

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

*Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) merupakan sistem penghantaran obat baru hasil pengembangan dari *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dimana keduanya memiliki banyak keistimewaan. Kedua sistem ini memberikan sifat adesif yang sangat berperan penting dalam menimbulkan sifat oklusifitas, efek hidrasi pada kulit, peningkatan absorpsi dan penetrasi aktif, serta efek pelepasan terkendali. Konsep NLC dikembangkan untuk memperbaiki beberapa permasalahan yang timbul pada sistem SLN yaitu jumlah penyerapan obat yang terlalu rendah, keluarnya obat dari sistem selama penyimpanan, dan kandungan air yang terlalu tinggi pada dispersi SLN (Müller *et al.*, 2002). NLC memberikan fleksibilitas yang lebih baik dalam memodulasi pelepasan obat, meningkatkan jumlah penyerapan obat, dan menghindari kebocoran penyerapan. Pada NLC, campuran lipid padat dan lipid cair menghasilkan bentuk padat pada suhu kamar hingga suhu 40°C. (Souto and Müller, 2007). Selain itu, sistem nanopartikel dengan ukuran partikelnya yang sangat kecil terbukti memiliki kemampuan dalam mempertahankan stabilitas fisika dan kimia dari bahan aktif dan menjamin kontak antara bahan aktif dan kulit dan penetrasi bahan aktif ke dalam kulit. (Li and Ge, 2012).

Sifat-sifat bahan yang digunakan dalam penyusunan sistem NLC sangat berpengaruh pada karakter fisika kimia, stabilitas, dan pelepasan yang diperoleh. Beberapa hal yang harus dipertimbangkan dalam

pemilihan fase lipid yang akan digunakan, diantaranya jarak titik lebur, morfologi kristal, viskositas, dan polaritas (Qian *et al.*, 2011).

Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan karakterisasi sistem SLN-APMS dimana SLN dengan lipid setil alkohol dapat menghasilkan efektifitas penjerapan 68,54% dan ukuran partikel 119,25 nm, sementara SLN yang dibuat dari lipid asam stearat memiliki efektifitas penjerapan 58,8% dan ukuran partikel dalam rentang 575-2107 nm (Rahmawan *et al.*, 2012).

APMS merupakan salah satu konstituen yang terkandung dalam minyak atsiri dalam rimpang kering tanaman kencur (*Kaempferia galanga*) yang dilaporkan memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi (Vittalrao *et al.*, 2011). Mekanisme kerja APMS sebagai antiinflamasi adalah melalui hambatan enzim siklooksigenase (COX) 1 dan 2 (Ekowati dan Diyah, 2010). Sebagai antiinflamasi, profil pelepasan *prolonged release* diharapkan dapat meningkatkan efektifitas APMS. Pada penelitian ini, dilakukan penjerapan APMS dalam sistem penghantaran SLN dan NLC yang keduanya memiliki perbedaan pada ada tidaknya lipid cair. Danya lipid cair/minyak dalam sistem NLC diharapkan dapat meningkatkan efektifitas penjerapan APMS di dalam matriks lipid sehingga dapat memberikan profil pelepasan *prolonged release* yang lebih optimal.

Salah satu lipid cair yang telah sering digunakan dalam kombinasi matriks lipid NLC adalah asam oleat. Penggunaan asam oleat sebagai minyak dalam NLC berperan penting dalam menurunkan proses kristalisasi dan meningkatkan penurunan modifikasi keteraturan kristal asam stearat, serta merupakan faktor utama yang mempengaruhi kecepatan pelepasan bahan aktif dalam sistem NLC. Perbedaan titik lebur antara lipid padat dan lipid cair menyebabkan proses kristalisasi lipid

padat terjadi lebih awal dan menyebabkan lipid cair berada pada bagian luar matriks bersama bahan obat dan membentuk *drug-enrich shell* yang dapat memicu profil pelepasan segera (Hu *et al.*, 2005). Selain itu, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Woo *et al.*, (2014), hasil analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) menunjukkan keberadaan asam oleat pada matriks asam stearat dapat mengacak susunan kisi kristal yang mengakibatkan penurunan derajat keteraturan kristal dan hal tersebut berakibat pada peningkatan efisiensi penjerapan.

