

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

SKRIPSI

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



OLEH :

FARIZ ALFARRAZI

08061281924044

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

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

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

Nama Mahasiswa : Fariz Alfarrazi

NIM : 08061281924044

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 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, S.Farm., M.Si.
NIP. 199003232019031017

(..........)

Pembahas :

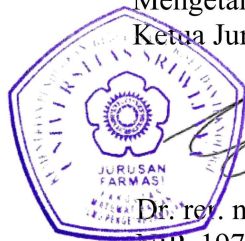
1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si
NIP. 197010011999031003


(..........)

2. apt. Dina Permata Wijaya, M.Si
NIP. 1992011820190320233

(..........)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI




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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Optimasi dan Karakterisasi Formula Transetosom
Klindamisin HCl dengan Variasi Konsentrasi Etanol
96% dan Span 80
Nama Mahasiswa : Fariz Alfarrazi
NIM : 08061281924044
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan panitia siding ujian skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 16 Mei 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 16 Mei 2023

Ketua :

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

(..........)

Anggota :


1. apt. Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si.
NIP.199003232019031017

(..........)

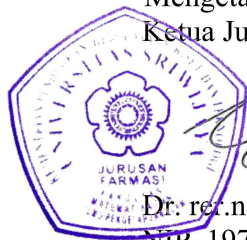
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003


(..........)

3. apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.
NIP. 199201182019032023

(..........)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI




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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Fariz Alfarrazi
NIM : 08061281924044
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, 17 Mei 2023

Penulis



Fariz Alfarrazi

NIM. 08061281924044

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

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini :

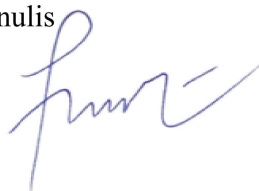
Nama Mahasiswa : Fariz Alfarrazi
NIM : 08061281924044
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif” (Non-Exclusively Royalty-Freeright) atas karya ilmiah saya yang berjudul : “Optimasi dan Karakterisasi Formula Sediaan Transetosom Klindamisin HCl dengan Variasi Konsentrasi Etanol 96% dan Span 80” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/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 Mei 2023

Penulis



Fariz Alfarrazi

NIM. 08061281924044

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

-Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah, Nabi Muhammad SAW, kedua orang tua, saudara-saudari, kakek nenek, paman dan bibi beserta keluarga tercinta, pembimbing terbaik, dosen farmasi, sahabat seperjuangan Farmasi Unsri 2019, almameter, dan orang-orang disekelilingku yang telah kebersamai di kehidupan perkuliahanku dengan bantuan disertai doa yang terbaik untuk dalam setiap langkah yang kuhadapi-

إِنَّ اللَّهَ مَعَ الَّذِينَ اتَّقَوْا وَالَّذِينَ هُمْ مُحْسِنُونَ ٤-

*“Sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang bertakwa dan orang-orang yang berbuat kebaikan”
(Q.S An-Nahl : 128)*

وَهُوَ مَعَكُمْ أَيْنَ مَا كُنْتُمْ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ بَصِيرٌ ٤

*“Dan dia bersama kamu dimana saja kamu berada. Dan Allah Maha Melihat apa yang kamu kerjakan”
(Q.S Al-Hadid : 4)*

وَمَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ مِنْ أَمْرِهِ يُسْرًا

*“Dan barangsiapa yang bertakwa kepada Allah, niscaya Allah menjadikan baginya kemudahan dalam urusannya”
(Q.S At-Talaq : 4)*

Motto:

**“Selalu berusaha melampaui segala ekspektasi dari yang lainnya dan
Buktikan Bahwa kamu bisa ”**

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam 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 Span 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

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu wa Ta’ala, berkat ridho, izin, dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dan mendapatkan ilmu yang berharga, serta Baginda Nabi Muhammad Shalallaahu ‘Alayhi Wasallam yang memberikan suri tauladan untuk umatnya.
2. Kedua orang tua penulis, Bapak Abdullah Sargawi dan Ibu Yuliatin Ningsih yang sangat penulis cintai dan selalu tanpa henti memberikan doa, nasihat, motivasi, cinta, kasih sayang, semangat, serta perhatian moril dan materil yang luar biasa kepada penulis yang tiada henti, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan lancar.
3. Kepada Adikku Jihan Safira, kakakku Handi Satria, nenekku dan kakeku Nurlihati dan Alm. M. Nawawi, Bibiku (Intan Tri Khairani, Mahdalena, & Sumiwati), Pamanku (Khainuddin Guntur & Dwi Heri Setiabudi), Sepupuku (Hasbi Pangestu & Alifa Shakila), keponakanku tersayang (Izzan Al-Hanan), yang selalu mendoakan, memberikan semangat dan menghibur penulis, sehingga membuat penulis termotivasi untuk segera menyelesaikan studi.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas

Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat. apt Mardiyanto, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.

5. Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm. dan Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Farm. selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendoakan dan memberikan semangat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Terimakasih telah menerima penulis ini menjadi anak bimbingan dan segala kekurangan dari penulis dari sikap hingga kelakuan yang kurang baik.
6. Bapak Dr. rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si selaku Dosen Pembimbing Akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis dari semester awal sampai semester akhir perkuliahan.
7. Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si. dan Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. selaku Dosen Pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
8. Kepada semua dosen-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 Shiyani, 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 Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.; dan Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin), analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA, analis LDB (Mbak Winta dan Bu Lusi) Universitas Sriwijaya yang telah

banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.

