

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

SKRIPSI

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



OLEH :

DITA FATIMAH ALZAHRA

08061282025025

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN


Judul Makalah : Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Manitol Menggunakan Metode ICH Q1A (R2)
Nama Mahasiswa : Dita Fatimah Alzahra
NIM : 08061282025025
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan 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 dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 9 Januari 2024


Ketua :

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

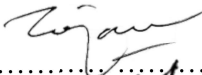
()

Anggota :

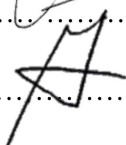
2. apt. Adik Ahmadi, M.Si.
NIP. 199003232019031017

()

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

()

4. 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 Makalah : Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Manitol Menggunakan Metode ICH Q1A (R2)
Nama Mahasiswa : Dita Fatimah Alzahra
NIM : 08061282025025
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 19 Januari 2024


Ketua :

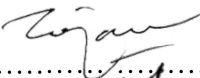
1. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.
NIP. 199204142019032031

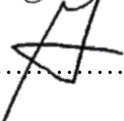
(.....)

Anggota :


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

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI


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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Dita Fatimah Alzahra

NIM : 08061282025025

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, 22 Januari 2024

Penulis,



Dita Fatimah Alzahra

NIM. 08061282025025

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

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

Nama Mahasiswa : Dita Fatimah Alzahra

NIM : 08061282025025

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 Manitol Menggunakan Metode ICH Q1A (R2)” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/ memformat, 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.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 22 Januari 2024

Penulis,



Dita Fatimah Alzahra

NIM. 08061282025025

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 ﷺ, Kedua orang tua, keluarga besar, sahabat seperjuangan, almamater, dan orang disekelilingku yang selalu memberikan dukungan dan do'a

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا

*“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(Qs. Al-Baqarah:286)*

إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا فَإِذَا فَرَغْتَ فَانصَبْ وَإِلَىٰ رَبِّكَ فَارْغَبْ

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmu engkau berharap” (QS. Al-Insyirah:6-8)

وَإِنْ تَعَدُّوا نِعْمَةَ اللَّهِ لَا تُحْصُوهَا

“Dan jika kamu menghitung nikmat Allah, niscaya kamu tidak akan mampu menghitungnya” (QS An-Nahl:18)

MOTTO:

“Believe in yourself and you will be unstoppable”

**“Life is tough, and things don't always work out well, but we should be brave
and go on with our lives”**

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penyusunan skripsi yang berjudul “Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Manitol Menggunakan Metode ICH Q1A (R2)” ini dapat diselesaikan guna memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Shalawat teriring salam tak lupa senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar, Muhammad Shallallahu'alaihi Wasallam. Peneliti berharap dapat belajar lebih banyak lagi dalam mengimplementasikan ilmu yang didapatkan.

Perjalanan panjang telah penulis lalui dalam menyelesaikan skripsi ini. Banyak hambatan dan beban mental yang harus dihadapi dalam penyusunannya, namun berkat kehendak-Nyalah penulis berhasil menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Skripsi ini tentunya juga tidak lepas dari bimbingan, masukan, dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala, berkat ridho dan izin-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan baik, serta Baginda Nabi Muhammad SAW yang telah memberikan suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Kedua orang tua, yaitu Papa (Charyadi Chandra) dan Mama (Uas Waskinah) serta kakak saya (Indra Firmansyah) yang selalu memberikan cinta, kasih sayang, dukungan, nasehat, dan do'a yang tidak henti-hentinya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan lancar.
3. Keluarga besar penulis yang senantiasa memberikan doa, dukungan, dan semangat kepada penulis selama menjalani studi.
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E, M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. 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.Si. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan ilmu yang sangat berharga, doa, dorongan, dan berbagai masukan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai. Terimakasih banyak Ibu dan Bapak telah menjadi sosok inspiratif bagi penulis untuk terus belajar dan mengembangkan diri.
6. Ibu apt. Fitrya, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik yang selalu memberikan wejangan dan bantuan selama perjalanan akademis penulis.
7. Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si. dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku dosen pembahas yang telah meluangkan waktu serta memberikan saran dan masukan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
9. Seluruh staf administrasi jurusan farmasi (Kak Ria dan Kak Erwin) dan staf analis laboratorium jurusan farmasi (Kak Tawan, Kak Fitri, Kak Isti, dan Kak Ros) yang telah membantu penulis selama masa perkuliahan.
10. Tim tugas akhirku Ayu Diah Lestari dan Salsabila Putri Amari yang sudah berjuang bersama dalam penelitian hingga sidang sarjana.
11. Tim PKM *Maypatch* yakni Ayu Diah Lestari, Elvan Haryadi, Vio Agister Risanli, dan Nur Aisyah Malau yang sudah berjuang bersama dengan penulis melaksanakan penelitian PKM di sela-sela perkuliahan dan penelitian tugas akhir.
12. Sahabat-sahabat sejak mabaku “Anak Bantal” yakni Ayu Diah Lestari, Mutiara Deas Tantia, dan Vio Agister Risanli yang selalu berbagi ilmu, informasi, keluh, kesah, canda, tawa selama perkuliahan dan kebersamaan hingga akhir.

