

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI ETOSOM BINER
KLINDAMISIN HCL DENGAN VARIASI ETANOL DAN
PROPILEN GLIKOL**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

(S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA



OLEH :

NAFISAH NURCAHYANI

08061381924096

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Skripsi : Optimasi dan Karakterisasi Etosom Biner Klindamisin HCl dengan Variasi Etanol dan Propilen Glikol
Nama : Nafisah Nurcahyani
NIM : 08061381924096
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 28 Desember 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 11 Januari 2023

Pembimbing :

1. **Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.**
NIP. 199204142019032031

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

2. **Adik Ahmadi, S.Farm, M.Si., Apt.**
NIP. 199003232019031017

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

Pembahas :

1. **Drs. Sadakata Sinulingga, M. Kes., Apt.**
NIP. 199204142019032031

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

2. **Vitri Agustiarini, M. Farm., Apt.**
NIP. 199003232019031017

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

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI


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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi dan Karakterisasi Etosom Biner Klindamisin HCl dengan Variasi Etanol dan Propilen Glikol
Nama : Nafisah Nurcahyani
NIM : 08061381924096
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Januari 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 24 Januari 2023

Ketua :

1. **Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.**
NIP. 199204142019032031


(.....)

Anggota :

1. **Adik Ahmadi, S.Farm, M.Si., Apt.**
NIP. 199003232019031017


(.....)

2. **Drs. Sadakata Sinulingga, M. Kes., Apt.**
NIP. 199204142019032031



(.....)

3. **Vitri Agustiarini, M. Farm., Apt.**
NIP. 199003232019031017


(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI


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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Nafisah Nurcahyani

NIM : 08061381924096

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. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 27 Januari 2023

Penulis,

A handwritten signature in blue ink is written over a red and white revenue stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'REPUBLIK INDONESIA', '1000', and 'METERAI TEMBEL'. A unique identification number '48203AK0226071468' is printed at the bottom of the stamp.

Nafisah Nurcahyani

NIM 08061381924096

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

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

Nama Mahasiswa : Nafisah Nurcahyani
NIM : 08061381924096
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 “Optimasi dan Karakterisasi Etosom Biner Klindamisin HCl dengan Variasi Etanol dan Propilen Glikol” 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.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 27 Januari 2023

Penulis,



Nafisah Nurcahyani

NIM 08061381924096

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

هُوَ الَّذِي جَعَلَ لَكُمْ الْأَرْضَ ذُلُولًا فَامْشُوا فِي مَنَاكِبِهَا وَكُلُوا مِنْ رِزْقِهِ وَإِلَيْهِ النُّشُورُ

Dialah yang menjadikan bumi untuk kamu yang mudah dijelajahi, maka jelajahlah di segala penjurunya dan makanlah sebagian dari rezeki-Nya. Dan hanya kepada-Nya-lah kamu (kembali setelah) dibangkitkan. (QS. Al-Mulk 67: Ayat 15)

حَسْبُنَا اللَّهُ وَنِعْمَ الْوَكِيلُ نِعْمَ الْمَوْلَى وَنِعْمَ النَّصِيرُ

“Cukuplah bagi kami Allah sebagai penolong dan Dia adalah sebaik-baik pelindung”.

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, keluarga, almamater, dan semua orang yang selalu memberikan doa, dukungan serta semangat.

Motto :

Terus Belajar dan Berusaha untuk Menjalani Hidup

Jika kau menungguku untuk menyerah, kau akan menungguku selamanya.

(Uzumaki Naruto)

This is life before you know who you're gonna be (Taylor Swift)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi dan Karakterisasi Etosom Biner Klindamisin HCl dengan Variasi Etanol dan Propilen Glikol”. Penyusunan skripsi ini dilakukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam 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 SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW atas berkat rahmat, izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Keluarga yaitu Ayah (Hardjuna), Ibu (Shanti Dewi Anggraini), serta saudara (Muharram Dwi Rahman) yang selalu mendoakan, memberi nasihat dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan ini.
3. Keluarga besar Alm. Hariman Mansyur dan keluarga besar Alm. Firdaus MZ atas doa, bantuan, dan dukungannya selama masa perkuliahan.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto,

- M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
5. Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt. dan Bapak Adik Ahmadi, S.Farm, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah membimbing, memberikan semangat, doa, dan masukan dalam menyelesaikan penelitian ini.
 6. Bapak Drs. Sadakata Sinulingga, M. Kes., Apt. dan Ibu Vitri Agustiarini, M. Farm., Apt. selaku dosen pembahas atas ilmu, saran, dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
 7. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan, nasihat, ilmu, saran, dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan.
 8. 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 Dr. 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.; dan Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt., dan Ibu Viva Starlista, M.Sci, Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
 9. Seluruh staf (Kak Ria, Kak Adi, dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Winta LDB) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi dan penelitian tanpa hambatan.

