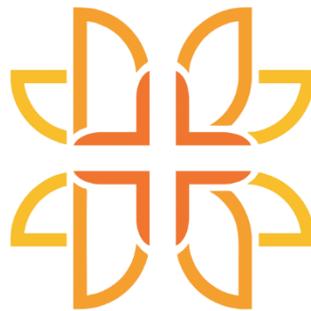


FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN GEL *SOLID LIPID NANOPARTICLES* (SLN) ADAPALENE MENGGUNAKAN LIPID PADAT *GLYCERYL PALMITOSTEARATE* DAN SURFAKTAN *PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL*

Laporan Tugas Akhir

RAUZATUL AZWA

191FF04061



Universitas Bhakti Kencana

Fakultas Farmasi

Program Strata I Farmasi

Bandung

2021

ABSTRAK**FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN GEL *SOLID LIPID NANOPARTICLES* (SLN) ADAPALENE MENGGUNAKAN LIPID PADAT *GLYCERYL PALMITOSTEARATE* DAN SURFAKTAN *PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL***

Oleh :
Rauzatul Azwa
191FF04061

Jerawat adalah penyakit yang terjadi karena peradangan kronis yang terjadi pada unit pilosebacea, yang terjadi karena beberapa faktor diantaranya yaitu hiperkeratinisasi folikel, peradangan, peningkatan produksi sebum, dan proliferasi *Propionibacterium*. SLN (*solid lipid nanoparticle*) ialah lipid koloid yang merupakan lipid inti dan dapat menjadi suatu sistem penghantar obat yang baik dengan basis lipid yang dapat meningkatkan efisiensi penghantar obat dengan menggunakan bahan aktif Adapalene sebagai antijerawat. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan dan mengevaluasi formula gel SLN Adapalene dengan menggunakan lipid padat Precitol® ATO5 dan surfaktan Cremophore RH 40® dengan menggunakan berbagai konsentrasi. SLN Adapalene dibuat dengan menggunakan metode homogenisasi panas dan ultrasonikasi dan gel SLN Adapalene dibuat dengan menggunakan *magnetic stirrer*. SLN adapalene dengan konsentrasi lipid padat 2,5-5% dan surfaktan 0,5-2% menghasilkan ukuran partikel 95,13-331,73 nm; PdI 0,15-0,49; zeta potensial -20,67- -28,07 mV dan efisiensi penjerapan > 90%. Gel SLN adapalene memiliki pH 6 – 6,69 serta viskositas 23400 – 34200 dan kadar 66-67%. SLN Adapalene yang dibuat menunjukkan kestabilan yang baik dan memenuhi syarat dengan ukuran partikel < 300 nm, PdI < 0,5, Zeta potensial > -20 mV dan efisiensi penjerapan 99%. Nilai pH, viskositas dan penetapan kadar pada evaluasi gel SLN adapalene menunjukkan kestabilan yang baik selama penyimpanan 60 hari.

Kata Kunci : SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*), Adapalene, Cremophore RH 40®, Precitol® ATO5, Gel.

ABSTRACT**FORMULATION AND EVALUATION OF ADAPALENE SOLID LIPID NANOPARTICLES (SLN) GEL USING SOLID LIPID GLYCERYL PALMITOSTEARATE AND SURFACTANT PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL***Author :***Rauzatul Azwa****191FF04061**

Acne is a disease that occurs due to chronic inflammation that occurs in the pilosebaceous unit, which occurs due to several factors including follicular hyperkeratinization, inflammation, increased sebum production, and proliferation of Propionibacterium. SLN (solid lipid nanoparticle) is a colloidal lipid which is a core lipid and can be a good drug delivery system on a lipid basis that can increase drug delivery efficiency by using the active ingredient Adapalene as an anti-acne. This study aims to formulate and develop the SLN Adapalene gel formula using the solid lipid Precitol® ATO5 and the surfactant Cremophore RH 40® using various concentrations. SLN Adapalene was made using heat homogenization and ultrasonication methods and SLN Adapalene gel was made using a magnetic stirrer. Adapalene SLN with a solid lipid concentration of 2.5-5% and surfactant 0.5-2% resulted in a particle size of 95.13-331.73 nm; PdI 0.15-0.49; zeta potential -20.67- -28.07 mV and adsorption efficiency > 90%. Adapalene SLN gel has a pH of 6 - 6.69 and a viscosity of 23400 - 34200 and a content of 66-67%. The Adapalene SLN made showed good stability and met the requirements with particle size < 300 nm, PdI < 0.5, Zeta potential > -20 mV and sorption efficiency of 99%. The value of pH, viscosity and assay on the evaluation of the SLN gel showed good stability during 60 days of storage.

Keywords : SLN (Solid Lipid Nanoparticle), Adapalene, Cremophore RH 40®, Precitol® ATO5, Gel.

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah yang tak terhingga penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta hidayah-Nya kepada penulis, sehingga penulis akan menyelesaikan penyusunan Proposal Karya Tulis Ilmiah yang berjudul ” **FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN GEL *SOLID LIPID NANOPARTICLES* (SLN) ADAPALENE MENGGUNAKAN LIPID PADAT *GLYCERYL PALMITOSTEARATE* DAN SURFAKTAN *PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL*”**. Shalawat beriring salam penulis persembahkan kepada Nabi Besar Muhammad SAW, berkat pengorbanannya kita dapat menikmati ilmu pengetahuan yang tidak akan pernah habis sampai akhir zaman, sungguh dialah suri tauladan yang sempurna.

Penyusunan Skripsi ini merupakan salah satu persyaratan dalam memenuhi tugas akhir untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi di Universitas Bhakti Kencana.

Pada penyusunan Skripsi ini segala masalah dan rintangan sering sekali menghampiri, namun berkat bimbingan, dorongan semangat, bantuan dan motivasi dari berbagai pihak sehingga penulis akan dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati pada kesempatan ini penulis mengucapkan rasa terima kasih kepada :

1. Yang teristimewa kepada ibunda tercinta Rosmaniar dan ayah tercinta Wildan yang dengan setulus hati mendoakan, memberikan dukungan lahir dan batin sehingga penulis akan menyelesaikan tugas akhir ini.
2. Keluarga tercinta yang selalu mendoakan dan memberi semangat serta dukungan baik moral maupun material dalam penyusunan penelitian ini.
3. Bapak apt. Garnadi Jafar, M.Si. sebagai pembimbing utama dan apt. Yanni Dhiani Mardhiani, M.BSc. sebagai pembimbing serta yang telah membantu dengan segenap tenaga, pikiran, motivasi, nasihat, dan saran selama penelitian berlangsung dan selama penulisan skripsi
4. Bapak/Ibu staf akademik Jurusan Farmasi, Bapak/Ibu staf pengajar Jurusan Farmasi yang telah mendidik penulis selama mengikuti perkuliahan di Jurusan Farmasi.
5. Teman-teman seperjuangan yang banyak membantu memberikan saran dan kritik dalam penyelesaian tugas akhir ini.

