensiasi abnormal dari keratinosit, peningkatan produksi sebum, hiperproliferasi dari *Propionibacterium acnes*, dan respon inflamasi disebabkan oleh antigen bakteri dan sitokin. Selain itu penyebab lain terjadinya jerawat adalah karena hormon baik genetik atau nongenetik (Irby et al., 2008), (Zaenglein et al., 2016).

Pada umumnya pengobatan lini pertama untuk jerawat dengan inflamasi ringan sampai sedang adalah dengan terapi topikal menggunakan retinoid, *benzoyl peroxide*, asam salisilat, dan antibiotik topikal (eritromisin, klindamisin, natrium sulfasetamida) (Gupta et al., 2020). Resiko resistensi yang tinggi menyebabkan antibiotik tidak boleh digunakan sebagai terapi tunggal melainkan dikombinasikan dengan agen lain. Begitu pula pada penggunaan terapi topikal seperti contohnya retinoid memiliki efek samping iritasi kulit dan dermatitis (Andrea L. Zaenglein, 2018).

Adapalene merupakan turunan asam retinoat yang stabil dengan farmakologi retinoid yang poten mengendalikan proliferasi dan diferensiasi sel. Aktivitas retinoid Adapalene pada proliferasi sel dan diferensiasi diperantarai oleh asam retinoat protein pengikat reseptor (RAR) dan trans aktivasi gen. Efek komedolitik yang kuat secara in vivo diamati setelah pemberian topikal pada hewan uji. Selain itu Adapalene juga memiliki aktivitas antiinflamasi yang lebih signifikan dibandingkan dengan retinoid alami, tretinoin dan isotretinoin (Rusu et al., 2020).

Struktur kimia Adapalene lebih stabil terhadap cahaya dibandingkan dengan tretinoin. dalam studi in vitro tentang Adapalene dan tretinoin terbukti bahwa 95% dari tretinoin terdegradasi dalam waktu 24 jam dengan adanya sinar matahari dan *benzoyl peroxide*, sedangkan Adapalene pada masih stabil bahkan setelah diuji selama 72 jam (Czernielewski et al., 2001), (Irby et al., 2008). Berdasarkan sifat fisikokimianya, Adapalene praktis tidak larut dalam air hal ini dapat dilihat dari nilai Log P = 8.04 yang artinya bersifat lipofilik.

Kemudian diketahui bobot molekulnya = 412.52 g/mol, titik didih = 606.3°C pada 760 mmHg, kemudian pKa = 4.23. Bentuk dari Adapalene sendiri yaitu kristalin, ditandai dengan titik lebur yang mencapai 319-322°C (Rusu et al., 2020). Selain dari beberapa sifat yang disebutkan tadi, berdasarkan struktur kimianya, Adapalene mudah teroksidasi oleh udara, kemudian juga bersifat hidrofobik sehingga mudah terdegradasi melalui jalur hidrolisis (Mendes et al., 2019). Berdasarkan beberapa kelemahan dari Adapalene menyebabkan bahan ini sangat sulit di formulasi, oleh karena itu sistem penghantaran nanopartikel dipilih untuk meminimalisir resiko-resiko tersebut.

Penerapan sistem penghantaran obat nanopartikel baru sedang banyak digunakan karena memiliki banyak keunggulan dibandingkan dengan formulasi konvensional dan sistem penghantaran obat lainnya. Keuntungan dari sistem pengiriman nanopartikel termasuk toksisitas rendah, mudah mengikat dan bioavailabilitas ditingkatkan senyawa lipofilik, pencegahan degradasi molekul sensitif terhadap bahan kimia, cahaya, kelembaban dan oksidasi, pelepasan obat berkelanjutan dan efek samping minimal. Salah satu sistem nanopartikel yang banyak digunakan adalah SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*). (Butani dkk. 2016).

Dibandingkan dengan formulasi konvensional, SLN Adapalene diharapkan dapat meningkatkan efektifitas dan efikasi obat (Ingh et al., 2010). Selain itu, SLN memiliki sifat oklusif dengan membentuk lapisan film utuh pada permukaan kulit saat diaplikasikan, sehingga mencegah kehilangan air secara transdermal (Bagde et al., 2019). Kemudian, pemilihan basis gel sendiri didasarkan pada sifat pelepasan obatnya yang relatif baik dibandingkan krim dan salep (Bhing et al., 2017). Oleh karena itu dilakukanlah penelitian terkait pembuatan gel Adapalene dengan sistem nanopartikel SLN dengan menggunakan *Glyceryl Palmitostearat* sebagai lipid padat dan *Lauryl Glucoside* sebagai surfaktan.

1.2 Rumusan Masalah

- Apakah Adapalene dapat diformulasikan dengan basis *Glyceryl Palmitostearat* sebagai lipid padat dan *Lauryl Glucoside* sebagai surfaktan?
- Apakah SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*) Adapalene *Glyceryl Palmitostearat* sebagai lipid padat dan *Lauryl Glucoside* sebagai surfaktan memiliki karakterisasi yang baik?
- Bagaimana stabilitas fisik dari SLN Adapalene?

1.3 Tujuan dan manfaat penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah melakukan formulasi dan evaluasi SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*) Adapalene dengan basis *Glyceryl Palmitostearat* sebagai lipid padat dan *Lauryl Glucoside* sebagai surfaktan

1.4 Hipotesis Penelitian

- Adapalene dapat diformulasikan dengan basis *Glyceryl Palmitostearat* sebagai lipid padat dan *Lauryl Glucoside* sebagai surfaktan
- SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*) Adapalene *Glyceryl Palmitostearat* sebagai lipid padat dan *Lauryl Glucoside* sebagai surfaktan memiliki karakterisasi yang baik?
- Stabilitas fisik dari SLN Adapalene dapat dikatakan baik selama penyimpanan

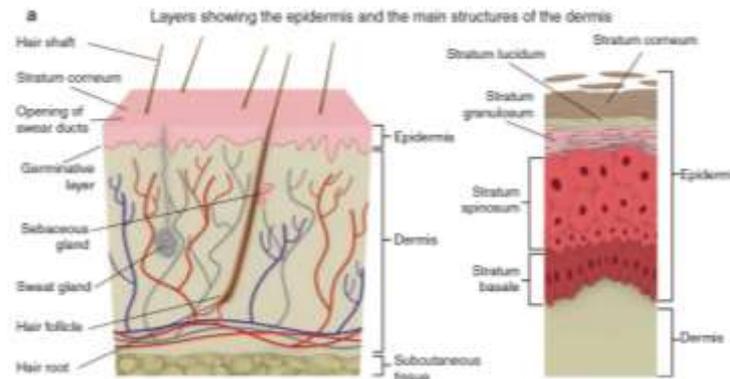
1.5 Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Nanoteknologi Universitas Bhakti Kencana Bandung, yang berlokasi di Jalan Soekarno Hatta No. 754 Bandung.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit atau yang biasa disebut sebagai integumen merupakan organ tubuh yang paling mudah dijangkau dan merupakan organ terbesar dengan luas permukaan 1.5 – 2.0 m². Sebanyak 16% dari massa tubuh rata-rata manusia didominasi oleh kulit. Fungsi utama dari kulit adalah untuk memberikan perlindungan tubuh dari pengaruh lingkungan luar (Frederic H. Martini, Nath, 2018).



Gambar II.1. Struktur Anatomi Kulit

Sumber: (Ginat, 2018)

Sistem integumen memiliki dua bagian utama, di antaranya membran atau kulit, dan struktur aksesoris. Membran kulit memiliki dua komponen: epidermis dan dermis (area di bawah jaringan ikat). Struktur aksesoris meliputi rambut dan folikel rambut, eksokrin kelenjar, dan kuku (Frederic H. Martini, Nath, 2018). Berdasarkan lapisannya sistem integumen dibagi menjadi tiga bagian, yaitu lapisan terluar, yang berisi epidermis (*Stratum Corneum*, *Stratum Lusidum*, *Stratum Granulosum*, *Stratum Spinosum*, *Stratum Malphigi/Basalis*); lapisan tengah terdiri dari dermis (Lapisan Papilla, Lapisan Retikulosa); dan lapisan paling dalam adalah hypodermis (Alkilani et al., 2015).

Epidermis merupakan epitel skuamosa berlapis yang berfungsi memberikan perlindungan fisik untuk dermis, mencegah kehilangan air berlebih, dan membantu menjaga dari mikroorganisme yang berasal dari luar tubuh. Seperti semua epitel, epidermis bersifat avaskuler karena memang tidak terdapat pembuluh darah lokal, sehingga sel epidermis bergantung pada difusi nutrisi dan oksigen dari kapiler di dalam dermis (Frederic H. Martini, Nath, 2018). Sebagian besar dari epidermis terdiri dari keratinosit, yang merupakan protein berserat kuat sebagai komponen struktural dasar dari rambut dan kuku. Epidermis juga mengandung melanosit, yang menghasilkan melanin, Sel Langerhans, yang terlibat dalam respon imun, dan Sel Merkel terlibat dalam sensasi sentuhan (Ginat, 2018).

