

**PENGEMBANGAN FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLES*
(SLN) ADAPALEN DENGAN LIPID PADAT *PEG-8 BEESWAX* (APIFIL® CG) DAN
SURFAKTAN *POLYGLYCERYL-3 METHYLGLUCOSE DISTEARATE* (TEGO® CARE 450)**

Laporan Tugas Akhir

**Syahida I'badush Shalihah
11161113**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

PENGEMBANGAN FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLES* (SLN) ADAPALEN DENGAN LIPID PADAT *PEG-8 BEESWAX* (APIFIL® CG) DAN SURFAKTAN *POLYGLYCERYL-3 METHYLGLUCOSE DISTEARATE* (TEGO® CARE 450)

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Syahida I'badush Shalihah
11161113

Bandung, Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(apt. Garnadi Jafar, M.Si.)

Pembimbing Serta,



(Fenti Fatmawati, M.Si.)

ABSTRAK

PENGEMBANGAN FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLES* (SLN) ADAPALEN DENGAN LIPID PADAT *PEG-8 BEESWAX* (APIFIL[®] CG) DAN SURFAKTAN *POLYGLYCERYL-3 METHYLGLUCOSE DISTEARATE* (TEGO[®] CARE 450)

Oleh :

Syahida I'badush Shalihah

11161113

Adapalen adalah retinoid generasi ketiga yang digunakan sebagai terapi lini pertama untuk mengobati jerawat ringan hingga sedang. Namun, penggunaan adapalen secara topikal menimbulkan efek samping iritasi pada kulit. Selain itu, adapalen juga memiliki karakteristik sifat fisikokimia yang membatasi bioavailabilitasnya pada kulit dan appendageal. Keterbatasan ini mendorong dikembangkannya formula adapalen dalam bentuk SLN untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan efisiensi penghantaran obat. Metode yang digunakan dalam pembuatan SLN adapalen adalah homogenisasi panas dan sonikasi *probe* dengan matriks penyusunnya lipid padat *PEG-8 beeswax* yang distabilkan oleh surfaktan *polyglyceryl-3 methylglucose distearate* menggunakan perbandingan lipid padat dan surfaktan 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 dan 6:1. Hasil penelitian menunjukkan *PEG-8 beeswax* dan *polyglyceryl-3 methylglucose distearate* memiliki kompatibilitas yang tinggi sehingga dapat digunakan sebagai matriks dan penstabil dalam pembuatan SLN adapalen serta menghasilkan formula SLN adapalen yang memiliki hasil evaluasi dan karakterisasi dengan rentang ukuran partikel $180,27 \pm 0,702 - 196,30 \pm 8,307$ nm, PDI < 0,5, zeta potensial berkisar $-32,00 \pm 0,917 - -28,01 \pm 0,755$ mV, dan efisiensi penjerapan berkisar 98,41 – 98,68%.

Kata Kunci : Adapalen, *PEG-8 Beeswax*, *Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate*, *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN), Homogenisasi Panas, Sonikasi *Probe*.

ABSTRACT

FORMULA DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF ADAPALENE SOLID LIPID NANOPARTICLES (SLN) WITH SOLID LIPID PEG-8 BEESWAX (APIFIL® CG) AND SURFACTANT POLYGLYCERYL-3 METHYLGLUCOSE DISTEARATE (TEGO® CARE 450)

By :

Syahida P'badush Shalihah

11161113

Adapalene is a third-generation retinoid that is used as a first-line therapy to treat mild to moderate acne. However, the topical use of adapalene has irritating side effects on the skin. In addition, adapalene also has characteristic physicochemical properties that limit its bioavailability in the skin and appendageal. These limitations have led to the development of adapalene formulas in the form of SLN to reduce side effects and increase the efficiency of drug delivery. The method used in the manufacture of adapalene SLN is heat homogenization and sonication probe with the constituent matrix of solid lipid PEG-8 beeswax which is stabilized by surfactant polyglyceryl-3 methylglucose distearate using a ratio of solid lipid and surfactant 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 and 6:1. The results showed that PEG-8 beeswax and polyglyceryl-3 methylglucose distearate have high compatibility so that they can be used as a matrix and stabilizer in the manufacture of adapalene SLN and produce adapalene SLN formulas that have evaluation and characterization results with a particle size range of $180.27 \pm 0.702 - 196.30 \pm 8.307$ nm, PDI <0.5 , zeta potential ranged from $-32.00 \pm 0.917 - -28.01 \pm 0.755$ mV, and the efficiency entrapment was around 98.41 - 98.68%.

Keywords : Adapalene, PEG-8 Beeswax, Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate, Solid Lipid Nanoparticles (SLN), Heat Homogenization, Sonication Probe.

KATA PENGANTAR

Dengan menyebut nama Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, penulis panjatkan puji syukur atas kehadiran-Nya, yang telah melimpahkan rahmat, hidayah, dan inayah-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan tugas akhir ini. Laporan tugas akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan pada Program Strata I, Fakultas Farmasi di Universitas Bhakti Kencana.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa ada kekurangan baik dari segi penyusunan bahasa maupun segi lainnya. Oleh karena itu, dengan lapang dada dan tangan terbuka penulis membuka selebar-lebarnya bagi pembaca yang ingin memberi saran dan kritik kepada penulis. Dalam penyusunan laporan tugas akhir ini penulis banyak menemui kesulitan, namun berkat bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak akhirnya dapat menyelesaikan laporan tugas akhir ini. Untuk itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Keluarga khususnya kepada kedua orang tua penulis, Bapak Adang Sutrisman dan Ibu Nining Darningsih yang tiada lelah untuk mendoakan, memberi nasihat, semangat, dan dorongan selama pelaksanaan penelitian tugas akhir ini.
2. Bapak apt. Garnadi Jafar, M.Si. selaku pembimbing utama dan Ibu Fenti Fatmawati, M.Si. selaku pembimbing serta, yang senantiasa memberikan pengarahan, bimbingan, nasihat, dan bantuan selama pelaksanaan penelitian tugas akhir dan penyusunan laporan tugas akhir ini.
3. Ibu apt. Widhya Aligita, M.Si. selaku dosen wali yang selalu memberikan masukan, semangat dan mendengarkan keluh kesah selama menjalankan pendidikan program Strata I.
4. Segenap dosen dan laboran Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana yang telah membantu penulis dalam melakukan penelitian tugas akhir dan memberikan bimbingan serta ilmu yang berharga selama menjalankan pendidikan program Strata I.
5. Seluruh rekan-rekan seperjuangan Program Studi Strata I, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana angkatan 2016 terutama kelas FA3 2016, sahabat terdekat Psikologi UI'16, *Nanotechnology Group*, serta semua pihak yang telah

memberikan dukungan, nasihat, semangat dan membantu dalam pelaksanaan penelitian tugas akhir ini.

Semoga Allah SWT memberikan imbalan yang sebesar-besarnya atas kebaikan dari semua pihak yang terlibat dalam pelaksanaan dan penyusunan laporan tugas akhir ini. Harapan penulis semoga laporan penelitian tugas akhir ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca. Atas perhatiannya penulis ucapkan terima kasih.

