

## Kajian Pengembangan Sistem *Nanocarrier* Berbasis Lipid untuk Penghantaran Tamoxifen pada Terapi Endokrin Kanker Payudara

Brisa Elisa\*, Ratih Aryani, Dina Mulyanti

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

\*brisaelisacbg@gmail.com, ratih.aryani@unisba.ac.id, dina.mulyanti@unisba.ac.id

**Abstract.** Tamoxifen is an antiestrogen that is the first line of endocrine therapy for breast cancer with HR+. The active substance has very low water solubility (about 0.3 mg/L) and metabolism in the liver, resulting in low bioavailability. Various lipid-based drug delivery systems can be developed to increase the effectiveness and reduce the side effects of tamoxifen. This study aims to determine the strategy for developing lipid-based nanocarrier systems in the form of liposomes, niosomes, SLNs, and NLCs in the delivery of tamoxifen, as well as to find the best nanocarrier system to increase the effectiveness and reduce the side effects of tamoxifen. This study was conducted using the Systematic Literature Review (SLR) method. The results showed that tamoxifen formulated in NLC form, with GMS as solid lipid components, olive oil as liquid lipids, POE-40-S as surfactant, PVA as co-surfactant, and prepared by microemulsion-cooling method provided the best characteristics of lipid-based nanocarrier systems, and stable. Liposome and NLC systems showed the greatest increase in the effectiveness of tamoxifen, marked by increased growth inhibition of MCF-7, MDA MB-231 cells, pharmacokinetic data (Cmax and AUC), and survival of the test animals. In addition, the development of lipid nanocarriers can also reduce the hepatotoxicity of tamoxifen, such as reducing ALT and AST levels.

**Keywords:** *Tamoxifen, Nanocarrier, Lipids.*

**Abstrak.** Tamoxifen merupakan antiestrogen yang menjadi *first line* untuk terapi endokrin kanker payudara dengan HR+. Zat aktif tersebut memiliki kelarutan dalam air yang sangat rendah (sekitar 0,3 mg/L) dan mengalami metabolisme di hati, sehingga bioavailabilitasnya rendah. Berbagai sistem penghantaran obat berbasis lipid dapat dikembangkan untuk mencapai peningkatan efektifitas dan penurunan efek samping tamoxifen. Kajian ini bertujuan untuk mengetahui strategi pengembangan sistem *nanocarrier* berbasis lipid dalam bentuk liposom, niosom, SLN, dan NLC dalam penghantaran tamoxifen, serta mendapatkan sistem *nanocarrier* yang paling baik untuk meningkatkan efektifitas dan menurunkan efek samping tamoxifen. Kajian ini dilakukan dengan metode *Systematic Literature Review* (SLR). Hasil kajian menunjukkan bahwa tamoxifen yang diformulasikan dalam bentuk NLC, dengan komponen lipid padat GMS, lipid cair minyak zaitun, surfaktan POE-40-S dan ko-surfaktan PVA, serta dibuat dengan metode mikroemulsi-pendinginan memberikan karakteristik sistem *nanocarrier* berbasis lipid yang paling baik dan stabil. Sistem liposom dan NLC menunjukkan peningkatan efektifitas tamoxifen yang paling besar ditandai dengan meningkatnya penghambatan pertumbuhan sel MCF-7, MDA MB-231, data farmakokinetik (Cmax dan AUC), serta kelangsungan hidup hewan uji. Selain itu, pengembangan lipid *nanocarrier* juga dapat mengurangi hepatotoksik tamoxifen, seperti menurunkan kadar ALT dan AST.

**Kata Kunci:** *Tamoxifen, Nanocarrier, Lipid.*

## A. Pendahuluan

Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita dan penyebab utama kematian akibat kanker di kalangan wanita. Pada tahun 2020, World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa 2,3 juta wanita di seluruh dunia didiagnosis menderita kanker payudara dan 685.000 diantaranya meninggal dunia. Hingga akhir tahun 2020, jumlah wanita yang telah didiagnosis menderita kanker payudara dalam lima tahun terakhir mencapai 7,8 juta. Data tersebut menjadikan kanker payudara sebagai kanker paling umum di dunia. Di Indonesia, jumlah kasus baru kanker payudara pada tahun 2020 mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker, dengan jumlah kematian mencapai lebih dari 22 ribu jiwa (12).