Dermis terdiri dari dua lapisan, yaitu retikuler dan lapisan papiler (Ginat, 2018). Batas dermis sukar ditentukan karena menyatu dengan lapisan subkutan (hipodermis) ketebalannya antara 0,5-3 mm dan dibentuk dari komponen jaringan pengikat. Terdiri dari bulu, kelenjar minyak, kelenjar lendir, dan kelenjar keringat. Dermis bersifat ulet dan elastis yang berguna sebagai pelindung. Dermis terdiri atas serat-serat kolagen, serabut elatis, dan serabut retikulin.

Fungsi umum dari sistem integumen, yaitu memberikan perlindungan jaringan dan organ di bawahnya terhadap benturan, abrasi, kehilangan cairan, dan pengaruh dari bahan kimia. Selain itu, ekskresi garam, air, dan limbah organik dilakukan oleh kelenjar. Kemudian sistem integumen juga memiliki fungsi sebagai pengatur dan pemeliharaan suhu tubuh normal melalui pendinginan secara evaporasi sesuai kebutuhan.

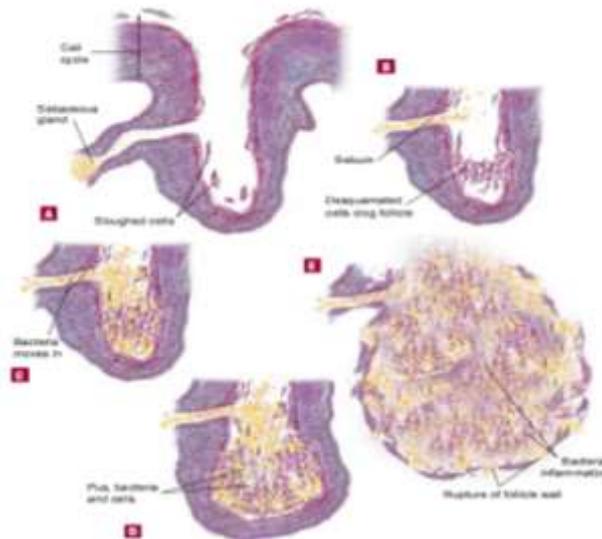
Produksi melanin, berfungsi untuk yang melindungi jaringan di bawahnya dari paparan radiasi ultraviolet (UV). Produksi keratin, berfungsi melindungi dari abrasi dan penguapan air yang berlebihan. Sintesis vitamin D₃, steroid yang diubah menjadi kalsitriol, yaitu hormon yang penting untuk metabolisme ion kalsium normal. Sistem integumen digunakan juga sebagai tempat penyimpanan lipid di sel adiposa yang ada di dermis dan jaringan di lapisan subkutan. Kulit dapat pula mendeteksi sentuhan, tekanan, nyeri, getaran, dan suhu rangsangan, dan menyalurkan informasi tersebut ke sistem saraf. Koordinasi respon imun terhadap patogen dan kanker di kulit (Frederic H. Martini, Nath, 2018).

2.2 Jerawat

2.2.1 Definisi Jerawat

Acne vulgaris atau yang lebih umum dikenal dengan jerawat merupakan kelainan inflamasi kronis pada kulit dengan patogenesis kompleks. Jerawat 85% dialami oleh remaja, tetapi tidak menutup kemungkinan juga untuk orang dewasa dapat mengalaminya (Zaenglein et al., 2016). Jerawat tidak hanya muncul di wajah dapat juga muncul di dada, lengan atas, dan punggung. Patofisiologi melibatkan perubahan keratinisasi dalam unit pilosebacea yang menghasilkan komedo, peningkatan produksi sebum, proliferasi dari *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), dan produksi dari peradangan *perifollicular*.

2.2.2 Patofisiologi Jerawat



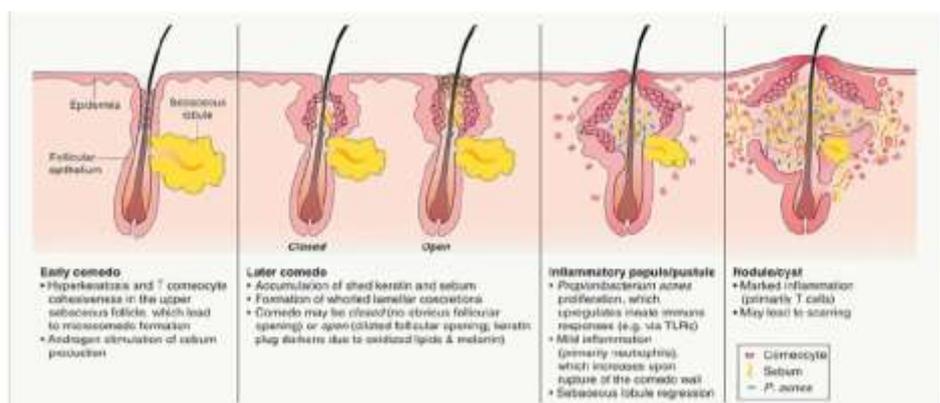
Gambar II.2. Proses Terbentuk Jerawat

Sumber: (Leslie Baumann, 2009)

Peradangan praklinis awal pada jerawat bertahan sepanjang siklus hidup lesi jerawat itu sendiri, di mulai dari mikro-komedo hingga komedo tertutup lesi inflamasi dan akhirnya menjadi *Post Inflammatory Erythema* (PIE), *Post Inflammatory Hyperpigmentation* (PIH), dan jaringan parut. PIE adalah biasanya lebih banyak terjadi pada individu dengan kulit cerah dan PIH lebih khas pada individu dengan kulit gelap (Connolly et al., 2017).

Ada beberapa faktor yang berperan penting dalam patofisiologi jerawat, yaitu hiperseборе dan disebore, perubahan keratinisasi duktus pilosebacea, *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) dan peradangan. Hormon utama yang bertanggung jawab untuk perkembangan jerawat termasuk androgen, insulin, IGF-1 (Xin et al., 2019).

2.2.3 Klasifikasi Jerawat



Gambar II.3. Jenis Jerawat

Sumber: (Latter et al., 2019)

Ada beberapa klasifikasi jerawat jika dilihat dari jenis lesinya, yaitu Aspek lesi jerawat (Palareti et al., 2016):

1. *Closed Comedos*

Closed Comedos atau komedo tertutup ditandai dengan morfologi yang berbentuk seperti huruf v terbalik, digambarkan oleh dua struktur hipoekogenik, dengan infundibulum yang diperbesar secara bervariasi di bagian atas lesi, (diameter infundibular: mean = 173 μm , SD + 91 μm ; mean diameter kedalaman 1mm 668 μm , SD + 372 μm). Area hiperekogenik sering ditemukan di antara dua batas hipoekogenik, yang berhubungan dengan pembesaran kelenjar sebaceous yang diisi dengan bahan sebaceous.

2. *Open Comedos*

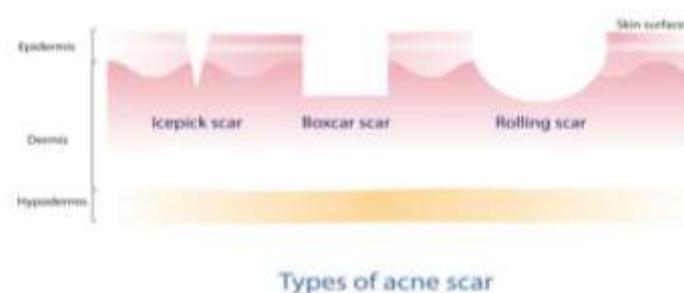
Open Comedos atau komedo terbuka ditandai oleh struktur hipoekogenik yang berbentuk persegi panjang di batasnya, dengan sumbat hiperintens yang besar dan tebal di bagian atas infundibulum, (diameter infundibular: rata-rata = 472 μm , SD + 207 μm ; rata-rata kedalaman 1 mm 643 μm , SD + 322 μm). Sinyal vaskular di inti lesi dan pola vaskular yang normal atau meningkat pada kulit di sekitar lesi.

3. Papula

Papula muncul sebagai lesi berbentuk kubah dengan komponen superfisial ekskoriiasi atau utuh (diameter infundibular: mean = 317 μm , SD + 217 μm ; mean diameter 1mm: 730 μm , SD + 408 μm). Jaringan vaskular kuat baik di sekitar dermis dan di dekat inti lesi.

4. Pustula

Pustula muncul sebagai lesi berbentuk kubah dengan beberapa rongga oval sentral yang mengandung bahan yang sangat intens di dalam epidermis dan dermis (diameter infundibular: rata-rata = 523 μm , SD + 428 μm ; diameter kedalaman 1 mm berarti 1105 μm , SD + 612 μm). Jaringan vaskular menonjol di dermis yang berdekatan dengan lesi. Aliran vaskular yang direkonstruksi seringkali sangat dekat dengan inti dermal pustula.



Gambar II.2. Tipe Bekas Jerawat

Sumber: (Goodarzi et al., 2020)

Bekas jerawat dibagi menjadi tiga kelompok utama, klasifikasinya dilihat berdasarkan tingkat kedalaman, lebar, dan bentuk fisik dari bekas jerawat itu sendiri, adapun pembagiannya, yaitu (Goodarzi et al., 2020):

1. *Rolling Acne Scars*

Bekas jerawat jenis ini bentuknya menggulung di kulit menyerupai potongan dari dermis ke jaringan subkutan, lebarnya 4 -5 mm. Lapisan fibrosa abnormal dari lapisan dermal ke lapisan subkutan menghasilkan bayangan pada permukaan kulit yang sehat. Cara menghilangkan jenis luka ini adalah dengan melakukan perawatan untuk memperbaiki lapisan subkutan.

