

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI FORMULA  
TRANSFERSOM KLINDAMISIN HCL DENGAN  
PENGUNAAN DUA KOMBINASI SURFAKTAN TWEEN 80  
DAN SPAN 80 DISERTAI UJI STABILITAS Q1A(R2)**

**SKRIPSI**

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



**OLEH :**

**Agrian Rafif Raditya**

**08061281924033**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Optimasi dan Karakterisasi Formula Transfersom Klindamisin HCl dengan Penggunaan Dua Kombinasi Surfaktan Tween 80 dan Span 80 disertai Uji Stabilitas Q1A(R2)

Nama Mahasiswa : Agrian Rafif Raditya

NIM : 08061281924033

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Januari 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 10 Januari 2023

Pembimbing :

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

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

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

Pembahas :

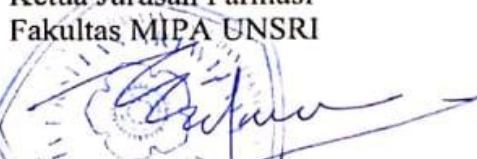
1. **Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.**  
NIP. 197103101998021002
2. **Dr. Nirwan Syarif, M.Si.**  
NIP. 197010011999031003

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

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

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI

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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi dan Karakterisasi Formula Transfersom Klindamisin HCl dengan Penggunaan Dua Kombinasi Surfaktan Tween 80 dan Span 80 disertai Uji Stabilitas Q1A(R2)

Nama Mahasiswa : Agrian Rafif Raditya

NIM : 08061281924033

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 24 Januari 2023 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan panitia siding 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. rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.**

NIP. 197103101998021002

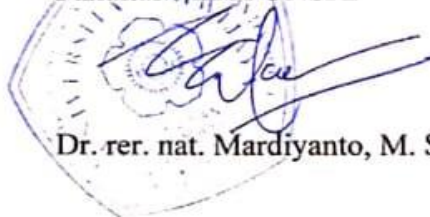
2. **Dr. Nirwan Svarif, M.Si.**

NIP. 197010011999031003

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

Mengetahui,

Ketua-Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



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

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Agrian Rafif Raditya  
NIM : 08061281924033  
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, 24 Januari 2023

Penulis



Agrian Rafif Raditya

NIM. 08061281924033

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

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

Nama : Agrian Rafif Raditya  
NIM : 08061281924033  
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 Formula Transfersom Klindamisin HCl dengan Penggunaan Dua Kombinasi Surfaktan Tween 80 dan Span 80 disertai Uji Stabilitas 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, 24 Januari 2023

Penulis,



Agrian Rafif Raditya

NIM. 08061281924033

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

“...Niscaya Allah akan meningkatkan (derajat) orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang berilmu beberapa derajat. Dan Allah Maha Mengetahui terhadap apa yang kamu kerjakan” (Q.S Al-Mujadilah 58:11).

“Dan sesungguhnya telah Kami berikan hikmat kepada Luqman, yaitu: “Bersyukurlah kepada Allah. Dan barangsiapa yang bersyukur (kepada Allah), maka sesungguhnya ia bersyukur untuk dirinya sendiri, dan barangsiapa yang tidak bersyukur, maka sesungguhnya Allah Maha Kaya lagi Maha Terpuji” (Q.S Luqman 31:12).

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari semua urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berhadap” (Q.S Al-Insyirah 94:5-8).

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Ayah, Ibu, Mas, Mbah. Serta keluarga, sahabat, almamater, dan orang-orang baik disekitarku yang selalu memberikan pertolongan, semangat, dukungan serta doa.**

**Motto :**

**Bicaralah hanya ketika kata-katamu lebih indah daripada keheningan.**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul "Optimasi dan Karakterisasi Formula Transfersom Klindamisin HCl dengan Penggunaan Dua Kombinasi Surfaktan Tween 80 dan Span 80 disertai Uji Stabilitas 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.

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, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua, yaitu Ayah (Ibnu Sapari) dan Ibu (Dwi Ari Wahyuni) yang menjadi motivasi utamaku yang selalu memanjatkan doa setiap langkahku, memberikan perhatian dan kasih sayang yang tidak terhitung jumlahnya.
3. Kepada keluarga tercintaku Mbah, Mas (Rinu), Bude, Pakde, Bulek dan om serta sepupu-sepupuku yang selalu semangat menghiburku, mendoakanku dan mewarnai hari-hariku dirumah.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaff, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Dr. Hermansyah, M.Si., selaku Dekan Fakultas

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

5. Ibu Elsa Fitri Apriani, M.Farm., Apt. dan Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, memberikan semangat, doa, nasihat, dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Terimakasih sudah mau menerima baik buruk sifat penulis selama perkuliahan hingga skripsi ini selesai.
6. Ibu Elsa Fitri Apriani, M.Farm. Apt. selaku dosen pembimbing akadedmik atas semua dukungan, nasihat, kepercayaan, dan kesempatan yang telah diberikan pada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
7. Bapak Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. dan Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. selaku dosen pembahas atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Dr. Budi Untari, M.Si., Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Annisa Amriani, M.Farm., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Ibu Dina Permata Wijaya., M.Si., Apt., Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt., Bapak Dr. Shaum Shiyani. M.Si., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm. Klin., Apt., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., Bapak Dr. Salni, M.Si., Ibu Viva Starlista, M.Pharm. Sci., Apt., dan Ibu



Sternatami Liberitera, M.Si., Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan baik di dalam maupun luar kampus.

