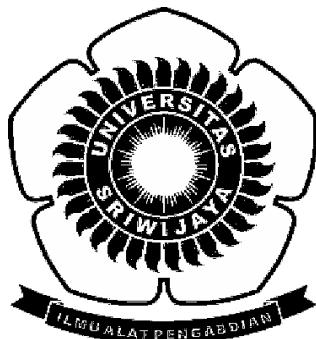


**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI FORMULA SEDIAAN
TRANSETOSOM KLINDAMISIN HCL DENGAN VARIASI
KONSENTRASI ETANOL 96% DAN TWEEN 80**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



OLEH :

MUHAMMAD ARIF MAULANA

08061281924024

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

HALAMAN PENGESAHAN SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Optimasi dan Karakterisasi Formula Sediaan Transetosom Klindamisin HCl dengan Variasi Konsentrasi Etanol 96% dan Tween 80

Nama Mahasiswa : Muhammad Arif Maulana

NIM : 08061281924024

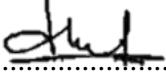
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan pembimbing dan pembahas pada seminar hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 4 April 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 4 April 2023

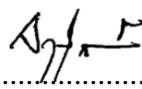
Pembimbing

1. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.
NIP. 199204142019032031
2. apt. Adik Ahmadi, M.Si
NIP. 199003232019031017

(.....
.....

Pembahas

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003
2. apt. Dina Permata Wijaya, M. Si.
NIP. 199201182019032023

(.....
.....

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M. Si
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Optimasi dan Karakterisasi Formula Sediaan Transetosom Klindamisin HCl dengan Variasi Konsentrasi Etanol 96% dan Tween 80

Nama Mahasiswa : Muhammad Arif Maulana

NIM : 08061281924024

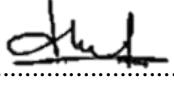
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan panitia sidang ujian skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 April 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 12 April 2023

Ketua

1. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.
NIP. 199204142019032031

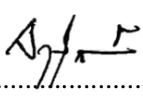
(.....) 

Anggota

1. apt. Adik Ahmadi, M.Si
NIP. 199003232019031017
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003
3. apt. Dina Permata Wijaya, M. Si.
NIP. 199201182019032023

(.....) 

(.....) 

(.....) 

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M. Si
NIP. 197103101998021002

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang betandatangan dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Muhammad Arif Maulana

NIM : 08061281924024

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 13 April 2023

Penulis



Muhammad Arif Maulana

NIM. 08061281924024

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Muhammad Arif Maulana
NIM : 08061281924024
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif” (non-exclusively royalty-freeright) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Optimasi dan Karakterisasi Formula Sediaan Transetosom Klindamisin HCl dengan Variasi Konsentrasi Etanol 96% dan Tween 80” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 13 April 2023

Penulis



Muhammad Arif Maulana

NIM. 08061281924024

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan kepada kedua orang tua, saudara, dosen, sahabat, almamater, dan orang-orang disekelilingku yang telah mendukung dan memberikan doanya setulus hati untuk kelancara penulisan skripsi ini.

”sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmu engkau berharap.”

(Q.S Al-Insyirah: 6-8)

“Tidak ada suatu musibah yang menimpa (seseorang), kecuali dengan izin Allah; dan barang siapa beriman kepada Allah, niscaya Allah akan memberi petunjuk kepada hatinya. Dan Allah Maha Mengetahui segala sesuatu.”

(Q.S Al-Taghabun: 11)

“Musa berkata kepadanya, “Bolehkah aku mengikutimu agar engkau mengajarkan kepadaku (ilmu yang benar) yang telah diajarkan kepadamu (untuk menjadi) petunjuk? “

(Q.S Al-Kahfi: 66)

Motto :

” Be not afraid of greatness. Some are born great, some achieve greatness, and others have greatness thrust upon them.”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta atas berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi dan Karakterisasi Formula Sediaan Transetosom Klindamisin HCl dengan Variasi Konsentrasi Etanol 96% dan Tween 80”. Penyusunan skripsi ini dilakukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan (FMIPA), Universitas Sriwijaya.

Penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak akan dapat berjalan lancar hingga selesai tanpa adanya bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua, yaitu Papa (Hermansyah) dan Mama (Eliana) serta adik saya (Rakhan) yang selalu mmeberikan doa dan dukungan terbaik sehingga saya mampu menyelesaikan penelitian ini.
3. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaff, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Dr. Hermansyah, M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto., M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
4. Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm dan apt. Adik Ahmadi, S.Farm, M.Si selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, semangat, doa, nasihat dan berbagai masukan untuk menyelesaikan naskah ini dengan baik. Terimakasih telah menerima penulis serta kesabaran bapak ibu dalam menghadapi sikap dan tutur kata penulis selama ini jika ada yang kurang berkenan serta memaklumi semua kekurangan penulis selama ini.
5. Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto., M.Si., Apt., selaku pembimbing akademik atas semua dukungan, nasihat dan kesempatannya selama perkuliahan ini.

6. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M. Si. Selaku dosen pembasan serta penguji yang telah memberikan saran serta masukkan sehingga dapat memberikan hasil yang maksimal selama penyusunan skripsi.
7. Kepada seluruh dosen Jurusan Farmasi Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt ; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitrya, M.Si., Apt.; Bapak Shaum Shiyan, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, S. Farm., M. Farm. Klin, Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Indah Solihah, M. Sc., Apt.; dan Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt., dan Ibu Viva Starlista, M.Sci, Apt.
8. Seluruh Staf (Kak Ria dan Erwin Boy) dan analis Lab (Kak tawan, kak fit, kak isti, kak fitri, mbak Winta, Bu Lusi dan Mbak Novi) yang telah banyak memberikan bantuan serta bimbingan sehingga penulis bisa menyelesaikan penelitian ini.
9. Teman seperjuanganku Fariz Alfarrazi terima kasih telah berjuang dan tetap bertahan bersama-sama hingga menjadi sarjana.
10. Sahabat-sahabat sejak mabaku “Manusya biasya” yakni Adhani Vansurna, Adelia Indriyani, Ayuni Harum Wulandari, Khodijah, Marcela Lintang Nurjannah, Miftahul Jannah, Namira Ramayani dan Raden Ayu Aulya Azizan Haq atas canda, tawa, ilmu, informasi serta keluh kesah selama penulis bertahan di farmasi.
11. Teman seperjubelanku Cindy Cenora atas bantuan serta dukungannya sejak menjadi maba hingga menjadi sarjana serta jubel fams yang telah membersamai hingga akhir.
12. Jantan farmasi 19 atas canda dan tawa serta dukungannya selama ini.
13. Kak Adi, Kak Kamal, Kak Anjas, Kak Mei, Kak Anggi, Kak Sherly, Kak Ciam, Kak Fito dan kakak tingkat lain yang ikut andil dalam perskripsian ini baik bimbingan dalam menulis serta saran dan masukkan selama penyusunan naskah ini.

14. Adik asuhku yaitu Adinda Nur Fathiya, Kevin Raynaldi dan Nadia Septiana yang telah membantu, menyemangati serta memberikan dukungan selama perkuliahan ini.
15. Seluruh BPH HKMF Harmoni terutama anggota tim Staff Ahli Kaderisasi HKMF dan seluruh anggota HKMF yang telah berjuang bersama mengembangkan HKMF.
16. Teman-teman Sobat Bumi Regional Palembang yang selalu memberikan kehangatan serta jadi tempat penulis berkeluh kesah.
17. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2019 atas kebersamaan serta pelajaran hidup selama perkuliahan yang terukir dalam perjalanan hidup kampusku.
18. Kakak-Kakak farmasi 2016, 2017, dan 2018 yang telah memberikan arahan dan dukungan selama masa perkuliahan dan penelitian serta adik-adik Farmasi 2020,2021, dan 2022 yang telah mendoakan dan membantu.
19. Seluruh pihak yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan studi.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 13 April 2023

Penulis



Muhammad Arif Maulana

NIM. 08061281924024

Optimization and Characterization of Transethosome Clindamycin HCl Formulas with Variations of Ethanol 96% and Tween 80

**Muhammad Arif Maulana
08061281924024**

ABSTRACT

Clindamycin HCl in conventional topical formulation has a problem in its formulation. It has low bioavailability, just around 5-8% from total concentration that can be absorbed. In addition, clindamycin HCl also difficult to penetrate into stratum corneum of the skin while *Propionibacterium acnes* is a bacterium that resides in the sebaceous area of the skin. To overcome this problem, it is necessary to develop delivery systems such as transethosomes. This study aims to optimize the transethosmes formula with variations of ethanol 96% and tween 80 concenctratation using 2^2 factorial design method to obtain the optimum transethosmes formula. The optimum formula determined based on entrapment efficiency, particle size and polydispersity index. Subsequently, the optimum formula was tested for ICH Q1A(R2) standard stability test using accelerated test. The optimum formula chosen based on the system uses 20% ethanol 96% and 15% tween 80. The optimum formula characterization results were obtained entrapment efficiency of $89,401 \pm 0,118$, particle size of $240,933 \pm 1,488$ and polydispersity index of $0,177 \pm 0,013$. The stability result using ICH Q1A(R2) standard showed that transethosmes release model followed zero order, the activation energy shelf life 22.536 days at $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ /60% RH $\pm 5\%$ RH and shelf life at $5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ in 24.572 days. Based on the study, the optimum transethosome formula showed good characterization and stability.

Keywords : Clindamycin HCl, Transethosmes, Optimization, Etanol 96%, Tween 80

Optimasi dan Karakterisasi Formula Sediaan Transetosom Klindamisin HCl dengan Variasi Konsentrasi Etanol 96% dan Tween 80

**Muhammad Arif Maulana
08061281924024**

ABSTRAK

Klindamisin HCl dalam formulasi topikal konvensional memiliki masalah dalam formulasinya. Bioavailabilitasnya yang rendah hanya sekitar 5-8% dari total konsentrasi yang dapat diserap. Selain itu, klindamisin HCl juga sulit menembus ke dalam stratum korneum sedangkan *Propionibacterium acnes* merupakan bakteri yang hidup di area sebasea kulit. Untuk mengatasi masalah ini, perlu dikembangkan sistem penghantaran seperti transetosom. Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimalkan formula transetosom klindamisin HCl dengan variasi konsentrasi etanol 96% dan tween 80 menggunakan metode desain faktorial 2^2 untuk mendapatkan formula transetosom yang optimum. Formula optimum ditentukan berdasarkan efisiensi penyerapan, ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Selanjutnya, formula optimum diuji untuk uji stabilitas standar ICH Q1A(R2) menggunakan uji dipercepat. Formula optimum yang dipilih berdasarkan sistem terdapat pada konsentrasi etanol 20% dan tween 80 15%. Hasil karakterisasi formula optimum diperoleh efisiensi penyerapan $89,401 \pm 0,118$, ukuran partikel $240,933 \pm 1,488$ dan indeks polidispersitas $0,177 \pm 0,013$. Hasil stabilitas dengan menggunakan standar ICH Q1A(R2) menunjukkan bahwa model pelepasan transetosom mengikuti orde energi aktivasi sebesar 2.978758 cal/mol dengan umur simpan 22.536 hari pada $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ / $60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ dan umur simpan pada $5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ dalam 24.572 hari. Berdasarkan hasil yang diperoleh, formula optimum transetosom klindamisin HCl telah memiliki hasil karakterisasi yang baik dan memiliki stabilitas yang baik.