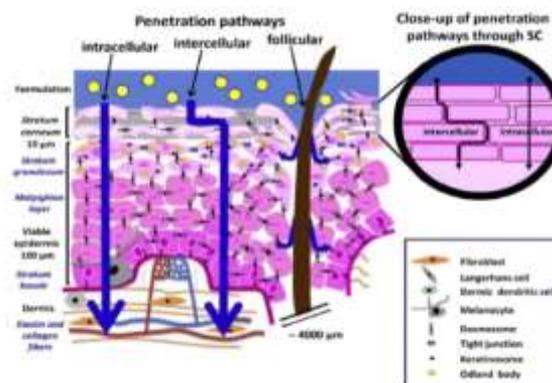
2. *Boxcar Scars*

Bekas luka ini berbentuk bulat hingga persegi panjang dengan tepi vertikal berbatas tajam, mirip dengan bekas luka *varicella*. Bekas luka ini lebih lebar di permukaan daripada jenis *icepick* dan tidak meruncing ke satu titik di lapisan dalam. Jenis bekas luka yang dangkal ke dalamnya sekitar 0,1 - 0,5 mm dan untuk yang dalam > 0,5 mm dan biasanya memiliki diameter sekitar 1,5 - 4 mm. Bekas luka ini mungkin perlu dihilangkan jika diameternya lebih dari 3 mm, tetapi jika tidak terlihat dapat diobati dengan terapi laser fraksionasi.

3. *Icepick Scars*

Bekas luka ini berbentuk cekungan silinder berukuran <2 mm yang terjadi di infundibulum, dan akan meluas secara vertikal ke lapisan dermis dalam atau lapisan subkutan. Jenis bekas luka ini biasanya dikenali dengan bukaan permukaan yang lebih lebar, oleh karena itu terapi AFL pun tidak cukup untuk menghilangkan bekas luka jerawat jenis ini.

2.3 Sistem Penghantaran Obat dalam Kulit



Gambar II. 3. Sistem Penghantaran Obat dalam Kulit

Sumber: (Sala et al., 2018)

Stratum corneum merupakan bagian yang bertindak sebagai barrier yang melindungi kulit dari penetrasi zat asing. Selain itu juga bertindak sebagai bagian yang membatasi sistem transport obat dalam kulit. Proses deskuamasi atau pembaruan kulit terjadi dalam 14 hari pada orang sehat (Sala et al., 2018). Pada sistem penghantaran obat melalui kulit ada beberapa syarat yang harus terpenuhi di antaranya, ukuran partikel < 500 Da, Log P yang ideal adalah sekitar 4-8 atau bisa juga sama dengan kulit yaitu sekitar 1-3, pH sediaan sekitar 5.4 - 5.9 sesuai dengan pH kulit, tujuannya agar terhindar dari iritasi kulit (Iqbal et al., 2018). Sistem penghantaran obat melalui kulit terbagi atas tiga rute, yaitu intraseluler (transeluler), interseluler (*paracellular*) dan *appendageal routes (Shunt routes)* (Sala et al., 2018).

1. Rute Intraseluler

Rute ini terjadi pada korneosit yang terkeratinisasi memungkinkan pengangkutan zat terlarut hidrofilik atau polar. Molekul obat berpartisipasi ke dalam korneosit di *stratum corneum* lalu berdifusi (Alkilani et al., 2015).

2. Rute Interseluler

Rute transportasi melalui ruang antar seluler memungkinkan difusi zat terlarut lipofilik atau non-polar melalui matriks lipid kontinu. Molekul obat akan berpartisipasi ke dalam lapisan lipid lalu berdifusi melalui celah-celah “*brick wall*” (Alkilani et al., 2015).

3. *Shunt Routes* /Transappendageal

Rambut memiliki gerakan alami yang mendorong partikel ke arah dalam folikel yang nantinya dapat membentuk semacam reservoir, selanjutnya dibersihkan oleh sebum. Tetapi, ada hal penting yang harus diperhatikan bahwa ketika folikel tersumbat dengan sebum atau rambut tanpa selubung, absorpsi sistemik dapat terjadi, terutama untuk partikel yang sangat kecil. Rute ini akan sesuai untuk sediaan dengan berat molekul tinggi yang dapat berdifusi perlahan melalui kulit. Selain itu ada penelitian yang menyebutkan bahwa nanopartikel dengan ukuran sekitar 600 nm menunjukkan penetrasi tertinggi melalui folikel rambut setelah pijat kulit (Sala et al., 2018).

2.4 Nanoteknologi



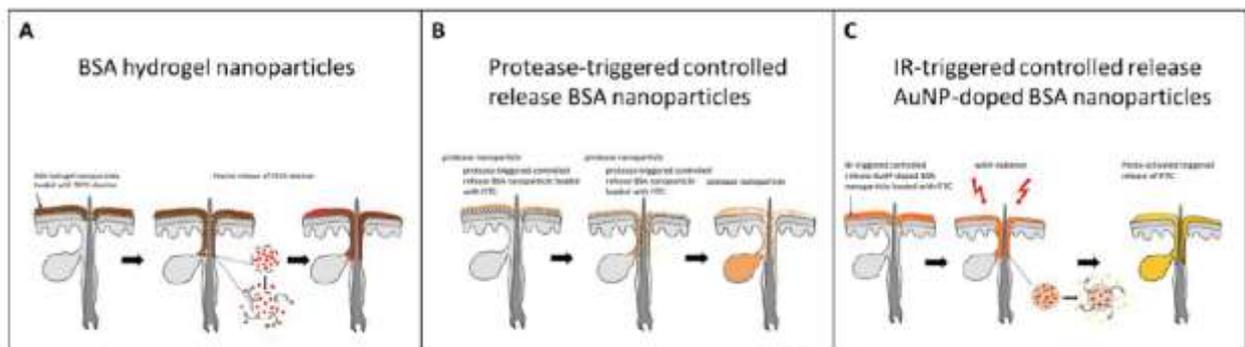
Gambar II.4. Struktur Nanopartikel a) SLN b) NLC

Sumber: (Latter et al., 2019)

Nanoteknologi merupakan teknologi ternanofikasi dengan ukuran partikel di bawah 1 μm , yang digunakan dengan tujuan untuk perbaikan molekul, misalnya, peningkatan penetrasi, *sustained release*, memperbaiki kelarutan (kelarutan hidrofobik molekul dalam *nanocarrier lipid*), mengurangi efek samping (iritasi), dan penargetan (lokalisasi di, misalnya, epidermis, mengurangi penyerapan sistemik) (Dragicevic & Maibach, 2016).

Nanopartikel banyak digunakan karena biokompatibilitas lipid yang dapat digunakan sebagai pembawa untuk obat-obatan yang sulit larut. Nanopartikel terdiri *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) sebagai generasi pertama dan *Nanostructure Lipid Carriers* (NLC) sebagai generasi kedua. Penggunaan nanoteknologi jenis ini lebih condong kepada aplikasi topikal (khusus kulit) baik untuk tujuan farmasi dan kosmetik. Sistem nanopartikel lipid ini terdiri dari lipid fisiologis dan biodegradable yang cocok untuk penggabungan lipofilik dan hidrofilik molekul dalam matriks lipid. Adapun manfaat lain dari pengaplikasian nanoteknologi adalah, toksisitas dapat diabaikan, mudah untuk digabungkan dan berguna untuk meningkatkan ketersediaan hayati lipofilik senyawa, mencegah degradasi molekul yang sensitif terhadap bahan kimia, cahaya, kelembaban dan oksidasi, pelepasan obat yang berkelanjutan dan efek samping minimum dari molekul obat yang dienkapsulasi (Butani et al., 2016).

2.5 Penetrasi Nanopartikel



Gambar II.5. Penetrasi Nanopartikel

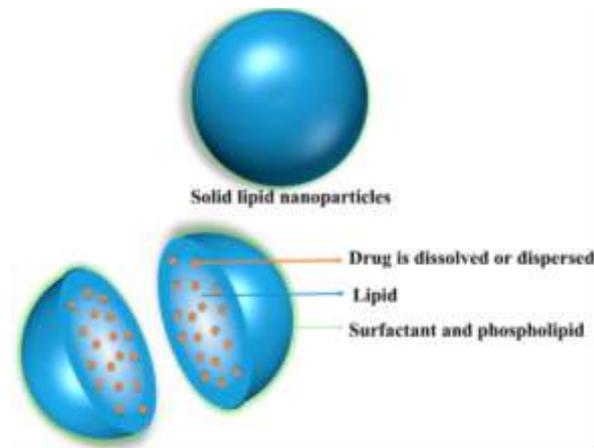
Sumber: (Patzelt et al., 2017)

Sejumlah pendekatan dilakukan untuk meningkatkan penetrasi obat ke seluruh kulit, termasuk dengan teknik kimiawi dan fisik seperti ultrasound, frekuensi radio, iontophoresis, magnetoforesis, elektroporasi, dan *mikroneedles*. Terlepas dari kelebihanannya, pendekatan jenis ini dibatasi oleh toksisitas dan kurangnya kelayakan terapeutik. Telah dibuktikan dalam beberapa penelitian terkait sistem penghantaran nanopartikel, bahwa sejumlah molekul obat secara dominan menembus kulit dengan melewati lapisan tanduk khususnya menggunakan

jalur antarsel antara *corneocytes*. Ukuran molekul yang bervariasi termasuk nanokarrier dapat menembus ke dalam kulit melalui jalur penetrasi yang berbeda. Sejumlah penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa rute transappendageal adalah jalur penetrasi yang efektif untuk zat yang dioleskan secara topikal. Oleh karena itu, rute transappendageal tampaknya menjadi salah satu jalur paling penting dalam permeasi kulit. Sejumlah laporan juga menunjukkan bahwa folikel rambut juga dapat bertindak sebagai jalur, sehingga meningkatkan penetrasi dan penyerapan zat yang dioleskan secara topikal. Folikel rambut dapat berfungsi sebagai pusat pembentukan depot, sehingga melipat gandakan kemampuan penyimpanan stratum korneum (Sharma et al., 2017).

