

**DISERTASI**

**SISTEM PENGHANTARAN OBAT *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN)  
ASAM PARA METOKSI SINAMAT (APMS)  
DENGAN LIPID BINER BEESWAX-GLISERIL MONOSTEARAT**



**NOORMA ROSITA**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2015**

**DISERTASI**

**SISTEM PENGHANTARAN OBAT *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN)  
ASAM PARA METOKSI SINAMAT (APMS)  
DENGAN LIPID BINER BEESWAX-GLISERIL MONOSTEARAT**



**NOORMA ROSITA**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2015**

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini, saya peserta Program Studi Doktor Ilmu Farmasi,  
Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga:

Nama : Noorma Rosita

N I M : 09107902

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Disertasi yang saya tulis dengan  
judul :

**SISTEM PENGHANTARAN OBAT *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN)  
ASAM PARA METOKSI SINAMAT (APMS)  
DENGAN LIPID BINER BEESWAX-GLISERIL MONOSTEARAT**

adalah benar-benar merupakan konsep pemikiran dan hasil karya ilmiah saya sendiri.  
Apabila di kemudian hari diketahui isi Naskah Disertasi ini merupakan hasil plagiat,  
maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.  
Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana  
mestinya.

Surabaya, Maret 2015

Yang membuat pernyataan,

Noorma Rosita

## **SURAT PERNYATAAN**

Yang bertandatangan di bawah ini, saya peserta Program Studi Doktor Ilmu Farmasi,  
Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga:

Nama : Noorma Rosita

N I M : 09107902

Menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya  
menyetujui Naskah Disertasi yang saya tulis dengan judul :

**SISTEM PENGHANTARAN OBAT *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN)  
ASAM PARA METOKSI SINAMAT (APMS)  
DENGAN LIPID BINER **BEESWAX-GLISERIL MONOSTEARAT****

Untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet portal Garuda atau media lain yaitu  
Digital Library Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai  
dengan Undang Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana  
mestinya.

Surabaya, Maret 2015

Yang membuat pernyataan,

Noorma Rosita

**SISTEM PENGHANTARAN OBAT *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN)  
ASAM PARA METOKSI SINAMAT (APMS)  
DENGAN LIPID BINER BEESWAX-GLISERIL MONOSTEARAT**

**DISERTASI**

**Untuk memperoleh Gelar Doktor  
dalam Program Studi Ilmu Farmasi  
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga,  
dan telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Disertasi Terbuka  
pada tanggal 11 Mei 2015**

**NOORMA ROSITA  
NIM 09107902**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**LEMBAR PENGESAHAN**

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI  
TANGGAL: 31 Maret 2015

Oleh  
**Promotor**

Prof. Dr. Widji Soeratri, DEA, Apt  
NIP. 195110061977092001

**Ko-promotor**

Prof. Dr. Suwaldi Martodihardjo, Apt., MSc  
NIP. 194805071976031001

**Mengetahui**  
**Ketua Program Studi Doktor Ilmu Farmasi**

Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt  
NIP. 195210021980021001

**Disertasi ini telah diuji pada Ujian Disertasi Tertutup  
Tanggal 31 Maret 2015**

---

-

**PANITIA PENGUJI UJIAN DISERTASI TERTUTUP**

**Ketua : Prof. Dr. Muhammad Zainuddin, Apt.**  
**Anggota :**

- 1. Prof. Dr. Widji Soeratri, DEA, Apt.**
- 2. Prof. Dr. Suwaldi Martodihardjo, Apt., MSc**
- 3. Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS.**
- 4. Prof. Dr. Yeyet Cahyati Sumirtapura, Apt.**
- 5. Dr. Achmad Radjaram, Apt.**
- 6. Dra. Esti Hendradi, Apt., MSi., PhD**

Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga  
Nomor: 86/UN3. 1.5/2015  
Tanggal : 23 Maret 2015



## UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama penulis sampaikan Alhamdulillahirabbil'alamiin .... segala puji bagi Allah pemilik semesta alam, yang memberi kekuatan, kelancaran, dan kesabaran kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan naskah disertasi ini. Selanjutnya kepada Prof. Dr. Widji Soeratri, Apt., DEA selaku promotor dan Prof. Dr. Suwaldi Martodihardjo, Apt selaku ko-promotor atas kerelaan waktu, dan sumbangan pikiran yang diberikan dalam proses pembimbingan kepada kami dalam penyelesaian disertasi ini. Bimbingan, perhatian, orongan semangat dan nasehat yang diberikan kepada penulis benar-benar dibutuhkan dan hal itu tidak dapat dilupakan.

