

**PEMBUATAN DAN EVALUASI SOLID LIPID NANOPARTIKEL  
KETOKONAZOL UNTUK PENGHANTARAN TOPIKAL**

**TESIS**

**Oleh :**

**RAHMAH ELFIYANI**

**08.212.13.009**



**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2011**

## **Pembuatan dan evaluasi solid lipid nanopartikel ketokonazol untuk penghantaran topikal**

Oleh : Rahmah Elfiyani

(Di bawah bimbingan Prof. Dr. Elfi Sahlan Ben, Apt., Prof. Dr. Henny Lucida, Apt., dan Drs. Tommy Julianto, M.Sci., Apt.)

### **RINGKASAN**

Infeksi jamur merupakan masalah dermatologi yang umum terjadi. Infeksi jamur pada permukaan terjadi pada lapisan epidermis yaitu pada batas antara stratum korneum dengan lapisan-lapisan lainnya di epidermis, sehingga obat anti-jamur harus terpenetrasi ke dalam stratum korneum dengan konsentrasi yang tepat untuk mencegah pertumbuhan fungi. Pengobatan infeksi jamur akan lebih menguntungkan dari pemberian obat secara topikal, karena menghasilkan penurunan penting efek samping sistemik dan memperbaiki kepatuhan pasien. Penghantaran obat melalui kulit tidaklah mudah karena sifat barrier yang kuat dari stratum korneum. Kebanyakan obat kelihatannya tidak berpenetrasi pada laju yang cukup tinggi untuk mencapai keefektifan terapi. Bentuk sediaan semi solid konvensional memberikan bioavailabilitas yang buruk dari ketokonazol karena partikel ketokonazol tidak menembus secara efisien ke dalam kulit.

Sekarang ini, perhatian lebih banyak difokuskan pada sistem penghantaran obat koloidal seperti mikroemulsi, liposom, solid lipid nanopartikel (SLN) dan nanostruktur lipid *carrier* (NLC) untuk penghantaran obat secara topikal karena rendahnya efek samping, bioavailabilitas yang tinggi, serta kepatuhan pasien yang baik. Sebagian besar penelitian yang telah dilakukan mengenai SLN dalam pembuatan sediaan topikal dan dermatologi adalah pembuatan SLN ketokonazol, penghantaran klotrimazol, itrakonazol, mikonazol nitrat dan flurbiprofen.

Namun demikian, formulasi topikal ketokonazol yang dimaksudkan untuk meningkatkan kemampuan penetrasi obat dengan kapasitas pemuatan obat (*drug-loading*) yang tinggi dan iritasi kulit ringan belum didapatkan.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Infeksi jamur pada kulit merupakan masalah dermatologi yang umum terjadi (Shah *et. al.*, 2009). Pengobatan penyakit kulit akan lebih menguntungkan dari pemberian obat secara topikal, karena menghasilkan penurunan penting efek samping sistemik dan memperbaiki kepatuhan pasien (Puglia *et. al.*, 2008). Selain itu, penggunaan obat pada permukaan kulit menghindari kemungkinan fluktuasi konsentrasi plasma pada pemberian berulang dari obat-obat yang cepat eliminasi, serta memungkinkan untuk mengelakkan metabolisme lintas pertama senyawa obat di hati setelah absorpsi intestinal (Schäfer-Korting *et. al.*, 2007; Puglia *et. al.*, 2006). Sistem penghantaran telah dikembangkan untuk memberikan efek terapi bersasaran secara topikal (Setha *et. al.*, 2007).

Tidak seperti beberapa bagian dari tubuh, kulit dapat dijangkau secara langsung dan karena itu diasumsikan bahwa obat dihantarkan ke jaringan relatif lebih mudah. Namun, pemberian obat secara topikal tetap memberikan tantangan dalam farmasetik dan penghantaran obat, hal itu khususnya dikarenakan ketika lapisan superfisial stratum korneum tidak merupakan tempat target dan penetrasi ke kulit yang lebih dalam diperlukan (Setha *et. al.*, 2007), serta sulitnya pengendalian dan penentuan jumlah obat secara tepat yang mencapai lapisan kulit yang berbeda (Puglia *et. al.*, 2008). Sifat fisika-kimia zat aktif serta zat tambahan merupakan sifat utama yang bertanggung jawab terhadap distribusi obat yang berbeda-beda dalam kulit (Puglia *et. al.*, 2008).

Sekarang ini, perhatian lebih banyak difokuskan pada sistem penghantaran obat koloidal seperti mikroemulsi, liposom, solid lipid nanopartikel (SLN) dan nanostruktur lipid *carrier* (NLC) untuk penghantaran obat secara topikal karena rendahnya efek samping, bioavailabilitas yang tinggi, serta kepatuhan pasien yang baik (Mitra *et. al.*, 2007). Penelitian yang telah dilakukan mengenai SLN dalam pembuatan sediaan topikal dan dermatologi antara lain adalah pembuatan SLN ketokonazol (Souto, 2005), penghantaran klotrimazol (Souto, 2005), itrakonazol (Mukherjee *et. al.*, 2009), mikonazol nitrat (Bhalekar *et. al.*, 2009) dan flutikason (Bhaskar *et. al.*, 2009).

