

**STUDI STABILITAS PROTRANSETOSOM KLINDAMISIN
HCL DENGAN LIOPROTEKTAN TREHALOSA
MENGUNAKAN METODE ICH Q1A (R2)**

SKRIPSI

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



OLEH :

SALSABILA PUTRI AMARI

08061282025031

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Trehalosa Menggunakan Metode ICH Q1A (R2)
Nama Mahasiswa : Salsabila Putri Amari
NIM : 08061282025031
Jurusan : Farmasi


Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 8 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 9 Januari 2024

Pembimbing:

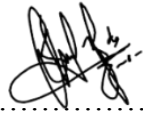
1. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.

NIP. 199204142019032031

(
.....)

2. apt. Adik Ahmadi, M.Si.

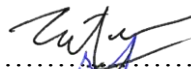
NIP. 199003232019031017

(
.....)

Pembahas:

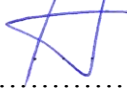
1. Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si.

NIP. 197103101998021002

(
.....)

2. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.

NIP. 196807231994032003

(
.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Trehalosa Menggunakan Metode ICH Q1A (R2)
Nama Mahasiswa : Salsabila Putri Amari
NIM : 08061282025031
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 12 Januari 2024

Ketua:


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

(.....)

Anggota:

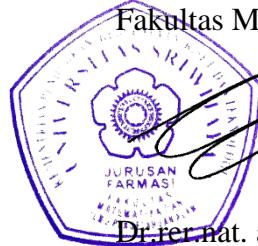
1. apt. Adik Ahmadi, M.Si.
NIP. 199003232019031017
2. Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002
3. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003


(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang betandatangani di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Salsabila Putri Amari

NIM : 08061282025031

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 yang 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, 17 Januari 2024

Penulis



Salsabila Putri Amari

NIM 08061282025031

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIK**

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

Nama Mahasiswa : Salsabila Putri Amari
NIM : 08061282025031
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Trehalosa Menggunakan Metode ICH Q1A (R2)” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif 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, 17 Januari 2024

Penulis



Salsabila Putri Amari

NIM 08061282025031

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang

“.... Ingatlah, hanya dengan mengingat Allah hati akan selalu tenteram.”

-QS Ar-Ra'd: 28

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”

-QS Al-Baqarah: 286

“Barang siapa yang menempuh suatu jalan untuk menuntut ilmu, maka Allah akan memudahkan baginya jalan menuju surga.”

-HR Muslim No. 2699

“To infinity and beyond.”

-Buzz Lightyear

Skripsi ini saya persembahkan untuk Bunda, Papa, Adek, segenap keluarga besar, sahabat, seluruh sivitas akademik, serta almamater Universitas Sriwijaya atas segala doa dan bantuan yang telah diberikan.

Motto:

“You don't have to be perfect; just be better than you were yesterday.”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat, hidayah, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan studi, penelitian, dan skripsi yang berjudul “Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Trehalosa Menggunakan Metode ICH Q1A (R2)” dengan baik.

Kelancaran studi, penelitian, dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari doa, bantuan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu wa Ta'ala beserta utusan-Nya, Nabi Muhammad Muhammad Shallallahu ‘alaihi wasallam, yang menjadi sumber kekuatan penulis dalam kehidupan ini.
2. Bunda, Papa, dan Adek yang tak luput memberikan doa dan dukungan terbaik, baik di titik terendah kehidupan maupun di puncak kehidupan, sehingga penulis mampu menyelesaikan studi di Universitas Sriwijaya; serta segenap keluarga besar yang memberikan banyak bantuan dan dukungan selama penulis menempuh studi di Universitas Sriwijaya.
3. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya; Bapak Prof. Dr. Hermansyah, M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam; Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi; serta Ibu apt. Indah Solihah, M.Sc. selaku sekretaris Jurusan Farmasi atas bantuan yang diberikan untuk menunjang keberhasilan studi, penelitian, dan penyusunan skripsi penulis.
4. Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm. dan Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si. selaku dosen pembimbing tugas akhir yang tak pernah lepas memberikan bimbingan, masukan, dan semangat secara akademik maupun nonakademik sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi ini dengan baik.
5. Ibu apt. Fitrya, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan, masukan, dan semangat sehingga penulis mampu menyelesaikan studi di Universitas Sriwijaya.

6. Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si. dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku dosen pembahas tugas akhir yang telah memberikan ilmu, saran, dan masukan sehingga dapat diaplikasikan untuk perbaikan skripsi penulis.
7. Segenap dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu, pengetahuan, wawasan, dan bimbingan bagi penulis selama perkuliahan hingga akhirnya menyelesaikan studi di Universitas Sriwijaya.
8. Seluruh staf dan analis laboratorium Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan banyak bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi dan penelitian dengan baik.
9. Tim tugas akhir “ADS PRO” yang sangat keren, yaitu Ayu dan Dita. Walaupun terdapat banyak hambatan dan kendala selama penelitian, bersama kalian penulis bisa melaluinya dengan baik. Terima kasih atas kebersamaannya sejak awal hingga akhir.
10. Sahabat-sahabat “Bidadari Surgawi” yaitu Nisut, Barindut, Icut, dan Julipa yang telah kebersamai penulis selama kuliah di farmasi baik dalam suka maupun duka, memberikan bantuan baik secara akademik maupun nonakademik, serta menjadi tim sukses pada saat seminar hasil dan sidang sarjana. Semoga persahabatan kita terjalin sampai di masa depan nanti.
11. Sahabat-sahabat penulis yaitu Ayu, Dita, Muti, dan Vio yang telah kebersamai penulis selama kuliah di farmasi serta menjadi tim sukses pada saat seminar hasil dan sidang sarjana.
12. Saudara-saudara seperbimbingan tugas akhir (Zila, Windy, Revi, Vio, Sazkia, Devina, dan Dinda) serta segenap keluarga besar Lab Tekfar atas kebersamaannya dalam mewarnai hari-hari penelitian yang berat.
13. Segenap keluarga 031 yaitu Kak Ovi, Fathur, Hilya, dan Marta yang telah memberikan dukungan dan semangat selama studi di Universitas Sriwijaya.
14. Seluruh mahasiswa Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya angkatan 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, dan 2023 yang telah kebersamai selama menempuh studi di Universitas Sriwijaya, terkhusus kepada teman-teman angkatan 2020 atas kebersamaannya selama perkuliahan serta kepada Kak Arif atas bantuannya selama penelitian.

