

**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
TERHADAP KARAKTERISASI ETOSOM KLINDAMISIN
HCL DENGAN METODE *ULTRA TURRAX* SERTA UJI
STABILITAS METODE ICH Q1A(R2)**

SKRIPSI

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



OLEH :

SHERLI SEPTINA

08061281924040

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan terhadap Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl dengan Metode *Ultra Turrax* serta Uji Stabilitas Metode ICH Q1A(R2)

Nama Mahasiswa : Sherli Septina

NIM : 08061281924040

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 Desember 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai 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. **Dr. Nirwan Syarif, M.Si.**
NIP. 197010011999031003

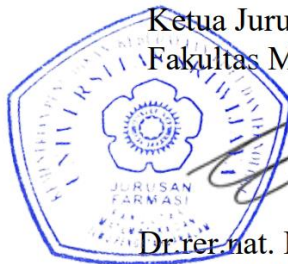
(.....)


2. **Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.**
NIP. 198711272022032003

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan terhadap Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl dengan Metode *Ultra Turrax* serta Uji Stabilitas Metode ICH Q1A(R2)

Nama Mahasiswa : Sherli Septina

NIM : 08061281924040

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Januari 2023 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta 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. **Dr. Nirwan Syarif, M.Si.**
NIP. 197010011999031003

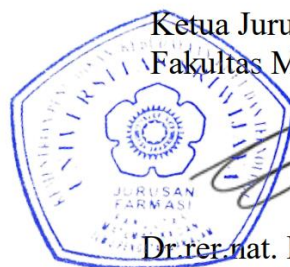

(.....)

3. **Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.**
NIP. 198711272022032003


(.....)

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 : Sherli Septina
NIM : 08061281924040
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 17 Januari 2023

Penulis,



Sherli Septina
NIM. 08061281924040

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK

KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Sherli Septina
NIM : 08061281924040
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 Kecepatan dan Lama Pengadukan terhadap Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl dengan Metode *Ultra Turrax* serta Uji Stabilitas 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, 17 Januari 2023

Penulis,



Sherli Septina
NIM. 08061281924040

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Namo Sanghyang Adi Buddhāya

Namo Tassa Bhagavato Arahato Sammā-Sambuddhassa

Namo Sabbe Bodhisattvāya Mahasattvāya

南无阿弥陀佛

“Pikiran adalah pelopor dari segala sesuatu, pikiran adalah pemimpin, pikiran adalah pembentuk. Bila seseorang berbicara atau berbuat dengan pikiran murni, maka kebahagiaan akan mengikutinya bagaikan bayang-bayang yang tak pernah meninggalkan bendanya.”

~ Dhammapada, Yamaka Vagga syair 2 ~

“Apa yang menjadikan anda saat ini berdasarkan apa yang anda lakukan selama ini. Apa yang menjadikan anda di masa depan berdasarkan apa yang anda lakukan saat ini “

(Buddha)

“Don't give up when you still have something to give. Nothing is really over until the moment you stop trying”

(Brian Dyson)

“Start each day with a positive thought and grateful heart”

(Roy T. Bennett)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Tuhan, almamater, dan semua orang disekelilingku yang selalu memberikan semangat serta doa.

Motto:

Believe in Yourself dan You Will Be Unstoppable!

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 “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan terhadap Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl dengan Metode *Ultra Turrax* serta Uji Stabilitas 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 keluarga saya yang selalu memberikan doa dan dukungan terbaik sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini sampai selesai.
3. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si.,PhD. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
4. Ibu Elsa Fitria Apriani, M. Farm., Apt. selaku dosen pembimbing pertama sekaligus dosen pembimbing akademik dan Bapak Adik Ahmadi, S. Farm., M. Si., Apt. selaku pembimbing kedua yang telah membimbing, memberikan semangat, doa, dan masukan baik secara akademis maupun kehidupan yang sangat membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.
5. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Ibu Rennie Puspa Novita, M. Farm. Klin., Apt. selaku dosen pembahas atas ilmu, saran, dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.

6. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt ; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Bapak Shaum Shiyon, 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., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt.; Bapak Dr. Salni, M.Si.; Ibu Viva Starlista, M.Sci, Apt., dan Ibu Sternatami Liberitera, M.Si., Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
7. 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 tanpa hambatan.
8. Tim tugas akhir seperjuanganku Anggita Dhea Puspita, Nafisah Nurcahyani, dan Agrian Rafif Raditya yang sudah berjuang bersama hingga sidang sarjana.
9. Sahabat-sahabat yang membuat masa kuliah menjadi lebih berkesan yakni Anggita, Nafisah, Amira, Idel, dan Hukma, serta seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, dan 2022.
10. 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, 17 Januari 2023

Penulis,



Sherli Septina

NIM. 08061281924040

**Optimization of Stirring Speed and Stirring Time to Characterization of
Clindamycin HCl Ethosomes with Ultra Turrax Method and Stability Test of
ICH Q1A(R2) Method**