Penulis

Syahida I'badush Shalihah

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG.....	x
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian.....	3
I.4 Hipotesis Penelitian	4
I.5 Tempat dan Waktu Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Jerawat	5
II.1.1 Klasifikasi.....	5
II.1.2 Patofisiologi.....	6
II.2 Nanoteknologi.....	7
II.3 <i>Solid Lipid Nanoparticle (SLN)</i>	8
II.3.1 Formula Umum SLN	10
II.3.2 Metode Pembuatan SLN.....	11
II.3.3 Penetrasi Perkuatan Sediaan Topikal Nanopartikel	12
II.3.4 Evaluasi dan Karakterisasi SLN.....	13
II.4 Adapalen	17
II.5 <i>PEG-8 Beeswax (Apifil® CG)</i>	18
II.6 <i>Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate (TEGO® Care 450)</i>	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	19
III.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	19
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	20
III.3 Alat.....	20
III.4 Bahan	21
BAB IV PROSEDUR PENELITIAN	22
IV.1 Penyiapan, Pengumpulan dan Pemeriksaan Bahan	22
IV.2 Uji Pendahuluan dan Karakterisasi Bahan.....	22

IV.2.1	Pengujian <i>Fourier Transform-Infra Red</i> (FTIR).....	22
IV.2.2	Pengujian <i>Entrapment</i> / Enkapsulasi Adapalen dalam Lipid Padat dan Solidifikasi Lipid.....	22
IV.2.3	Pengujian kelarutan adapalen dalam surfaktan	23
IV.3	Formulasi dan Pembuatan SLN Adapalen.....	23
IV.4	Evaluasi dan Karakterisasi SLN Adapalen.....	24
IV.4.1	Pengujian Sifat Fisik SLN Adapalen.....	24
IV.4.2	Pengujian pH.....	24
IV.4.3	Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial	24
IV.4.4	Efisiensi Penjerapan (EE).....	24
IV.5	Pengolahan Data	25
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN	26
V.1	Penyiapan, Pengumpulan dan Pemeriksaan Bahan	26
V.2	Uji Pendahuluan dan Karakterisasi Bahan.....	26
V.2.1	Pengujian <i>Fourier Transform-Infra Red</i> (FTIR).....	26
V.2.2	Pengujian <i>Entrapment</i> / Enkapsulasi Adapalen dalam Lipid Padat dan Solidifikasi Lipid.....	28
V.2.3	Pengujian Kelarutan Adapalen dalam Surfaktan.....	28
V.3	Formulasi dan Pembuatan SLN Adapalen.....	29
V.4	Evaluasi dan Karakterisasi SLN Adapalen.....	31
V.4.1	Uji Sifat Fisik SLN Adapalen.....	31
V.4.2	Uji pH.....	32
V.4.3	Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas.....	33
V.4.4	Zeta Potensial (ZP).....	34
V.4.5	Efisiensi Penjerapan (EE).....	35
BAB VI	SIMPULAN DAN SARAN	37
VI.1	Simpulan.....	37
VI.2	Saran	37
DAFTAR	PUSTAKA.....	38
LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

Tabel IV. 1	Formulasi SLN Adapalen.....	23
Tabel V. 1	Pemeriksaan Kualitatif Adapalen.....	26
Tabel V. 2	Pemeriksaan Kualitatif <i>PEG-8 Beeswax</i> (Apifil® CG)	26
Tabel V. 3	Penentuan Daya Larut adapalen dalam lipid padat	28
Tabel V. 4	Penentuan Daya Larut Adapalen dalam Surfaktan	29
Tabel V. 5	Data Uji Sifat Fisik SLN Adapalen.....	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar V. 1	Spektrum FTIR Adapalen (A), <i>PEG-8 Beeswax</i> (B), Campuran Adapalen dan <i>PEG-8 Beeswax</i> (C).....	27
Gambar V. 2	SLN Adapalen.....	32
Gambar V. 3	Grafik pH SLN Adapalen	32
Gambar V. 4	Diagram Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas SLN Adapalen	33
Gambar V. 5	Diagram Zeta Potensial SLN Adapalen.....	35
Gambar V. 6	Diagram Efisiensi Penjerapan SLN Adapalen.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Certificate of Analysis</i> Adapalen	43
Lampiran 2 <i>Certificate of Analysis</i> Apifil [®] GC (<i>PEG-8 Beeswax</i>).....	44
Lampiran 3 pH SLN Adapalen.....	45
Lampiran 4 Ukuran Partikel, PDI dan Zeta Potensial SLN Adapalen	45
Lampiran 5 Kurva Kalibrasi Adapalen.....	46
Lampiran 6 Efisiensi Penjerapan SLN Adapalen.....	49
Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian	52

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
AAT	Adapalen, Apifil [®] CG, TEGO [®] Care
CoA	<i>Certificate of Analysis</i>
DSC	<i>Differential Scanning Calorimeter</i>
EE	Efisiensi Penjerapan
FTIR	<i>Fourier Transform-Infra Red</i>
HOPE	<i>Handbook of Pharmaceutical Excipient</i>
PdI	<i>Polydispersity Index</i>
pH	<i>Power of Hydrogen</i>
PEG	<i>Polyethylen Glycol</i>
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticles</i>
TEM	<i>Transmission Electron Microscope</i>
XRD	<i>X-Ray Diffraction</i>

BAB I PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Jerawat adalah peradangan kronis pada unit pilosebaceous dengan prevalensi penyakit yang tinggi selama masa remaja, mempengaruhi sekitar 80 – 90% remaja (Chularojanamontri et al. 2016; Ziaee et al. 2016). Pengobatan jerawat menggunakan retinoid topikal seperti adapalen merupakan terapi lini pertama untuk jerawat ringan hingga sedang menurut *International Guideline by the Global Alliance* (Chularojanamontri et al. 2016). Retinoid adalah turunan alami atau sintetik dari vitamin A yang merupakan agen komedolitik yang bertindak dengan menormalkan keratinisasi folikuler, mencegah pembentukan mikro komedo baru, dan meminimalkan pembentukan komedo dan lesi inflamasi (Jain et al. 2016). Adapalen adalah retinoid sintesis baru generasi ketiga, memiliki afinitas yang besar terhadap reseptor asam retinoat (RAR) β dan RAR γ , sehingga efektif dalam pengobatan jerawat ringan hingga sedang pada manusia dengan memberikan efek penghambatan yang kuat pada proliferasi dan diferensiasi keratinosit, dan memiliki aktivitas yang sama dengan komedolitik (Jain et al. 2016; Ramezanli and Michniak-Kohn 2018).