15. Seluruh rekan di Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya, terkhusus rekan-rekan Staf Ahli Pendidikan dan Profesi (Gilang, Nisa, Zulfa, Dean, Dita, Erike, dan anggota lainnya) yang telah menemani penulis dalam berkembang bersama.
16. Kak Budi dan Kak Daniel selaku analis laboratorium FKIP Biologi dan Kimia yang telah meluangkan waktu untuk direpotkan oleh penulis selama proses penelitian.
17. PT Dixa Medica yang telah memberikan bantuan berupa bahan baku klindamisin HCl serta fasilitas pengujian stabilitas; serta PT Kalbe Farma yang telah memberikan bantuan berupa bahan baku trehalosa.
18. Seluruh pihak yang telah menunjang penulis dengan bantuan, dukungan, doa, dan semangatnya yang tidak bisa disebutkan satu per satu.

Semoga semua pihak yang membantu penulis diberikan balasan yang berlipat ganda oleh Allah Subhanahu wa Ta'ala. Penyusunan skripsi ini tentu juga tidak luput dari kesalahan dan kelalaian penulis sebagai seorang manusia. Oleh karena itu, penulis memohon ampun kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala serta mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Akhir kata, penulis harap skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis, pembaca, serta kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 17 Januari 2024

Penulis



Salsabila Putri Amari

NIM 08061282025031

Stability Study of Clindamycin HCl Protransethosomes with Trehalose as Lyoprotectant Using ICH Q1A (R2) Method

Salsabila Putri Amari
08061282025031

ABSTRACT

Clindamycin HCl as a topical anti-acne drug has low bioavailability due to its hydrophilic nature which is difficult to penetrate the stratum corneum. *Propionibacterium acnes*, the main pathogen of acne, lives in the sebaceous glands in the dermis, so it requires deeper penetration. Transethosomes can increase penetration because they are classified as lipid nanovesicles with good elasticity and permeability. However, transethosomes have shortcoming in storage stability because they contain phospholipids which are easily degraded. This research aims to improve the stability of clindamycin HCl transethosomes through lyophilization and addition of trehalose as lyoprotectant. Trehalose is added at 5:1 to lipids to protect vesicles during lyophilization which involves extreme temperatures. The characterization results showed that the lyophilized transethosomes with trehalose can significantly improve the entrapment efficiency from 92.700% to 99.556% and the particle size from 343.667 nm to 219.300 nm; and maintain the polydispersity index from 0.513 to 0.547 and the zeta potential from -32.233 mV to -34.933 mV. The formula obtained was continued for ICH Q1A (R2) stability study and in vitro release study. Stability study showed that lyophilization and addition of trehalose can increase the shelf life of transethosomes from 28 days to 208 days at 25°C. Release study showed that protransethosomal gel has better and more sustained penetration than non-transethosomal gel by following zero-order release kinetics. Based on the research results, the development of transethosomes into protransethosomes through lyophilization and addition of trehalose can increase storage stability and penetration of clindamycin HCl into in vitro cell membrane.

Keywords: Clindamycin HCl, protransethosomes, release kinetics, trehalose, stability

Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Trehalosa Menggunakan Metode ICH Q1A (R2)

Salsabila Putri Amari
08061282025031

ABSTRAK

Klindamisin HCl sebagai salah satu obat antijerawat topikal memiliki bioavailabilitas rendah sehubungan dengan sifat hidrofiliknya yang susah menembus stratum korneum kulit. *Propionibacterium acnes* sebagai patogen utama jerawat hidup di kelenjar sebacea pada bagian dermis kulit sehingga klindamisin HCl membutuhkan penetrasi lebih dalam. Transetosom dapat meningkatkan penetrasi karena tergolong nanovesikel lipid dengan elastisitas dan permeabilitas yang baik. Namun, transetosom memiliki kekurangan dari aspek stabilitas penyimpanan karena mengandung fosfolipid yang rentan terhadap degradasi. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan stabilitas transetosom klindamisin HCl melalui liofilisasi dan penambahan lioprotektan trehalosa sehingga diperoleh protransetosom klindamisin HCl. Trehalosa ditambahkan ke dalam formulasi sebanyak 5:1 terhadap lipid untuk melindungi kerusakan vesikel pada saat proses liofilisasi yang melibatkan suhu ekstrem. Hasil karakterisasi menunjukkan formula transetosom yang diliofilisasi dengan penambahan lioprotektan trehalosa terbukti dapat secara signifikan memperbaiki efisiensi penyerapan dari 92,700% menjadi 99,556% dan ukuran partikel dari 343,667 nm menjadi 219,300 nm; serta mempertahankan indeks polidispersitas dari 0,513 menjadi 0,547 dan potensial zeta dari -32,233 mV menjadi -34,933 mV. Formula yang diperoleh dilanjutkan untuk studi stabilitas ICH Q1A (R2) serta studi pelepasan secara in vitro. Studi stabilitas menunjukkan liofilisasi dan penambahan lioprotektan trehalosa dapat meningkatkan masa simpan transetosom dari 28 hari menjadi 208 hari pada suhu 25°C. Studi pelepasan menunjukkan gel protransetosom memiliki daya penetrasi yang lebih baik dan berkelanjutan dibandingkan gel non-transetosom dengan mengikuti kinetika pelepasan orde nol. Berdasarkan hasil penelitian, pengembangan transetosom menjadi protransetosom melalui liofilisasi dan penambahan lioprotektan trehalosa dapat meningkatkan stabilitas penyimpanan serta meningkatkan penetrasi klindamisin HCl ke dalam membran sel secara in vitro.

Kata kunci: Kinetika pelepasan, klindamisin HCl, protransetosom, trehalosa, stabilitas

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH 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.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR ISTILAH	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Klindamisin HCl.....	7
2.2 Transetosom.....	8
2.3 Hidrasi Lapis Tipis	9
2.4 Karakterisasi Transetosom	10
2.4.1 Efisiensi Penjerapan	10
2.4.2 Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas.....	10
2.4.3 Potensial Zeta.....	11
2.5 Liofilisasi	12
2.6 Lioprotektan.....	14
2.6.1 Trehalosa	15
2.7 Studi Stabilitas Metode ICH Q1A (R2).....	16
2.8 Gel	17
2.9 Studi Pelepasan Obat secara In Vitro	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	19
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	19
3.2 Alat dan Bahan	19
3.2.1 Alat.....	19
3.2.2 Bahan.....	20
3.3 Metode Penelitian	20
3.3.1 Formulasi Suspensi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	20
3.3.2 Pembuatan Suspensi Transetosom Klindamisin HCl.....	21