Dok No. 09.005.000/PN/S1FF-SPMI

Bandung, 21 Juni 2021

Penulis

LEMBAR PENGESAHAN

**FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN GEL *SOLID LIPID NANOPARTICLES*
(SLN) ADAPALENE MENGGUNAKAN LIPID PADAT *GLYCERYL
PALMITOSTEARATE* DAN SURFAKTAN *PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL***

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

**RAUZATUL AZWA
191FF04061**

Bandung, 21 Juni 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(apt. GARNADI JAFAR, M.Si.)
NIDN. 0420058004

Pembimbing Serta,



(apt. YANNI DHIANI MARDHIANI, M.
BSc.)
NIDN. 0430067205

DAFTAR ISI

ABSTRAK	2
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
LEMBAR PENGESAHAN	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan masalah	3
I.3. Tujuan penelitian	3
I.4. Hipotesis penelitian	3
I.5. Tempat dan waktu Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Kulit	4
II.1.1. Sistem Penghantar Obat Dalam Kulit	4
II.2. Jerawat	5
II.3. Nanoteknologi	6
II.4. <i>Solid Lipid Nanoparticles</i>	6
II.4.1. Definisi <i>Solid Lipid Nanoparticles</i>	6
II.4.2. Solid Lipid Untuk Penggunaan Topikal	7
II.4.3. Formula Umum SLN	8
II.4.4. Metode pembuatan SLN	9
II.4.5. Karakterisasi SLN	10
II.5. Gel	11
II.5.1. Evaluasi Sediaan Gel	12
II.6. Adapalene	12
II.7. <i>Glyceryl Palmitostearate (Precirol)</i>	13
II.8. <i>Peg-40 Hydrogenated Castor oil (Cremophore)</i>	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
BAB IV PROSEDUR PENELITIAN	16
VI.1. Alat dan Bahan	16

VI.1.1. Alat	16
VI.1.2. Bahan	16
IV.2. Penyiapan, pengumpulan dan pemeriksaan Adapalene	16
IV.3. Skrining Lipid Padat dan Surfaktan	16
IV.3.2. Uji Kelarutan Surfaktan	16
IV.3.1. Uji Kelarutan Lipid Padat	16
IV.4. Pembuatan SLN.....	17
IV.5. Karakterisasi Sln Adapalene	17
IV.6. Formulasi Gel SLN Adapalene	18
IV.7. Evaluasi Gel Sln Adapalene.....	18
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	20
V.1. Penyiapan, Pengumpulan Dan Pemeriksaan Bahan	20
V.2. Uji Pendahuluan	21
V.2.1. Penentuan Kelarutan Zat Aktif dengan Lipid Padat	21
V.2.2. Uji Kelarutan Surfaktan	22
V.3. Formulasi SLN Adapalene.....	22
V.3.1. Pembuatan SLN Adapalene	22
V.3.2. Karakterisasi SLN Adapalene	24
V.4. Formulasi Gel SLN Adapalene.....	29
V.4.1. Pembuatan Gel SLN Adapalene	29
V.4.2. Evaluasi gel SLN Adapalene	30
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	33
VI.1 Simpulan.....	33
VI.2 Saran.....	33
DAFTAR PUSTAKA	34
LAMPIRAN	40
Lampiran 1 Certificate of Analysis Adapalene.....	40
Lampiran 2 <i>certificate of Analysis Precirol® ATO5</i>	41
Lampiran 3 uji Kelarutan	42
Lampiran 4 Kurva Kalibrasi Adapalene.....	45
Lampiran 5 Perhitungan %EE SLN Adapalene	47
Lampiran 6 Hasil Karakterisasi SLN Adapalene.....	52
Lampiran 7 Hasil Uji pH Gel SLN Adapalene.....	53
Lampiran 9 Perhitungan Kadar.....	55

Lampiran 10 Dokumentasi penelitian.....	57
Lampiran 11 Format Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	59
Lampiran 12 Format Surat Persetujuan untuk dipublikasi di Media Online.....	60

DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

Gambar II.1 Lapisan Kulit.....	4
Gambar II.2 Jalur Penetrasi Nanopartikel dan Pengiriman Obat ke Dalam Kulit	5
Gambar II.3 Jerawat.....	6
Gambar II.4 Struktur Umum SLN.....	8
Gambar II.5 Struktur Adapalene	14
Gambar II.6 Struktur Kimia Preciror	15
Gambar II.8 Struktur Kimia Cremophore	16
Gambar V.1 SLN Adapalene.....	22
Gambar V.2 Diagram Ukuran Partikel.....	23
Gambar V.3 Diagram PDI	24
Gambar V.4 Diagram Zeta Potensial	26
Gambar V.5 Diagram Efisiensi Penjerapan	27
Gambar V.6 Diagram pH Gel SLN.....	30
Gambar V.7 Diagram Viskositas Gel SLN.....	31

DAFTAR TABEL

Tabel IV.1 Rancangan Formula SLN.....	17
Tabel VI.1 Pemeriksaan Kuantitatif Adapalene	19
Tabel V.2 Pemeriksaan kualitatif precinol	19
Tabel V.3 Perhitungan kelarutan Adapalene dalam lipid padat	19
Tabel V.4 Perhitungan kelarutan adapalene dalam surfaktan.....	21

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	NAMA
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticle</i>
HPH	<i>High Pressure Homogenization</i>
PDI	<i>Polydispersity Index</i>
ZP	<i>Zeta Potensial</i>
EE	<i>Entrapment Efficiency</i>
PCS	<i>Photon Correlation Spectroscopy</i>
DLS	<i>Dynamic Light Scattering</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
CoA	<i>Certificate of Analysis</i>
HOPE	<i>Handbook of Pharmaceutical Excipient</i>
PSA	<i>Particle Size Analyzer</i>
pH	<i>Power of Hydrogen</i>
PCA	<i>Precirol – Cremophore - Adapalene</i>

BAB I.