9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fitri, Kak Isti, dan Kak Fitri Fitokimia) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan penelitian dan studi tanpa hambatan.
10. Sahabat seperjuangan penelitianku Anggita Dhea Puspita, S.Farm., Nafisah Nurcahyani, S.Farm., Sherli Septina, S.Farm. yang selalu menemani hari-hariku di laboratorium, revisi hingga diresmikannya skripsi ini.
11. Wanita yang kusayangi Indah Nur Safitri dan sahabat-sahabat tersayangku di Farmasi (Keluarga Cemara) Hady, Drafh, Febrisha, Oliv, Naisa, dan Cila serta Grup Steril & Biofar Mega, Nopus, Norma yang selalu menjadi tempat pelarian dan berkeluh kesah, menemani dan menghibur penulis.
12. Sahabat-sahabat belajar All Jantan 19 Diko, Rafii, Fadhil, Jerry, Zul, Broery, Fariz, Arif, Adhani, dan Adam serta Seluruh BPH BPPO Kabinet Harmoni dan BPH BPPO Kabinet Cakra terutama Kak Bintang dan Kak Irma yang telah memberi kesan dan kenangan indah selama masa perkuliahan.
13. Sahabat-sahabat kecilku Cahya, Yoga P, Surya, Firman, Romi, Yoga PW, Wayan Bagus, Putu Agus, Edo, Nizam, Ika, Panca, dan ACTION selalu menjadi tempat pelarian dan keluh kesah dikala jenuh dengan perkuliahan, berbagai hobi dan cerita.

14. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2019 terkhusus kelas A yang membuatku selalu bersyukur kepada Allah SWT sudah dipertemukan dan disatukan dengan kalian semua.
15. Seluruh mahasiswa Farmasi Angkatan 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, dan 2022 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga akhir.
16. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Seoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang telah membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi peneliti dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 24 Januari 2023

Penulis,



Agrian Rafif Raditya

NIM. 08061281924033

**Optimization and Characterization of Clindamycin HCl Transfersome  
Formulas with Two Combination Surfactant of Tween 80 and Span 80  
accompanied Q1A(R2) Stability Test**

**Agrian Rafif Raditya**

**08061281924033**

**ABSTRACT**

Clindamycin works by inhibiting the synthesis of modified bacterial proteins in the form of transfersomes that have deformability capabilities that can increase elasticity through lipid bilayer destabilization. Characterization of clindamycin transfersomes with edge activator variations of the surfactants Tween 80 and Span 80 through the Design-Expert 12<sup>®</sup> program Simplex Lattice Design method with a level of 0-10% to see the effect of each factor or the interaction between the two factors on the resulting transfersome characterization. Evaluation parameters include % entrapment efficiency, particle size, polydispersity index, and zeta potential value. The optimum formula is continued with stability testing using the ICH Q1(R2) stability method and the asean guidelines for stability study. The characterization results show that the combination of tween 80 and span 80 can reduce the %EE value, reduce particle size, PDI, and zeta potential. The concentration of surfactants used to produce the optimum formula uses a concentration of 10% span 80 and 0% tween 80. The optimum formula transfersom stability test results showed a shelf life at 5°C as a result of extrapolation from the three different storage conditions in 175.79 days.

**Key words : Clindamycin HCl, Transfersome, Edge activator, Optimization, Stability.**

**Optimasi dan Karakterisasi Formula Transfersom Klindamisin HCl  
dengan Penggunaan Dua Kombinasi Surfaktan Tween 80 dan Span 80  
disertai Uji Stabilitas Q1A(R2)**

**Agrian Rafif Raditya**

**08061281924033**

**ABSTRAK**

Klindamisin bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri yang dimodifikasi dalam bentuk transfersom memiliki kemampuan deformabilitas yang dapat meningkatkan elastisitas melalui destabilisasi lipid bilayer. Karakterisasi transfersom klindamisin dengan variasi *edge activator* surfaktan Tween 80 dan Span 80 melalui program *Design-Expert 12*<sup>®</sup> metode *Simplex Lattice Design* dengan level 0-10 % untuk melihat pengaruh masing-masing faktor ataupun interaksi antar kedua faktor terhadap karakterisasi transfersom yang dihasilkan. Parameter evaluasi meliputi % efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan nilai zeta potensial, Formula optimum dilanjutkan uji stabilitas menggunakan metode stabilitas ICH Q1(R2) dan *asean guideline for stability study*. Hasil karakterisasi menunjukkan kombinasi tween 80 dan span 80 dapat menurunkan nilai %EE, memperkecil ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial. Konsentrasi surfaktan yang digunakan untuk menghasilkan formula optimum menggunakan konsentrasi span 80 sebanyak 10% dan tween 80 sebanyak 0%. Hasil uji stabilitas transfersom formula optimum menunjukkan masa simpan pada suhu 5°C hasil ekstrapolasi dari ketiga kondisi penyimpanan berbeda yaitu selama 175,79 hari.