Selain lipid padat dan lipid cair, komponen penyusun sistem NLC adalah emulgator. Dalam memilih emulgator harus memperhatikan tegangan antarmuka, kinetika adsorpsi, kemampuan dalam menginterfensi pertumbuhan kristal dan nukleasi, serta kemampuan dalam mencegah agregasi partikel (Qian *et al.*, 2011). Seluruh jenis surfaktan non ionik memiliki potensi kecil dalam menimbulkan sensitivitas kulit oleh karena itu jenis surfaktan ini sangat direkomendasikan untuk penggunaan dermal (Kovacevic *et al.*, 2011). Salah satu contoh surfaktan non ionik yang aman dan sering digunakan dalam sediaan farmasi adalah tween 80.

Untuk meningkatkan stabilitas droplet yang dihasilkan, penggunaan kosurfaktan sangat bermanfaat. Propilenglikol merupakan salah satu bahan yang dapat digunakan sebagai kosurfaktan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Loo *et al.*, (2012), NLC dengan propilenglikol menghasilkan ukuran partikel lebih kecil, memiliki persentase peningkatan hidrasi kulit lebih besar, dan menurunkan *Transepidermal Water Loss* (TEWL) daripada NLC tanpa propilenglikol. Sementara menurut Chanana and Sheth dalam Loo *et al.* (2012) bahwa propilenglikol dalam emulsi membantu menurunkan ukuran partikel dan meningkatkan stabilitas fisika disebabkan oleh peningkatan viskositas emulsi. Keuntungan penggunaan propilenglikol, selain dapat berfungsi

sebagai kosurfaktan, propilenglikol juga dapat berfungsi sebagai *enhancer*. Kombinasi antara sistem NLC yang memiliki sifat oklusif dengan *enhancer* yang dapat memodifikasi stratum korneum sebagai barrier kulit yang utama, merupakan cara yang menjanjikan dalam penghantaran obat melalui kulit (Vitorino *et al.*, 2013).

Profil pelepasan obat merupakan suatu parameter penting untuk desain dan evaluasi suatu sistem penghantaran obat (Mühlen *et al.*, 1997). Modifikasi profil pelepasan obat sebagai fungsi dari matriks lipid, kadar surfaktan, dan parameter produksi dapat mungkin dilakukan untuk mendapatkan profil pelepasan yang diinginkan. Dengan mengetahui pengaruh faktor-faktor tersebut profil pelepasan obat dari NLC dapat dibuat menjadi pelepasan tertunda, pelepasan dipercepat, atau keduanya jika diinginkan terdapat dosis inisial pada penggunaan obat (Müller *et al.*, 2000). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hu *et al.* (2005), konsentrasi asam oleat di bawah 15% dalam kombinasi bersama asam stearat pada sistem NLC merupakan faktor utama yang mempengaruhi profil pelepasan obat pada tahap awal pelepasan, sementara konsentrasi asam oleat 30% merupakan konsentrasi optimal yang dapat memberikan efisiensi penjerapan 69,95% dengan kapasitas muatan 3,5%.

Berdasarkan uraian tersebut, maka pada penelitian ini dilakukan uji pelepasan pada sistem penghantaran *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dengan kadar lipid 10% terdiri dari setil alkohol dan asam oleat dengan rasio yang berbeda. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh kadar asam oleat pada profil pelepasan APMS dari sistem SLN dan NLC. Sebagai surfaktan digunakan Tween 80 dan sebagai kosurfaktan digunakan propilenglikol. Dengan kombinasi tersebut, diharapkan terbentuk sistem NLC yang dapat melepas APMS dalam dua fase, yaitu pelepasan segera dan pelepasan diperlama

(Müller *et al.*, 2002) sehingga efektifitas APMS sebagai analgesik anti-inflamasi dapat ditingkatkan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh kadar asam oleat pada pelepasan APMS dari sistem SLN maupun NLC dengan kadar lipid 10% yang terdiri dari setil alkohol : asam oleat (10:0; 9,5:0,5; 9:1; dan 8,5:1,5), tween 80, dan propilenglikol?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Menentukan parameter pelepasan APMS dari sistem SLN maupun NLC dengan kadar lipid 10% yang terdiri dari setil alkohol : asam oleat (10:0; 9,5:0,5; 9:1; dan 8,5:1,5), tween 80, dan propilenglikol.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Melalui penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pertimbangan ilmiah dalam pengembangan formulasi sediaan topikal APMS dengan sistem penghantaran NLC sehingga dapat meningkatkan efektifitas APMS sebagai analgesik antiinflamasi.