

Formulasi Solid Lipid Nanoparticle Ceramide

Garnadi Jafar, Sasanti Tarini Darijanto, Rachmat Mauludin

Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, Institut Teknologi Bandung

Email : zhaaf_stfb@yahoo.co.id

ABSTRAK

Ceramide merupakan senyawa golongan Phytosphingosine yang secara alami terdapat didalam kulit disekitar stratum korneum yang memiliki efek sebagai menjaga kelembaban kulit. Ceramide yang terdapat dikulit secara alami akan berkurang seiring dengan penuaan dan faktor lainnya yang mengakibatkan kulit menjadi kering. Untuk mengatasi masalah ini maka pada penelitian ini dilakukan pengembangan formula *solid lipid nanoparticle* (SLN) ceramide sintetis yang diinkorporasikan kedalam sediaan gel agar membentuk sistem oklusif pada kulit untuk membantu dalam mengatasi TEWL (*Transepidermal Water Loss*). Pembuatan SLN yang digunakan yaitu ultraturax dan ultrasonik *probe* dengan pemilihan 3 jenis lipid padat (asam stearat, gliserol monostearat dan apifil) serta 2 jenis surfaktan (tego care dan planta care). Karakterisasi SLN meliputi analisis ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, morfologi (TEM) dan stabilitas fisik. SLN ceramide yang stabil terbentuk dengan kapasitas pemuatan ceramide 4 % dengan kapasitas apifil 4 % dan planta care 1 % memiliki diameter globul 113.5 ± 3.60 nm dan indeks polidisperitas 0.263 ± 0.01 . Selama penyimpanan 2 bulan kandungan ceramide relative stabil dengan nilai 92.26 %.
Kata Kunci : ceramide, SLN, kelembaban.

ABSTRACT

Ceramide is a substance from Phytosphingosine group that naturally occurred around stratum corneum region within our skin, possessing skin moisturizing activity. Along with aging process, ceramide will progressively reduce in number, bringing dryness to the skin. In this research, solid lipid nanoparticle (SLN) formulation containing

synthetic ceramide was developed and later incorporated into gel and cream dosage forms that formed occlusive system on skin surface to reduce Transepidermal Water Loss (TEWL). SLN manufactured by ultrathurax and probe ultrasonic using 3 types of solid lipids (stearic acid, glycerol monostearate, and apiphyl) and 2 types of surfactants (tego care and planta care). SLN characterisation including particle size analysis, polydispersity index, zeta potensial determination, morphology (TEM), and physical stability. Ceramide SLN then incorporated into gel or cream dosage form. Physical stability conducted were organoleptic, pH, and viscosity tests in room temperature storage and also in accelerated stability test condition. Cream dosage forms before and after stability test (freeze-thaw instability test) were compared, showing viscosity reduction after 5 cycles. Moisturity test was later conducted using CM 825 corneometer. Stable ceramide SLN was formed with 4 % ceramide loading capacity using 4 % apiphyl and 1 % planta care, having globules diameter of 113.5 ± 3.60 nm and polydispersity index of 0.263 ± 0.01 . During 2 months storage, ceramide was relatively stable with concentration of 92.26 %.

Keywords : *ceramide, SLN, gel, cream, moisturity*

I. LATAR BELAKANG

Kulit kering merupakan tanda terjadi penurunan kemampuan epidermis dalam mengikat air atau terjadi peningkatan pengeluaran air transepidermal. Salah satunya dikarenakan berkurangnya Seramide (suatu molekul penahan air pada ruang ekstraseluler di stratum korneum dan ikatan seramide dengan suatu protein matriks struktural yang membentuk fungsi pertahanan). Hal tersebut menyebabkan fungsi sawar kulit terganggu yang berakibat pada peningkatan kehilangan cairan melalui kulit, sehingga kulit menjadi lebih kering dan sensitif terhadap berbagai pengaruh fisik dan kimiawi (Leung et al., 2004, Leung dan Soter, 2001).