**Kata kunci : Klindamisin HCl, Transfersom, *Edge activator*, Optimasi,  
Stabilitas.**

## 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
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT.....	xi
ABSTRAK .....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
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 .....	10
2.3.1. Definisi Jerawat.....	10
2.3.2. Etiologi Jerawat.....	11
2.4. Definisi Transfersom .....	12
2.5. Metode Pembuatan Transfersom .....	14
2.6. Karakterisasi Transfersom .....	15
2.6.1. Efisiensi Penjerapan .....	15
2.6.2. Ukuean Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Zeta Potensial .....	16
2.7. <i>Simplex Lattice Design</i> (SLD) .....	18
2.8 Uji Stabilitas .....	19
BAB III METODE PENELITIAN.....	21
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian.....	21
3.2. Alat dan Bahan.....	21
3.2.1. Alat.....	21
3.2.2. Bahan .....	21
3.3. Metode Penelitian .....	22
3.3.1. Optimasi Formula Transfersom-Klindamisin HCl .....	22

3.3.2.	Pembuatan Transfersom-Klindamisin HCl.....	22
3.4.	Karakterisasi Transfersom Klindamisin HCl.....	23
3.4.1.	Uji Efisiensi Penjerapan.....	23
3.4.2.	Ukuran Partikel, Zeta Potensial, dan PDI .....	25
3.5.	Penentuan Formula Optimum .....	25
3.6.	ICH Q1A(R2) dan <i>Asean Guideline for Stability Study</i> .....	26
3.7.	Analisis Data.....	26
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	28
4.1.	Transfersom Klindamisin HCl.....	28
4.2.	Karakteristik Desain Formula Transfersom Klindamisin HCl .....	32
4.2.1.	Efisiensi Penjerapan.....	32
4.2.2.	Ukuran Partikel .....	38
4.2.3.	Indeks Polidispersitas.....	42
4.2.4.	Zeta Potensial.....	46
4.3.	Penetapan Formula Optimum Transfersom Klindamisin HCl.....	52
4.4.	Uji Stabilitas ICH Q1A(R2) dan <i>Asean Guideline for Stability Study</i> .....	53
4.5.	Penutup .....	59
4.5.1.	Kesimpulan .....	59
4.5.2.	Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA	.....	60
LAMPIRAN	.....	67

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur klindamisin HCl .....	6
Gambar 2. Struktur kulit .....	7
Gambar 3. Etiologi dan patogenesis <i>Acne vulgaris</i> .....	11
Gambar 4. Struktur transfersom .....	12
Gambar 5. <i>Climatic chamber</i> .....	20
Gambar 6. Pembuatan suspensi transfersom klindamisin HCl.....	30
Gambar 7. Suspensi transfersom klindamisin HCl.....	31
Gambar 8. Kurva normal <i>plot of residual</i> dan kurva <i>predivted vs actual</i> terhadap EE.....	35
Gambar 9. <i>Two component mix</i> tween 80 dan span 80 terhadap efisiensi penjerapan.....	37
Gambar 10. Kurva normal <i>plot of residual</i> dan kurva <i>predivted vs actual</i> terhadap ukuran partikel .....	39
Gambar 11. <i>Two component mix</i> tween 80 dan Ssan 80 terhadap ukuran partikel .....	41
Gambar 12. Kurva normal <i>plot of residual</i> dan kurva <i>predivted vs actual</i> terhadap indeks polidispersitas .....	43
Gambar 13. <i>Two component mix</i> Tween 80 dan Span 80 terhadap indeks polidispersitas .....	45
Gambar 14. Kurva normal <i>plot of residual</i> dan kurva <i>predicted vs actual</i> terhadap zeta potensial.....	49
Gambar 15. <i>Two component mix</i> tween 80 dan span 80 terhadap zeta potensial.....	51

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formulasi transfersom klindamisin HCl .....	22
Tabel 2. Hasil organoleptis dan pH .....	31
Tabel 3. Hasil karakteristik transfersom klindamisin HCl .....	32
Tabel 4. Analisa model %EE dalam optimasi <i>simplex lattice design</i> .....	34
Tabel 5. Analisis respon %EE berdasarkan ANOVA .....	36
Tabel 6. Persamaan regresi %EE.....	36
Tabel 7. Analisa model ukuran partikel dalam optimasi <i>Simplex lattice design</i> .....	36
Tabel 8. Analisis respon ukuran partikel berdasarkan ANOVA .....	38
Tabel 9. Persamaan regresi ukuran partikel.....	40
Tabel 10. Analisa model indeks polidispersitas dalam optimasi <i>simplex lattice design</i> .....	40
Tabel 11. Analisis respon indeks polidispersitas berdasarkan ANOVA .....	43
Tabel 12. Persamaan regresi indeks polidispersitas .....	44
Tabel 13. Analisa model zeta potensial dalam optimasi <i>simplex lattice design</i> .....	48
Tabel 14. Analisis respon zeta potensial berdasarkan ANOVA .....	50
Tabel 15. Persamaan regresi zeta potensial.....	50
Tabel 16. Hasil pengamatan organoleptis uji Q1A(R2) terhadap transfersom ...	53
Tabel 17. Hasil pengamatan %EE uji Q1A(R2) dan <i>asean guideline for</i> <i>stability study</i> terhadap transfersom klindamisin HCl.....	54
Tabel 18. Hasil pengamatan pH uji Q1A(R2) dan <i>asean guideline for</i> <i>stability study</i> terhadap transfersom klindamisin HCl.....	54
Tabel 19. %EE uji stabilitas dengan notasi <i>post hoc</i> Duncan .....	53
Tabel 20. pH uji stabilitas dengan notasi <i>post hoc</i> Duncan .....	55
Tabel 21. Kinetika laju pelepasan transfersom klindamisin HCl.....	56
Tabel 22. Data waktu penyimpanan transfersom klindamisin HCl .....	57
Tabel 23. Ekstrapolasi konstanta kinetik dan waktu simpan suhu 5°C.....	58



## DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Skema Pembuatan Lapis Tipis Transfersom Klindamisin HCl .....	67
Lampiran 2. Skema Pembuatan Hidrasi Lapis Tipis Transfersom Klindamisin HCl .....	68
Lampiran 3. Skema Kerja Karakterisasi Transfersom Klindamisin HCl.....	69
Lampiran 4. CoA Phospholipon 90G.....	70
Lampiran 5. Surat Penyerahan Klindamisin HCl.....	71
Lampiran 6. Perhitungan Konsentrasi Penentuan Kurva Kalibrasi .....	72
Lampiran 7. Penentuan Kurva Kalibrasi Klindamisin HCl .....	73
Lampiran 8. Contoh Perhitungan %EE Transfersom Klindamisin HCl .....	75
Lampiran 9. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel dan PDI .....	76
Lampiran 10. Hasil Pengukuran Zeta Potensial.....	81
Lampiran 11. Hasil Formula Optimum Transfersom Klindamisin HCl .....	86
Lampiran 12. Hasil Uji ICH Q1A(R2) dan <i>Asean Guideline for Stability Study</i> .....	87
Lampiran 13. Analisa Statistik Hasil Uji ICH Q1A(R2) dan <i>Asean Guideline for Stability Study</i> .....	92
Lampiran 14. Dokumentasi Uji ICH Q1A(R2) dan <i>Asean Guideline for Stability Study</i> .....	97

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Jerawat dipicu oleh bakteri *P. acnes*. Jerawat merupakan gangguan kulit yang dapat disertai dengan lesi inflamasi dan non-inflamasi yang terjadi pada lengan atas, tubuh, punggung terutama di wajah (Sutaria *et al.*, 2017). Jerawat dapat diobati dengan klindamisin HCl yang bekerja dengan menghambat sintesis protein (Katzung *et al.*, 2012). Klindamisin HCl diberikan secara topikal dengan kadar sebanyak 1%, namun rata-rata 4-5% yang dapat diabsorpsi secara sistemik (Goldstein *et al.*, 1982). Jumlah kadar yang terpenetrasi tersebut dikarenakan klindamisin HCl sulit menembus ke dalam sebasea kulit yang terdapat bakteri *P.acnes*. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan sistem penghantaran untuk mengoptimalkan penetrasi klindamisin HCl dalam bentuk transferosom.

Transferosom memiliki kelebihan jika dibandingkan dengan liposom, niosom, dan etosom yaitu vesikel transferosom memiliki kemampuan deformabilitas sehingga mudah berpenetrasi melalui pori yang lebih kecil dibandingkan ukuran droplet itu sendiri (Apostolou *et al.*, 2015; Walve *et al.*, 2011). Selain itu, kelebihan transferosom yaitu terdiri dari bagian hidrofilik dan hidrofobik yang menghasilkan sistem pembawa obat unik yang dapat menghantarkan agen terapeutik dengan rentang kelarutan yang luas dan vesikelnya dapat kembali ke bentuk semula dibandingkan jenis sistem pembawa nanovesikel lainnya (Modi & Bharadia, 2012).

Fosfolipid yang digunakan dalam penelitian ini adalah Phospholipon 90G yaitu fosfolipid yang berasal dari kedelai. Fosfolipid dari kedelai dipilih agar pada

saat penggunaan tidak menimbulkan bau yang tidak sedap seperti fosfolipid yang berasal dari kuning telur. Phospholipon 90G dipilih sebagai fosfolipid dalam penelitian ini karena mengandung fosfatidilkolin sebesar 94% – 102% sehingga diharapkan dengan konsentrasi fosfatidilkolin yang tinggi akan meningkatkan efisiensi penyerapan dari transersom yang dibuat.

*Edge activator* rantai tunggal seperti tween 80 dan span 80 yang dapat meningkatkan kemampuan penetrasi pada kulit dan meningkatkan fleksibilitas pada membrane lipid bilayer dari phospholipon 90g. Alasan lain pemilihan *edge activator* tersebut dikarenakan rendahnya jumlah rantai hidrokarbon yang hanya memiliki rantai hidrokarbon non-bulky, dan tidak adanya gugus steroid yang menyebabkan kekakuan lapisan lipid. Pengaruh dari rendahnya rantai hidrokarbon tersebut akan meningkatkan efisiensi penyerapan. Disisi lain, kelebihan yang dimiliki span 80 yaitu sifat hidrofobik lebih tinggi dibandingkan tween 80 sehingga dapat mengurangi pembentukan lubang hidrofilik sementara yang bertanggung jawab untuk membentuk fluiditas membran lipid. (Lei, 2013).

