

# Preparasi dan Karakterisasi Sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Gliklazid

## (Preparation and Characterization of Solid Lipid Nanoparticle (SLN) of Gliclazide)

ANISA AMALIA\*, MAHDI JUFRI, EFFIONORA ANWAR

Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Kampus Baru UI, Depok, Indonesia, 16424.

Diterima 2 Juli 2014, Disetujui 17 Maret 2015

**Abstrak:** *Solid lipid nanoparticle* (SLN) merupakan suatu sistem pembawa koloid yang menggunakan lipid padat sebagai bahan pembentuk matriks. Pada penelitian ini, sediaan SLN gliklazid dibuat menggunakan metode *high shear homogenization* dan pengeringan beku. Formula SLN gliklazid terdiri atas: asam stearat sebagai bahan pembentuk matriks, Tween 80 dan PEG 400 sebagai surfaktan, etanol sebagai ko-solven dan laktosa sebagai krioprotektan. Karakterisasi sediaan SLN dilakukan sebelum dan setelah pengeringan beku yang meliputi: analisis ukuran partikel dan potensial zeta, analisis morfologi serta dilakukan penetapan efisiensi penjerapan gliklazid. Hasil menunjukkan bahwa gliklazid dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan SLN dengan rata-rata ukuran partikel SLN sebesar  $878,0 \pm 246,3$  nm dan  $745,8 \pm 204,0$  nm serta memiliki bentuk partikel yang iregular. Nilai potensial zeta dari SLN adalah  $-3,96 \pm 0,45$  mV dan  $-5,32 \pm 2,13$  mV dengan efisiensi penjerapan  $84,055 \pm 3,876\%$  dan  $75,29 \pm 0,79\%$ .

**Kata kunci:** *Solid lipid nanoparticle*, *high shear homogenization*, pengeringan beku, karakterisasi gliklazid.

**Abstract:** Solid lipid nanoparticle (SLN) has been proposed as colloidal carriers using solid lipid as matrix material. In this study, gliclazide-loaded solid lipid nanoparticle has been prepared with high shear homogenization and freeze drying method using stearic acid as lipid material, Tween 80 and PEG 400 as surfactant, ethanol as co-solvent and lactose as cryoprotectant. Characterization was performed on SLN dosage from before and after freeze drying, which includes the analysis of particle size, zeta potential value, morphology analysis and entrapment efficiency of gliclazide. Results indicated gliclazide can be formulated in SLN dosage form using high shear homogenization and freeze drying method. The morphology study revealed that the prepared SLN were irregular in shape with mean particle size of  $878.0 \pm 246.3$  nm and  $745.8 \pm 204.0$  nm. Zeta potential values of gliclazide-loaded SLN were found  $-3.96 \pm 0.45$  mV and  $-5.32 \pm 2.13$  mV with entrapment efficiency of  $84.055 \pm 3.876\%$  and  $75.29 \pm 0.79\%$ .

**Keywords:** Solid lipid nanoparticle, high shear homogenization, freeze drying, gliclazide characterization.

### PENDAHULUAN

PARTIKEL koloid dengan ukuran antara 10 dan 1000 nm dikenal sebagai nanopartikel. Partikel ini dibuat dari polimer sintesis/alam dan ideal untuk mengoptimalkan penghantaran obat dan mengurangi toksisitas. Selama bertahun-tahun nanopartikel telah

muncul sebagai variasi pengganti untuk liposom sebagai pembawa obat. Keberhasilan penggunaan nanopartikel untuk penghantaran obat tergantung pada kemampuan nanopartikel untuk menembus membran, pelepasan kandungan zat aktif dan stabilitas nanopartikel dalam ukuran nanometer. Namun kelangkaan dari polimer yang aman digunakan dan biaya yang tinggi telah membatasi aplikasi dari nanopartikel untuk kedokteran klinis, sehingga

\* Penulis korespondensi, Hp. 085810206646  
e-mail: anisaamalia1988@gmail.com

untuk mengatasi keterbatasan nanopartikel polimer ini, lipid telah diajukan sebagai pembawa alternatif. Nanopartikel lipid ini dikenal sebagai nanopartikel lipid padat (*solid lipid nanoparticle* (SLN))<sup>(1,2)</sup>.