Penggunaan terapi adapalen secara topikal menunjukkan efek samping yang disebut dengan “reaksi retinoid” yang tergantung pada dosis seperti iritasi, eritema, kekeringan dan mengelupas, reaksi tersebut sebagai akibat dari adanya gugus asam karboksilat bebas pada ujung kutub zat tersebut (Guo et al. 2014; Latter et al. 2019; Ziaee et al. 2016). Adapalen memiliki sifat fisikokimia yang membatasi bioavailabilitasnya pada kulit dan appendageal yaitu, lipofilisitas tinggi (Log P = 8,04); pKa = 4,23; praktis tidak larut dalam air (4,01 $\mu\text{g/mL}$); dan berat molekul 412,529 g/mol, untuk mengatasi masalah kelarutan adapalen ditambahkan alkohol tertentu dan peningkat penetrasi ke dalam formulasi produk adapalen komersial yang dapat membuat kulit semakin iritasi (Guo et al. 2014; Kandekar et al. 2017; Latter et al. 2019; Ramezanli and Michniak-Kohn 2018). Keterbatasan inilah maka dilakukan eksplorasi lebih luas dalam memformulasikan adapalen untuk mengurangi efek samping dari penggunaan retinoid topikal dan meningkatkan penghantaran obat.

Penghantaran obat yang dimediasi nanopartikel telah diusulkan sebagai penghantaran obat untuk terapi dermatologis yang dapat mengurangi efek samping, iritasi yang rendah, meningkatkan penargetan obat dan meningkatkan efisiensi penghantaran obat secara terkendali dan berkelanjutan karena dibandingkan dengan partikel mikro, nanopartikel memiliki luas permukaan lebih besar (Jain et al. 2016; Kandekar et al. 2017; Noh, Suh, and Park 2017). Pemuatan obat dalam sistem pembawa yang terdispersi dalam media berair juga dapat menghindari / meminimalkan penggunaan alkohol ataupun peningkat penetrasi, dan karenanya dapat mengurangi iritasi kulit terkait pembawa (Guo et al. 2014). Untuk mengembangkan sistem pengiriman topikal berbasis nanopartikel yang baik, penting untuk memahami interaksi nanopartikel dengan kulit dan mekanisme penghantarannya yang bergantung pada ukuran partikel dan sifat fisikokimia serta muatan permukaan, sebagian besar partikel (terutama partikel yang lebih besar dari 20 nm) tidak menembus ke jaringan yang layak pada kulit yang sehat dan jalur transappendageal menjadi rute dominan masuknya nanopartikel ke dalam kulit (Ramezanli and Michniak-Kohn 2018).

Dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa formulasi adapalen dalam *nanocarrier* memberikan kristalinitas adapalen yang lebih rendah dan penghantaran obat yang lebih tinggi ke stratum korneum babi secara *in vitro* dibandingkan dengan adapalene yang terlarut dalam basis Transcutol[®] (Guo et al. 2014). Selain itu pada percobaan lain, formulasi adapalen yang dienkapsulasi dalam nanocarrier obat tertarget pada folikel rambut dan epidermis atas kulit dengan mengurangi iritasi kulit (Ramezanli, Zhang, and Michniak-Kohn 2016).

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) adalah pembawa koloid berukuran nano yang terdiri dari matriks lipid yang distabilkan oleh surfaktan dalam fase air (Ahmad et al. 2019). Salah satu lipid padat yang telah banyak digunakan dalam pembuatan SLN adalah *PEG-8 beeswax* (Apifil[®] CG). Dalam suatu penelitian *PEG-8 beeswax* yang di formulasikan dalam pembuatan SLN seramida memiliki hasil karakterisasi diameter globul $113,5 \pm 3,60$ nm dan indeks polidispersitas $0,263 \pm 0,01$ dengan nilai kestabilan relative 92,26% selama penyimpanan 2 bulan (Jafar, Darijanto, and Mauludin 2015). Penelitian lain menggunakan *PEG-8 beeswax* dalam formulasi SLN asam α -lipoat memiliki karakteristik fisikokimia dengan hasil ukuran partikel rata-rata 121 nm dengan distribusi ukuran yang sempit, potensial zeta berkisar Antara -25 hingga -40

mV, efisiensi penyerapan lebih dari 70% dan stabil setelah penyimpanan 120 hari pada 25°C (Ruktanonchai et al. 2009).

Dalam formulasi SLN, surfaktan merupakan komponen penting yang menurunkan tegangan antarmuka dan menstabilkan system nanopartikel, dan jenis surfaktan yang digunakan dapat mempengaruhi ukuran partikel dari SLN (Huang et al. 2020). Salah satu surfaktan yang telah digunakan untuk memformulasikan SLN adalah *polyglyceryl-3 methylglucose distearate* (TEGO[®] Care 450). *Polyglyceryl-3 methylglucose distearate* digunakan dalam formulasi SLN euxyl sebagai antimikroba memiliki hasil karakterisasi ukuran partikel rata-rata 147 nm, potensial zeta -37,5 dan indeks polidispersitas 0,210 (Sznitowska et al. 2017).

Dengan berbagai keuntungan penghantaran obat yang dimediasi SLN, diharapkan adapalen yang dibentuk SLN memiliki bentuk ukuran partikel berukuran nano, mengurangi efek samping obat, meningkatkan *loading capacity*, meningkatkan penargetan obat dan meningkatkan efisiensi penghantaran obat. Pada penelitian ini dilakukan pengembangan formula dan karakterisasi SLN adapalen menggunakan lipid padat *PEG-8 beeswax* dengan berbagai konsentrasi dan surfaktan *polyglyceryl-3 methylglucose distearate*.

I.2 Rumusan Masalah

1. Apakah lipid padat *PEG-8 beeswax* dan surfaktan *polyglyceryl-3 methylglucose distearate* dapat membentuk SLN.
2. Apakah SLN adapalen yang dibuat dengan lipid padat *PEG-8 beeswax* dan surfaktan *polyglyceryl-3 methylglucose distearate* memiliki hasil evaluasi dan karakterisasi yang baik.

I.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formula dan mengkarakterisasi SLN adapalen yang dibuat dengan lipid padat *PEG-8 beeswax* dalam berbagai konsentrasi dan surfaktan *polyglyceryl-3 methylglucose distearate*. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi informasi ilmiah dan rujukan dalam memformulasikan SLN adapalen

yang dibuat dengan lipid padat *PEG-8 beeswax* dengan konsentrasi terbaik dan surfaktan *polyglyceryl-3 methylglucose distearate*.

I.4 Hipotesis Penelitian

Lipid padat *PEG-8 beeswax* dan surfaktan *polyglyceryl-3 methylglucose distearate* diduga dapat membentuk SLN serta memiliki hasil evaluasi dan karakterisasi yang baik dalam pembuatan SLN adapalen.

