

**STUDI STABILITAS PROTRANSETOSOM KLINDAMISIN HCL
DENGAN LIOPROTEKTAN SUKROSA MENGGUNAKAN
METODE ICH Q1A (R2)**

SKRIPSI

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



Oleh :

AYU DIAH LESTARI

08061282025027

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN
ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL



Judul Makalah Hasil : Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Sukrosa Menggunakan Metode ICH Q1A (R2)
Nama Mahasiswa : Ayu Diah Lestari
NIM : 08061282025027
Jurusan : Farmasi

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

Inderalaya, 9 Januari 2024

Pembimbing :

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

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

Pembahas :

1. **Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.**
NIP. 197103101998021002
2. **apt. Viva Starlista, M.Pharm.Sci.**
NIP. 199504272022032013

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

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

MAKALAH PENGESAHAN SKRIPSI


Judul Skripsi : Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Sukrosa Menggunakan Metode ICH Q1A(R2)
Nama Mahasiswa : Ayu Diah Lestari
NIM : 08061282025027
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 28 Februari 2024 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 04 Maret 2024

Ketua :


1. **apt. Annisa Amriani S, M.Farm.**
NIP. 198412292023212024


(.....)

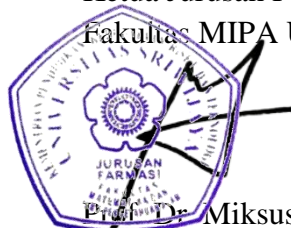
Anggota :

1. **Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.**
NIP. 197103101998021002
2. **apt Viva Starlista, M.Pharm.Sci.**
NIP. 199504272022031013


(.....)


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Ayu Diah Lestari
NIM : 08061282025027
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, 5 Maret 2024

Penulis,



Ayu Diah Lestari
NIM. 08061282025027

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

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

Nama Mahasiswa : Ayu Diah Lesstari
NIM : 08061282025027
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 Klidamisin HCl dengan Lioprotektan Sukrosa 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.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 5 Maret 2024

Penulis,



Ayu Diah Lesstari
NIM. 08061282025027

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

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

“ Allah tidak membebani seorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya. Dia mendapatkan (pahala) dari (kebajikan) yang dikerjakannya dan dia mendapat (siksa) dari (kejahatan) yang diperbuatnya. (Mereka berdoa, ‘Ya Tuhan kami, janganlah Engkau hukumi kami jika kami lupa atau kami melakukan kesalahan. Ya Tuhan kami, janganlah Engkau bebani kami dengan beban yang berat sebagaimana Engkau bebani orang-orang sebelum kami. Ya Tuhan kami, janganlah Engkau pikulkan kepada kami apa yang tidak sanggup kami memikulnya. Maafkanlah kami, ampunilah kami, dan rahmatilah kami, maka tolonglah kami menghadapi orang-orang kafir.”

(Q.S Al-baqarah: 286)

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

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

Motto:

Man Jadda Wa Jadda!

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat, dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Sukrosa Menggunakan Metode ICH Q1A(R2)”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis 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. Tuhan Yang Maha Esa yang selalu memberikan kelancaran dan kemudahan kepada saya dalam menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua dan saudari saya yakni Ayu Destari, AMd.Gz yang selalu memberikan doa dan dukungan terbaik sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini sampai selesai.
3. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, SE. M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si.,Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
4. Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M. Farm., Bapak apt. Adik Ahmadi, S. Farm., M. Si., dan Ibu apt. Annisa Amriani S, M.Farm. selaku dosen pembimbing yang telah membimbing, memberikan semangat, doa, dan masukan baik secara akademis maupun kehidupan yang sangat membantu dalam menyelesaikan penelitian ini. Terimakasih telah menerima penulis serta kesabaran bapak ibu dalam

menghadapi sikap dan tutur kata penulis selama ini jika ada yang kurang berkenan serta memaklumi semua kekurangan penulis selama ini.