SLN adalah generasi baru emulsi lipid yang berukuran submikron dimana lipid cair (minyak) telah digantikan oleh lemak padat. SLN menawarkan sifat unik seperti ukuran partikel yang relatif kecil, luas area permukaan yang besar, tingkat penyerapan obat yang tinggi serta berpotensi sebagai pembawa/sediaan yang dapat meningkatkan kinerja obat-obatan dan bahan *nutraceutical* lainnya<sup>(1,2)</sup>. SLN merupakan sistem pembawa alternatif untuk pembawa koloid lainnya (emulsi, liposom dan polimer mikro-dan nanopartikel) yang dapat digunakan untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari obat dengan kelarutan yang rendah<sup>(3,4)</sup>.

*High shear homogenization* merupakan teknik dispersi yang pertama kali digunakan untuk produksi nanodispersi lipid padat. Metode ini dapat dikembangkan dan mudah untuk dilakukan. Namun, kualitas dispersi sering terganggu karena terbentuk pula partikel berukuran mikro. *High-speed homogenization* digunakan untuk memproduksi SLN menggunakan metode *melt emulsification*<sup>(1)</sup>. Proses yang terjadi pada metode ini meliputi: pelelehan bahan inti (lipid), penambahan larutan surfaktan dan dispersi fase lelehan pada suhu tinggi dengan cara pengadukan. Kelebihan dari metode ini adalah nanopartikel lipid dapat dibuat tanpa membutuhkan surfaktan dengan jumlah banyak sehingga ukuran partikel hanya dipengaruhi oleh kecepatan dan lama pengadukan<sup>(2)</sup>.

Gliklazid merupakan salah satu obat anti-diabetes non insulin yang termasuk dalam kelas sulfonilurea. Gliklazid termasuk dalam kelas II dalam sistem klasifikasi biofarmasetika (BSC), yaitu obat yang memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang baik. Proses absorpsi obat yang termasuk dalam kelas II dalam sistem BSC terhalang oleh tahap disolusi obat sehingga bioavailabilitas (ketersediaan) obat tersebut menjadi berkurang untuk diabsorpsi<sup>(5,6,7)</sup>. SLN merupakan salah satu bentuk sediaan yang dapat digunakan untuk meningkatkan ketersediaan gliklazid karena desain formulasi berbasis lipid dapat mengurangi keterbatasan dan ketidaksempurnaan disolusi obat dengan kelarutan rendah dengan cara memfasilitasi pembentukan fase yang terlarut sehingga dapat terjadi absorpsi<sup>(5,8,9)</sup>.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Gliklazid (PT. Dexa Medica, Indonesia), asam stearat (PT. Sumi Asih, Indonesia), Tween 80 (PT. Brataco, Indonesia), PEG 400, etanol

(PT. Brataco, Indonesia), air suling (PT. Brataco, Indonesia), laktosa (PT. Brataco, Indonesia), natrium klorida (NaCl), kalium dihidrogen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), natrium hidroksida (NaOH).

**Alat.** *Particle size analyzer* (Beckman Coulter), *zeta potential analyzer*, sentrifuga, *freeze dryer*; lemari pendingin, mikroskop transmisi elektron.

**METODE. Pembuatan Emulsi SLN Gliklazid.** Pembuatan fase lipid dilakukan dengan cara melelehkan asam stearat (2% b/v) pada suhu 75 °C dan selanjutnya gliklazid (0,28% b/v) dan etanol (10% b/v), kemudian ditambahkan ke dalam lelehan lipid. Pembuatan fase air dilakukan dengan cara melarutkan Tween 80 (5% b/v) dan PEG 400 (5% b/v) dalam air suling (77,72% b/v) dan dipanaskan mendekati suhu pelelehan lipid. Larutan surfaktan selanjutnya ditambahkan ke dalam fase lipid dan dipanaskan kembali hingga mendekati suhu 75 °C lalu diaduk menggunakan *homogenizer* pada kecepatan 30.000 rpm selama 5 menit<sup>(10,11)</sup>. Emulsi yang terbentuk selanjutnya didispersikan dalam air suling dingin (4 °C) yang mengandung laktosa 8%, dengan perbandingan 1:1 sambil dihomogenisasi pada 5.000 rpm selama 5 menit untuk mendinginkan. Dispersi selanjutnya disimpan dalam lemari pendingin pada suhu 4 °C<sup>(11,12)</sup>.

**Pengeringan SLN Gliklazid.** SLN yang terbentuk kemudian dikeringkan dengan menggunakan metode pengeringan beku/ *freeze drying*. Sebelum dilakukan proses pengeringan beku, dispersi SLN dibekukan terlebih dahulu dalam lemari pendingin pada suhu 2 °C dan selanjutnya di liofilisasi selama 48 jam pada suhu -100 °C<sup>(13,14)</sup>.