10. Tim tugas akhirku Sherli Septina, Anggita Dhea Puspita, dan Agrian Rafif Raditya yang sudah berjuang bersama dalam penelitian hingga sidang sarjana.
11. Sahabat seperjuangan perkuliahanku Sherli, Anggi, Amira, Idel, dan Hukma yang selalu menemaniku dari zaman maba hingga semester akhir di perkuliahan ini.
12. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2019 terima kasih untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati selama perkuliahan ini.
13. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, dan 2021, dan 2022 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 Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 27 Januari 2023

Penulis,



Nafisah Nurcahyani

NIM 08061381924096

Optimization and Characterization of Clindamycin HCl Binary Etosome with Ethanol and Propylene Glycol Variations

Nafisah Nurcahyani
08061381924096

ABSTRACT

Clindamycin HCl has topical formulation problems that cause drug penetration into the skin to be less than optimal in dealing with acne-causing bacteria. Clindamycin HCl is used topically at a level of 1% but on average only 4% to 5% of clindamycin is absorbed into the skin so repeated use is required to achieve its effect. Clindamycin HCl binary ethosomes can deliver drugs by interacting with skin lipids so that they can penetrate the stratum corneum and reach targets in the pilosebaceous glands. The binary ethosomal formula for clindamycin HCl was optimized for various concentrations of ethanol and propylene glycol to obtain the optimum formula with the best characterization. Stability test based on ICH Q1A(R2) standard and *Asean Guideline for Stability Study* were carried out to determine the stability and shelf life of binary ethosomes. The concentrations of ethanol and propylene glycol and their interactions have significant effect on adsorption efficiency, particle size, polycispersity index, and zeta potential. The optimum formula for clindamycin HCL binary ethosomes was obtained in a combination of 30.470% ethanol and 14.530% propylene glycol based on simplex lattice design analysis. The optimum formula for clindamycin HCl binary ethosomes on the 60th day changed color to slightly yellow at $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$ and having a shelf life of 30,438 days at conditions at $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$.

Keywords : Clindamycin HCl, Binary Etosome, Optimization, Simplex Lattice Design

Optimasi dan Karakterisasi Etosom Biner Klindamisin HCl dengan Variasi Etanol dan Propilen Glikol

Nafisah Nurcahyani
08061381924096

ABSTRAK

Klindamisin HCl memiliki masalah formulasi secara topikal yang menyebabkan penetrasi obat ke dalam kulit kurang optimal dalam mengatasi bakteri penyebab jerawat. Klindamisin HCl yang digunakan secara topikal dengan kadar 1% tetapi rata-rata hanya 4% sampai 5% klindamisin yang diserap ke dalam kulit sehingga diperlukan penggunaan berulang untuk mencapai efeknya. Etosom biner klindamisin HCl dapat menghantarkan obat dengan cara berinteraksi dengan lipid kulit sehingga dapat menembus stratum korneum dan mencapai target di kelenjar pilosebacea. Formula etosom biner klindamisin HCl dilakukan optimasi variasi konsentrasi etanol dan propilen glikol untuk mendapat formula optimum dengan karakterisasi terbaik. Uji stabilitas standar ICH Q1A(R2) dan *Asean Guideline for Stability Study* dilakukan untuk menentukan stabilitas dan masa simpan etosom biner. Konsentrasi etanol dan propilen glikol serta interaksi keduanya memberikan pengaruh yang signifikan terhadap efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta. Formula optimum etosom biner klindamisin HCl diperoleh pada kombinasi etanol sebesar 30,470% dan propilen glikol sebesar 14,530% berdasarkan analisis *simplex lattice design*. Formula optimum etosom biner klindamisin HCl pada hari ke-60 mengalami perubahan warna menjadi sedikit kuning pada kondisi $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$ dan memiliki masa simpan selama 30,438 hari pada suhu $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$.