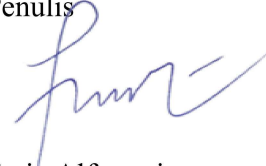
10. Partner Penelitianku Muhammad Arif Maulana, terima kasih telah berjuang bersama menghadapi berbagai rintangan skripsi ini dan selalu merangkul dan mendorong penulis hingga selesai sarjana.
11. Sahabat-sahabatku sejak maba Jantan Farmasi 19 Jerry Firmansyah, Fadhil Abdillah Riyadhhi, Broery Rendika Rafly, M. Zulfadli Mubbarok, Agrian Rafif Raditya, Nawfal Hady, Diko Fahri Ferdiansyah, Muhamad Rafii Hasan, M. Nauval Dzaki Rayhan Al-Fath, Adhani Vansurna, dan M. Adam Rizky yang menjadi saksi lika-liku perkuliahanku di farmasi, begadang mengerjakan tugas dan laporan praktikum di kost yang sempit, terima kasih selalu ada dan menemani penulis disaat suka maupun duka.
12. Kakak asuhku Dwi Melinia yang telah membantu dan membimbing penulis sejak menjadi mahasiswa farmasi hingga sampai selesai skripsi dengan saran dan masuknya yang membersamai di kehidupan perkuliahan ini.
13. Adik tingkatku Kintan Fariza yang telah bersabar menghadapi dan menerima penulis tanpa ada rasa dendam ataupun tersinggung, yang telah memberi dukungannya dengan penuh pengertian selama bersama penulis.
14. Kak Bebot, Kak Anjas, Kak fito, dan kakak tingkat lainnya yang telah memberikan bimbingan, wawasan dan ilmunya selama perkuliahan ini.
15. Adik asuhku Angeline Lubis dan Noven Rifaldi Saputra yang telah memberi dukungannya selama penelitian ini
16. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2019 terutama Farmasi B terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 4 tahun ini.
17. Seluruh BPH HKMF Harmoni 2021/2022 terutama anggota tim staff ahli Kajian Strategi dan Advokasi dan seluruh anggota HKMF yang telah berjuang bersama-sama dalam meningkatkan HKMF lebih baik lagi dalam kekeluargaan maupun sebagai HMJ

18. Kakak-kakak Farmasi 2016, 2017 dan 2018 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2020, 2021 dan 2022 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
19. Seluruh pihak terkait yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.
20. Penulis sendiri yang telah mampu bertahan berjuang melawan rasa malas dan berkerja keras untuk menyelesaikan skripsi ini dengan berbagai rintangan yang dihadapi setiap langkah yang dilalui.

Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala. memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dan semoga doa baik yang telah diberikan dapat menjadi penolong untuk diri kalian sendiri.

Inderalaya, 17 Mei 2023

Penulis



Fariz Alfarrazi

NIM. 08061281924044

Optimization and Characterization of Transethosome Clindamycin HCl Formulas With Variations of Concentration Ethanol 96% and Span 80

Fariz Alfarrazi
08061281924044

ABSTRACT

Clindamycin HCl is a class III antibiotic drug in which the solubility is high while the permeability is low based on the Biopharmaceutical Classification System. Conventional formulations using these antibiotics will experience problems caused by their poor permeability, it is difficult to penetrate the stratum corneum skin layer. This inhibits clindamycin HCl to overcome *Propionibacterium acnes* bacteria that live in the sebaceous layer of the skin. In addition, the bioavailability of clindamycin HCl is low, which is around 5-8% of the total absorbable concentration. To overcome the problems of permeability and bioavailability, it is necessary to develop drug delivery systems such as transethosomes. This study aims to optimize the clindamycin HCl transethosome formula with variations in 96% ethanol concentration and span 80 using the 2² factorial design method to obtain the optimal transethosome formula. The optimal formula is determined based on adsorption efficiency, decrease in adsorption efficiency, pH, and changes in pH. The optimum formula was continued by testing particle size, polydispersity index, and ICH Q1A(R2) stability test using an acceleration test. The optimum formula obtained based on the system is at a concentration of 96% ethanol at 20% and a span of 80 at 15% with a desirability value of 0.978. The optimum formula characterization includes entrapment efficiency of $94.738 \pm 0.012\%$; particle size of $270.0 \pm 8,180$ nm; and polydispersity index of 0.253 ± 0.019 . Stability results using the ICH Q1A(R2) standard showed that the transethosome reading model followed order 0, with a shelf life of 18,667 days at 25 ± 2 °C / $60 \pm 5\%$ RH and a shelf life of 5 ± 3 °C in 24,711 days. The optimum formula obtained in this study has proven to have good characterization and stability which needs to be reworked or developed to improve the stability of clindamycin HCl transethosomes.