2.6 *Solid Lipid Nanopartikel (SLN)*

2.6.1 Definisi



Gambar II.6. Struktur Umum SLN

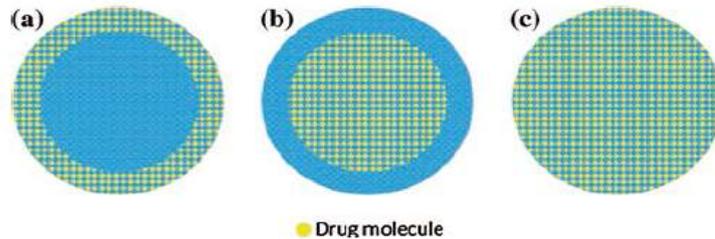
Sumber: (Mishra et al., 2018)

Solid Lipid Nanopartikel (SLN) merupakan sistem penghantaran obat diformulasikan menggunakan lipid padat termasuk gliserida dengan titik leleh tinggi atau wax yang menggantikan lipid cair yang biasa digunakan dalam pembuatan emulsi (Üner et al., 2014). Ukuran partikel rata-rata dari SLN adalah sekitar 50 – 1000 nm berupa matriks lipid yang terdispersi dalam air atau larutan surfaktan dan terdiri dari inti hidrofobik padat yang memiliki lapisan tunggal fosfolipid (Shah, 2017).

SLN akhir-akhir ini banyak digunakan karena memiliki banyak manfaat dibandingkan dengan pemberian obat secara konvensional, seperti iritasi rendah, penetrasi, dan stabilitas yang lebih baik (Gupta et al., 2020). Selain itu SLN juga sangat mudah diinkorporasikan, dapat meningkatkan bioavailabilitas senyawa lipofilik, mencegah degradasi molekul yang sensitif terhadap bahan kimia, cahaya, kelembaban, dan oksidasi, pelepasan obat yang

terkontrol, serta efek samping minimum dari molekul obat yang dienkapsulasi (Bagde et al., 2019).

2.6.2 Tipe-tipe SLN



Gambar II.9. a. *Drug-Enriched Shell Model*; b. *Drug-Enriched Core Model*; c. *Solid Solution Model*

Sumber: (Shah, Rohan, Daniel Eldridge, Enzo Palombo, 2009)

SLN memiliki tiga morfologi yang berbeda, berdasarkan tempat inkorporasi dengan molekul obat, di antaranya (Shah, Rohan, Daniel Eldridge, Enzo Palombo, 2009):

a) Drug-Enriched Shell Model

Struktur seperti ini diperoleh ketika tetesan cairan panas mendingin dengan cepat untuk membentuk nanopartikel lipid sebagai hasil dari pemisahan fasa. Morfologi jenis ini dapat dijelaskan dengan mekanisme presipitasi lipid yang terjadi selama produksi dan dengan partisi ulang obat yang terjadi selama tahap pendinginan. Setelah homogenisasi panas, setiap tetesan merupakan campuran lipid dan obat yang meleleh. Pendinginan cepat mempercepat pengendapan lipid di inti dengan peningkatan bersamaan dalam konsentrasi obat di lipid cair luar. Pendinginan lengkap menyebabkan pengendapan *Drug-Enriched Shell*. Model struktural ini cocok untuk penggabungan obat yang tujuan penggunaannya untuk efek yang cepat. Pelepasan yang cepat seperti itu sangat diinginkan untuk formulasi SLN dermatologis yang membutuhkan peningkatan penetrasi obat, selain efek oklusif dari SLN. Kelarutan obat dalam campuran surfaktan-air pada suhu tinggi merupakan faktor lain yang dapat mempengaruhi pengendapan obat. Selama Proses homogenisasi panas, sebagian obat keluar dari inti lipid karena peningkatan kelarutannya dalam larutan surfaktan. Namun, kelarutan obat dalam larutan surfaktan menurun saat dispersi didinginkan.

b) Drug-Enriched Core Model

Model jenis ini dapat diperoleh jika mekanisme rekristalisasi berlawanan dengan yang dijelaskan untuk model kulit yang diperkaya obat. menunjukkan representasi skematis dari model *Drug-Enriched Core*. Morfologi ini diperoleh jika obat memiliki kecenderungan

untuk mengkristal sebelum lipid. Obat ini 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 ke rekristalisasi lipid yang membentuk membran di sekitar inti yang diperkaya obat yang sudah mengkristal. Model struktural ini cocok untuk obat-obatan yang membutuhkan pelepasan berkepanjangan selama periode waktu tertentu, diatur oleh hukum difusi Fick

c) Solid Solution Model

Model *Solid Solution*, juga disebut sebagai model matriks homogen, diperoleh ketika obat tersebar secara homogen di dalam matriks lipid dalam molekul atau kelompok amorf. Model ini biasanya dijelaskan untuk nanopartikel lipid yang dibuat dengan teknik homogenisasi dingin, atau bila obat-obatan yang sangat lipofilik digabungkan sehingga teknik homogenisasi panas dapat digunakan tanpa menggunakan surfaktan atau molekul pelarut obat. Jika teknik homogenisasi dingin digunakan, obat terlarut didispersikan dalam lemak. Ketika mengalami homogenisasi tekanan tinggi, agitasi mekanis mengarah pada pembentukan nanopartikel lipid dengan matriks homogen. Hasil serupa diperoleh ketika tetesan lipid dihasilkan oleh homogenisasi panas teknik didinginkan dengan cepat; tetesan cenderung mengkristal dan ada tidak ada pemisahan fase antara obat dan lipid. Model tersebut cocok untuk penggabungan obat yang menunjukkan pelepasan partikel dalam waktu lama.

2.7 Formula Umum *Solid Lipid Nanopartikel* (SLN)

a) Lipid Padat

Karakteristik komponen lipid, termasuk struktur, hidrofobisitas dan modifikasi kristal, merupakan elemen penting dalam produksi nanopartikel lipid. Mempertimbangkan bahwa lipid, yang membentuk kisi kristal yang sangat teratur, meningkatkan pengeluaran obat, lipid dengan struktur kompleks yang mengandung rantai asam lemak dengan panjang berbeda dapat dianggap sebagai pilihan yang baik untuk mencapai kualitas yang lebih tinggi, meningkatkan stabilitas jangka panjang, dan pemuatan yang lebih tinggi. kapasitas dan efisiensi enkapsulasi. Secara umum, untuk mengurangi ukuran rata-rata partikel (yang meningkat dengan rantai samping asam lemak panjang), kombinasi asam lemak rantai panjang dan pendek digunakan dalam formulasi nanopartikel lipid. Beberapa golongan lipid yang biasa digunakan, di antaranya (Sánchez-López et al., 2017):

- *Triglycerides* (trilaurin, tricapriloin, tristearin, tripalmitin);
- *Capric/caprylic triglycerides* (Mygliol[®]), propylene glycol
- *Dicaprylocaprinate* (Labrafac[®]);
- *Diglycerides* (dipalmitin, distearine);
- *Monoglycerides* (*glyceril monostearate* [Myvapex 600[®]], *glyceryl palmitostearate* [Precirol[®]ATO]);
- *Aliphatic alcohols* (*cetylic alcohol*, *stearyl alcohol*);
- *Fatty acids of C10-C12 chains* (*decanoic acid*, *linoleic acid*);
- *Polyalcohol esters thereof, cholesterol dan esters thereof* (*cholesteryl hemisuccinate*, *cholesteryl butyrate*, dan *cholesteryl palmitate*).

b) Surfaktan

Surfaktan diperlukan untuk memastikan stabilitas langsung dan jangka panjang nanopartikel lipid (SLN dan NLC) dalam dispersi air dengan cara ditempatkan di antara fase lipid dan air (Sánchez-López et al., 2017). Surfaktan secara luas dapat dikategorikan menjadi tiga kelas berdasarkan muatannya: ionik, non-ionik, dan amfoter. Surfaktan sendiri berfungsi sebagai penurun tegangan permukaan, yang membantu dalam proses dispersi yang diperlukan untuk membentuk produk. Pemilihan surfaktan untuk preparasi nanopartikel tergantung pada sejumlah faktor, termasuk rute administrasi yang diinginkan, nilai HLB surfaktan, efek pada modifikasi lipid dan ukuran partikel, dan berperan dalam degradasi lipid secara *in vivo*. Adapun urutan surfaktan berdasarkan tingkat toksisitas, yaitu kationik > anionik > non-ionik > amfoter (Shah, 2017).