Seramide merupakan komponen lipid epidermal yang secara alami terdapat didalam kulit disekitar stratum korneum yang memiliki efek sebagai menjaga kelembaban kulit dengan cara mengikat, menyeimbangkan dan memiliki kemampuan untuk menahan air dikulit (Wollenweber dkk, 2006; Philip W. Wertz 2000;). Seramide yang terdapat dikulit secara alami akan berkurang seiring dengan penuan dan faktor lainnya yang berdampak terhadap kulit menjadi kering. Pemberian asupan seramide dapat mengatasi kekeringan kulit melalui perbaikan fungsi sawar kulit (Philip W. Wertz dkk 2000). Salah satu pilihan terapi yang bisa dipilih adalah memberikan suatu terapi rute topikal dengan fungsi primer

mencegah atau memperbaiki kulit kering yang bersifat melembabkan. K. Lintner dkk telah melakukan penelitian bahwa penggunaan seramide sintetik dalam bentuk krim selama 3 minggu memberikan efek melembabkan dan dapat mengatasi TEWL pada kulit.

Dalam 2 dekade terakhir ini solid lipid nanoparticle (SLN) telah menjadi perhatian para peneliti dengan sejumlah senyawa aktif untuk aplikasi kulit, menggunakan bahan aktif baik kosmetik dan farmasi karena bermacam keuntungan dibandingkan dengan formulasi konvensional. SLN (*solid lipid nanoparticle*) memiliki banyak keuntungan seperti biokompabilitas yang baik, toksisitas rendah, stabilitas fisik sistem yang baik dan inkorporasi obat hidrofilik dan lipofilik (Ekambaram dkk., 2012). Diharapkan seramide yang dibentuk SLN memiliki bentuk ukuran kecil, luas area permukaan besar, memberikan efek oklusif, *loading* obat tinggi, interaksi fase di antarmuka serta potensinya untuk meningkatkan kinerja farmasetik dari sifat padatnya (Wissing et al., 2001; Muller et al, 2002).

Sistem penghantaran obat melalui rute topikal merupakan pilihan dari penggunaan obat yang bersifat lokal dan menghasilkan efek lebih cepat karena pengaplikasiannya langsung pada sasaran.

Pada penelitian ini dilakukan pengembangan salah satunya formulasi sediaan gel yang mengandung SLN Seramide untuk penggunaan topikal. Kelarutan seramide yang sangat rendah didalam air atau bersifat hidrofobik, memiliki kelarutan dalam etanol, metanol, DMSO dan lipid, jika harus dilarutkan dalam pelarut organik untuk rute topikal akan berpotensi menyebabkan iritasi. Diharapkan seramide yang dibentuk SLN yang diinkorporasikan kedalam gel dapat terdispersi, bersifat stabil dan memiliki aktivitas pengikatan air yang baik.

II. METODE

Pembuatan nanopartikel lipid dilakukan dengan mencampurkan seramide yang terlebih dahulu dilarutkan dalam lipid padat yang sudah dilelehkan, kemudian surfaktan yang telah dilarutkan dalam air dipanaskan hingga suhu keduanya sama, kemudian dicampurkan secara perlahan. Pencampuran fase minyak dan fase air dilakukan dengan pengadukkan ringan terlebih dahulu dan untuk menghasilkan tingkat kehomogenan yang baik, kemudian dilakukan pengadukkan kembali dengan ultraturax dan dilanjutkan dengan ultrasonikasi.

Uji stabilitas fisik dilakukan terhadap nanopartikel lipid seramide. Evaluasi fisik yang dilakukan adalah

ukuran partikel atau globul, distribusi ukuran nanopartikel lipid seramide menggunakan *particle analyzer*. Karakterisasi dari SLN meliputi evaluasi TEM dan kadar. Efisiensi pemuatan/penjeratan dalam SLN ditetapkan berdasarkan perbedaan antara jumlah Seramide dalam SLN dengan jumlah seramide terjerat dengan menggunakan sentrifuga kecepatan tinggi.