Sherli Septina

08061281924040

ABSTRACT

Clindamycin HCl has problem of penetration into the skin, only 1% to 3% of the applied dose of clindamycin HCl can be absorbed into the skin for 24 hours so that ethosomes are expected to be a delivering clindamycin HCl in penetration into the skin with the ability to fusion with skin lipids and high deformability. This study aims to optimize the ethosomes formula for clindamycin HCl with variations in stirring speed and stirring time of ultra turrax with 2^2 factorial design method to obtain the best ethosom characterization including entrapment efficiency, particle size, polydispersity index, and zeta potential. The optimum formula was tested for standard ICH Q1A(R2) stability using accelerated test. Stirring speed, stirring time, and the interaction both have a significant positive effect on encapsulation efficiency and particle size, but for the polydispersity index only stirring speed has a significant positive effect, while for zeta potential, stirring speed and stirring time have a significant positive value, and the interaction both have a significant negative effect. The optimum formula was obtained at stirring speed of 7,600 rpm and stirring time of 15 minutes with encapsulation efficiency percentage of 72.382 ± 0.360 , a particle size of 270.8 ± 8.686 nm, a polydispersity index of 0.111 ± 0.0317 , and a zeta potential of -31.21 ± 0.842 mV. The results of the stability of the Q1A(R2) standard showed that ethosomes release model followed zero order, the activation energy 4.232 cal/mol, the kinetic constant 9.897/day with a shelf life 7.293 days at $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ /60% RH $\pm 5\%$ RH and shelf life at $5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ in 8,247 days.

Key words : Clindamycin HCl, Ethosomes, Optimization, Factorial design

Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan terhadap Karakterisasi Etosom

Klindamisin HCl dengan Metode *Ultra Turrax* serta Uji Stabilitas Metode

ICH Q1A(R2)

Sherli Septina

08061281924040

ABSTRAK

Klindamisin HCl memiliki masalah penetrasi ke dalam kulit, hanya 1% hingga 3% dari dosis klindamisin HCl yang diterapkan dapat terserap ke dalam kulit selama 24 jam sehingga etosom diharapkan dapat menjadi penghantaran klindamisin HCl dalam penetrasi ke dalam kulit dengan kemampuan fusi dengan lipid kulit dan deformabilitas tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimasi formula etosom klindamisin HCl dengan variasi kecepatan pengadukan dan lama pengadukan *ultra turrax* dengan metode desain faktorial 2^2 untuk mendapatkan karakterisasi etosom paling baik mencakup efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial. Formula optimum dilakukan uji stabilitas standar ICH Q1A(R2) menggunakan uji dipercepat. Kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan interaksi keduanya memberikan pengaruh signifikan bernilai positif terhadap efisiensi penjerapan dan ukuran partikel, tetapi pada indeks polidispersitas hanya kecepatan pengadukan yang berpengaruh signifikan positif, sedangkan pada zeta potensial, kecepatan pengadukan dan lama pengadukan berpengaruh signifikan bernilai positif, dan interaksi keduanya berpengaruh signifikan bernilai negatif. Formula optimum didapatkan pada kecepatan pengadukan 7.600 rpm dan lama pengadukan 15 menit dengan nilai persentase efisiensi penjerapan $72,382 \pm 0,360$, ukuran partikel $270,8 \pm 8,686$ nm, indeks polidispersitas $0,111 \pm 0,0317$, dan zeta potensial $-31,21 \pm 0,842$ mV. Hasil pengujian stabilitas ICH Q1A(R2) didapatkan model pelepasan zat aktif mengikuti orde 0, energi aktivasi 4,232 cal/mol, konstanta kinetik 9,897/hari dengan masa simpan 7,293 hari pada kondisi $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ dan masa simpan pada suhu $5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 8,247 hari.

Kata kunci : Klindamisin HCl, Etosom, Optimasi, Desain Faktorial

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
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
ABSTRACT.....	ix
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Klindamisin HCl	6
2.2 Kulit	7
2.2.1 Anatomi Kulit.....	7
2.3 Jerawat	9
2.4 Etosom	9
2.5 Metode Pembuatan Etosom	12
2.6 <i>Ultra Turrax</i>	13
2.7 Karakterisasi Etosom	14
2.7.1 Efisiensi Penjerapan	14
2.7.2 Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Nilai Zeta Potensial	15
2.8 Desain Faktorial	17
2.9 Uji Stabilitas.....	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	20

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	20
3.2 Alat dan Bahan.....	20
3.2.1 Alat	20
3.2.2 Bahan.....	21
3.3 Metode Penelitian	21
3.3.1 Optimasi Kecepatan Pengadukan dan Lama Pengadukan <i>Ultra turrax</i>	21
3.3.2 Pembuatan Etosom-Klindamisin HCl	22
3.4 Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl.....	24
3.4.1 Uji Efisiensi Penjerapan	24
3.4.2 Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial ...	26
3.5 Penentuan Formula Optimum	26
3.6 Uji Stabilitas Formula Optimum.....	26
3.7 Penentuan Konstanta Kinetika	27
3.8 Analisis Data.....	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1 Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan <i>Ultra Turrax</i>	29
4.2 Hasil Karakterisasi Formula Etosom Klindamisin HCl.....	31
4.2.1 Efisiensi Penjerapan	32
4.2.2 Ukuran Partikel.....	38
4.2.3 Indeks Polidispersitas	45
4.2.4 Zeta Potensial	51
4.3 Penetapan Formula Optimum Etosom Klindamisin HCl.....	57
4.4 Uji Stabilitas Formula Optimum.....	58
BAB V PENUTUP.....	65
5.1 Kesimpulan	65
5.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN.....	74
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	100