Kata kunci : Klindamisin HCl, Etosom Biner, Optimasi, Simplex Lattice Design

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
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	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Klindamisin HCl	5
2.1.1 Farmakologi Klindamisin.....	6
2.2 Kulit	7
2.2.1 Anatomi Kulit.....	7
2.2.2 Jalur Penetrasi Kulit	9
2.3 Jerawat	11
2.4 Etosom	12
2.4.1 Bahan Pembentuk Etosom.....	12
2.4.2 Klasifikasi Etosom.....	13
2.5 Metode Pembuatan Etosom	14
2.6 Karakterisasi Etosom	16
2.6.1 Efisiensi Penjerapan	16
2.6.2 Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Potensial Zeta	17

2.7	<i>Simplex Lattice Design</i>	18
2.8	Penelitian Terkait	19
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		19
3.1	Waktu dan Tempat penelitian	19
3.2	Alat dan Bahan.....	19
3.2.1	Alat	19
3.2.2	Bahan.....	20
3.3	Penentuan Formulasi Etosom-Klindamisin HCl.....	20
3.4	Pembuatan Etosom-Klindamisin HCl.....	21
3.4.1	Preparasi Lapis Tipis	21
3.4.2	Preparasi Hidrasi Lapis Tipis	21
3.4.3	Pengecilan Ukuran Partikel.....	22
3.5	Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl.....	22
3.5.1	Uji Efisiensi Penjerapan	22
3.5.2	Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Potensial Zeta .	24
3.6	Penentuan Formula Optimum	24
3.7	Uji Stabilitas Formula Optimum.....	25
3.8	Analisis Data	25
3.9	Alur Penelitian	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		27
4.1	Etosom Biner Klindamisin HCl.....	27
4.2	Hasil Karakterisasi Etosom Biner Klindamisin HCl	29
4.2.1	Efisiensi Penjerapan	30
4.2.2	Ukuran Partikel.....	36
4.2.3	Indeks Polidispersitas	42
4.2.4	Potensial Zeta	47
4.3	Penentuan Formula Optimum Etosom Klindamisin HCl	52
4.4	Stabilitas Formula Optimum.....	53
BAB V PENUTUP.....		60
5.1	Kesimpulan	60
5.2	Saran	60
DAFTAR PUSTAKA		62
LAMPIRAN.....		67

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur klindamisin HCl (Farmakope Indonesia VI, 2020)	5
2. Struktur kulit (Nandure <i>et al.</i> , 2013)	8
3. Jalur permeasi kulit (Dabrowska <i>et al.</i> , 2018).....	10
4. Sistem etosom (Abdulbaqi <i>et al.</i> , 2016, telah diolah kembali).....	14
5. Pembuatan suspensi etosom klindamisin HCl (Kammari <i>et al.</i> , 2017, telah diolah kembali)	22
6. Suspensi etosom klindamisin HCl.....	27
7. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> dan (b) Kurva <i>Predicted vs Actual</i> Efisiensi penjerapan etosom klindamisin HCl.....	32
8. Kurva <i>Two Component Mix</i> Efisiensi penjerapan	35
9. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> dan (b) Kurva <i>Predicted vs Actual</i> Ukuran partikel etosom klindamisin HCl	38
10. Kurva <i>Two Component Mix</i> Ukuran partikel.....	40
11. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> dan (b) Kurva <i>Predicted vs Actual</i> Indeks polidispersitas etosom klindamisin HCl	43
12. Kurva <i>Two Component Mix</i> Indeks polidispersitas	46
13. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> dan (b) Kurva <i>Predicted vs Actual</i> Potensial zeta etosom klindamisin HCl	48
14. Kurva <i>Two Component Mix</i> Potensial zeta.....	51
15. Grafik perubahan pH etosom klindamisin HCl	56
16. Grafik perubahan EE etosom klindamisin HCl	57

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Formulasi etosom klindamisin HCl.....	21
2. Hasil karakteristik formula etosom klindamisin HCl	30
3. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap efisiensi penyerapan etosom klindamisin HCl.....	32
4. Persamaan regresi efisiensi penyerapan	32
5. Analisa data efisiensi penyerapan formula etosom klindamisin HCl.....	33
6. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap ukuran partikel etosom klindamisin HCl.....	38
7. Persamaan regresi ukuran partikel.....	38
8. Analisa data ukuran partikel formula etosom klindamisin HCl	39
9. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap indeks polidispersitas etosom klindamisin HCl.....	43
10. Persamaan regresi indeks polidispersitas.....	44
11. Analisa data indeks polidispersitas formula etosom klindamisin HCl	44
12. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap potensial zeta etosom klindamisin HCl.....	49
13. Persamaan regresi potensial zeta	49
14. Analisa data potensial zeta formula etosom klindamisin HCl.....	49
15. Kriteria optimasi formula etosom biner klindamisin HCl	52
16. Perubahan pH etosom klindamisin HCl	55
17. Penurunan efisiensi penyerapan etosom klindamisin HCl	56