Surfaktan dengan nilai HLB dalam kisaran 8-18 cocok untuk stabilisasi dispersi minyak dalam air (o/w). Komposisi surfaktan mempengaruhi biodegradasi matriks lipid secara *in vivo*, serta diameter partikel rata-rata. Surfaktan yang paling banyak digunakan termasuk lipid membran biologis (misalnya lesitin, fosfolipid murni), garam empedu (misalnya natrium taurocholate), molekul non-ionik biokompatibel (misalnya kopolimer etilen oksida / propilena oksida, ester sorbitan, etoksilat asam lemak), dan campuran. Faktor-faktor yang berbeda, seperti ukuran rata-rata partikel dan muatan listrik permukaan, derajat kristalinitas dan polimorfisme lipid, dan keberadaan struktur koloid tambahan dalam dispersi lipid, telah dianggap sebagai faktor kunci utama yang mempengaruhi stabilitas jangka panjang lipid. nanopartikel dan profil pelepasan obat (Sánchez-López et al., 2017).

c) Aquadest

Air (H₂O) adalah cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak berasa. Air banyak digunakan sebagai bahan baku, bahan dan pelarut dalam pengolahan, formulasi dan pembuatan produk farmasi, bahan aktif farmasi (API) dan zat antara, dan reagen analitik. Nilai air yang spesifik digunakan untuk aplikasi tertentu dalam konsentrasi hingga 100%. Air yang digunakan dalam industri farmasi dan disiplin ilmu dibagi menjadi air minum (untuk konsumsi sehari-hari), air murni, air murni steril, *Water for Injection* (WFI), air steril untuk injeksi, air bakteriostatik untuk injeksi, air steril untuk irigasi, atau air steril untuk inhalasi. Validasi diperlukan untuk semua sistem produksi air yang diindikasikan, dengan pengecualian air minum. Komposisi kimiawi air minum bervariasi, dan sifat dan konsentrasi kotoran di dalamnya tergantung pada sumber dari mana ia diambil (Raymond C Rowe, 2009).

Berdasarkan sifat fisikokimia air dapat bercampur dengan sebagian besar zat yang bersifat polar, titik didih air adalah 100°C dan titik bekunya 0°C. Air secara kimiawi stabil dalam semua keadaan fisik (es, cair, dan uap air). Air yang sudah melewati sistem pemurnian farmasi dan memasuki tangki penyimpanan harus memenuhi persyaratan khusus, tujuannya untuk menjaga agar air tidak melebihi batas yang diizinkan selama penyimpanan. Pada sistem penyimpanan dan distribusi harus dipastikan bahwa air terlindung dari kontaminasi ionik dan organik, yang mana akan menyebabkan peningkatan konduktivitas dan total karbon organik, masing-masing. Sistem juga harus dilindungi dari fisik masuknya partikel asing dan mikroorganisme sehingga mikroba pertumbuhan dicegah atau diminimalisir. Air untuk tujuan tertentu harus disimpan dalam wadah yang sesuai (Raymond C Rowe, 2009).

2.8 Metode Pembuatan *Solid Lipid Nanopartikel* (SLN)

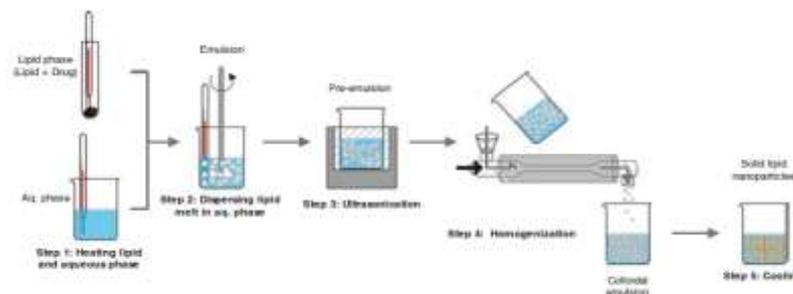
Ada beberapa jenis metode pembuatan SLN yang umum digunakan, di antaranya (Souto et al., 2020):

1. *High-Pressure Homogenization* (HPH)

Metode ini merupakan metode utama yang ditetapkan untuk produksi SLN dan NLC. Keuntungan dari metode ini adalah waktu produksi yang singkat. Metode ini juga memungkinkan produksi skala laboratorium mudah dialihkan untuk produksi skala besar. Selain itu, penggunaan pelarut organik dapat dihindari, menghasilkan ukuran partikel rata-rata dalam submikron, dan variasi merek dan model homogenizer serta model dengan harga yang terjangkau. Oleh karena itu, metode ini banyak digunakan di industri farmasi. Namun,

pada metode ini dibutuhkan energi dengan intensitas tinggi, sehingga tidak cocok digunakan untuk sampel yang tidak stabil oleh pemanasan. Homogenisasi tekanan tinggi dari SLN dan NLC dapat dilakukan pada suhu tinggi dan rendah.

Hot HPH atau homogenisasi panas, seluruh proses dilakukan di suhu di atas titik leleh lipid. Pertama, pre emulsi dari lipid yang sarat obat meleleh dan berair ase pengemulsi (5-10° C di atas titik leleh lipid) adalah diperoleh dengan pengadukan kecepatan tinggi (misalnya *Ultra-Turrax*). Pre emulsi panas kemudian di homogenisasi pada tekanan tinggi dengan kontrol suhu. Produksi SLN dan NLC, homogenisasi tunggal siklus cukup untuk menghasilkan emulsi dengan panas ukuran partikel dalam kisaran 250-300 nm, saat preemulsi konsentrasi lipid berada pada kisaran 5-10%. Kemudian, nanoemulsi yang diperoleh didinginkan hingga suhu kamar dan rekristalisasi, membentuk SLN dan NLC.



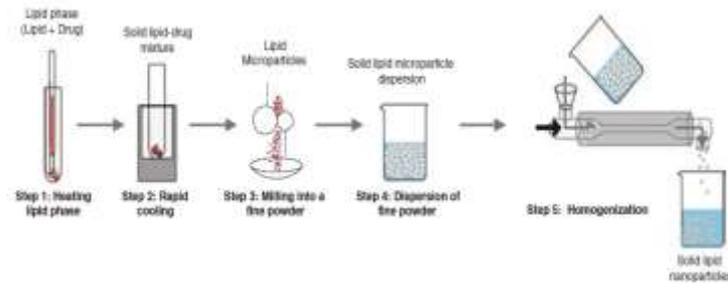
Gambar II.10. Prosedur *Hot* HPH atau Homogenisasi Panas

Sumber: (Shah, Rohan, Daniel Eldridge, Enzo Palombo, 2009)

Jumlah siklus akan tergantung pada konsentrasi lipid emulsi, karena energi yang dibutuhkan untuk menggeser massa lipid berbanding lurus dengan konsentrasinya dalam formulasi. Di sisi lain, semakin meningkat jumlah siklus homogenisasi sering kali menghasilkan peningkatan ukuran partikel, karena energi kinetik partikel meningkat, mendukung koalesensi. Pada umumnya digunakan tiga siklus homogenisasi pada 500 bar. Berdasarkan salah satu penelitian disebutkan bahwa homogenisasi panas dapat digunakan bahkan untuk senyawa yang sensitif terhadap suhu, karena waktu pemaparan terhadap suhu tinggi relatif pendek. Namun batasan dari teknik ini, terutama untuk yang senyawa tidak tahan suhu ekstrim dan senyawa hidrofilik dengan suhu tinggi, dapat dipartisi fase lipid ke fase air.

Cold HPH atau homogenisasi dingin telah dikembangkan untuk mengatasi masalah terkait dengan homogenisasi panas. Proses ini direkomendasikan untuk suhu yang sangat sensitif dan senyawa hidrofilik. Meskipun meminimalkan termal eksposur, teknik ini tidak

sepenuhnya mencegahnya, karena zat aktif harus dilarutkan dalam fase lipid leleh pada langkah awal.

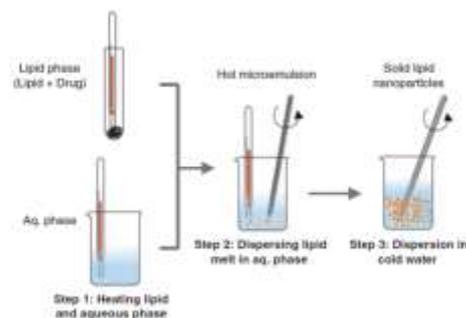


Gambar II.11. Prosedur *Cold* HPH atau Homogenisasi Dingin

Sumber: (Shah, Rohan, Daniel Eldridge, Enzo Palombo, 2009)

Kemudian, campuran meleleh dengan cepat didinginkan hingga menjadi padat dengan es kering atau nitrogen cair. Pendinginan cepat ini mendukung distribusi homogen dari senyawa aktif dalam fase lipid. Padatan yang terbentuk kemudian mikropartikel digiling menjadi halus, dan pra-emulsi dibentuk dengan pengadukan berkecepatan tinggi dalam larutan surfaktan. Dispersi di homogenisasi menggunakan homogenizer pada atau di bawah suhu kamar, biasanya 500 bar untuk lima siklus, agar membentuk nanopartikel. Kelemahan dari teknik ini terletak pada kebutuhan yang tinggi energi pada saat homogenisasi. Apabila dibandingkan ke HPH panas, partikel polidispersi lebih besar dan lebih banyak diamati pada HPH dingin.