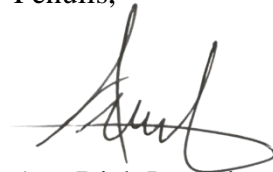
5. Bapak Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si. dan Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci. selaku dosen pembahas atas ilmu, saran, dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
6. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si., Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si., apt. Ibu Herlina, M.Kes., Ibu Dr. apt. Hj. Budi Untari, M.Si., Ibu apt. Fitriya, M.Si., Bapak apt. Shaum Shiyani, M.Sc., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si., Bapak apt. Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Ibu apt. Vitri Agustriarini, M.Farm., Ibu apt. Indah Solihah, M.Sc., Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Ibu apt. Annisa Amriani, M.Farm., Bapak Dr. Salni, M.Si., Ibu apt. Viva Starlista, M.Pharm.Sci., dan Ibu apt. Sternatami Liberitera, M.Si. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
7. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, Kak Ros, Kak Fitri, Kak Budi FKIP dan Kak Daniel FKIP) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
8. Tim tugas akhir seperjuanganku Dita Fatimah Alzahra dan Salsabila Putri Amari yang sudah berjuang bersama hingga sidang sarjana.
9. Kakak pembimbing tugas akhirku yakni Kak M. Arif Maulana, S.Farm. yang telah memberikan arahan dan masukan selama penelitian.
10. Sahabat ambis dari “Anak Bantal” yakni Dita Fatimah Alzahra, Mutiara Deas Tantia, dan Vio Agister Risanli yang telah berbagi ilmu, tawa dan keluh kesah.
11. Teman-teman seperjuangan PKM yang telah memberikan warna dalam kehidupan semester akhirku yakni Aisyah Nur Malau, Dita Fatimah Alzahra, Elvan Haryadi, dan Vio Agister Risanli.
12. Seluruh BPH dan anggota BO COIN FMIPA UNSRI yang telah berjuang bersama memajukan COIN FMIPA.

13. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2024 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
14. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Tuhan memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini bisa bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 5 Maret 2024

Penulis,



Ayu Diah Lestari
NIM. 08061282025027

**Stability Study of Clindamycin HCl Protransethosomes with Sucrose
Lioprotectant using ICH Q1A Method (R2)**

**Ayu Diah Lestari
08061282025027**

ABSTRACT

Clindamycin HCl has hydrophilic properties so if made in conventional topical formulations it has problems penetrating into the dermis layer. Transosomes as a drug delivery system can be used in the transdermal route to increase the permeation of active substances. However, transosomes in suspension form are still a challenge in terms of storage and stability. This study aims to overcome the stability problem of clindamycin HCl transosomes through lyophilization with the addition of 2g/g sucrose lioprotectant to lipids so that clindamycin HCl protransosomes are produced. The results showed that the lyophilized transosome formula with the addition of sucrose could improve the characterization with % entrapment efficiency, particle size, PDI and zeta potential of 97.202 ± 0.140 , 222.5 ± 14.58 nm, 0.353 ± 0.038 , and -35.67 ± 1.332 mV, respectively. The stability results using the ICH Q1A(R2) standard showed that the release model of the lyophilized transosomes with the addition of lioprotectant followed the first order with a better shelf life of about 227,963 days than the transosome suspension with a shelf life of 32,566 at room temperature. The penetration test results showed that lyophilization with the addition of lioprotectant can increase the penetration rate and the zero-order release model showed sustained release. It can be concluded that the lyophilized transosome formula with the addition of lioprotectant can improve the characterization results, shelf life of transosomes and penetration rate.

Keywords: Clindamycin HCl, lyophilization, protransmethosome, stability, sucrose

**Studi Stabilitas Protransetosom Klindamisin HCl dengan Lioprotektan Sukrosa
menggunakan Metode ICH Q1A (R2)**

**Ayu Diah Lestari
08061282025027**

ABSTRAK

Klindamisin HCl memiliki sifat hidrofilik sehingga apabila dibuat dalam formulasi topikal konvensional memiliki masalah dalam penetrasi ke lapisan dermis. Transetosom sebagai *drug delivery system* dapat digunakan pada rute transdermal untuk meningkatkan permeasi zat aktif. Namun, transetosom dalam bentuk suspensi masih menjadi tantangan dalam hal penyimpanan dan stabilitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengatasi permasalahan stabilitas transetosom klindamisin HCl melalui liofilisasi dengan penambahan lioprotektan sukrosa 2g/g terhadap lipid sehingga dihasilkan protransetosom klindamisin HCl. Hasil menunjukkan formula transetosom yang diliofilisasi dengan penambahan sukrosa dapat memperbaiki karakterisasi dengan %efisiensi enkapsulasi, ukuran partikel, PDI dan zeta potensial berturut-turut sebesar $97.202 \pm 0.140\%$, 222.5 ± 14.58 nm, 0.353 ± 0.038 , dan -35.67 ± 1.332 mV. Hasil stabilitas dengan menggunakan standar ICH Q1A(R2) menunjukkan transetosom yang diliofilisasi dengan penambahan lioprotektan memiliki masa simpan lebih baik sekitar 227.963 hari dari pada suspensi transetosom dengan masa simpan 32.566 pada suhu ruang. Hasil uji penetrasi menunjukkan bahwa liofilisasi dengan penambahan lioprotektan sukrosa dapat meningkatkan daya penetrasi dan model pelepasan orde 0 yang menunjukkan pelepasan berkelanjutan. Dapat disimpulkan bahwa formula transetosom yang diliofilisasi dengan penambahan lioprotektan dapat memperbaiki hasil karakterisasi, masa simpan, dan daya penetrasi transetosom.

