

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obat anti-inflamasi non-steroid (AINS) adalah salah satu agen terapeutik yang paling umum digunakan di seluruh dunia. Obat AINS memiliki tiga efek utama yaitu antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik (Navarro-Martínez dkk., 2015). Sebagian besar AINS memiliki beberapa efek sekunder terkait pemberian oral secara langsung yaitu iritasi lambung (Bindu dkk., 2020). Piroxicam (PX) (4-hidroksi-2-metil-N-(piridin-2-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1dioksida) adalah AINS dengan risiko relatif tinggi komplikasi terhadap saluran pencernaan (Maciá Martínez, 2015). Obat PX banyak digunakan dalam pengobatan untuk gangguan muskuloskeletal, sendi akut dan kronis seperti *rheumatoid arthritis* (RA), *osteoarthritis* (OA), dan *ankylosing spondylitis* (Adebisi dkk., 2016).

Berdasarkan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*), obat PX termasuk obat kelas II memiliki kelarutan dalam air yang rendah (0,023 mg mL⁻¹) dan permeabilitas yang tinggi (Bhatia & Rohilla, 2020). Zat-zat yang termasuk dalam kelas ini tidak larut sepenuhnya atau sedikit larut dalam larutan, namun yang memiliki kemampuan luar biasa untuk melintasi membran sel secara efisien (Penkina dkk., 2016). Obat PX menunjukkan keterbatasan dalam penyerapan, bioavailabilitas rendah, onset kerja yang lambat, dan tidak stabil terhadap cahaya (Lai dkk., 2014). Adanya keterbatasan tersebut, diperlukan formulasi dan optimasi sistem penghantaran NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*) karena karakteristik *nano carrier* dengan ukuran partikel 20-300 nm memudahkan dalam proses absorpsi, sehingga mampu meningkatkan bioavailabilitas (R. Annisa dkk., 2016).

Sistem NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*) untuk aplikasi transdermal dapat meningkatkan kemampuan untuk melakukan penetrasi ke dalam kulit melewati lapisan tanduk menuju ke lapisan epidermis. Dalam penggunaannya, sistem NLC memiliki keuntungan untuk meningkatkan stabilitas fisikokimia bahan aktif, dapat menghidrasi kulit secara *in vivo* karena memiliki oklusifitas yang baik, meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif pada kulit dan *skin targeting*, selain itu penggunaan lipid juga memberi efek *emollient* pada kulit (Garcês dkk., 2018).

Nano Lipid Carrier (NLC) merupakan sistem penghantaran generasi baru dari *solid lipid nanoparticles* (SLN) sebagai pembawa obat memiliki bermacam-macam polimer lipid padat dan lipid cair yang dicampurkan menjadi suatu matriks inti yang distabilkan oleh surfaktan (Gowda dkk., 2016). *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) adalah sistem pembawa berbasis lipida yang menggunakan kombinasi matriks berupa lipid padat dan cair yang distabilkan dengan penambahan surfaktan. NLC ini dikembangkan untuk memfasilitasi dispersi senyawa bioaktif hidrofobik dalam sistem hidrofilik (Rohmah dkk., 2019). Karakteristik *nano carrier* dengan ukuran partikel 20-300 nm memudahkan dalam proses absorpsi, sehingga mampu meningkatkan bioavailabilitas. Sistem NLC banyak menarik perhatian bagi peneliti karena memiliki beberapa kelebihan jika dibandingkan dengan SLN. Proporsi minyak cair dalam pembentuk struktur lipid pada sistem NLC meningkatkan muatan obat ke dalam sistem, sehingga NLC ini memberikan keuntungan yang menjanjikan dibandingkan dengan SLN. Selain itu, stabilitas dalam bentuk partikel mencegah peristiwa penggabungan partikel dibandingkan dengan sistem pembawa nanoemulsi (R. Annisa dkk., 2016)

Penelitian yang dilakukan oleh Annisa dkk (2016) memberikan hasil bahwa kombinasi lipid padat dan lipid cair dalam mempengaruhi karakteristik NLC yang selanjutnya juga akan mempengaruhi efektivitas sistem sebagai penghantar bahan aktif. Diantaranya adalah kombinasi monostearin dan miglyol 808 dengan bahan obat meloxicam menggunakan perbandingan lipid padat dan lipid cair yaitu 6:4 ; 7:3 ; dan 8:2 (R. Annisa dkk., 2016). Selain itu berdasarkan riset yang dilakukan oleh Abd Rohman Addakhil (2021), menyatakan bahwa komposisi formula menggunakan lipid padat (Monostearin) dan lipid cair (Asam oleat) dengan perbandingan 6:4, 12:8, 18:12, surfaktan Tween 80 dengan bahan aktif ekstrak etanol 96% daun tanaman krisan (Addakhil, 2021). Seiring perkembangan teknologi, pada penelitian ini akan digunakan sistem NLC menggunakan lipid padat GMS (*Gliseril Monostearate*) dan lipid cair asam oleat dengan perbandingan 12:8, 12:4, 6:12, 6:4 menggunakan bahan obat Piroxicam.