Kata kunci : Klindamisin HCl, Transetosom, Optimasi, Etanol 96%, Tween 80

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Klindamisin HCl	5
2.2 Kulit	6
2.2.1 Anatomi Kulit	6
2.3 Jerawat	10
2.4 Transetosom.....	10
2.5 Metode Pembuatan Transetosom.....	12
2.6 Karakterisasi Transetosom.....	15
2.6.1 Efisiensi Penjерapan.....	15
2.6.2 Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas	16
2.7 Desain Faktorial	17
2.8 Uji Stabilitas	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	17
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	17
3.2 Alat dan Bahan.....	17
3.2.1 Alat	17
3.2.2 Bahan	18
3.3 Metoda Penelitian	18
3.3.1 Optimasi Formulasi Transetosom-Klindamisin HCl	18
3.3.2 Pembuatan Transetosom-Klindamisin HCl	19
3.4 Karakterisasi Transetosom.....	21
3.4.1 Purifikasi dan Penentuan Persen Efisiensi Penjerepan.....	21
3.4.2 Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas	22

3.5	Penentuan Formula Optimum	23
3.6	Uji Stabilitas	23
3.6.1	<i>Accelerated Test</i>	23
3.6.2	<i>Cycling Test</i>	23
3.7	Penentuan Konstanta Kinetika.....	24
3.8	Analisis Data.....	25
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1	Pembuatan Transetosom Klindamisin HCl.....	24
4.2	Hasil Karakterisasi Transetosom Klindamisin HCl.....	25
4.2.1	Hasil Analisis Efisiensi Penjerapan	26
4.2.2	Hasil Analisis Ukuran Partikel	32
4.2.3	Hasil Analisis Indeks Polidispersitas.....	37
4.3	Formula Optimum Transetosom Klindamisin HCl	42
4.4	Pengujian Stabilitas Formula Optimum.....	42
4.4.1	Hasil Pengujian <i>Accelerated Test</i>	42
4.4.2	Hasil Pengujian <i>Cycling Test</i>	49
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
5.1.	Kesimpulan	53
5.2.	Saran	54
DAFTAR	PUSTAKA	55
LAMPIRAN	61

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. ..Struktur klindamisin HCl	5
Gambar 2. ..Struktur kulit	7
Gambar 3. ..Lapisan dan komponen lapisan epidermis	8
Gambar 4. ..Struktur transetosom	11
Gambar 5. ..Metode Thin Film Hydration	12
Gambar 6. ..Prinsip kerja DLS	16
Gambar 7. ..Skema pembuatan transetosom klindamisin HCl.....	20
Gambar.8....(a) Pembuatan lapis tipis, (b) Hidrasi lapis tipis transetosom .klindamisin HCl	24
Gambar 9. ..Suspensi transetosom klindamisin HCl.....	25
Gambar 10. Kurva <i>Predicted vs Actual</i> respon efisiensi penjerapan	29
Gambar 11. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> efisiensi penjerapan	30
Gambar 12. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> efisiensi penjerapan... ..	31
Gambar 13. Kurva <i>Predicted vs Actual</i> respon ukuran partikel.....	34
Gambar 14. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) <i>Grafik Pareto Chart</i> ukuran partikel	35
Gambar 15. (a) Kurva <i>Interaction</i> ,(b) Grafik <i>3D Surface</i> ukuran partikel	35
Gambar 16. Kurva <i>Predicted vs Actual</i> respon indeks polidispersitas	39
Gambar 17. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> indeks polidispersitas	40
Gambar 18. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> indeks polidsipersitas ..	41

Gambar 19. Grafik perubahan pH uji stabilitas 44

Gambar 20. Grafik penurunan EE uji stabilitas 45

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. ..Variasi konsentrasi etanol 96% dan tween 80	18
Tabel 2. ..Formulasi transetosom klindamisin HCl.....	19
Tabel 3. ..Rumus model kinetika pelepasan.....	24
Tabel 4. ..Hasil karakterisasi transetosom klindamisin HCl	26
Tabel 5. ..Analisis respon efisiensi penjerapan dengan optimasi desain faktorial	28
Tabel 6. ..Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil efisiensi penjerapan	
.....	31
Tabel 7. ..Persamaan regresi efisiensi penjerapan.....	31
Tabel 8. ..Analisis respon ukuran partikel dengan optimasi desain faktorial	33
Tabel 9. ..Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil ukuran partikel	36
Tabel 10. Persamaan regresi ukuran partikel	36
Tabel 11. Analisis respon indeks polidispersitas dengan optimasi desain faktorial	
.....	37
Tabel 12. Analisis model berdasarkan ANOVA pada hasil indeks polidispersitas	
.....	41
Tabel 13. Persamaan regresi indeks polidispersitas	41
Tabel 14. Hasil organoleptik uji stabilitas transetosom klindamisin HCl.....	43
Tabel 15. Hasil pH uji stabilitas transetosom klindamisin HCl	43
Tabel 16. Hasil efisiensi penjerapan uji stabilitas transetosom klindamisin HCl .	45
Tabel 17. Kinetika laju pelepasan transetosom klindamisin HCl	46
Tabel 18. Konstanta kinetik kondisi penyimpanan	47