Keywords : Clindamycin HCl, Transethosomes, Optimization, Ethanol 96%, Span 80

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

Fariz Alfarrazi
08061281924044

ABSTRAK

Klindamisin HCl adalah golongan obat antibiotik kelas III dimana solubilitasnya tinggi sedangkan permeabilitasnya rendah berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System*. Formulasi topical konvensional menggunakan antibiotik tersebut akan mengalami kendala yang disebabkan dari permeabilitasnya yang buruk sulit untuk menembus lapisan kulit stratum korneum. Hal ini menghambat klindamisin HCl untuk mengatasi bakteri *Propionibacterium acnes* yang hidup dalam lapisan sebacea kulit. Selain itu juga bioavailabilitas dari klindamisin HCl yang rendah yakni sekitar 5-8% dari total konsentrasi dapat diserap. Untuk mengatasi permasalahan dari permeabilitas dan bioavailabilitas diperlukan pengembangan sistem penghantaran obat seperti transetosom. Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimalkan formula transetosom klindamisin HCl dengan variasi konsentrasi etanol 96% dan span 80 menggunakan metode desain factorial 2^2 untuk mendapatkan formula transetosom yang optimum. Formula optimum ditentukan berdasarkan efisiensi penjerapan, penurunan efisiensi penjerapan, pH, dan perubahan pH. Formula optimum dilanjutkan pengujian ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan uji stabilitas ICH Q1A(R2) menggunakan *accelerated test*. Formula optimum yang didapatkan berdasarkan sistem terdapat pada konsentrasi etanol 96% sebesar 20% dan span 80 sebesar 15% dengan nilai *desirability* 0,978. Karakterisasi formula optimum meliputi efisiensi penjerapan sebesar $94,738 \pm 0,012\%$; ukuran partikel sebesar $270,0 \pm 8,180$ nm; dan indeks polidispersitas sebesar $0,253 \pm 0,019$. Hasil stabilitas dengan menggunakan standar ICH Q1A(R2) menunjukkan bahwa model pelepasan transetosom mengikuti orde 0, dengan umur simpan 18,667 hari pada 25 ± 2 °C / $60 \pm 5\%$ RH dan umur simpan pada 5 ± 3 °C dalam 24,711 hari. Formula optimum diperoleh pada penelitian ini terbukti memiliki karakterisasi yang baik serta stabilitas yang perlu diolah kembali atau dikembangkan untuk meningkatkan stabilitas transetosom klindamisin HCl.

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

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	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	xi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Klindamisin HCl.....	8
2.1.1 Sifat Fisikokimia	8
2.2 Kulit.....	10
2.3 Jerawat (<i>Acne Vulgaris</i>).....	12
2.4 Nanovesikel Transetosome.....	13
2.4.1 Pembuatan Transetosome.....	14
2.5 Karakterisasi Transetosom	18
2.5.1 Efisiensi Penjerapan.....	18
2.5.2 Stabilitas Terhadap Suhu.....	18
2.6 Karakterisasi Formula Optimum	19
2.6.1 Ukuran Partikel dan Polydispersity Indeks (PDI).....	19
2.7 Design Expert	19
2.7.1. Factorial Design	20
2.8 Uji Stabilitas	21

2.9 Kinetika Pelepasan Obat.....	21
BAB III METODE PENELITIAN.....	23
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	23
3.2 Alat dan Bahan	23
3.2.1 Alat.....	23
3.2.2 Bahan.....	24
3.3 Metode Penelitian	24
3.3.1 Optimasi Formulasi Transetosom-Klindamisin HCl	24
3.3.2 Pembuatan Transetosom-Klindamisin HCl.....	25
3.4 Evaluasi Transetosom Klindamisin HCl	26
3.4.1 Uji Efisiensi Penjerapan.....	27
3.4.2 <i>Cycling Test</i>	28
3.5 Penentuan Formula Optimum.....	28
3.6 Karakterisasi Formula Optimum	29
3.6.1 Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas.....	29
3.7 Uji Stabilitas Formula Optimum	29
3.8 Penentuan Konstanta Kinetika.....	30
3.9 Analisis Data.....	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Transetosom Klindamisin HCl.....	32
4.2 Evaluasi Transetosom Klindamisin HCl	33
4.2.1 Efisiensi Penjerapan.....	34
4.2.2 Penurunan Efisiensi Penjerapan.....	40
4.2.3 pH.....	44
4.2.4 Perubahan pH	47
4.3 Penetapan Formula Optimum Transetosom Klindamisin HCl.....	51
4.4 Karakterisasi Formula Optimum Transetosom Klindamisin HCl	51
4.5 Uji Stabilitas	53
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	61
5.1 Kesimpulan.....	61
5.2 Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN	68
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	88

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia klindamisin HCl	8
Gambar 2. Lapisan Kulit.....	11
Gambar 3. Transetosom	13
Gambar 4. Hidrasi Lapis Tipis	15
Gambar 5. Dynamic Light Scattering	19
Gambar 6. Skema Pembuatan Suspensi Transetosom Klindamisin HCl.....	26
Gambar 7. Transetosom (a). Pembuatan Lapis Tipis (b) Hidrasi Lapis Tipis ...	32
Gambar 8. Suspensi Transetosom Klindamisin HCl.....	33
Gambar 9. Grafik Kurva Predicted vs Actual Efisiensi Penjerapan	36
Gambar 10. Grafik (a) Normal Plot, (b) Pareto Chart.....	37
Gambar 11. Grafik (a) Interaksi, (b) 3-D Surface.....	38
Gambar 12. Grafik Predicted v sActual Penurunan Efisiensi Penjerapan	40
Gambar 13. Grafik (a) Normal Plot, (b) Pareto Chart.....	41
Gambar 14. Grafik (a) Interaksi, (b) 3-D Surface.....	42
Gambar 15. Grafik Predicted vs Actual Respon pH	44
Gambar 16. Grafik (a) Normal Plot, (b) Pareto Chart.....	45
Gambar 17. Grafik (a) Interaksi, (b) 3-D Surface.....	46
Gambar 18. Grafik Predicted vs Actual Respon Perubahan pH	48
Gambar 19. Grafik (a) Normal Plot, (b) Pareto Chart.....	48
Gambar 20. Grafik (a) Interaksi, (b) 3-D Surface.....	49
Gambar 21. Formula Optimum Kondisi Penyimpanan Suhu 40°C (a) Hari ke-0 (b) Hari ke-22 (c) Hari ke-44	54