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur klindamisin HCl	6
Gambar 2. Anatomi kulit.....	8
Gambar 3. Jalur penetrasi kulit	8
Gambar 4. Struktur etosom	10
Gambar 5. Mekanisme penghantaran etosom ke dalam kulit	11
Gambar 6. Mekanisme homogenizer <i>ultra turrax</i>	14
Gambar 7. Climatic chamber (a) suhu $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$, (b) suhu $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$, (c) suhu $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$.	19
Gambar 8. Proses pembuatan etosom klindamisin HCl.....	23
Gambar 9. Suspensi etosom klindamisin HCl	31
Gambar 10. Hasil model analisis efisiensi penjerapan (a) <i>normal plot</i> , (b) <i>countour plot</i> , (c) grafik interaksi	33
Gambar 11. Hasil model analisis ukuran partikel (a) <i>normal plot</i> , (b) <i>countour plot</i> , (c) grafik interaksi	39
Gambar 12. Hasil model analisis indeks polidispersitas (a) <i>normal plot</i> , (b) <i>pareto chart</i> , (c) <i>countour plot</i> , (d) grafik interaksi	46
Gambar 13. Hasil model analisis zeta potensial (a) <i>normal plot</i> , (b) <i>countour plot</i> , (c) grafik interaksi	52
Gambar 14. Perubahan pH uji stabilitas.....	60
Gambar 15. Perubahan %EE uji stabilitas	60

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula etosom klindamisin HCl	21
Tabel 2. Formula desain faktorial 2^2	22
Tabel 3. Rancangan optimasi desain faktorial	22
Tabel 4. Ringkasan hasil karakterisasi formula etosom klindamisin HCl	32
Tabel 5. Analisis model ANOVA efisiensi penjerapan	35
Tabel 6. Persamaan regresi efisiensi penjerapan.....	35
Tabel 7. Analisa respon efisiensi penjerapan optimasi desain faktorial 2^2	36
Tabel 8. Analisis model ANOVA ukuran partikel.....	41
Tabel 9. Persamaan regresi ukuran partikel	41
Tabel 10. Analisa respon ukuran partikel optimasi desain faktorial 2^2	42
Tabel 11. Analisis model ANOVA indeks polidispersitas.....	48
Tabel 12. Persamaan regresi indeks polidispersitas	48
Tabel 13. Analisa respon indeks polidispersitas optimasi desain faktorial 2^2	49
Tabel 14. Analisis model ANOVA zeta potensial	54
Tabel 15. Persamaan regresi zeta potensial.....	54
Tabel 16. Analisa respon zeta potensial optimasi desain faktorial 2^2	55
Tabel 17. Organoleptik uji stabilitas etosom klindamisin HCl	58
Tabel 18. Hasil pH uji stabilitas etosom klindamisin HCl.....	59
Tabel 19. Hasil efisiensi penjerapan uji stabilitas etosom klindamisin HCl.....	60
Tabel 20. Notasi <i>pos hoc</i> duncan efisiensi penjerapan uji stabilitas	61
Tabel 21. Hasil kinetika laju pelepasan etosom klindamisin HCl	61
Tabel 22. Hasil data waktu penyimpanan etosom klindamisin HCl	63

Tabel 23. Hasil prediksi ekstrapolasi dari persamaan arrhenius ke 5°C 64

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Pembuatan Lapis Tipis Etosom Klindamisin HCl.....	74
Lampiran 2. Skema Pembuatan Hidrasi Lapis Tipis Etosom Klindamisin HCl ...	75
Lampiran 3. Skema Kerja Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl.....	76
Lampiran 4. COA Phospholipon 90G.....	77
Lampiran 5. Pembuatan Larutan Kurva Kalibrasi Klindamisin HCl.....	78
Lampiran 6. Penentuan Kurva Kalibrasi Klindamisin HCl	79
Lampiran 7. Perhitungan Efisiensi Penjerapan Etosom Klindamisin HCl	81
Lampiran 8. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel dan PDI.....	82
Lampiran 9. Hasil Pengukuran Zeta Potensial.....	86
Lampiran 10. Hasil Formula Optimum Etosom Klindamisin HCl	90
Lampiran 11. Perhitungan Hasil Uji Stabilitas	91
Lampiran 12. Analisis Statistik Uji Efisiensi Penjerapan Hasil Uji Stabilitas.....	97
Lampiran 13. Dokumentasi Uji Stabilitas Etosom Klindamisin HCl	99