Penetapan kadar seramide dalam SLN menggunakan spektrofotometer pada

panjang gelombang 205 nm. Untuk melepaskan seramide yang terjerat dalam lipid maka dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 13 ribu rpm selama 90 menit, kemudian diambil supernatannya yang dilanjutkan dengan penambahan pelarut metanol dan dilakukan centrifugasi kembali untuk memastikan berpisahannya seramide pada lipid dan larut dalam metanol, kemudian diukur menggunakan spektrofotometri.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

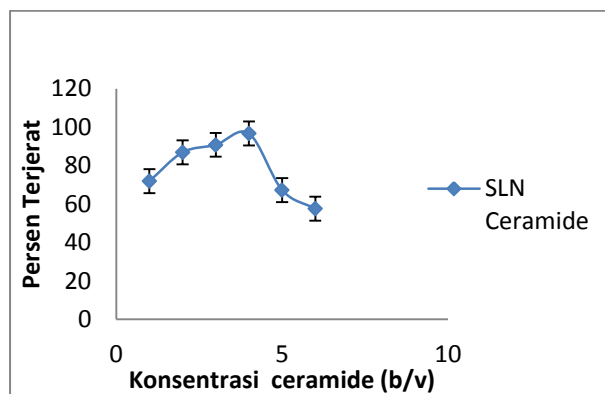
A. Formulasi Solid Lipid Nanoparticle Seramide

Tabel 1. Hasil Pemilihan Jenis Lipid dan Surfaktan

Formula	Lipid	Konsentrasi (%)	Surfaktan	Konsentrasi (%)	aquades	Ukuran Partikel (nm)	PI
1	GMS	8	Tego Care	1	100%	-	-
		6		1		-	-
		4		1		221.9	0.337
2	GMS	8	Planta Care	1	100%	-	-
		6		1		-	-
		4		1		171.8	0.251
3	As Stearat	8	Tego Care	1	100%	-	-
		6		1		-	-
		4		1		337.2	0.453
4	As Stearat	8	Planta Care	1	100%	-	-
		6		1		-	-
		4		1		313.6	0.324
5	Apifil	8	Tego Care	1	100%	-	-
		6		1		-	-
		4		1		129.9	0.299
6	Apifil	8	Planta Care	1	100%	-	-
		6		1		-	-
		4		1		113.5	0.263

Hasil pengujian menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi Apifil dan Plantacare perbandingan 1 : 4 menunjukkan ukuran partikel yang paling kecil.

Efisiensi Penjeratan Seramide dalam SLN. Efisiensi pemuatan Seramide dalam sistem SLN dengan memvariasikan penambahan seramide 0,5 % ;1 %; 2 %; 4 %; 6 % dan 8 % kedalam 4 % apifil. Dapat diprediksikan bahwa konsentrasi lipid yang digunakan akan berpengaruh terhadap efisiensi pemuatan senyawa obat. Semakin rendah konsentrasi lipid yang digunakan maka kemampuan untuk pemuatan seramide pun akan lebih kecil dan kemungkinan terjadi kompetisi masuknya seramide kedalam minyak sehingga terjadi penolakan atau dikeluarkan secara paksa dan mengakibatkan seramide yang berada diluar globul minyaknya.



Gambar 1 Grafik persen penjeratan Seramide dalam 4 % lipid

Dari peristiwa tersebut akan menyebabkan penurunan efisiensi pemuatan dari sistem SLN. Selain itu semakin banyak jumlah seramide yang diinkorporasikan kedalam fase minyak maka konsentrasi yang terjerat akan semakin sedikit. Hal ini

berarti terdapat batasan jumlah seramide yang dapat diinkorporasikan ke dalam sisten SLN.

Berdasarkan Tabel 1 maka dengan konsentrasi 4 % seramide dalam 4 % lipid apifil yang akan digunakan untuk penelitian selanjutnya.