13. Teman-teman seperjuanganku Elvan Haryadi dan Deanova Insiratu yang selalu menjadi teman diskusi, belajar, dan pendengar yang baik selama masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.
14. Diyan Priyani, teman diskusi dan partner yang telah berjuang bersama penulis dalam memajukan Badan Legislasi DPM KM FMIPA UNSRI.
15. Teman-teman seperjuangan “GENK Pendprof 2020” yakni Gilang Kurniawan, Deanova Insiratu, Salsabila Putri Amari, Zulfa Rara Septiyanasari, Siti Annisa, dan Erike Khairunnisa yang selalu berbagi ilmu, informasi, canda, tawa, dan lainnya.
16. Seluruh anggota HKMF terutama tim Staff Ahli Pendidikan dan Profesi yang telah berjuang bersama memajukan HKMF.
17. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2020 terima kasih untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati selama 3,5 tahun ini.
18. Kak Arif, Kak Maysa, Kak Fahdella, dan kakak Tingkat lainnya yang menjadi tempat penulis bertanya dan memberikan banyak bantuan selama perkuliahan dan penelitian. Adik asuhku Nur Aisyah Malau dan Nadiyah Aulia Cinta yang telah memberikan doa dan dukungannya kepada penulis.
19. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai yang namanya tidak dapat disebut satu per satu.

Semoga Allah memberkahi dan membalas setiap kebaikan dari semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 22 Januari 2024

Penulis,



Dita Fatimah Alzahra

NIM. 08061282025025

Stability Study of Clindamycin HCl Protransosomes with Mannitol as Lyoprotectant Using ICH Q1A (R2) Method

**Dita Fatimah Alzahra
08061282025025**

ABSTRACT

The topical anti-acne preparation clindamycin HCl has low bioavailability (5-8%) because its hydrophilic makes it difficult to penetrate the stratum corneum where *Propionibacterium acnes* resides. Efforts have been made to increase the bioavailability of clindamycin HCl through development into transosomes, but clindamycin HCl transosomes have less than optimal stability (shelf life <30 days). This research focuses on increasing the stability of clindamycin HCl transosomes through lyophilization and adding the lyoprotectant mannitol so that it transforms into clindamycin HCl protransosomes. The addition of 5% mannitol aims to minimize the stress the nanovesicles experience during lyophilization because extreme temperatures are used in the process. Characterization showed significant differences, with transosomes (F1) having a particle size ≤ 300 nm and polydispersity index $\leq 0,3$, while protransosomes (F2) and protransosomes with mannitol (F3) were the opposite. The zeta potential of the three formulas did not differ significantly. The results of the ICH Q1A (R2) stability test using the *accelerated test* method for 42 days showed that the shelf life of F3 (596,311 days) was longer than F1 (19,823 days) and F2 (172,982 days) at a temperature of 25°C. The results of the *in vitro* penetration test showed that the protransosome gel had better penetration and faster release (release kinetics model zero-order) than the nonprotransosome gel (release kinetics model Higuchi). Based on the research results, the clindamycin HCl protransosome and the addition of mannitol had a positive influence on the characterization, stability, and penetration of the clindamycin HCl transosome into *in vitro* cell membrane.

Keywords : Clindamycin HCl, mannitol, protransosomes, release kinetics, stability

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

Dita Fatimah Alzahra
08061282025025

ABSTRAK

Sediaan topikal antijerawat klindamisin HCl memiliki bioavailabilitas yang rendah (5-8%) karena sifat hidrofiliknya sulit menembus stratum korneum dimana *Propionibacterium acnes* berada. Upaya meningkatkan bioavailabilitas klindamisin HCl melalui pengembangan menjadi transetosom, tetapi transetosom klindamisin HCl memiliki stabilitas yang kurang optimal (masa simpan <30 hari). Penelitian ini berfokus pada peningkatan stabilitas transetosom klindamisin HCl melalui liofilisasi dan penambahan lioprotektan manitol sehingga bertransformasi menjadi protransetosom klindamisin HCl. Penambahan manitol sebesar 5% bertujuan untuk meminimalisir nanovesikel mengalami stres selama liofilisasi karena menggunakan suhu ekstrem dalam prosesnya. Karakterisasi menunjukkan perbedaan yang signifikan, dengan transetosom (F1) memiliki ukuran partikel ≤ 300 nm dan indeks polidispersitas $\leq 0,3$, sedangkan protransetosom (F2) dan protransetosom dengan manitol (F3) sebaliknya. Zeta potensial ketiga formula tidak berbeda signifikan. Hasil uji stabilitas ICH Q1A (R2) metode *accelerated test* selama 42 hari menunjukkan masa simpan F3 (596,311 hari) lebih lama dibandingkan F1 (19,823 hari) dan F2 (172,982 hari) pada suhu 25°C. Hasil uji penetrasi *in vitro* didapatkan bahwa gel protransetosom memiliki penetrasi yang lebih baik dan pelepasan lebih cepat (model kinetika pelepasan orde nol) dibandingkan gel nonprotransetosom (model kinetika pelepasan Higuchi). Berdasarkan hasil yang diperoleh, protransetosom klindamisin HCl dan penambahan manitol memiliki pengaruh positif terhadap karakterisasi, stabilitas, serta penetrasi dari transetosom klindamisin HCl ke dalam membran sel secara *in vitro*.