Berdasarkan stadium kanker yang berbeda, maka tersedia beberapa pengobatan yang berbeda untuk kanker payudara. Prosedur pembedahan adalah langkah awal untuk stadium awal, kemudian diikuti dengan kemoterapi dan atau radioterapi. Kemoterapi diketahui memiliki berbagai efek samping pada sel dan jaringan yang sehat. Kegagalan pengobatan dengan kemoterapi umumnya adalah akibat dari kurangnya efektifitas dan efek samping yang terjadi. Adapun pendekatan pengobatan lain pada kanker payudara adalah terapi endokrin yang dapat ditoleransi dengan cukup baik (14).

Tamoxifen merupakan antiestrogen yang telah menjadi *first line* untuk terapi endokrin pada kanker payudara dengan HR+. Namun zat aktif tersebut menunjukkan banyak permasalahan dalam proses biofarmasi, seperti mengalami metabolisme di hati dan mengendap pada asam lambung sebagai basa bebas. Permasalahan tersebut menyebabkan bioavailabilitas tamoxifen rendah, sehingga membutuhkan dosis yang tinggi dalam pemberiannya. Namun, pemberian dosis tamoxifen yang tinggi dapat meningkatkan risiko resistensi pada penderita. Selain permasalahan bioavailabilitas, tamoxifen untuk terapi endokrin yang berkepanjangan juga dapat meningkatkan hepatotoksitas dari obat tersebut. Dalam beberapa penelitian, pemberian obat dengan pembawa berbasis lipid merupakan pendekatan yang banyak dipelajari dan menunjukkan keberhasilan untuk meningkatkan efektifitas dan menurunkan efek samping obat. Upaya dalam peningkatan dan penurunan tersebut telah dilakukan dengan menerapkan sistem penghantaran tamoxifen berbasis lipid (25).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana strategi pengembangan sistem *nanocarrier* berbasis lipid dalam penghantaran tamoxifen, serta sistem *nanocarrier* apa yang perlu digunakan untuk meningkatkan efektifitas tamoxifen. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui strategi pengembangan sistem *nanocarrier* berbasis lipid dalam penghantaran tamoxifen, serta mendapatkan sistem *nanocarrier* yang paling baik dalam meningkatkan efektifitas tamoxifen.

## B. Metodologi Penelitian

Peneliti menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR). Studi literatur dilakukan dengan pencarian artikel yang mengacu pada basis data bereputasi yaitu *Science Direct*, *Springer Link*, *PubMed*, *Taylor & Francis*, *Sage Publication*, dan *MDPI*. Kata kunci pencarian yang digunakan berupa '*Lipid based drug delivery system*' AND '*Liposome*' AND '*Niosome*' AND '*Solid Lipid Nanoparticles*' AND '*Nanostructured Lipid Carriers*' AND '*Antiestrogen*' AND '*Tamoxifen*'.

Penyaringan dan pemilihan artikel dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian hasil riset yang berkaitan dengan pengembangan sistem *nanocarrier* berbasis lipid dalam penghantaran tamoxifen, artikel penelitian yang telah dipublikasi 10 tahun terakhir (2013-2023), artikel dalam bentuk *full text*, dan artikel berbahasa Inggris. Adapun kriteria eksklusi, yaitu artikel dalam bentuk *review article*, artikel yang tidak terindeks scopus, dan artikel mengenai sistem *nanocarrier* berbasis lipid dalam penghantaran tamoxifen tanpa data formulasi, karakteristik sediaan, dan uji in vitro/in vivo. Ekstraksi data yang dilakukan pada artikel yang terpilih meliputi data formulasi, karakteristik sediaan berupa data ukuran partikel, zeta potensial, *polydispersity index* (PDI) dan *entrapment efficiency* (%EE), serta data evaluasi in vitro/in vivo sediaan berupa data *antitumor efficacy*. Berdasarkan data-data yang diperoleh, maka akan didapatkan hasil review sesuai dengan rumusan masalah dan tujuan penelitian.