Menurut penelitian Anggraini *et al.* (2017) perbandingan antara tween 80 dengan kombinasi tween 80 dan span 80 menunjukkan bahwa tween 80 memberikan hasil ukuran partikel, nilai efisiensi penyerapan, serta zeta potensial yang lebih baik dibandingkan kombinasi tween 80 dan span 80. Penelitian lain yang dilakukan Zaky dan Tawfick (2016) menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi surfaktan Tween 80 dan Span 80 dengan rasio 1:1 efisiensi penyerapan yang paling besar dan zeta potensial paling kecil dibandingkan rasio 1:3 dan 3:1.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan optimasi dan karakterisasi transfersom klindamisin dengan variasi Tween 80 dan Span 80. Konsentrasi total dari kombinasi Tween 80 dan Span 80 adalah 10% mengacu pada penelitian Puspita (2022). Pada penelitian ini didapatkan 5 formula melalui *Simplex Lattice Design* yang memiliki kelebihan dibandingkan metode lain yaitu dua bahan yang memiliki fungsi yang sama dapat dikombinasikan konsentrasinya secara total dan tetap konstan (Parjapati, 2009).

Transfersom akan dibuat menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Transfersom yang didapat akan dikarakterisasi yaitu diukur persen efisiensi penjerapan (%EE), ukuran diameter partikel, zeta potensial, dan indeks polidispersitas. Analisis data untuk memperoleh formula optimasi dilakukan menggunakan program *Design-Expert 12*<sup>®</sup> untuk melihat pengaruh masing-masing faktor ataupun interaksi antar kedua faktor terhadap karakterisasi transfersom yang dihasilkan. Formula optimum akan dilanjutkan uji stabilitas ICH Q1A(R2) yang mengacu pada *asean guideline for stability study*.

Uji stabilitas berfungsi untuk menentukan kualitas kemampuan transfersom bertahan selama periode penyimpanan yang meliputi faktor suhu dan waktu penyimpanan. Uji stabilitas transfersom dapat menggunakan uji *cycling test*, *centrifugal test*, dan ICH Q1A(R2) (Harmita *et al.*, 2020; Joshi *et al.*, 2018). Uji *cycling test* hanya dapat menguji sampel pada suhu kulkas dan oven selama 12 hari dan *centrifugal test* hanya menguji pemisahan fase pada sampel (Harmita *et al.*, 2020). Namun, Uji stabilitas ICH Q1A(R2) yang digunakan karena uji tersebut dapat menguji sampel pada tiga kondisi penyimpanan yang berbeda pada suhu

30°C±2°C/75% RH±5% RH, 40°C±2°C/75% RH±5% RH, dan 25°C±2°C/60% RH±5% RH. Uji stabilitas mengikuti pedoman ICH Q1A(R2) untuk menguji stabilitas pelepasan zat aktif dari vesikelnya dan produk obat nanopartikel baru (ICH, 2003). Pengujian diambil tiga titik pada hari ke 0,30, dan 60 hari mengacu *asean guideline for stability study* yang diekstrapolasikan ke suhu 5°C berdasarkan kinetika laju pelepasan obat karena target penyimpanan transfersom pada suhu kulkas.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi kombinasi Tween 80 dan Span 80 terhadap karakterisasi nilai %EE, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial transfersom berdasarkan analisis *Simplex Lattice Design* (SLD)?
2. Berapa konsentrasi kombinasi Tween 80 dan Span 80 untuk menghasilkan transfersom dengan formula optimum berdasarkan analisis *Simplex Lattice Design* (SLD)?
3. Bagaimana hasil uji stabilitas transfersom dengan formula optimum?

## 1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh kombinasi Tween 80 dan Span 80 terhadap karakterisasi transfersom nilai %EE, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial transfersom berdasarkan analisis *Simplex Lattice Design* (SLD)?