Kepada Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt selaku Ketua Program Studi S3 Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Kesabaran dan dukungan mental yang beliau berikan sangat berarti bagi penulis, sehingga penulis berani mengikuti program ini dan juga melalui semua tahap pembelajarannya. Selain daripada itu, kepada Tim penguji yang lain: Prof. Dr. Yeyet Cahyati M, yang jauh-jauh dari Bandung bersedia menjadi penguji dan memberi kritik dan saran untuk perbaikan disertasi ini. Kepada Prof. Dr. M.Zainuddin, Apt yang banyak memberi masukan terutama dalam hal metodologi penelitian, Dr. A. Radjaram, meskipun sudah purna tugas tetapi masih bersedia meluangkan waktu dan menyumbangkan ide dan pemikirannya untuk perbaikan disertasi ini. Kepada Dra. Esti Hendradi, MSi., PhD, Apt. selain tim penguji beliau juga ketua departemen di Departemen Farmasetika sekaligus sebagai senior yang sangat memberi semangat ke penulis untuk tetap konsisten dalam menyelesaikan jenjang ini, penulis juga sampaikan terima kasih atas kesediaan waktu dan pikiran yang diberikan untuk memberi kritikan dan saran demi perbaikan disertasi ini.

Kepada Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Fasich, yang telah memberi ijin belajar dan fasilitas kepada kami. Pada dekan Dr. Umi Athiyah, MS, Apt. dan para Wakil Dekan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, yang telah memberi bantuan pembayaran SOP dan juga memberi fasilitas pembelajaran dan penelitian. Pada ketua LPPM: Prof. Dr. Djoko Agus, MS, Apt. yang telah mempercayakan dana penelitian kepada penulis sehingga dapat membantu biaya operasional penelitian disertasi ini

Pada pihak luar universitas: Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta dan Institut Teknologi Sepuluh Nopember (ITS) Surabaya atas fasilitas alat penelitian yang telah kami manfaatkan.

Terima kasih yang sangat besar juga kami sampaikan kepada para rekan dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga khususnya di departemen Farmasetika yang memberi inspirasi dan semangat kepada penulis. Khususnya kepada: Bu Era dan bu Sari, yang bersama-sama mengikuti program ini: "Saling menyemangati itu perlu".

Kepada suamiku tercinta Drs. Banu Julianto, Ak. serta kedua anakku tersayang: Himawan Ramadhan Auditiardy dan Karina Artemevia Widyastuti, atas pengertian, waktu yang tersita, dan juga semangat yang diberikan. "Semoga apa yang Mama lakukan dapat menginspirasi kalian bahwa menuntut ilmu itu tidak mengenal usia ..."

Kepada mamaku tercinta Hj Supiati, yang telah berpulang tanggal 4 Januari 2015 lalu. Doa restumu selama ini begitu berarti, tak lupa juga pada bapak almarhum Drs. Badjuri (berpulang 10 Desember 1997), yang memberi inspirasi bagi penulis, seorang dosen yang sabar dan disayangi mahasiswanya. "Semoga penulis bisa



sepertimu Pak ....". Kepada alm bapak Drs. Sukanto dan Ibu Sri Hartati (bapak dan ibu mertua) yang semasa hidup sangat menyemangati penulis untuk mengikuti program ini. Semoga almarhum khusnul khotimah dan tenang di sisi Nya. Penulis percaya bahwa ridho Allah sangat tergantung ridho orang tua.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada saudara-saudaraku: Ratna Lestari, SPd; Enjar Permata; Ir. Tachta Hidayat, MT., CPE dan Ir. Rina Pradipta, MBA beserta keluarganya "... support kalian semua baik via telpon, BBM sangat berarti bagi penulis". Semua saudara iparku; serta seluruh keluarga besar Wardoyo dan Dullah Hadi, yang juga tak henti-hentinya memberi motivasi.