I.5 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari sampai bulan Maret tahun 2020 di Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jalan Soekarno-Hatta No. 754 Bandung; Laboratorium PT. DKSH Malvern Indonesia AIA Central 39th floor.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

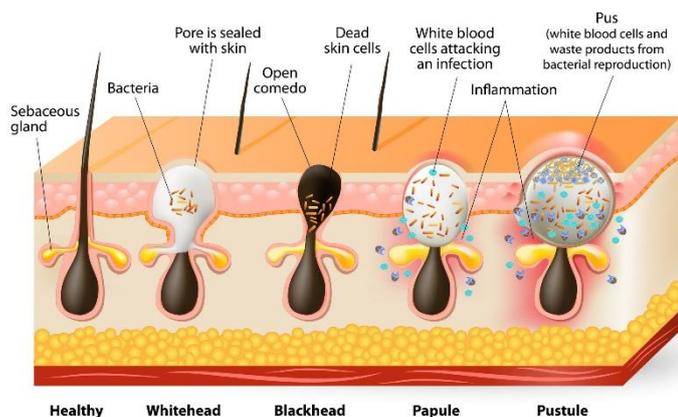
II.1 Jerawat

Jerawat adalah penyakit yang dimodulasi oleh unit pilosebaceous yang disebabkan karena adanya hiperproliferasi keratinisasi, peningkatan produksi sebum, kolonisasi *Propionibacterium acnes*, dan peradangan. Penyakit multifaktorial ini menyerang 85% remaja dan 73% orang dewasa, dengan derajat keparahan yang bervariasi. Meskipun tidak berdampak fatal, tidak dapat dipungkiri bahwa masalah kulit ini juga berdampak bagi psikis seseorang, terutama bagi remaja dengan adanya fluktuasi emosional yang tidak menentu dan kesadaran pada lingkungan sosialnya sedangkan pada orang dewasa lesi yang diakibatkan oleh jerawat dapat menetap (Contassot 2018).

II.1.1 Klasifikasi

Menurut Muliawan and Suriana (2013), jerawat dapat dibedakan berdasarkan jenisnya menjadi beberapa kategori yaitu :

- a. *Acne punctate* ialah *blackhead* comedo ataupun *whitehead* comedo yang dapat menjadi permulaan tumbuhnya jerawat. Apabila mikroorganisme masuk ke dalam pori-pori kulit yang tersumbat, maka kedua komedo tersebut berubah menjadi jerawat dengan tingkatan yang lebih tinggi.
- b. *Acne papulosa* ialah jerawat dalam bentuk papul, yakni peradangan disekitar komedo yang berbentuk benjolan kecil.
- c. *Acne pustulosa* ialah jerawat dalam bentuk pustul, yakni jerawat papul dengan puncak berbentuk pus ataupun nanah. Umumnya umur pustul lebih pendek dari pada papul.
- d. *Acne indurate* ialah jerawat yang terinfeksi bakteri *Staphylococcus epidermidis* sehingga memunculkan abses.
- e. Cystic acne (jerawat batu) ialah jerawat dengan dimensi yang besar, apabila berkembang jumlahnya dapat nyais penuh wajah.



Gambar II. 1 Tipe-tipe Jerawat (Bioalternatives 2017)

II.1.2 Patofisiologi

Menurut Basak and Zaenglein (2013); Wells *et al.* (2015), terdapat empat tahapan perkembangan jerawat yaitu :

a. Abnormalitas Keratinisasi

Adanya peningkatan keratinisasi sel-sel epidermis menyebabkan folikel sebacea tersumbat dan terbentuknya mikrokomedo. Selanjutnya sebum diproduksi dalam jumlah yang besar sehingga terperangkap dan terakumulasi di belakang sumbatan keratin yang menyebabkan terjadinya pengerasan, hal ini turut berkontribusi pada pembentukan komedo terbuka atau komedo tertutup. Selain itu adanya mediator proinflamasi seperti IL-1 dan tumor nekrosis α yang diproduksi oleh keratinosit akan teraktivasi saat epitelium terganggu.

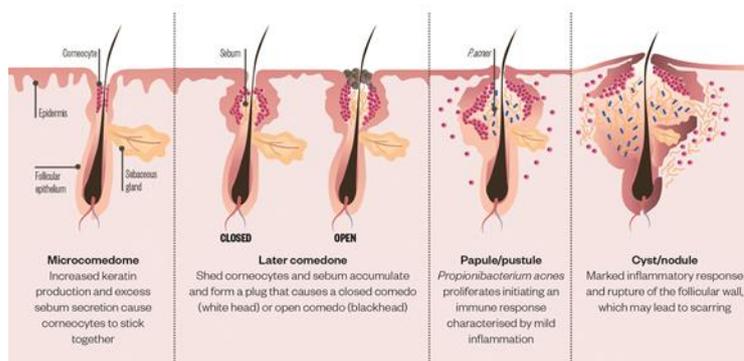
b. Stimulasi Hormonal

Produksi sebum oleh kelenjar sebacea dikendalikan oleh sel gonad dan androgen adrenal yang memproduksi dehidroepiandrosteron sulfat. Ketika sebum terakumulasi, mikrokomedo membesar menjadi komedo yang nampak dan mengakibatkan adanya tekanan sehingga dinding folikel di lapisan dermis pecah dan menyebabkan isi komedo terekstrusi ke epitelium dan sekitarnya sehingga terjadinya respon peradangan.

c. Bakteri

Bakteri *Propionibacterium acnes* merupakan flora normal pada kulit yang biasanya tidak berbahaya, namun pada jumlah berlebih dapat memberikan kontribusi signifikan terhadap timbulnya jerawat. Bakteri tersebut ialah bakteri gram positif yang berbentuk

batang dan nonmotil dapat hidup di dalam folikel sebacea yang dapat memproduksi faktor kemotaktik, mediator proinflamasi, dan lipolitik enzim yang memecah sebum trigliserida menjadi lemak asam bebas yang dapat meningkatkan keratinisasi dan menyebabkan pembentukan mikrokomedo. Semua agen ini berfungsi untuk mengintensifkan peradangan, maka dari itu *Propionibacterium acnes* tidak menginfeksi melainkan dapat memperburuk kondisi hingga terjadi peradangan.



Gambar II. 2 Patofisiologi Jerawat (Dorey 2017)

d. Inflamasi

Peradangan terjadi pada papula dan pustula dengan penampilan lesi yang tidak hanya bergantung pada ukurannya tetapi juga pada tingkat reaksi inflamasi. Lesi tersebut akan meninggalkan bekas berupa jaringan parut pada kulit. Selain itu, sebum di folikel memfasilitasi proliferasi bakteri anaerobic *Propionibacterium acnes* sehingga menghasilkan respons sel-T yang menyebabkan terjadinya peradangan.

II.2 Nanoteknologi

Sejak awal abad ke 20, nanoteknologi semakin menjadi pusat perhatian bagi kalangan peneliti, terutama di bidang riset teknologi farmasi diberbagai belahan dunia. Hal ini turut berperan serta dalam perkembangan pada beragam bidang teknis lainnya. Pihak industrial memperkirakan bahwa sekitar 40% kandidat obat lipofil memiliki problematika dalam aspek kelarutan dan stabilitas formula, maka dari itu sistem pengiriman obat yang melibatkan pembawa menjadi solusi yang sangat menjanjikan (Mishra, Patel, and Tiwari 2010).