2. Mengetahui konsentrasi kombinasi Tween 80 dan Span 80 untuk menghasilkan transfersom dengan formula optimum..
3. Mengetahui uji stabilitas transfersom dengan formula optimum.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini untuk menjadi solusi dari masalah bioavaibilitas bakteri *Propionibacterium acnes* dengan pemanfaatan nanoteknologi sistem penghantaran obat transfersom yang menggunakan surfaktan terbaik agar stabilitas fisikokimia dan karakteristik transfersom meningkat, sehingga dapat dikembangkan sebagai sediaan yang dapat dipasarkan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdallah, M. 2013, Transfersomes as a Transdermal Drug Delivery System for Enhancement the Antifungal Activity of Nystatin, *IJPPS*.
- Adhi, D., Hamzah, M., & Aisah, S. 2018, *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Andini, S., Jufri, M., & Djajadisastra, J. 2016, Formulasi dan Uji Penetrasi Sediaan Gel Transfersom yang Mengandung Kojyl 3 Amino Propil Fosfat sebagai Pencerah Kulit, *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, **6(2)**:129-136.
- Anggraini, W., Sagita, E., & Iskandarsyah, I. 2017, Effect of Hydrophilicity Surfactants Toward Characterization and In Vitro Transfersomes Penetration in Gels Using Franz Diffusion Test, *Int J App Pharm*, **9(1)**:113-115.
- Apostolou, M., Assi, S., Fatokun, A.A., & Khan, I. 2001, Efek lipid padat dan cair pada sifat fisikokimia pembawa lipid berstruktur nano, *J. Pharmaceut. Sci.* **110**:2859-2872.
- Arias, J.L., López-Viota, M., López-Viota, J., & Delgado, Á.V. 2009, Development of iron/ethylcellulose (core/shell) nanoparticles loaded with diclofenac sodium for arthritis treatment, *International Journal of Pharmaceutics*, **382(1-2)**:270-276.
- Barry, A.L., Jones R.N., & Thornsberry C. 1988, In vitro activities of azithromycin (CP 62, 993), clarithromycin (A-56268; TE-031), erythromycin, roxithromycin, and clindamycin, *Antimicrob Agents Chemother*, **32(5)**: 752-754.
- Cao, H., Ma, R., Chu, S., Xi, J., Yu, L., & Guo, R. 2021. Synergistic effect of T80/B30 vesicles and T80/PN320 mixed micelles with Se/C on nasal mucosal immunity, *J. Cclet*, **6225**:4.
- Coulter, Beckman. 2008, Delsa Nano Series. Tersedia di [http://www.dafratec.com/pdf/catalogo\\_DelsaNano.pdf](http://www.dafratec.com/pdf/catalogo_DelsaNano.pdf). Diakses pada 22 Mei 2022.
- Cunliffe, W.J., & Harald, P.M.G. 2001, Acne: diagnosis and management, *Journal of the royal society of medicine*, Martin Dunitz, London, Inggris.
- Duangjit, S., Opanasopit, P., Rojanarata, T., & Ngawhirunpat, T. 2012. Evaluation of Meloxicam-Loaded Cationic Transfersomes as Transdermal Drug Delivery Carriers, *AAPS PharmSciTech*, **14(1)**, 133–140.

- El Sayyad, M., Zaky, A.A., & Samy A.M. 2017, Fabrication and characterization of sildenafil citrate loaded transfersomes as a carrier for transdermal drug delivery, *Pharmacy & pharmacology international journal*, **5(2)**:37-46.
- Elnaggar, Y.S.R., El-Refaie, W.M., El-Massik, M.A., & Abdallah, O.Y. 2014, Lecithin-based nanostructured gels for skin delivery: An update on state of art and recent applications, *J Control Release*, **180C**:10-24.
- 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.
- Febriani, M. 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.
- Fissy, O.N., Sarim R., & Pratiwi, L. 2014, Efektivitas gel anti jerawat ekstrak etanol rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **12(2)**:194-201.
- Ford, J.L., Rubinstein, M.H., & Hogan, J.E. 1985, Pelepasan propranolol hidroklorida dan aminofilin dari tablet matriks yang mengandung hidroksipropilmetilselulosa, *Jurnal internasional farmasi*, **24(2-3)**:339-350.
- 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 Dermatol*, **7(2)**:208-14.
- Grice, E., Kong, H., Conlan, S., Deming, C., Davis, J., Young, A. Ncomparative Sequencing Program. Bouffard, G., Blakesle, R., Murray, P., Green, E., Turner, M., & Segre, J. 2009, Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome, *Science*, **324**:1190-1192.
- Guay, D.R.P. 2007, Topical Clindamycin in The Management of Acne Vulgaris, *Expert Opin. Pharmacother*, **8(15)**:2625-2664.
- Güncüm, E., Işıklan, N., Anlaş, C., Ünal, N., Bulut, E., & Bakırel, T. 2018. Development and characterization of polymeric-based nanoparticles for sustained release of amoxicillin – an antimicrobial drug. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 1–10.
- Gupta, P.N., Mishra, V., Rawat, A., Dubey, P., Mahor, S., Jain, S., Chatterji, D.P., & Vyas, S.P. 2005, Non-Invasive Vaccine Delivery in Transfersomes,