### C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

#### Formulasi Sistem *Nanocarrier* Berbasis Lipid

Hasil kajian pustaka terhadap sistem *nanocarrier* berbasis lipid untuk tamoxifen dilakukan terhadap 4 sistem, yaitu liposom, niosom, (*Solid Lipid Nanoparticle*) SLN, dan (*Nanostructured Lipid Carrier*) (NLC), yang dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Strategi Formulasi dan Metode Pembuatan Sistem *Nanocarrier* Berbasis Lipid

No	Tipe Lipid <i>Nano-carrier</i>	Zat Aktif	Komponen Utama	Karakteristik	Metode Pembuatan	Referensi
1	Liposom	Tamoxifen / Doxorubicin	<b>Fosfolipid:</b> Kolesterol, PL90G dan PL90H	<b>Ukuran partikel:</b> $188,8 \pm 2,2$ nm <b>Potensial zeta:</b> +47 mV <b>PDI:</b> $0,198 \pm 0,042$ <b>%EE:</b> 85%	Hidrasi lapis tipis	(Jain et al., 2014)
2	Liposom	Tamoxifen citrate	<b>Fosfolipid:</b> DPPC	<b>Ukuran partikel:</b> $244,7 \pm 8,1$ nm <b>Potensial zeta:</b> -14,8 mV <b>PDI:</b> 0,332 <b>%EE:</b> 45,1%	Evaporasi fase terbalik	(Ağardan et al., 2020)
3	Liposom	Tamoxifen citrate	<b>Fosfolipid:</b> Lesitin kuning telur : Kolesterol : DSPE-PEG2000 (15,9 : 4,1 : 4,8)	<b>Ukuran partikel:</b> $96,93 \pm 7,34$ nm <b>Potensial zeta:</b> - $8,24 \pm 0,14$ mV <b>PDI:</b> $0,216 \pm 0,031$ <b>%EE:</b> $95,04 \pm 1,87$ %	Lapisan tipis lipid	(Wang et al., 2016)
4	Liposom	Tamoxifen / Imatinib	<b>Fosfolipid:</b> DPPC dan MPPC <b>Surfaktan:</b> Span 80	<b>Ukuran partikel:</b> $147 \pm 4$ nm <b>Potensial zeta:</b> $+14,3 \pm 3,8$ mV <b>PDI:</b> $0,25 \pm 0,01$ <b>%EE:</b> $92,8 \pm 1,5$ %	Hidrasi lapis tipis	(Jose et al., 2019)
5	Niosom	Tamoxifen citrate	<b>Surfaktan:</b> Span 20 <b>Fosfolipid:</b> Kolesterol	<b>Ukuran partikel:</b> 183 nm <b>Potensial zeta:</b> -26 mV <b>PDI:</b> < 0,1 <b>%EE:</b> 74,3%	Injeksi etanol	(Kulkarni & Rawtani, 2019)
6	Niosom	Tamoxifen citrate	<b>Surfaktan:</b> Span 60 <b>Fosfolipid:</b> Kolesterol	<b>Ukuran partikel:</b> $212 \pm 57,5$ nm <b>PDI:</b> 0,521 <b>%EE:</b> $92,3 \pm 2,3$ %	Hidrasi lapis tipis	(Shaker et al., 2015)

7	SLN	Tamoxifen citrate / CoQ10	<b>Lipid padat:</b> Asam stearat dan Lesitin <b>Surfaktan:</b> Poloksamer 188	<b>Ukuran partikel:</b> 180 nm <b>Potensial zeta:</b> - 31,5 mV <b>PDI:</b> 0,418 <b>%EE:</b> TC: 81% CoQ10: 45%	Mikro emulsi / Ultra-sonikasi	(El-Leithy et al., 2019)
8	SLN	Tamoxifen	<b>Lipid padat:</b> ALA-SA ( $\alpha$ -lipoid acid-stearylamine) <b>Surfaktan:</b> Lutrol®F-68 (Poloksamer 188)	<b>Ukuran partikel:</b> 216,08 $\pm$ 2,13 nm <b>Potensial zeta:</b> +10,7 $\pm$ 3,5 mV <b>PDI:</b> 0,298 $\pm$ 0,09 <b>%EE:</b> 40,73 $\pm$ 2,83%	Emulsifikasi-difusi pelarut	(Dhaundiya et al., 2016)
9	NLC	Tamoxifen citrate	<b>Lipid padat:</b> GMS <b>Lipid cair:</b> Labrafil WF 2609 BS <b>Surfaktan:</b> Tween 20 <b>Ko-Surfaktan:</b> Poloksamer 188	<b>Ukuran partikel:</b> 215,6 $\pm$ 7,98 nm <b>PDI:</b> < 0,25 <b>%EE:</b> > 90%	Difusi pelarut	(H. Shete et al., 2013)
10	NLC	Tamoxifen citrate	<b>Lipid padat:</b> GMS <b>Lipid cair:</b> Minyak zaitun <b>Surfaktan:</b> POE-40-S <b>Ko-Surfaktan:</b> PVA	<b>Ukuran partikel:</b> 167,58 nm <b>Potensial zeta:</b> - 39,2 $\pm$ 5,3 mV <b>PDI:</b> 0,287 <b>%EE:</b> 89,93%	Mikro emulsi-pendinginan	(Poovi & Damodharan, 2020)

