

BAB I Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Beberapa tahun terakhir, nanopartikel sering kali digunakan dalam pembuatan produk farmasi. Menurut (Donalisio dkk.,2018) pada pengujiannya yang membandingkan antara metode modifikasi nanoemulsi dengan konvensional emulsi menunjukkan bahwa terjadi peningkatan jumlah obat, pelepasan yang berkepanjangan, tidak adanya toksisitas, terjadi peningkatan efikasi antivirus. Pada data uji permeasi *in vitro* selama 1 jam dan 24 jam menunjukkan pada penggunaan 1 jam terdapat 0,1% obat yang terserap dan 0,4% yang terserap untuk formula konvensional. Namun pada pengujian 24 jam terdapat 55% obat yang terserap dan 10% yang terserap ke dalam kulit babi untuk formula konvensional. Hal ini menunjukkan bahwa metode modifikasi mampu meningkatkan permeasi kulit dibandingkan dengan formulasi topikal konvensional.

Oleh sebab itu diperlukan sistem pengantar obat baru yang dimodifikasi seperti NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*) untuk meningkatkan stabilitas, untuk meningkatkan pengantaran dan mengurangi efek samping dari adapalene. NLC sendiri merupakan perkembangan terbaru atau generasi kedua dari SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*) yang perbedaannya terletak pada penambahan lipid cair. Dengan bahan yang berukuran nano dapat meningkatkan stabilitas dan meningkatkan penyerapan di kulit sehingga dapat meningkatkan efek biologisnya. Menurut (Mehnert & Mader, 2001,

Pardeike dkk., 2009) menjelaskan bahwa ketidaksempurnaan dan dominasi cairan dalam matriks lipid cair pada NLC menunjukkan kapasitas muatan obat yang lebih tinggi dan menghindari atau meminimalisir potensi pengeluaran obat selama penyimpanan dari pada SLN.

Pada pengujian (Gao et al., 2018) menunjukkan bahwa konsentrasi podophyllotoxin (POD) pada POD konvensional menurun dengan cepat setelah pemberian transmukosa namun pada formula NLC-POD POD meningkat dan berkelanjutan. Hal ini menunjukkan walaupun sediaan konvensional dapat menembus lebih cepat namun NLC-POD mampu bertahan lebih lama dan memberikan pelepasan berkelanjutan selama 10jam dengan sifat pelepasan yang terkendali karena tingginya tingkat POD yang dipertahankan.

Pada basis NLC menurut (Wolf dkk, 2018) dengan surfaktan monoacyl-phosphatidylcholine (MAPL) dan nanoemulsi dengan surfaktan yang sama memberikan hasil yang baik untuk stabilitas penyimpanan selama 16 minggu yang berarti dari segi ukuran partikel dan nilai zeta potensial juga tetap stabil. Namun pada uji difusi dan uji *in vitro* menunjukkan hasil yang berbeda antara NLC dan nanoemulsi terkait permeasi kulit. Baik viskositas yang tinggi maupun pengaruh monoacyl-phosphatidylcholine (MAPL) menjadi manfaat tambahan untuk permeasi kulit.

Dalam beberapa karakterisasi NLC seperti uji viskositas, pada jurnal (Haryanto & Hendradi, 2017);(Sally, H, M, & D, 2017) menunjukkan

bahwa dengan peningkatan jumlah lipid cair mampu menurunkan viskositas. Viskositas merupakan penghalang cairan untuk mengalir. Jika viskositas tinggi maka penghambat cairan untuk mengalir juga lebih tinggi sehingga semakin rendah mobilitasnya didalam matriks NLC yang akibatnya menurunkan tegangan permukaan untuk membentuk partikel yang lebih kecil dengan permukaan yang lebih halus. Viskositas yang rendah menyebabkan waktu kontak terhadap kulit akan menurun dan menyebabkan berkurangnya obat yang akan terpenetrasi dan yang terdeposit juga semakin rendah. Maka dari itu NLC dapat dimodifikasi dalam bentuk sediaan atau basis yang dapat meningkatkan viskositasnya.