3.3.3	Pembuatan Protransetosom Klindamisin HCl.....	22
3.4	Karakterisasi Suspensi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl.....	23
3.4.1	Purifikasi dan Penentuan Efisiensi Penjerapan.....	23
3.4.2	Pengujian Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Potensial Zeta.....	24
3.5	Studi Stabilitas Suspensi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl.....	25
3.5.1	<i>Accelerated Test</i>	25
3.5.2	Prediksi Masa Simpan.....	25
3.6	Pembuatan Gel Klindamisin HCl dan Gel Protransetosom Klindamisin HCl.....	26
3.7	Studi Pelepasan Klindamisin HCl secara In Vitro.....	27
3.8	Analisis Data.....	28
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	29
4.1	Suspensi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl.....	29
4.2	Hasil Karakterisasi Suspensi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl.....	35
4.2.1	Efisiensi Penjerapan.....	36
4.2.2	Ukuran Partikel.....	37
4.2.3	Indeks Polidispersitas.....	39
4.2.4	Potensial Zeta.....	39
4.3	Stabilitas Suspensi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl.....	40
4.3.1	Hasil Studi Stabilitas ICH Q1A (R2).....	40
4.3.2	Prediksi Masa Simpan.....	45
4.4	Pelepasan Klindamisin HCl secara In Vitro.....	51
BAB V	PENUTUP.....	57
5.1	Kesimpulan.....	57
5.2	Saran.....	58
	DAFTAR PUSTAKA.....	59
	LAMPIRAN.....	68
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	99

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur klindamisin HCl.....	7
Gambar 2. Struktur transetosom.....	8
Gambar 3. Skema proses hidrasi lapis tipis.....	9
Gambar 4. Prinsip kerja DLS	11
Gambar 5. Diagram fase liofilisasi.....	13
Gambar 6. Mekanisme penggantian air oleh lioprotektan.....	14
Gambar 7. Struktur trehalosa	16
Gambar 8. Suspensi transetosom klindamisin HCl.....	32
Gambar 9. Protransetosom klindamisin HCl.....	34
Gambar 10. Grafik ekstrapolasi pelepasan klindamisin HCl dari G1, G2, dan G3	54

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula suspensi transetosom dan protransetosom klindamisin HCl	21
Tabel 2. Model kinetika degradasi obat	26
Tabel 3. Formula gel klindamisin HCl dan gel protransetosom klindamisin HCl	26
Tabel 4. Model kinetika pelepasan obat.....	28
Tabel 5. Hasil karakterisasi suspensi transetosom dan protransetosom klindamisin HCl	35
Tabel 6. Data stabilitas fisik (organoleptis) suspensi transetosom dan protransetosom klindamisin HCl.....	41
Tabel 7. Pengaruh suhu terhadap stabilitas suspensi transetosom dan protransetosom klindamisin HCl.....	43
Tabel 8. Pengaruh waktu terhadap stabilitas suspensi transetosom dan protransetosom klindamisin HCl.....	44
Tabel 9. Model kinetika degradasi suspensi transetosom dan protransetosom klindamisin HCl	46
Tabel 10. Prediksi masa simpan dan waktu paruh pada suhu 25°C, 30°C, dan 40°C	47
Tabel 11. Data % pelepasan kumulatif klindamisin HCl selama 5 jam.....	52
Tabel 12. Persamaan regresi linear dan koefisien determinasi model kinetika pelepasan.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Umum Penelitian.....	68
Lampiran 2. Skema Kerja Pembuatan Suspensi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	69
Lampiran 3. Skema Kerja Karakterisasi Suspensi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	72
Lampiran 4. Skema Kerja Pembuatan Gel	73
Lampiran 5. Skema Kerja Studi Pelepasan Klindamisin HCl secara In Vitro ..	74
Lampiran 6. Perhitungan Bahan Pembuatan Formula dan Kurva Kalibrasi	75
Lampiran 7. Perhitungan Kadar Klindamisin HCl dalam Protransetosom.....	76
Lampiran 8. Kurva Kalibrasi Klindamisin HCl.....	77
Lampiran 9. Hasil Karakterisasi Efisiensi Penjerapan dan Perhitungan	78
Lampiran 10. Hasil Karakterisasi Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Potensial Zeta	79
Lampiran 11. Hasil <i>Particle Size Analyzer</i>	80
Lampiran 12. Hasil Analisis SPSS Data Karakterisasi.....	81
Lampiran 13. Dokumentasi Hasil Uji Stabilitas ICH Q1A (R2)	83
Lampiran 14. Data Hasil Studi Stabilitas ICH Q1A (R2)	85
Lampiran 15. Rangkuman Analisis Perubahan Efisiensi Penjerapan dan pH.....	90
Lampiran 16. Hasil Analisis SPSS Data Perubahan %EE dan pH.....	91
Lampiran 17. Model Kinetika Degradasi dan Penentuan Masa Simpan	93
Lampiran 18. Data Hasil Studi Pelepasan Klindamisin HCl secara In Vitro	95

DAFTAR ISTILAH

%EE	:	<i>Entrapment efficiency</i> ; efisiensi penjerapan; kadar obat yang terperap di dalam vesikel
Indeks polidispersitas	:	Distribusi ukuran partikel dalam suatu sampel
Kinetika pelepasan	:	Pola pelepasan obat dari sistem penghantaran obat
Liofilisasi	:	Proses pengeringan melalui pembekuan dan penghilangan air melalui sublimasi (<i>freeze-drying</i>)
Lipid bilayer	:	Lapisan ganda yang terbentuk dari bagian kepala polar dan ekor nonpolar fosfolipid pada saat kontak dengan air
Model Higuchi	:	Model kinetika pelepasan obat yang dipelopori oleh Higuchi dengan plot grafik berupa % pelepasan kumulatif terhadap akar kuadrat waktu
Model Korsmeyer-Peppas	:	Model kinetika pelepasan obat yang dipelopori oleh Korsmeyer dan Peppas dengan plot grafik berupa log % pelepasan kumulatif terhadap log waktu
Potensial zeta	:	Derajat tolakan atau tarikan elektrostatis antarpartikel
Protransetosom	:	Transetosom yang telah melalui proses liofilisasi sehingga memiliki kadar air lebih rendah
RH	:	<i>Relative humidity</i> ; kelembapan relatif
$t_{1/2}$:	Waktu paruh obat
t_{90}	:	Masa simpan obat
T_g	:	Suhu transisi gelas; suhu yang diperlukan untuk suatu bahan amorf berubah menjadi bentuk yang elastis
Transetosom	:	Vesikel dengan komponen utama berupa fosfolipid, surfaktan, dan etanol
Vesikel	:	Suatu sistem atau ruang yang terbentuk oleh membran lipid bilayer

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jerawat atau *acne vulgaris* merupakan masalah kulit yang lazim dialami oleh masyarakat khususnya remaja dan dewasa. Patogen utama dari jerawat yaitu bakteri *Propionibacterium acnes* yang tergolong mikrobioma kulit di bagian pilosebacea (Xu & Li, 2019). *P. acnes* memicu pembentukan mikrokomedo pada tahap awal jerawat dan menyebabkan perkembangan lesi inflamasi pada daerah yang berjerawat (Dessinioti & Katsambas, 2017). Penanganan jerawat dapat dilakukan dengan penggunaan antibiotik topikal yang ditujukan untuk mengurangi koloni *P. acnes* di kulit.