Kata Kunci : Kinetika pelepasan, klindamisin HCl, manitol, protransetosom, stabilitas

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN	i
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 LatarBelakang.....	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	Metode Pembuatan Transetosom	10
2.4	Liofilisasi (<i>Freeze Dry</i>).....	11
2.5	Lioprotektan	13
2.5.1	Manitol	15
2.6	Karakterisasi Transetosom	16
2.6.1	Efisiensi Penjerapan	16
2.6.2	Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Zeta Potensial... 16	
2.7	Uji Stabilitas ICH Q1A (R2).....	19
2.8	Uji Penetrasi <i>In Vitro</i>	20
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		21
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	21
3.2	Alat dan Bahan.....	21
3.2.1	Alat.....	21
3.2.2	Bahan.....	22
3.3	Metode Penelitian	22
3.3.1	Formula Transetosom dan Protransetosom Klindamisin Hcl.. 22	
3.3.2	Preparasi Suspensi Transetosom-Klindamisin HCl	23
3.3.3	Preparasi Protransetosom-Klindamisin HCl	24
3.4	Karakterisasi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl... 25	
3.4.1	Penentuan Persen Efisiensi Penjerapan (%EE).....	25
3.4.2	Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial.... 26	
3.5	Uji Stabilitas.....	27
3.5.1	<i>Accelerated Test</i>	27
3.5.2	Prediksi Masa Simpan.....	27

3.6 Pembuatan Gel Transetosom Klindamisin HCl	28
3.7 Uji Penetrasi Secara In Vitro Menggunakan <i>Franz Diffusion Cell</i> ...	29
3.8 Analisis Data	30
BAB IV PEMBAHASAN.....	31
4.1 Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	31
4.2 Hasil Karakterisasi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	36
4.2.1 Efisiensi Penjerapan.....	37
4.2.2 Ukuran Partikel	39
4.2.3 Indeks Polidispersitas	40
4.2.4 Zeta Potensial.....	40
4.3 Stabilitas Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	42
4.3.1 Hasil Uji Stabilitas <i>Accelerated Test</i>	42
4.3.2 Prediksi Masa Simpan.....	46
4.4 Gel Nonprotransetosom dan Gel Protransetosom Klindamisin HCl	50
4.5 Uji Penetrasi Gel Klindamisin HCl Secara <i>In Vitro</i>	51
BAB V PENUTUP	56
5.1 Kesimpulan	56
5.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN.....	65
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	96

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur klindamisin HCl.....	7
Gambar 2. Struktur transetosom.....	8
Gambar 3. Mekanisme kerja transetosom	9
Gambar 4. Metode <i>thin film hydration</i>	11
Gambar 5. Skema proses liofilisasi	12
Gambar 6. Skema perbandingan antara nanopartikel yang dilindungi lioprotektan dan tanpa lioprotektan.....	14
Gambar 7. Mekanisme lioprotektan dalam melindungi nanovesikel lipid	14
Gambar 8. Prinsip kerja DLS.....	17
Gambar 9. Zeta potensial.....	18
Gambar 10. Skema alat <i>Franz diffusion cell</i>	20
Gambar 11. Suspensi Transetosom Klindamisin HCl	33
Gambar 12. Protransetosom Klindamisin HCl	35
Gambar 13. Gel nonprotransetosom dan gel protransetosom klindamisin HCl ..	50
Gambar 14. Grafik % Pelepasan Klindamisin HCl Setelah Ekstrapolasi.....	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kategori nilai zeta potensial	19
Tabel 2. Formulasi transetosom dan protransetosom Klindamisin HCl.....	23
Tabel 3. Model kinetika degradasi obat.....	27
Tabel 4. Formulasi gel transetosom Klindamisin HCl	28
Tabel 5. Model kinetika pelepasan	30
Tabel 6. Hasil karakterisasi transetosom dan protransetosom klindamisin HCl	36
Tabel 7. Organoleptis uji stabilitas transetosom dan protransetosom klindamisin HCl	43
Tabel 8. Pengaruh kondisi penyimpanan terhadap parameter stabilitas.....	44
Tabel 9. Pengaruh waktu terhadap parameter stabilitas	45
Tabel 10. Kinetika degradasi transetosom dan protransetosom klindamisin HCl	47
Tabel 11. Prediksi masa simpan transetosom dan protransetosom klindamisin HCl	48
Tabel 12. Data persentase pelepasan kumulatif klindamisin HCl gel nonprotransetosom dan gel protransetosom klindamisin HCl.....	51
Tabel 13. Kinetika pelepasan gel nonprotransetosom dan protransetosom klindamisin HCl.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Skema Kerja Umum.....	65
Lampiran 2.	Skema Kerja Pembuatan Transetosom Klindamisin HCl	66
Lampiran 3.	Skema Kerja Pembuatan Protransetosom	68
Lampiran 4.	Skema Kerja Karakterisasi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	69
Lampiran 5.	Pembuatan Gel Nonprotransetosom dan Gel Protransetosom Klindamisin HCl	70
Lampiran 6.	Uji Penetrasi <i>In Vitro</i> dengan <i>Franz Diffusion Cell</i>	71
Lampiran 7.	Perhitungan Bahan Preparasi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	72
Lampiran 8.	Penentuan Kurva Baku Klindamisin HCl	73
Lampiran 9.	Perhitungan Kadar Klindamisin HCl dalam Protransetosom.....	74
Lampiran 10.	Perhitungan Efisiensi Penjerapan Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	75
Lampiran 11.	Hasil Karakterisasi Formula Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	76
Lampiran 12.	Hasil Karakterisasi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl Menggunakan PSA.....	77
Lampiran 13.	Hasil Pengujian SPSS Data Karakterisasi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	80
Lampiran 14.	Dokumentasi Hasil Uji Stabilitas Standar ICH Q1A (R2).....	82