18. Hasil analisis Pos Hoc Duncan penurunan efisiensi penjerapan	57
19. Kinetika laju pelepasan etosom klindamisin HCl.....	58
20. Konstanta kinetik dan waktu simpan etosom klindamisin HCl.....	58
21. Hasil ekstrapolasi dari persamaan Arrhenius ke suhu 5°C	59

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan Bahan.....	67
2. Penentuan Kurva Kalibrasi Klindamisin HCl.....	68
3. Perhitungan Efisiensi Penjerapan Etosom Klindamisin HCl.....	70
4. Hasil Karakterisasi Formula Etosom Biner Klindamisin HCl.....	71
5. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Potensial Zeta Etosom Klindamisin HCl	72
6. Formula Optimum Etosom Biner Klindamisin HCl.....	82
7. Hasil Uji Stabilitas Standar ICH Q1A(R2) dan <i>Asean Guildline for Stability Study</i>	83
8. Analisis Statistika Efisiensi Penjerapan Stabilitas Standar ICH Q1A(R2) dan <i>Asean Guildline for Stability Study</i>	86
9. Penentuan Model Pelepasan dan Perhitungan Waktu Simpan Etosom Biner Klindamisin HCl.....	88

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Klindamisin HCl di pasaran banyak diberikan secara topikal dalam sediaan semisolid untuk mengatasi jerawat akibat *Propionibacterium acnes*. Klindamisin HCl secara topikal diberikan dalam kadar 1% tetapi rata-rata hanya 4% sampai 5% yang diserap ke dalam kulit sehingga diperlukan penggunaan berulang untuk mencapai target secara optimal (Goldstein *et al.*, 1982). Klindamisin memiliki masalah dalam formula topikal yaitu sifat hidrofilik klindamisin yang tidak cocok untuk penetrasi kulit dan akumulasi dalam struktur pilosebacea sebagai lingkungan lipofilik (Pavlovic *et al.*, 2022).

Masalah formulasi topikal klindamisin HCl dapat diatasi dengan pengembangan sistem penghantaran berukuran nano seperti etosom. Etosom sebagai perkembangan dari nanovesikel liposom dapat meningkatkan penghantaran obat ke dalam kulit menembus stratum korneum (Zhang *et al.*, 2012). Etosom merupakan vesikel lipid lunak yang mengandung fosfolipid, alkohol dalam konsentrasi tinggi dalam kadar 20-45%, dan air (Zahid *et al.*, 2018). Etosom dengan penggunaan konsentrasi etanol tinggi atau lebih dari 45% memungkinkan membran vesikel bocor sehingga didapat efisiensi penyerapan yang rendah (Zhang *et al.*, 2012). Oleh karena itu, etosom klasik dibuat menjadi etosom biner.

Etosom biner mengandung etanol dan propilen glikol bukan fase etanol tunggal sehingga dapat menembus ke dalam lapisan kulit dan meningkatkan jumlah

obat di kulit (Zhou *et al.*, 2010). Propilen glikol sebagai peningkat penetrasi digunakan dalam konsentrasi 5-20%. Propilen glikol meningkatkan kelarutan zat aktif sehingga dapat meningkatkan efisiensi penyerapan (Mishra *et al.*, 2018). Konsentrasi etanol dan propilen glikol dapat mempengaruhi karakterisasi etosom seperti ukuran partikel, potensial zeta, efisiensi penyerapan, dan stabilitas etosom.

Penelitian Mishra *et al.* (2010) menyatakan etosom dengan penggunaan etanol sebesar 10-30% dan propilen glikol sebesar 20% memberikan efisiensi penyerapan semakin tinggi hingga 80% dan ukuran partikel semakin kecil sebesar 205 nm. Etosom dengan efisiensi penyerapan yang semakin tinggi menunjukkan semakin banyak zat aktif yang terjerap dalam etosom sehingga dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Ukuran partikel dan indeks polidispersitas yang semakin kecil menunjukkan ukuran partikel yang semakin kecil dan seragam akan meningkatkan penghantaran zat aktif ke dalam kulit.

Penelitian Apriani *et al.* (2019) membuktikan krim etosom asam azelat yang memiliki efisiensi penyerapan 94,48% dengan ukuran partikel 179 nm dan indeks polidispersitas 0,665 serta potensial zeta -34,87 mV menunjukkan efektivitas yang lebih baik daripada sediaan semisolid di pasaran. Potensial zeta yang semakin mendekati lebih dari +30 mV atau kurang dari -30 mV menunjukkan jarak antar partikel yang semakin jauh akan meningkatkan kestabilan dari etosom. Penggunaan etanol dan propilen glikol harus dioptimasi untuk mendapat karakterisasi yang baik.