Klindamisin termasuk salah satu antibiotik topikal yang digunakan untuk mengobati jerawat akibat *P. acnes* serta berkhasiat antiinflamasi (Dimitrovska *et al.*, 2020). Klindamisin dalam formulasi sediaan topikal umumnya mengandung konsentrasi 1%, tetapi bioavailabilitasnya hanya sekitar 5-8% dari formulasi tersebut (Abdellatif & Tawfeek, 2016). Klindamisin HCl sebagai garam klindamisin bersifat lebih hidrofilik sehingga tidak cocok untuk penetrasi ke stratum korneum sebagai penghalang utama kulit yang tersusun oleh matriks lipid, sementara *P. acnes* hidup di kulit pada bagian yang lebih dalam lagi yaitu di dermis, tepatnya pada kelenjar sebacea (Suer & Güvenir, 2019). Oleh karena itu, diperlukan suatu sistem penghantaran khusus untuk meningkatkan penetrasi klindamisin HCl ke dalam kulit, salah satunya menggunakan transetosom.

Transetosom termasuk sistem penghantaran berbasis vesikel lipid yang tergolong *ultra-deformable vesicles* yang diturunkan dari formula transfersom dan etosom. Struktur utama transetosom terdiri dari fosfolipid sebagai agen pembentuk vesikel, etanol sebagai peningkat penetrasi, dan surfaktan sebagai peningkat permeabilitas dan fleksibilitas vesikel. Transetosom sebagai inovasi dari transfersom dan etosom memiliki sifat kombinasi dari keduanya dalam aspek penetrasi kulit dan elastisitas vesikel (Ali *et al.*, 2022). Elastisitas vesikel yang baik memungkinkan transetosom melewati stratum korneum, menembus epidermis, hingga mencapai dermis (Bajaj *et al.*, 2021). Pada penelitian ini, digunakan Tween 80 sebagai surfaktan dengan konsentrasi 15% terhadap lipid dan etanol 96% dengan konsentrasi 20% merujuk pada hasil optimasi penelitian Maulana (2023).

Transetosom termasuk salah satu sistem nanovesikel lipid sehingga masalah yang dapat terjadi berkaitan dengan komponen lipid di dalamnya. Beberapa masalah yang umum ditemui pada nanovesikel lipid antara lain fenomena oksidasi dan/atau hidrolisis lipid, kebocoran obat, dan pembentukan agregat. Lebih lanjut, hal tersebut berakibat pada kurangnya stabilitas obat selama masa simpan. Maulana (2023) telah membuktikan bahwa transetosom yang masih berbentuk suspensi hanya bertahan selama 23 hari pada suhu ruang. Selain melakukan pendekatan formulatif, masalah ketidakstabilan tersebut dapat diatasi dengan mengeringkan suspensi transetosom. Teknik pengeringan yang dapat digunakan untuk nanovesikel lipid yaitu pengeringan beku (Franzé *et al.*, 2018).

Pengeringan beku yang dikenal dengan istilah *freeze-drying* atau liofilisasi melibatkan proses pengeringan yang dimulai dari pembekuan air dan diikuti penghilangan air dari sampel. Prinsip utama yang terlibat dalam liofilisasi yaitu fenomena yang disebut sublimasi ketika air langsung berpindah dari keadaan padat (es) ke keadaan uap tanpa melewati keadaan cair. Proses liofilisasi terdiri dari tiga fase utama yang meliputi pembekuan, pengeringan primer, dan pengeringan sekunder (Gaidhani *et al.*, 2015). Berkurangnya kadar air dapat mengurangi potensi terjadinya reaksi yang tidak diinginkan dan hal ini menjadi dasar peningkatan stabilitas formula yang diliofilisasi.

Liofilisasi di satu sisi dapat meningkatkan stabilitas dari nanovesikel lipid untuk penyimpanan jangka panjang, tetapi juga dapat merusak membran lipid bilayer karena tekanan fisik yang disebabkan oleh pembentukan kristal es selama tahap pembekuan (Yang *et al.*, 2021). Hal tersebut dapat mengganggu integritas struktur vesikel yang selanjutnya berpengaruh terhadap stabilitas fisiknya (Yu *et al.*, 2021). Kerusakan vesikel selama liofilisasi dapat dihindari dengan menambahkan eksipien penjaga stabilitas seperti lioprotektan.

Lioprotektan bertanggung jawab dalam menjaga stabilitas dari formula yang diliofilisasi. Lioprotektan termasuk fase air luar dari sistem dispersi nanovesikel lipid yang berfungsi untuk menstabilkan membran vesikel selama liofilisasi dan mengurangi efek merugikan seperti perubahan morfologi vesikel dan kebocoran obat. Secara umum, lioprotektan amorf lebih disukai daripada zat kristal yang dapat merusak lipid bilayer selama pembekuan (Franzé *et al.*, 2018). Lioprotektan jenis gula, khususnya disakarida, dapat membentuk matriks amorf di sekitar

vesikel dan mampu menggantikan molekul air dari ikatan dengan lipid bilayer sehingga efektif dalam menstabilkan nanovesikel lipid selama liofilisasi (Gaidhani *et al.*, 2015).