2. *Microemulsion Technique*



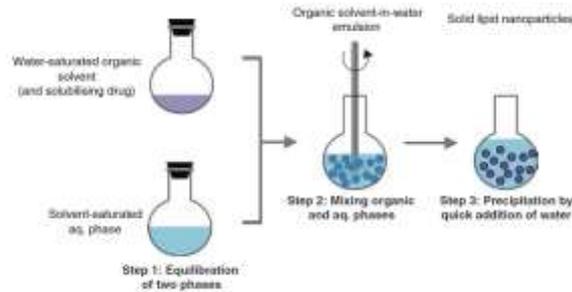
Gambar II.12. Prosedur *Microemulsion Technique*

Sumber: (Shah, Rohan, Daniel Eldridge, Enzo Palombo, 2009)

Metode ini terdiri dari peleburan lipid atau campuran lipid dan memanaskan fase air (mengandung surfaktan) pada waktu dan suhu yang sama. Mikroemulsi dibuat dengan menambahkan larutan encer ke fase lipid dengan pengadukan ringan. Lipid nanopartikel diperoleh dengan menyebarkan mikroemulsi air dingin (2-10°C) sambil diaduk. Terakhir, sistemnya dicuci dengan air suling, disaring (untuk menghilangkan partikel yang lebih besar)

dan dapat diliofilisasi untuk menghilangkan kelebihan air. Teknik ini memungkinkan terbentuknya nanopartikel pada kondisi suhu sedang. Kelemahan dari metode ini adalah konsentrasi surfaktan yang dibutuhkan relatif tinggi surfaktan, pengenceran kuat dari suspensi partikel menuangkan mikroemulsi ke dalam air, dan memperoleh suspensi dengan konsentrasi partikel yang sangat rendah.

3. *Emulsification-Solvent Diffusion*

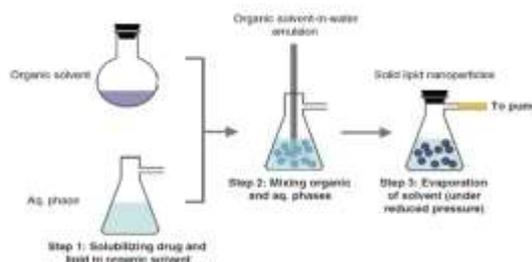


Gambar II.13. Prosedur *Solvent Diffusion*

Sumber: (Shah, Rohan, Daniel Eldridge, Enzo Palombo, 2009)

Metode ini melibatkan pembentukan emulsi minyak dalam air dengan pelarut larut air sebagian dengan toksisitas rendah. Prosesnya didasarkan pada kelarutan air dalam pelarut ini, yang mengandung obat. Setelah terbentuk, minyak ini masuk ke dalam air emulsi dipindahkan ke air, dengan pengadukan terus menerus, yang menyebabkan pelarut berdifusi ke fasa luar, menghasilkan pepadatan fase dan formasi terdispersi dari nanopartikel. Bergantung pada titik didih, pelarutnya selanjutnya dapat dihilangkan dengan penguapan di bawah tekanan yang dikurangi. Keuntungannya, pendekatan ini serbaguna, dapat direproduksi, dan mudah diterapkan, tidak membutuhkan sumber energi tinggi, tidak memaparkan obat pada kondisi suhu tinggi dan agitasi; dan menghasilkan distribusi ukuran yang sempit. Di sisi lain, perlu untuk membersihkan dan memusatkan dispersi nanopartikel lipid.

4. *Emulsification-Solvent Evaporation*

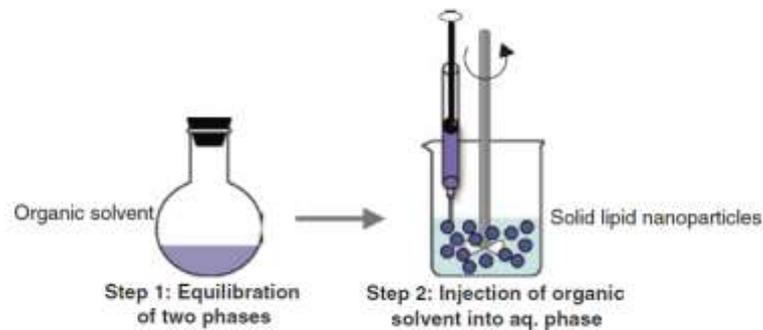


Gambar II.14. Prosedur *Solvent Evaporation*

Sumber: (Shah, Rohan, Daniel Eldridge, Enzo Palombo, 2009)

Dalam teknik ini, matriks lipid dilarutkan dalam bahan yang tidak dapat bercampur air pelarut organik dan diemulsi oleh air tahap. Pelarut diuapkan di bawah tekanan tereduksi, mendukung pembentukan dispersi nanopartikel oleh lipid pengendapan di media air. Teknik ini betul-betul dapat menghasilkan nanopartikel sangat kecil hingga 100 nm, tergantung komponen yang digunakan. Kekurangannya adalah penggunaan pelarut organik yang dapat menyebabkan racun residu dalam sampel.

5. *Solvent Injection (or Solvent Displacement)*



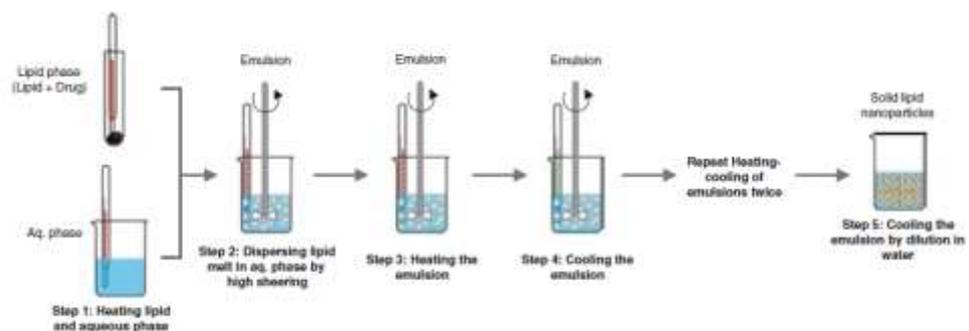
Gambar II.15. Prosedur *Solvent Injection*

Sumber: (Shah, Rohan, Daniel Eldridge, Enzo Palombo, 2009)

Pada metode ini matriks lipid dilarutkan dalam wadah yang bercampur air dan dengan cepat menginjeksikan campuran melalui jarum suntik ke dalam air yang mengandung surfaktan yang diaduk fase. Teknik ini mudah diterapkan dan serbaguna dan efisien untuk mendapatkan nanopartikel lipid. Kerugian metode ini adalah penggunaan pelarut organik.

6. *Phase Inversion*

Pada metode ini tidak digunakan pelarut, pencampuran komponen formulasi (matriks lipid, obat, air, dan surfaktan) dilakukan di bawah pengadukan magnet dan menerapkan tiga suhu siklus (85-60-85-60-85°C) untuk mencapai proses inversi.

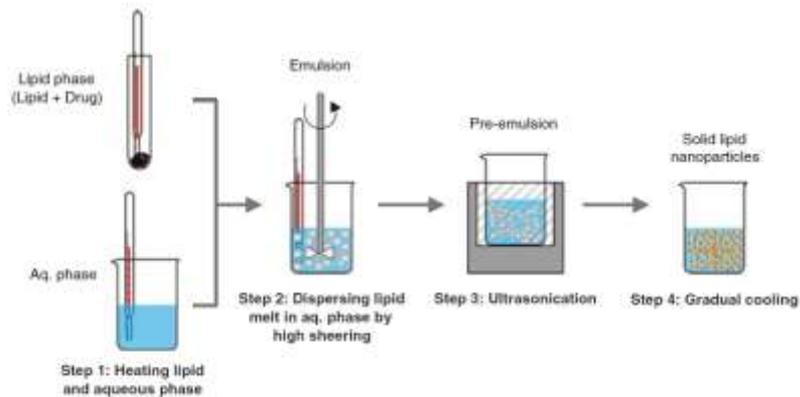


Gambar II.16. Prosedur *Phase Inversion*

Sumber: (Shah, Rohan, Daniel Eldridge, Enzo Palombo, 2009)

Setelah itu, *shock termal* diterapkan dengan mengencerkkan campuran dalam air suling dingin menghasilkan pembentukan nanopartikel lipid. Teknik ini tidak menggunakan pelarut organik dan pemanasan hanya untuk waktu yang singkat. Namun, ini memakan waktu dan proses yang cukup panjang.