Pada pengujian (Noviyanti, 2018) menggunakan sonikasi dengan amplitudo 55% selama 15 menit mampu memberikan ukuran partikel dan polidispersitas indeks yang baik. Berdasarkan penelitian tersebut, pada pengujian ini menggunakan amplitudo 55% selama 15 menit.

Kadar lipid dan humektan memberikan pengaruh terhadap hidrasi dan oklusi kulit. Pada penelitian (Loo & Press, 2013) setelah pengujian selama 7 hari pada manusia menyebabkan peningkatan hidrasi kulit. Hal ini disebabkan karena adanya agen oklusif pada NLC yaitu lipid padat dan lipid cair. Karena adanya film oklusif maka penguapan air dari kulit berkurang. Sedangkan oklusi kulit bergantung pada ukuran partikel dan kristalinitas lipid karena agen oklusif bertanggung jawab mempertahankan kelembapan di stratum korneum dengan menarik air dari jaringan dermis dan udara.

Beberapa contoh pengujian pada formula SLN dan NLC seperti EE (*entrapment efficiency*) dan *loading capacity*. Dimana nilai EE atau efisiensi penjebakan menandakan bahwa seberapa banyak bahan yang telah terserap pada formula dan LD atau kapasitas pemuatan menandakan bahwa banyaknya ruang yang tersedia untuk menjerap bahan. Menurut (Souza dkk., 2011) yang menggunakan pada zat aktif topotecan menunjukkan bahwa pada formula SLN memberikan nilai EE 94,75 dan LD 5,51 namun pada formula NLC memberikan nilai EE 96,82 dan LD 6,21 dengan diperoleh nilai %recovery pada SLN dan NLC sebesar 72,80% dan 80,26% yang menyatakan bahwa kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Sehingga pada penelitian ini menunjukkan bahwa pada penambahan lipid cair dapat mempengaruhi sifat kristalin dan struktur kristal pada lipid padat.

Menuru (Loo & Press, 2013) dalam penelitiannya pada uji zeta potensial dengan bahan aktif benzonidazol memperoleh nilai -27,3 dan -19,7 untuk NLC dan SLN. Sehingga semakin tinggi nilai zeta potensial pada NLC akan menurunkan tegangan antar muka dan akan mencegah terjadinya peristiwa flokulasi. Menurut (Aditya dkk., 2014) pada pengujiannya menggunakan quercetin memperoleh hasil bahwa nilai *polidispersitas indeks* (PI) sebesar 0.3 dan 0.4 untuk NLC dan SLN. Semakin kecil nilai PI yang diperoleh maka rata-rata ukuran partikel yang didapat semakin seragam dengan ukuran nano. Sedangkan ukuran partikel yang diperoleh untuk NLC 34nm dan SLN 127nm.

Menurut Chen dkk., 2012 didalam penelitiannya menunjukan bahwa pada uji studi rilis secara *in vitro* terjadi proses pelepasan tripterin pada NLC tripterin secara terkontrol karena efek dari proses difusi dan pengaruh matriks lipid dibandingkan dengan sediaan tripterin pada umumnya yang menembus kulit dengan buruk karena massa molekul dan sifat hidrofobisitas yang sangat tinggi. Menurut Kim dkk., 2017 juga mengatakan bahwa pelepasan secara *in vitro* dari NLC phenylethyl resorsinol memiliki pola pelepasan yang berkelanjutan dan efektif sebagai agen pengiriman dengan memberikan stabilitas fisikokimia yang sangat baik setidaknya selama tiga bulan. Dan menurut Mandawgade & Patravale, 2008 dalam formula SLN bahwa tretinoin menghasilkan lebih sedikit penyerapan dibandingkan dengan formulasi yang ada dipasaran. walau jumlah tretinoin yang disimpan didalam kulit untuk semua formulasi sama namun dengan gel berbasis SLN memiliki waktu durasi aksi yang lebih lama. SLN tretinoin juga memiliki stabilitas dan enkapsulasi yang meningkat dan mampu mengatasi efek samping dari tretinoin.