Kata kunci: Klindamisin HCl, liofilisasi, protransetosome, stabilitas, sukrosa

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
MAKALAH PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan.....	4
1.4 Manfaat.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Klindamisin HCl.....	6
2.2 Transetosom	7
2.3 Metode Preparasi Transetosom	10
2.4 Liofilisasi atau <i>Freeze Drying</i>	11
2.5 Sukrosa sebagai Lioprotektan.....	13
2.6 Karakterisasi Transetosom	15
2.7 Sediaan Gel.....	16
2.8 Studi Penetrasi Obat	17

2.8.1	Alat Sel Difusi Franz.....	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		19
3.1	Waktu dan Tempat	19
3.2	Alat dan Bahan	19
3.2.1	Alat.....	19
3.2.1	Bahan	20
3.3	Metode Penelitian.....	20
3.3.1	Formulasi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl.....	20
3.3.2	Preparasi Trasetosom Klindamisin HCl.....	21
3.3.3	Pembuatan Protransetosom Klindamisin HCl Menggunakan <i>Freeze Dried</i>	22
3.3.4	Karakterisasi Suspensi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	22
3.3.6	Uji stabilitas Formula Transetosom terbaik	24
3.3.7	Pembuatan Formula Gel Transetosom dan Nontransetosom Klindamisin HCl	25
3.3.8	Uji Penetrasi <i>In Vitro</i> Gel Transetosom dan Nontransetosom Klindamisin HCl	26
3.4	Analisis Data	28
BAB IV PEMBAHASAN.....		29
4.1	Suspensi Transetosom dan Protansetosom Klindamisin HCl	29
4.2	Karakterisasi Transetosom dan Protansetosom Klindamisin HCl.....	34
4.2.1	Analisis Efisiensi Enkapsulasi.....	35
4.2.2	Hasil Analisis Ukuran Partikel	37
4.2.3	Hasil Analisis Indeks Polidispersitas.....	38
4.2.4	Hasil Analisis Zeta Potensial.....	39
4.3	Pengujian Stabilitas Transetosom dan Protansetosom Klindamisin HCl	41
4.4	Hasil Formulasi Gel Transetosom dan Nontransetosom Klindamisin HCl	47
4.5	Uji Penetrasi <i>In Vitro</i> Gel Transetosom dan Nontransetosom Klindamisin HCl.....	48
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		53

5.1 Kesimpulan.....	53
5.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	61
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	93

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia klindamisin HCl	6
Gambar 2. Struktur transetosom	8
Gambar 3. Permeasi dan penetrasi transetosom melalui kulit	9
Gambar 4. Metode hidrasi lapis tipis	10
Gambar 5. Fase diagram transisi liofilisasi	11
Gambar 6. Struktur kimia sukrosa	13
Gambar 7. Mekanisme <i>water replacement theory</i>	14
Gambar 8. Alat sel difusi franz	17
Gambar 9. Suspensi transetosom klindamisin HCl.....	31
Gambar 10. Protransetosom klindamisin HCl.....	34
Gambar 11. Gel transetosom dan nontransetosom klindamisin HCl	48
Gambar 12. Grafik persentase terpenetrasi gel	51

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula transetosom dan protransetosom klindamisin HCl.....	20
Tabel 2. Model kinetika laju degradasi obat	24
Tabel 3. Formulasi gel transetosom dan nontransetosom klindamisin HCl.....	25
Tabel 4. Hasil karakterisasi transetosom dan protransetosom Klindamisin HCl..	34
Tabel 5. Hasil organoleptis uji stabilitas transetosom dan protransetosom klindamisin HCl	42
Tabel 6. Pengaruh suhu terhadap parameter stabilitas	43
Tabel 7. Pengaruh waktu terhadap parameter stabilitas	44
Tabel 8. Kinetika laju reaksi transetosom dan protransetosom klindamisin HCl ..	46
Tabel 9. Data hasil penentuan waktu simpan transetosom dan protransetosom klindamisin HCl	46
Tabel 10. Persentase kumulatif pelepasan klindamisin HCl	48
Tabel 11. Data kinetika pelepasan klindamisin HCl	50