- Niosomes and Liposomes: a Comparative Study, *International Journal of Pharmaceutic*, **293**:73-82.
- Hafez, K.A., Mahran, A.M., Hofny, E.R.M., Mohammed, K.A, Darweesh, A.M., & Aal, A. 2009, The impact of acne vulgaris on the quality of life and psychologic status in patients from upper Egypt, *Int. Journal Dermatology*, **48(3)**:5-280.
- Han S, Kwon S, Jeong Y, Yu E, Park S. 2014, Physical characterization and in vitro skin permeation of solid lipid nanoparticles for transdermal delivery of quercetin. *International journal of cosmetic science*, **36**:588-597.
- Haskell, R.J. 2006, *Physical Characterization of Nanoparticles*, in : *Nanoparticles Technology for Drug Delivery*, Taylor & Franncis Group, New York, Amerika Serikat.
- Honary, S., & Zahir, F., 2012, Effect of Zeta Potensial on the Properties of Nano-Drug Delivery Systems, *Trop J Pharm Res*, **12(2)**:265.
- Horiba Instruments. 2014, *A Guidebook to Particle Size Analysis*, 1-800-4 HORIBA, Tersedia di [https://static.horiba.com/fileadmin/Horiba/Products/Scientific/Particle Characterization/Particle\\_Guidebook\\_06-2021.pdf](https://static.horiba.com/fileadmin/Horiba/Products/Scientific/Particle%20Characterization/Particle_Guidebook_06-2021.pdf). Diakses pada 22 Mei 2022.
- ICH. 2003, *European Medicines Agency*, Canary Wharf, London.
- Ismail, I., Leboe, D.W., & Syaputri, N.E. 2018, Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Tween 80 dan Fosfatidilkolin terhadap Karakteristik Transfersom Asam Askorbat, *ad-Dawaa' Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1(2)**:78-84.
- Jacob, L., & Anoop, K.R. 2013, A Review On Surfactants As Edge Activator In Ultradeformable Vesicles For Enhanced Skin Delivery, *Int J Pharm Bio Sci*, **4(3)**:337-344.
- Jawetz, M.A. 2005, *Mikrobiologi Kedokteran (Medical Microbiology) Edisi 20*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Kalangi, S.J.R. 2013, Histofisiologi Kulit, *Jurnal Biomedik*, **5(3)**:12-20.
- Kamaliah, F. 2022, Preparasi dan Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticles Asam Usnat dengan Pembawa Kombinasi Phospholipon 90G dan Cera Flava, *Skripsi*, S. Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., & Trevor, A.J. 2012, *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th Ed., McGraw-Hill Companies, United States.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014, *Farmakope Indonesia (Edisi IV)*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Kumar, A., Pathak, K., & Bali, V. 2012, Ultra-adaptable nanovesicular systems: a carrier for systemic delivery of therapeutic agents, *Drug Discov Today*, **17(21-22)**:1233-41.
- Latifah, S. and Kurniawaty, E. 2015, Stres dengan Akne Vulgaris, *Jurnal Kedokteran Unila*, **4(9)**:129-134.
- Laxmi, M.V., Zafaruddin, Md., & Kuchana, V. 2015, Design and Characterization of Transfersomal Gel of Repaglinide, *International Research Journal of Pharmacy*, **6(1)**:38-42.
- Liu, D., & Ma, F. 2011. *Soybean Phospholipids, Recent Trends for Enhancing the Diversity and Quality of Soybean Products*, Intech, China.
- McDowell, A., Sheila, P., Yoshiobu, E., Peter, L., & Anne, E. 2013, Propionibacterium acnes in Human Health and Disease, *BioMed Research International*, **2013**:1-3.
- Mitsui, T. 1997, *New Cosmetisliense*, Elsevier, Tokyo, Jepang.
- Mohammadpour, Dounighi, N., Eskandari, R., Zolfagharian, H., & Mohammad, M. 2012, Preparation and in vitro characterization of chitosan nanoparticles containing Mesobuthus eupeus scorpion venom as an antigen delivery system, *J Venom Anim Toxins including Trop Dis*, **18(1)**:44-52.
- Mohanraj, V.J., & Chen, Y. 2006, Nanoparticles : A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **5(1)**:561-573.
- Montgomery, D.C. 2017, *Design and Analysis of Experiments*, 9th Edition, John Wiley & Sons, inc, Amerika Serikat.
- Murdock, R.C., Braydich-Stole, L., Schrand, A.M., Schlager, J.J., & Hussain, S.M. 2008, Characterization of Nanoparticle Dispersion in Solution Prior to In Vitro Exposure using Dynamic Light Scattering Tehnique. *Toxicol, Sci*, **101(2)**:239-253.
- Nandure, H.P., Puranik, P., Giram, P., & Lone, V. 2013, Ethosome: a novel drug carrier, *Int J Pharm Res Allied Sci*, **2(3)**:18-30.
- NanoComposix. 2012, *Nanocomposix's Guide To Dynamic Light Scattering Measurement And Analysis Vol 1.3*, NanoComposix, San Diego, Amerika Serikat.
- NanoComposix. 2012, *Zeta Potential Analysis Of Nanoparticles Vol 1.1*, NanoComposix, San Diego, Amerika Serikat.