Berdasarkan data yang diperoleh pada Tabel 1. dapat diketahui bahwa:

a) Liposom

Berdasarkan strukturnya, liposom adalah vesikel bulat atau berlapis-lapis (*sphere*) yang dibentuk oleh fosfolipid dalam larutan berair. Fosfolipid bersifat amfifilik, yaitu molekul yang memiliki kepala hidrofilik dan ekor lipofilik yang saling berhadapan membentuk lapisan bilayer. Dengan demikian, komponen utama liposom adalah fosfolipid yang dapat berupa fosfolipid alami maupun sintetik (19),

Fosfolipid yang digunakan pada liposom meliputi PL90G dan PL90H dengan kombinasi kolesterol, *1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine* (DPPC), lesitin kuning telur dengan kombinasi kolesterol dan DSP-PEG2000, dan kombinasi DPPC dengan monopalmitoyl-2-hydroxy-*sn-glycero-3-phosphocholine* (MPPC). Komponen lipid yang digunakan sangat mempengaruhi karakteristik liposom. Misalnya, pada liposom yang diformulasikan dengan fosfolipid tunggal DPPC memiliki ukuran partikel yang > 200 nm, PDI > 0,3 dan %EE yang rendah yaitu 45%. Hasil tersebut dapat dipengaruhi oleh DPPC yang merupakan fosfolipid sintetik dengan permeabilitas rendah, karena strukturnya cenderung rigid dan padat (1). Sedangkan liposom dengan fosfolipid kombinasi sintetik dan alami menghasilkan karakteristik yang lebih baik, yaitu ukuran partikel < 200 nm, PDI < 0,3 dan %EE yang tinggi (85-95%)

Jenis lipid yang banyak dikombinasikan dengan fosfolipid adalah kolesterol. Kolesterol dapat memodulasi permeabilitas membran, dan mencegah agregasi liposom sehingga meningkatkan stabilitas membran bilayer dengan adanya cairan biologis

seperti darah dan plasma (5). Liposom yang diformulasikan dengan kolesterol, PL90G dan PL900H memiliki ukuran partikel 188 nm, potensial zeta +47 mV, PDI 0,198, dan %EE 85%. Ukuran partikel dan PDI yang dihasilkan menggambarkan bahwa liposom memiliki homogenitas ukuran partikel yang baik. Namun pada penelitian Wang (27) liposom yang diformulasikan dengan kombinasi fosfolipid lesitin kuning telur, kolesterol, dan DSPE-PEG2000 memiliki ukuran < 100 nm dan zeta potensial yang mendekati nol. Menurut (4), ukuran partikel yang terlalu kecil dan zeta potensial yang netral (mulai dari -10 hingga +10 mV) dapat memungkinkan terjadinya agregasi partikel karena gaya tarik menarik yang lebih besar. Hasil tersebut dapat diakibatkan oleh adanya DSPE-PEG2000 ketika dikongjugasikan dengan QLPVM. Untuk mendapatkan senyawa QLPVM-PEG-DSPE, QLPVM dikongjugasikan dengan DSPE-PEG2000 teraktivasi NHS melalui reaksi substitusi nukleofilik. Namun proses tersebut membuat zeta potensial menjadi rendah, karena hasil dari hidrolisis DSPE-PEG-NHS yang tidak bereaksi (27).