Berdasarkan teori bahwa kombinasi etanol dan propilen glikol dalam formulasi etosom biner klindamisin HCl dapat memberikan karakterisasi yang baik, maka dilakukan penelitian optimasi dan karakterisasi etosom biner klindamisin HCl

dengan variasi konsentrasi etanol dan propilenglikol. Konsentrasi etanol yang digunakan sebesar 22,5% sampai 40% mengacu pada penelitian Febriani (2022) sedangkan propilen glikol sebesar 5 sampai 22,5% memodifikasi penelitian Barupal *et al.* (2020) dengan persentase total sebesar 45% sehingga didapat 5 formula melalui *simplex lattice design*. Formulasi etosom dilakukan karakterisasi untuk mendapat formula optimum kemudian dilakukan uji stabilitas ICH Q1A(R2) dan *Asean Guideline*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan teori bahwa formulasi etosom biner klindamisin HCl menggunakan etanol dan propilen glikol dapat meningkatkan penetrasi klindamisin ke dalam kulit, maka dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi etanol dan propilenglikol terhadap efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta etosom biner klindamisin HCl?
2. Berapa perbandingan konsentrasi etanol dan propilen glikol untuk mendapat formula optimum etosom biner klindamisin HCl?
3. Bagaimana stabilitas etosom biner klindamisin HCl dari formula optimum?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah yang telah ditulis, maka tujuan dalam penelitian ini adalah:

1. Menentukan pengaruh konsentrasi etanol dan propilenglikol terhadap efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta etosom klindamisin HCl.
2. Menentukan perbandingan konsentrasi optimum dari etanol dan propilen glikol untuk mendapat formula optimum etosom biner klindamisin HCl.
3. Menguji stabilitas etosom klindamisin HCl dari formula optimum.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dilakukannya penelitian ini adalah sebagai sumber informasi mengenai pengaruh variasi konsentrasi etanol dan propilen glikol terhadap karakterisasi etosom. Penelitian ini juga dapat menjadi alternatif pengobatan jerawat dari masalah formulasi topikal klindamisin HCl. Formula optimum etosom klindamisin HCl dapat menjadi rujukan dalam pengembangan sediaan nanopartikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulbaqi, I. M., Darwis, Y., Karim, N. A., Khan, Assi, R. A., Khan, A. A. 2016, Ethosomal Nanocarriers: The Impact Of Constituents And Formulation Techniques On Ethosomal Properties, In Vivo Studies, And Clinical Trials, *International Journal of Nanomedicine*, **11** : 2279–2304.
- Ali, S. M., and Yosipovitch, G. 2013, Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care, *Acta Derm Venereol*, 93: 261–267.
- Amelia, L., Jufri, M., & Mun'im, A. 2016, Characterization and Safety of NothopanaxscutellariumEthyl Acetate Fraction Gel Ethosome, *International Journal of PharmTech Research*, **9(12)** : 432-439.
- Apriani, Elsa Fitria. 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, Depok.
- Apriani, E. F., Rosana, Y., and 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.
- Ascenso, A., Raposo, S., Batista, C., et al. 2015, Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes, *Int J Nanomedicine*, **10** : 5837–5851.
- Barupal, A. K., Vandana, G. & Suman R. 2010, Preparation And Characterization of Ethosomes for Topical delivery of Aceclofenac, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **72(5)** : 582-586.
- Bellefroid, C., Lechanteur, A., Evrard, B., Mottet, D., Debacq-Chainiaux, F., & Piel, G. 2019, In vitro skin penetration enhancement techniques: a combined approach of ethosomes and microneedles, *International Journal of Pharmaceutics*, 118793.
- Bhate, K. and Williams, H.C. 2013, Epidemiology of Acne Vulgaris, *Br. J. Dermatol.*, **168(3)**:474-485.
- Bragagni, M., Mennini, N., Maestrelli, F., Cirri, M., Mura, P. 2012, Comparative study of liposomes, transfersomes and ethosomes as carriers for improving topical delivery of celecoxib, *Drug Deliv*, **19(7)** : 354–361.
- Dabrowska, A. K., Spano, F., Derler, S., Adlhart, C., Spencer, N. D., Rossi, R. M. 2018, The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors, *Skin Res Technol*, **24**:165–174.
- Dave, V., & Pareek, A.S.P. 2012, Ethosome: A Novel Approach of Transdermal Drug Delivery System, *Int. J. Adv. Res. Pharm. & Bio Sci.*, **1(4)**:439-452.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia Ed IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Desai, P., Patlolla, R.R., & Singh, M. 2010, Interaction of nanoparticles and cell penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery, *Mol Membr Biol*, **27** : 247-259.
- Fadli A., Mohammad, Nizam A.G., Ibrahim, A., Kavitha, M., Jiyauddin, K., Samer, A.D., Eddy, Y. 2015, Determination of permeation pathways of clindamycin