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jerawat (*acne vulgaris*) merupakan penyakit kulit kronis umum yang melibatkan penyumbatan dan/atau peradangan unit *pilosebaceous* (rambut) folikel bersama dengan kelenjar *sebaceous* (Aslam *et al.*, 2015). Jerawat dapat disebabkan oleh banyak faktor, tetapi penyebab terpenting jerawat karena infeksi *Propionibacterium acnes*, spesies bakteri anaerob (McLaughlin *et al.*, 2019). Klindamisin banyak digunakan dalam dermatologi pengobatan jerawat, tetapi sifat hidrofilik klindamisin tidak cocok untuk penetrasi kulit (Tolentino *et al.*, 2021). Menurut penelitian Franz & Seattle (1983), klindamisin HCl secara keseluruhan tidak diserap dengan baik melalui kulit, hanya 1% hingga 3% dari dosis yang diterapkan dapat terserap dalam 24 jam. Berdasarkan kekurangan klindamisin tersebut, beberapa vesikular dan partikulat sistem *nanodelivery* klindamisin telah dikembangkan (Fatima *et al.*, 2019; Abbaspour *et al.*, 2013).

Etosom merupakan nanovesikel lembut dan fleksibel yang dapat mengatasi penghalang alami kulit (*stratum corneum*) dan memberikan obat melalui lapisan kulit. Etosom memiliki keuntungan karena memiliki fleksibilitas tinggi dan deformabilitas tinggi, dan dapat meningkatkan permeasi obat (Esposito *et al.*, 2004). Sistem etosom ini diharapkan dapat mengatasi masalah dari penghantaran klindamisin HCl ke dalam kelenjar sebacea yang lipofilik. Sifat antibakteri dipengaruhi oleh ukuran partikel. Velic *et al.* (2019) menyatakan bahwa pengurangan diameter nanopartikel dapat secara efektif meningkatkan efisiensi

efek terhadap bakteri. *Ultra turrax* termasuk salah satu alat yang dapat menghancurkan aglomerat dan mengecilkan ukuran partikel menjadi seragam. Rentang kecepatan dari 3000 – 25.000 rpm ini dapat diatur sesuai kebutuhan sehingga dapat digunakan untuk optimasi pengecilan ukuran partikel.

Kecepatan dan lama pengadukan *ultra turrax* adalah faktor yang sangat penting untuk partikel yang dihasilkan. Penelitian dari Bei *et al.* (2009) dan Soheila *et al.* (2010) menyatakan bahwa waktu yang lama di atas 30 menit dapat menyebabkan ketidakstabilan partikel koloid karena energi yang tinggi mengarah pada agregasi dan pecahnya koloid partikel menjadi partikel mikro yang lebih besar. Waktu homogenasi yang lebih pendek mungkin gagal untuk menghasilkan nanopartikel. Berdasarkan penelitian-penelitian ini, peneliti menetapkan variasi lama pengadukan 15 menit dan 30 menit.

Peningkatan kecepatan pengadukan *ultra turrax* akan menghasilkan pengurangan ukuran nanopartikel yang lebih kecil. Kecepatan homogenisasi yang semakin tinggi, maka lebih banyak energi dilepaskan dalam proses yang menghasilkan nanopartikel kecil dan homogen. Penelitian Sharma *et al.* (2016) dan Priyanka *et al.* (2017) menyatakan bahwa distribusi ukuran heterogen dapat terlihat pada kasus kecepatan homogenisasi yang lebih rendah seperti 1000 dan 5000 rpm. Di sisi lain, kecepatan pengadukan di atas 15.000 rpm membuat proses sulit untuk dikontrol dalam hal pembentukan buih dan udara gelembung yang akan mempengaruhi dalam stabilitas formula. Berdasarkan penelitian-penelitian ini, peneliti menetapkan variasi kecepatan pengadukan 7.600 rpm dan 15.000 rpm.

Proses pengecilan ukuran partikel terjadi akibat hubungan antara kedua faktor (kecepatan pengadukan dan lama pengadukan *ultra turrax*) sehingga diperlukan suatu metode penelitian untuk mengamati kedua faktor tanpa membuat salah satu faktor konstan. Metode penelitian yang dipilih adalah desain faktorial 2^2 . Desain ini memberikan gambaran perubahan respon karena perubahan tingkat faktor dan efek interaksi antara faktor (Wu & Hamada, 2009). Uji stabilitas juga merupakan hal penting untuk dilakukan. Uji stabilitas memberikan bukti mutu suatu bahan obat atau umur simpan produk obat di bawah pengaruh berbagai faktor lingkungan seperti suhu dan kelembaban, serta memberi rekomendasi kondisi penyimpanan suatu bahan obat (ICH, 2003).

Landasan ilmiah untuk memodelkan data yang dihasilkan adalah berdasarkan persamaan kinetik Arrhenius untuk menciptakan prediksi degradasi suatu zat yang dipengaruhi oleh suhu dan kelembaban. Pemodelan bekerja dengan efek suhu, waktu, dan kelembaban pada tingkat degradasi dan tidak mengasumsikan hubungan linier untuk salah satu faktor ini. Pemodelan ini lebih akurat dari studi dipercepat tradisional di mana peningkatan laju degradasi dengan suhu diasumsikan sama untuk semua produk (Clancy *et al.*, 2016). Kinetika reaksi dapat memperkirakan laju perubahan dan cara dimana tingkat perubahan terjadi sebagai akibat adanya pengaruh seperti pelarut, tekanan, dan suhu. Kinetika ini dapat dijadikan acuan dalam memperkirakan stabilitas suatu produk obat dengan melihat konstanta kinetika reaksi, konstanta kinetika yang semakin kecil maka laju perubahan semakin lama yang mengindikasikan stabilitas dari sistem.