**Karakterisasi SLN Gliklazid.** Karakterisasi yang dilakukan terhadap SLN gliklazid meliputi analisis ukuran partikel, potensial zeta dan pengukuran efisiensi penyerapan. Karakterisasi dilakukan pada SLN gliklazid sebelum dan setelah pengeringan beku.

**Penetapan Distribusi Ukuran Partikel.** Penentuan ukuran partikel, distribusi ukuran partikel dan indeks polidispersi dilakukan dengan cara mendispersikan SLN di dalam air suling dengan perbandingan 1:15 (v/v) pada suhu 25 °C. Pengukuran distribusi ukuran partikel dan indeks polidispersi dilakukan menggunakan alat *particle size analyzer*<sup>(14)</sup>.

**Penetapan Potensial Zeta.** Nilai potensial zeta diukur menggunakan *zeta potential analyzer* pada suhu 25 °C. Sampel di dilusi menggunakan air destilasi sebelum analisis dan konduktivitas dari larutan ditingkatkan menjadi 50 µS/cm menggunakan larutan natrium klorida untuk pengukuran potensial zeta<sup>(15)</sup>.

**Pengukuran Kadar Gliklazid yang Terjerap dan Efisiensi Penyerapan Gliklazid dalam Emulsi SLN Gliklazid Menggunakan Spektrofotometer**

**UV-Vis.** Sebanyak 4 mL emulsi SLN gliklazid disentrifugasi pada 4000 rpm selama 60 menit. Endapan yang dihasilkan kemudian dilarutkan dalam 10 mL metanol dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL, kemudian dicukupkan volumenya dengan larutan NaOH 0,1 N hingga mencapai garis batas dan dihomogenkan. Larutan kemudian disaring dan kandungan gliklazid diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum<sup>(16)</sup>. Efisiensi penyerapan (%) dan penetapan kadar gliklazid dapat dihitung berdasarkan rumus:

$$\text{Kadar gliklazid dalam SLN (\%)} = W_F / W_{\text{Lipid}}$$

$$\text{Efisiensi penyerapan (\%)} = W_F / W_T$$

Keterangan:

$W_T$  = Jumlah total obat pada SLN.

$W_F$  = Jumlah obat yang terjerap dalam SLN, yang dihitung dari nilai konsentrasi yang diperoleh dari kurva kalibrasi medium metanol-NaOH 0,1 N pada analisis spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum.

$W_{\text{Lipid}}$  = Jumlah dari seluruh bahan yang terkandung dalam SLN gliklazid.

**Pengukuran Kadar Gliklazid yang Terjerap dan Efisiensi Penyerapan Gliklazid dalam padatan SLN Gliklazid menggunakan Spektrofotometer UV-Vis.** Sebanyak 500 mg SLN gliklazid yang telah dikeringkan ditimbang dengan seksama dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Pada padatan SLN ditambahkan 5 mL larutan NaOH 0,1 N untuk melarutkan gliklazid yang tidak terjerap di dalam SLN. Larutan kemudian disaring menggunakan kertas saring. Filtrat yang dihasilkan disaring kembali lalu kandungan gliklazid diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum. Efisiensi penyerapan (%) dan penetapan kadar gliklazid dapat dihitung berdasarkan rumus:

$$\text{Efisiensi penyerapan (\%)} = [(W_T - W_B) / W_T] \times 100\%$$

$$\text{Kadar gliklazid dalam SLN (\%)} = [(W_T - W_B) / W_{\text{Lipid}}] \times 100\%$$

Keterangan:

$W_T$  = Jumlah total obat pada SLN.

$W_B$  = Jumlah obat bebas yang dihitung dari nilai konsentrasi yang diperoleh dari kurva kalibrasi medium NaOH 0,1 N pada analisis spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum.

$W_{\text{Lipid}}$  = Jumlah dari seluruh bahan yang terkandung dalam SLN gliklazid.

**Uji Rekonstitusi SLN Padat.** Rekonstitusi SLN dilakukan dengan cara pengocokan manual menggunakan tangan sampai dihasilkan dispersi yang

sempurna.

**Pengujian Morfologi Nanopartikel.** Mikroskop transmisi elektron digunakan untuk menguji morfologi nanopartikel. Sebelum dilakukan pengujian, padatan SLN didispersikan terlebih dahulu dalam air suling dan disonifikasi selama 1 menit untuk menghasilkan dispersi partikel yang lebih baik dan untuk mencegah aglomerasi dari partikel. Sebanyak 1 tetes larutan SLN disebar ke atas *carbon-coated copper grid* yang kemudian dikeringkan pada suhu kamar untuk analisis TEM.