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Acne vulgaris adalah penyakit dermatologis yang ditandai dengan terjadinya peradangan pada pilosebaceous yaitu kelenjar sebaceous, folikel rambut dan batang rambut. Lebih dari 80% populasi dunia mengalami penyakit ini dan merupakan penyakit paling umum yang timbul pada remaja dan orang dewasa (Y. Y. Wang et al., 2019). Jerawat dapat berkembang di unit pilosebaceous dan timbulnya jerawat dapat disebabkan oleh bakteri *P.acnes* dan bisa juga terjadi jika hormon meningkat pada masa pubertas baik wanita maupun pria yang dapat merangsang peningkatan sekresi sebum oleh kelenjar sebace (Moradi Tuchayi et al., 2015). Tahap awal dan non-inflamasi pada jerawat berupa komedo, dimana terjadi deskuamasi abnormal pada epitel folikel dan saluran pilosebace tersumbat, akibatnya drainase sebum ke permukaan kulit terhalang (Ramezanli et al., 2017). Meskipun penyakit ini tidak menyebabkan kematian, akan tetapi dapat menimbulkan bekas luka fisik dan hiperpigmentasi yang bisa menyebabkan kepercayaan diri seseorang dapat berkurang (Eroğlu et al., 2020)

Jerawat ringan biasanya diobati dengan penggunaan antibiotik, baik secara topikal maupun oral. Penggunaan antibiotik dalam waktu yang berkepanjangan dapat menyebabkan resistensi terhadap mikroba (Woodburn et al., 2020). Untuk mengurangi resiko tersebut, maka digunakan alternatif lain untuk menyembuhkan jerawat. Salah satu pengobatan jerawat yang manjur yaitu menggunakan adapalene, yang merupakan salah satu retinoid topikal dari turunan vitamin A yang berfungsi sebagai anti-inflamasi dan merupakan sediaan topikal yang dapat digunakan untuk pengobatan acne vulgaris dan dapat dikatakan sebagai pengobatan yang aman (Najafi-Taher et al., 2018). Adapalene bersifat sangat lipofilik dan memiliki nilai log P 8,04 (Rusu et al., 2020).

Penerapan nanoteknologi berkembang sangat pesat dalam segala bidang, salah satunya dibidang farmasi, dan lebih difokuskan kepada sistem koloid (*colloidal system*) diantaranya yaitu nanosuspensi, nanoemulsi dan nanopartikel. Secara garis besar, tujuan umum dari nanoteknologi yaitu untuk mendianosis seakurat dan sedini mungkin serta mengobati seefektif mungkin tanpa menimbulkan efek samping dengan sistem penghantar obat terkontrol dan disesuaikan (Yadav et al., 2013).

SLN (*solid lipid nanoparticle*) ialah lipid koloid yang merupakan lipid inti dan dapat menjadi suatu sistem penghantar obat yang baik. Dalam beberapa dekade terakhir, SLN (*solid lipid nanoparticle*) diformulasikan oleh peneliti dengan menggunakan bahan aktif untuk penggunaan rute topikal karena mempunyai banyak keuntungan dibandingkan dengan formulsi konvensional (Shivani Gupta, 2020). Keuntungan SLN (*solid lipid nanoparticle*) diantaranya yaitu disusun oleh lipid yang diturunkan secara biokompatibel atau aman untuk tubuh manusia sehingga memiliki efek toksisitas yang lebih rendah (Jafar et al., 2015).

SLN dibuat dengan lipid padat dan surfaktan. Salah satu lipid padat yang digunakan yaitu Precirol. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, menunjukkan hasil dari formula sediaan SLN yang dibuat dengan precirol memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan sediaan yang dibuat dengan Compritol (El-Housiny et al., 2018). Pada penelitian yang dilakukan oleh Aljeid dan Hosny (2015), juga menyatakan bahwa Precirol mempunyai koefisien partisi yang tinggi (14,6) dibandingkan dengan lipid padat lainnya, seperti Trifat (6,7), Compritol (5,9), Nikkomulase (8,6), dan Cholesteryl Stearate (11,3). Hal ini dapat dikaitkan karena precirol mempunyai rantai alkohol berlemak yang lebih panjang dibandingkan dengan kompetitornya sehingga akan menghasilkan matriks yang kurang teratur dengan menyisakan banyak ruang untuk menampung zat aktif (Aljaeid & Hosny, 2016).

SLN (*solid lipid nanoparticle*) dalam sediaan topikal dapat membentuk lapisan oklusif pada kulit dan mencegah terjadinya penguapan air akibat adanya kontak antara kulit dengan udara (Mappamasing et al., 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Gazi & Krishnasailaja, 2018) menunjukkan hasil studi in vitro sistem pelepasan obat terhadap 3 formula SLN. Pada F2 (1:1, 5) mendapatkan hasil pelepasan obat maksimum yaitu 79, 8 %. Sedangkan pada F1 (1:1) dan F3 (1:2) hanya mendapatkan hasil sebanyak 69, 4 % dan 61 %. Ketika konsentrasi lipid dalam formula SLN ditingkatkan, maka pelepasan obat akan menurun dan pelepasan obat yang terkendali dapat diperoleh jika obat tersebar merata didalam matriks lipid.

Gel merupakan sediaan untuk penggunaan secara topikal yang digunakan pada kulit. Sediaan gel memiliki banyak keuntungan dibandingkan sediaan topikal lainnya, yaitu lebih mudah digunakan, mudah menyebar di kulit secara merata, memiliki warna yang bening, lembut, tidak meninggalkan lemak, dan mudah untuk dicuci (Rohimah & Kurniasih, 2015). Sediaan gel dapat membantu meningkatkan kontak waktu obat pada

kulit dan menghasilkan peningkatan penetrasi pada kulit. Gel juga bisa menampung tambahan bahan atau eksipien untuk pengembangan formulasi multikomponen (Batheja et al., 2011).

I.2. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah Adapalene dapat diformulasikan dengan basis lipid padat *glyceryl palmitostearate* dan surfaktan *peg-40 hydrogenated castor oil* ?
2. Apakah *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) adapalene dengan lipid padat *glyceryl palmitostearate* dan surfaktan *peg-40 hydrogenated castor oil* memiliki karakterisasi yang baik?
3. Bagaimana stabilitas gel SLN adapalene ?

