

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Meloxicam termasuk dalam golongan *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAID). Meloxicam dapat digunakan dalam terapi rematik arthritis dengan menghambat sintesis prostaglandin, terutama sintesis COX-2 (enzim yang terlibat dalam proses inflamasi) (Fadhilah, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Fadhilah, (2016) terhadap 60 pasien osteoarthritis di Poli Penyakit Dalam RS Universitas Airlangga Surabaya, NSAID yang diketahui paling umum digunakan untuk mengobati gejala osteoarthritis adalah Meloxicam yaitu sebanyak 26 pasien (43,3%) (Fadhilah, 2016).

Kelemahan dari Meloxicam yaitu menghasilkan toksisitas gastrointestinal, seperti peradangan, pendarahan, inflamasi pada mukosa mulut, dan luka dinding lambung pada hewan coba. Pada hewan yang diberi Meloxicam, kelemahan dan penurunan berat badan terjadi karena efek langsung atau tidak langsung pada saluran pencernaan yang mengakibatkan penurunan nafsu makan dan penyerapan makanan karena efek Meloxicam yang menyebabkan cedera sel induk proses sel darah dewasa di produksi, sehingga menurunkan sel darah pada hewan coba dengan menghambat aktivitas sumsum tulang (Jadav *et al.*, 2014).

Bahan obat yang diformulasikan dalam bentuk sediaan transdermal dapat memenuhi beberapa persyaratan, seperti berat molekul yang relatif rendah dari komponen obat (< 500 Da), dosis pemakaian < 20 mg per hari, koefisien partisi oktanol/air ($\log P^{\text{oct/air}}$) antara 1 dan 4, $t_{1/2} < 10$ jam, bioavailabilitas obat oral rendah, dan indeks terapetik sempit (Yadav *et al.*, 2012). Sediaan transdermal dianggap memiliki efek sistemik, dan obat dengan sistem transdermal bersifat terapetik karena disesuaikan dengan proses penetrasi kulit. Sistem penghantaran transdermal memiliki beberapa keuntungan, yaitu mengontrol penghantaran obat dengan waktu paruh dan indeks terapetik yang rendah, menghindari *first pass metabolisme*, mencegah iritasi gastrointestinal, dan mencegah reaksi enzimatik obat pada dinding gastrointestinal (Ameliana, 2013).

Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), Meloxicam termasuk obat golongan BCS kelas II karena memiliki koefisien partisi oktanol/air

($\log P^{\text{oct/air}}$) 3.43 dan berat molekul 351,4 serta kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Galichet *et al.*, 2005). Menurut penggolongan BCS, bioavailabilitas dapat ditingkatkan dengan cara meningkatkan kelarutan dan disolusi obat dalam cairan gastrointestinal. Pada BCS kelas II, fase yang membatasi laju pelepasan obat adalah dosis dan kelarutan dalam cairan gastrointestinal sehingga kelarutan obat dapat meningkatkan bioavailabilitas. (Winokan dan Sopyan, 2019). Meloxicam bersifat non polar karena memiliki karakteristik yang tidak larut dalam air dan memiliki nilai $\log P$ 3:42, sehingga pada sediaan yang sebagian besar terdiri dari air, kelarutan Meloxicam sangat kecil dengan nilai $\log P$ tersebut. Oleh karena itu, dibuat pengembangan sistem penghantaran transdermal Meloxicam (Annisa *et al.*, 2018).

Sistem penghantaran yang dipilih pada penelitian ini adalah *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC). Pengembangan dari *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) dikenal sebagai *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC). SLN hanya terdiri dari lipid padat, sedangkan matriks pada NLC terdiri dari campuran lipid padat dan cair (minyak), yang memberikan pengurangan titik leleh lipid padat, namun matriks masih tetap padat pada suhu kamar dan tubuh. NLC juga distabilkan dalam dispersi cair menggunakan surfaktan. Adanya lipid cair dalam komposisi ini digunakan untuk menghindari rekristalisasi lipid padat pada penyimpanan yang terlalu lama. Sistem yang stabil lebih sedikit kemungkinan akan mengeluarkan muatan dari partikel dan mendapatkan sifat pelepasannya (Souto *et al.*, 2020) (Rahayu *et al.*, 2022). Rentang ukuran partikel untuk NLC yaitu (10-1.000 nm) (Dhiman *et al.*, 2021). Sistem NLC memiliki kemampuan enkapsulasi yang tinggi, pelepasan yang terkontrol, dan mampu meningkatkan bioavailabilitas senyawa bioaktif. Sistem NLC banyak diaplikasikan pada bidang farmasi, karena kemampuannya menghantar obat sampai ke target dan juga mampu mengontrol pelepasan obat, dengan ukuran partikel nano menyebabkan komponen bioaktif dapat lebih akurat langsung mencapai sel target atau reseptor dalam tubuh (Rohmah *et al.*, 2019).

Sistem dispersi NLC memiliki viskositas rendah dan nyaman untuk digunakan pada kulit. Viskositas mempengaruhi mobilitas dan kemudahan pergerakan bahan aktif untuk lepas dari pembawa. Semakin tinggi viskositas sediaan maka akan semakin besar hambatan pelepasan yang berakibat semakin lama waktu difusi

bahan aktif, sebaliknya semakin encer sediaan mobilitas molekul bahan aktif akan meningkat sehingga tidak ada hambatan dalam pelepasan (Annisa *et al.*, 2016).