Salah satu lioprotektan disakarida yang dapat digunakan untuk menjaga stabilitas sistem nanovesikel lipid yaitu trehalosa. Sifat perlindungan dari trehalosa sehubungan dengan ukurannya yang kecil dan suhu transisi gelas (T_g) yang relatif tinggi sehingga dapat menstabilkan formulasi liofilisasi baik melalui mekanisme penggantian air maupun vitrifikasi (Wilding *et al.*, 2019). Trehalosa dengan rasio molar 5:1 terhadap lipid terbukti unggul dalam menjaga integritas struktural, sifat permeabilitas lipid bilayer, ukuran vesikel, efisiensi penjerapan, serta menghasilkan kadar air sisa yang rendah (Franzè *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020; Sylvester *et al.*, 2018).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk melakukan studi stabilitas protransetosom klindamisin HCl menggunakan trehalosa sebagai lioprotektan serta mengetahui daya penetrasinya melalui studi pelepasan *in vitro*. Formula transetosom dikembangkan menjadi protransetosom melalui liofilisasi dengan dan tanpa penambahan lioprotektan trehalosa. Konsentrasi trehalosa yang digunakan yakni 5:1 terhadap lipid berdasarkan penelitian terdahulu. Semua formula dikarakterisasi dari aspek efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta. Studi stabilitas dilakukan mengacu pada panduan ICH Q1A (R2) dengan teknik *accelerated test* selama 42 hari. Studi pelepasan *in vitro* dilakukan menggunakan alat sel difusi Franz dan membran selofan selama 5 jam. Data hasil karakterisasi dan stabilitas dianalisis

menggunakan *software* IBM SPSS 25, sementara perhitungan masa simpan dan pelepasan obat dianalisis menggunakan Microsoft Excel 2016.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh proses liofilisasi dan penambahan lioprotektan trehalosa terhadap hasil efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta dari formula transetosom yang dihasilkan?
2. Bagaimana pengaruh proses liofilisasi dan penambahan lioprotektan trehalosa terhadap stabilitas formula transetosom yang dihasilkan dan berapa lama masa simpan dari formula transetosom tersebut?
3. Bagaimana pengaruh sistem penghantaran transetosom yang telah diliofilisasi dengan dan tanpa penambahan lioprotektan trehalosa terhadap daya penetrasi dan model pelepasan dibandingkan dengan gel klindamisin HCl non-transetosom?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh proses liofilisasi dan penambahan lioprotektan trehalosa terhadap hasil efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta dari formula transetosom yang dihasilkan.

2. Menentukan pengaruh proses liofilisasi dan penambahan lioprotektan trehalosa terhadap stabilitas formula transetosom yang dihasilkan dan masa simpan dari formula transetosom tersebut.
3. Menentukan pengaruh sistem penghantaran transetosom yang telah diliofilisasi dengan dan tanpa penambahan lioprotektan trehalosa terhadap daya penetrasi dan model pelepasan dibandingkan dengan gel klindamisin HCl non-transetosom.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini antara lain:

1. Menjadi solusi dari masalah bioavailabilitas klindamisin HCl;
2. Menjadi solusi dari masalah stabilitas transetosom; dan
3. Menjadi sumber referensi dalam penelitian berikutnya mengenai pengembangan sistem penghantaran klindamisin HCl dan pengembangan lebih lanjut menjadi obat antijerawat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdellatif, A. A., & Tawfeek, H. M. 2016, Transfersomal nanoparticles for enhanced transdermal delivery of clindamycin, *Aaps Pharmscitech*, **17**: 1067-1074.
- Adel, I. M., ElMeligy, M. F., Abdelrahim, M. E., Maged, A., Abdelkhalek, A. A., Abdelmoteleb, A. M., & Elkasabgy, N. A. 2021, Design and characterization of spray-dried proliposomes for the pulmonary delivery of curcumin, *International Journal of Nanomedicine*, **14**: 2667-2687.
- Ai, X., Zhong, L., Niu, H., & He, Z. 2014, Thin-film hydration preparation method and stability test of DOX-loaded disulfide-linked polyethylene glycol 5000-lysine-di-tocopherol succinate nanomicelles, *Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, **9(5)**: 244-250.
- Al-Achi, A. J. 2020, A brief review of pharmaceuticals, *Journal of Drug Discovery, Development and Delivery*, **6(1)**: 1036.
- Ali, J., Raza, R., Ameen, S., Arshad, A., Karim, F., Akram, M. W., & Shakir, L. 2022, Transethosomes: a breakthrough system for transdermal and topical drug delivery: transethosomes for transdermal and topical drug delivery, *Pakistan Biomedical Journal*, 354-357.
- Álvarez, L. A., Van de Sijpe, G., Desmet, S., Metsemakers, W. J., Spriet, I., Allegaert, K., & Rozenski, J. 2022, Ways to improve insights into clindamycin pharmacology and pharmacokinetics tailored to practice. *Antibiotics*, **11(5)**: 701.
- Amis, T. M., Renukuntla, J., Bolla, P. K., & Clark, B. A. 2020, Selection of cryoprotectant in lyophilization of progesterone-loaded stearic acid solid lipid nanoparticles. *Pharmaceutics*, **12(9)**: 892.
- Apriani, E. F., Fitrya, F., & Hanifah, H. 2022, Formulation and Characterization of Transfersomal Containing Breadfruit Leaves (*Artocarpus altilis* (Park.) Fsb.) Ethanolic Extract, *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, **12(2)**: 112-121.
- Apriani, E. F., Septina, S., & Ahmadi, A. 2023, Effect of stirring speed and stirring time on characterization of clindamycin HCl ethosomal and ICH Q1A (R2) stability test, *Farmacia*, **71(5)**: 956-965.
- 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)**.