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	61
Lampiran 2. Skema Kerja Preparasi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	62
Lampiran 3. Skema Kerja Karakterisasi Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	65
Lampiran 4. Skema Kerja Pembuatan Gel Transetosom dan Nontransetosom Klindamisin HCl	66
Lampiran 5. Skema Kerja Uji Penetrasi In Vitro Gel Transetosom dan Nontransetosom Klindamisin HCl	67
Lampiran 6. Perhitungan Bahan Preparasi Transetosom Klindamisin HCl	68
Lampiran 7. Contoh Perhitungan Kadar Klindamsin HCl pada F2.....	69
Lampiran 8. Penentuan Kurva Kalibrasi Klindamisin HCl.....	70
Lampiran 9. Perhitungan Efisiensi Penjerapan Transetosom Klindamisin HCl....	71
Lampiran 10. Hasil Karakterisasi PSA Formula Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	72
Lampiran 11. Hasil Karakteriasi Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial Transetosom Klindamisin HCl Menggunakan PSA.....	73
Lampiran 12. Hasil Analisis Data Statistika Menggunakan	75
Lampiran 13. Dokumentasi Hasil Uji Stabilitas Standar ICH Q1A(2) Formula Optimum	77

Lampiran 14.	Data stabilitas kimia (pH dan efisiensi enkapsulasi) transetosom dan protransetosom klindamisin HCl.....	79
Lampiran 15.	Hasil Uji Stabilitas Standar ICH Q1A(R2)	80
Lampiran 16.	Hasil Pengujian SPSS Data Pengukuran Efisiensi Penjerapan dan pH Uji Stabilitas Standar ICH Q1A(R2)	83
Lampiran 17.	Penentuan Model Laju Degradasi Obat Transetosom dan Protransetosom Klindamisin HCl	84
Lampiran 18.	Penentuan Masa Simpan Formula.....	87
Lampiran 19.	Hasil Uji Penetrasi In Vitro Gel Transetosom dan Nontransetosom Klindamisin HCl	88

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
b/b	: Bobot per bobot
DLS	: <i>Dinamic light scattering</i>
EE	: Efisiensi enkapsulasi
KH_2PO_4	: Kalium dihidrogen fosfat
Log	: Logaritma
mL	: Mililiter
NaOH	: Natrium hidroksida
$^{\circ}\text{C}$: Derajat <i>celcius</i>
PDI	: <i>Polydispersity index</i>
pH	: <i>Power of hydrogen</i>
ppm	: <i>Parts per million</i>
PSA	: <i>Particle size analyzer</i>
rpm	: <i>Resolutions per minutes</i>
Tg	: <i>Transition glass</i>
μL	: Mikroliter

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Klindamisin dalam berbagai sediaan topikal umumnya digunakan sebagai antibiotik untuk terapi *acne vulgaris* (Powale *et al.*, 2022). Meskipun banyak digunakan dalam dermatologi, masalah utama dari formulasi topikal klindamisin konvensional adalah sifat hidrofilik dari klindamisin HCl yang tidak cocok untuk penetrasi kulit dan akumulasi pada struktur pilosebacea yang memiliki lingkungan lipofilik (Pavlovic *et al.*, 2022). Stratum korneum yang menjadi penghalang zat aktif menembus kulit dalam penghantaran obat transdermal turut menambah masalah untuk penetrasi klindamisin HCl ke dalam kulit sehingga dibutuhkan modifikasi *drug delivery system* yang dapat meningkatkan penetrasi (Gupta *et al.*, 2017).

Transetosom termasuk salah satu *drug delivery system* yang dapat digunakan pada rute transdermal untuk meningkatkan permeasi zat aktif, karena obat yang terperangkap dalam vesikel dapat melewati penghalang stratum korneum dan mendorong perjalanan obat menuju dermis (Ferrara *et al.*, 2022). Transetosom terdiri dari fosfolipid, etanol, air dan aktivator tepi (surfaktan) (Sudhakar *et al.*, 2021). Efek dari penggunaan etanol dengan konsentrasi tinggi dapat merusak susunan stratum korneum sementara penggunaan surfaktan dapat menyebabkan vesikel memiliki sifat deformabilitas sehingga memudahkan vesikel memasuki celah antar sel (Deepikadan Reathore, 2021).

