

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Suatu bahan aktif dapat memberikan efek bila bahan aktif tersebut dapat sampai ke tempat target. Untuk itu diperlukan sistem penghantar obat yang tepat. Dikenal beberapa sistem penghantaran obat untuk berbagai rute pemakaian. Salah satu rute pemakaian obat adalah topikal, atau pemakaian melalui kulit.

Sediaan topikal dapat untuk tujuan lokal di permukaan, lokal di lapisan-lapisan tertentu kulit ataupun untuk tujuan sistemik (transdermal). Agar sediaan topikal dapat mencapai tempat aksi yang diharapkan, dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu 1) memodifikasi lapisan stratum korneum seperti pada penggunaan *penetrant enhancer* dan 2) menggunakan sistem pembawa (Benson, 2005). Banyak sistem pembawa yang dapat digunakan untuk menghantarkan bahan aktif (*drug delivery system*). Akhir-akhir ini sistem penghantar yang sedang tren banyak diteliti adalah sistem pembawa berbasis nanoteknologi, yaitu suatu sistem koloidal dengan ukuran nano. Dikenal beberapa pembawa sistem koloidal dengan ukuran nano, yaitu: liposom, polimer dan lipid. Dibandingkan dengan dua sistem yang lain, sistem dengan basis lipid lebih disukai karena relatif aman. Salah satu sistem pembawa sistem koloidal dengan basis lipid adalah *solid lipid nanoparticle* (SLN).

SLN, merupakan sistem emulsi minyak dalam air dengan fase minyak berupa lipid padat yang aman secara biologi, membentuk matrik inti lipid yang distabilisasi oleh suatu surfaktan dan ko-surfaktan. Partikel berbentuk sferik dengan diameter berkisar antara 10-1000 nm (Mukherje et al., 2009). Pada penggunaan topikal SLN kini mendominasi menggantikan liposom (Sinha et al., 2010), hal tersebut disebabkan oleh

SLN relatif lebih murah, lebih mudah pembuatannya, serta lebih ditoleransi oleh konsumen. Sementara itu bila dibandingkan dengan sistem dispersi nano dengan pembawa polimer, SLN lebih aman karena beberapa polimer bersifat toksik, dan dalam proses pembuatan SLN tidak diperlukan pelarut organik yang toksik. Sistem penghantaran obat diharapkan tidak hanya dapat menjamin efektivitas, tetapi juga stabilitas, akseptabilitas, dan keamanan sediaan.

SLN dapat diterapkan pada sediaan dengan berbagai rute pemberian, antara lain: topikal, parenteral, pulmonal, oral, dan juga sistem bertarget (Sinha, 2010). Pada penggunaan topikal, SLN mempunyai keunggulan, antara lain memberi efek lembut pada kulit. Efek tersebut diperoleh dari sifat bahan utama SLN yang berupa lipid. Lipid juga bersifat *adhesif*, sehingga sediaan topikal dengan sistem penghantar SLN dapat melekat lebih lama di kulit. Selain itu partikel SLN dengan ukuran nano menghasilkan efek oklusifitas yang tinggi. Sifat adhesif dan oklusif yang dimiliki SLN tersebut menurunkan hilangnya air (*transepidermal water loss* -TEWL) sehingga menyebabkan kandungan air dalam kulit tertahan di permukaan kulit (Wissing et al, 2003) dan meningkatkan efek hidrasi sel stratum korneum. Stratum korneum, adalah lapisan terluar dari lapisan epidermis, tersusun dari sel-sel keratin berbentuk pipih, kering, padat, dan bersifat kurang permeabel, sehingga menjadi “lapisan penghalang” penetrasi. Efek hidrasi yang ditimbulkan akibat penggunaan SLN sebagai sistem penghantar membuat stratum korneum mengembang (*swelling*) dan menghasilkan *sponge effect* sehingga mempermudah penetrasi obat ke lapisan kulit yang lebih dalam (Zhai et al, 2001 ; Schafer-Korting et al, 2007).