7. Sonication or Ultra-Sonication

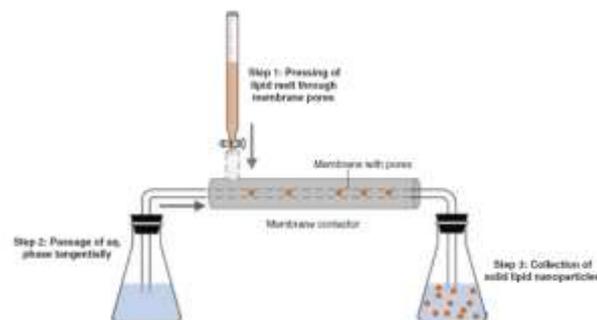


Gambar II.17. Prosedur *Ultra-Sonication*

Sumber: (Shah, Rohan, Daniel Eldridge, Enzo Palombo, 2009)

Seperti *high shear homogenization*, teknik disperse ini melibatkan peleburan matriks lipid (dengan obat) 5–10 °C di atas titik lelehnya, diikuti dengan penyebaran ke dalam fasa air yang mengandung surfaktan pada suhu yang sama, di bawah pengadukan berkecepatan tinggi, untuk membentuk emulsi. Kemudian campuran disonikasi untuk mengurangi ukuran tetesan dan secara bertahap didinginkan membentuk dispersi nanopartikel. Keuntungannya adalah alat yang digunakan banyak tersedia di laboratorium. Namun, untuk menghasilkan nanopartikel dibutuhkan waktu sonikasi yang cukup panjang, sehingga dapat meningkatkan risiko kontaminasi logam dari probe. Belum lagi, jika sampel tidak sepenuhnya homogen, partikel yang dihasilkan sangat polidispersi.

8. Membrane Contactor Technique



Gambar II. 18. Prosedur *Membrane Contactor Technique*

Sumber: (Shah, Rohan, Daniel Eldridge, Enzo Palombo, 2009)

Metode ini dikembangkan untuk produksi lipid nanopartikel dalam skala besar. Matriks lipid cair yang mengandung obat ditekan melalui membran berpori (biasanya dengan pori diameter 0,05 μm) ke fase berair yang mengandung surfaktan, dan dipertahankan pada suhu leleh lipid. Pada saat melewati pori-pori, lipid membentuk tetesan kecil, kemudian mengendap sebagai nanopartikel lipid, saat preparasi didinginkan hingga suhu kamar. Keuntungan dari metode ini dapat adalah skala dapat mudah disesuaikan, proses sederhana, dan ukuran partikel dapat dikontrol dengan menggunakan membran dengan ukuran pori yang berbeda.

2.9 Karakterisasi SLN

a) Ukuran Partikel

Ukuran partikel merupakan pertimbangan penting dalam jaminan kualitas karena stabilitas fisik tergantung pada ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel. Teknik yang umum digunakan untuk penentuan ukuran partikel meliputi *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS) and *Laser Diffraction* (LD). PCS relatif akurat dan sensitif dalam mengukur ukuran partikel berdasarkan fluktuasi intensitas cahaya yang disebabkan oleh pergerakan partikel. Ukuran partikel sangat terpengaruh dengan jenis dan rasio lipid dan surfaktan yang digunakan (Sharma et al., 2017). Ukuran partikel rata-rata dari SLN adalah sekitar 50 – 1000 nm berupa matriks lipid yang terdispersi dalam air atau larutan surfaktan dan terdiri dari inti hidrofobik padat yang memiliki lapisan tunggal fosfolipid (Shah, 2017).

b) Indeks Polidispersitas

Indeks polidispersitas dalam sistem nanopartikel merupakan karakteristik penting, diameter hidrodinamik (intensitas rata-rata diameter atau diameter rata-rata) dari nanopartikel dan PDI mencerminkan kualitas dispersi (sebagai indikasi lebar distribusi ukuran partikel). Nilai PDI biasanya berkisar dari 0 hingga 1 dan nilai PDI $>0,7$ menunjukkan distribusi partikel yang sangat luas (Rostamkalaei et al., 2019). Nilai $> 0,5$ menimbulkan potensi masalah stabilitas formulasi karena kemungkinan penggabungan yang lebih besar dan nilai 0,3 dianggap optimal (Sharma et al., 2017).

c) Zeta Potensial

Zeta potensial adalah digunakan untuk menentukan tingkat agregasi partikel dan fusi partikel yang dapat mempengaruhi stabilitas nanopartikel. Terjadinya agregasi partikel biasanya karena partikel yang bermuatan mengalami tolakan elektrostatis (Sharma et al., 2017). Uji ini dilakukan dengan menggunakan Instrumen Malvern (Zetasizer Nano ZS) pada

suhu 25°C. Sampel yang akan diuji diencerkan dalam air dan lalu di analisis sebanyak tiga kali pengulangan (triplo) (Patel et al., 2020).

d) *%Efficiency Entrapment*

Faktor penting lain yang harus dipertimbangkan dalam optimalisasi SLN adalah jumlah obat yang dapat terenkapsulasi dalam nanopartikel dan kandungan obat dalam matriks lipid. Pada pemanasan, obat larut dalam matriks lipid cair, dan jumlah obat yang terenkapsulasi dalam matriks lipid tergantung pada jenis lipid yang digunakan. Matriks lipid yang kurang teratur menyebabkan adanya ruang kosong di mana molekul obat terenkapsulasi (Tatke et al., 2019).

e) *Design Experimental*

Dalam studi ini, SLN di optimasi dengan menggunakan desain komposit Centarl (Design Expert® 81 versi trial 11, USA). Faktor yang dipilih adalah konsentrasi lipid padat (X1), jumlah Adapalene (X2). Kisaran berbeda yang dipelajari termasuk konsentrasi lipid padat dan surfaktan yang berbeda. Optimasi formulasi dilakukan untuk mencari level optimal untuk ukuran partikel rata-rata (R1), *Entrapment Efficacy* (R2). Persamaan polinomial digunakan pada software, kemudian dihasilkan formulasi untuk mengukur ukuran partikel dan *Entrapment Efficacy* (Patel et al., 2020).

2.10 Gel

2.10.1 Definisi

Gel atau yang lebih sering disebut jeli merupakan sediaan semi padat berupa sistem yang terdiri dari dispersi kecil atau molekul besar dalam cairan berair yang terbentuk karena penambahan *gelling agent*. Gel terbagi menjadi dua jenis yaitu gel satu fasa yaitu gel yang mengandung makromolekul didistribusikan secara seragam dan tidak memiliki batas yang jelas antara makromolekul yang tersebar dan cairannya, kemudian ada gel dua fase yaitu massa gel yang terdiri dari flokulat partikel kecil yang berbeda (Loyd V. Allen & Ansel, 2014). Penggunaan gel secara topikal menyebabkan pelepasan obat yang lebih cepat langsung ke sasaran dibandingkan dengan penggunaan krim dan salep (Bhinge et al., 2017). Gel sendiri digunakan untuk administrasi di berbagai rute, termasuk kulit, mata, hidung, vagina, dan rektum (Loyd V. Allen & Ansel, 2014).

2.10.2 Formula Umum

a) *Gelling Agent*

Gelling agent merupakan bahan yang digunakan untuk meningkatkan konsistensi bentuk sediaan dan juga dapat digunakan sebagai agen pengental (Goyani et al., 2015). Bahan yang biasa digunakan adalah makromolekul sintetis, seperti Carbomer 934; turunan selulosa, seperti karboksimetil selulosa (CMC) atau hidroksipropil metil selulosa (HPMC); dan *natural gum*, seperti tragacanth. Carbomer adalah molekul tinggi berat polimer larut air dari asam akrilat terkait silang dengan alil eter sukrosa dan/atau *pentaerythritol*. Kadar yang digunakan sebagai *gelling agent* sekitar 0,5% hingga 2,0% di dalam air. Viskositas yang dihasilkannya pun tergantung pada komposisi polimernya. (Lloyd V. Allen & Ansel, 2014).

b) Humektan

Humektan merupakan zat tambahan yang juga digunakan dalam formulasi gel tujuannya adalah menjaga kestabilan bentuk sediaan dengan menyerap kelembaban dari lingkungan dan mengurangi penguapan air dari sediaan (Mardikasari et al., 2020). Penambahan humektan juga membantu melindungi kulit dari kekeringan, dengan demikian akan terjadi peningkatan penetrasi (Pelikh et al., 2020). Jenis humektan yang biasa digunakan adalah gliserin dan propilenglikol (Mardikasari et al., 2020).

c) Emolien

Penambahan emolien dapat meningkatkan tingkat hidrasi kulit dengan oklusi, yang mendukung penyerapan obat. Jenis emolien yang biasa digunakan adalah *cocoyl caprylocaprate* dan paraffin (Pelikh et al., 2020).

d) Pengawet

Selain *gelling agent* dan bahan tambahan lainnya untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme dalam formulasi gel digunakan juga preservatif atau pengawet. Jenis pengawet yang biasa digunakan, di antaranya golongan praben seperti metil, propil, benzil dan butil dan p-hidroksi benzoat (Goyani et al., 2015).