Nanopartikel merupakan material yang memiliki ukuran pada rentang 1-1000 nm (Song, Musetti, and Huang 2017). Obat yang diformulasikan dalam bentuk nanopartikel

dapat dalam bentuk terlarut, terjerat, terenkapsulasi, atau di dalam matriks nanopartikel (Langer et al. 2000). Material berukuran nanometer berbeda signifikan dari material lain karena dua faktor utama yaitu peningkatan luas area dan efek quantum. Kedua faktor ini dapat meningkatkan berbagai sifat seperti reaktivitas, kekuatan, karakteristik elektrik, dan sifat *in vivo* (Thassu, Deleers, and Pathak 2007).

Tujuan utama mendesain nanopartikel dalam sistem penghantaran obat yaitu dapat mengontrol ukuran partikel, sifat permukaan, dan pelepasan obat yang aktif secara farmakologi agar dapat mencapai tempat aksi spesifik obat, sehingga mendapat kecepatan dan dosis terapi optimal. Beberapa penelitian telah membuktikan bioavailabilitas nanopartikel kurkumin meningkat beberapa kali lipat dibandingkan kurkumin konvensional (Yallapu et al. 2012).

Rute administrasi secara topikal dalam sistem penghantarannya diaplikasikan dalam bentuk nanomaterial dengan 2 cara yaitu bahan aktif dibuat dengan pengecilan ukuran hingga memasuki rentang skala nano sehingga memiliki reaktivitas yang lebih baik dibandingkan sediaan konvensional. Contohnya ialah logam serta oksidanya seperti ZnO dan TiO untuk penggunaan sebagai tabir surya, selain itu terdapat karbon yang terdiri atas fullerosome sebagai antioksidan. Disamping itu, nanomaterial juga dapat diterapkan bagi bahan yang tidak memiliki aktifitas biologi, namun hanya digunakan sebagai media pembawa (*nanocarriers*) untuk penetrasi (Inui et al. 2011; Mihranyan, Ferraz, and Strømme 2012).

Pembawa yang berbasis lipid umumnya bersifat biokompatibel dengan lipid fisiologis dan *biodegradable* sehingga obat dapat tersampaikan hingga tempat target dengan pelepasan terkontrol yang disertai nilai toksisitas yang rendah (Müller, Radtke, and Wissing 2002).

II.3 Solid Lipid Nanoparticle (SLN)

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) dikembangkan pada awal tahun 1990-an sebagai sistem pembawa alternatif untuk emulsi, liposom dan partikel nano polimer. SLN diproduksi dengan mengganti pelarut minyak pada emulsi menjadi lipid padat atau campuran lipid padat, yaitu matriks partikel lipid menjadi padat di kedua ruangan dan

suhu tubuh. Ukuran rata-rata SLN adalah dalam kisaran submikron, mulai dari sekitar 40 hingga 1000 nm (Pardeike, Hommoss, and Müller 2009).

Menurut Pardaike *et al.* (2009), tipe SLN berdasarkan letak distribusi obat pada partikelnya dikategorikan menjadi 3, yaitu :

a. *Drug-Enriched Shel Model*

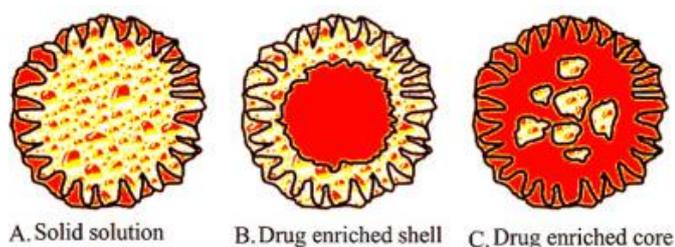
Tipe ini merupakan tipe SLN dengan lapisan terluar yang mengandung banyak bahan aktif, hal ini diperoleh selama proses pendinginan dari droplet minyak cair ke bentuk lemak padat pada ukuran nanopartikel. Bahan obat yang telah larut dalam fase air mengalami penurunan kelarutan ketika tahap pendinginan berlangsung, hal ini menyebabkan bahan aktif berpartisipasi pada fase minyak bagian luar.

b. *Drug-Enriched Core Model*

Tipe ini merupakan SLN dengan bagian inti pada lipid yang banyak mengandung bahan aktif, hal ini terjadi ketika bahan aktif mengalami presipitasi sebelum lipid mengalami rekristalisasi, sehingga bagian luar atau kulit lipid kurang akan bahan aktif. Proses pendinginan yang berkelanjutan mengakibatkan rekristalisasi lipid pada sekitaran bahan aktif sehingga bahan aktif terselubungi serupa membran.

c. *Homogenous Matrix Model*

SLN tipe ini diperoleh saat menggunakan metode produksi secara *cold homogenization* atau ketika mendispersikan bahan aktif yang bersifat sangat lipofilik dalam SLN dengan metode *hot homogenization* sehingga lipid mengandung obat yang terlarut secara molekular, hal ini menyebabkan ketika lipid pecah menjadi nanopartikel maka akan terbentuk struktur matriks lipid yang homogen dengan bahan aktifnya. Cara yang serupa juga diperoleh saat droplet lipid mengalami proses pendinginan tanpa adanya pemisahan antar-fase. Selain itu, tipe ini juga dipengaruhi dengan adanya penambahan surfaktan.



Gambar II. 3 Tipe-tipe SLN (Ganesan and Narayanasamy 2017)

Struktur tersebut diperoleh akibat adanya pengaruh komposisi formula (lipid padat dan surfaktan) serta perlakuan pada saat proses produksi (Pardeike et al. 2009).

II.3.1 Formula Umum SLN

SLN biasanya terdiri dari lipid padat, surfaktan, kosurfaktan (opsional), dan bahan aktif (obat). Lipid yang digunakan dalam nanopartikel lipid adalah lipida fisiologis. Berdasarkan keragaman strukturnya, lipid yang digunakan secara luas dikategorikan menjadi asam lemak, ester lemak, alkohol lemak, trigliserida atau gliserida parsial. Beberapa peneliti juga melaporkan penggunaan *wax* dalam pembuatan nanopartikel lipid (Jenning, Lippacher, and Gohla 2002). Penggunaan surfaktan yang dikombinasikan dengan kosurfaktan dapat menstabilkan sistem koloid pada nanopartikel lipid.

a. Lipid

Lipid merupakan bahan utama nanopartikel lipid yang dapat mempengaruhi *loading capacity* dari obat, stabilitas, dan perilaku *sustained release* dari formulasi. Dispersi nanopartikel lipid berdasarkan pada jenis bahan lipid termasuk asam lemak, gliserida, dan *wax*. Sebagian besar lipid ini dengan pengecualian dari setil palmitat aman dan secara fisiologis dapat ditoleransi dengan baik.