Penghantaran obat dari sistem koloidal seperti dispersi SLN dalam hidrogel memberikan sistem yang khusus jika dibandingkan dengan penghantaran obat topikal tradisional dan formulasi dermatologi. Selama dekade terakhir, perhatian telah diberikan secara sungguh-sungguh untuk pengembangan sistem penghantaran terkendali, dalam rangka untuk menghasilkan pelepasan obat jangka panjang, dan untuk itu akan meningkatkan penerimaan dan kepatuhan terapi pasien (Bhaskar *et. al.*, 2009). Gelembung lipid berukuran nano memiliki berbagai keuntungan, terutama untuk mengatasi kelemahan *carrier* koloidal lainnya, seperti liposom, mikroemulsi dan nanopartikel polimerik (Bhalekar *et. al.*, 2009). Dibandingkan dengan nanopartikel polimerik, SLN memiliki toksisitas yang lebih rendah dan juga relatif rendah biaya zat tambahannya (Bhalekar *et. al.*, 2009). SLN merupakan sistem yang menarik untuk tujuan sekarang ini dikarenakan matriks padatnya kemungkinan mencegah pelepasan obat selarasnya seperti yang dihasilkan dalam formulasi topikal konvensional (Bhaskar *et. al.*, 2009).

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

Dengan memperkecil ukuran droplet dapat meningkatkan persentase terpenetrasi dan konstanta laju penetrasi ketokonazol. Sediaan semi solid aqueous SLN ketokonazol memiliki ukuran droplet sebesar 96,4 nm menghasilkan konstanta laju penetrasi sebesar  $9,64 \pm 2,15$  serta persen terpenetrasi yang diperoleh sebesar 61,85% pada waktu 6 jam, sedangkan sediaan semi solid ketokonazol yang ada di pasaran (pembanding) memiliki ukuran droplet 2,3  $\mu\text{m}$  menghasilkan konstanta laju penetrasi sebesar  $0,21 \pm 0,02$  serta persen terpenetrasi yang diperoleh sebesar 1,3% pada waktu 6 jam.

#### 5.2. Saran

Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan melakukan pengujian penetrasi menggunakan membran kulit serta pengujian stabilitas pada krim aqueous SLN ketokonazol.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2008. *Pengembangan sediaan farmasi*. Edisi revisi dan perluasan. Penerbit ITB, Bandung.
- Anief, M. 1993. *Farmasetika*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta
- Anonim. 2006. *US Pharmacopeia 30*. The United States Pharmacopeial Convention.
- Attama, AA; B.C. Schicke; T. Paepenmu"ller; C.C. Mu"ller-Goymann. 2007. *Solid lipid nanodispersions containing mixed lipid core and a polar heterolipid: Characterization*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67 (2007) 48–57. [www.elsevier.com/locate/ejpb](http://www.elsevier.com/locate/ejpb)
- Bennet, JE. 2006. *Antimicrobial agents: antifungal agents*. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th Ed. Editor Laurence L. Brunton. Mc Graw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Bhalekar, MR; V. Pokharkar; A. Madgulkar; N. Patil; and N. Patil. 2009. *Preparation and evaluation of miconazole nitrate-loaded solid lipid nanoparticles for topical delivery*. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 10, No. 1, March 2009. [www.aapspharmscitech.org](http://www.aapspharmscitech.org)
- Bhaskar, K; J. Anbu; V. Ravichandiran; V. Venkateswarlu and Y.M. Rao. 2009. *Lipid nanoparticles for transdermal delivery of flurbiprofen: formulation, in vitro, ex vivo and in vivo studies*. *Lipids in Health and Disease* 2009 . <http://www.lipidworld.com/content/8/1/6>
- Doijad, RC; F.V Manvi; D.M Godhwani; R Joseph; N.V Deshmukh. 2008. *Formulation and targeting efficiency of cisplatin engineered solid lipid nanoparticles*. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. Vol 70. 22 maret 2008.
- Ganiswarna, S.G. 1995. *Farmakologi dan terapi*. Edisi 4. Gaya Baru, Jakarta.
- <http://www.microscopy.ethz.ch>. *Overview microscope optic versus SEM*. Diakses bulan Januari 2011.
- Jalo'n, EG; M.J. Blanco-Pr'ieto; P. Ygartua; S. Santoyo. *Topical application of acyclovir-loaded microparticles: quantification of the drug in porcine skin layers*. *Journal of Controlled Release* 75 (2001) 191–197. [www.elsevier.com/locate/jconrel](http://www.elsevier.com/locate/jconrel)
- Jeol. *A guide to scanning electron microscope observation*. <http://www.jeolusa.com>. Diakses bulan Januari 2011.