- phosphate into the skin, *American Journal of Pharmtech Research*, **5(2)**:258-267.
- Fan, C., Li, X., Zhou, Y., Zhao, Y., Ma, S., Li, W., Liu, Y., and Li, G. 2013, Enhanced Topical Delivery of Tetrandrine by Ethosomes for Treatment of Arthritis, *BioMed Research International*, 1-13.
- Fathalla, D., Youssef, E. M. K. and Soliman, G. M. 2020, Liposomal and Ethosomal Gels for the Topical Delivery of Anthralin: Preparation, Comparative Evaluation and Clinical Assessment in Psoriatic Patients, *Pharmaceutics*, **12** : 446.
- Febriani, Mariska. 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, Indonesia.
- Fitrya, F., Fithri, N. A., Amriani, A., Haryati, A., & Wijaya, D. P. 2021, Preparation and Characterization of Petai Pods Extract (*Parkia speciosa* Hassk.) Loaded Ethosomes, *Science and Technology Indonesia*, **6(1)**, 19–24.
- Flynn, G.L., Banker, G. & Rhodes, C. 2002, Cutaneous and transdermal delivery-processes and systems of delivery, In Banker GS, Rhodes CT, Eds, *Modern Pharmaceutics*, 4th ed, 293-364.
- Friedlander, S.F., Eichenfield, L.F., Fowler, J.F. Jr., Fried, R.G., Levy, M.L., Webster, G.F. 2010, Acne Epidemiology And Pathophysiology, *Semin Cutan Med Surg.*, **29**:2-4.
- Gaur, P. K., Purohit, S., Kumar, Y., Mishra, S., Bhandari, A. 2014, Development And Characterization Of Stable Nanovesicular Carrier For Drug Delivery, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **42**:296–301.
- Goldstein, J. A., Barza, M., Kane, A., Feingold, D. S., Pochi, P. E. 1982, Systemic absorption of clindamycin hydrochloride after topical application, *J Am Acad of Dermatol*, **7(2)**: 208–214.
- Gregor, C., Mazgareanu, S., and Rother, M. 2008, Preclinical characterisation of NSAIDs in ultradeformable carriers or conventional topical gels, *Int J Pharm*, **360(1-2)** : 29-39.
- Gupta, R. B., & Kompella, U. B. 2006, *Nanoparticle technology for drug delivery*, Taylor & Francis, New York.
- Jain, S., Patel, N., Madan, P., Lin, S. 2015, Quality by design approach for formulation, evaluation and statistical optimization of diclofenac-loaded ethosomes via transdermal route, *Pharm Dev Technol*, **20(4)**: 473–489.
- Jyothi, A., Sowjanya, A.S., Nama, S., Karuna, B., Chandu Babu Rao, C.B. 2013, Ethosomes: A Novel Drug Carrier For Transdermal Drug Delivery, *International Journal of Innovative Drug Discovery*, **3**: 39-44.
- Kanitakis, J. 2002, Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin, *European Journal of Dermatology*, **12(4)** : 390-401.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014, *Farmakope Indonesia Ed V*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020, *Farmakope Indonesia Ed VI*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.