Gambar 22. Grafik Perubahan EE Uji Stabilitas.....	55
Gambar 23. Grafik Perubahan pH Uji Stabilitas.....	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Variasi Konsentrasi Etanol 96% dan Span 80	24
Tabel 2. Formulasi Transetosom Klindamisin HCl	25
Tabel 3. Rumus Model Kinetika Pelepasan	30
Tabel 4. Hasil Karakterisasi Transetosom Klindamisin HCl.....	33
Tabel 5. Analisis Respon Efisiensi Penjerapan Optimasi Desain Faktorial.....	35
Tabel 6. Analisis Model Berdasarkan ANOVA Hasil Efisiensi Penjerapan	39
Tabel 7. Analisis Respon Penurunan Efisiensi Penjerapan Optimasi Desain	40
Tabel 8. Analisis Model Berdasarkan ANOVA Hasil Penurunan Efisiensi Penjerapan.....	43
Tabel 9. Analisis Respon pH Optimasi Desain Faktorial	44
Tabel 10. Analisis Model Berdasarkan ANOVA Hasil pH	47
Tabel 11. Analisis Respon Perubahan pH Optimasi Desain Faktorial.....	47
Tabel 12. Analisis Model Berdasarkan ANOVA Hasil Perubahan pH	50
Tabel 13. Karakterisasi Formula Optimum Transetosom Klindamisin HCl.....	51
Tabel 14. Hasil Organoleptik Uji Stabilitas Transetosom Klindamisin HCl	53
Tabel 15. Hasil Efisiensi Penjerapan Uji Stabilitas	54
Tabel 16. Hasil pH Uji Stabilitas	55
Tabel 17. Kinetika Laju Pelepasan Transetosom Klindamisin HCl	56
Tabel 18. Konstanta Kinetik Kondisi Penyimpanan	57
Tabel 19. Parameter Persamaan Arrhenius Transetosom Klindamisin HCl	57
Tabel 20. Prediksi Lama Penyimpanan Transetosom Klindamisin HCl.....	57

Tabel 21. Prediksi Lama Waktu Penyimpanan Pada Suhu Kulkas.....	58
Tabel 22. Notasi Pos Hoc Duncan Analisis Statistik Efisiensi Penjerapan	59
Tabel 23. Notasi Pos Hoc Duncan Analisis Statistik pH	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Umum	68
Lampiran 2. Skema Pembuatan Lapis Tipis Transetosom Klindamisin HCl	69
Lampiran 3. Skema Pembuatan Hidrasi Lapis Tipis Transetosom Klindamisin HCl	70
Lampiran 4. Skema Kerja Karakterisasi Transetosom Klindamisin HCl	71
Lampiran 5. Perhitungan Bahan Preparasi Transetosom Klindamisin HCl.....	72
Lampiran 6. Penentuan Kurva Kalibrasi Klindamisin HCl	73
Lampiran 7. Perhitungan Efisiensi Penjerapan Transetosom Klindamisin HCl	74
Lampiran 8. Hasil Karakterisasi Formula Transetosom Klindamisin HCl	75
Lampiran 9. Hasil Optimasi Formula Transetosom Klindamisin HCl	76
Lampiran 10. Hasil Karakterisasi Formula Optimum Ukuran Partikel dan PDI Transetosom Klindamisin HCl Menggunakan PSA	77
Lampiran 11. Dokumentasi Hasil Uji Stabilitas Standar ICH Q1A (R2) Formula Optimum.....	79
Lampiran 12. Hasil Uji Stabilitas Standar ICH Q1A(R2) Formula Optimum.....	80
Lampiran 13. Hasil Pengujian SPSS Data Pengukuran Efisiensi Penjerapan dan pH Uji Stabilitas Standar ICH Q1A(R2) Formula Optimum	81
Lampiran 14. Penentuan Model Pelepasan Transetosom Klindamisin HCl	84
Lampiran 15. Penentuan Konstanta Kinetika, Arrhenius, dan Waktu Simpan	86

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi kulit adalah masalah yang paling umum ditemukan pada praktek klinis dermatologi utamanya pada negara tropis seperti Indonesia. Kulit sebagai organ terluar dan barier proteksi dari tubuh manusia rentan sekali mengalami infeksi. Infeksi kulit sendiri dapat disebabkan oleh berbagai agen penyebab seperti bakteri, mikobakterium, jamur, ataupun virus (Adiguna, 2016).

Jerawat atau *Acne Vulgaris* adalah penyakit kulit karena adanya penumpukan minyak yang menyebabkan pori-pori kulit wajah tersumbat sehingga memicu aktivitas bakteri dan peradangan pada kulit (Nurjanah *et al.*, 2018). Jerawat terjadi karena hipersensitivitas kelenjar sebaceous ke tingkat androgen dalam sirkulasi normal, yang diperburuk oleh *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) dan peradangan (Motosko *et al.*, 2019). *P.acnes* adalah bakteri Gram positif dan anaerob, yang merupakan flora normal kelenjar sebaceous (Nishijima 2004).

Pertumbuhan bakteri *P.acnes* dapat dihambat dengan penggunaan antibiotic seperti klindamisin HCl. Klindamisin HCl merupakan antibiotik bersifat bakteriostatik pada konsentrasi rendah, dan bersifat bakteriosidal pada konsentrasi tinggi (Siswandono, 2016). Klindamisin HCl memiliki kekurangan dalam sediaan topical yakni memiliki bioavailabilitas yang rendah dengan kisaran 5-8% dari total sediaan topical konvensional. Bioavailabilitas yang rendah ini disebabkan karena klindamisin HCl tergolongkan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) Kelas III dimana kelarutannya tinggi akan tetapi permeabilitasnya rendah.