Transetosom dapat menjadi pilihan tepat sebagai *drug delivery system* dalam mengatasi permasalahan penetrasi obat ke dalam kulit. Namun, transetosom dalam bentuk suspensi pada umumnya masih menjadi tantangan dalam hal penyimpanan dan stabilitas (Susa *et al.*, 2019). Menurut Kannan *et al.* (2014) fosfolipid dari transetosom dapat mengalami hidrolisis dan atau oksidasi sehingga terjadi degradasi fisik mengakibatkan zat aktif yang terenkapsulasi dapat keluar dari vesikel yang bocor dan transetosom dapat beragregasi menyebabkan ukuran partikel meningkat selama penyimpanan dan dapat mempengaruhi stabilitas jangka panjang. Bahkan berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan Maulana (2023), suspensi transetosom klindamisin HCl yang dibuat hanya memiliki masa simpan selama 22 hari pada suhu penyimpanan 25°C dan 24 hari pada suhu 5°C sehingga diperlukan pengembangan sistem yang dapat meningkatkan stabilitas dan lama waktu penyimpanan transetosom.

Pendekatan yang dapat dilakukan untuk mengatasi permasalahan stabilitas dan lama waktu penyimpanan adalah dengan mengembangkan formula dari bentuk suspensi menjadi bentuk kering menggunakan metode pengeringan beku atau liofilisasi serta ditambahkan eksipien lioprotektan (Guimarães, *et al.*, 2019). Proses liofilisasi dapat menggunakan alat *Freeze dry* dengan prinsip sublimasi. Terdapat tiga tahapan proses liofilisasi yaitu *freezing*, *primary drying*, dan *secondary drying* (Gaidhani *et al.*, 2016). Lioprotektan yang digunakan dapat berasal dari golongan karbohidrat disakarida salah satunya sukrosa (Bjelošević *et al.*, 2020). Menurut Wang dan Grainger. (2019) sukrosa telah terbukti efektif dalam melindungi vesikel lipid. Berdasarkan penelitian oleh Yin *et al.* (2014)

penambahan sukrosa sebesar 2 g/g terhadap lipid yang digunakan pada vesikel lipid dapat mempertahankan stabilitas vesikel lipid selama 6 bulan. Lioprotektan yang ditambahkan bertujuan sebagai stabilizer selama sampel mengalami proses liofilisasi. Ikatan H antara karbohidrat dan gugus kepala fosfolipid dapat menggantikan ikatan air dengan fosfolipid sehingga menstabilkan struktur vesikel (Franzé *et al.*, 2018).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik melakukan studi stabilitas protransetosom klindamisin HCl dengan lioprotektan sukrosa menggunakan metode ICH Q1A (R2). Merujuk pada penelitian sebelumnya, konsentrasi tween 80 yang digunakan sebesar 15% dan konsentrasi etanol 96% sebesar 20%. Dilakukan perbandingan terhadap formula suspensi transetosom dan formula transetosom yang sudah dilakukan pengeringan beku menggunakan *freeze dry* tanpa lioprotektan dan dengan lioprotektan. Sukrosa sebagai lioprotektan yang digunakan pada penelitian ini memiliki konsentrasi sebesar 2 g/g terhadap lipid. Transetosom kemudian dikarakterisasi dengan respon yang diamati berupa efisiensi enkapsulasi, ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial. Hasil data karakterisasi yang didapat dianalisis menggunakan *one-way anova* dan dilakukan pengujian stabilitas berupa *accelerated test* selama 42 hari dan dihitung perkiraan masa simpan. Selanjutnya, transetosom yang sudah diliofilisasi dibuat menjadi sediaan gel yang mengacu pada penelitian Sari (2022) dengan perbandingan konsentrasi basis Karbopol dan HPMC sebesar 0,5:1. Formula gel dibuat untuk dilakukan uji penetrasi *iv vitro* menggunakan alat *franz diffusion cell* agar mengetahui model pelepasan obat.

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tujuan

1. Mengetahui pengaruh proses liofilisasi dan penambahan lioprotektan sukrosa terhadap hasil efisiensi enkapsulasi, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial dari formula transetosom yang dihasilkan.
2. Mengetahui pengaruh proses liofilisasi dan penambahan lioprotektan sukrosa terhadap stabilitas formula transetosom yang dihasilkan dan berapa masa simpan dari formula transetosom tersebut.
3. Mengetahui pengaruh sistem penghantaran transetosom yang telah dilakukan liofilisasi dengan atau tanpa penambahan lioprotektan sukrosa

terhadap daya penetrasi dan menentukan model pelepasan dibandingkan dengan gel klindamisin non transetosom.