Kelarutan obat dalam matriks lipid sangat penting karena dapat mempengaruhi efisiensi enkapsulasi dan *loading capacity* obat (Kasongo et al. 2011). Nanopartikel lipid dengan *loading capacity* obat tinggi dapat disiapkan jika obat memiliki kelarutan tinggi pada lipid atau koefisien partisi yang tinggi, karena obat memiliki kelarutan yang berbeda dalam matriks lipid yang berbeda, koefisien partisi jelas di lipid tersebut juga berbeda. Hal ini menyebabkan *loading capacity* yang berbeda dalam matriks lipid berbeda untuk obat yang sama. Faktor lain yang mempengaruhi pemilihan lipida yang tepat adalah kecenderungannya untuk membentuk struktur kisi kristal yang sempurna.

b. Surfaktan

Surfaktan (juga dikenal sebagai zat aktif permukaan atau pengemulsi) membentuk komponen penting lainnya dari formulasi nanopartikel lipid. Surfaktan adalah molekul *amphipathic* yang memiliki bagian hidrofilik (polar) dan bagian lipofilik (non-polar), yang bersama-sama membentuk kepala khas dan ekor surfaktan. Pada konsentrasi rendah, surfaktan menyerap ke permukaan suatu sistem atau antarmuka. Surfaktan

mengurangi energi bebas permukaan atau antar muka sehingga dapat mengurangi tegangan permukaan atau antar muka Antara dua fase (Corrigan and Healy 2006).

Proporsi relatif dan efektif dari dua bagian ini tercermin dalam nilai keseimbangan lipofilik hidrofilik (HLB). Surfaktan yang digunakan dalam pembuatan sediaan nanopartikel lipid memiliki dua peran yang sangat berbeda dan penting, yaitu dapat mendispersikan lipida yang meleleh dalam fase berair selama proses produksi serta menstabilkan nanopartikel lipid dalam dispersi setelah pendinginan (Corrigan and Healy 2006).

Berdasarkan muatannya, surfaktan dikategorikan menjadi tiga kelas, yaitu ionik, non-ionik, dan amfoter. Surfaktan digunakan untuk menurunkan tegangan permukaan, yang membantu dalam proses dispersi yang dibutuhkan untuk membentuk produk (peran pertama). Surfaktan ionik secara tradisional dianggap untuk memasukkan stabilitas elektrostatis, sementara surfaktan non-ionik secara tradisional dianggap untuk memasukkan stabilitas tolakan sterik. Pada kenyataannya, situasi yang terjadi jauh lebih kompleks dan banyak surfaktan non-ionik yang digunakan terlalu kecil untuk mendapatkan stabilitas sterik (Walstra and De Roos 1993).

Surfaktan non-ionik lebih disukai untuk sediaan oral dan parenteral karena sedikit beracun dan sedikit menimbulkan iritasi daripada surfaktan ionik (Rao and McClements 2012). Surfaktan non-ionik secara efektif menghambat degradasi matriks lipid secara *in vivo*. Rantai polietilena oksida (PEO) pada surfaktan non-ionik menghambat penahan kompleks lipase/*co-lipase* yang bertanggung jawab atas degradasi lipid. Penyesuaian densitas rantai PEO pada permukaan partikel nano lipid dapat memodifikasi tingkat degradasi *in vivo* (Olbrich, Kayser, and Müller 2002).

II.3.2 Metode Pembuatan SLN

SLN terbentuk dari lipid padat dan surfaktan serta air sebagai pelarut dengan menggunakan metode yang berbeda-beda. Pemilihan metode pembuatan SLN tergantung oleh beberapa faktor seperti sifat fisikokimia obat (bahan aktif) yang akan diinkorporasikan, stabilitas obat, karakteristik partikel yang diinginkan dari dispersi nanopartikel lipid, stabilitas dispersi nanopartikel lipid, dan ketersediaan peralatan produksi (Shah et al. 2007). Beberapa metode pembuatan SLN diantaranya adalah *high pressure homogenization* (HPH), presipitasi dari sistem yang homogen, teknik mikroemulsi, metode evaporasi-emulsifikasi pelarut, metode *double* emulsi, teknik

difusi-emulsifikasi, metode injeksi pelarut, *high shear homogenization* metode ultrasonikasi, metode kontaktor membran, fluida superkritis, metode koaservasi, dan metode inversi fasa (Shah et al. 2007).

Metode ultrasonikasi dalam pembuatan SLN dengan mencampurkan lelehan lipid ke dalam fasa air yang mengandung surfaktan (Pardeshi et al. 2012). Lipid padat dilelehkan 5 – 10 °C di atas titik lelehnya yang kemudian didispersikan ke dalam larutan surfaktan pada suhu yang sama dengan pengadukan kuat. Ukuran partikel pada emulsi direduksi dengan proses sonikasi pada suhu yang terkontrol. Dispersi nanopartikel lipid diperoleh ketika emulsi hangat didinginkan dibawah suhu kristalisasi dari lipid. Proses ultrasentrifugasi menghasilkan dispersi konsentrat nanopartikel lipid. Namun, penggunaan surfaktan dengan konsentrasi yang tinggi pada metode ini memberikan kerugian. Distribusi ukuran partikel yang tidak merata juga dapat menyebabkan ketidakstabilan formula selama penyimpanan (Naseri, Valizadeh, and Zakeri-Milani 2015)

Metode sonikasi memanfaatkan getaran mekanik hasil gelombang ultrasonik yang menyebabkan kavitasi. Selama proses sonikasi akan timbul gelembung uap yang dapat pecah dengan keras pada ukuran kritis tertentu. Pecahnya gelembung uap ini menimbulkan energi yang sangat tinggi sehingga dapat membuat partikel berukuran mikro pecah menjadi berukuran nanometer (Gupta and Kompella 2006). Saat proses sonikasi berlangsung, suspensi akan menjadi panas karena tingginya energi yang dihasilkan gelombang ultrasonik alat ini, sehingga dapat menyebabkan penguapan medium sampel atau degradasi dari komponen sampel sehingga proses pengecilan ukuran partikel menjadi tidak efektif. Untuk menghindari hal ini maka biasanya digunakan mode pulsed (interval *on-off* alat dibuat tetap) saat menggunakan sonikator. Kelebihan metode sonikasi dibandingkan metode lainnya adalah dapat menghasilkan produk yang relatif lebih bebas kontaminan yang berasal dari alat (Sáez and Mason 2009)

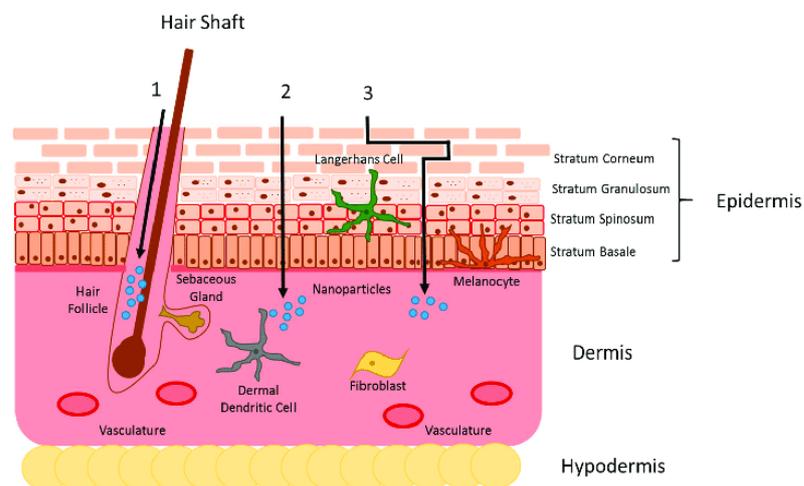
II.3.3 Penetrasi Perkutan Sediaan Topikal Nanopartikel

Proses masuknya senyawa melalui kulit meliputi tiga tahap yaitu penetrasi, permeasi dan resorpsi. Penetrasi yaitu masuknya senyawa ke dalam lapisan kulit. Permeasi yaitu berpindahnya senyawa dari lapisan kulit satu ke lapisan kulit berikutnya. Sedangkan

resorpsi yaitu penyerapan senyawa oleh sistem vaskular di lapisan hipodermis (Tofani, Sumirtapura, and Darijanto 2016).