Pedoman ICH Q1A(R2) dibuat oleh FDA bertujuan untuk menyelaraskan kondisi penyimpanan untuk zona I dan II dengan kondisi untuk zona III dan IV yang direkomendasikan. Indonesia termasuk dalam zona IVB, negara tropis dengan kondisi panas dan lembab, sehingga uji stabilitasnya dilakukan uji dipercepat untuk *general case* dengan kondisi ekstrim $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$, dan $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$, sedangkan uji stabilitas dipercepat untuk suhu kulkas dilakukan pada suhu $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$ (ICH, 2003). Menurut penelitian Kamaliah (2022), uji stabilitas Q1A(R2) telah menunjukkan data yang valid diuji menggunakan SPSS, serta hasil data yang menggambarkan dari pelepasan BAF sehingga dapat merekomendasikan kondisi penyimpanan dan umur simpan produk obat sesuai zona iklim Indonesia.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti akan melakukan optimasi kecepatan dan lama pengadukan *ultra turrax* dengan karakterisasi etosom klindamisin HCl. Penelitian dilakukan dengan desain faktorial 2^2 dengan faktor variasi kecepatan pengadukan *ultra turrax* 7.600 rpm dan 15.000 rpm serta lama pengadukan *ultra turrax* 15 menit dan 30 menit kemudian hasil disimpulkan dengan *software Design-Expert 12*[®] untuk mengetahui formula optimum, pengaruh masing-masing faktor, dan interaksi antar kedua faktor terhadap karakterisasi etosom klindamisin HCl yang dihasilkan. Formula optimum kemudian diuji stabilitas metode ICH Q1A(R2).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi kecepatan dan lama pengadukan *ultra turrax* terhadap karakterisasi etosom klindamisin HCl yang mencakup efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial?

2. Berapa kecepatan dan lama pengadukan *ultra turrax* untuk menghasilkan etosom dengan formula optimum berdasarkan hasil optimasi desain faktorial 2²?
3. Bagaimana stabilitas dari formula optimum etosom klindamisin HCl menggunakan uji dipercepat standar ICH Q1A(R2)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh variasi kecepatan dan lama pengadukan *ultra turrax* terhadap karakterisasi etosom klindamisin HCl yang mencakup efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial.
2. Mengetahui kecepatan dan lama pengadukan *ultra turrax* untuk menghasilkan etosom dengan formula optimum berdasarkan hasil optimasi desain faktorial 2².
3. Mengetahui stabilitas dari formula optimum etosom klindamisin HCl menggunakan uji dipercepat standar ICH Q1A(R2).

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini mengetahui formula optimum dari variasi pengaruh kecepatan dan lama pengadukan *ultra turrax* sebagai alat homogenisasi terhadap karakterisasi etosom klindamisin HCl yang dihasilkan dan membantu pengembangan formulasi etosom klindamisin HCl menjadi sediaan topikal yang dapat dipasarkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbaspour, M., Makhmalzadeh, B., Arastoo, Z., Jahangiri, A., Shiralipour, R. 2013, Effect of Anionic Polymers on Drug Loading and Release from Clindamycin Phosphate Solid Lipid Nanoparticles, *Trop. J. Pharm. Res.*, **12(4)**: 477-482.
- Akbarzadeh A. *et al.* 2013, Liposome: classification, preparation, and applications, *Nanoscale Res. Lett.* **8(1)**: 102.
- Alves, Carla S. *et al.* 2010, Escherichia coli Cell Surface Perturbation and Disruption Induced by Antimicrobial Peptides BP100 and pepR, *The Journal Of Biological Chemistry*, **285(36)**:27536–27544.
- Anderson, M. J. dan Whitcomb, P. J. 2010, Design of experiments, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 1-22.
- 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, Indonesia.
- 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.
- Apriani, Elsa Fitria, Yeva Rosana, Iskandarsyah. 2019, Formulation, characterization, and in vitro testing of azelaic acid ethosome-based cream against Propionibacterium acnes for the treatment of acne, *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, **10(2)**:75-80.
- Apriani, Elsa Fitria, Mardiyanto, Rika Destiana. 2022, Development of Nanoparticles Pegagan Leaves Ethanolic Extract (Centella asiatica (L.) Urban) Using Variation Concentration of Poly-Lactic-Co-Glycolic Acid (PLGA) Polymer, *Traditional Medicine Journal*, **27(1)**:69-76.
- Asbill C.S., El-Kattan A.F., Michniak B. 2000, Enhancement of transdermal drug delivery: chemical and physical approaches, *Crit Rev Therapeut Drug Carrier Sys.*, **17**: 621.
- Aslam I, Fleischer A, Feldman S. 2015, Emerging drugs for the treatment of acne, *Expert Opinion on Emerging Drugs*, **20(1)**:91-101.
- Bei, D., Marszalek, J., Youan, B.B. 2009, Formulation Of Dacarbazine-Loaded Cubosomes- Part II: Influence Of Process Parameters, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **10**:1040-1047.
- Biju, S.S., Sushama, T., Mishra P.R., Khar, R.K. 2006, Vesicular systems: An overview, *Ind. J. Pharma. Sci.*, **68 (2)**: 141-153.