Lampiran 15. Data Efisiensi Penjerapan Hasil Uji Stabilitas Standar ICH Q1A (R2)	83
Lampiran 16. Rangkuman Analisis Data Hasil Uji Stabilitas Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl Standar ICH Q1A (R2)	85
Lampiran 17. Hasil Pengujian SPSS Data Pengukuran Efisiensi Penjerapan dan pH Uji Stabilitas Standar ICH Q1A (R2).....	86
Lampiran 18. Penentuan Kinetika Degradasi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	89
Lampiran 19. Prediksi Masa Simpan Transetosom dan Protransetosom.....	90
Lampiran 20. Data Hasil Pengujian Penetrasi <i>In Vitro</i> dengan Menggunakan <i>Franz</i> <i>Diffusion Cell</i>	91
Lampiran 21. Penentuan Kinetika Pelepasan Gel Transetosom dan Gel Protransetosom Klindamisin HCl	93
Lampiran 22. Hasil Ekstrapolasi Data Penetrasi dengan Menggunakan Model Kinetika Pelepasan.....	95

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA: *Analysis of Variance*

HCl : Hidroklorida

HPMC : *Hidroxypropyl Methylcellulose*

nm : Nanometer

pH : *Potential of Hydrogen*

PPM : *Parts Per Million*

PSA : *Particle Size Analyzer*

RH : *Relative humidity*; kelembapan relatif

SPSS : *Statistical Product and Service Solution*

$t_{1/2}$: Waktu paruh obat

t_{90} : Masa simpan obat

TEA : *Triethanolamine*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jerawat (*Acne vulgaris*) merupakan penyakit kulit kronis yang umumnya timbul pada folikel rambut dan sering melibatkan peradangan. Berdasarkan studi Global Burden of Disease tahun 2013, jerawat menempati urutan kedua di antara kondisi dermatologis yang paling umum setelah dermatitis (Xu dan Li, 2019). Jerawat disebabkan oleh hormon kemudian dikombinasikan dengan keberadaan bakteri *Propionibacterium acnes* dan lipid (asam lemak) dalam *sebaceous* (Dimitrovska *et al.*, 2020).

Klindamisin merupakan antibiotik golongan linkosamid yang paling umum digunakan untuk mengobati jerawat dengan aktivitas bakteriostatik melalui pengikatan subunit ribosom 50S bakteri (Xu dan Li, 2019; Khatri *et al.*, 2014). Meskipun terbukti efektif, aman, dan dapat ditoleransi dengan baik, bioavailabilitasnya hanya berkisar 5-8% dari total formulasi sediaan topikal (Abdellatif dan Tawfeek, 2016). Selain itu, sifat hidrofilik klindamisin HCl menyebabkan obat sulit untuk berpenetrasi dalam stratum korneum tepatnya struktur *pilosebaceous* sebagai lingkungan lipofilik (Pavlovic *et al.*, 2022). Oleh karena itu, perlu adanya pengembangan sistem penghantaran untuk meningkatkan penetrasi klindamisin HCl dengan transetosom.

Transetosom merupakan kombinasi antara sistem penghantaran transfersom dan etosom yang dalam formulasinya memiliki konsentrasi etanol yang tinggi dan surfaktan di dalamnya (Mishra *et al.*, 2019). Keunggulan transetosom terletak pada deformasi, elastisitas vesikel, dan permeabilitas kulit yang lebih baik dibandingkan dengan nanovesikel lipid lainnya. Hal ini disebabkan karena adanya kombinasi etanol dan surfaktan dapat menyebabkan terjadinya penyusunan ulang dalam lipid bilayer pada vesikelnya (Ascenso *et al.*, 2015). Klindamisin HCl dalam sistem penghantaran transetosom dapat menjadi alternatif untuk mengatasi rendahnya bioavailabilitas, seperti yang dilaporkan Maulana (2023). Namun, kestabilan dalam sistem penghantaran tersebut pada kondisi penyimpanan suhu 25°C RH 60%, 30°C RH 75%, dan 40°C RH 75% masih rendah dengan masa simpan yang kurang dari 30 hari.

Stabilitas transetosom menjadi tantangan karena ketidakstabilan suspensi transetosom berkaitan dengan ketidakstabilan dari vesikel meliputi reaksi hidrolisis dan oksidasi fosfolipid yang menyebabkan mudah terjadinya agregasi. Liofilisasi dapat menjadi cara yang efektif dalam meningkatkan kestabilan sistem transetosom karena proses ini menghasilkan produk akhir dalam keadaan kering sehingga memperlambat reaksi yang berkaitan dengan ketidakstabilan (Do Vale Morais *et al.*, 2016). Hal ini didukung oleh penelitian Song *et al.* (2020), nanovesikel lipid yang diliofilisasi memiliki kestabilan lebih baik dibandingkan dengan suspensi nanovesikel lipid selama penyimpanan 4 minggu. Ukuran partikel suspensi nanovesikel meningkat signifikan sebesar 48,33 nm, sedangkan nanovesikel yang

diliofilisasi hanya sebesar 12,3 nm. Selain itu, terjadi penurunan %EE yang signifikan pada suspensi nanovesikel (22,3%) dibandingkan dengan nanovesikel yang diliofilisasi (3,2%). Nanovesikel lipid yang mengalami proses liofilisasi diberikan kata depan pro- setelah jenis nanovesikel lipid sehingga transetosom yang diliofilisasi disebut protransetosom (Chaves dan Pinho, 2020). Akan tetapi, proses liofilisasi memiliki kerugian yaitu dapat merusak sistem nanovesikel sehingga perlu ditamapkannya agen lioprotektan (Wang *et al.*, 2022).