b) Niosom

Sistem liposom dan niosom memiliki struktur bilayer untuk menjerap senyawa aktif seperti tamoxifen. Namun, bilayer pada niosom terdiri dari surfaktan nonionik daripada fosfolipid. Surfaktan yang digunakan pada niosom adalah span 20 dan span 60. Surfaktan span lebih banyak digunakan daripada tween, karena span memiliki sifat yang lebih hidrofobik sehingga membentuk niosom yang lebih kompak. Niosom yang menggunakan span 60 memiliki %EE yang lebih tinggi dibandingkan niosom dengan span 20. Hasil tersebut dapat disebabkan oleh span 60 yang memiliki rantai alkil yang lebih panjang ( $C_{18}$ ) dibandingkan dengan span 20 ( $C_{12}$ ). Pustaka lain juga menunjukkan bahwa %EE niosom dengan span 60 memiliki %EE yang paling tinggi, diikuti oleh span 40, span 80, dan span 20. Akan tetapi, ukuran partikel dan PDI pada niosom dengan span 60 lebih besar dibandingkan dengan span 20. Hasil tersebut sesuai dengan teori bahwa span 60 ( $C_{18}$ ) memiliki panjang rantai alkil yang lebih panjang daripada span 20 ( $C_{12}$ ), sehingga panjang bilayer yang dihasilkan relatif lebih panjang dan meningkatkan ukuran partikel (3).

c) SLN

SLN termasuk ke dalam generasi pertama lipid *nanocarrier* dengan sistem partikulat sebagai alternatif liposom dan niosom. SLN terdiri dari dua komponen utama, yaitu lipid padat dan surfaktan. Lipid padat digunakan sebagai fase terdispersi yang membentuk inti matriks lipid. Matriks tersebut akan melindungi zat aktif dari degradasi, meningkatkan stabilitasnya, dan memungkinkan pelepasan berkelanjutan dari waktu ke waktu (23). Komponen kedua dari SLN adalah surfaktan. Surfaktan berperan penting sebagai penghalang (*barrier*) antara matriks lipid di bagian luar partikel. Surfaktan memiliki kemampuan untuk menurunkan tegangan permukaan antara dua fase agar menjadi pengemulsi yang optimal (2).

Lipid padat yang digunakan untuk sediaan tamoxifen dalam bentuk SLN diantaranya adalah kombinasi asam stearat dan lesitin, dan ALA-SA ( *$\alpha$ -lipoic acid-stearylamine*). Sebagai matriks lipid, kombinasi asam stearat dan lesitin menghasilkan ukuran partikel < 200 nm, zeta potensial yang tinggi (-31 mV), dan %EE > 80%, sedangkan lipid padat ALA-SA menghasilkan ukuran partikel > 200 nm, potensial zeta dan %EE yang sangat rendah (+10,7 mV dan 40,73%). Meskipun ALA-SA dan asam stearat memiliki jumlah karbon yang sama ( $C_{18}$ ), namun dengan adanya tambahan lesitin 10% pada asam stearat dapat mengubah karakteristik permukaan SLN. Lesitin dapat menurunkan tegangan permukaan, mendorong pemisahan partikel, dan mencegah agregasi partikel. Lesitin juga dapat mempengaruhi tingkat keteraturan dalam matriks dan menunda terjadinya kristalisasi, sehingga partikel nano yang ada tetap stabil (28).

Surfaktan yang digunakan pada sistem SLN adalah poloksamer 188. Poloksamer 188 lebih banyak dipilih sebagai surfaktan nonionik, karena memiliki kemampuan sebagai penstabil yang lebih baik dalam mengurangi tegangan permukaan antara fase organik dan air. Penelitian Dhaundiyal (7) membuktikan bahwa ukuran partikel terkecil

dapat diperoleh dengan penggunaan poloksamer 188 dibandingkan tween 80. Akan tetapi penambahan surfaktan dengan jumlah yang besar dapat menurunkan %EE. Hal ini dapat terjadi karena jumlah zat penstabil seperti Lutrol®F-68 yang berlebih dapat menyebabkan peningkatan viskositas fasa eksternal, sehingga %EE menurun. Selain itu, peningkatan adsorpsi surfaktan non-ionik ke dalam sistem SLN mengarah pada penurunan potensial zeta yang signifikan.

d) NLC

NLC merupakan sistem partikel lipid yang dikembangkan setelah SLN untuk meningkatkan kapasitas pemuatan obat. Dengan menggabungkan lipid padat dengan lipid cair dalam NLC, matriks lipid yang terbentuk menjadi yang kurang rigid dibandingkan dengan SLN. Hal tersebutlah yang menjadikan NLC memiliki kapasitas pemuatan obat yang lebih baik dibandingkan SLN (6). Hasil kajian pustaka ini membuktikan bahwa teori di atas sesuai, dimana %EE untuk sediaan NLC lebih tinggi ( $\pm 90\%$ ) dibandingkan dengan sediaan SLN (40-82%).