I.3. Tujuan penelitian

Memformulasikan dan evaluasi sediaan gel SLN adapalene

I.4. Hipotesis penelitian

1. Adapalene dapat diformulasikan dengan basis lipid padat *glyceryl palmitostearate* dan surfaktan *peg-40 hydrogenated castor oil*.
2. *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) adapalene dengan lipid padat *glyceryl palmitostearate* dan surfaktan *peg-40 hydrogenated castor oil* memiliki karakterisasi yang baik.
3. Sediaan gel SLN Adapalene memiliki stabilitas yang baik.

I.5. Tempat dan waktu Penelitian

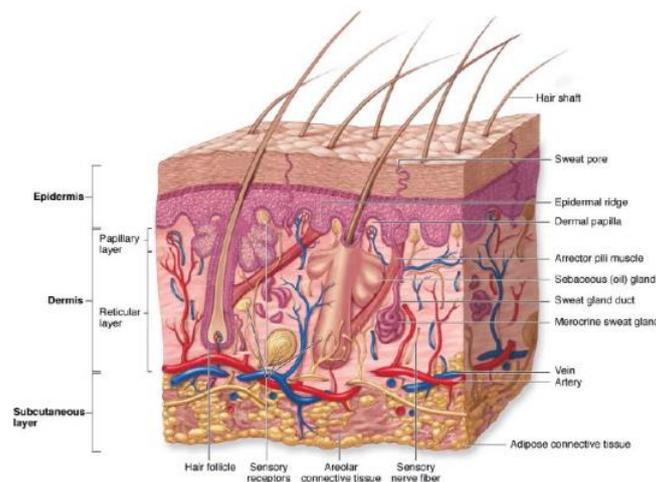
Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Bhakti Kencana pada bulan Februari 2021

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Kulit

Kulit adalah organ terbesar yang terdapat pada tubuh manusia. Kulit merupakan tempat dimana fungsi fundamental berlangsung, seperti pengawasan kekebalan, proses sintetik biokimia, pengaturan suhu tubuh, dan lain sebagainya. Terdapat sekitar 5% dari total aliran darah mengalir ke kulit untuk mendukung semua fungsi ini. Kulit adalah salah satu penghambat biologis terbaik, karena pada lapisan terluar terdapat stratum korneum. Stratum korneum berfungsi sebagai penghalang utama masuknya bahan kimia, mikroba dan mampu menahan kekuatan mekanik (Liu et al., 2016).



Gambar II. 1. Lapisan Kulit

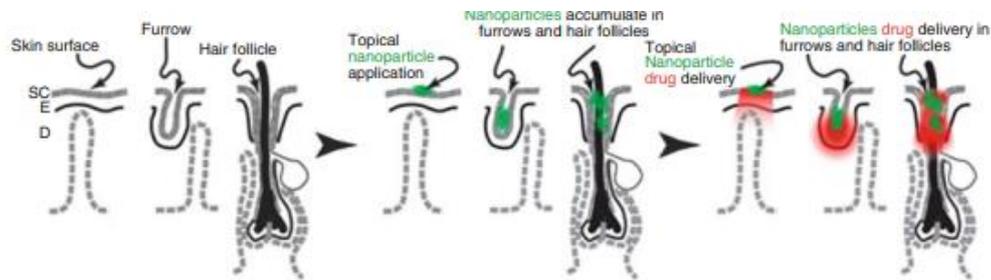
(Kalangi, 2014)

Stratum korneum dikenal sebagai pelindung kulit, yang dapat mencegah zat eksogen menembus ke dalam kulit dan juga untuk penguapan air keluar dari tubuh. Stratum korneum membentuk sel yang kaya akan protein yang dihubungkan dengan *corneodesmosomes* dan berada pada matriks intraseluler yang diperkaya oleh lipid non-polar dan diatur sebagai lapisan pipih. Fungsi penghalang stratum korneum terutama dipertahankan oleh lipid interseluler yang terdistribusi secara non-homogen di dalam stratum korneum (Choe et al., 2017).

II.1.1. Sistem Penghantar Obat Dalam Kulit

Molekul obat dapat masuk ke dalam kulit jika memiliki ukuran lebih kecil dari 500 Da, tidak bermuatan, dan cukup lipofilik. Molekul akan meresap melalui salah satu dari tiga jalur melalui kulit yaitu jalur transeluler, jalur intraseluler dan transappendageal. Bagian molekul

obat melalui keratinosit (yaitu, sel-sel di epidermis) disebut transeleuler rute, sedangkan bagian melalui matriks lipid disebut rute antarsel. Transappendagealrutennya melintasi folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebaceous (M. J. Abla, N. D. Singh, 2016).

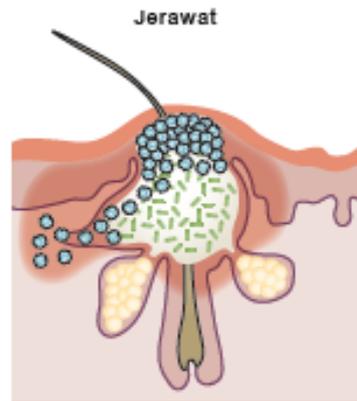


Gambar II. 2. jalur penetrasi nanopartikel dan pengiriman obat ke dalam kulit

Lipid nanopartikel yang digunakan harus membentuk lapisan monolayer dan bersifat hidrofobik. Lapisan ini sebaiknya bersifat oklusif pada kulit untuk meningkatkan kelembapan sehingga dapat mencegah penutupan *corneocytes* dan anatar-*corneocytes*, dengan demikian akan meningkatkan penetrasi obat ke dalam lapisan kulit. Efek oklusif dari suatu nanopartikel tergantung dari volume sampel yang digunakan, konsentrasi lipid, ukuran partikel, dan kristanilitas.