Tak lupa penulis juga sampaikan ucapan terimakasih yang tak terhingga kepada tenaga kependidikan, terutama yang berada di Departemen Farmasetika serta para mahasiswa yang telah banyak membantu secara teknis, juga kepada teman-teman penulis dan juga kepada semua pihak yang telah memberi banyak bantuan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Surabaya, Maret 2015

Penulis,



## RINGKASAN

# SISTEM PENGHANTARAN OBAT *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN) ASAM PARA METOKSI SINAMAT (APMS) DENGAN LIPID BINER BEESWAX-GLISERIL MONOSTEARAT

*Noorma Rosita*

Telah dilakukan penelitian tentang peran lipid biner beeswax-gliseril monostearat (GMS) pada *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) sebagai sistem penghantar obat topikal, dengan model bahan obat antiinflamasi asam para metoksi sinamat (APMS).

Sistem penghantaran obat dibutuhkan untuk dapat menghantarkan obat ke tempat aksi sehingga dapat lebih efektif. Sistem penghantar juga sebaiknya dapat meningkatkan stabilitas, keamanan dan akseptabilitas sediaan. Salah satu sistem penghantar yang dapat memenuhi hal tersebut adalah SLN. SLN adalah sistem emulsi koloidal berukuran nano, dengan basis lipid padat dan terstabilkan oleh surfaktan.

Sebagai sistem penghantar, khususnya sediaan topikal, SLN dapat memberi efek lembut karena sifat basis lipid penyusunnya. Sifat lipid juga adhesif, sehingga dapat lebih kuat melekat pada area pemakaian. Partikel dengan ukuran nano meningkatkan efek *covering* sehingga meningkatkan oklusivitas. Efek adhesif dan oklusif tersebut menyebabkan air kulit tertahan di permukaan dan meningkatkan hidrasi stratum korneum. Efek hidrasi stratum korneum menyebabkan sel stratum korneum *swelling* dan meningkatkan permeabilitas kulit. Obat yang terjebak dalam struktur SLN, baik yang terlarut atau terdispersi, baik di dalam maupun yang di permukaan partikel dinyatakan dalam efisiensi penjebakan (EP). Adanya penjebakan obat tersebut memberi keuntungan, yaitu: efek *burst released* akibat partikel yang terjebak di permukaan, juga *prolonged released* akibat obat yang terjebak di bagian dalam partikel. Selain itu penjebakan obat tersebut dapat meningkatkan stabilitas obat dari kerusakan lingkungan luar dan juga dapat mengurangi efek iritasi kulit dari obat. Ukuran dan EP menjadi karakter utama dari SLN, yang menentukan efektivitas SLN sebagai sistem penghantar. Salah satu faktor yang sangat mempengaruhi karakter SLN adalah: karakter lipid sebagai basis.

Penggunaan lipid tunggal dari golongan wax maupun dari golongan gliserida telah diteliti oleh Jenning (2000). Diketahui bahwa penggunaan beeswax menghasilkan SLN dengan ukuran kecil tetapi EP kecil, sedangkan penggunaan GMS menghasilkan EP besar tetapi tidak stabil secara fisik. Beeswax mempunyai susunan kisi kristal yang sangat *ordered* sehingga obat sulit masuk, dan walaupun dapat masuk obat mudah terdesak keluar. Sebaliknya, GMS mempunyai susunan kisi kristal dengan *orderness* setidak sebesar beeswax, sehingga pada GMS obat mudah masuk tetapi juga mudah keluar.

Kandungan lipid beeswax antara lain terdiri dari asam lemak (asam palmitat, asam stearat, dan asam oleat) dengan sifat non polar, dan mempunyai struktur kristal

yang *ordered*. Sementara GMS adalah suatu ester dari asam lemak dan gliserol. Asam lemak yang terdapat pada GMS sebagian besar adalah asam palmitat dan asam stearat, tanpa asam oleat. Asam oleat dan asam stearat keduanya tersusun dari 18 atom C. Asam oleat adalah asam lemak tidak jenuh dengan konformasi *cis*, sehingga mempunyai bentuk melengkung, tetapi asam stearat merupakan asam lemak jenuh dengan bentuk lurus. Perbedaan tersebut menyebabkan perbedaan sifat fisikokimia keduanya. GMS, mempunyai dua gugus hidroksil, sehingga menurunkan sifat ketidakkolaran asam lemak yang berpengaruh pada afinitas terhadap obat. Afinitas lipid terhadap obat juga mempengaruhi kemampuan efisiensi penjejakan. GMS mempunyai beberapa bentuk kristal dengan sifat polimorfisme yang cenderung berubah ke bentuk stabilnya selama penyimpanan (Bunjies et al., 1996; Jennings et al., 2000). Hal itu dapat menyebabkan SLN dari basis lipid GMS tidak stabil secara fisik.