Lioprotektan merupakan agen stabilisasi dan pencegahan degradasi molekul selama dan setelah proses liofilisasi (Mehmood dan Farooq, 2015). Penambahan agen lioprotektan bertujuan untuk melindungi nanovesikel dari tekanan saat pembekuan sehingga dapat meningkatkan kestabilan nanovesikel (Nugraheni *et al.*, 2020). Jenis dan konsentrasi lioprotektan memiliki pengaruh terhadap karakterisasi nanovesikel (Pardeshi *et al.*, 2023).

Agen lioprotektan yang digunakan pada penelitian ini berupa manitol. Manitol dipilih karena suhu eutetiknya yang tinggi (-1,5°C) menyebabkan proses liofilisasi menjadi lebih cepat sehubungan dengan tingkat kadar air hasil liofilisasi yang paling rendah jika dibandingkan dengan lioprotektan disakarida lainnya (Kumar *et al.*, 2017). Kadar air yang semakin rendah dalam sediaan dapat menghambat reaksi-reaksi yang tidak diinginkan. Selain itu, gugus hidroksil pada manitol dapat menggantikan molekul air yang hilang selama liofilisasi serta membentuk matriks kristal sehingga mengurangi mobilitas partikel yang sehubungan dengan mekanisme manitol dalam menjaga nanovesikel selama

liofilisasi. Hal tersebut didukung dengan yang dilaporkan Kala dan Chinni (2022), manitol dapat menjaga sistem nanovesikel selama proses liofilisasi dan memperpanjang masa simpannya. Kestabilan manitol dalam mempertahankan bentuknya antara sebelum dan setelah liofilisasi juga menjadi pertimbangan dalam pemilihan lioprotektan. Manitol setelah liofilisasi dapat menjadi kristal kembali (Kumar *et al.*, 2017). Hal tersebut sesuai dengan yang dilaporkan Kim *et al.* (1998), manitol memiliki suhu transisi gelas (T_g) yang rendah yaitu 13°C dalam fase amorf selama liofilisasi sehingga setelah liofilisasi dapat berubah menjadi kristal kembali. Bentuk yang kristal dapat menjaga nanovesikel selama penyimpanan dan memperpanjang masa simpannya sehubungan dengan sifatnya yang memiliki kestabilan yang lebih baik dibandingkan amorf.

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan studi stabilitas protransetosom klindamisin HCl dengan lioprotektan manitol menggunakan metode ICH Q1A (R2). Formulasi dari transetosom klindamisin HCl merujuk pada formula optimum sistem transetosom klindamisin HCl yang sudah dilakukan oleh Maulana (2023), sedangkan untuk konsentrasi manitol yang digunakan pada penelitian ini sebesar 5%. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kala dan Chinni (2022), nanovesikel yang ditambahkan manitol 5% dalam formula sebagai lioprotektan mampu menjaga karakteristik partikel setelah liofilisasi sehingga dapat meningkatkan stabilitas penyimpanannya. Transetosom dan protransetosom yang diperoleh dikarakterisasi dengan parameter antara lain efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial. Semua formula selanjutnya

dilakukan uji stabilitas *accelerated test* selama 42 hari sesuai panduan ICH Q1A (R2). Semua formula juga dilakukan uji penetrasi secara *in vitro* menggunakan alat *Franz Diffusion Cell* dan membran selofan selama 5 jam. Data hasil karakterisasi dan stabilitas dianalisis dengan software SPSS 25, sedangkan prediksi masa simpan dan pelepasan obat dianalisis dengan Microsoft Excel 2019.