Tabel 2. Formula SLN Seramide

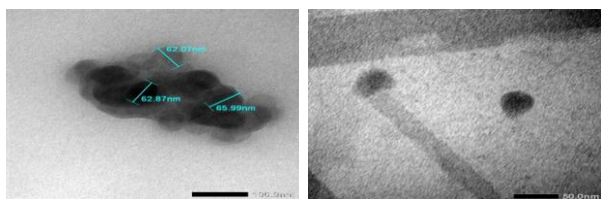
Komponen	Konesntrasi
Seramide	4%
Apifil	4%
Plantacare	1%
Aquades	add 100

B. Evaluasi dan Karakterisasi Nanopartikel lipid Seramide

Tampilan fisik SLN Seramide. Formula SLN hanya menggunakan satu konsentrasi zat aktif dengan komposisi seramide; Apifil; Plantacare dengan perbandingan (1:4:1) b/v secara visual terlihat seperti susu, hal ini diakibatkan oleh tercampurnya fase minyak dan fase air yang dicampurkan pada titik gelasinya dengan ukuran yang kecil (nm). Selama penyimpanan pada suhu kamar selama 14 hari tidak mengalami perubahan, menunjukkan kerja dari surfaktan sebagai penstabil fisik.

Morfologi SLN. Hasil analisis TEM menunjukkan bahwa globul nanopartikel padat Seramide memiliki ukuran dibawah 200 nm dengan bentuk sferis. Pada gambar

juga terlihat bahwa globul dalam sediaan nanopartikel padat yang dibuat terdistribusi merata, selain itu juga terlihat pada gambar ukuran globul pada nanopartikel padat terlihat cukup seragam, sesuai dengan hasil nilai indeks polidispersitas nanopartikel padat yang rendah.



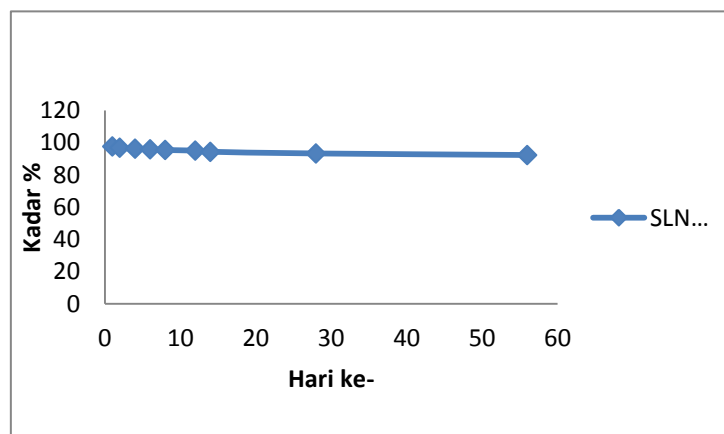
Gambar 2 Morfologi globul nanopartikel padat Seramide hasil TEM Pembesaran 80.000 x

C. Uji Stabilitas SLN Seramide

Uji Sentrifugasi. Hasil uji sentrifugasi menunjukkan tidak terjadi pemisahan antara fase air dan fase minyak pada sistem SLN. Sentrifugasi dilakukan pada kecepatan 13.000 rpm selama 30 menit, hal ini menunjukkan bahwa kestabilan fisik pada sistem SLN sangat baik.

Uji Stabilitas Penyimpanan. Uji stabilitas selama penyimpanan dilakukan pada suhu ruang selama 56 hari. Uji stabilitas meliputi ukuran globul, polidispersi indeks. SLN Seramide relatif stabil tidak terjadi pembesaran yang signifikan terhadap ukuran partikel, masih berada disekitar 200 nm. Berarti selama

proses penyimpanan pada suhu kamar tidak terjadi aglomerasi antar globul pada sistem SLN, konsentrasi surfaktan plantacare yang digunakan dalam system SLN ini yaitu 1% hal ini menunjukkan sudah mampu menstabilkan selama proses penyimpanan (Pardeike, Hommos & Muller, 2009). Pada karakterisasi sistem SLN memiliki nilai indeks polidispersi yang rendah dengan nilai kurang dari 0,5. Kadar seramide dalam sistem SLN menunjukkan relative stabil pada penyimpanan pada suhu ruang selama 2 bulan, walaupun ada penurunan tetapi tidak signifikan selama penyimpanan 2 bulan dengan kandungan Seramide 92,26 % dan ukuran partikel dibawah 200 nm.