Untuk mengetahui kemampuan obat atau kosmetik tetap dalam spesifikasi aplikasi untuk memastikan identitas produk, kekuatan, kualitas, dan kemurnian selama penyimpanan dan penggunaan, diperlukan adanya uji stabilitas. Batas yang dapat diterima dari waktu ke waktu penyimpanan dan penggunaan didapat dari formulasi yang stabil, memiliki sifat dan karakteristik yang sama dengan yang diproduksi (Praptiwi *et al.*, 2014). Uji stabilitas berguna untuk menyampaikan informasi variasi substansi zat aktif atau produk jadi dengan adanya pengaruh variasi lingkungan seperti temperatur, kelembaban, dan paparan sinar pada suatu zat aktif atau obat jadi. Dalam bidang farmasi, obat dapat memberikan efek terapi yang dikehendaki dengan pemeriksaan mutu obat agar obat bisa sampai di titik tangkapnya dengan kadar yang tepat (Primadiamanti *et al.*, 2017). Dalam penelitian ini digunakan uji stabilitas dipercepat dan jangka panjang dengan suhu penyimpanan 25°C dan 40°C untuk menilai efek kimia dalam waktu singkat pada kondisi penyimpanan ruangan dan dalam oven. Suhu 40°C dilakukan dengan cara menyimpan sampel pada kondisi yang dirancang untuk mempercepat terjadinya perubahan yang biasanya terjadi pada kondisi normal. Jika hasil pengujian suatu sediaan pada uji dipercepat selama 3 bulan diperoleh hasil yang stabil, maka sediaan tersebut stabil pada penyimpanan suhu kamar selama setahun. Uji stabilitas pada suhu tinggi dilakukan pada suhu 40±2°C selama 8 minggu, kemudian dilakukan uji karakteristik fisikokimia setiap 2 minggu (Sayuti, 2015).

Suhu dan lama penyimpanan produk merupakan faktor penting yang mempengaruhi stabilitas produk. Dengan adanya perubahan suhu dan lama penyimpanan produk, sifat fisik zat aktif yang terkandung dalam produk dan stabilitas aktivitas antioksidan akan terpengaruh. Penyimpanan formulasi pada suhu yang tidak tepat dapat menyebabkan perubahan sifat fisik dan aktivitas antioksidan formulasi, sehingga membuat formulasi tidak stabil selama periode penyimpanan tertentu (Dini, 2015).

Berdasarkan uraian tersebut, maka pada penelitian ini dilakukan uji stabilitas pada sistem penghantaran obat *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) Meloxicam dengan kombinasi lipid padat *Glyceril monostearate* (GMS) dan lipid cair *Caprylic*

triglyceride menggunakan variasi konsentrasi lipid 12% dengan rasio lipid padat : lipid cair = 70:30 dengan uji stabilitas *accelerated time* suhu 40°C dan *real time* suhu 25°C duiji karakteristik fisikokimia (organoleptis, pH, pengukuran partikel, dan efisiensi pengebakan) selama 60 hari. Dari pernyataan tersebut, diharapkan terbentuk karakteristik yang ideal sehingga dapat memberikan efek terapi yang baik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh stabilitas sediaan NLC Meloxicam suhu ruang 25°C terhadap karakteristik fisikokimia (organoleptis, pH, pengukuran partikel, dan efisiensi pengebakan) ?
2. Bagaimanakah pengaruh stabilitas sediaan NLC Meloxicam suhu 40°C terhadap karakteristik fisikokimia (organoleptis, pH, pengukuran partikel, dan efisiensi pengebakan) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh stabilitas sediaan NLC Meloxicam suhu ruang 25°C terhadap karakteristik fisikokimia (organoleptis, pH, pengukuran partikel, dan efisiensi pengebakan).
2. Untuk mengetahui pengaruh sediaan NLC Meloxicam suhu 40°C terhadap karakteristik fisikokimia (organoleptis, pH, pengukuran partikel, dan efisiensi pengebakan).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi terkait manfaat dan kelebihan tentang kestabilan penyimpanan Meloxicam dalam sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dengan kombinasi lipid padat *Glyceril monostearate* (GMS) dan *Caprylic triglyceride* sebagai lipid cair selama proses penyimpanan.

2. Bagi Penyusun

Menambah wawasan dan motivasi untuk terus berinovasi untuk dapat memberikan informasi mengenai karakteristik kestabilan penyimpanan Meloxicam dalam sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dengan

kombinasi lipid padat *Glyceril monostearate* (GMS) dan *Caprylic triglyceride* sebagai lipid cair selama proses penyimpanan.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Bagi Masyarakat

Memberikan kontribusi informasi kepada masyarakat tentang kestabilan penyimpanan Meloxicam dalam sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dengan kombinasi lipid padat *Glyceril monostearate* (GMS) dan *Caprylic triglyceride* sebagai lipid cair selama proses penyimpanan.

2. Bagi Peneliti Lain

Memberikan kontribusi dasar pemikiran untuk dilakukan penelitian selanjutnya.