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tujuan Penelitian

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

2. Menentukan pengaruh proses liofilisasi dan penambahan lioprotektan manitol terhadap stabilitas formula transetosom yang dihasilkan dan berapa masa simpan dari formula transetosom tersebut.
3. Menentukan pengaruh sistem penghantaran protransetosom klindamisin HCl dengan dan tanpa lioprotektan manitol dalam sediaan gel terhadap daya penetrasi dan model pelepasan dibandingkan dengan gel nonprotransetosom klindamisin HCl.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat menjadi solusi dari masalah ketidakstabilan transetosom klindamisin HCl sebagai agen anti-*acne* untuk melawan *Propionibacterium acnes*. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat berperan sebagai dasar pengembangan teknologi farmasi yang memanfaatkan sistem penghantaran transetosom klindamisin HCl dengan tujuan dapat dikembangkan lebih lanjut oleh industri farmasi sebagai sediaan yang dipasarkan dan memberikan manfaat bagi masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdellatif, A. A. H., & Tawfeek, H. M. (2016). Transfersomal Nanoparticles for Enhanced Transdermal Delivery of Clindamycin. *AAPS PharmSciTech*, **17(5)**:1067–1074.
- Abdulbaqi, I.M., Darwis, Y., Assi, R.A. and Khan, N.A.K. (2018). Transethosomal Gels as Carriers for the Transdermal Delivery of Colchicine: Statistical Optimization, Characterization, and Ex Vivo Evaluation. *Drug design, development and therapy*, **9(12)**:795-813.
- Adnan, M., Afzal, O., Altamimi, A.S., Alamri, M.A., Haider, T. & Haider, M.F. (2023). Development And Optimization of Transethosomal Gel of Apigenin for Topical Delivery: In-Vitro, Ex-Vivo and Cell Line Assessment. *International Journal of Pharmaceutics*, **25(631)**:1-10.
- Antoniou, J., Liu, F., Majeed, H., Qi, J., Yokoyama, W. & Zhong, F. (2015). Physicochemical and Morphological Properties of Size-Controlled Chitosan–Triphosphosphate Nanoparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **465**:137-146.
- 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, *Tesis*, Universitas Indonesia.
- 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., Rosana, Y., & Iskandarsyah, I. (2019). Formulation, Characterization, and In Vitro Testing of Azelaic Acid Ethosome-based Cream Against *Propionibacterium acnes* For the Treatment of Acne, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, **10(2)**: 75.
- 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.
- Ascenso, A., Raposo, S., Batista, C., Cardoso, P., Mendes, T., Praça, F.G., Bentley, M.V.L.B. & Simões, S. (2015). Development, Characterization, and Skin Delivery Studies of Related Ultradeformable Vesicles: Transfersomes, Ethosomes, and Transethosomes, *International Journal of Nanomedicine*, **10**:5837–5851.
- Ashara, K.C. & Shah, K.V., 2017. Association Of Permeability and Lipid Content of Membrane. *Folia Med (Plovdiv)*, **59(2)**:203-209.

- Babick, F. (2020). Dynamic Light Scattering (DLS). *Characterization of Nanoparticles*: (137-172).
- Bajaj, K.J., Parab, B.S. & Shidhaye, S.S. (2021). Nano-Transethosomes: A Novel Tool for Drug Delivery Through Skin. *Indian J. Pharm. Educ.* **55(1)**:1-10.
- 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)**:1-13.
- Bhuyian, H., Rashid, D.H., Mohsin, M. & Tahera, K. (2015). An Overview: Stability Study of Pharmaceutical Products and Shelf Life Prediction. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci*, **2(6)**:30-40.
- 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**:1-12.
- Chaiwarit, T., Rachtanapun, P., Kantrong, N. & Jantrawut, P., 2020. Preparation of Clindamycin Hydrochloride Loaded De-Esterified Low-Methoxyl Mango Peel Pectin Film Used as a Topical Drug Delivery System. *Polymers*, **12(5)**:1-20.
- Chaves, M.A. & Pinho, S.C. (2020). Unpurified Soybean Lecithins Impact on The Chemistry of Proliposomes and Liposome Dispersions Encapsulating Vitamin D3. *Food Bioscience*, **37**:1-9
- Chen, B., Wang, X., Lin, D., Xu, D., Li, S., Huang, J., Weng, S., Lin, Z., Zheng, Y., Yao, H. & Lin, X. (2019). Proliposomes for Oral Delivery of Total Biflavonoids Extract from *Selaginella Doederleinii*: Formulation Development, Optimization, and In Vitro–In Vivo Characterization. *International Journal of Nanomedicine*, **14**:6691-6706.
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., & Mozafari, M. R. (2018). Impact of Particle Size and 56 Polydispersity Index on The Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems, *Pharmaceutics*, **10(57)**:1-17.
- Dimitrovska, I., Olumceva, T., Markova, E., Kostoska, M., Taneska, L., Petrushevskaa, M., Makrievski, V., Todorov, J., Shalabalija, D., Mihailova, L. & Popeski Dimovski, R. (2020). Topical Gel with Ethyl Cellulose Based Microsponges Loaded with Clindamycin Hydrochloride for Acne Treatment. *Cellulose*, **27**:7109-7126.
- Do Vale Morais, A.R., Do Nascimento Alencar, É., Júnior, F.H.X., De Oliveira, C.M., Marcelino, H.R., Barratt, G., Fessi, H., Do Egito, E.S.T. & Elaissari, A.

- (2016). Freeze-Drying of Emulsified Systems: A Review. *International Journal of Pharmaceutics*, **503(1-2)**:102-114.
- Ealia, S.A.M. & Saravanakumar, M.P. (2017). A Review on The Classification, Characterisation, Synthesis of Nanoparticles and Their Application. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, **263(3)**:1-15.
- Elkot, M., Elsayed, M., Alaaeldin, E., Sarhan, H., Shaykoon, M.S.A. & Elsadek, B. (2019). Accelerated Stability Testing of Microcapsulated Sorafenib-Loaded Carbon Nanotubes Prepared by Emulsification/Internal Gelation Method. *Int. J. Pharm. Pharm. Res*, **16**:126-139.
- Franzé, S., Selmin, F., Samaritani, E., Minghetti, P., & Cilurzo, F. (2018), Lyophilization of Liposomal Formulations: Still Necessary, Still Challenging, *Pharmaceutics*, **10(3)**: 139.
- Gollnick, H., Cunliffe, W., Berson, D., Dreno, B., Finlay, A., Leyden, J.J., Shalita, A.R. & Thiboutot, D. (2003). Management of Acne: A Report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **49(1)**:1-37.
- Guan, P., Lu, Y., Qi, J., Niu, M., Lian, R. & Wu, W. (2015). Solidification of Liposomes by Freeze-Drying: The Importance of Incorporating Gelatin as Interior Support on Enhanced Physical Stability. *International Journal of Pharmaceutics*, **478(2)**:655-664.
- Guillot, A.J., Martínez-Navarrete, M., Garrigues, T.M. and Melero, A. (2023). Skin Drug Delivery Using Lipid Vesicles: a Starting Guideline for Their Development. *Journal of Controlled Release*, **355**:624-654.
- Guimarães, D., Cavaco-Paulo, A. & Nogueira, E. (2021). Design of Liposomes as Drug Delivery System for Therapeutic Applications. *International Journal of Pharmaceutics*, **601**:1-15.
- 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.
- Honary, S. & Zahir, F. (2013). Effect of Zeta Potential on The Properties of Nano-Drug Delivery Systems-A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **12(2)**:265-273.
- Honary, S. & Zahir, F. (2013). Effect of Zeta Potential on The Properties of Nano-Drug Delivery Systems-A Review (Part 2). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **12(2)**:265-273.
- ICH. (2003). *Stability Testing of New Drug Substances and Products*: (1-20). European Medicines Agency.