Tabel 19. Parameter persamaan Arrhenius transetosom klindamisin HCl.....	47
Tabel 20. Prediksi lama penyimpanan transetosom klindamisin HCl	47
Tabel 21. Prediksi lama waktu penyimpanan pada suhu kulkas.....	48
Tabel 22. Notasi pos hoc duncan analisis statistik efisiensi penjerahan	49
Tabel 23. Notasi pos hoc duncan analisis statistik pH.....	49
Tabel 24. Hasil cycling test formula optimum transetosom klindamisin HCl.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. ...Skema Kerja Umum	61
Lampiran 2. ...Skema Kerja Preparasi Transetosom Klindamisin HCl	62
Lampiran 3. ...Skema Kerja Karakterisasi Transetosom Klindamisin HCl	64
Lampiran 4. ...Perhitungan Bahan Preparasi Transetosom Klindamisin HCl.....	65
Lampiran 5. ...Penentuan Kurva Kalibrasi Klindamisin HCl	66
Lampiran 6. ...Perhitungan Efisiensi Penjerapan Transetosom Klindamisin HCl .67	
Lampiran 7. ...Hasil Karakterisasi Formula Transetosom Klindamisin HCl	68
Lampiran.8....Hasil Karakteriasi Ukuran Partikel Transetosom Klindamisin HCl Menggunakan PSA	69
Lampiran 9. ...Hasil Optimasi Formula Transetosom Klindamisin HCl	73
Lampiran.10...Dokumentasi Hasil Uji Stabilitas Standar ICH Q1A(2) Formula Optimum.....	73
Lampiran 11. .Data Hasil Uji Stabilitas Standar ICH Q1A(R2) Formula Optimum	74
Lampiran 12. .Hasil Pengujian <i>SPSS</i> Data Pengukuran Efisiensi Penjerapan dan pH Uji Stabilitas Standar ICH Q1A(R2) Formula Optimum	75
Lampiran 13. .Penentuan Model Pelepasan Tranetosom Klindamisin HCl.....	79
Lampiran 14. .Penentuan Konstanta Kinetika, Arrhenius dan Waktu Simpan.....	81
Lampiran 15. .Hasil Pengujian <i>Cycling Test</i> Formula Optimum.....	83

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Klindamisin merupakan antibiotik topikal yang memiliki aktivitas sebagai bakteriostatik dan anti inflamasi untuk meredakan jerawat (Dawson & Dellavalle, 2013). Namun, klindamisin pada sediaan topikal memiliki bioavailabilitas yang rendah hanya berkisar 5-8% dari total yang digunakan pada formulasi sediaan topikal konvensional (Abdellatif & Tawfeek, 2016). Selain itu, klindamisin dalam sediaan topikal juga sulit berpenetrasi ke dalam stratum korneum pada kulit sedangkan *Propionibacterium acnes* merupakan bakteri yang berada pada area sebasea di kulit. Area sebasea sendiri berada di lapisan dermis sehingga butuh penetrasi yang lebih dalam untuk mencapai sel target (Mollerup *et al.*, 2016). Oleh karena itu, diperlukan pengembangan sistem penghantaran seperti transetosom.

Transetosom menunjukkan peningkatan baik pada deformasinya, elastisitas vesikel serta permeasinya di kulit yang dibuktikan oleh penelitian Garg *et al.* (2017) dibandingkan dengan nanovesikel tipe lain. Hal ini terjadi karena adanya kombinasi antara etanol dan surfaktan yang menyebabkan terjadinya penyusunan ulang dalam lipid bilayer pada vesikelnya (Ascenso *et al.*, 2015; Kumar Mishra *et al.*, 2019). Selain itu, transetosom menunjukkan stabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan etosom. Hasil ini didukung oleh penelitian Esposito *et al.* (2022), dimana stabilitas dari transetosom lebih baik dikarenakan kandungan lipid yang lebih tinggi serta surfaktan dalam formulasinya yang mampu meningkatkan stabilitas steris.

Penggunaan surfaktan dan etanol yang sesuai merupakan langkah yang penting dalam formulasi transetosom. Untuk mengurangi kesulitan dalam variasi tersebut, desain faktorial dapat digunakan dengan mengoptimalkan semua parameter yang mempengaruhi secara kolektif pada satu waktu. Desain faktorial digunakan untuk menentukan efek dari masing-masing faktor dai respon serta pengaruh dari masing-masing variasi dengan perubahan level. Teknik ini digunakan untuk mengurangi jumlah percobaan, waktu, biaya serta untuk memperoleh respon yang baik. Keuntungan desain faktorial dibandingkan eksperimen satu faktor pada satu waktu adalah lebih efisien dan memungkinkan interaksi terdeteksi sehingga desain faktorial relevan untuk digunakan dalam penelitian ini (Elhalil *et al.*, 2016).