2.11 Evaluasi Gel Solid Lipid Nanopartikel (SLN)

a) pH

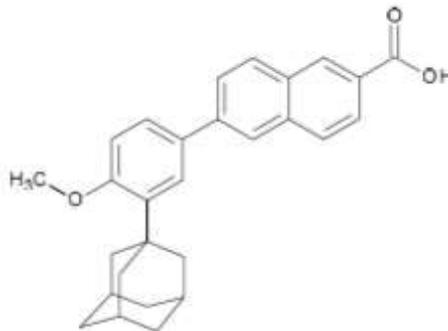
Pengujian pH dilakukan menggunakan pH meter dengan tujuan untuk melihat apakah pH sediaan sesuai atau tidak dengan yang seharusnya, karena pH yang dihasilkan akan berpengaruh pada stabilitas sediaan dan cara penanganan selama penyimpanan nantinya (Bhinge et al., 2017).

b) Viskositas

Pengujian viskositas dapat dilakukan dengan berbagai jenis alat, tetapi karena sampel yang diuji memiliki konsistensi semisolid oleh karena itu dilakukanlah pengujian dengan menggunakan viskometer *Brook-field*. Tujuan pengujian ini adalah untuk mengetahui karakteristik dan jenis *rheology* dari sampel yang diuji (Hajjar et al., 2018).

2.12 Adapalene

Adapalene atau *6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]naphthalene-2-carboxylic acid* memiliki rumus kimia $C_{28}H_{28}O_3$, merupakan derivat sintetik dari asam retinoat dan generasi ketiga dari retinoid (Mendes et al., 2019). Berdasarkan sifat fisikokimianya, zat ini praktis tidak larut dalam air, bobot molekulnya diketahui 412.52 g/mol, kemudian $pK_a = 4.23$ dan $LogP = 8.04$. Adapalene memiliki keunggulan dalam hal stabilitas di antaranya stabil terhadap cahaya dibandingkan tretinoin. Dalam salah satu penelitian pun disebutkan bahwa senyawa ini lebih stabil dalam keadaan basa dibandingkan dengan keadaan asam (Rusu et al., 2020).



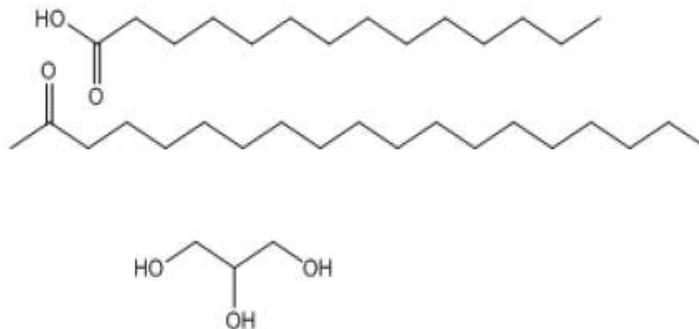
Gambar II.19. Struktur Kimia Adapalene

Sumber: (Rusu et al., 2020)

Adapalene sendiri banyak digunakan sebagai lini pertama pengobatan jerawat topikal, karena dilihat dari segi keamanan paling baik dibanding generasi lainnya. Efek yang dihasilkan dari penggunaan zat ini adalah keratolitik, anti-inflamasi, dan anti seboroik. Namun di samping itu ada pula efek samping topikal yang dapat timbul, contohnya eritema, kekeringan, dan *scaling* (Mendes et al., 2019). Berdasarkan hasil penelitian, proses enkapsulasi retinoid dengan nano/mikropartikel dalam formulasi bebas alkohol dapat menghindari efek samping dari Adapalene dan dapat meningkatkan daya hantarnya terhadap folikel (Ramezanli et al., 2017).

Mekanisme kerja retinoid didasarkan pada pengikatan spesifik ke reseptor retinoid. Retinoid yang menargetkan RAR sel diferensiasi dan dan poliferasi. Adapalene, sama halnya dengan tretinoin dan tazarotene, berhasil digunakan dalam pengobatan jerawat, psoriasis, dan *photoaging*. Adapalene secara selektif berikatan dengan RAR tetapi tidak mengikat protein pengikat sitosol dari asam retinoat; dengan demikian, mengaktifkan gen yang bertanggung jawab atas diferensiasi sel . Secara karakteristik, ADP memiliki afinitas untuk RAR- γ reseptor, yang berada di epidermis, dan untuk RAR- β yang sebagian besar terdapat pada jaringan, tetapi RAR- tidak terlalu selektif γ agonis sebagai trifarotene. Dengan demikian, karena pengikatan RAR yang spesifik (RAR- γ dan RAR- β), ADP menghambat proliferasi sel yang mirip dengan tretinoin. Meskipun mekanisme aksi tidak sepenuhnya jelas, Adapalene yang diaplikasikan secara topikal memodulasi keratinisasi, peradangan, dan diferensiasi sel epitel folikuler. Oleh karena itu, pembentukan mikrokomedo dan lesi inflamasi yang terkait dengan *acne vulgaris* berkurang (Rusu et al., 2020).

2.13 *Glyceryl palmitostearat*



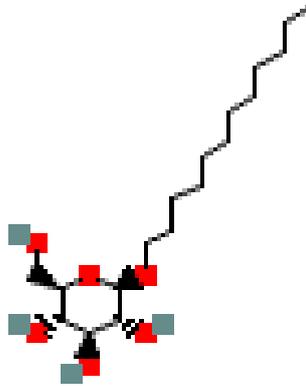
Gambar II.20. Struktur Glyceryl palmitostearat

Sumber: (Martha et al., 2017)

Glyceryl palmitostearate atau biasa dikenal dengan nama dagang Presirol[®] ATO 5 merupakan salah satu jenis lipid padat yang terdiri dari campuran mono-, di-, dan tri-*acylglycerols* dari asam lemak palmitat dan stearate (Bhinge et al., 2017). Lipid padat jenis ini biasanya banyak digunakan sebagai campuran pada sediaan tablet atau digunakan juga sebagai bahan tambahan sediaan lepas lambat (Martha et al., 2017). Berdasarkan sifat fisikokimianya *Glyceryl palmitostearate* sangat mudah larut di dalam kloroform dan praktis tidak larut di etanol 95%, minyak, dan air; pK_A < 6,0; titik didihnya 200°C; titik leburnya 52-55°C; dan stabil pada suhu < 35°C, sehingga untuk penyimpanan lebih dari 1 bulan sebaiknya

disimpan pada suhu 5-15°C dalam wadah tertutup rapat serta terhindar dari cahaya dan lembab (Raymond C Rowe, 2009).

2.14 *Lauryl Glucoside*



Gambar II.21. Struktur Lauryl Glucoside

Sumber: (NCBI, 2021)

Lauryl Glucoside atau biasa dikenal dengan nama dagang Plantacare[®] merupakan salah satu surfaktan yang banyak digunakan dalam dunia kefarmasian. Berdasarkan sifat fisikokimianya *Lauryl Glucoside* memiliki titik beku $< 0^{\circ} \text{C}$, titik didih $> 100^{\circ} \text{C}$, pH 12.5, $\text{Log } P \leq 0.07$, dan stabil pada penyimpanan dengan suhu $< 50^{\circ} \text{C}$ (Glucoside, 2016)(Chemicals, 2015). Plantacare[®] termasuk ke dalam golongan surfaktan non-ionik. Surfaktan jenis ini banyak dipilih dan digunakan karena toksisitas rendah dan menunjukkan lebih sedikit iritasi dibandingkan surfaktan ionik (Shah, 2017).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Nanoteknologi Universitas Bhakti Kencana Bandung. Jenis penelitian yang dilakukan adalah *true experimental* menggunakan bahan aktif Adapalene, yang dibuat menjadi sediaan SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*), yaitu sistem penghantaran obat jenis nanopartikel generasi pertama. Lipid padat yang digunakan, yaitu *Glyceryl palmitostearat* dan surfaktan *Lauryl Glucoside*. Tahapan yang dilakukan adalah pengumpulan dan karakterisasi bahan baku, formulasi gel SLN, karakterisasi dan evaluasi gel SLN, dan serta pengolahan data.

Tahapan yang pertama yakni dilakukan pengumpulan bahan baku meliputi bahan aktif dan bahan tambahan untuk selanjutnya dilakukan karakterisasi untuk menjamin mutu dan kualitas bahan dengan menggunakan data dari *certificate of analysis* (CoA) untuk bahan aktif, dan mempelajari sifat fisika maupun kimia serta inkompabilitas bahan tambahan dari *handbook of pharmaceutical excipient* (HOPE).

Setelah itu dilakukan skrining kelarutan Adapalene di dalam lipid padat dan di dalam surfaktan, diharapkan Adapalene tidak larut di dalam surfaktan, tetapi larut di dalam lipid padat. Langkah selanjutnya adalah optimasi formula dari SLN Adapalene menggunakan metode *design expert* untuk selanjutnya dibuat SLN. Lalu dilakukan karakterisasi *Particle Size Analysis*, *Polydispersion Indeks*, *Zeta Potensial*, *% Efficiency Entrapment*.

SLN Adapalene yang sudah dikarakterisasi kemudian diinkorporasikan ke dalam gel. Selanjutnya dilakukan evaluasi terhadap sediaan gel SLN Adapalene meliputi pengukuran pH menggunakan pH meter, uji viskositas menggunakan *viscometer Brook-field*, dan pengukuran kadar Adapalene menggunakan Spektrofotometri Uv-vis. Data yang diperoleh dari hasil penelitian dianalisis secara statistik. Dilakukan uji normalitas data terlebih dahulu untuk mengetahui jenis distribusi dari data yang diperoleh. Jika data hasil uji termasuk distribusi normal maka analisis data dilakukan dengan uji ANOVA dengan taraf kepercayaan 95%.