- Badola, A., Goyal, M., & Baluni, S. 2021, Gels And Jellies A Recent Technology In *Semisolids: A. World J. Pharm. Res.*, **10**: 461-475.
- Bajaj, K. J., Parab, B. S., & Shidhaye, S. 2021, Nano-transethosomes: A novel tool for drug delivery through skin, *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, **55**: s1-s10.
- Ball, R. L., Bajaj, P., & Whitehead, K. A. 2017, Achieving long-term stability of lipid nanoparticles: examining the effect of pH, temperature, and lyophilization, *International Journal of Nanomedicine*, **12**: 305-315.
- Barman, R. K., Iwao, Y., Funakoshi, Y., Ranneh, A. H., Noguchi, S., Wahed, M. I. I., & Itai, S. 2014, Development of highly stable nifedipine solid-lipid nanoparticles, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **62(5)**: 399-406.
- Bayer, I. S. 2023, Controlled Drug Release from Nanoengineered Polysaccharides, *Pharmaceutics*, **15(5)**: 1364.
- Bhangare, D., Rajput, N., Jadav, T., Sahu, A. K., Tekade, R. K., & Sengupta, P. 2022, Systematic strategies for degradation kinetic study of pharmaceuticals: an issue of utmost importance concerning current stability analysis practices. *Journal of Analytical Science and Technology*, **13(1)**: 7.
- Bhattacharjee, S. 2016, DLS and zeta potential - What they are and what they are not? *Journal of Controlled Release*, **235**: 337-351.
- Bjelošević, M., Pobirk, A. Z., Planinšek, O., & Grabnar, P. A. 2020, Excipients in freeze-dried biopharmaceuticals: Contributions toward formulation stability and lyophilisation cycle optimisation, *International Journal of Pharmaceutics*, **576**: 119029.
- Cai, X., Seitzl, I., Mu, W., Zhang, T., Stressler, T., Fischer, L., & Jiang, B. 2018, Biotechnical production of trehalose through the trehalose synthase pathway: current status and future prospects, *Applied Microbiology and Biotechnology*, **102**: 2965-2976.
- Celia, C., Ferrati, S., Bansal, S., van de Ven, A. L., Ruozi, B., Zabre, E., ... & Grattoni, A. 2014, Sustained zero-order release of intact ultra-stable drug-loaded liposomes from an implantable nanochannel delivery system, *Advanced Healthcare Materials*, **3(2)**: 230-238.
- Chaiwarit, T., Sommano, S. R., Rachtanapun, P., Kantrong, N., Ruksiriwanich, W., Kumpugdee-Vollrath, M., & Jantrawut, P. 2022, Development of carboxymethyl chitosan nanoparticles prepared by ultrasound-assisted technique for a clindamycin HCl carrier, *Polymers*, **14(9)**: 1736.
- Chee, S. S., & Jawaid, M. 2019, The effect of Bi-functionalized MMT on morphology, thermal stability, dynamic mechanical, and tensile properties of epoxy/organoclay nanocomposites. *Polymers*, **11(12)**: 2012.

- Chen, A., & Gibney, P. A. 2023, Dietary trehalose as a bioactive nutrient, *Nutrients*, **15(6)**: 1393.
- Chen, W., Duša, F., Witos, J., Ruokonen, S. K., & Wiedmer, S. K. 2018, Determination of the main phase transition temperature of phospholipids by nanoplasmonic sensing, *Scientific Reports*, **8(1)**: 1-11.
- Choudhury, A., Sonowal, K., Laskar, R. E., Deka, D., & Dey, B. K. 2020, Liposome: a carrier for effective drug delivery, *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, **8(1)**: 22-28.
- Chowdary, P., Padmakumar, A., & Rengan, A. K. 2023, Exploring the potential of transethosomes in therapeutic delivery: A comprehensive review, *MedComm–Biomaterials and Applications*, **2(4)**: 1-20.
- Dessinioti, C., & Katsambas, A. 2017, Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne, *Clinics in Dermatology*, **35(2)**: 163-167.
- Dimitrovska, I., Olumceva, T., Markova, E., Kostoska, M., Taneska, L., Petrushevska, M., ... & Simonoska Crcarevska, M. 2020, Topical gel with ethyl cellulose based microsponges loaded with clindamycin hydrochloride for acne treatment, *Cellulose*, **27**: 7109-7126.
- Fatfat, Z., Karam, M., Maatouk, B., Fahs, D., & Gali-Muhtasib, H. 2023, Nanoliposomes as safe and efficient drug delivery nanovesicles, *Advanced and Modern Approaches for Drug Delivery*, 159-197.
- Fernández-García, R., Lalatsa, A., Statts, L., Bolás-Fernández, F., Ballesteros, M. P., & Serrano, D. R. 2020, Transferosomes as nanocarriers for drugs across the skin: Quality by design from lab to industrial scale, *International Journal of Pharmaceutics*, **573**: 1-20.
- Ferrara, F., Benedusi, M., Sguizzato, M., Cortesi, R., Baldisserotto, A., Buzzi, R., ... & Esposito, E. 2022, Ethosomes and transethosomes as cutaneous delivery systems for quercetin: A preliminary study on melanoma cells, *Pharmaceutics*, **14(5)**: 1-20.
- Fonte, P., Araújo, F., Seabra, V., Reis, S., Van De Weert, M., & Sarmiento, B. 2015, Co-encapsulation of lyoprotectants improves the stability of protein-loaded PLGA nanoparticles upon lyophilization, *International Journal of Pharmaceutics*, **496(2)**: 850-862.
- Franzé, S., Selmin, F., Samaritani, E., Minghetti, P., & Cilurzo, F. 2018, Lyophilization of liposomal formulations: Still necessary, still challenging, *Pharmaceutics*, **10(3)**: 139.
- Gadad, A. P., Patil, A. S., Singh, Y., Dandagi, P. M., Bolmal, U. B., & Basu, A. 2020, Development and Evaluation of Flurbiprofen Loaded Transethosomes

- to improve Transdermal Delivery, *Indian J of Pharmaceutical Education and Research*, **54(4)**, 954-962.
- Gaidhani, K., Harwalkar, M., Nirgude, P., & Bhambere, D. 2015, Lyophilization/freeze drying – a review, *World Journal of Pharmaceutical Research*, **4**: 516-543.
- Garg, V., Singh, H., Bimbrawh, S., Kumar Singh, S., Gulati, M., Vaidya, Y., & Kaur, P. 2017, Ethosomes and transfersomes: Principles, perspectives and practices, *Current Drug Delivery*, **14(5)**: 613-633.
- Gatto, M. S., & Najahi-Missaoui, W. 2023, Lyophilization of nanoparticles, does it really work? Overview of the current status and challenges, *International Journal of Molecular Sciences*, **24(18)**: 1-20.
- Gielen, B., Claes, T., Janssens, J., Jordens, J., Thomassen, L. C., Gerven, T. V., & Braeken, L. 2017, Particle size control during ultrasonic cooling crystallization of paracetamol, *Chemical Engineering & Technology*, **40(7)**, 1300-1308.
- Guimarães, D., Noro, J., Silva, C., Cavaco-Paulo, A., & Nogueira, E. 2019, Protective effect of saccharides on freeze-dried liposomes encapsulating drugs, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **7(424)**: 1-8.
- Has, C., & Pan, S. 2021, Vesicle formation mechanisms: An overview, *Journal of Lliposome Research*, **31(1)**: 90-111.
- Hassan, A. S., Hofni, A., Abourehab, M. A., & Abdel-Rahman, I. A. 2023, Ginger extract-loaded transethosomes for effective transdermal permeation and anti-inflammation in rat model, *International Journal of Nanomedicine*, **18**: 1259-1280.
- Holý, M., & Remišová, E. 2018, Viscosity as a possible supplement to the empirical tests of bitumen, In *MATEC Web of Conferences*, **196**. EDP Sciences.
- Hooda, A., Mann, B., Sharma, R., Bajaj, R., Singh, S., & Ranvir, S. 2018, Effect of ethanol on physico-chemical properties of micellar casein concentrate, *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, **7(3)**: 1635-1644.
- ICH. 2003, *Stability Testing of New Drug Substances and Products*, European Medicines Agency.
- Iskandarsyah, Rahmi, A. D., & Pangesti, D. M. 2018, Comparison of the characteristics of transfersomes and protransfersomes containing azelaic acid, *Journal of Young Pharmacists*, **10(2)**: s11-s15.