- Ige, P.P., Baria, R.K. & Gattani, S.G. (2013). Fabrication of Fenofibrate Nanocrystals by Probe Sonication Method For Enhancement of Dissolution Rate and Oral Bioavailability. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **108**:366-373.
- Jain, A.K. & Kumar, F., (2017). Transfersomes: Ultradeformable Vesicles for Transdermal Drug Delivery. *Asian J. Biomater. Res*, **3(4)**:1-14.
- Jain, S., Mittal, A., K Jain, A., R Mahajan, R. & Singh, D. (2010). Cyclosporin A Loaded PLGA Nanoparticle: Preparation, Optimization, In-Vitro Characterization and Stability Studies. *Current Nanoscience*, **6(4)**:422-431.
- Jordens, J., De Coker, N., Gielen, B., Van Gerven, T. & Braeken, L. (2015). Ultrasound Precipitation of Manganese Carbonate: The Effect of Power and Frequency on Particle Properties. *Ultrasonics Sonochemistry*, **26**:64-72.
- Kala, S.G. & Chinni, S. (2022). Bioavailability Enhancement of Vitamin E TPGS Coated Liposomes of Nintedanib Esylate Formulation Developed Using Quality by Design Approach. *Research Square*, **12(11)**:1-21.
- Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia: Vol. VI*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Khatri, R.H., Patel, R.B. & Patel, M.R. (2014). A New RP-HPLC Method for Estimation of Clindamycin and Adapalene in Gel Formulation: Development and Validation Consideration. *TJPS*, **38(1)**:44-48.
- Kim, A. I., Akers, M. J., & Nail, S. L. (1998). The Physical State of Mannitol After Freeze-Drying: Effects of Mannitol Concentration, Freezing Rate, and a Noncrystallizing Cosolute. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **87(8)**: 931-935.
- Knutsen-Larson, S., Dawson, A.L., Dunnick, C.A. & Dellavalle, R.P. (2012). Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment, and Needs Assessment. *Dermatologic Clinics*, **30(1)**:99-106.
- Kommineni, N., Butreddy, A., Jyothi, V.G.S. & Angsantikul, P. (2022). Freeze Drying for the Preservation of Immunoengineering Products. *Iscience*. **25**:1-32.
- Kraft, J., & Freiman, A. (2011). Management of acne. *Canadian Medical Association Journal*, **183(7)**:430-435.
- Kumar, K.N., Mallik, S. & Sarkar, K. (2017). Role of Freeze-Drying in The Presence of Mannitol on The Echogenicity of Echogenic Liposomes. *The Journal of the Acoustical Society of America*, **142(6)**:3670-3676.
- Levintova, Y., Plakogiannis, F.M. and Bellantone, R.A., (2011). An Improved In Vitro Method for Measuring Skin Permeability That Controls Excess Hydration of Skin Using Modified Franz Diffusion Cells. *International Journal of Pharmaceutics*, **419(1-2)**:96-106.

- Lunardi, C.N., Gomes, A.J., Rocha, F.S., De Tommaso, J. & Patience, G.S. (2021). Experimental Methods in Chemical Engineering: Zeta Potential. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, **99(3)**:627-639.
- Madane, R.G. & Mahajan, H.S. (2016). Curcumin-Loaded Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) For Nasal Administration: Design, Characterization, and In Vivo Study. *Drug Delivery*, **23(4)**:1326-1334.
- Maheshwari, R., Todke, P., Kuche, K., Raval, N., & Tekade, R. K. (2018). Micromeritics in Pharmaceutical Product Development. *Dosage Form Design Considerations*, 599–635.
- Maulana, 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.
- Mehmood, Y. & Farooq, U. (2015). Excipients Use in Parenteral and Lyophilized Formulation Development. *Open Science Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **3(3)**:19-27.
- 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.
- Moolakkadath, T., Aqil, M., Ahad, A., Imam, S. S., Iqbal, B., Sultana, Y., Mujeeb, M., & Iqbal, Z. (2018). Development of Transethosomes Formulation for Dermal Fisetin Delivery: Box–Behnken Design, Optimization, In Vitro Skin Penetration, Vesicles–Skin Interaction and Dermatokinetic Studies, Artificial Cells, *Nanomedicine and Biotechnology*, **46(2)**:755–765.
- Moqejwa, T., Marimuthu, T., Kondiah, P.P. & Choonara, Y.E. (2022). Development of Stable Nano-Sized Transfersomes as a Rectal Colloid for Enhanced Delivery of Cannabidiol. *Pharmaceutics*, **14(4)**:1-18.
- Nakatuka, Y., Yoshida, H., Fukui, K. & Matuzawa, M. (2015). The Effect of Particle Size Distribution on Effective Zeta-Potential by Use of the Sedimentation Method. *Advanced Powder Technology*, **26(2)**:650-656.
- Natsheh, H. and 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)**:1-42.
- Nugrahani, H. N. (2018). Formulasi dan Uji Stabilitas Proetosom Asaam Azzelat dengan Penggunaan Lioprotektan Sebagai Peningkat Stabilitas, *Tesis*, Universitas Indonesia.
- Nugrahani, H. N., Iskandarsyah, & Harmita. (2018). Stability Study of Azelaic Acid Proethosomes with Lyoprotectant as Stabilizer. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, **9(2)**:61–64.