Untuk mengurangi masing-masing kekurangan dan juga untuk dapat mendapatkan SLN dengan karakter SLN yang lebih baik, diteliti penggunaan sistem biner beeswax-GMS. Diharapkan dapat diperoleh rasio lipid biner dengan *orderness* optimal dan dapat menurunkan sifat polimorfisme GMS, sehingga dapat membentuk SLN dengan karakter optimal pula, yaitu berukuran sekecil mungkin, homogen dan stabil. Dan selanjutnya pada penelitian ini rasio tersebut disebut rasio optimal. Adapun obat yang digunakan sebagai model adalah APMS, suatu antiinflamasi. APMS bersifat lipofil, dapat digunakan secara topikal karena pada lapisan viabel dermis kulit terdapat reseptor inflamasi. Sifat asam APMS menyebabkan APMS berpotensi dapat mengiritasi kulit. Dengan data tersebut dan mengingat kelebihan SLN maka APMS dianggap tepat sebagai model obat yang akan dihantar oleh SLN.

Setelah dilakukan kajian titik lebur lipid pada berbagai rasio dengan alat *Differential Thermal Analyzer* (DTA), diketahui bahwa sistem biner pada rasio 50:50 mempunyai titik lebur lebih rendah daripada titik lebur lipid tunggal. Titik lebur merupakan indikasi kekuatan intermolekul atau kohesivitas dari suatu bahan (Qi et al, 2004). Lipid dengan titik lebur rendah akan lebih mudah dilakukan destruksi atau pengecilan menjadi droplet minyak, yang dengan pendinginan akan menghasilkan partikel lipid padat yang juga berukuran kecil. Muller (2002) menyatakan bahwa SLN yang dibuat dari lipid dengan titik lebur rendah dapat menghasilkan SLN dengan ukuran yang kecil. Berdasar kajian difraksi XRD diketahui bahwa sistem biner beeswax-GMS 50:50 *orderedness* kisi kristal tidak setinggi beeswax tunggal dan bidang kristal yang terdeteksi tidak sebanyak GMS tunggal.

Penelitian ini diawali dengan membuat SLN kosong (SLN K), atau SLN tanpa bahan obat, dari lipid biner beeswax dan GMS berbagai rasio. Pembuatan SLN menggunakan cara panas dengan pengecilan ukuran menggunakan metode *High Shear Homogenization* (HSH) dengan kecepatan 24.000 rpm. Hasilnya diketahui bahwa rasio lipid biner mempengaruhi karakter SLN K. SLN K dari lipid biner beeswax-GMS rasio 50:50 mempunyai karakter optimal, dengan ukuran partikel terkecil, yaitu:  $161,6 \pm 55,12$  nm, paling homogen yaitu dengan indeks polidispersitas  $0,193 \pm 0,03$  dan paling stabil ukuran partikelnya dibanding rasio lain. Selanjutnya dilakukan pemberian muatan obat dalam hal ini APMS dalam SLN K untuk dibuat SLN-APMS menggunakan lipid biner beeswax-GMS rasio 50:50 dibandingkan SLN-APMS dari lipid tunggal beeswax dan lipid tunggal GMS sebagai kontrol.



Hasil pemuatan obat (APMS) dalam SLN kosong yang dibuat dari lipid biner beeswax-GMS rasio 50:50 tidak merubah bentuk dan pH SLN, tetapi mempengaruhi viskositas. Semakin banyak GMS, viskositas semakin tinggi. Penggunaan lipid biner beeswax-GMS rasio 50:50 meningkatkan EP obat 1,18 kali dibandingkan yang dibuat dari lipid tunggal beeswax dan 1,07 kali terhadap GMS. Peningkatan EP tersebut menyebabkan APMS lipid biner beeswax-GMS rasio 50:50 mempunyai efek *prolonged released* yang lebih besar. Hal tersebut diketahui setelah uji pelepasan APMS selama 12 jam, media dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$   $\mu=0,03$  pada suhu  $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Dari hasil uji penetrasi obat (APMS) dari SLN-APMS lipid biner melalui membran kulit utuh tikus Wistar yang diperiksa selama 12 jam diketahui bahwa terjadi dua fase penetrasi: fluks penetrasi pada fase 1:  $0,5871\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  dan fase 2:  $2,4696\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ , serta mempunyai harga *lag time* yang paling kecil. Kecilnya harga *lag time* ini diduga karena APMS yang dihantarkan SLN lipid biner mampu berpenetrasi tidak saja melalui jalur transseluler, tetapi juga melalui interseluler dan *transappandageal*. Oleh sebab itu berdasar hasil penentuan kemampuan penurunan oedem pada subplantar tikus yang telah diinduksi karagenan 1%, diketahui bahwa SLN dengan sistem lipid biner lebih efektif sebagai sistem penghantaran obat antiinflamasi topikal APMS, dengan daya anti inflamasi 1,21 kali bila dibandingkan dengan SLN dengan lipid tunggal beeswax dan 1,09 kali bila dibandingkan dengan SLN dengan lipid tunggal GMS.