Pada penelitian ini digunakan Tween 80 sebagai surfaktan. Berdasarkan penelitian Zeb *et al.* (2016) Tween 80 memiliki deformabilitas serta permeasi pada kulit yang lebih baik dibandingkan dengan sodium cholate. Selain itu, dalam penelitian yang dilakukan oleh El-Laithy *et al.* (2011) tween 80 menunjukkan enkapsulasi dari bahan aktif yang lebih baik dibandingkan dengan span 80 yang disebabkan karena rantai karbon panjang pada tween 80. Penelitian yang telah dilakukan oleh Puspita (2023) menunjukkan bahwa konsentrasi surfaktan dan phospholipid yang digunakan berturut-turut sebesar 20% dari total lipid dan 2% dari total sediaan yang dibuat dengan hasil ukuran partikel <500 nm serta nilai efisiensi penjerapan hingga 94%.

Etanol merupakan peningkat penetrasi pada transetosom. Peningkatan konsentrasi etanol dapat menurunkan ukuran partikel dari sediaan yang dihasilkan. Namun, konsentrasi etanol yang terlalu tinggi diatas rentang yang telah ditetapkan

dapat menyebabkan vesikel bilayer bocor, sedikit peningkatan pada ukuran vesikel serta penurunan efisiensi penjerapan (Abdulbaqi *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2012; Rakesh & Anoop, 2012). Berdasarkan penelitian Febriani (2022), konsentrasi optimum dari etanol yang dapat digunakan dalam sistem etosomal klindamisin HCl berada di 40% dari total sediaan yang akan dibuat yang menghasilkan vesikel dengan efisiensi penjerapan tertinggi, ukuran partikel <200 nm serta nilai indeks poldispersitas $<0,4$.

Pengujian stabilitas perlu dilakukan untuk menjamin kualitas dari bahan obat atau produk farmasi dengan variasi pada waktu serta dipengaruhi oleh kondisi lingkungan berupa temperature, kelembapan serta cahaya dan menentukan periode pengujian ulang untuk obat atau masa simpan untuk produk obat serta rekomendasi kondisi penyimpanan. (ICH, 2003). Pedoman ICH Q1A(R2) dibuat oleh FDA dengan tujuan agar menyelaraskan kondisi penyimpanan terhadap zona klimatik sehingga terdapat 4 zona klimatik. Indonesia berada pada zona klimatik IVB dengan kondisi panas dan lembab sehingga perlu dilakukan kondisi pengujian dipercepat. Berdasarkan penelitian Puspita (2023), pengujian stabilitas menggunakan standar ICH Q1A(R2) telah memberikan gambaran yang valid terhadap pelepasan bahan aktif dari vesikel serta dapat merekomendasikan masa simpan dari produk obat.

Basis saintifik dalam permodelan hasil data pengujian dipercepat didasarkan dengan persamaan kinetik Arrhenius yang menghasilkan prediksi degradasi bahan aktif yang dipengaruhi oleh suhu dan kelembapan. Model persamaan Arrhenius bekerja dengan menggabungkan efek suhu, waktu dan kelembapan pada tingkat degradasi dan tidak mengasumsikan hubungan linear antar faktor. Pendekatan ini