- Bolzinger, M.A., Briancon, S., Pelletier, J., Chevalier, Y. 2012, Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane, *Curr Opin Colloid Interface Sci.*, **17(3)**:156-165.
- Brereton, R. G. 2018, *Experimental design In Chemometrics: Data Driven Extraction for Science*, JohnWiley & Sons Ltd., New Jersey, Amerika.
- Chee, Siew Sand and Jawaid, Mohammad. 2019, The Effect of Bi-Functionalized MMT on Morphology, Thermal Stability, Dynamic Mechanical, and Tensile Properties of Epoxy/Organoclay Nanocomposites, *Polymers*, **11(12)**:1-18.
- Chu, D.H. 2008, *Overview of biology, development, and structure of skin*, McGraw-Hill, New York, AS.
- Clancy, Don, Neil Hodnett, Rachel Orr, Martin Owen, John Peterson. 2016, Kinetic Model Development for Accelerated Stability Studies, *AAPS PharmSciTech*, **18(4)**:1158-1176.
- Courtois, A., Garcia, M., Krisa, S., Atgie, C., Sauvart, P., Richard, T., Faure, C. 2019, Encapsulation of Viniferin in Onion-Type Multi-Lamellar Liposomes Increases Its Solubility, *Food Funct.*, **10**:2573–2582.
- Cui, F., Shi, K., Zhang, L., Tao, A., Kawashima, Y. 2006, Biodegradable nanoparticles loaded with insulinphospholipid complex for oral delivery: preparation, in vitro characterization and in vivo evaluation, *J. Control. Release*, **114 (2)**: 242250.
- Danaei, M., M. Dehghankhold, S. Ataei, F. Hasanzadeh Davarani, R. Javanmard, A. Dokhani, S. Khorasani and M. R. Mozafari. 2018, Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems, *Pharmaceutics*, **10(57)**:1-17.
- Dave, V. & Pareek, A.S.P. 2012, Ethosome: A Novel Approach of Transdermal Drug Delivery System, *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio Sciences*, **1(4)**: 439–452.
- 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(7)**:247-259.
- Dey, A. 2011, Factorial designs, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, **3(6)**: 577–581.
- Dorrington, G. Chmel, N.P., Norton, S.R., Wemyss, A.M., Lloyd, K., Amarasinghe, D.P., Rodger. 2018, Light Scattering Corrections to Linear Dichroism Spectroscopy for Liposomes in Shear Flow Using Calcein Fluorescence and Modified Rayleigh-Gans-Debye-Mie Scattering Glen, *Biophys. Rev.*, **10**:1385–1399.
- Dubey, V., Mishra, D., Dutta, T. 2007, Dermal and Transdermal Delivery Of An Anti-Psoriatic Agent Via Ethanolic Liposomes, *J. Cont. Rel*, **123**:148-154.

- Esposito, E., Menegatti, E., Cortesi, R. 2004, Ethosomes and Liposomes As Topical Vehicles For Azelaic Acid: A Preformulation Study, *J. Cosma. Sci*, **55**:253-64.
- Fadli *et al.* 2015, Determination of Permeation Pathways of Clindamycin Phosphate into the Skin, *American Journal of Pharmtech Research*, **5(2)**:257-267.
- Fatima, N., Rehman, S., Nabi, B., Baboota, S., Ali, J. 2019, Harnessing Nanotechnology For Enhanced Topical Delivery Of Clindamycin Phosphate, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **54**, 101253.
- Febriani, Mariska. 2022, Optimasi dan Karakterisasi Etosom Klindamisin HCl dengan Variasi Phospolipon 90G dan Etanol Menggunakan Desain Faktorial, *Skripsi*, S. Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Franz, Thomas J., and M.D. Seattle. 1983, On The Bioavailability Of Topical Of Clindamycin Hydrochloride, *J An Acad Dermatol*, **9**:66-73.
- Gaikwad, V.L., Gujar, V., Rao, K.P., Chaudhari, P. 2012, Formulation and evaluation of niosomal in-situ gel for ophthalmic use, *Am. J. Pharm. Tech. Res.*, **2(6)**:863882.
- Gaikwad, Vinod L., Prafulla B. Choudhari, Neela M. Bhatia, dan Manish S. Bhatia 2019, *Nanomaterials for Drug Delivery and Therapy*, Elsevier Science and Technology, New Delhi, India.
- Goindi, Shishu, Bhavnita Dhatt, & Amanpreet Kaur. 2014, Ethosomes-based topical delivery system of antihistaminic drug for treatment of skin allergies, *J. Microencapsul*, **31(7)**: 716–724.
- ICH. 2003, *ICH Topic Q1A(R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products*, European Medicines Agency.
- IKA. 2015, *Ultra Turrax® Dispersers*, Tersedia <https://www.ika.com/id/Products-Lab-Eq/Dispersers-Homogenizer-csp-177/T-25-digital-ULTRA-TURRAX-cpdt-3725000/>. Diakses pada tanggal 21 Maret 2022.
- ISO 22,412. 2017, *Particle size analysis - Dynamic light scattering (DLS)*, International Organization for standardization, London, Britania Raya.
- James, W.D., Berger, T.G., & Elston, D.M. 2006, *Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology 10th ed.*, Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania.
- Jan, S. L., & Shieh, G. 2016, A systematic approach to designing statistically powerful heteroscedastic 2 x 2 factorial studies while minimizing financial costs, *BMC medical research methodology*, **16(1)**:114.
- Jaynes, J., Ding, X., Xu, H., Wong, W. K., & Ho, C. M. 2013, Application Of Fractional Factorial Designs To Study Drug Combinations, *Stat Med.*, **32(2)**:1-22.