Meskipun pada SLN terkandung bahan yang bersifat sebagai *penetrant enhancer*, yaitu: Tween 80 dan propilen glikol, tetapi setelah dibandingkan dengan krim APMS dengan formula sama yang diuji efektivitasnya berdasar uji histologi terhadap kulit telinga mencit yang sudah diinduksi inflamasi dengan minyak croton diketahui bahwa SLN-APMS mampu meningkatkan efektivitas sementara krim APMS tidak. Hal tersebut menunjukkan bahwa peningkatan efektivitas disebabkan sistem SLN yang ada.

Berdasar analisis dengan statistik *Partial Least Square* (PLS) model disimpulkan bahwa karakter SLN-APMS (ukuran partikel, viskositas dan EP) yang dibuat dari lipid sistem biner beeswax-GMS rasio 50:50 mempunyai pengaruh terhadap variabel fluks pelepasan, yang juga berpengaruh positif terhadap efektivitas SLN-APMS sebagai antiinflamasi topikal. Karakter SLN-APMS relatif tidak mempengaruhi fluks penetrasi APMS melalui membran kulit utuh tikus Wistar, yang berpengaruh negatif terhadap efektivitas SLN-APMS sebagai antiinflamasi topikal

Temuan pada penelitian ini adalah diketahui bahwa fluks pelepasan APMS dari basis SLN sistem biner beeswax-GMS rasio 50:50 berpengaruh positif akan tetapi fluks penetrasi APMS melalui membran kulit utuh tikus Wistar berpengaruh negatif terhadap efektivitas SLN-APMS sebagai antiinflamasi APMS topikal.

Untuk menyempurnakan kajian penelitian ini pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan uji pelepasan dan penetrasi dengan waktu yang lebih panjang dan juga uji penetrasi dengan pewarnaan sehingga dapat memastikan jalur penetrasi yang dilalui SLN dalam menghantarkan obat sampai ke tempat aksi. Selain itu masih perlu dilakukan uji stabilitas kimia dan keamanan sediaan.

## SUMMARY

# **SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) DRUG DELIVERY SYSTEM OF PARA METHOXY CINNAMIC ACID (PMCA) USING BINARY LIPID BEESWAX-GLYCERIDE MONOSTEARIC**

*Noorma Rosita*

The role of binary lipid beeswax-glyceride monostearic on the effectiveness of solid lipid nanoparticle drug delivery system (PMCA as model of drug) has been investigated.

Drug molecules have to be delivered by a proper drug delivery system (DDS) to reach its site of action. DDS has to be able to enhance effectivity, stability, safety and acceptability of pharmaceutical dosage forms. One of DDS, which is may fulfill the criteria is solid lipid nanoparticles (SLN). SLN is nano particle size colloidal emulsion system which is stabilized by surfactant.

As topical DDS, SLN have an emolient and adhesive effect because of characteristics of its lipid composition. The nano particle size increase its covering effect and occlusivity, that can inhibit skin water evaporation and enhance hydration of stratum corneum. This hydration effect swells skin cell and increases skin permeability. Drug entrapped in the inner or surface of SLN either as solution or dispersion is called as drug entrapment (DE).

Drug entrapment gives many advantages, such as “burst released” because of drug dispersion on SLN surface, also as “prolonged release” because of drug entrapped in the core of SLN. Moreover, DE increases stability of drug from the environment effect and protect the skin from drug irritation. Particle size and drug entrapment are the main characters of SLN that affect on SLN’s effectivity. One of factors that influences SLN characters is lipid character, as SLN base.