II.2. Jerawat

Jerawat adalah penyakit yang terjadi karena peradangan kronis yang terjadi pada unit pilosebacea, yang terjadi karena beberapa faktor diantaranya yaitu hiperkeratinisasi folikel, peradangan, peningkatan produksi sebum, dan proliferasi *Propionibacterium*. Penyakit ini dapat menyerang remaja dan 41-54% orang dewasa dengan tingkat keparahan yang berbeda. Meskipun jerawat tidak akan berdampak fatal pada penderita, akan tetapi masalah kulit ini dapat berdampak pada psikis seseorang, terutama pada kalangan remaja yang dapat menimbulkan bekas luka fisik dan hiperpigmentasi yang bisa menyebabkan kepercayaan diri seseorang dapat berkurang (Muguet Guenot et al., 2018).



Gambar II. 3. Jerawat

(Moradi Tuchayi et al., 2015)

II.3. Nanoteknologi

Nanoteknologi adalah ilmu dan teknologi yang digunakan untuk mengembangkan atau memanipulasi partikel dalam kisaran ukuran 1 hingga 100 nm. Nanoteknologi telah berkembang pesat pada bidang kimia, fisika, biologi, dan juga menyusup ke bidang kosmetik, produk kesehatan dan sediaan kulit (Kaul et al., 2018). Beberapa formula obat yang berbasis nanoteknologi telah diperkenalkan ke pasar obat untuk pengobatan berbagai penyakit. Nanoteknologi juga digunakan sebagai sistem penghantar obat dimana partikel atau molekul dalam skala nano digunakan untuk meningkatkan ketersediaan hayati dan terapi farmakokinetik, termasuk liposom, nanopartikel polimer, suspensi nano, dan terapi polimer (Al-Nemrawi et al., 2020). Nanoteknologi telah digunakan sebagai sistem penghantar obat ke dalam kulit dan memiliki keunggulan yaitu memiliki kelarutan yang tinggi, pelepasan bahan aktif terkontrol, mengurangi iritasi kulit, perlindungan dari degradasi dan lain sebagainya. Formula nano lebih efektif dibandingkan formula yang tersedia saat ini karena memiliki ukuran partikel nano, parameter ini dapat menentukan kemanjuran dan lokasi pengiriman obat yang ditargetkan (M. J. Abla, N. D. Singh, 2016)

II.4. Solid Lipid Nanoparticles

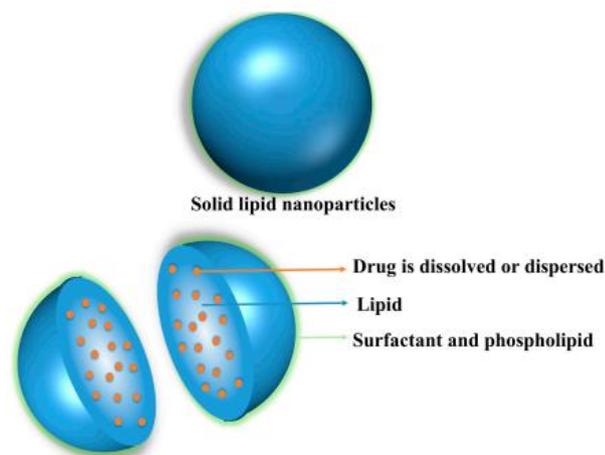
II.4.1. Definisi Solid Lipid Nanoparticles

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) adalah suatu partikel yang terbuat dari lemak padat yang didispersikan dalam air sebagai fase luar dan distabilkan dengan menggunakan surfaktan. SLN memiliki ukuran 50-1000 nm dan menjadi solusi permasalahan yang menyebabkan kegagalan terapi, diantaranya konsentrasi obat yang tidak cukup, kelarutan obat yang rendah, tingginya fluktuasi kadar dalam plasma akibat bioavailabilitas tidak terkontrol dan lain

sebagainya. SLN juga dapat menjadi solusi untuk formulasi sediaan dengan senyawa aktif yang tidak stabil terhadap oksidasi dan cahaya (Argimón et al., 2017).

SLN merupakan sistem penghantar obat yang memiliki keuntungan diantaranya yaitu memiliki biokompabilitas yang baik, stabilitas fisik sistem yang baik, toksisitas rendah, potensi pelepasan muatan yang berkelanjutan dan lain sebagainya (Amis et al., 2020).

SLN dapat dibuat dengan cara mendispersikan lemak padat dalam fase air sebagai fase luar dan distabilkan dengan penambahan surfaktan. Metode yang dapat digunakan pada pembuatan SLN diantaranya yaitu homogenisasi panas, homogenisasi dingin, homogenisasi ultrasonik dan emulsifikasi. Metode ini dapat ditentukan berdasarkan dari karakteristik dari lipid padat dan obat yang akan dibuat (Amis et al., 2020).



Gambar II. 4. Struktur umum SLN

(Mishra et al., 2018)

II.4.2. Solid Lipid Untuk Penggunaan Topikal

Beberapa tahun terakhir, penelitian terhadap sistem penghantar obat berbasis nanokoloidal lipid semakin meningkat. Tujuan dari pengobatan ini yaitu untuk beberapa gangguan penyakit yang berhubungan dengan polisebaseus seperti acne, alopecia, dan kelenjar sebaceous lainnya. SLN merupakan sistem penghantar obat yang dapat digunakan secara topikal untuk memberikan berbagai obat seperti vitamin A, sissistretinoin, flurbiprofen. Gel SLN yang mengandung bahan aktif tertentu dapat dioleskan langsung ke tempat kerja, sehingga menginduksi jaringan yang lebih tinggi dengan pelepasan konsentrasi obat secara terkontrol (Mishra et al., 2018).

Administrasi obat secara topikal adalah rute yang paling sering diteliti untuk SLN. Penetrasi obat melalui kulit selalu terbatas karena impermeabilitas dari stratum korneum.

Nanopartikel dikembangkan untuk meningkatkan absorpsi obat melalui kulit. Ukuran partikel dari SLN akan berkaitan dengan bagian permukaan stratum korneum dan antar pulau korneosit yang menyebabkan penyebaran zat aktif. SLN memiliki kemampuan untuk menghantar obat melalui folikel rambut. Masing-masing folikel terhubung dengan kelenjar sebaceous yang melepaskan sebum memberikan lingkungan yang kaya akan lipid. Lingkungan seperti ini dapat menjerat partikel nanolipid.