- Jiang, J., Oberdorster, G., Biswas, P. 2009, Characterization of size, surface charge, and agglomeration state of nanoparticle dispersions for toxicological studies, *J. Nanoparticle Res.*, **11**: 77-89.
- Kamaliah, Fajriatul. 2022, Preparasi dan Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticles Asam Usnat dengan Pembawa Kombinasi Phospolipon 90G dan Cera Flava, *Skripsi*, S. Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Kanitakis, J. 2002, Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin, *European Journal of Dermatology*, **12(4)**:390–401.
- 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.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Kumar KP, Radhika PR, Sivakumar T. 2010, Ethosomes-A Priority in Transdermal Drug Delivery, *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, **1**: 111-121.
- Kulkarni, Sunisha, Kaushal Prasad Mishra, Shyam Bihari Sharma, and Suman Jain. 2015, Ethosomes-A Promising Way for Transdermal Drug Delivery, *International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research*, **3(6)**: 3663-3670.
- Limsuwan, Tunyaluk, Prapaporn Boonme, Pasarat Khongkow, and Thanaporn Amnuaikit. 2017, Ethosomes of Phenylethyl Resorcinol as Vesicular Delivery System for Skin Lightening Applications, *BioMed Research International*, 1-12.
- Mai, H.C. *et al.* 2018, Development of Solid Lipid Nanoparticles of Gac (*Momordica cochinchinensis* Spreng) Oil by Nano-Emulsion Technique, *Asian Journal of Chemistry*, **30(2)**:293-297.
- Mclaughlin, Joseph, Steven, Watterson, Alison, M. Layton, Anthony J. Bjourson, Emma Barnard, Andrew McDowell. 2019, Propionibacterium acnes and Acne Vulgaris: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies, *Microorganism*, **7(5)**:1-29.
- Memmert. 2022, *Climate chamber and humidity chambers*, Tersedia <https://www.memmert.com/products/climate-chambers/>. Diakses pada tanggal 24 Desember 2022.
- Migton, J. M., Kennon, L., Sideman, M., Plakogiannis, F. M. 1984, A Stability Study of Clindamycin Hydrochloride and Phosphate Salts in Topical Formulations, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **10(4)**:563–573.

- Mistry, Ankita and Padmini, Ravikumar. 2016, Development and Evaluation of Azelaic Acid Based Ethosomes for Topical Delivery for the Treatment of Acne, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, **50(3)**:232-243.
- Moayedi, H., & Kazemian, S. 2013, Zeta potentials of suspended humus in multivalent cationic saline solution and its effect on electro-osmosis behavior, *Journal of Dispersion Science and Technology*, **34**:283-294.
- Mulia, K., A. Safiera, I.F. Pane, E.A. Krisanti. 2019, Effect of High Speed Homogenizer Speed on Particle Size of Polylactic Acid, *Journal of Physics: Conf. Series*, **1198**: 1-5.
- Nafisi, Shohreh dan Howard I. Maibach. 2018, *Skin penetration of nanoparticles*, 8 Elsevier Inc., Amsterdam, Belanda.
- Oberemok, S.S. dan Shalita, A.R. 2002, Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis, *Cutis*, **70(2)**:101-105.
- Park, Jun-Bom, Hyung-gon Noh, Jae-Hyuk Jung, Jung-Mi Kim, Chin-Yang Kang. 2012, Enhanced transdermal delivery and optimization of nano-liposome preparation using hydrophilic drug, *Journal of Pharmaceutical Investigation*, **42**:57–63.
- Powers, K., Brown, S., Krishna, V., Wasdo, S., Moudgil, B., and Roberts, S. 2006, Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, Characterization of nanoscale particles for toxicological evaluation, *Toxicol. Sci.*, **90**:296–303.
- Pratiwi, G., Susanti, S. dan 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.
- Priyanka, Karunanidhi, *et al.* 2017, Optimization Of Processing Parameters For The Development Of Ficus Religiosa L. Extract Loaded Solid Lipid Nanoparticles Using Central Composite Design And Evaluation Of Antidiabetic Efficacy, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **43**: 94-102.
- Richard, C. Murdock, Laura Braydich-Stolle, Amanda M. Schrand, John J. Schlager, and Saber M. Hussain. 2008, Characterization of Nanomaterial Dispersion in Solution Prior to In Vitro Exposure Using Dynamic Light Scattering Technique, *Toxicological Sciences*, **101(2)**: 239–253.
- Ro, B.I. dan Dawson, T.L. 2005, The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff, *J Investig Der matol Symp Proc*, **10(3)**:194 197.
- Salopek B, Krasi D, Filipovi S. 1997, Measurement and application of zeta potential, *Rudasko-geoloikonaftani zbornik*, **4**: 147-151.