Kekurangan dari klindamisin HCl dapat diatasi dengan pengembangan sistem penghantaran obat seperti transetosom.

Transetosom adalah sistem peningkat penetrasi yang paling banyak dikaji beberapa tahun terakhir. Transetosom merupakan vesikel lipid bilayer elastis yang mengandung etanol konsentrasi tinggi dan *Edge Activator* (Shaji *et al.*, 2014). Kemampuan transetosom menghantarkan berbagai bahan aktif merupakan factor penting dalam formulasi sediaan obat topikal, karena konsentrasi etanol yang tinggi akan menyebabkan gangguan pada lapisan lemak dikulit, sehingga vesikel masuk menembus stratum korneum (Song *et al.*, 2012). Transetosom memiliki beberapa kelebihan dibandingkan sistem peningkat penetrasi vesikel yang lainnya.

Menurut Bajaj *et al.*, (2021) transetosom memiliki kelebihan antara lain dapat melewati lintas pertama dan menghindari efek samping seperti iritasi pada mukosa lambung. Selain itu transetosom lebih stabil daripada etosom dan transfersom. Transetosom menyediakan sistem pembawa yang lebih baik untuk memastikan stabilitas berbagai jenis protein dan obat-obatan. Sangat cocok untuk memuat obat hidrofilik maupun hidrofobik. Dengan demikian, transetosom memiliki banyak potensi untuk digunakan sebagai pembawa pengiriman obat transdermal atau topikal.

Bahan pembentuk vesikel dari sistem transetosom yaitu, fosfolipid. Fosfolipid yang dipilih pada penelitian ini adalah phospolipon 90G yang berasal dari kedelai. Fosfolipid dari kedelai digunakan agar tidak menimbulkan bau yang tidak sedap seperti fosfolipid lainnya. Phospholipon 90G yang mengandung konsentrasi fosfatidilkolin sebesar 94-102% digunakan sebagai fosfolipid pada

penelitian ini karena mampu mempengaruhi efisiensi penyerapan, ukuran partikel, dan stabilitas transetosom (Mita *et al.* 2022). Hal ini disebabkan Phospholipon 90G terdapat trigliserida yang dapat meningkatkan kestabilan nanovesikel lipid seperti transetosom.

Bahan pembentuk transetosom berikutnya yakni *edge activator* atau surfaktan. Span 80 merupakan emulsifying agent nonionik yang gugus lipofiliknya lebih dominan dengan kemampuan untuk mendestabilisasi lipid bilayer sehingga meningkatkan deformabilitas transetosom. Span 80 dengan nilai *Hydrophilic-Lipophylic Balance* (HLB) yang kecil dapat menghasilkan ukuran vesikel lebih kecil (Husein *et al.*, 2019). Nilai HLB dari span 80 adalah surfaktan yang bersifat larut dalam minyak dengan hydrophylic-lipophylic balance (HLB) 4,3 dan bersifat hidrofobik. Nilai HLB surfaktan non-ionic antara 4-8 sering kali digunakan dalam pembentukan vesikel karena sifatnya yang cukup stabil menjaga kestabilan vesikel (Otolowo *et al.*, 2021)

Menurut Otolowo *et al.*, (2021) efisiensi penyerapan surfaktan nonionic jenis tween memiliki tingkat efisiensi penyerapan yang sama dengan jenis span namun banyaknya bahan aktif yang berhasil terjerap tidak sebanyak span. Hidrofilisitas dan lipofilisitas atau kelarutan dari surfaktan non-ionik diketahui memiliki pengaruh terhadap besarnya jumlah bahan aktif yang dapat masuk terjerap kedalam sistem sediaan berbasis lipid. Berdasarkan penelitian Maulana (2023) yang menggunakan tween 80 dengan konsentrasi 15%-25%, untuk membandingkan span lebih baik daripada tween 80 maka digunakan konsentrasi span 80 sebesar 15-25%.

Bahan pembentuk lainnya berupa etanol 96% yang biasanya terdapat dalam transetosom sebesar 20-50%. Etanol berfungsi dalam transetosom sebagai peningkat penetrasi pada kulit dimana ruang antar sel antara korneosit meningkat yang meningkatkan permeasi. Adanya interaksi dari kandungan etanol dalam formulasi, fosfolipid dalam vesikel membran, dan molekul lipid pada kulit sehingga meningkatkan permeabilitas kulit dari banyak obat (Mishra *et al.*, 2019).

Etanol komponen bertindak sebagai peningkat permeasi karena memfluiditisasi bilayer lipid membran bersama dengan lipid dalam stratum korneum. Etanol yang ada di dalamnya terinterkalasi pada lipid yang ada di stratum korneum yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran. Transetosom yang fleksibel dan setelah fusi dengan membran mereka berhasil mengantarkan obat ke dalam sel (Mishra *et al.*, 2019).