Karakter SLN yang terpenting adalah: ukuran partikel dan pengebakan obat. Ukuran SLN diharapkan berkisar antara 10 - 1000 nm, homogen dan stabil. Ukuran SLN lebih stabil dibanding nanoemulsi karena pembawa SLN adalah lipid padat,

sementara pada nanoemulsi, pembawanya adalah minyak cair. Ukuran partikel SLN yang tidak stabil dapat disebabkan adanya perubahan bentuk polimorfisme kristal lipid akibat proses pembuatan SLN. Pada umumnya kristal lipid mempunyai bentuk polimorfisme, yaitu perbedaan sifat fisik kristal yang mengakibatkan perbedaan sifat fisika kimia bahan. Perubahan sifat polimorfisme tersebut dapat terjadi akibat proses perubahan suhu atau penekanan (pengadukan) pada pembuatan SLN. Kristal lipid dengan bentuk polimorf cenderung berubah ke bentuk stabilnya dalam penyimpanan.

Ukuran partikel berhubungan dengan kohesivitas bahan, yang ditunjukkan oleh harga titik leburnya (Qi et al, 2004). Semakin kohesif suatu bahan maka semakin tinggi titik lebur yang dimiliki. Pada pemberian energi yang sama, ukuran bahan dengan kohesivitas rendah lebih mudah diperkecil daripada bahan dengan kohesivitas yang lebih tinggi. Lipid penyusun SLN dengan titik lebur yang lebih rendah juga cenderung lebih mudah dibuat SLN dengan ukuran yang nano.

Kemampuan penjebakan obat pada SLN dinyatakan dengan efisiensi penjebakan (EP). Sehubungan dengan posisi penjebakan obat dalam SLN, ada tiga tipe SLN (Muller et al., 2002) yaitu: a) obat terlarut di semua bagian partikel lipid (*homogeneous matrix model*), b) obat lebih terkonsentrasi pada bagian dalam partikel (*drug enriched core model*), atau c) obat berada di permukaan partikel (*drug enriched shell model*). Penjebakan obat pada SLN mempunyai keuntungan yaitu dapat meningkatkan stabilitas bahan aktif dari pengaruh oksidasi, menurunkan sifat iritasi bahan aktif, dan juga dapat memberikan efek pelepasan terkontrol (*prolonged released*). Sementara itu bahan aktif yang tidak terjebak atau yang berada pada permukaan partikel SLN akan terlepas secara cepat (*burst released*). Mekanisme *burst released* dan *prolonged released* tersebut meningkatkan efektivitas SLN sebagai sistem penghantar obat, karena dapat mempersingkat mula kerja tetapi dapat memperpanjang masa aksi obat. Secara umum,

karakter SLN sangat dipengaruhi proses pembuatan SLN dan komposisi SLN (Muller et.al., 2002).

Pembuatan SLN pada prinsipnya adalah melarutkan bahan aktif dalam leburan lipid padat, kemudian dicampur dengan fase air dan distabilisasi dengan surfaktan dan ko-surfaktan sambil dilakukan pengecilan ukuran menjadi droplet lipid cair berukuran nano dan selanjutnya pada suhu ruangan memadat dengan ukuran nano pula. Proses peleburan lipid melibatkan pemanasan. Proses pengecilan ukuran droplet ada dua, yaitu: metode *High Shear Homogenization (HSH)*, dan *High Pressure Homogenization (HPH)*. Metode HSH menerapkan kecepatan tinggi, sementara HPH dengan tekanan tinggi. Metode HSH lebih sederhana (Sinha et al, 2010), karena tidak menggunakan kompresor seperti halnya pada metode HPH. Pada bahan lipid yang sama: jumlah lipid, kecepatan dan waktu pengadukan yang berbeda kan menghasilkan ukuran partikel yang berbeda pula (Shah et al., 2012).