Jenning (2000) investigated the use of single lipid from wax compound and glyceride compound. As lipid base of SLN, beeswax produced stable particle size but had low DE. In contrast with GMS, it produced high DE but particle size was not stable. It was caused by the highly orderedness of beeswax lattice crystal therefore drug molecule was difficult to entrap and spelled easily. In contrast, glyceryde monostearic (GMS), a mono glyceride compound, had less ordered lattice crystal caused drug molecule more flexible to move in and out. Beeswax consist of many fatty acids such as palmitic acid, stearic acid and oleic acid, non polar and have too ordered lattice crystal. GMS is an ester of fatty acid and glycerol. Types of fatty acid in GMS are palmitic acid and stearic acid, without oleic acid. Both of them composed 18 atom C. Oleic acid is an unsaturated fatty acid with cis conformation form has curve chain, but stearic acid is a saturated fatty acid that has straight chain. It forms different physicochemical character. GMS has two hydroxyl moieties that decreases the polarity and make the lattice crystal less ordered. GMS has also many polimorf crystals that tend to change to be stable form during storage. They maybe caused SLN with GMS physically unstable.

This research combined beeswax and GMS as binary lipid beeswax-GMS was aimed to overcome each limitation and formed optimum SLN characteristics by optimum ratio and to increase the effectiveness of SLN as drug delivery system. Para Methoxy Cinamic Acid (PMCA), a lipophylic antiinflammatory was used as model of drug for topical DDS. It is known that inflammatory receptor was available in viable dermis. Potential irritative moiety of PMCA could be entrapped in lipid matrix.

From lipid character study of several ratio binary lipid beeswax-GMS, it was found that SLN use 50:50 resulted an eutectic mixture. It facilitated melted lipid destruction has changed to droplet oil and became SLN after cooling. That was happened because melting temperature was manifestation of substance cohesivity (Qi, 2004). From XRD Diffractogram was known that binary lipid beeswax-GMS ratio 50:50 had fewer polymorphic form lipid crystal than GMS single lipid and the lattice crystal orderedness was lower than beeswax single lipid.

This research was started by making SLN base or SLN without drug loaded by High Shear Homogenization (HSH) method at 24.000 rpm. The ratio of SLN binary lipid influenced SLN character, such as: particle size, viscosity and drug entrapment. SLN binary lipid beeswax-GMS ratio 50:50 showed optimal character that had smallest particle size of  $161,6 \pm 55,12$  nm, most homogenous system with polydispersity index was  $0,193 \pm 0,03$  and most physically stable compared to single lipid. PMCA was loaded into the selected optimum SLN binary lipid base and SLN single lipid base as a control. All SLN-PMCA were determined for their SLN character and were statistically analyzed by one way anova factorial.

The use of binary lipid beeswax-GMS ratio 50:50 as SLN base increased PMCA entrapment compared to SLN with single lipid. That increased prolonged released effect of SLN-PMCA binary lipid beeswax-GMS ratio 50:50. Penetration study through full skin Wistar rat for 12 hours showed 2 phase penetration, the first flux was  $0.5871 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$  and the second was  $2.4696 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$  with lowest lag time. This may be due that SLN-PMCA binary lipid beeswax-GMS ratio 50:50 that have the smallest particle size penetrated not only through transcellular pathway but also another pathway.

The antiinflammatory effect of SLN-PMCA binary lipid beeswax-GMS ratio 50:50 was found of 1.21 fold compared to SLN produced by single lipid beeswax and 1.09 fold compared to SLN-PMCA made by single lipid GMS. From histology study of ear skin of mice induced with croton oil, was determined the thickness of skin and the amount of granular inflammatory cell (polymorphonuclear – PMN). Comparing PMCA loaded SLN to PMCA cream with same formula it was found that increasing effectivity was not caused of the ingredients.

Based on Partial Least Square (PLS) statistical model analysis at  $\alpha=0,05$ , it was concluded that the character of SLN-PMCA binary lipid beeswax-GMS in ratio 50:50 (such as: particle size, viscosity and drug entrapment) influenced PMCA flux release, furthermore it influenced positively PMCA topical antiinflammatory. The character of SLN-PMCA did not affect on PMCA penetration flux through fullthickness Wistar rat skin, that would influenced negatively on PMCA topical antiinflammatory.

From this research, it was found that release flux of PMCA from SLN-PMCA binary lipid beeswax-GMS in ratio 50:50 was positively affected but not for penetration flux of PMCA topical antiinflammatory.



To obtain full scientific information, for future reasearch, it was suggested to lengthen release study time. To gain exact information about the pathway of SLN as topical drug delivery system it was suggested to observe microscopic drug penetration using lipid dye. Furthermore, it was recommended to study chemical stability and safety aspects.