Konsentrasi span 80 dalam transetosom jika dengan konsentrasi yang tinggi dapat membuat vesikel menjadi lebih fleksibel dan permeabilitas meningkat sedangkan dalam konsentrasi rendah vesikel dapat lebih mudah bocor dari enkapsulasi (Dalimunthe *et al.*, 2021). Konsentrasi etanol yang tinggi pada transetosom memungkinkan obat berpenetrasi dengan mudah hingga lapisan kulit yang paling dalam sehingga membentuk vesikel dengan karakter yang fleksibel dan mudah berpenetrasi ke kulit. Sebaliknya konsentrasi etanol yang rendah dapat membuat transetosom tidak dapat menembus kulit melewati stratum korneum.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan optimasi dan karakterisasi transetosom klindamisin dengan variasi konsentrasi Etanol 96% dan

Span 80. Penelitian ini didapatkan 4 formula melalui *Factorial Design 2²*. Dengan desain faktorial, maka setiap kemungkinan level kombinasi dari semua faktor akan diselidiki. Faktor yang dikombinasikan pada desain faktorial ini seringkali disebut *crossed*. Efek dari suatu faktor didefinisikan sebagai respons yang dihasilkan dari perubahan level faktor tersebut. Hal ini seringkali disebut sebagai efek utama karena mengacu pada faktor primer dari percobaan. Selain efek utama, terdapat pula efek interaksi yaitu perbedaan antara efek satu faktor pada level yang berbeda dari faktor lain (Laricha *et al.*, 2015).

Studi stabilitas dirancang untuk memantau dan mengevaluasi kualitas Bahan Aktif Farmasi (BAF) dan Produk Farmasi Jadi di bawah pengaruh berbagai faktor seperti kondisi lingkungan (suhu, kelembaban, cahaya), interaksi BAF-eksipien, bahan pengemas, umur simpan atau sistem penutupan wadah selama periode tertentu. Stabilitas didefinisikan sebagai kualitas yang stabil, dan menerapkan konsep luas ini ke dalam formulasi farmasi dianggap sebagai tidak adanya perubahan karakteristik dan sifat produk pada saat pembuatannya. Secara umum, lima aspek utama menentukan stabilitas: kimia, fisik, mikrobiologi, terapeutik, dan toksikologi (González-González *et al.*, 2022). Berdasarkan penelitian Kamaliah (2022) pengujian stabilitas menggunakan standar ICH Q1A(R2) dapat memberikan informasi dalam memantau dan mengevaluasi sistem transetosom terhadap pelepasan BAF serta masa simpannya.

Pemodelan hasil pengujian stabilitas *accelerated* yang berdasarkan pengujian stabilitas ICH Q1A(R2) menggunakan persamaan Arrhenius. Hal ini dikarenakan pengujian *accelerated* dipengaruhi oleh suhu sebagai salah satu

faktornya sehingga digunakan persamaan Arrhenius (Hustian, 2016). Persamaan Arrhenius dapat didasarkan untuk memprediksi degradasi suatu zat yang dipengaruhi oleh suhu dan kelembapan pada tingkat degradasi dan tidak mengasumsikan hubungan linearitas untuk salah satu factor ini. Kinetika reaksi dapat memperkirakan laju perubahan dan tingkat perubahan terjadi sebagai akibat adanya pengaruh terhadap factor pengujian. Kinetika reaksi dapat dijadikan acuan dalam memperkirakan stabilitas produk obat dengan konstanta kinetika reaksi semakin kecil konstanta maka laju perubahan akan semakin lama sehingga menandakan stabilitas.

Transetosom akan dibuat menggunakan metode hidrasi lapis tipis dan akan dikarakterisasi yaitu diukur %EE, penurunan %EE, pH, dan perubahan pH untuk menentukan formula optimum. Formula optimum akan diuji PSA (Particle Size Analyzer) yang meliputi %EE, ukuran partikel, dan PDI. Selain itu formula optimum diuji stabilitas menggunakan metode *cycling test* dan *accelerated test* berdasarkan ICH (*International Council for Harmonization*) Q1A(R2). Analisis data dari formula optimum dilakukan menggunakan program *Design-Expert 12*[®]

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh dari variasi konsentrasi etanol 96% dan span 80 terhadap %EE, penurunan %EE, pH, perubahan pH yang dihasilkan transetosom Klindamisin HCl?
2. Berapa konsentrasi etanol 96% dan span 80 untuk menghasilkan formula optimum transetosom Klindamisin HCl?

3. Bagaimana karakterisasi dan hasil uji stabilitas dari formula optimum transetosom Klindamisin HCl?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh dari variasi konsentrasi etanol 96% dan span 80 terhadap %EE, penurunan %EE, pH, dan perubahan pH yang dihasilkan transetosom Klindamisin HCl
2. Mengetahui konsentrasi etanol 96% dan span 80 untuk menghasilkan formula optimum transetosom Klindamisin HCl
3. Mengetahui karakterisasi dan hasil uji stabilitas dari formula optimum transetosom Klindamisin HCl