**Uji Kelarutan Gliklazid.** Uji laju pelarutan dilakukan terhadap gliklazid dan SLN gliklazid yang telah dikeringkan. Ditimbang 32 mg gliklazid dan 1,5 g SLN gliklazid kemudian dimasukkan ke dalam gelas piala 100 mL yang telah berisi 100 mL air suling, kemudian dilarutkan dengan bantuan *magnetic stirrer* pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C selama 1 jam dengan kecepatan 100 rpm. Larutan kemudian disaring dan filtrat yang dihasilkan diencerkan dan dianalisis secara spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum<sup>(17)</sup>.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Pembuatan Emulsi SLN Gliklazid.** Dispersi SLN gliklazid telah berhasil diformulasikan dengan menggunakan metode homogenisasi dengan kecepatan tinggi (*high shear homogenization*). Prinsip dari metode ini adalah mencampurkan fase lelehan lipid yang mengandung zat aktif dengan fase larutan surfaktan yang dipanaskan pada suhu 5-10 °C di atas titik leleh lipid, menggunakan pengadukan mekanik dengan kecepatan tinggi sehingga terjadi gesekan antar partikel yang akan menyebabkan terjadinya pengurangan atau pengecilan ukuran partikel<sup>(6,18)</sup>. Metode ini merupakan metode yang paling mudah untuk dilakukan, tidak memerlukan surfaktan dalam jumlah besar dan tidak memerlukan pelarut organik dalam proses pembuatannya. Emulsi SLN yang terbentuk berupa larutan koloid berwarna putih seperti susu, tidak berbau dan berasa agak pahit.

**Pengeringan SLN Gliklazid.** Proses pengeringan pada SLN gliklazid dilakukan untuk menghasilkan bentuk sediaan yang lebih praktis dalam penyimpanan dan pengemasan. Metode yang digunakan dalam proses pengeringan SLN gliklazid adalah pengeringan beku. Pengeringan beku merupakan metode yang dapat digunakan untuk menstabilkan dan memfasilitasi proses pengeringan sistem koloid. Pada proses pengeringan beku diperlukan suatu krioprotektan untuk melindungi sistem SLN dari agregasi dan penggabungan partikel. Salah satu krioprotektan yang dapat digunakan adalah laktosa. Laktosa dapat

bertindak sebagai krioprotektan karena laktosa dapat membentuk lapisan cangkang pelindung di sekeliling SLN sebagai ikatan hidrogen diantara gugus -OH dari laktosa dengan gugus -COO- hasil hidrolisis asam karboksilat dari matriks lipid<sup>(8)</sup>. Laktosa yang ditambahkan adalah sebanyak 8%, dan dilarutkan terlebih dahulu ke dalam air suling dingin sebelum proses homogenisasi. Setelah dikeringkan selama 48 jam, bentuk padat yang dihasilkan adalah berupa padatan putih agak kekuningan yang agak basah dan harus disimpan dalam wadah yang tertutup rapat karena laktosa bersifat higroskopis dan akan berubah warna menjadi coklat bila terkena udara.

**Karakterisasi SLN Gliklazid. Distribusi Ukuran Partikel.** Ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel dari emulsi SLN sebelum dan setelah dikeringkan diukur menggunakan alat *particle size analyzer* (Beckman Coulter). Hasil penetapan distribusi ukuran partikel dapat dilihat pada Tabel 1. Pada Tabel 1 terlihat bahwa nilai rata-rata ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel dari emulsi SLN sebelum dan setelah dikeringkan adalah  $878,0 \pm 246,3$  nm dan  $745,8 \pm 204,0$  nm dengan nilai indeks polidispersi 0,316 dan 0,766, seperti yang tercantum pada Tabel 1. Nilai indeks polidispersi yang dihasilkan menunjukkan emulsi SLN yang terbentuk merupakan dispersi yang cukup homogen karena nilai PI lebih mendekati nilai 0. Sedangkan nilai indeks polidispersi SLN setelah pengeringan beku cukup tinggi, yaitu 0,776 yang menunjukkan dispersi yang kurang homogen.

Hasil penetapan distribusi ukuran partikel pada Tabel 1 juga menunjukkan sebagian besar partikel emulsi SLN (90% partikel) berukuran 1122,40 nm sehingga dapat dikatakan partikel SLN yang dihasilkan sudah tidak termasuk dalam rentang ukuran nanometer, yaitu partikel dengan ukuran 10-1000 nm<sup>(18)</sup>. Hal ini dapat disebabkan kecepatan dan waktu

pengadukan yang digunakan belum cukup optimal untuk mengecilkan ukuran partikel dari SLN gliklazid menjadi ukuran dalam rentang nanometer. Selain itu, hal ini mungkin dapat disebabkan oleh terjadinya ketidakstabilan fisika pada emulsi dan menyebabkan terjadinya peningkatan ukuran partikel selama penyimpanan.