II.4.3. Formula Umum SLN

Komponen utama dari SLN yaitu lipid padat, surfaktan dan air.

a. Lipid Padat

Pemilihan lipid padat yang tepat sangatlah penting dalam formulasi SLN. Adapun hal yang harus diperhatikan dalam pemilihan lipid padat yaitu karakteristik fisik dan kimia yang sesuai. Studi kompatibilitas antara lipid dan obat-obatan juga diperlukan untuk menghasilkan SLN yang stabil. Ada beberapa lipid yang menunjukkan terjadinya pemisahan fasa. Oleh karena itu, haruslah dipilih kombinasi lipid yang tidak menyebabkan terjadinya pemisahan sampai 24 jam setelah pencampuran untuk menghasilkan formula SLN yang stabil. Contoh lipid padat yaitu Cholesterol, Stearic acid, Caprylic/capric triglyceride, Cetylpalmitate, Glyceryl stearate (-mono, and -tri), Glyceryl trilaurate, Glyceryl trimyristate, Glyceryl behenate (Compritol), Glyceryl tripalmitate, Hardened fat (Witepsol E85, H5 and W35), Monostearate monocitrate, Solid paraffin, Behenic acid (Mishra et al., 2018).

b. Surfaktan

Surfaktan memiliki peranan sangat penting dalam formulasi SLN, yaitu untuk mendispersikan fase *immiscible* kedalam fase lain selama proses pembuatan. Selain itu, surfaktan juga dapat mencegah terjadinya agregasi partikel SLN dengan cara membentuk lapisan pada permukaan SLN sehingga partikel stabil dalam waktu jangka panjang. Dengan adanya surfaktan juga dapat memperkecil ukuran partikel dari SLN. Surfaktan dapat menurunkan tegangan antar muka dua fase, sehingga luas permukaan tetesan lipid meningkat dan ukuran partikel menjadi lebih kecil. Konsentrasi dan jenis surfaktan juga mempengaruhi profil kinetika pelepasan dan entrapment efficiency. Hal ini berkaitan dengan surfaktan dapat mengurangi tegangan antar muka sampai konsentrasi spesifik sehingga mengurangi zeta potensial yang menyebabkan aglomerasi partikel. Oleh karena itu, pemilihan surfaktan serta konsentrasinya dapat menjadi parameter yang sangat penting dalam pembuatan formula SLN. Surfaktan berperan

sangat penting dalam pengembangan sistem penghantar SLN yang efektif dan memiliki ukuran partikel terkontrol serta menjamin pelepasan obat (Shah, 2011). Contoh surfaktan yang digunakan yaitu *Peg-40 Hydrogenated Castor oil*, Fosfatidilkolin, Lesitin Kedelai dan Telur, Poloxamer, Poloxamine, Polysorbate 80 (Mishra et al., 2018).

II.4.4. Metode pembuatan SLN

Metode pembuatan SLN yang paling sering digunakan yaitu :

a. *Cold Homogenization Method*

Dalam metode homogenisasi dingin, lelehan lipid yang mengandung zat aktif didinginkan dengan cepat. Kemudian masa lipid dihancurkan dan digiling agar terbentuk mikropartikel. Ketika proses penggilingan, suhu tidak boleh melebihi suhu lipid dengan titik lebur terendah. Kemudian mikropartikel yang diperoleh didispersikan kedalam larutan surfaktan dingin sehingga menghasilkan suspensi. Biasanya lipid memiliki ukuran partikel yang lebih besar dan distribusi ukuran yang lebih luas daripada yang diperoleh dengan teknik lainnya. Keuntungan dari teknik ini yaitu dapat mengurangi degradasi termal senyawa bioaktif dan tingkat pendinginan yang tinggi dapat mendukung distribusi obat yang seragam di dalam matriks lipid (Pardeike et al., 2009)

b. *Hot Homogenization Method*

Dalam metode homogenisasi panas ini, lelehan lipid yang mengandung zat aktif dilelehkan kedalam larutan surfaktan panas dengan suhu yang sama yaitu 5-10°C di atas titik leleh lipid padat atau campuran lipid dengan menggunakan pengadukan yang berkecepatan tinggi. Emulsi yang diperoleh kemudian dihomogenisasi pada suhu yang sama untuk menghasilkan nanoemulsi panas. SLN akan didapatkan dengan mendinginkan nanoemulsi panas dalam air dingin dan didiamkan pada suhu kamar agar terjadi kristalisasi tetesan lipid dan mendapatkan nanopartikel lipid (Pardeike et al., 2009)

c. Ultrasonikasi

Ultrasonikasi atau bisa disebut pengadukan dengan kecepatan yang tinggi dapat mengurangi tegangan geser selama proses formulasi SLN. Dalam metode ini, emulsi dibuat dari dispersi fase lipid dalam larutan surfaktan menggunakan pengadukan dengan kecepatan yang tinggi. Kemudian didinginkan sampai suhu kamar dan akan membentuk SLN. Namun Beberapa kelemahan juga terkait dengan metode ini, seperti ketidakstabilan

fisik karena aglomerat atau partikel berukuran besar dan kontaminasi logam oleh homogenizer berkecepatan tinggi dalam formulasi SLN (Mishra et al., 2018).

d. *Solvent Diffusion Method*

Pada metode ini, lipid padat dan obat dilarutkan kedalam fase organik pada suhu 50°C. Kemudian campuran yang dihasilkan didispersikan secara cepat kedalam larutan asam yang mengandung zat pendispersi (polivinil alkohol). Nanopartikel diperoleh jika pH larutan asam disesuaikan sampai 1,2 dengan penambahan asam hidroklorida 0,1 M. Selanjutnya dilakukan proses sentrifugasi dengan kecepatan tinggi dan disuspensikan kembali ke dalam air suling. Dispersi yang diperoleh dikeringkan dengan liofilisasi (Pardeike et al., 2009).

e. *Solvent Emulsification-Evaporation Method*

Dalam metode ini, terdapat tiga langkah dasar pembuatan SLN. Langkah yang pertama, lipid padat ditambahkan terlebih dahulu kedalam pelarut organik dengan volume tertentu dan diaduk untuk mengasilkan larutan lipid yang bening yang homogen. Langkah kedua, ditambahkan air kedalam larutan lipid yang telah disiapkan sebelumnya untuk membentuk emulsi yang kasar dan dihomogenkan dengan menggunakan homogenizer berkecepatan tinggi. Pada langkah ke tiga, nanoemulsi dapat diperoleh setelah pengadukan berkecepatan tinggi, yang mengubah emulsi kasar menjadi nanoemulsi karena adanya tekanan tinggi yang menyebabkan pemecahan butiran. Setelah nanoemulsi terbentuk, disimpan semalaman dengan pengadukan terus menerus. Nanodispersi terbentuk setelah terjadinya penguapan pelarut organik (Mishra et al., 2018).