Proses penghantaran zat aktif pada formulasi topikal meliputi penetrasi zat dari sediaan ke stratum korneum, difusi melalui stratum korneum, penetrasi ke dalam lapisan dermis yang hidrofilik, dan difusi pada lingkungan cair. Proses difusi merupakan proses permeasi zat-zat kimia melalui lapisan kulit dimana transport aktif sama sekali tidak berperan.

Mekanisme penetrasi *lipid nanocarriers* masih belum diketahui secara resmi. Peningkatan penetrasi oleh lipid nanopartikel disebabkan karena adanya pembentukan oklusif (Baroli 2010). Sifat oklusif diperoleh karena adanya monolayer yang bersifat hidrofob dan memperlambat hilangnya kelembaban kulit sehingga dengan meningkatnya kelembaban kulit maka dapat menurunkan pembentukan korneosit dan membuka *inter-corneocyte gaps* dan memfasilitasi obat lebih masuk ke lapisan yang lebih dalam.



Gambar II. 4 Jalur Penetrasi SLN (Palmer and DeLouise 2016)

II.3.4 Evaluasi dan Karakterisasi SLN

Evaluasi dan karakterisasi SLN yang dihasilkan sangat penting dan diperlukan untuk mengontrol kualitas dari produk. Karakterisasi SLN sulit untuk dilakukan karena ukuran partikel yang kecil serta sistem yang kompleks (Pardeshi et al. 2012). Ada beberapa parameter yang perlu ditinjau yang berpengaruh langsung terhadap stabilitas dan kinetika pelepasan suatu zat aktif dari SLN, yaitu :

a. Ukuran Partikel

Ukuran partikel adalah parameter penting untuk mengetahui kualitas SLN yang diproduksi. Beberapa alat yang dapat digunakan untuk mengevaluasi ukuran partikel: (1) *Laser Diffraction* (LD) yang prinsip metodenya didasarkan pada hubungan sudut difraksi pada radius partikel yaitu partikel yang berukuran lebih kecil menyebabkan penghamburan cahaya yang lebih intensif pada sudut yang lebih besar dibandingkan dengan partikel besar; dan (2) *Photon Correlation Spectrometry* (PCS) yang prinsip metodenya adalah mengukur fluktuasi dari intensitas penghamburan cahaya yang disebabkan oleh pergerakan partikel. Kedua alat di atas tidak dapat mengetahui ukuran partikel secara langsung. Hasil pengukuran intensitas penghamburan cahaya akan dikonversikan menjadi ukuran partikel. Kesulitan akan muncul ketika sampel mengandung partikel-partikel dengan bentuk yang tidak sferis atau dengan ukuran yang berbeda-beda sehingga hasil pengukuran partikel yang diperoleh mungkin tidak tepat. Untuk mengurangi ketidaktepatan hasil dapat digunakan metode pengukuran tambahan yaitu dengan menggunakan mikroskop cahaya sehingga dapat diketahui bentuk partikel yang telah diproduksi (Muller, Mader, and Gohla 2000).

b. Zeta Potensial

Zeta potensial merupakan salah satu parameter fundamental yang berperan penting dalam stabilitas koloid terhadap agregasi partikel (Heurtault 2003). Pengukuran zeta potensial memberikan informasi tentang kemungkinan dispersi, agregasi, atau flokulasi. Zeta potensial dapat digunakan sebagai alat indikatif untuk memprediksi umur penyimpangan dispersi koloid. Sebagai aturan umum, zeta potensial lebih besar dari 30 mV memberikan sistem stabil secara elektrostatik, dengan zeta potensial optimum untuk stabilisasi elektrostatik lebih besar dari 60 mV. Flokulasi terbatas (stabilitas jangka pendek) dapat diamati antara 5 dan 30 mV. Zeta potensial dibawah 5 mV sering menghasilkan koagulasi partikel (Wu 2011). Zeta potensial minimum sekitar 20 mV diinginkan untuk dispersi yang distabilkan oleh efek sferik dan elektrostatik gabungan (Tamjidi et al. 2013). Serupa dengan pengukuran ukuran partikel, perubahan zeta potensial pada penyimpanan umumnya mengindikasikan mekanisme pra-destabilisasi dan dapat memprediksi stabilitas dispersi jangka panjang yang buruk bahkan pada sistem yang semula stabil. Terutama terjadi dimana obat dimasukkan kedalam

destabilisasi sistem jangka panjang obat dapat menyebabkan destabilisasi dispersi dan dapat tercermin dalam perubahan parameter seperti zeta potensial.

c. Efisiensi Penjerapan

Penentuan efisiensi penjerapan obat untuk SLN merupakan karakteristik penting karena mempengaruhi profil pelepasan obat. Kapasitas pemuatan obat yang tinggi tergantung pada kelarutan zat aktif dalam fase lipid. Adanya lipid cair dalam SLN akan mengganggu konformasi lipid padat sehingga terjadi ketidaksempurnaan (*imperfection*) dan terdapat lebih banyak ruang untuk menjerap zat aktif. Karena hal tersebut, dibandingkan SLN, efisiensi penjerapan SLN akan lebih besar (Shah et al. 2007)

d. *Fourier-Transformed Infra red* (FTIR)

Spektrum sinar infra merah memberikan informasi tentang gugus-gugus dan ikatan kimia yang terdapat pada suatu senyawa organik (*fingerprint*), yang dapat digunakan sebagai sarana identifikasi kualitatif. Puncak absorpsi yang muncul adalah akibat perbedaan frekuensi vibrasi dari setiap jenis ikatan atom yang ada dalam suatu senyawa/campuran. Intensitas puncak-puncak pada spectrum juga mengindikasikan jumlah/komposisi suatu senyawa dalam sampel (kuantitatif). Dalam suatu sediaan atau campuran bahan, FTIR sangat bermanfaat untuk mengecek kompatibilitas setiap eksipien. Apabila terbentuk puncak-puncak baru pada campuran bahan, maka dengan mudah dapat disimpulkan telah terjadi interaksi kimia dalam campuran tersebut (inkompatibel). FTIR merupakan perkembangan dari metode spektrofotometri inframerah konvensional, yang mempercepat waktu pembacaan sampel, karena adanya interferometer yang dapat secara simultan membaca semua frekuensi inframerah sekaligus. Signal interferogram selanjutnya dihitung dengan transformasi Fourier untuk menghasilkan puncak-puncak pada spectrum bilangan gelombang yang dapat dianalisis (Shah et al. 2007)

e. *Transmission Electron Microscope* (TEM)

Mekanisme kerja TEM adalah dengan menembakkan electron bertegangan tinggi dari suatu *electron gun* yang berisi katoda filamen tungsten atau Kristal lanthanum hexaborida sebagai sumber electron. Pantulan atau transmitans dari electron-electron tersebut dikumpulkan dan dimagnifikasi dengan lensa membentuk gambar yang dapat terlihat pada monitor (Klang, Valenta, and Matsko 2013). Untuk mendapatkan hasil

TEM yang kontras, sampel dapat diwarnai dengan *staining* hidrofilik seperti asam fosfat dan turunannya, sehingga tampak bagian sistem yang hidrofil atau hidrofob (Shah et al. 2007).