- Otarola, J., Lista, A.G., Fernández Band, B., & Garrido, M. 2015, Capillary electrophoresis to determine entrapment efficiency of a nanostructured lipid carrier loaded with piroxicam, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **5(1)**:70–73.
- Pachauu, L., & Mazumder, B. 2009, A Study on the Effects of Different Surfactants on Ethylcellulose Microspheres, *IJPRIF*, **1(4)**:966-971.
- Pandey, S., Goyani, M., Devmurari, V., & Fakir, J. 2009, Transferosomes: A Novel Approach for Transdermal Drug Delivery, *Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre*, **1(2)**: 143-150.
- Patel, P.J., Gohel, M.C., & Acharya, S.R. 2014, Exploration of statistical experimental design to improve entrapment efficiency of acyclovir in poly (d,l) lactide nanoparticles, *Pharmaceutical Development and Technology*, **19(2)**:200–212.
- Paul A.J., Ann M., & Goodwin C. 2011, Anatomy and Physiology of the Skin, *J. Dermatol. Nurses' Assoc.*, **3**:203-213.
- Prajapati, T.S., & Patel, D.L. 2009, Transfersoms: A vesicular carrier system for transdermal drug delivery, *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, **1(2)**:507-24.
- Prajapati, T.S., Patel, C.G., & Patel, C.N. 2011, Floating Matrix Tablets of Domperidone: Formulation and Optimization using Simplex Lattice Design, *Thai J. Pharm. Sci*, **33**:113-122.
- Ranjan AP, Mukerjee A, Helson L, Vishwanatha K. 2012, Scale Up, Optimization and Stability Analysis of Curcumin C3 Complex-Loaded Nanoparticles for Cancer Therapy, *J. of Nanobiotech.*, **10(38)**: 1-18.
- Rusli, D. 2017, Formulasi Krim Klindamisin Sebagai Antijerawat dan Uji Efektivitas Terhadap Bakteri Propionebacterium acne, *Jurnal Penelitian Sains*, **19(2)**: 82-85.
- Salman, B.S., & Baig, M.A.H. 2019, Formulation and evaluation of nanoparticulate ofloxacin ophthalmic gel using ionic gelation method. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences and Technology*, **1(2)**:73-78.
- Sawarkar. 2010, Development And Biological Evaluation Of Herbal Antiacne Gel, *International Journal of PharmTech Research*, **2(3)**:2028- 2029.
- Septiyani, H. 2018, *Kalibrator Thermohygrometer*, pp,1-9.
- Sezgin-Bayindir, Z., Antep, M. N., & Yuksel, N. (2014). Development and Characterization of Mixed Niosomes for Oral Delivery Using

- Candesartan Cilexetil as a Model Poorly Water-Soluble Drug. *AAPS PharmSciTech*, **16(1)**:108–117.
- Shatalebi, M.A., Mostafavi, S.A., & Moghaddas, A. 2010, Niosomes as a Drug Carrier for Topical Delivery N-acetyl Glucosamine, *Research in Pharmaceutical Sciences*, **5(2)**:107-117.
- Sholih, M. G., Ahmad, M., & Siti, S. 2015, Rasionalitas Penggunaan Antibiotik di Salah Satu Rumah Sakit Umum di Bandung Tahun 2010, *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, **4(1)**:63-70.
- Singh, S. P., Qureshi, A., & Hassan, W. 2021, Mechanisms of Action by Antimicrobial Agents: A Review, *McGill Journal of Medicine*, **19(4)**:1–10.
- Subedi, P., Ayesha C., Kristina T., & Igor D. 2019, Clindamycin: An Unusual Cause of Acute Kidney Injury, *Am J. Case Rep*, **20**:248-251.
- Sumardjo, D. 2006, *Pengantar Kimia: Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran Dan Program Strata 1 Fakultas Bioeksakta*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Sutaria, A.H., & Schlessinger, J. 2017, Acne Vulgaris, Gujarat University, Tersedia <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>. Diakses pada 22 Mei 2022.
- Thiboutot, D., Gilliland, K., Light, J., & Lookingbill, D. 1999, Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne, *Arch Dermatol*, **135(9)**:1041-5.
- Tistomo, A. S., Fajria, M. A., Soleh, R., & Larassati, D. 2020, *Penggunaan termokopel dalam Kalibrasi*, pp.53-70.
- Vaughn, J.M., & Williams, R.O. 2007, *Nanoparticle Engineering*. In Swarbrick, James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume 1*, Nova Science Publisher, New York, Amerika Serikat.
- Venkateswarlu, V., & Manjunath, K. 2004, Preparation, characterization and in vitro release kinetics of clozapine solid lipid nanoparticles, *Journal of Controlled Release*, **95(3)**:627–638.
- Wahyuningsih, I., & Putranti, W. 2015, Optimasi Perbandingan Tween 80 dan Polietilenglikol 400 pada Formula Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam, *Pharmacy*, **12(2)**, 223-241.
- Walve, J.R., Bakliwal, S.R., Rane B.R., & Pawar S.P. 2011, Transfersomes: A Surrogated Carrier for Transdermal Drug Delivery System.

*International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, **2(1)**:204-213.

- Wiranti A., Sagita, E., & Iskandarsyah I. 2017, Effect Of Hydrophilicity Surfactants Toward Characterization And In Vitro Transfersomes Penetration In Gels Using Franz Diffusion Test, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **9(4)**:112-115.
- Wulansari, S.A. 2020, Pengaruh Konsentrasi Surfaktan PEG-40 HCO Dengan Span 80 Terhadap Karakteristik dan Stabilitas Fisikokimia Nanoemulsi dan nanoemulgel Koenzim Q10, *Jurnal Kimia Riset*, **4(2)**:143-151.
- Zahrah, H., Mustika A., & Debora, K. 2018, Aktivitas Antibakteri Dan Perubahan Morfologi Dari Propionibacterium Acnes Setelah Pemberian Ekstrak Curcuma Xanthorrhiza, *Jurnal Biosains Pascasarjana*, **20(3)**:1-10.
- Zaky, A.A., & Tawfick, M. 2016, Comparative Study of Terbinafine Hydrochloride Transfersome, Mentosome and Ethosome Nanovesicle Formulations via Skin Permeation and Antifungal Efficacy, *Az. J. Pharm Sci.*, **54(1)**:18-36.