1.4 Manfaat

Manfaat penelitian ini dapat menjadi solusi dari masalah kestabilan transetosom klindamisin HCl sebagai obat jerawat terhadap *Propionibacterium acnes*, diharapkan dapat menjadi rujukan penelitian lanjut dalam pemanfaatan transetosom untuk memperbaiki penghantaram obat klindamisin HCl sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut oleh industri farmasi sebagai sediaan yang dipasarkan bermanfaat bagi masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahad, A., Aqil, M., Kohli, K., Sultana, Y., & Mujeeb, M. (2013), Enhanced transdermal delivery of an anti-hypertensive agent via nanoethosomes: Statistical optimization, characterization and pharmacokinetic assessment, *International Journal of Pharmaceutics*, **443**(1–2):26–38.
- Ahad, A., Raish, M., Al-Jenoobi, F. I., & Al-Mohizea, A. M. (2018). Sorbitane monostearate and cholesterol based niosomes for oral delivery of telmisartan. *Current drug delivery*, **15**(2): 260-266.
- Apriani, E. F., & Jati, M. (2023a). In Vitro Release Ability of Nanoparticles Poly-Lactic-Co-Glycolic-Acid (PLGA) Gel Containing Pegagan Leaves Ethanolic Extract (*Centella asiatica* L.). *Pharmacy & Pharmaceutical Sciences Journal/Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **10**(1): 104 – 110.
- Apriani, E. F., Septina, S., & Ahmadi, A. (2023b). Effect Of Stirring Speed And Stirring Time On Characterization Of Clindamycin Hcl Ethosomal And Ich Q1a (R2) Stability Test. *Farmacia*, **71**(5): 956-965
- 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): 75-80.
- Apriani, Elsa Fitria *et al.* 2018, Stability Testing Of Azelaic Acid Cream Based Ethosome, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **11**(5): 270-273.
- 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.
- Asmani, F., Abdullah, I., Khan, J., & Budiasih, S. 2015. Determination of permeation pathways of clindamycin phosphate into the skin. *American Journal of Pharmatech Research*, **5**(2): 257-267.
- Bajaj, K. J., Parab, B. S., & Shidhaye, S. S. (2021). Nano-transethosomes: A novel tool for drug delivery through skin. *Indian J. Pharm. Educ. Res*, **55**(1): 1-10
- Bjelošević, M., Pobirk, A. Z., Planinšek, O., & Grabnar, P. A. (2020). Excipients in freeze-dried biopharmaceuticals: Contributions toward formulation stability and lyophilisation cycle optimisation. *International journal of pharmaceutics*, **576**: 119029.

- Chen, G., Li, D., Jin, Y., Zhang, W., Teng, L., Bunt, C., & Wen, J. (2014). Deformable liposomes by reverse-phase evaporation method for an enhanced skin delivery of (+)-catechin. *Drug development and industrial pharmacy*, **40**(2): 260-265.
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., ... & Mozafari, M. R. (2018). Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*, **10**(2): 57.
- de Jesús Valle, M. J., Alves, A., Coutinho, P., Prata Ribeiro, M., Maderuelo, C., & Sánchez Navarro, A. (2021). Lyoprotective effects of mannitol and lactose compared to sucrose and trehalose: sildenafil citrate liposomes as a case study. *Pharmaceutics*, **13**(8): 1164.
- Dedić, M., Bečić, E., Imamović, B., & Žiga, N. (2018). Determination of clindamycin hydrochloride content in 1% clindamycin lotion. *Bull. Chem. Technol. Bosnia Herzeg*, **50**: 49-54.
- Deepika, P., & Reathore, K. S. (2021). Novel and most prominent carrier system transethosome for topical delivery. *Pharm. Reson*, **3**, 20-27.
- Ferrara, F., Benedusi, M., Sguizzato, M., Cortesi, R., Baldisserotto, A., Buzzi, R., ... & Esposito, E. (2022). Ethosomes and transethosomes as cutaneous delivery systems for quercetin: A preliminary study on melanoma cells. *Pharmaceutics*, **14**(5): 1038.
- Franzé, S., Selmin, F., Samaritani, E., Minghetti, P., & Cilurzo, F. (2018). Lyophilization of liposomal formulations: still necessary, still challenging. *Pharmaceutics*, **10**(3): 139.
- Gaidhani, K. A., Harwalkar, M., Bhambere, D., & Nirgude, P. S. (2015). Lyophilization/freeze drying—a review. *World journal of pharmaceutical research*, **4**(8): 516-543.
- Garg, V., Singh, H., Bhatia, A., Raza, K., Singh, S. K., Singh, B., & Beg, S. 2017, Systematic Development of Transethosomal Gel System of Piroxicam: Formulation Optimization, In Vitro Evaluation, and Ex Vivo Assessment. *AAPS PharmSciTech*, **18**(1):58–71.
- Guimarães, D., Noro, J., Silva, C., Cavaco-Paulo, A., & Nogueira, E. (2019). Protective effect of saccharides on freeze-dried liposomes encapsulating drugs. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, **7**: 424.
- Gupta, M., Prajapati, R. N., Irchhaiya, R., Singh, N., & Prajapati, S. K. (2017). Novel clindamycin loaded transfersomes formulation for effective management of acne. *World J. Pharm. Res*, **6**(6): 765-773.