Lipid padat yang digunakan adalah gliseril monostearat (GMS). Keberadaan GMS yang merupakan lipid dengan rantai panjang menghasilkan ketidaksempurnaan pada matriks lipid dan efisiensi penyerapan yang tinggi. Sebagai tambahan, gugus hidroksil gliserida dalam GMS dan gugus  $\text{CH}_2\text{-O-phenil}$  pada tamoxifen dapat membentuk kompleks molekuler yang mampu meningkatkan kelarutan tamoxifen. Lipid cair yang digunakan meliputi dan Labrafil WF 2609 BS dan minyak zaitun. Baik Labrafil WF 2609 BS sebagai lipid cair semi sintetik atau pun minyak zaitun sebagai lipid cair alami, keduanya mampu melarutkan tamoxifen secara maksimal. Pemilihan lipid cair semisintetik dan alami tidak berpengaruh secara signifikan terhadap %EE NLC, karena keduanya mampu menghasilkan %EE yang tinggi (9).

Selain komposisi matriks lipid, yang berbeda antara NLC dan SLN adalah surfaktan. Pada NLC terdapat ko-surfaktan yang berperan untuk menghasilkan ukuran partikel NLC yang lebih kecil dan kristalinitas yang rendah dibandingkan hanya dengan menggunakan sistem satu surfaktan. Surfaktan dan ko-surfaktan yang digunakan dari hasil kajian pustaka adalah Tween 80 dan Poloksamer 188, serta POE-40-S dan PVA. Keempatnya dapat menghasilkan karakteristik NLC yang memenuhi rentang persyaratan ukuran partikel, potensial zeta, PDI dan %EE yang baik.

Dari hasil pengkajian pustaka yang telah dilakukan, secara umum tamoxifen dapat dikembangkan dalam keempat sistem *nanocarrier* berbasis lipid dan memenuhi beberapa persyaratan karakteristik lipid *nanocarrier* yang baik. Sistem lipid *nanocarrier* yang memenuhi persyaratan memiliki ukuran partikel 100-400 nm, potensial zeta kurang dari -30 mV atau lebih dari +30mV, PDI < 0,5 dan %EE yang tinggi (22, 17).

Di antara keempat sistem yang telah dikaji, NLC merupakan sistem *nanocarrier* berbasis lipid yang memiliki karakteristik paling baik. NLC yang diformulasikan dengan GMS dan minyak zaitun sebagai matriks lipid, juga POE-40-S sebagai surfaktan serta PVA sebagai ko-surfaktan, menghasilkan ukuran partikel 167 nm, potensial zeta -39 mV, PDI 0,287 dan %EE 89,93%. Hasil ini menunjukkan bahwa dengan formulasi tersebut, NLC mampu menyerap tamoxifen dengan baik, serta memiliki kestabilan yang baik dengan ditandai oleh nilai potensial zeta yang tinggi.

### Metode Pembuatan Sistem *Nanocarrier* Berbasis Lipid

Berdasarkan hasil yang diperoleh pada Tabel 1 sediaan lipid *nanocarrier* dapat dibuat dengan metode hidrasi lapis tipis, lapisan tipis lipid, evaporasi fase terbalik, injeksi etanol, mikro emulsi-ultrasonikasi, mikro emulsi-pendinginan, emulsifikasi-difusi pelarut, dan difusi pelarut.

Metode yang paling banyak digunakan adalah metode hidrasi lapis tipis. Metode hidrasi lapis tipis memanfaatkan pelarut organik seperti campuran diklorometana, kloroform, dan etanol untuk melarutkan lipid. Kemudian, pelarut organik diuapkan menggunakan vakum rotary evaporator pada suhu 45-60°C untuk membentuk film atau lapisan lipid tipis. Selanjutnya, film lipid tipis terhidrasi dalam media berair dengan agitasi terus menerus selama 2 jam pada suhu 60-70°C, yang kemudian mengembang dan menghasilkan bentuk liposom yang tertutup. Metode ini paling banyak digunakan karena prosesnya yang sederhana, dapat digunakan untuk semua jenis

campuran lipid, dan mampu menghasilkan %EE yang tinggi (28). Teori tersebut sesuai dengan hasil kajian pustaka yang telah dilakukan, dimana metode hidrasi lapis tipis menghasilkan sistem liposom dengan %EE yang tinggi, yaitu 85-92,8%.