menghasilkan permodelan yang lebih akurat dibandingkan pengujian dipercepat konvensional dimana peningkatan laju degradasi oleh suhu yang diasumsikan pada produk. Kinetika reaksi dapat memperkirakan laju perubahan serta tingkat perubahan. Kinetika pelepasan ini dapat dijadikan acuan untuk memprediksi stabilitas suatu produk berdasarkan konstanta kinetika dimana semakin rendah nilai konstanta kinetika maka stabilitas yang dihasilkan lebih lama (Clancy *et al.*, 2016).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan optimasi sistem transetosom menggunakan tween 80 sebagai surfaktan serta etanol 96% sebagai alkohol. Merujuk pada penelitian sebelumnya, konsentrasi tween 80 yang digunakan sebesar 20% dimodifikasi kembali menjadi 15% dan 25% dari total jumlah lipid yang digunakan. Konsentrasi etanol 96% yang digunakan juga merujuk pada penelitian sebelumnya yang dimodifikasi menjadi 20% dan 40%. Hasil kombinasi kedua variasi ini akan memperoleh 4 formula transetosom menggunakan rancangan desain eksperimental model desain factorial 2^2 . Transetosom kemudian dikarakterisasi dengan respon yang diamati berupa efisiensi penjerapan, ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Hasil karakterisasi tersebut kemudian diolah menggunakan *software Design Expert 12[®]* sehingga diperoleh formula optimum. Formula optimum tersebut kemudian dilakukan pengujian stabilitas fisik berupa *accelerated test* selama 2 bulan dan *cycling test* sebanyak 6 siklus. Data hasil uji stabilitas dianalisis menggunakan *software SPSS*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi etanol 96% dan tween 80 terhadap hasil efisiensi penjerapan, ukuran partikel dan indeks polidsipersitas dari transetosom yang dihasilkan?
2. Berapa konsentrasi etanol 96% dan tween 80 untuk menghasilkan transetosom dengan formula optimum?
3. Bagaimana hasil uji stabilitas terhadap formula optimum transetosom?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi etanol 96% dan tween 80 terhadap hasil efisiensi penjerapan, ukuran partikel dan PDI dari transetosom yang dihasilkan.
2. Mengetahui konsentrasi Etanol 96% dan Tween 80 untuk menghasilkan Transetosom dengan formula optimum.
3. Mengetahui hasil uji stabilitas terhadap formula optimum transetosom.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini untuk menjadi solusi dari masalah rendahnya bioavailabilitas Klindamisin HCl sebagai obat jerawat terhadap *Propionibacterium acnes*. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan penelitian lanjut dalam pemanfaatan Transetosom untuk memperbaiki penghantaran obat klindamisin HCl sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut oleh industri farmasi sebagai sediaan yang dipasarkan dan bermanfaat bagi masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdellatif, A. A. H., & Tawfeek, H. M. 2016, Transfersomal Nanoparticles for Enhanced Transdermal Delivery of Clindamycin. *AAPS PharmSciTech*, **17(5)**:1067–1074.
- Abdulbaqi, I. M., Darwis, Y., Khan, N. A. K., Assi, R. A., & Khan, A. A. 2016, Ethosomal nanocarriers: The impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, in vivo studies, and clinical trials, *International Journal of Nanomedicine*, **11**:2279–2304.
- Ahad, A., Al-Saleh, A. A., Al-Mohizea, A. M., Al-Jenoobi, F. I., Raish, M., Yassin, A. E. B., & Alam, M. A. 2018, Formulation and characterization of Phospholipon 90 G and tween 80 based transfersomes for transdermal delivery of eprosartan mesylate, *Pharmaceutical Development and Technology*, **23(8)**: 787–793.
- Ahad, A., Aqil, M., Kohli, K., Sultana, Y., & Mujeeb, M. 2013, Enhanced transdermal delivery of an anti-hypertensive agent via nanoethosomes: Statistical optimization, characterization and pharmacokinetic assessment, *International Journal of Pharmaceutics*, **443(1–2)**:26–38.
- Apriani, E. F. 2018, Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Krim Etosom Asam Azelat Sebagai Anti Jerawat Serta Uji Aktivitas Terhadap Bakteri Propionibacterium Acnes Secara In Vitro, *Thesis*, Universitas Indonesia.
- Ascenso, A., Raposo, S., Batista, C., Cardoso, P., Mendes, T., Praça, F. G., Bentley, M. V. L. B., & Simões, S. 2015, Development, characterization, and skin delivery studies of related ultra deformable vesicles: Transfersomes, ethosomes, and transethosomes, *International Journal of Nanomedicine*, **10**:5837–5851.
- Asmani, F., Abdullah, I., Khan, J., & Budiasih, S. 2015, Determination of Permeation Pathways of Clindamycin Phosphate into the Skin, *American Journal of Pharmatech Research*, **5(2)**.
- Bajaj, K. J., Parab, B. S., & Shidhaye, S. S. 2021, Nano-transethosomes: A novel tool for drug delivery through skin. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, **55(1)**.
- Bendas, E. R., & Tadros, M. I. 2007, Enhanced Transdermal Delivery of Salbutamol Sulfate via Ethosomes. *AAPS PharmScitech*, **8(4)**.
- Bnyan, R., Khan, I., Ehtezazi, T., Saleem, I., Gordon, S., & Roberts, M. Surfactant effects on lipid-based vesicles properties: a review. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*.
- Clancy, Don, Neil Hodnett, Rachel Orr, Martin Owen, John Peterson. 2016, Kinetic Model Development for Accelerated Stability Studies, *AAPS PharmSciTech*, **18(4)**:1158-1176.

- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., & Mozafari, M. R. 2018, Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems, *Pharmaceutics*, **10**(2).
- Datta Maurya, S., Dhakar, R. C., & Tilak, V. 2011, Enhancement of Transdermal Permeation of Indinavir Sulfate via Ethosome Vesicles, *AJPSP*, **2**(1):33–47.
- Dawson, A. L., & Dellavalle, R. P. 2013, Acne vulgaris, *BMJ (Online)*, **346**(7907).
- Durakovic, B. 2017, Design of experiments application, concepts, examples: State of the art. *Periodicals of Engineering and Natural Sciences*, **5**(3):421–439.
- El-Laithy, H. M., Shoukry, O., & Mahran, L. G. 2011, Novel sugar esters proniosomes for transdermal delivery of vincristine: Preclinical and clinical studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **77**(1):43–55.
- Elhalil, A., Tounsadi, H., Elmoubarki, R., Mahjoubi, F. Z., Farnane, M., Sadiq, M., Abdennouri, M., Qourzal, S., & Barka, N. 2016, Factorial experimental design for the optimization of catalytic degradation of malachite green dye in aqueous solution by Fenton process, *Water Resources and Industry*, **15**:41–48.
- Esposito, E., Calderan, L., Galvan, A., Cappellozza, E., Drechsler, M., Mariani, P., Pepe, A., Sguizzato, M., Vigato, E., Dalla Pozza, E., & Malatesta, M. 2022, Ex Vivo Evaluation of Ethosomes and Transethosomes Applied on Human Skin: A Comparative Study. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**(23).
- Febriani, M. 2022, Optimasi dan Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl Dengan Variasi Phospholipon 90G dan Etanol Menggunakan Desain Faktorial, *Skripsi*, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Ferrara, F., Benedusi, M., Sguizzato, M., Cortesi, R., Baldisserotto, A., Buzzi, R., Valacchi, G., & Esposito, E. 2022, Ethosomes and Transethosomes as Cutaneous Delivery Systems for Quercetin: A Preliminary Study on Melanoma Cells, *Pharmaceutics*, **14**(5).
- Gaikwad, V. L., Choudhari, P. B., Bhatia, N. M., & Bhatia, M. S. 2019, Characterization of pharmaceutical nanocarriers: In vitro and in vivo studies, *Nanomaterials for Drug Delivery and Therapy*, 33–58.
- Garg, V., Singh, H., Bhatia, A., Raza, K., Singh, S. K., Singh, B., & Beg, S. 2017, Systematic Development of Transethosomal Gel System of Piroxicam: Formulation Optimization, In Vitro Evaluation, and Ex Vivo Assessment. *AAPS PharmSciTech*, **18**(1):58–71.
- Gilaberte, Y., Prieto-Torres, L., Pastushenko, I., & Juarranz, Á. 2016, Anatomy and Function of the Skin, *Nanoscience in Dermatology*, 1–14.