II.4.5. Karakterisasi SLN

a. Ukuran partikel

Ukuran partikel merupakan salah satu karakteristik terpenting untuk nanodispersi yang mengatur stabilitas fisik, kelarutan, kinerja biologis, laju pelepasan, kekeruhan dan stabilitas kimia. Diameter partikel SLN yaitu berkisar antara 10-1000 nm (Mishra et al., 2018). Teknologi yang paling umum digunakan untuk pengujian ukuran partikel dispersi cair nano yaitu *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS) atau *Dynamic Light Scattering* (DLS). PCS merupakan metode yang bergantung pada interaksi cahaya dengan partikel. Cahaya yang tersebar oleh nanopartikel dalam suspensi akan berfluktuasi dengan waktu dan dapat dikaitkan dengan diameter partikel. Metode PCS ini sangat cocok digunakan untuk mengukur distribusi ukuran partikel sempit yaitu 10-500 nm (Mishra et al., 2018).

b. Zeta potensial

Pengukuran zeta potensial ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas partikel serta lama masa simpan dispersi koloid. Nilai zeta potensial yang tinggi dapat menstabilkan dispersi koloid secara elektrostatis. Tolakan elektrostatis dapat menyebabkan partikel menolak satu sama lain, sehingga menghindari terjadinya agregasi. Namun, partikel dengan nilai zeta potensial yang mendekati nol dalam kondisi penyimpanan dapat distabilkan setelah penyimpanan. Stabilitas seperti ini dapat diperoleh dengan cara melapisi partikel dengan polimer hidrofilik misalnya PEG. Nilai zeta potensial partikel berkisar antara + 100 mV hingga -100 mV. Nanopartikel yang memiliki nilai zeta potensial lebih dari +25 mV atau kurang dari -25 mV biasanya memiliki tingkat stabilitas yang tinggi (Mishra et al., 2018).

c. *Polydispersity Index* (PDI)

Pengukuran indeks polidispersitas sangat penting untuk mengetahui distribusi ukuran SLN. Semakin rendah nilai PDI, maka semakin tinggi dispersi nanopartikel. Nilai PDI yang baik yaitu 0,3 berdasarkan beberapa penelitian. Pengukuran PDI dapat dilakukan dengan menggunakan spektroskopi korelasi foton (PCS) (B. Wang, 2017).

d. *Encapsulation Efficiency* (EE)

Efisiensi enkapsulasi adalah rasio obat yang dienkapsulasi dalam nanopartikel sampai keseluruhan obat dimasukkan ke dalam fase lipid SLN dikalikan 100. Nilai EE yang baik berkisar antara 90-98 % EE dapat dihitung setelah kuantifikasi obat yang tidak dienkapsulasi atau bagian obat yang dienkapsulasi. Obat yang tidak dienkapsulasi akan mengkristal atau larut dalam fase air. Bagian yang mengkristal biasanya memiliki ukuran mikron dan dapat mudah dihilangkan dengan mikrofiltrasi atau sentrifugasi dan kemudian diukur. Fase kontinu dapat dipisahkan dari nanopartikel dengan teknik seperti ultrafiltrasi dan jumlah obat terlarut atau obat yang dienkapsulasi dapat dihitung. Kemudian dihitung nilai EE dengan menggunakan rumus berikut (Rostamkaleai et al., 2019) :

$$\%EE = \frac{\text{total zat aktif} - \text{zat aktif bebas}}{\text{total zat aktif}} \times 100\%$$

II.5. Gel

Gel merupakan sediaan untuk penggunaan secara topikal yang digunakan pada kulit. Sediaan gel memiliki banyak keuntungan dibandingkan sediaan topikal lainnya, yaitu lebih

mudah digunakan, mudah menyebar di kulit secara merata, memiliki warna yang bening, lembut, tidak meninggalkan lemak, dan mudah untuk dicuci (Rohimah & Kurniasih, 2015).

Gel merupakan sediaan semisolid yang bersuspensi partikel anorganik kecil yang terpenetrasi dalam cairan. Sediaan gel mengandung komponen air yang tinggi sehingga menyebabkan sediaan ini memiliki kemampuan untuk menghidrasi stratum corneum sehingga penetrasi percutan obat lebih mudah menembus kulit (Nurahmanto et al., 2017)

II.5.1. Evaluasi Sediaan Gel

a. Viskositas

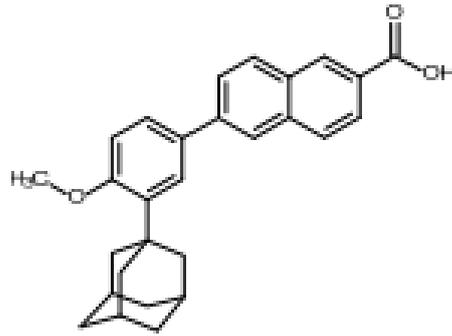
Evaluasi viskositas dilakukan untuk mengetahui besarnya viskositas dari suatu sediaan, dimana viskositas menyatakan besarnya tahanan suatu cairan untuk mengalir. Semakin tinggi viskositas maka makin besar tahanannya. Viskositas sediaan semisolid yang baik yaitu berkisar antara 50-1000 dPa.s, dan optimalnya yaitu 200 dPa (Nurahmanto et al., 2017)

b. pH

pengujian pH pada sediaan gel dilakukan untuk mengetahui pH dari sediaan gel tersebut. pH dari sediaan gel harus masuk kedalam rentang pH kulit yaitu 5-6,5 (Wijaya, 2013)

II.6. Adapalene

Adapalene adalah retinoid generasi kedua yang bersifat sangat lipofilik dan merupakan turunan sintesis dari retinol. Retinoid adalah turunan dari vitamin A yang digunakan sebagai terapi pertama untuk komedo dan jerawat. Retinoid dapat mengikat reseptor nuklir asam retinoat (RAR) dan mengaktifkan gen yang bertanggung jawab untuk diferensiasi sel dan memiliki efek antiproliferatif pada sebocytes sehingga dapat mengurangi produksi sebum dan pembentukan microcomedone. adapalene memiliki bentuk berupa serbuk putih dan memiliki berat molekul 412, 52 g/mol. Adapalene juga dapat memodulasi sistem kekebalan epidermal dengan meningkatkan ekspresi CD1 dan menurunkan sekresi IL-10 oleh keratinosit. Hal ini dapat meningkatkan interaksi antara sel dendritik dan limfosit T sehingga mendukung aktivitas antimikroba untuk melawan bakteri *P. Acnes* (Kumar & Banga, 2016)