- ICH. 2003, *Stability Testing Of New Drug Substances and Products*, European Medicines Agency.
- Iskandarsyah, Rahmi, A. D., & Pangesti, D. M. 2018, Comparison of the characteristics of transfersomes and protransfersomes containing azelaic acid, *Journal of Young Pharmacists*, **10(2)**: s11-s15.
- Jangle, R. D., & Thorat, B. N. (2013). Effect of freeze-thawing study on curcumin liposome for obtaining better freeze-dried product. *Drying Technology*, **31(9)**: 966-974.
- Jangle, R. D., & Thorat, B. N. (2013). Effect of freeze-thawing study on curcumin liposome for obtaining better freeze-dried product. *Drying Technology*, **31(9)**: 966-974.
- Jin, X., Imran, M., & Mohammed, Y. (2022). Topical Semisolid Products—Understanding the Impact of Metamorphosis on Skin Penetration and Physicochemical Properties. *Pharmaceutics*, **14(11)**: 2487.
- Kannan, V., Balabathula, P., Thoma, L. A., & Wood, G. C. (2015). Effect of sucrose as a lyoprotectant on the integrity of paclitaxel-loaded liposomes during lyophilization. *Journal of liposome research*, **25(4)**: 270-278.
- Kathe, N., Henriksen, B., & Chauhan, H. (2014). Physicochemical characterization techniques for solid lipid nanoparticles: principles and limitations. *Drug development and industrial pharmacy*, **40(12)**: 1565-1575.
- Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia: Vol. VI*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Indonesia.
- Khatib, I., Tang, P., Ruan, J., Cipolla, D., Dayton, F., Blanchard, J. D., & Chan, H. K. (2020). Formation of ciprofloxacin nanocrystals within liposomes by spray drying for controlled release via inhalation. *International Journal of Pharmaceutics*, **578**: 119045.
- Kulawik-Pióro, A., & Miastkowska, M. (2021). Polymeric gels and their application in the treatment of psoriasis vulgaris: a review. *International Journal of Molecular Sciences*, **22(10)**: 5124.
- Kumar, L., Verma, S., Kumar, S., Prasad, D. N., & Jain, A. K. (2017). Fatty acid vesicles acting as expanding horizon for transdermal delivery. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, **45(2)**: 251-260.
- 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. G., Tekade, R. K., Sharma, P. A., Darwhekar, G., Tyagi, A., Patel, R. P., & Jain, D. K. (2012). Ethosomes and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of clotrimazole: a comparative assessment. *Saudi pharmaceutical journal*, **20**(2): 161-170.
- Maulana, M. A. (2023). *Optimasi dan karakterisasi formula sediaan transetosom klindamisin hcl dengan variasi konsentrasi etanol 96% dan tween 80*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan.
- Medveczky, Z. V., Kocsis, D., Naszlady, B. M., Fonagy, K. dan Erdo, F. 2021. Skin on a Chip Technology for Testing Transdermal Drug Delivery Starting Points and Recennt Developments. *Pharmaceutics*. **13**(11): 1852-1860.
- Mifsud, M., Vella Szijj, J., Ferrito, V., Serracino-Inglott, A., Azzopardi, L. M., Sammut Bartolo, N., ... & Sammut, C. (2014). A simple HPLC-UV method for the determination of clindamycin in human plasma. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **6**(1): 696-704.
- Mita, S. R., Abdassah, M., Supratman, U., Shiono, Y., Rahayu, D., Sopyan, I., & Wilar, G. (2022). Nanoparticulate system for the transdermal delivery of catechin as an antihypercholesterol: in vitro and in vivo evaluations. *Pharmaceutics*, **15**(9): 1142.
- Ong, H. X., Benaouda, F., Traini, D., Cipolla, D., Gonda, I., Bebawy, M., Forbes, B., & Young, P. M. (2014). In vitro and ex vivo methods predict the enhanced lung residence time of liposomal ciprofloxacin formulations for nebulisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **86**(1): 83-89.
- Pardeshi, S. R., Deshmukh, N. S., Telange, D. R., Nangare, S. N., Sonar, Y. Y., Lakade, S. H., ... & More, M. P. 2023, Process development and quality attributes for the freeze-drying process in pharmaceuticals, biopharmaceuticals and nanomedicine delivery: a state-of-the-art review, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **9**(1): 99.
- 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**(1).
- Powale, S., Chandel, V. K., & Asati, S. (2022). Preparation and Characterization of Ethosomes for Topical Delivery of Clindamycin. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **12**(1): 109-113.
- Rathod, H. J., & Mehta, D. P. (2015). A review on pharmaceutical gel. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1**(1): 33-47.

- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients sixth edition*. UK: Pharmaceutical Press.
- Salamanca, C. H., Ocampo, A. B., Lasso, J. C., Camacho, N. dan Yarce, C. J. 2018. Franz Diffusion Cell Approach for Pre-Formulation Characterisation of Ketoprofen Semi-Solid Dosage Forms. *Pharmaceutics*. **10 (148)**: 1-10.
- Sari, A. L. (2022). *Optimasi Sediaan Gel Etosom Klindamisin HCl sebagai Anti Jerawat dan Uji Aktivitas Antibakteri secara In Vitro terhadap Bakteri Propionibacterium acnes*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan.
- Shah, R. M., Malherbe, F., Eldridge, D., Palombo, E. A., & Harding, I. H. (2014). Physicochemical characterization of solid lipid nanoparticles (SLNs) prepared by a novel microemulsion technique. *Journal of colloid and interface science*, **428**: 286-294.
- Singh, A., Neupane, Y. R., Shafi, S., Mangla, B., & Kohli, K. 2020, PEGylated liposomes as an emerging therapeutic platform for oral nanomedicine in cancer therapy: In vitro and in vivo assessment, *Journal of Molecular Liquids*, **303**: 112649.
- 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)**.
- Sudhakar, K., Fuloria, S., Subramaniyan, V., Sathasivam, K. V., Azad, A. K., Swain, S. S., ... & Fuloria, N. K. (2021). Ultraflexible liposome nanocargo as a dermal and transdermal drug delivery system. *Nanomaterials*, **11(10)**.
- Suhail, M., Wu, P. C., & Minhas, M. U. (2020). Using carbomer-based hydrogels for control the release rate of diclofenac sodium: Preparation and in vitro evaluation. *Pharmaceutics*, **13(11)**.
- Sundar, V. D., Divya, P., & Dhanaraju, M. D. (2020). Design development and characterisation of tramadol hydrochloride loaded transethosomal gel formulation for effective pain management. *Indian J. Pharm. Educ. Res*, **54(2)**: 88-97.
- Susa, F., Bucca, G., Limongi, T., Cauda, V., & Pisano, R. (2021). Enhancing the preservation of liposomes: The role of cryoprotectants, lipid formulations and freezing approaches. *Cryobiology*, **98**: 46-56.
- Telange, D. R., Sohail, N. K., Hemke, A. T., Kharkar, P. S., & Pethe, A. M. (2021). Phospholipid complex-loaded self-assembled phytosomal soft nanoparticles: evidence of enhanced solubility, dissolution rate, ex vivo permeability, oral bioavailability, and antioxidant potential of

- mangiferin. *Drug Delivery and Translational Research*, **11**: 1056-1083.
- Varia, U., Joshi, D., Jadeja, M., Katariya, H., Detholia, K., & Soni, V. (2022). Development and evaluation of ultradeformable vesicles loaded transdermal film of boswellic acid. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **8(1)**: 1-16.
- Venugopal, V., Goh, R., Ping, T. Y., & Jin, T. J. 2016, Formulation development and characterization of tea tree oil loaded ethosomes, *Indonesian Journal of Pharmacy*, **27(1)**: 44-52.
- Vergara, D., & Shene, C. (2019). Encapsulation of lactoferrin into rapeseed phospholipids based liposomes: Optimization and physicochemical characterization. *Journal of Food Engineering*, **262**: 29-38.
- Wang, Y., & Grainger, D. W. (2019). Lyophilized liposome-based parenteral drug development: Reviewing complex product design strategies and current regulatory environments. *Advanced drug delivery reviews*, **151**: 56-71.
- 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)**.
- Yang, S., Liu, C., Liu, W., Yu, H., Zheng, H., Zhou, W., & Hu, Y. (2013). Preparation and characterization of nanoliposomes entrapping medium-chain fatty acids and vitamin C by lyophilization. *International journal of molecular sciences*, **14(10)**: 19763-19773
- Yin, F., Guo, S., Gan, Y., & Zhang, X. (2014). Preparation of redispersible liposomal dry powder using an ultrasonic spray freeze-drying technique for transdermal delivery of human epithelial growth factor. *International journal of nanomedicine*: 1665-1676.
- Yu, J. Y., Chuesiang, P., Shin, G. H., & Park, H. J. (2021). Post-processing techniques for the improvement of liposome stability. *Pharmaceutics*, **13(7)**.