Gambar 3 Kadar Seramid selama penyimpanan

V. KESIMPULAN

SLN ceramide yang stabil terbentuk dengan kapasitas pemuatan ceramide 4 % dengan kapasitas apifil 4 %

dan planta care 1 % memiliki diameter globul 113.5 ± 3.60 nm dan indeks polidisperitas 0.263 ± 0.01 . Selama penyimpanan 2 bulan kandungan ceramide relative stabil dengan nilai 92.26 %.

Daftar Pustaka

- Antonio J.Almeida, Eliana Souto. 2007. Solid Lipid Nanoparticles as a Drug Delivery System For Peptides and Protein, *ADDR* **59**, 478-490
- Baumann L. 2008. Cosmetic in dermatology Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, LefFel DJ,. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-7. New York: Mc Graw-HHI Incorporation. p. 2357-61.
- Benjamin J.Pettus.,Alicia Bielawska., Bart-Jan Kroesen.,Peter D.R Moeller., Zdzislaw M.Szilk., Yusuf A. Hannun., Mark Busman. 2003. Observation of Different Ceramide Species From Crude Cellular Extracts by Normal. PhaseHigh- Performance Liquid Chromatography Copled to Atmospheric Pressure Chemical Ionization Mass Spectrometri “ Rapid Common. *Mass Spectrum* **17**, 1203-1211
- Bieber T. 2008. Mechanism of atopic dermatitis. *N Engl Joernal Med.* **358**:1483- 94.
- Catherine Charosset., Assma Ahmed El-Harati., Hatem Fessi. 2006. A Membrane Contractor for the Preparation of Solid Lipid Nanoparticles, *Desalination* **200**, 570-571
- Gislaine Ricci Leonardi.,Lorena rigo Apar., Patricia Maia Campos. 2002. Application of a Non-Invasive method to Study The Moisturizing Effect of Formulation Containing Vitamin E or A or Ceramide on Human Skin. *J.Cosmet*, **53**, 263-268
- Goldstein. 2003. Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methodes to promote repair. *Int J Dermatol* **42**:256-9.
- Hori Mio., Seishi kishimoto., Yu Tezuka., Hideo Nishigori., Keitaro Nomoro., Umenoi Hamada., Yoshikazu Yonei. 2010. Double-Blind Study on Effects of Glucosyl Ceramide in Beet Extract on Skin Elasticity and Fibronectin Production in Human Dermal Fibroblasts, 129-142
- Jacob Mutanu., Lars, Hellgren.,Julie K.Hogh.,Tue Drachmann.,Gregor B.E Jemec., Tove Agner. 2010. Ceramides an Barrier Funktion in Healthy Skin, *Journal Compilation* **210** ActaDermato-Verereologic Vol **90**, 350-353
- Jacob Mutanu Jungersted.,Julie K.Hogh., Lars.I.Heligren., Gregor BE.Jemec.,Tove Agner. 2011. *Effect of Topical Corticosteroid and Tacrolimus on Ceramide and irritancy to sodium Lauryl Sulphat in Healty Skin*, 290-294.
- Joke A. Bouwstra.,P.Loan Honeywell-Nguyen., Gerts.Gooris., Maria Ponec. 2003. *Structure of the Skin Barrier and its odulation by Resicular Formulation*, 1-36
- K.Lintner.,P.Mondon.,F.Girard.,C.Gibaud. 1997. The Effect of Synthetic Ceramide-2 on Transepidermal Water Loss After Stripping or Sodium Lauryl Sulphate Treatment an in vivo Study , *International Journal of Cosmetic science*, 15-25
- Leung, D. Y. M., Eichenfield, L. F. & Boginiewicz. 2008. M. Atopic Dermatitis. IN WOLFF, K. et al (Eds.) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Book