Berbeda dengan hasil pengukuran distribusi ukuran partikel emulsi SLN sebelum dikeringkan, nilai D (90%) pada emulsi SLN setelah dikeringkan adalah 935,9 nm sehingga dapat dikatakan partikel dari SLN yang dikeringkan berada pada rentang ukuran nanometer. Hal ini mungkin karena segera setelah dibentuk, emulsi SLN langsung dibekukan dan dikeringkan menggunakan pengeringan beku sehingga SLN menjadi lebih stabil secara fisik dan tidak mengalami peningkatan ukuran partikel selama penyimpanan. Berdasarkan hasil yang diperoleh dari analisis ukuran partikel SLN gliklazid maka dapat dikatakan dengan mengubah bentuk emulsi SLN menjadi bentuk yang kering dapat meningkatkan kestabilan SLN secara fisik selama masa penyimpanan.

**Potensial Zeta.** Potensial zeta mengindikasikan muatan dari partikel dalam medium spesifik. Potensial zeta mengindikasikan besarnya gaya tolak menolak antara muatan partikel yang sama dan berdekatan. Pada umumnya, nilai potensial zeta yang tinggi (negatif atau positif) mencegah terjadinya agregasi dari partikel karena adanya gaya tolak-menolak dan adanya stabilisasi secara elektrik dari dispersi nanopartikel. Namun, apabila nilai potensial zeta dari suatu partikel terlalu kecil, akan terjadi gaya tarik-menarik yang lebih besar dibandingkan gaya tolak-menolak sehingga menyebabkan terjadinya koagulasi dan flokulasi. Meskipun demikian, asumsi ini tidak dapat diaplikasikan untuk dispersi koloid, terutama pada dispersi yang mengandung penstabil sterik. Nilai potensial zeta (+/-) 30 mV sudah cukup

**Tabel 1. Data hasil distribusi ukuran partikel dan indeks polidispersi gliklazid.**

Sampel	Rata-rata ukuran partikel	Distribusi ukuran partikel	Indeks polidispersi
Emulsi SLN	$878,0 \pm 246,3$ nm	D (10%) = 656,20 nm	0,316
		D (50%) = 774,40 nm	
		D (90%) = 1122,40 nm	
Padatan SLN	$745,8 \pm 204,0$ nm	D (10%) = 567,70 nm	0,776
		D (50%) = 654,60 nm	
		D (90%) = 935,90 nm	
Gliklazid murni	$8,196 \pm 6,92$ $\mu$ m	D (10%) = 1,241 $\mu$ m	
		D (50%) = 6,456 $\mu$ m	
		D (90%) = 17,84 $\mu$ m	

untuk stabilitas yang baik dari nanodispersi<sup>(8)</sup>.

Hasil pengujian potensial zeta dari SLN gliklazid sebelum dan setelah dikeringkan adalah  $-3,96 \pm 0,45$  mV dan  $-5,32 \pm 2,13$  mV. Hal ini menunjukkan SLN yang terbentuk bermuatan negatif dan nilainya masih relatif kecil. Muatan negatif pada SLN pada penelitian disebabkan gliklazid terjerap di dalam lipid yang memiliki gugus karboksil (COOH), yang bila di dispersikan dalam air suling dapat terhidrolisis menjadi bentuk terionnya yang memiliki muatan negatif (COO<sup>-</sup>), sehingga saat dilakukan pengukuran potensial zeta muatan yang terukur pada alat *zeta sizer* adalah muatan negatif dari asam stearat. Nilai potensial zeta yang relatif kecil menunjukkan SLN yang dihasilkan tidak cukup stabil. Hal ini dapat disebabkan oleh penggunaan asam stearat dengan konsentrasi yang relatif kecil, yaitu sebanyak 2%. Selain itu, nilai potensial yang relatif kecil juga dapat disebabkan oleh penggunaan PEG sebagai surfaktan. PEG diketahui merupakan surfaktan sterik. Dispersi padat yang mengandung surfaktan sterik dengan nilai potensial minimal (+/-) 8-9 mV sudah dapat dikatakan stabil<sup>(14)</sup>.