- Nugraheni, R.W., Mulyadi, N.A. & Yusuf, H. (2020). Freeze-Dried Liposome Formulation for Small Molecules, Nucleic Acid, and Protein Delivery. *Systematic Reviews in Pharmacy*, **11(7)**:143-151.
- Nugraheni, R.W., Setyawan, D. & Yusuf, H. (2017). Physical Characteristics of Liposomal Formulation Dispersed in HPMC Matrix and Freeze-Dried Using Maltodextrin and Mannitol as Lyoprotectant. *Pharmaceutical Sciences*, **23(4)**:285-292.
- Paarakh, M.P., Jose, P.A., Setty, C.M. and Peterchristoper, G.V., 2018. Release Kinetics—Concepts and Applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology (IJPRT)*, **8(1)**:12-20.
- Pavlović, N., Bogićević, I.A., Zaklan, D., Đanić, M., Goločorbin-Kon, S., Al-Salami, H. & Mikov, M. (2022). Influence of Bile Acids in Hydrogel Pharmaceutical Formulations on Dissolution Rate and Permeation of Clindamycin Hydrochloride. *Gels*, **8(35)**: 1-13.
- Ramadon, D.E.L.L.Y., Pramesti, S.S. & Anwar, E.F.F.I.O.N.O.R.A. (2017). Formulation, Stability Test and In Vitro Penetration Study of Transethosomal Gel Containing Green Tea (*Camellia Sinensis L. Kuntze*) Leaves Extract. *Int J Appl Pharm*, **9(5)**: 91-6.
- Rowe, R., C., Sheskey, P. J., & Quinn, M., E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th edition*, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, USA
- Salamanca, C.H., Barrera-Ocampo, A., Lasso, J.C., Camacho, N. and Yarce, C.J., (2018). Franz Diffusion Cell Approach for Pre-Formulation Characterisation of Ketoprofen Semi-Solid Dosage Forms. *Pharmaceutics*, **10(3)**:1-10.
- Septina, S. (2023). Optimasi Proses Pengadukan dan Lama Pengadukan terhadap Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl dengan Metode Ultra Turrax Menggunakan Desain Faktorial. *Skripsi*, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Shaji, J. & Bajaj, R. (2018). Transethosomes: A New Prospect for Enhanced Transdermal Delivery. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **9(7)**: 2681-2685.
- Singh, S.P., Qureshi, A. & Hassan, W. (2021). Mechanisms of Action by Antimicrobial Agents: a Review. *Mcgill Journal of Medicine*, **19(1)**:1-10
- 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)**:1-8.
- Tembhare, E., Gupta, K.R. & Umekar, M.J. (2019). An Approach to Drug Stability Studies and Shelf-Life Determination. *Arch. Curr. Res. Int*, **19(1)**:1-20.

- Thakral, S., Koranne, S. & Suryanarayanan, R. 2018. Intra-Vial Heterogeneity in Physical Form of Mannitol in Colyophilized Binary Systems. *Pharmaceutical research*, **35(214)**:1-13.
- Wang, F., Pu, C., Liu, M., Li, R., Sun, Y., Tang, W., Sun, Q. & Tian, Q. (2022). Fabrication and Characterization of Walnut Peptides-Loaded Proliposomes with Three Lyoprotectants: Environmental Stabilities and Antioxidant/Antibacterial Activities. *Food Chemistry*, **366**:1-12.
- Wulansari, A., Jufri, M., & Budianti, A. (2017). Studies on The Formulation, Physical Stability, and In Vitro Antibacterial Activity of Tea Tree Oil (*Melaleuca Alternifolia*) Nanoemulsion Gel, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **9**:135–139.
- Xu, H. & Li, H. (2019). Acne, The Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, **20(3)**:335-344.
- Xu, Y., Guo, Y., Yang, Y., Meng, Y., Xia, X. & Liu, Y. (2019). Stabilization of Deformable Nanovesicles Based on Insulin-Phospholipid Complex by Freeze-Drying. *Pharmaceutics*, **11(10)**:1-20.
- Yu, J.Y., Chuesiang, P., Shin, G.H. & Park, H.J. (2021). Post-Processing Techniques for The Improvement of Liposome Stability. *Pharmaceutics*, **13(7)**:1-16.
- Zhu, Y., Luo, S., Chen, Y., Raza, F., Han, H., Huang, Z., Li, Y. & Ge, L. (2019). Preparation and Studies of Docetaxel Proliposome. *Materials Express*, **9(7)**:831-838.