- Keshani, S., A.L. Chuah, M.M. Nourouzi, A.R. Russly, B. Jamilah. 2010, Optimization of Concentration Process on Pomelo Fruit Juice Using Simplex Lattice Design, *International Food Research Journal*, **17** : 733-742.
- Kitson, N. & Thewalt, J.L. 2000, Hypothesis: the epidermal permeability barrier is a porous medium, *Acta Derm-Venereol*, **208** : 12-15.
- Kolarsick, Paul A. J., Kolarsick, Maria A., Goodwin, C. 2011, Anatomy and Physiology of the Skin, *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, **3(4)**: 203-213.
- Lamsal, R., A. Geethalakshmi, and S. Gubbala. 2015, Formulation And Evaluation Of Gliclazide Ethosomes As A Novel Drug Carrier, *Int J Pharm Sci Res*, **6(5)**: 2072-2080.
- Li, G., Fan, Y., & Fan, C. 2012, Tacrolimus-Loaded Ethosomes: Physicochemical Characterization and In Vivo Evaluation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **82(1)**:49-57.
- Lin, Hongmei; Lin, Longfei; Sun, Mingyi; Liu, Jia; Wu, Qing. 2020, Topical Delivery of Four Neuroprotective Ingredients by Ethosome-Gel: Synergistic Combination for Treatment of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy, *International Journal of Nanomedicine*, **15**, 3251–3266.
- Maheshwari, R.G., Tekade, R.K., Sharma, P.A., et al. 2012, Ethosomes and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of clotrimazole: a comparative assessment, *Saudi Pharm J.*, **20(2)** : 161–170.
- Maurya, S. D., Prajapati, S. K., Gupta, A. K., Saxena, G. K. and Dhakar, R. C. 2010, Formulation Development and Evaluation of Ethosome of Stavudine, *Indian J.Pharm. Educ. Res.*, **44(1)**:102-108.
- Mccarley, K.D. & Bunge, A.L. 2001, Pharmacokinetic models of dermal absorption, *J Pharm Sci-U.S.*, **90** : 1699-1719.
- Mishra, D., Mishra, P.K., Dubey, V., Nahar, M., Dabadghao, S., Jain, N.K. 2008, Systemic and mucosal immune response induced by transcutaneous immunization using hepatitis B surface antigen-loaded modified liposomes, *Eur J Pharm Sci*, **33(4–5)** : 424–433.
- Mishra, Rakhi, Shradha S., Vivek J., Prabhat Kumar J. 2018, Formulation And Evaluation Of Gel Containing Ethosomes Entrapped With Tretinoin, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **8(5-s)** :315-321.
- Miyanda, P. M. and Prakash G. S. 2021, Formulation and characterization of Neomycin Sulfate Loaded Ethosomes for Transdermal Delivery, *J Pharm Drug Res*, **4(1)**: 462-469.
- Montgomery, D.C. 2017, *Design and Analysis of Experiments*, 9th Edition, John Wiley & Sons Inc., United States.
- Mustofa, R.R. and Iskandarsyah, 2018, Preparation And Characterization Of Anti-Acne Ethosomes Using Cold And Thin-Layer Hydration Methods, *Int J App Pharm*, **10**: 339-342.
- Nandure, H.P, Puranik, P., Giram, P., Lone, V. 2013, Ethosome: A Novel Drug Carrier, *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, **2**: 18-30.

- Nayak, D. and Tippavajhala, V. K. 2021, A Comprehensive Review on Preparation, Evaluation and Applications of Deformable Liposomes, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 20 (1): 186-205.
- Opatha, S. A. T., Titapiwatanakun, V. and Chutoprapat, R. 2020, Transfersomes: A Promising Nanoencapsulation Technique for Transdermal Drug Delivery, *Pharmaceutics*, **12** : 855.
- Paiva, Santos A.C., Silva A.L., Guerra C., Peixoto D., Pereira-Silva M., Zeinali M., Mascarenhas-Melo F., Castro R., Veiga F. 2021, Ethosomes as Nanocarriers for the Development of Skin Delivery Formulations, *Pharm Res.*, 38(6): 947-970.
- Paliwal, S., Amita T., Jaiprakash S., Vivek D., Swapnil S., Renubala Y., Saraswati P., Kanika V. and Kajal Tak. 2019, Flurbiprofen loaded ethosomes - transdermal delivery of anti-inflammatory effect in rat model, *Lipids in Health and Disease*, 18:133.
- Paolino, D., Lucania, G., Mardente, D., Alhaique, F., Fresta, M. 2005, Ethosomes for skin delivery of ammonium glycyrrhizinate: in vitro percutaneous permeation through human skin and in vivo anti-inflammatory activity on human volunteers, *J Control Release*, **106(1-2)** : 99-110.
- Park, S., Lee, H., & Gu, H. 2014, Enhanced skin delivery and characterization of rutin-loaded ethosomes, *Korean J Chem Eng.*, **31(3)** : 485-489.
- Parnami, N., Garg, T., Rath, G., Goyal, A.K. 2013, Development and characterization of nanocarriers for topical treatment of psoriasis by using combination therapy, *Artif Cells Nanomed Biotechnol.*
- Pavlovic, N., Bogicevic, I.A., Zaklan, D., Danic, M., Golocorbin-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)**.
- Powale, S., Chandel, V. K., & Asati, S. 2022, Preparation and Characterization of Ethosomes for Topical Delivery of Clindamycin, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **12(1)**:109-113.
- Pratiwi, G., Susanti, S. and Shiyan, S. 2021, Application of Factorial Design for Optimization of PVC-HPMC Polymers in Matrix Film Ibuprofen Patch-Transdermal Drug Delivery System, *Indonesian. J. Chemom. Pharm. Anal.*, 1(1): 11-21.
- Prow, T.W., Grice, J.E., Lin, L.L., et al. 2011, Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery, *Adv Drug Deliver Rev.*, **63** : 470-491.
- Puri, R. & Jain, S. 2012, Ethogel topical formulation for increasing the local bioavailability of 5-fluorouracil: a mechanistic study, *Anticancer Drugs*, **23(9)** : 923-934.
- Rakesh, R., & Anoop, K.R. 2012, Ethosomes For Transdermal and Topical Drug Delivery, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **4(3)** : 17-24.
- Ramadhani, R.A., Riyadi, D.H.S., Triwibowo, B., Kusumaningtyas, R.D. 2017, Review Pemanfaatan Design Expert untuk Optimasi Komposisi Campuran Minyak Nabati sebagai Bahan Baku Sintesis Biodiesel, *J. Tek. Kim. Ling.*, **1(1)** : 11-16.