#### Penetapan Kadar dan Efisiensi Penjerapan.

Pengujian penetapan kadar dan efisiensi penjerapan gliklazid dilakukan untuk menentukan jumlah gliklazid yang terjerap dalam SLN. Analisis dilakukan menggunakan spektrofotometri UV karena pada gliklazid terdapat gugus kromofor, yaitu gugus C = O dan benzene sehingga gliklazid dapat terdeteksi pada panjang gelombang maksimum 225,4 nm.

Dispersi nanopartikel diketahui dapat menjerap obat dengan jumlah yang relatif besar. Nilai efisiensi penjerapan yang cukup besar dapat terjadi karena kelarutan gliklazid dalam asam stearat relatif besar dan penggunaan etanol sebagai ko-solven. Nilai kadar gliklazid yang terjerap dan efisiensi penjerapan dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil yang diperoleh adalah kadar gliklazid dalam sediaan emulsi adalah  $2,89 \pm 0,087$  % dengan efisiensi penjerapan  $84,055 \pm 3,876$  %, sedangkan efisiensi penjerapan dari padatan SLN adalah  $75,29 \pm 0,79$  % dengan kadar gliklazid yang terjerap sebesar  $2,007 \pm 0,022$ . Hasil ini menunjukkan gliklazid yang terjerap dalam asam stearat cukup besar sehingga dapat dikatakan bahwa asam stearat

memiliki kemampuan menjerap obat lipofil dengan jumlah yang cukup besar, yaitu lebih dari 80%. Hal ini mungkin disebabkan oleh kelarutan gliklazid dalam asam stearat cukup besar dan penggunaan etanol sebagai ko-solven.

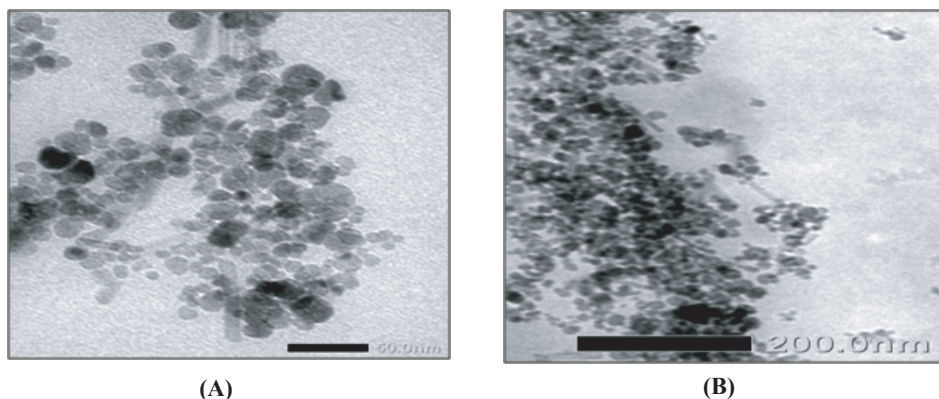
Hasil pengujian efisiensi penjerapan pada Tabel 2 juga menunjukkan bahwa selama proses pengeringan beku terjadi pengurangan jumlah obat yang terjerap, tetapi nilainya relatif kecil. Hal ini dapat disebabkan sebelum dilakukan pengeringan beku, ke dalam emulsi SLN ditambahkan laktosa yang bertindak sebagai pelindung selama proses pengeringan karena berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Zhang, Lei, Yu dan Chen<sup>(19)</sup>, proses pengeringan beku dapat menurunkan nilai persentasi efisiensi penjerapan dari SLN. Laktosa dapat bertindak sebagai pelindung selama pengeringan beku karena dapat membentuk lapisan pelindung yang mengelilingi SLN, karena gugus hidroksil dari laktosa dapat membentuk ikatan hidrogen dengan gugus polar (asam karboksilat/ - COOH) dari lipid yang berada pada permukaan partikel SLN. Pada hasil analisis morfologi TEM (Gambar 1.) dapat terlihat gliklazid terjerap dan tersebar di dalam matriks lipid<sup>(8)</sup>.

**Uji Rekonstitusi.** Uji rekonstitusi dilakukan untuk menentukan kemudahan dan kecepatan sampel untuk didispersikan kembali ke dalam air suling. Saat didispersikan kembali ke dalam air suling, sampel dengan cepat dapat dilarutkan kembali ke dalam air suling hanya dengan cara pengocokan manual dengan tangan. Hal ini dapat disebabkan ukuran partikel dari padatan SLN yang berukuran nanometer sehingga luas permukaan partikel menjadi lebih besar dan menyebabkan padatan SLN lebih mudah di dispersikan kembali. Selain itu, krioprotektan yang digunakan, yaitu laktosa, memiliki kelarutan yang baik dalam air sehingga mempermudah proses rekonstitusi dari padatan SLN gliklazid.