- Santosh, Kumar and T. Naga Satya Yagnesh. 2016, Pharmaceutical Suspensions: Patient Compliance Oral Dosage Forms, *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, **5(12)**: 1471-1537.
- Shadab, Md, Jasvinder Kaur A/P Kuldeep Singh, Muhammad Waqas, Manisha Pandey, Hira Choudhury, Haroon Habib, Fahad Hussain and Zahid Hussain. 2019, Nanoencapsulation of betamethasone valerate using high pressure homogenization–solvent evaporation technique: optimization of formulation and process parameters for efficient dermal targeting, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **45(2)**:323–332.
- Sharma G, Kaur M, Raza K, Thakur K, Katare OP. 2016, Aceclofenac– β -cyclodextrin-vesicles: a dual carrier approach for skin with enhanced stability, efficacy and dermatokinetic profile, *RSC Adv.*, **6(25)**:20713-20727.
- Sharma, Navneet, Parshotam Madan, Senshang Lin. 2016, Effect of process and formulation variables on the preparation of parenteral paclitaxel-loaded biodegradable polymeric nanoparticles: A co-surfactant study, *Asian journal of pharmaceutical sciences*, **11**: 404-416.
- Shelke, Santosh, Sadhana Shahi, Suwarna Kale, Vandana Patil, Dipali Deshpande. 2015, Ethosomes: A Novel Deformable Carrier, *World J Pharm Sci.*, **3(9)**: 1830-1839.
- Soheila, Kheradmandnia, *et al.* 2010, The Effect of Process Variables on the Properties of Ketoprofen Loaded Solid Lipid Nanoparticles of Beeswax and Carnauba Wax, *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, **29(4)**:181-187.
- Singh, Amit Kumar, Alok Mukerjee, Himanshu Pandey, Shanti Bhushan Mishra. 2021, Fabrication of solid lipid nanoparticles by hot high shear homogenization and optimization by Box–Behnken design: An accelerated stability assessment, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **11(9)**:035-047.
- Sudhakar, K., Narayana, C. 2012, *Ethosomes as noninvasive Loom for transdermal drug delivery*, Apple Academic Press Publication, New York, AS.
- Thiboutot, D. 2004, Regulation of human sebaceous glands. *Journal of Investigative Dermatology*, **123(1)**:1–12.
- Thiboutot D., Gollnick H, Bettoli V, *et al.* 2009, New insights into the management of acne: an update fromd the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group, *J Am Acad Dermatol*, **60**:1-50.
- Tolentino, S. Pereira, M.N., Cunha-Filho, M., Gratieri, T., Gelfuso, G.M. 2021, Targeted Clindamycin Delivery To Pilosebaceous Units By Chitosan Or Hyaluronic Acid Nanoparticles For Improved Topical Treatment Of Acne Vulgaris, *Carbohydr. Polym.*, **253**, 117295.
- Velic, A., Tesfamichael, T., Li, Z., and Yarlagadda, P. K. D. V. 2019, Parametric Study On Nanopattern Bactericidal Activity, *Procedia Manuf*, **30**: 514–521.

- Wadher, Kamlesh J., Shital D.Pounikar, Sagar S.Trivedi, Milind J. Umekar. 2018, Ethosome: A Novel Vesicular Carrier, *International Journal of Innovative Research and Advanced Studies (IJIRAS)*, **5(7)**:13-20.
- Wu, J., & Hamada, M. 2009, Experiments: Planning, Analysis, and Optimization, *Computational Statistics and Data Analysis*, **51(9)**:4143–4151.
- Krautheim A. dan Gollnick HPM. 2004, Acne: topical treatment, *Clinics in dermatology*, **22**:398-407.
- Wasitaadmadja Syarif M. 2008, *Akne, Erupsi Akneiformis, Rosasea, Rinofima*, 5 ed., Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Wough A., dan Grent A. 2010, *Ross & Wilson anatomy and physiology in health and illness 11th edition Churchill living stone*, Elsevier Publication.
- Zhao, Li, Ni Liang, Di Lang, Dandan Zhou, Xudong Dong, Juan Peng, Lingyan Liu, Bo Pan, Baoshan Xing. 2019, Heating Methods Generate Different Amounts Of Persistent Free Radicals From Unsaturated Fatty Acids, *Science of the Total Environment*, 672 : 16-22.