- Gollnick, H., Cunliffe, W., Berson, D., Dreno, B., Finlay, A., Leyden, J. J., Shalita, A. R., Thiboutot, D., & Schwarz, T. 2003, Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne, *Journal of the American Academy of Dermatology*, **49(1)**.
- Harmita, H., Iskandarsyah, I., & Afifah, S. F. 2020, Effect Of Transfersome Formulation On The Stability And Antioxidant Activity Of N-Acetylcysteine In Anti-Aging Cream, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **12(1)**:156–162.
- ICH. 2003, Stability Testing Of New Drug Substances and Products, *European Medicines Agency*.
- Iskandarsyah, I., Masrijal, C. D. P., & Harmita, H. 2020, Effects of sonication on size distribution and entrapment of lynestrenol transfersome *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **12(1)**:245–247.
- Kamaliah, F. 2022, Preparasi dan Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticles Asam Usnat dengan Pembawa Kombinasi Phospholipon 90G dan Cera Flava, Skripsi, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Kemenkes RI. 2020, *Farmakope Indonesia: Vol. VI*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Khanam, N., Alam, M. I., Md Yusuf Ali, Q. M. A. I., & Siddiqui, A. U. R. 2018, A review on optimization of drug delivery system with experimental designs. In *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **10(2)**:7–12.
- Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. 2011, Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, **3(4)**:203–213.
- Kraft, J., & Freiman, A. 2011, Management of acne, *Canadian Medical Association Journal*, **183(7)**.
- Kumar Mishra, K., Deep Kaur, C., Verma, S., Kumar Sahu, A., Kumar Dash, D., Kashyap, P., & Prasad Mishra, S. 2019, Transethosomes and Nanoethosomes: Recent Approach on Transdermal Drug Delivery System, *Nanomedicines*, 35-49.
- Lavers, I. 2017, Exploring skin anatomy, function and site-specific treatment options. *Aesthetic Nursing*, **6(4)**.
- Li, G., Fan, Y., Fan, C., Li, X., Wang, X., Li, M., & Liu, Y. 2012, Tacrolimus-loaded ethosomes: Physicochemical characterization and in vivo evaluation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **82(1)**: 49–57.
- Maheshwari, R. G. S., Tekade, R. K., Sharma, P. A., Darwhekar, G., Tyagi, A., Patel, R. P., & Jain, D. K. 2012, Ethosomes and ultradeformable liposomes for

- transdermal delivery of clotrimazole: A comparative assessment, *Saudi Pharmaceutical Journal*, **20(2)**:161–170.
- Maheshwari, R., Todke, P., Kuche, K., Raval, N., & Tekade, R. K. 2018, Micromeritics in Pharmaceutical Product Development, *Dosage Form Design Considerations*, I :599–635.
- Mishra, D., Mishra, P. K., Dubey, V., Nahar, M., Dabaghao, S., & Jain, N. K. 2008, Systemic and mucosal immune response induced by transcutaneous immunization using Hepatitis B surface antigen-loaded modified liposomes, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **33(4–5)**:424–433.
- Mollerup, S., Friis-Nielsen, J., Vinner, L., Hansen, T. A., Richter, S. R., Fridholm, H., Herrera, J. A. R., Lund, O., Brunak, S., Izarzugaz, J. M. G., Mourier, T., Nielsen, L. P., & Hansen, A. J. 2016, Propionibacterium acnes: Disease-causing agent or common contaminant? detection in diverse patient samples by next- generation sequencing, *Journal of Clinical Microbiology*, **54(4)**, 980–987.
- Moolakkadath, T., Aqil, M., Ahad, A., Imam, S. S., Iqbal, B., Sultana, Y., Mujeeb, M., & Iqbal, Z. 2018, Development of transethosomes formulation for dermal fisetin delivery: Box–Behnken design, optimization, in vitro skin penetration, vesicles–skin interaction and dermatokinetic studies, *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, **46(2)**:755–765.
- Nafisi, S., & Maibach, H. I. 2018, Skin penetration of nanoparticles, *Emerging Nanotechnologies in Immunology: The Design, Applications and Toxicology of Nanopharmaceuticals and Nanovaccines*, 47–88.
- Park, S. N., Lee, H. J., & Gu, H. A. 2014, Enhanced skin delivery and characterization of rutin-loaded ethosomes, *Korean Journal of Chemical Engineering*, **31(3)**:485–489.
- Pathan, I. B., Nandure, H., Syed, S. M., & Bairagi, S. 2016, Transdermal delivery of ethosomes as a novel vesicular carrier for paroxetine hydrochloride: In vitro evaluation and In vivo study. *Marmara Pharmaceutical Journal*, **20(1)**:1–6.
- Prabh Singh, S., Qureshi, A., & Hassan, W. 2021, Mechanisms of Action by Antimicrobial Agents: A Review, *McGill Journal Of Medicine*, **19(4)**.
- Pratiwi, G., Susanti, S., Shiyan, S., & Selatan Indonesia, S. 2021, Application of Factorial Design for Optimization of PVC-HPMC Polymers in Matrix Film Ibuprofen Patch-Transdermal Drug Delivery System, *J.Chemom.Pharm.Anal*, **1(1)**, 11–21.
- Puspita, A. D. 2022, Optimasi dan Karakterisasi Formula Transfersom Klindamisin HCl dengan Variasi Konsentrasi Phospholipon 90G dan Tween 80, *Skripsi*, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.