**Morfologi SLN gliklazid.** Mikroskop transmisi elektron (*Transmission Electron Microscopy / TEM*) merupakan teknik yang dapat digunakan untuk menentukan bentuk dan morfologi dari nanopartikel lipid. Pada Gambar 1 dapat terlihat bahwa beberapa partikel SLN gliklazid ada yang berbentuk sferis dan sebagian besar partikel berbentuk iregular dan dapat terlihat terjadinya penggabungan partikel. Salah satu penyebab terjadinya penggabungan partikel dan bentuk partikel yang tidak sferis adalah karena metode pengeringan yang digunakan untuk mengeringkan emulsi SLN adalah pengeringan beku. Pada pengeringan beku yang terjadi adalah sublimasi fase air sehingga selama pengeringan, partikel akan lebih cenderung membentuk suatu sistem (terjadi pengendapan) dibandingkan membentuk satu partikel

**Tabel 2. Hasil pengujian penetapan kadar dan efisiensi penjerapan SLN gliklazid.**

Sampel	Kadar gliklazid yang terjerap (%)	Efisiensi penjerapan (%)
Emulsi SLN gliklazid	$2,89 \pm 0,087$	$84,055 \pm 3,876$
Padatan SLN gliklazid	$2,007 \pm 0,022$	$75,29 \pm 0,79$

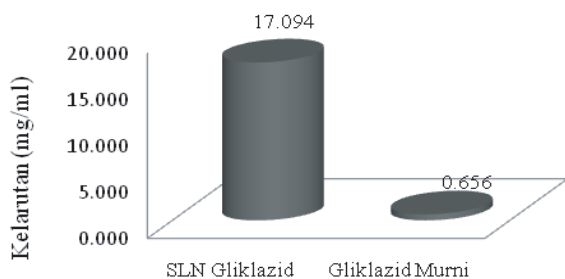


**Gambar 1. Mikrograf TEM SLN gliklazid.**

(A) skala 50 nm dan perbesaran 80.000 x, (B) skala 200 nm dan perbesaran 20.000 x.

saja. Selain itu, berdasarkan hasil yang diperoleh dari pengukuran nilai potensial zeta menunjukkan nilai potensial yang relatif kecil sehingga dapat dikatakan gaya tarik-menarik partikel-partikel yang terdapat pada sediaan cenderung lebih besar dibandingkan gaya tolak-menolak partikel.

**Uji Kelarutan Gliklazid.** Kelarutan zat aktif telah diketahui dapat mempengaruhi bioavailabilitas (ketersediaan) obat untuk diabsorpsi sehingga dapat menimbulkan efek farmakologis yang diinginkan. SLN diketahui dapat digunakan untuk meningkatkan ketersediaan dari obat dengan kelarutan yang rendah karena SLN dapat meningkatkan laju disolusi yang lambat dan tidak sempurna dari obat dengan kelarutan yang rendah dengan cara memfasilitasi pembentukan fase terlarut di tempat absorpsi dapat terjadi. Untuk membuktikan kemampuan SLN dalam meningkatkan kelarutan dari gliklazid, maka dilakukan uji kelarutan gliklazid dengan cara membandingkan kelarutan gliklazid murni dan SLN gliklazid dalam medium air suling.



**Gambar 2. Grafik kelarutan gliklazid (mg/mL) dalam 100 mL air suling.**

Hasil yang diperoleh dari uji kelarutan gliklazid dapat dilihat pada Gambar 2. Berdasarkan hasil yang terlihat pada Gambar 2 dapat dikatakan bahwa dengan diformulasikan ke dalam bentuk sediaan

SLN, kelarutan gliklazid mengalami peningkatan sebanyak 17 kali bila dibandingkan dengan gliklazid murni. Peningkatan kelarutan ini mungkin dapat disebabkan ukuran partikel dari SLN lebih kecil dari gliklazid murni sehingga memperbesar luas permukaan dari gliklazid dan memudahkan gliklazid untuk melarut. Selain itu, dalam formulasi SLN juga terdapat surfaktan yang juga diketahui dapat meningkatkan obat dengan kelarutan yang rendah dengan cara menurunkan tegangan permukaan antara fase air dengan fase lipid sehingga kedua fase dapat bercampur.