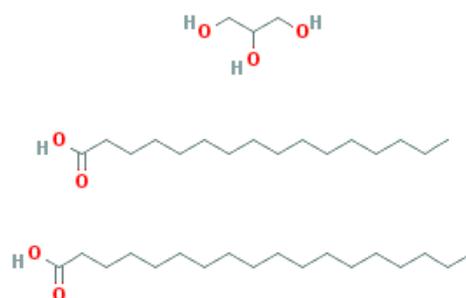
Gambar II. 5. Struktur kimia adapalene

(Rusu et al., 2020)

Adapalene adalah sintesis dari asam naftoat yang termasuk dalam kelas retinoid. Secara struktural adapalene mengandung adamantane dan methoxyphenyl, yaitu dua kelompok kimia yang mengalokasikan sifat fisikokimia dan biologi tertentu. Adapun sifat fisikokimia dari Adapalene yaitu berbentuk serbuk putih atau hampir putih dengan berat molekul 412.52 g/mol. Adapalene dapat larut dalam dimetil sulfoksida (DMSO) (10 mg/mL pada suhu 25°C), dimetilformamida (DMF) (5 mg/mL pada suhu 25°C) dan tetrahidrofuran. Sedikit larut dalam etanol (<1 mg/mL pada 25°C, dan praktis tidak larut dalam air. Parameter lipofilik dari zat aktif adapalene yaitu memiliki nilai log P: 8.04, 8.6; 6.06, 6.47 (Rusu et al., 2020).

II.7. *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol)

Precirol® ATO5 atau *Glyceryl Palmitostearate* (C₃₇H₇₆O₇) merupakan matriks yang bersifat lipofilik dengan titik leleh 53-60°C. Lipid padatan ini memiliki rantai alkohol berlemak yang panjang dengan bilangan asam kurang dari 6 mg KOH/g, bilangan saponifikasi pada kisaran 175-195 mg KOH/g, serta bilangan iodin kurang dari 3 g I₂/100 g. Precirol® ATO5 larut dalam kloroform dan diklorometana namun praktis tidak larut dalam etanol (95%), minyak mineral, dan air (Amstrong, 2009).

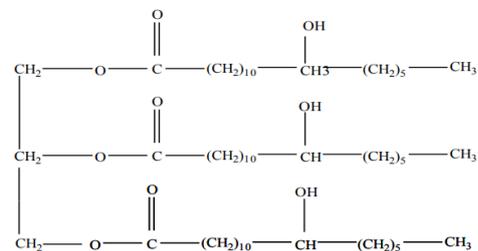


Gambar II. 6. Struktur Kimia Precirol

Polimorfisme Precirol® ATO5 dapat dipengaruhi oleh suhu, apabila dibandingkan antara materi yang murni, setelah proses peleburan dan dipadatkan kembali, serta pasca penyimpanan yang dilakukan pada suhu 40°C terdapat perbedaan pada titik lelehnya. Hal ini menjelaskan bahwa stabilitas sistem yang mengandung Precirol® ATO5 perlu diperhatikan dari komponen penstabil yang ditambahkan (Hamdani et al., 2003).

II.8. Peg-40 Hydrogenated Castor oil (Cremophore)

Cremophor adalah polioksietilen derivat castor oil yang mengandung 70 % komponen yang bersifat hidrofobik dengan HLB 14-16. Cremophore mengandung ester asam lemak gliserol polietilen dan ester asam lemak polietilen glikol yang dapat meningkatkan kelarutan.



Gambar II. 7. Struktur Kimia Cremophore

SLN yang mengandung Cremophor RH40 sebagai surfaktan adalah 22 nm. Pengurangan dalam ukuran partikel selama produksi SLN menyebabkan peningkatan gaya tarik antara partikel, yang meningkatkan tegangan permukaan pada antarmuka sehingga 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 & Hosny, 2016)

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan yaitu penelitian eksperimental menggunakan zat aktif adapalene. Tahapan penelitian yang dilakukan meliputi pengumpulan bahan baku, pemeriksaan bahan baku, optimasi formulasi SLN, karakterisi SLN, pembuatan gel SLN, dan evaluasi sediaan gel SLN.

Tahap awal yang dilakukan adalah pengumpulan bahan baku yang meliputi, bahan aktif dan bahan tambahan. Kemudian dilakukan pemeriksaan bahan aktif adapalene. Hal yang harus diperhatikan adalah kemurnian zat aktif dengan mengetahui sifat dan karakteristik baik secara fisika maupun kimia, yang dapat dilihat dari *Certificate Of Analysis*, serta memperhatikan bahan tambahan yang digunakan pada formula.

Selanjutnya dilakukan skrining lipid padat dan surfaktan. Lipid padat yang digunakan yaitu Precirol dan surfaktan yang digunakan yaitu Cremophore. Kemudian dilakukan uji kelarutan terhadap lipid padat dengan penambahan zat aktif adapalene kedalam lipid padat kemudian dileburkan dengan suhu 70°C. Kemudian uji kelarutan surfaktan terhadap kelarutan zat aktif adapalene. Lipid padat yang digunakan adalah lipid padat yang dapat melarutkan zat aktif dan memadat kembali, sedangkan surfaktan yang dipilih adalah surfaktan yang tidak dapat melarutkan zat aktif.

Tahap selanjutnya dilakukan pembuatan SLN menggunakan lipid padat dan surfaktan yang telah dipilih dan dengan optimasi durasi waktu sonikator probe yang optimum. formula SLN dibuat dengan menggunakan metode *design expert*. Kemudian dilakukan karakterisasi yang meliputi ukuran partikel, zeta potensial, indeks polidispersitas, dan efisiensi penjerapan.

Setelah pembuatan SLN adapalene, kemudian dibuat sediaan gel SLN adapalene dan dilakukan evaluasi pH, viskositas, dan uji kadar terhadap sediaan gel SLN adapalene. Kemudian dilakukan pengolahan data dengan menggunakan metode one way ANOVA.