Dalam pembuatan sistem pengantar NLC selalu melibatkan lipid padat, lipid cair dan surfaktan. Menurut jurnal Kovacevic dkk., 2011 bahwa molekul lipid cair miglyol 812 tersebar dalam campuran lipid padat yang berupa cutina, setidaknya pada konsentrasi yang lebih rendah (<70%) yang menciptakan ketidaksempurnaan bentuk dalam matriks cutina. Cutina sendiri memiliki sifat fisik berupa padatan. Menurut jurnal Kovacevic dkk., 2011 juga bahwa penggunaan lipid padat cutina memiliki diameter rata-rata antara 170 – 200 nm dengan

indeks polidispersitas dibawah 0,20. formulasi juga memiliki kestabilan yang baik setelah disimpan selama 3 bulan pada suhu kamar.

Menurut Mappamasing, dkk, 2015 yang menggunakan lipid padat GMS (*glyceryl monostearate*) pada sistem SLN menunjukan hasil bahwa ukuran partikel 334,4nm dengan indeks polidispersitas 0,289 dan efisiensi penyerapan 48,706. kemudian berdasarkan data uji penetrasi secara in vitro dengan konsentrasi resverastrol 10% menghasilkan Auks (kecepatan penetrasi tiap satuan waktu) 6,64 jam sementara Auks krim resverastrol 6,09 jam.

Selanjutnya menurut Veerapur, 2014 dari hasil penelitiannya menunjukan bahwa ukuran partikel yang diperoleh dari lipid padat GMS lebih kecil dibandingkan dengan tristearin dengan ukuran 109,3 untuk GMS dan 497,6 untuk tristearin. Selain dilihat dari ukuran partikel, dengan menggunakan lipid padat GMS memberikan nilai zeta potensial, efisiensi entrapmen, dan profil pelepasan obat in vitro lebih baik dari lipid padat trisearin.

Menurut Mandawgade & Patravale, 2008 diketahui bahwa metabolit vitamin A memiliki banyak efek fisiologis dan sering digunakan dalam pengobatan topikal seperti sebagai penyakit kulit proliferasi dan inflamasi seperti psoriasis, jerawat, fotoaging dan kanker kulit epitel. Menurut (Jain dkk., 2014) adapalen adalah retinoid generasi kedua yang efektif dalam mengobati berbagai kelainan dermatologis seperti *propionibacterium acne* dengan sedikit efek samping yang

dimediasi oleh dosis. Menurut (Shalita dkk., 1996) pasien yang diobati dengan gel adapalen mentoleransi terapi secara signifikan lebih baik dan lebih efektif dalam mengurangi lesi jerawat daripada yang diobati dengan gel tretinoin.

Charoenputtakhun, dkk 2013 asam retinoid sendiri merupakan metabolisme dari vitamin A. Asam retinoid mendapatkan perhatian khusus karena efek fisiologisnya yang banyak. Seperti contohnya asam retinoid dapat mempengaruhi pertumbuhan epitel dan diferensiasi, memproduksi sebum dan mensintesis kolagen. Dari sifat fisiologisnya sehingga asam retinoid banyak digunakan pada penggunaan topikal untuk pengobatan acne.

Oleh sebab itu untuk mengatasi kelemahan dari adapalene maka dapat dibantu dengan sistem pengantar NLC yang diharapkan mampu memperbaiki kelarutan dari adapalene, meningkatkan stabilitasnya dan mengurangi efek samping. Disamping itu juga dengan sistem pengantar NLC, diharapkan semakin meningkatnya penetrasi adapalene ke dalam kulit.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakterisasi bahan baku formula NLC yang digunakan?
2. Bagaimana karakterisasi basis NLC dan NLC Adapalene?
3. Bagaimana stabilitas formula NLC Adapalene?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui karakterisasi bahan baku formula NLC yang digunakan
2. Mengetahui karakterisasi basis NLC dan NLC Adapalene
3. Mengetahui stabilitas formula NLC Adapalene

1.4 Waktu dan Tempat Penelitian

Dalam melaksanakan penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Januari 2019 sampai dengan bulan juni 2019 di laboratorium yang ada di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung jalan Soekarno-Hatta No. 754 Bandung, laboratorium PT. DKSH Indonesia AIA Central 39th floor dan laboratorium Litbang PT. Bio Farma.