Formula SLN, terdiri dari bahan aktif, surfaktan, ko-surfaktan, air dan lipid sebagai komponen utama. Kelarutan bahan aktif pada bahan penyusun, terutama lipid, sangat berpengaruh pada efisiensi penjejakan. Efisiensi penjejakan obat yang bersifat lipofil dapat mencapai 80-90% sementara untuk obat yang bersifat hidrofil hanya berkisar 50-60% (Lamprecht et al, 2002). Kelarutan bahan aktif juga dipengaruhi kadar surfaktan sehingga mempengaruhi *burst released* SLN (Muller et.al., 2002). Selain itu kadar surfaktan juga mempengaruhi ukuran SLN. Semakin besar kadar surfaktan, semakin kecil ukuran SLN yang dihasilkan. Pada penelitian yang telah dilakukan (Rosita et al., 2014) diketahui bahwa penggunaan Tween 80 sebesar 8%, menghasilkan ukuran partikel SLN yang lebih besar dan berbeda bermakna dengan penggunaan Tween 80 sebanyak 10 dan 12%. Sementara itu ukuran partikel antara SLN dengan Tween 80 sebesar 12% tidak memberikan perbedaan bermakna dengan SLN dengan

Tween 10%. Selain sifat bahan aktif dan surfaktan, karakter SLN juga ditentukan oleh karakter lipid penyusunnya.

Lipid penyusun SLN merupakan matriks sistem pembawa yang mempengaruhi karakter SLN, yang dapat mempengaruhi efektivitas sediaan. Karakter SLN yang diunggulkan sehubungan dengan efektivitasnya sebagai sistem penghantar adalah: ukuran dan penjebakan. Saat pembuatan SLN, leburan lipid didestruksi menjadi droplet berukuran nano yang kemudian pada suhu ruanga membentuk partikel lipid padat berukuran nano pula (SLN). Destruksi akan mudah bila kekuatan ikatan intermolekul atau kohesivitas lipid, ditunjukkan dengan harga titik lebur, juga rendah (Qi et al, 2004). Pada beberapa campuran bahan mempunyai titik lebur yang lebih rendah dari titik lebur bahan tunggalnya, atau yang disebut campuran eutektik. Penggunaan lipid biner yang mempunyai titik eutektik, bila digunakan sebagai basis lipid SLN potensial menghasilkan SLN dengan ukuran yang kecil. Kemampuan terbentuk eutektik tergantung pada jenis lipid.

Perbedaan lipid dapat mempengaruhi karakter penjebakan SLN terhadap obat, selain disebabkan perbedaan partisi bahan aktif dalam lipid tersebut, juga disebabkan perbedaan struktur kisi kristal lipid. Lipid dengan kisi kristal yang sangat teratur (*ordered*) menyebabkan obat sukar masuk dan terjebak di dalamnya, walaupun dapat masuk maka obat mudah terdesak keluar. Sebaliknya, bila struktur kisi kristal lipid tidak teratur (*kurang ordered*), maka obat mudah masuk dalam struktur lipid akan tetapi juga mudah keluar. Keadaan tersebut menyebabkan SLN yang dihasilkan mempunyai EP rendah. Untuk itu diperlukan kondisi keteraturan kisi kristal yang optimal yang dapat menjebak obat dengan stabil. Lipid dengan kandungan asam lemak dengan panjang rantai atom C yang berbeda juga dapat membentuk struktur inti SLN yang tidak sempurna (*imperfect type SLN*) yang dapat menjebak obat lebih baik (Muller et.al,

2000). Lipid dengan yang lebih padat lebih terjaga dari proses *coalescence* dan juga lepasnya obat dari struktur yang menjebakanya karena berkurangnya mobilitas molekul obat di dalamnya (Westesen et al, 1993). Stabilitas penjebakan tersebut dapat ditandai dari perubahan ukuran SLN.

Jenning dan Gohla (2000) telah membandingkan penggunaan lipid: wax (setil palmitat dan beeswax) dan lipid: gliserid (gliseril monostearat/GMS dan gliseril behenat) sebagai basis SLN, dengan bahan aktif retinol. Diketahui bahwa SLN yang dibuat dari lipid tunggal gliserida monostearat (GMS) menghasilkan harga efisiensi penjebakan yang lebih besar daripada bila digunakan beeswax tunggal, tetapi ukuran partikel yang dihasilkan tidak stabil. Sebaliknya, penggunaan lipid tunggal beeswax sebagai lipid penyusun SLN menghasilkan SLN yang stabil secara fisik tetapi penjebakan obat yang dihasilkan kecil. Lipid beeswax mempunyai struktur kristal yang *ordered.*, yang dapat membuat obat yang terjebak terdesak keluar. Sementara itu GMS adalah suatu ester dari asam lemak dan gliserol, dengan dua gugus hidroksil, merupakan bahan dengan sifat yang tidak terlalu polar dengan kisi kristal tidak terlalu *ordered.*