- Mariella Bleve., Franca Paranetto., Paola Perugini. 2011. *Solid Lipid Nanoparticles ; Technological Development an in vivo Techniques to Evaluate their Interaction with Skin.*
- Melike Uner., Gulgun Yener. 2007. Importance of solid Lipid nanoparticles (SLN) in various administration routs and future perspectives, *International Journal of Nanomedicine*, review 289-300
- Monika Schafer-Korting., Wolfgang Mehnert., Haans-Christian Korting. 2007. *Lipid Nanoparticles for improved ztopical application of Drugs for Skin Diseases*, 427-443
- Muller Rainer H., Dorte Ruhl., Stephan A. Runge. 1996. Biodegradation of Solid Lipid Nanoparticles as a Fungtion of Lipase Incubation Time, *international Joournal Pharmaceutic*, 115-121
- Muller Rainer H., Karsten Mader., Sven Gohla. 2000. *Solid Lipid Nanoparticles (SLN) for controlled Drug Delevery- a review of the state of the art* , 161-177
- Muller Rainer H., M. Radtke., S.A. Wissing. 2002. *Solid Lipid Nanoparticles and Nano Structured Lipid Carriers in Cosmetic and Dermatology Preparation*, 8131-8155
- Perdeike Jana., Kay Schwabe., Rainer H Muller. 2010. Influence of Nanostructured Lipid carriers (NLC) on the Physical Properties of the Cutanova Nanorepair Q10 cream and the In Vivo Skin Hydration Effect, *international journal of Pharmaceutic*.
- P. Ekambaram., A. Abdul Hasan Sathali., K. Priyanka. 2011. *Solid Lipid Nanoparticles: A Rivew "Scientific Reviews & Chemical Communication*, 80-102
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quin, M.E. 2009. *Hanbook of Pharmaceutical Expients 6th Edition*, Pharmaceutical Press and American Pharmacist association, London
- Sandra N. Pinto., Liana C. Silvia., Anthony H. Futerman., Manuel Prieto. 2011. *Effect of Seramide Structure on Membrane Biophysical Properties ; The Role of acyl chain Length an Unsaturation*, 2753-2780
- Schubert., C.C. Muller-Goymann. 2005. :Characterisation of Surface- Modified Solid Lipid Nanoparticles (SLN), Influence of Lecithin and Nonionic Emulsifier, *European Journal Of Pharmaceutics and Biopharmaceutic*, 77-86
- S. Mukherjee., S. Ray., R S Thakur. 2010. *Solid Lipid Nanoparticles; A Modern Formulation Approch in Drug Delevery System.*
- Souto., S.A Wissing., C.M Barbosa., R.H Muller. 2004. Evaluation of the Physical Stability of SLN an NLC before and after Incorporation inti Hydrogrl Formulation, *EJPB* **58**, 83-90
- Sunil Kamba., Suman Bala., Anroop B Nair. 2010. Solid Lipid Nanoparticles ; An Efective Based Technology For Poorly Water Soluble Drug.
- Tae Hwa Jeong., Seong-Geun oh. 2007. Influence of the Seramide (III) and Cholesterol on the Structure of a Non-Hydrous Phosphoipid-based Lamellar Liquid Crystaal : Structural and thermal Transition Behaviors, 1021-1030
- Takahiro Oda., Hedeki Tachimoto., Mikiya Kisnu., Takayuki Kaga., Masamitsu Ichihashi. 2010. *Effect of Oral Intake of Seramide-constining Acetic Acid Bacteria on Skin barrier Fungtion* ,50-54