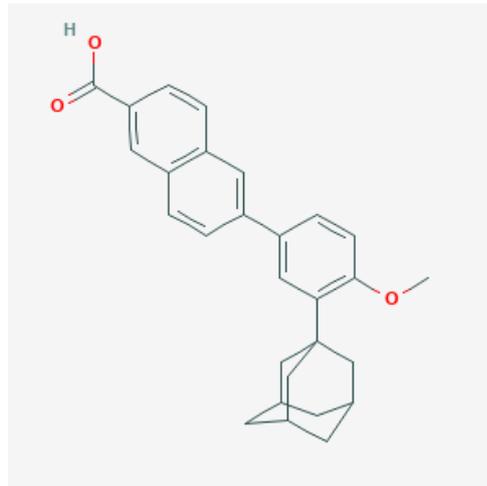
f. *X-Ray Diffraction (XRD)*

X-Ray Diffraction merupakan metode yang dilakukan untuk menyelidiki struktur kristal, susunan bilayer, dan polimorfisitas NLC. Molekul lipid menunjukkan adanya sifat polimorfisme karena adanya rantai hidrokarbon yang panjang dalam strukturnya. Struktur kristalin pada NLC dapat dilihat dari lebarnya sudut θ (theta), deteksi ini juga dapat dikonfirmasi dengan uji DSC (Shah et al. 2007).

g. *Differential Scanning Calorimeter (DSC)*

Pegujian dengan DSC memberikan informasi tentang kristalinitas lipida dan modifikasinya, karena hal tersebut berkaitan erat dengan inkorporasi zat aktif, *drug expulsion*, dan kecepatan pelepasan obat (Kaur, Jain, and Tiwary 2008). Masing-masing modifikasi polimorfik lipida memiliki perilaku termodinamika yang berbeda-beda. Termogram DSC menggambarkan perbedaan ini dengan jelas dan kuantitatif, sehingga sering digunakan dalam analisis bentuk transisi lipida. Pemanasan sampel yang memecah struktur kristal sampel juga dalam menganalisis kondisi inkorporasi zat aktif didalam matriks lipida, yang berhubungan dengan *drug expulsion* dan kestabilan nanopartikel. Nilai entalpi (ΔH) yang tinggi menunjukkan keberaturan tinggi dalam susunan *crystal lattice*, karena pada kristal yang sangat teratur (*highly ordered*) diperlukan energi yang lebih besar untuk mengalahkan kohesi diantara penyusun kristal tersebut (Tofani et al. 2016).

II.4 Adapalen



Gambar II. 5 Struktur Kimia Adapalen (National Center for Biotechnology Information 2020)

Adapalene merupakan derivat vitamin A yang memiliki monografi berupa bubuk kristal berwarna putih-hablar yang praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, namun dapat larut dalam tetrahidrofur. Bahan ini sensitif terhadap paparan cahaya langsung, panas, dan udara. Pada pemakaian secara topikal, Adapalene dapat memberikan efek samping yang membuat tidak nyaman, seperti eritema, kulit kering, nyeri, sensitif pada sengatan matahari yang dapat mengakibatkan *sunburn* ringan hingga terjadi pengelupasan kulit, sebagian individu bahkan dapat menderita edema hingga melepuh (NCBI, 2020).

Secara farmakologi, Adapalene beraksi dengan berikatan pada reseptor α , β , dan γ *Retinoic Acid Receptors* (RARs). Efektivitas adapalene pada jerawat terutama dilansir karena kemampuannya dalam mengurangi produksi sebum oleh kelenjar sebacea, memulihkan lesi inflamasi, memodifikasi hiperkeratinisasi folikel, dan mencegah pembentukan mikrokomedo. Komedo terbentuk dalam folikel dengan sel epitel keratin yang berlebih. Adapalene dapat meningkatkan aktivitas sel *cornified* serta meningkatkan aktivitas mitosis epitel folikular, sehingga akan memperbaiki siklus regenerasi dari korneosit yang tipis dan tidak sehat ataupun yang telah tua. Bahan aktif ini juga dapat menstimulasi proses transkripsi sehingga meningkatkan permeabilitas kulit yang menyebabkan hilangnya air dan melemahkan lapisan sel *horny*, yang akan mengakibatkan sifat kohesif menurun dan lebih mudah terjadi desquamasi. Cara kerja ini memfasilitasi untuk menghilangkan komedo yang ada sekaligus dapat menghambat

pembentukan komedo baru. Mekanisme aksi Adapalen juga berpotensi mengurangi ekspresi reseptor seperti tol 2 (TLR2) yang digunakan oleh *Propionibacterium acnes*, menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi. Selain itu, modulasi respon imun terjadi dengan mengubah ekspresi genetiknya sehingga menyebabkan peningkatan aktivitas antimikroba dari system kekebalan tubuh (Nadal et al. 2019).

II.5 PEG-8 Beeswax (Apifil® CG)

Apifil® CG memiliki nama kimia *PEG-8 beeswax*. Apifil® CG bersifat non-ionik, self-emulsifying dengan nilai HLB butuh 9,4 dan titik leleh Antara 59 – 70°C. Apifil® CG larut dalam kloroform, eter, minyak tetap, minyak atsiri, dan karbon disulfide hangat; sedikit larut dalam etanol (95%); praktis tidak larut dalam air. Fungsi utama dalam formulasi topical adalah digunakan pada konsentrasi 5 – 20%, yaitu sebagai bahan tambahan untuk pengemulsi karena memungkinkan air untuk dimasukkan ke dalam emulsi air dalam minyak (Raymond 2009).

II.6 Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate (TEGO® Care 450)

TEGO® Care 450 memiliki nama kimia *polyglyceryl-3 methylglucose distearate*. TEGO® Care 450 memiliki bentuk pellet berwarna kuning terang dan memiliki HLB 12. TEGO® Care 450 termasuk golongan surfaktan nonionic. TEGO® Care 450 cocok untuk pembuatan emulsi tipe minyak dalam air, krim dan lotion. TEGO® Care 450 membentuk emulsi yang stabil dengan semua minyak umum dan lemak yang digunakan untuk perawatan kulit, termasuk minyak polar. TEGO® Care 450 memiliki stabilitas terhadap panas dan dalam kondis beku (Anon 2018).