- Rakesh, R., & Anoop, K. R. 2012, Formulation and optimization of nano-sized ethosomes for enhanced transdermal delivery of cromolyn sodium. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, **4(4)**:333–340.
- Rani, S., David, N., Hui, M. S., Pin, C. F., Ci, F. Y., & Rajabalaya, R. 2013, Formulation and in vitro evaluation of ethosomes as vesicular carrier for enhanced topical delivery of isotretinoin, *International Journal of Drug Delivery*, **5**:28-34.
- Saraf, S., Jeswani, G., Deep Kaur, C., & Saraf, S. 2011, Development of novel herbal cosmetic cream with Curcuma longa extract loaded transfersomes for antiwrinkle effect. *Article in African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **5(8)**:1054–1062.
- Septina, S. 2022, Optimasi Proses Pengadukan dan Lama Pengadukan terhadap Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl dengan Metode Ultra Turrax Menggunakan Desain Faktorial, *Skripsi*, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Shaji, J. 2018, Optimization And Characterization Of 5-Fluorouracil Transethosomes For Skin Cancer Therapy Using Response Surface Methodology, *International Journal of Advanced Research*, **6(3)**:1225–1233.
- Shaji, J., & Bajaj, R. 2018, Transethosomes: A New Prospect For Enhanced Transdermal Delivery, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **9(7)**:2681–2685.
- Somwanshi, S. B., & Hiremath, S. N. 2018, Development and evaluation of novel ethosomal vesicular drug delivery system of Sesamum indicum L. seed extract, *Asian Journal of Pharmaceutics*, **12(4)**.
- Song, C. K., Balakrishnan, P., Shim, C. K., Chung, S. J., Chong, S., & Kim, D. D. 2012, A novel vesicular carrier, transethosome, for enhanced skin delivery of voriconazole: Characterization and in vitro/in vivo evaluation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **92**:299–304.
- Sopyan, I., Gozali, D., Sriwidodo, & Guntina, R. K. 2022, Design-Expert Software (Doe): An Application Tool For Optimization In Pharmaceutical Preparations Formulation, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **14(4)**:55–63.
- Tan, A. U., Schlosser, B. J., & Paller, A. S. 2018, A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients, *International Journal of Women's Dermatology*, **4(2)**:56–71.
- Varia, U., Joshi, D., Jadeja, M., Katariya, H., Detholia, K., & Soni, V. 2022, Development and evaluation of ultra-deformable vesicles loaded transdermal film of boswellic acid. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **8(1)**.
- Watkins, E. R., & Newbold, A. 2020, Factorial designs help to understand how psychological therapy works, *Frontiers in Psychiatry*, **11**.

- Williams, H. C., Dellavalle, R. P., & Garner, S. 2012, Acne vulgaris, *The Lancet*, **379**: 361–372.
- Wu, P. S., Li, Y. S., Kuo, Y. C., Tsai, S. J. J., & Lin, C. C. 2019, Preparation and evaluation of novel transfersomes combined with the natural antioxidant resveratrol, *Molecules*, **24(3)**.
- Wulansari, A., Jufri, M., & Budianti, A. 2017, Studies on the formulation, physical stability, and in vitro antibacterial activity of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) nanoemulsion gel, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **9**:135–139.
- Yang, J., Yang, H., Xu, A., & He, L. 2020, A Review of Advancement on Influencing Factors of Acne: An Emphasis on Environment Characteristics, *Frontiers in Public Health*, **8:450**.
- Zaenglein, A. L., Pathy, A. L., Schlosser, B. J., Alikhan, A., Baldwin, H. E., Berson, D. S., Bowe, W. P., Gruber, E. M., Harper, J. C., Kang, S., Keri, J. E., Leyden, J. J., Reynolds, R. v., Silverberg, N. B., Stein Gold, L. F., Tollefson, M. M., Weiss, J. S., Dolan, N. C., Sagan, A. A., Bhushan, R. 2016, Guidelines of care for the management of acne vulgaris, *Journal of the American Academy of Dermatology*, **74(5)**:945-973.
- Zeb, A., Qureshi, O. S., Kim, H. S., Cha, J. H., Kim, H. S., & Kim, J. K. 2016, Improved skin permeation of methotrexate via nanosized ultradeformable liposomes. *International Journal of Nanomedicine*, **11**:3813–3824.
- Zhou, Y., Wei, Y. H., Zhang, G. Q., & Wu, X. A. 2010, Synergistic penetration of ethosomes and lipophilic prodrug on the transdermal delivery of acyclovir. *Archives of Pharmacal Research*, **33(4)**:567–574