GMS mempunyai beberapa bentuk polimorfisme. Penggunaan lipid yang mempunyai bentuk polimorf dapat menyebabkan transisi polimorf akibat proses pembuatan SLN, yakni adanya *stress* pada proses pengadukan dengan kecepatan tinggi dan adanya perubahan suhu (pemanasan maupun pendinginan) yang terlibat pada proses pembuatan SLN. Adanya bentuk polimorfisme ini menyebabkan dalam penyimpanannya kristal lipid akan cenderung berupaya berubah menjadi bentuk kristal yang paling stabil (β). Keadaan tersebut menyebabkan SLN yang dihasilkan tidak stabil secara fisik dan sangat mempengaruhi karakter SLN yang dihasilkan. Kurangnya *orderedness* kisi kristal GMS juga dapat mempermudah terjadinya transformasi dan menurunkan stabilitas fisiknya.

Kombinasi keduanya akan dapat mempengaruhi tingkat keteraturan kisi kristal, menghasilkan lipid dengan struktur kisi kristal tidak terlalu *ordered* dan tetapi juga tidak terlalu longgar. Pada campuran lipid biner rasio tertentu akan didapatkan kondisi keteraturan kisi kristal yang optimal, sehingga mempunyai efisiensi penjebakan yang tinggi. Selain itu, pada rasio kombinasi tertentu akan diperoleh campuran dengan titik lebur terendah sehingga leburan lipid tersebut lebih mudah untuk didestruksi menjadi droplet berukuran nano, yang pada suhu ruangan akan terbentuk partikel lipid SLN berukuran nano pula. Adanya tambahan beeswax dalam lipid GMS juga akan mengurangi sifat polimorfisma dari GMS. Sehingga penggunaan lipid biner beeswax dan GMS sebagai basis SLN diharapkan dapat menghasilkan SLN dengan karakter optimal (ukuran kecil, homogen dan tetap stabil secara fisik) sehingga dapat lebih efektif sebagai sistem penghantaran obat.

Bahan aktif yang akan digunakan sebagai model penelitian adalah asam p-metoksisinamat (APMS), suatu bahan antiinflamasi bersifat lipofil. APMS adalah bentuk aktif dari etil para metoksi sinamat (EPMS), kandungan aktif terbesar rimpang kencur (*Kaempheria galanga*). EPMS ditengarai sebagai senyawa *marker* dalam ekstrak kencur yang mempunyai efek analgesik antiinflamasi (Soeratri et al, 2014). Obat antinflamasi dapat digunakan topikal karena reseptor inflamasi terdapat di lapisan viabel dermis kulit (Barry, 1983). Selain itu penggunaan topikal juga ditujukan untuk menghindari iritasi lambung yang umum ditimbulkan oleh obat antiinflamasi non steroid (NSAID) oral. Efektivitas APMS sebagai antiinflamasi topikal 0,64 kali dibandingkan natrium diklofenak 1%, sehingga berdasarkan kesetaraan molar dibutuhkan 0,87% APMS untuk memberi efektivitas yang setara dengan natrium diklofenak (Soeratri et al., 2014). Dengan melakukan studi tentang penetrasi APMS melalui membran kulit utuh tikus Wistar dibandingkan terhadap kulit yang telah

dihilangkan stratum korneumnya, diketahui bahwa permeabilitas kulit terhadap APMS sangat dipengaruhi oleh keberadaan stratum korneum. Diketahui bahwa permeabilitas kulit tikus (tanpa stratum korneum) terhadap APMS 2,36 kali lebih besar daripada permeabilitas kulit tikus dengan lapisan lengkap. Untuk itu pembuatan sediaan topikal APMS disarankan menggunakan sistem penghantar yang dapat mempengaruhi stratum korneum. SLN sebagai sistem penghantar sediaan topikal sangat tepat untuk tujuan tersebut, karena sifat oklusifitas yang dapat meningkatkan hidrasi stratum korneum, juga dengan adanya surfaktan dalam komposisi SLN dapat berfungsi sebagai *enhancer*. Selain itu, keasaman APMS bersifat dapat mengiritasi kulit, sehingga diharapkan dengan mekanisme jebakan obat dalam struktur lipid padat pada SLN dapat meminimalisir efek iritasi tersebut. Metode pembuatan SLN dipilih cara panas (*hot homogenization*) dengan pengecilan ukuran menggunakan metode *High Shear Homogenization (HSH)*. Secara skematis latar belakang penelitian ini digambarkan pada **gambar 1.1**.