- Karn, P. R., Jin, S. E., Lee, B. J., Sun, B. K., Kim, M. S., Sung, J. H., & Hwang, S. J. 2014, Preparation and evaluation of cyclosporin A-containing proliposomes: a comparison of the supercritical antisolvent process with the conventional film method, *International Journal of Nanomedicine*, **9(1)**: 5079-5091.
- Kemenkes RI. 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Lopez-Polo, J., Silva-Weiss, A., Giménez, B., Cantero-López, P., Vega, R., & Osorio, F. A. 2020, Effect of lyophilization on the physicochemical and rheological properties of food grade liposomes that encapsulate rutin, *Food Research International*, **130**.
- Luo, W. C., Berings, A. O. R., Kim, R., Zhang, W., Patel, S. M., Bogner, R. H., & Lu, X. 2021, Impact of formulation on the quality and stability of freeze-dried nanoparticles, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **169**: 256-267.
- Maheshwari, R., Todke, P., Kuche, K., Raval, N., & Tekade, R. K. 2018, Micromeritics in pharmaceutical product development In *Dosage Form Design Considerations*: 599-635. Academic Press.
- Mao, Y., Xie, G., Liang, L., Xia, W., & Peng, Y. 2019, Effects of ultrasonic treatment on the particle size, shape and ash content of fine coal, *Physicochemical Problems of Mineral Processing*, **55(3)**: 679-688.
- Mardiyanto, Apriani, E. F., & Jati, M. 2023, In vitro release ability of nanoparticles Poly-Lactic-Co-Glycolic-Acid (PLGA) gel containing pegagan leaves ethanolic extract (*Centella asiatica* L.). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **10(1)**.
- Maritim, S., Boulas, P., & Lin, Y. 2021, Comprehensive analysis of liposome formulation parameters and their influence on encapsulation, stability and drug release in glibenclamide liposomes, *International Journal of Pharmaceutics*, **592**: 120051.
- Maulana, M. A. 2023, Optimasi dan Karakterisasi Formula Sediaan Transetosom Klindamisin HCl dengan Variasi Konsentrasi Etanol 96% dan Tween 80, *Skripsi*, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Meulewaeter, S., Nuytten, G., Cheng, M. H., De Smedt, S. C., Cullis, P. R., De Beer, T., ... & Verbeke, R. 2023, Continuous freeze-drying of messenger RNA lipid nanoparticles enables storage at higher temperatures, *Journal of Controlled Release*, **357**: 149-160.

- Miatmoko, A., Marufah, N. A., Nada, Q., Rosita, N., Erawati, T., Susanto, J., ... & Soeratri, W. 2022, The effect of surfactant type on characteristics, skin penetration and anti-aging effectiveness of transfersomes containing amniotic mesenchymal stem cells metabolite products in UV-aging induced mice, *Drug Delivery*, **29(1)**: 3443-3453.
- Mishra, K. K., Kaur, C. D., Verma, S., Sahu, A. K., Dash, D. K., Kashyap, P., & Mishra, S. P. 2019, Transethosomes and nanoethosomes: Recent approach on transdermal drug delivery system, *Nanomedicine*, **2**: 33-54.
- Natsheh, H., & Touitou, E. 2020, Phospholipid vesicles for dermal/transdermal and nasal administration of active molecules: The effect of surfactants and alcohols on the fluidity of their lipid bilayers and penetration enhancement properties, *Molecules*, **25(13)**: 2959.
- Neupane, R., Boddu, S. H., Renukuntla, J., Babu, R. J., & Tiwari, A. K. 2020, Alternatives to biological skin in permeation studies: Current trends and possibilities, *Pharmaceutics*, **12(2)**: 152.
- Nsairat, H., Khater, D., Sayed, U., Odeh, F., Al Bawab, A., & Alshaer, W. 2022, Liposomes: Structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*, **8(2022)**.
- Nugrahani, H. N, Iskandarsyah, & Harmita. 2018, Stability study of azelaic acid proethosomes with lyoprotectant as stabilizer, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, **9(2)**: 61-64.
- Olsson, C., & Swenson, J. 2020, Structural comparison between sucrose and trehalose in aqueous solution, *The Journal of Physical Chemistry B*, **124(15)**: 3074-3082.
- Paarakh, M. P., Jose, P. A., Setty, C. M., & Peterchristoper, G. V. 2018, Release kinetics—concepts and applications, *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, **8(1)**: 12-20.
- Pardeshi, S. R., Deshmukh, N. S., Telange, D. R., Nangare, S. N., Sonar, Y. Y., Lakade, S. H., ... & More, M. P. 2023, Process development and quality attributes for the freeze-drying process in pharmaceuticals, biopharmaceuticals and nanomedicine delivery: a state-of-the-art review, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **9(1)**: 99.
- Payton, N. M., Wempe, M. F., Xu, Y., & Anchordoquy, T. J. 2014, Long-term storage of lyophilized liposomal formulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **103(12)**: 3869-3878.
- Peng, S., Zou, L., Liu, W., Liu, C., & McClements, D. J. 2018, Fabrication and characterization of curcumin-loaded liposomes formed from sunflower