- Sharma, N., Agarwal G, Rana A, et al. 2011, A review: transdermal drug delivery system: a tool for novel drug delivery system, *Int J Drug Dev Res*, **3**: 70–84.
- Shen, L.N., Zhang, Y.T., Wang, Q., Xu, L., Feng, N.P. 2014, Enhanced in vitro and in vivo skin deposition of apigenin delivered using ethosomes, *Int J Pharm*, **460(1–2)** : 280–288.
- Shetty, Shweta; Jose, Jobin; Kumar, Lalit; Charyulu, R Narayana. 2018, Novel ethosomal gel of clove oil for the treatment of cutaneous candidiasis, *Journal of Cosmetic Dermatology*, 1-8.
- Song, C.K., Balakrishnan, P., Shim, C.K., Chung, S.J., Chong, S., Kim, D.D. 2012, A novel vesicular carrier, transethosome, for enhanced skin delivery of voriconazole: characterization and in vitro/in vivo evaluation, *Colloids Surf B Biointerfaces*, **92** : 299–304.
- Subheet, J., Ashok, K., Tiwary, Bharti, S., Jain N.K. 2000, Formulation and evaluation of ethosomes for transdermal delivery of lamivudine, *AAPS Pharm Sci Tech*.
- Sujatha, S., G. Sowmya, M. Chaitanya, V.S. Kumar Reddy, M. Monica, K. Kishore Kumar. 2016, Preparation, characterization and evaluation of finasteride ethosomes, *International Journal of Drug Delivery*, 8 (1) : 1-11 .
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale : The Complete Drug Reference*, 38th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Tan, A.U., Schlosser, B.J., and Paller, A.S. 2018, A Review Of Diagnosis And Treatment Of Acne In Adult Female Patients, *Int J of Women's Dermatol*, **4**:56-71.
- Thiboutot, D., Gollnick, H., Bettoli, V., et al. 2010, New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in acne group, *J Am Acad Dermatol*, **60** : 1-50.
- Touitou E, Dayan N, Bergelson L, Godin B, Eliaz M. 2000, Ethosomes novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties, *J Control Release*, **65(3)** : 403–418.
- Verma, P. and Pathak, K. 2010, Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview, *J. Adv. Pharm. Tech. Res.*, 1(3): 274-282.
- Williams, H.C., Dellavalle, R.P., & Garner, S. 2012, Acne Vulgaris, *Lancet*, **379(9813)** : 361-372.
- Zaenglein, A.L., Pathy, A.L., Schlosser, B.J., Alikhan, A., Baldwin, H.E., Berson, D.S. 2016, Guide Lines Of Care For The Management Of Acne Vulgaris, *J Am Acad Dermatol.*, **74(5)** :945-73.
- Zahid, S.R., Upmanyu, N., Dangi, S., Ray. S.K., Jain, P., Parkhe, G. 2018, Ethosome: A Novel Vesicular Carrier For Transdermal Drug Delivery, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **8(6)**:318-326.
- Zhang, Jian-Ping, Wei, Yu-Hui, Yan, Zhou, Li, Yu-Qing, Wu, Xin-An. 2012, Ethosomes, Binary Ethosomes And Transfersomes Of Terbinafine Hydrochloride: A Comparative Study, *Arch Pharm Res*, **35(1)**:109–117.
- Zhou, Y., Wei, Y.H., Zhang, G.Q., Wu, X.A. 2010, Synergistic Penetration Of Ethosomes And Lipophilic Prodrug On The Transdermal Delivery Of Acyclovir, *Arch Pharm Res.*, **33(4)**:567–574.