Selama pembuatan sistem NLC, sifat dan bahan yang digunakan dalam formulasi, mempengaruhi sifat fisikokimia formulasi NLC seperti organoleptik, nilai pH, ukuran partikel, viskositas, dan efisiensi penjejakan obat yang akan

menentukan efisiensi sistem NLC dalam mengangkut senyawa bioaktif (N. V. Shah dkk., 2016) (Rahayu dkk., 2022). Komponen utama yang harus diperhatikan adalah pemilihan fase lipid yang digunakan, meliputi titik leleh, morfologi kristal, viskositas, dan polaritas (Qian dkk., 2012). Lipid sebagai komposisi dasar dalam pembentukan NLC yang menentukan karakteristik NLC, terutama pada stabilitasnya. GMS (*Gliseril Monostearate*) dipilih sebagai lipid padat karena memiliki kelebihan dibandingkan dengan penggunaan lipid padat lain seperti gliseril behenate maupun setil palmitat karena memiliki bentuk polimorf yang stabil serta memiliki potensi yang rendah untuk berubah bentuk dari satu bentuk ke bentuk polimorf lain (R. Annisa dkk., 2016). Lipid padat akan digabungkan dengan lipid cair, salah satu lipid cair yang umum digunakan dalam kombinasi dengan matriks lipid NLC adalah asam oleat. Penggunaan asam oleat sebagai lipid cair berperan penting dalam mengurangi kristalisasi dan merupakan faktor utama yang mempengaruhi laju pelepasan bahan aktif dan efisiensi pengebakan dalam sistem NLC (Hu dkk., 2005).

Selain lipid padat dan cair, komponen struktural sistem NLC adalah emulgator. Ketika memilih emulgator harus memperhatikan tegangan permukaan, kinetika adsorpsi, kemampuan untuk menghambat pertumbuhan kristal dan nukleasi, serta kemampuan untuk mencegah agregasi partikel (Qian dkk., 2012). Semua jenis surfaktan non-ionik memiliki sedikit atau tidak ada kemampuan untuk menyebabkan sensitivitas kulit, sehingga jenis surfaktan ini sangat direkomendasikan untuk digunakan pada kulit (Kovacevic dkk., 2011). Tween 80 adalah salah satu contoh surfaktan non-ionik yang aman yang biasa digunakan dalam sediaan farmasi.

Pada penelitian ini dilakukan formulasi dan optimasi NLC (*Nanosturcrured Lipid Carrier*) dengan bahan aktif Piroxicam menggunakan *Full Factorial Design* dengan komposisi formula lipid padat menggunakan GMS (*Gliseril Monostearate*), lipid cair menggunakan asam oleat serta surfaktan menggunakan tween 80 dengan beberapa variasi konsentrasi sehingga dihasilkan formulasi yang optimal dengan sediaan yang stabil dan didapatkan karakteristik yang sesuai dengan sediaan Piroxicam dengan variabel tergantung organoleptis, pH, viskositas, ukuran partikel, efisiensi pengebakan, zeta potensial dan flux/pelepasan.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah pengaruh perbedaan komposisi lipid padat GMS (*Gliseril Monostearate*) dan lipid cair asam oleat terhadap karakteristik fisikomia NLC Piroxicam ?
2. Apakah pengaruh perbedaan komposisi lipid padat GMS (*Gliseril Monostearate*) dan lipid cair asam oleat terhadap uji pelepasan NLC Piroxicam ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh perbedaan komposisi lipid padat GMS (*Gliseril Monostearate*) dan lipid cair asam oleat terhadap karakteristik fisikomia NLC Piroxicam
2. Untuk mengetahui pengaruh perbedaan komposisi lipid padat GMS (*Gliseril Monostearate*) dan lipid cair asam oleat terhadap uji pelepasan/flux NLC Piroxicam

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

Dengan sistem penghantaran NLC Piroxicam diharapkan dapat meningkatkan efektivitas Piroxicam sebagai AINS.

1.4.2 Manfaat Teoritis

Manfaat dari penelitian ini diharapkan diperoleh data ilmiah tentang sediaan pengembangan Piroxicam sebagai AINS dalam sistem penghantaran NLC Piroxicam yang memiliki karakteristik fisikokimia (efisiensi penjebakan, ukuran partikel, *yield*, dan *drug loading*) yang baik sehingga dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan sistem penghantaran obat yang stabil, efektif, aman dan dapat diterima.