- lecithin: impact of composition and environmental stress, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **66(46)**: 12421-12430.
- Pritam, K., Shreya, K., Suchita, G., & Chirag, R. 2019, Review on: Chemical kinetics and reaction mechanism, *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research*, **6(6)**: 369-375.
- Pulsoni, I., Lubda, M., Aiello, M., Fedi, A., Marzagalli, M., von Hagen, J., & Scaglione, S. 2022, Comparison between Franz diffusion cell and a novel micro-physiological system for in vitro penetration assay using different skin models, *SLAS technology*, **27(3)**: 161-171.
- Roque, M., Geraldés, D., da Silva, C., Oliveira, M., & Nascimento, L. 2022, Long-Circulating and Fusogenic Liposomes Loaded with Paclitaxel and Doxorubicin: Effect of Excipient, Freezing, and Freeze-Drying on Quality Attributes, *Pharmaceutics*, **15(1)**: 86.
- Salamanca, C. H., Barrera-Ocampo, A., Lasso, J. C., Camacho, N., & Yarce, C. J. 2018, Franz diffusion cell approach for pre-formulation characterisation of ketoprofen semi-solid dosage forms, *Pharmaceutics*, **10(3)**, 148.
- Sari, A. L. 2022, Optimasi Sediaan Gel Etosom Klindamisin HCl sebagai Antijerawat dan Uji Aktivitas Antibakteri secara In Vitro terhadap Bakteri Propionibacterium Acnes, *Skripsi*, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Shaji, J., & Bajaj, R. 2018, Transethosomes: A New Prospect For Enhanced Transdermal Delivery, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **9(7)**: 2681–2685.
- Sharma, M. U., Arjariya, S., Chouksey, R., & Sharma, N. 2022, A review: Formulation and evaluation of pharmaceutical gel, *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, **13(1)**: 1344-1362.
- Shimanouchi, T., Mano, R., Yoshioka, Y., Fukuda, A., Park, K. M., & Kimura, Y., 2019, Kinetic pH titration to predict the acid and hydrothermal conditions for the hydrolysis of disaccharides: use of a microcapillary system, *Journal of Chemistry*, **2019**.
- Shnoudeh, A. J., Hamad, I., Abdo, R. W., Qadumii, L., Jaber, A. Y., Surchi, H. S., & Alkelany, S. Z. 2019, Synthesis, characterization, and applications of metal nanoparticles, In *Biomaterials and Bionanotechnology*: 527-612. Academic Press.
- Shukla, A., Singh, A. P., Ray, B., Aswal, V., Kar, A. G., & Maiti, P. 2019, Efficacy of polyurethane graft on cyclodextrin to control drug release for tumor treatment, *Journal of Colloid and Interface Science*, **534**: 215-227.

- Singh, A., Neupane, Y. R., Shafi, S., Mangla, B., & Kohli, K. 2020, PEGylated liposomes as an emerging therapeutic platform for oral nanomedicine in cancer therapy: In vitro and in vivo assessment, *Journal of Molecular Liquids*, **303**: 112649.
- Sodiqovna, O. M. 2022, The effect of temperature on the rate of chemical reactions, *American Journal of Interdisciplinary Research and Development*, **4**: 140-149.
- Solanki, D., Kushwah, L., Motiwale, M., & Chouhan, V. 2016, Transferosomes—a review, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **5(10)**: 435-449.
- Sturm, M., Gutowski, O., & Brezesinski, G. 2022, The effect of pH on the structure and lateral organization of cardiolipin in Langmuir monolayers, *ChemPhysChem*, **23(19)**.
- Suer, K., & Güvenir, M. 2019, Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) and acne vulgaris: The latest updates of antimicrobial activity, *Turk J Dermatol*, **13**: 57-9.
- Susa, F., Bucca, G., Limongi, T., Cauda, V., & Pisano, R. 2021, Enhancing the preservation of liposomes: The role of cryoprotectants, lipid formulations and freezing approaches, *Cryobiology*, **98**: 46-56.
- Sylvester, B., Porfire, A., Van Bockstal, P. J., Porav, S., Achim, M., Beer, T., & Tomuță, I. 2018, Formulation optimization of freeze-dried long-circulating liposomes and in-line monitoring of the freeze-drying process using an NIR spectroscopy tool, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **107(1)**: 139-148.
- Talevi, A. & Ruiz, M.E. 2021, Drug Release, In: *The ADME Encyclopedia*. Springer, Cham.
- Vanti, G., Muti, L., D'Ambrosio, M., Grifoni, L., Bergonzi, M. C., Luceri, C., & Bilia, A. R. 2021, Nanostructured lipid carriers can enhance oral absorption of khellin, a natural pleiotropic molecule. *Molecules*, **26(24)**: 7657.
- Venugopal, V., Goh, R., Ping, T. Y., & Jin, T. J. 2016, Formulation development and characterization of tea tree oil loaded ethosomes, *Indonesian Journal of Pharmacy*, **27(1)**: 44-52.
- Verma, S., & Utreja, P. 2018, Transethosomes of econazole nitrate for transdermal delivery: Development, in-vitro characterization, and ex-vivo assessment, *Pharmaceutical Nanotechnology*, **6(3)**: 171-179.
- Wang, F., Pu, C., Liu, M., Li, R., Sun, Y., Tang, W., ... & Tian, Q. 2022, Fabrication and characterization of walnut peptides-loaded proliposomes

with three lyoprotectants: Environmental stabilities and antioxidant/antibacterial activities, *Food Chemistry*, **366**.

- Wang, Y., & Grainger, D. W. 2019, Lyophilized liposome-based parenteral drug development: Reviewing complex product design strategies and current regulatory environments, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **151**: 56-71.
- Wilding, K. M., Zhao, E. L., Earl, C. C., & Bundy, B. C. 2019, Thermostable lyoprotectant-enhanced cell-free protein synthesis for on-demand endotoxin-free therapeutic production, *New Biotechnology*, **53**: 73-80.
- Wu, H. L., Sheng, Y. J., & Tsao, H. K. 2014, Phase behaviors and membrane properties of model liposomes: Temperature effect, *The Journal of Chemical Physics*, **141**(12).
- Xu, H., & Li, H. 2019, Acne, the skin microbiome, and antibiotic treatment, *American Journal of Clinical Dermatology*, **20**(3): 335-344.
- Yang, E., Yu, H., Choi, S., Park, K. M., Jung, H. S., & Chang, P. S. 2021, Controlled rate slow freezing with lyoprotective agent to retain the integrity of lipid nanovesicles during lyophilization, *Scientific Reports*, **11**(1): 24354.
- Yoon, Y. S., Cho, E. D., Jung Ahn, W., Won Lee, K., Lee, S. J., & Lee, H. J. 2017, Is trehalose an autophagic inducer? Unraveling the roles of non-reducing disaccharides on autophagic flux and alpha-synuclein aggregation, *Cell Death & Disease*, **8**(10): e3091-e3091.
- Yu, J. Y., Chuesiang, P., Shin, G. H., & Park, H. J. 2021, Post-processing techniques for the improvement of liposome stability, *Pharmaceutics*, **13**(7): 1023.