SLN-APMS yang terbentuk dievaluasi a) mikroskopik yaitu mengamati morfologi partikel dengan *Transmission Electron Microscope (TEM)* (Hommos et al, 2008), b) pengukuran partikel menggunakan *Photon Correlation Spectroscopy (PCS)* (Kaszuba, 2007), c) penentuan stabilitas fisik SLN, dengan melakukan pengukuran partikel antar waktu penyimpanan, d) penentuan efisiensi penjebakan secara tidak langsung, yaitu menggunakan metode sentrifugasi (Misra et al, 2004), e) pelepasan APMS dari sistem SLN f) penetrasi APMS melalui kulit tikus dan g) efektivitas SLN-APMS sebagai antiinflamasi topikal, dengan menentukan daya penurunan oedem dan perubahan jaringan kulit.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Apakah rasio lipid biner beeswax-GMS mempengaruhi karakter lipid dan karakter SLN kosong?
2. Pada rasio berapakah lipid biner beeswax-GMS dapat membentuk SLN Kosong dengan karakter optimal (ukuran kecil, homogen dan tetap stabil secara fisik) ?
3. Apakah penggunaan lipid biner beeswax-GMS pada SLN-APMS mempengaruhi: ukuran, morfologi, stabilitas ukuran, viskositas dan efisiensi pengebakan obat (APMS) ?
4. Apakah penggunaan lipid biner beeswax-GMS pada sistem SLN-APMS mempengaruhi fluks pelepasan, penetrasi dan efektivitas obat (APMS) ?
5. Apakah pengaruh lipid biner beeswax-GMS pada sistem SLN-APMS terhadap efektivitas disebabkan oleh adanya surfaktan pada komposisinya ataukah dari sistem SLN yang terbentuk?
6. Apakah perbedaan efektivitas SLN-APMS lipid biner beeswax-GMS pada rasio optimal dipengaruhi oleh perbedaan karakter SLN-APMS yang dihasilkan?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini mempunyai dua tujuan, yaitu tujuan umum dan tujuan khusus.

1.3.1. Tujuan Umum:

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa penggunaan lipid biner beeswax-GMS sebagai basis sistem penghantaran obat SLN dapat meningkatkan efektivitas obat (antiinflamasi topikal APMS).

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Menentukan karakter lipid sistem biner beeswax-GMS.
2. Menentukan karakter SLN yang dibuat dari lipid sistem biner beeswax-GMS.
3. Menentukan pelepasan obat (APMS) dari SLN yang dibuat dari lipid sistem biner beeswax-GMS.
4. Menentukan penetrasi obat (APMS) dari SLN yang dibuat dari lipid sistem biner beeswax-GMS.
5. Menentukan efektivitas SLN yang dibuat dari lipid sistem biner beeswax-GMS sebagai sistem penghantar obat (antiinflamasi topikal APMS) dengan menentukan kemampuan penurunan oedem telapak kaki tikus (yang telah diinduksi karagenan) dan dengan menganalisis perubahan histologi kulit telinga mencit.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberi manfaat teoritis (keilmuan) dan manfaat praktis.