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini, antara lain dapat mengetahui formula optimum dari Transetosome klindamisin HCL dengan variasi konsentrasi Etanol 96% dan span 80, serta mengetahui karakteristiknya meliputi %EE, ukuran partikel, PDI, organoleptis, dan stabilitasnya. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dan sumber pengetahuan untuk penelitian yang akan datang yang berkaitan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulbaqi, Ibrahim M. et al. 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.
- Adiguna, Made Swastika. 2016. *Essential Travel Medicine Tropical Skin Infections*. eds. Made Swastika Adiguna and Prima Sudarsa Luh Made Mas Rusyati. Denpasar: Mulya Print.
- Amalia, Amirul, and Sulistiyowati Sulistiyowati. 2019. "The Effect of Banana Skin on Acne Vulgaris." *Jurnal Keperawatan* **10(1)**: 1.
- Andana D., Agnesya, Siti Tjahjani, and Dan Amaria. 2020. "Penggunaan Antioksidan Sebagai Upaya Untuk Menghambat Proses Oksidasi Bioetanol Dari Singkong Karet (*Manihot Glaziovii*)." *UNESA Journal of Chemistry* **9(1)**: 36–43.
- 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.
- Asbullah, Asbullah, Putri Wulandini, and Yulia Febrianita. 2021. "Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Terhadap Timbulnya Acne Vulgaris (Jerawat) Pada Remaja Di Sman 1 Pelangiran Kabupaten Indragiri Hilir Tahun 2018." *Jurnal Keperawatan Abdurrah* **4(2)**: 79–88.
- Bajaj, Kajal Jagdish, Bhagyashri Surendra Parab, and Supriya Shrihari Shidhaye. 2021. "Nano-Transethosomes: A Novel Tool for Drug Delivery through Skin." *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* **55(1)**: s1–10.
- Bonita, Nina, Darusman Fitrianti, and Ega Priani Sani. 2021. "Kajian Pustaka Sistem Penghantaran Etosom Untuk Senyawa Bahan Alam Yang Berkhasiat Antioksidan." *Prosiding Farmasi* **7(2)**: 320–25.
- Chaiwarit, Tanpong, Pornchai Rachtanapun, Nutthapong Kantrong, and Pensak Jantrawut. 2020. "Preparation of Clindamycin Hydrochloride Loaded De-Esterified Low-Methoxyl Mango Peel Pectin Film Used as a Topical Drug Delivery System." *Polymers* **12(5)**.
- Clayton, Katherine N., Janelle W. Salameh, Steven T. Wereley, and Tamara L. Kinzer-Ursem. 2016. "Physical Characterization of Nanoparticle Size and Surface Modification Using Particle Scattering Diffusometry." *Biomicrofluidics* **10(5)**.
- Dalimunthe I., Gabena, and Ricky Andi Syahputra. 2021. "Edge Activator: Effect of Concentration Variation of Tween 80 on Characteristics and Rate of Difusion Transfersome Sodium Diclofenac." *Journal Syifa Sciences and*

- Clinical Research* **3(2)**: 78–86.
- Erick Fernando & Rico. 2016. “Prototype Contentbased Image Retrieval Untuk Deteksi Penyakit Kulit dengan Metode Edgedetection.” *Jurnal Ipteks Terapan* **9(2)**: 214–23.
- Fadli A., et al., 2015. “Determination of permeation pathways of clindamycin phosphate into the skin.” *American Journal of Pharmtech Research*, **5(2)**: 258-267.
- Febriani, M. 2022, Optimasi dan Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl Dengan Variasi Phospolipon 90G dan Etanol Menggunakan Desain Faktorial, *Skripsi*, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Fitriani, yeyen nor, Cikra INHS, Ninis Yuliati, and Dyah Aryantini. 2015. “Formulation and Evaluation of Physical Stability of Suspension Cilembu (Ipomea Batatas L.) with Suspending Agent CMC Na and PGS As Antihypercholesterol.” *Jurnal Farmasi Sains Dan Terapan* **2(1)**: 23–26.
- González-González, Olga et al. 2022. “Drug Stability: ICH versus Accelerated Predictive Stability Studies.” *Pharmaceutics* **14(11)**.
- Hidayat, Iyan Rifky, Ade Zuhrotun, and Iyan Sopyan. 2020. “Design-Expert Software Sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi.” *Majalah Farmasetika* **6(1)**: 99–120.
- Husein, Eva, and Agatha Budi Susiana Lestari. 2019. “Optimasi Formula Sediaan Krim Sunflower (Helianthus Annuus L.) Oil.” *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* **17(1)**: 62.
- Hustiany, Rini. 2016. “Aplikasi Persamaan Arrhenius Dan Linear Untuk Pengujian Stabilitas Retensi Impact Compound Flavor Kweni Terenkapsulasi.” *Ziraa’Ah* **41(3)**: 393–402.
- ICH. 2003, Stability Testing Of New Drug Substances and Products, *European Medicines Agency*.
- Indrawati, Indrawati. 2018. “Sistem Diagnosa Penyakit Kulit Pada Manusia Menggunakan Metode Fuzzy Multi Criteria Decision Making.” *Jurnal Sains dan Teknologi Reaksi* **15(1)**: 8–16.
- Kalangi, Sonny J. R. 2014. “Histofisiologi Kulit.” *Jurnal Biomedik (Jbm)* **5(3)**: 12–20.
- Kamaliah, F. 2022, Preparasi dan Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticles Asam Usnat dengan Pembawa Kombinasi Phospolipon 90G dan Cera Flava, *Skripsi*, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Kemenkes RI. 2014, *Farmakope Indonesia: Vol. V*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia

- Kemenkes RI. 2020, *Farmakope Indonesia: Vol. VI*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia
- Laricha Salomon, Lithrone, Wilson Kosasih, and Sauw Oscar Angkasa. 2015. "Perancangan Eksperimen Untuk Meningkatkan Kualitas Ketangguhan Material Dengan Pendekatan Analisis General Factorial Design (Studi Kasus: Produk Solid Surface)." *Jurnal Rekayasa Sistem Industri* **4(1)**: 20–26.
- 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.
- Malm, Alexander V, and Jason C W Corbett. 2019. "Improved Dynamic Light Scattering Using an Adaptive and Statistically Driven Time Resolved Treatment of Correlation Data." *Scientific Reports* (August): 1–11.
- 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.
- Maurya, Sheo Datta, Ram Chand Dhakar, Shweta Aggarwal, and Vijay Kumar Tilak. 2011. "The African Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Enhancement of Transdermal Permeation of Indinavir Sulfate via EthosomeVesicles." *Journal of Pharmaceutical Sciences* (January): 33–47.
- Mishra, K., Koushlesh et al. 2019. "Transethosomes and Nanoethosomes: Recent Approach on Transdermal Drug Delivery System." *Nanomedicines*.
- Mita, Soraya Ratnawulan et al. 2022. "Nanoparticulate System for the Transdermal Delivery of Catechin as an Antihypercholesterol: In Vitro and In Vivo Evaluations." *Pharmaceuticals* **15(9)**.
- Motosko, C. C., G. A. Zakhem, M. K. Pomeranz, and A. Hazen. 2019. "Acne: A Side-Effect of Masculinizing Hormonal Therapy in Transgender Patients." *British Journal of Dermatology* **180(1)**: 26–30.
- Mourdikoudis, Stefanos, Roger M. Pallares, and Nguyen T.K. Thanh. 2018. "Characterization Techniques for Nanoparticles: Comparison and Complementarity upon Studying Nanoparticle Properties." *Nanoscale* **10(27)**: 12871–934.
- Nida Sha , Rehana Mushtaq, Farhat Bano. 2021. "Pakistan Biomedical Journal." **(c)**: 37–40.
- Nishijima, Setsuko. 2004. "Recent Treatment for Acne Vulgaris." *Skin Research* **3(6)**: 622–27.
- Nowak, Dorota, and Ewa Jakubczyk. 2020. "The Freeze-Drying of Foods — The Characteristic of the Process Course and the Effect of Its Parameters On."

Foods **9(1488)**: 1–27.

- Nurjanah, *et al.*, 2018. “Senyawa Bioaktif Rumput Laut Dan Ampas Teh Sebagai Antibakteri Dalam Formula Masker Wajah.” *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia* **21(2)**: 305.
- Nurmahliati, Haifa, Ferri Widodo, and Oktavia eka Puspita. 2020. “Effect of Soy Lecithin and Sodium Cholate Concentration on Characterization Pterostilbene Transfersomes.” *Pharmaceutical Journal of Indonesia* **005(02)**: 109–15.
- Otolowo, Dupe Temilade et al. 2021. “C Roatian J Ournal of F Ood S Cience and T Echnology Potential Treatment for Diarrhoea.” **13(1)**: 68–79.
- Pratiwi, Liza, Achmad Fudholi, Ronny Martien, and Suwidjiyo Pramono. 2018. “Uji Stabilitas Fisik Dan Kimia Sediaan SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) Dan Nanoemulsi Fraksi Etil Asetat Kulit Manggis (Garcinia Mangostana L.) Physical and Chemical Stability Test of SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) A.” *Traditional Medicine Journal* **23(2)**: 84–90.
- 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.
- Putri, Dina Christin Ayuning, Rini Dwiastuti, Marchaban Marchaban, and Akhmad Kharis Nugroho. 2017. “Optimasi Suhu Pencampuran Dan Durasi Sonikasi Dalam Pembuatan Liposom.” *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community* **14(2)**: 79–85.
- Rahma, S.A., Aulia Fikri Hidayat, and Fitrianti Darusman. 2022. “Formulasi Dan Karakterisasi Transfersom Andrografolid.” *Bandung Conference Series: Pharmacy* **2(2)**: 154–61.
- Rihhadatulaisy, Sausan, Sriwidodo Sriwidodo, and Norisca Aliza Putriana. 2020. “Stabilisasi Liposom Dalam Sistem Penghantaran Obat.” *Majalah Farmasetika* **5(5)**: 257.
- 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, Jessy, and Sharvari Garude. 2014. “Transethosomes and Ethosomes for Enhanced Transdermal Delivery of Ketorolac Tromethamine: A Comparative Assessment.” **6(4)**: 88–93.
- Sharma, Vishakha. 2019. “A Review on Characterization of Solid Dispersion.” *International Journal of Engineering Applied Sciences and Technology* **04(06)**: 127–28.

- Siswandono, Soekardjo B., 2016, Kimia Medisinal, Surabaya, *Airlangga University Press*, 109-161.
- Song, Chung Kil et al. 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.
- Suardana, I Made, Lutfi Suhendra, and Luh Putu Wrsiati. 2020. "Pengaruh Variasi Nilai Hydrophylic-Lipophylic Balance Dan Suhu Terhadap Karakteristik Sediaan Krim." *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri* **8(2)**: 189.
- Suprianto. 2018. "Model Pelepasan Obat Dari Matriks." *Aplikasi Persamaan Linear*: 1–13.
- Tina Lerner Martínez, Aldo Ceroni Stuva y Claudia E. González Romo. 2003. "Φ 1 Φ Φ 2 Φ 3." **2(1)**: 1–7.
- Tungadi, Robert. 2020. *Teknologi Nano Sediaan Liquida Dan Semisolida*.
- Utama, Cahya Setya, Bambang Sulistiyanto, and Sri Kismiyati. 2018. "The Effects of Water Addition and Steaming Duration on Starch Composition of Wheat Pollard." *Reaktor* **17(4)**: 221.
- Wulff-Pérez, M., A. Torcello-Gómez, M. J. Gálvez-Ruiz, and A. Martín-Rodríguez. 2009. "Stability of Emulsions for Parenteral Feeding: Preparation and Characterization of o/w Nanoemulsions with Natural Oils and Pluronic F68 as Surfactant." *Food Hydrocolloids* **23(4)**: 1096–1102.
- Yu, Yi Qun, Xue Yang, Xiao Fang Wu, and Yi Bin Fan. 2021. "Enhancing Permeation of Drug Molecules Across the Skin via Delivery in Nanocarriers: Novel Strategies for Effective Transdermal Applications." *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **9(1)**: 1–17.