## SIMPULAN

Gliklazid dapat dipreparasi dalam bentuk sediaan *solid lipid nanoparticle* (SLN) dengan menggunakan metode *high shear homogenization* dan dapat dikeringkan dengan cara pengeringan beku. Hasil karakterisasi SLN gliklazid adalah memiliki rata-rata ukuran partikel SLN sebesar  $878,0 \pm 246,3$  nm dan  $745,8 \pm 204,0$  nm serta memiliki bentuk partikel yang iregular. Nilai potensial zeta dari SLN adalah  $-3,96 \pm 0,45$  mV dan  $-5,32 \pm 2,13$  mV dengan efisiensi penjerapan  $84,055 \pm 3,876\%$  dan  $75,29 \pm 0,79\%$ .

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk memperoleh formula dan metode yang lebih baik serta penetapan laju disolusi dan laju permeasi gliklazid secara *in vitro*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Mukherjee S, Ray S, Thakur RS. Solid lipid nanoparticles: a modern formulation approach in drug delivery system. *Indian J Pharm Sci.* 2009. 71(4):349-58.
2. Sinha VR, Srivastava S, Goel H, Vinay J. Solid lipid

- nanoparticles (SLN's) – Trends and implications in drug targeting. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*. 2010. 1:212-38.
- Ingle US, Bankar VH, Gaikwad PD, Sunil PP. Solubility enhancement of oral hypoglycemic agent by solid dispersion technique. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology IJABPT*. 2011. 2(2):301-6.
  - Krishnaiah, Yellela SR. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. *JBB*. 2010. 2(2):028-36.
  - Bandarkar, Farzana S, Ibrahim SK. Lyophilized gliclazide-poloxamer solid dispersions for enhancement of *in vitro* and *in vivo* bioavailability. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011. 3(2): 122-7.
  - Biswal S, Sahoo J, Murthy PN, Giradkar RP, Avari JG. Enhancement of dissolution rate of gliclazide using solid dispersions with polyethylene glycol 6000. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2008. 9(2): 563-70.
  - Sarkar A, Tiwari A, Bhasin PS, Mobby M. Pharmacological and pharmaceutical profile of gliclazide: A review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011. 01(09):11-9.
  - Das S, Anumita C. Recent advances in lipid nanoparticle formulations with solid matrix for oral drug delivery. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2011. 12(1): 62-76.
  - Kamboj S, Bala S, Anroop BN. Solid lipid nanoparticles: An effective lipid based technology for poorly water soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010. 5(2):78-90.
  - De Souza ALR, Andreani T, Nunes FM, Cassimiro DL, De Almeida AE, Ribeiro CA, Sarmiento VHV, Gremião MPD, Silva AM, Eliana BS. Loading of praziquantel in the crystal lattice of solid lipid nanoparticles. *J. Therm Anal Calorim*. 2011. DOI 10.1007/s10973-011-1871-4.
  - Triplett II MD, James FR. Optimization of  $\beta$ -carotene loaded solid lipid nanoparticles preparation using high shear homogenization technique. *J Nanopart Res*. 2009. 11:601–14.
  - Abdelbary G, Rania HF. Diazepam-loaded solid lipid nanoparticles: design and characterization. *AAPS Pharm SciTech*. 2009. 10(1): 211-9.
  - Bourezg Z, Bourgeois S, Pressenda S, Shehada T, Hatem F. Redispersible lipid nanoparticles of spironolactone obtained by three drying methods. *Colloids and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects*. 2012.
  - El-Kamel AH, Al-Fagih IM, Ibrahim AA. Testosterone solid lipid nanoparticles for transdermal drug delivery. Formulation and physicochemical characterization. *Journal of Microencapsulation*. 2007. 24(5): 457-75.
  - Nimbalkar UA, Dhoka MV, Sonawane PA. Solid lipid nanoparticles for enhancement of oral bioavailability of cefpodoxime proxetil. *IJPS*. 2011. 2(11):2974-82.
  - Prajapati SK, Tripathi P, Ubaidulla U, Vikas AD. Design and development of gliclazide mucoadhesive microcapsules: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *AAPS PharmSciTech*. 2008. 9(1):224-30.
  - Demirtürk E, Levent Ö. Solubility and dissolution properties of gliclazide. *FABAD J. Pharm. Sci*. 2004. 29: 21-5.
  - Mäder K, Wolfgang M. Lipospheres in drug targets and delivery. Chapter 1 : Solid lipid nanoparticles – Concepts, procedures, and physicochemical aspects. *CRC Press LL*. 2005. 1-25.
  - Zhang L, Lei L, Yu Q, Yun C. The effects of cryoprotectants on the freeze-drying of ibuprofen-loaded solid lipid microparticles (SLM). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008. 69:750–9.