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi ilmiah tentang :

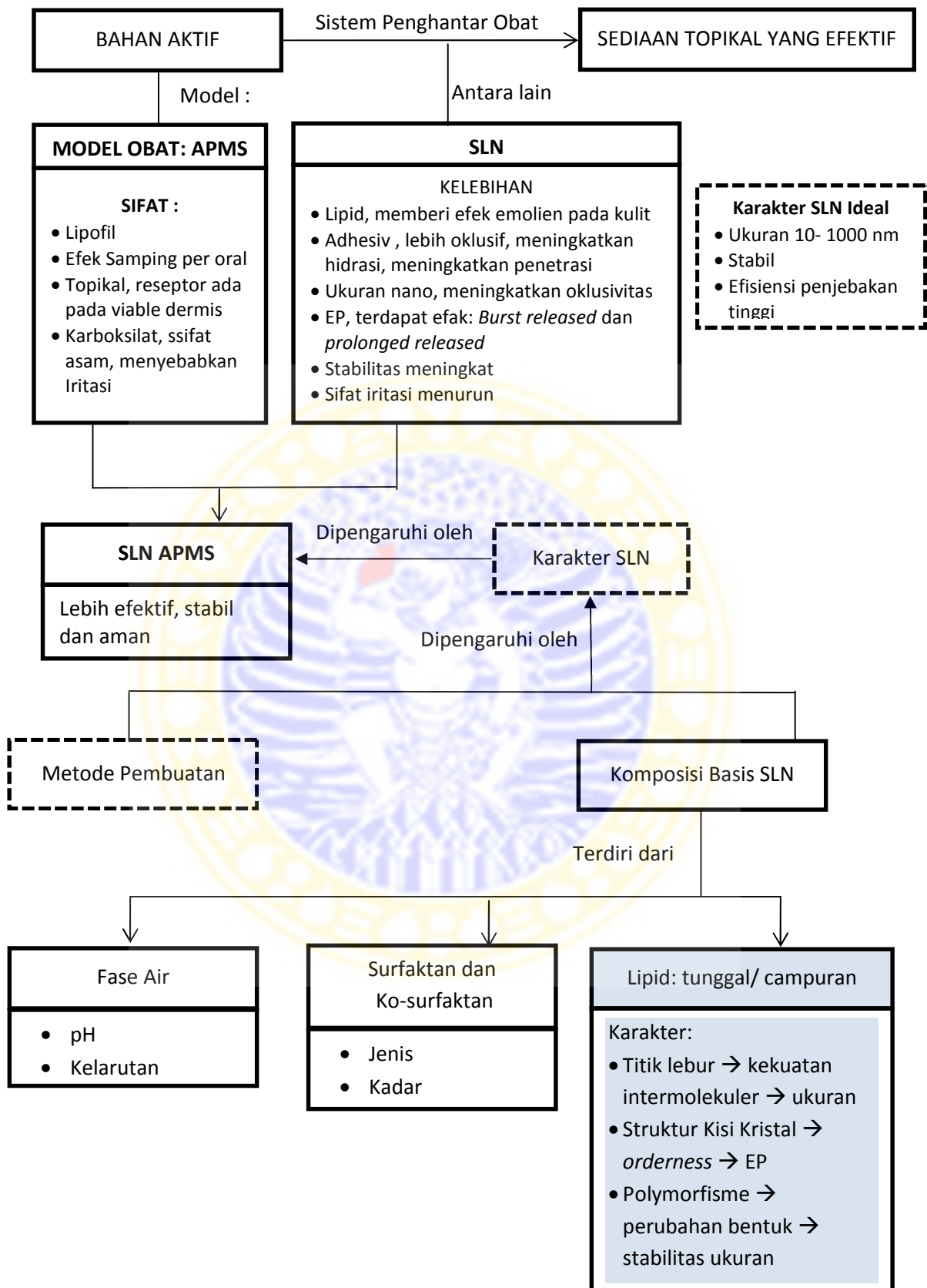
1. pengaruh penggunaan lipid biner (beeswax-GMS) sebagai basis lipid terhadap karakter SLN
2. kemampuan SLN yang dibuat dari lipid biner (beeswax-GMS) sebagai sistem penghantaran obat (antiinflamasi topikal APMS) ditinjau dari proses pelepasan dan penetrasi obat serta efek farmakologi.

2.4.1. Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah sebagai landasan ilmiah bagi praktisi industri obat dalam memformulasi sediaan topikal dengan menggunakan sistem penghantaran SLN khususnya untuk dengan obat yang mempunyai sifat fisikokimia mirip dengan APMS.



LATAR BELAKANG



Gambar 1.1. Skema Latar Belakang Penelitian