Pada tipe lipid *nanocarrier* lain, karakteristik yang paling baik dihasilkan oleh NLC dengan metode pembuatan mikro emulsi-pendinginan. Pada metode pembuatan mikro emulsi-pendinginan atau *micro emulsion-cooling technique* (MECT), fase lipid dibuat dengan memanaskan campuran lipid padat dan lipid cair dalam jumlah tertentu pada suhu 75°C untuk membentuk fraksi minyak yang meleleh. Ke dalam campuran tersebut, zat aktif tamoxifen dapat ditambahkan untuk membuat larutan homogen yang jernih. Selanjutnya, fase air (surfaktan dan ko-surfaktan) dipanaskan pada suhu yang sama dan ditambahkan ke dalam lelehan lipid sebelumnya di bawah pengadukan konstan selama 30-60 menit. Proses tersebut menghasilkan mikroemulsi m/a dalam bentuk dispersi NLC bermuatan tamoxifen. Selanjutnya didinginkan pada suhu 4°C untuk membentuk endapan NLC. MECT memiliki kelebihan yaitu tidak menggunakan pelarut organik dan semua bahan yang digunakan bersifat biokompatibel (Ganesan)

### Pengaruh Sistem *Nanocarrier* Berbasis Lipid terhadap Efektifitas Tamoxifen

Peningkatan efektifitas tamoxifen terhadap kanker payudara sebelum dan setelah dibuat dalam sistem *nanocarrier* berbasis lipid, dapat dilihat dari hasil pengujian efikasi antitumor berupa nilai persentase kelangsungan hidup hewan uji, viabilitas sel atau % *cell viability*, dan data farmakokinetik berupa nilai C<sub>max</sub> dan AUC. Hasil kajian pustaka terhadap pengaruh sistem *nanocarrier* berbasis lipid pada efektifitas tamoxifen ditunjukkan oleh Tabel 2.

**Tabel 2.** Pengaruh Sistem *Nanocarrier* Berbasis Lipid terhadap Efektifitas Tamoxifen

No	Antitumor Efficacy		Data Farmakokinetik		Referensi
	Sediaan Konvensional	Sistem Lipid <i>Nanocarrier</i>	Sediaan Konvensional	Sistem Lipid <i>Nanocarrier</i>	
1	-	-	[Suspensi] C <sub>max</sub> : 0,73 µg/mL AUC <sub>0-72</sub> : 24,50 ± 2,584 µg.jam/mL	[SLN] C <sub>max</sub> : 1,44 ± 0,126 µg/mL AUC <sub>0-72</sub> : 39,12 ± 1,983 µg.jam/mL	(Dhaundiyal et al., 2016)
2	-	-	[Suspensi] C <sub>max</sub> : 56,48 ng/mL AUC <sub>0-∞</sub> : 2975, 54 ng.jam/mL	[NLC] C <sub>max</sub> : 153,35 ng/mL AUC <sub>0-∞</sub> : 6083,87 ng.jam/mL	(H. Shete et al., 2013)
3	[Tablet] Kelangsungan hidup : 25 %	[NLC] Kelangsungan hidup : 100%	-	-	(H. K. Shete et al., 2014)
4	[Larutan] Cell viability MCF-7 : 70%	[NLC] Cell viability MCF-7 : 50%	-	-	(Poovi & Damodharan, 2020)

Sistem SLN dan NLC dapat meningkatkan efektifitas tamoxifen, yang ditunjukkan dengan perubahan pada data farmakokinetik. Data farmakokinetik yang diamati meliputi C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-72</sub> jam dan AUC<sub>0-∞</sub>. C<sub>max</sub> adalah konsentrasi tertinggi suatu obat di dalam darah, cairan serebrospinal, atau organ tertarget setelah dosis diberikan, sedangkan *Area Under Curve* (AUC) menggambarkan kadar obat di dalam plasma terhadap waktu (Iwa et al., 2016). Setelah tamoxifen dibentuk dalam sistem SLN, C<sub>max</sub> meningkat sebanyak 0,71 µg/mL dan AUC<sub>0-72</sub> jam sebanyak 14,62 µg.jam/mL. Seperti sistem SLN, NLC juga meningkatkan nilai C<sub>max</sub> sebesar 96,87 ng/mL dan AUC<sub>0-∞</sub> sebesar 3108,33 ng.jam/mL. Data tersebut menggambarkan bahwa sistem SLN dan NLC dapat meningkatkan konsentrasi tamoxifen di dalam darah.

Data farmakokinetik di atas dilengkapi dengan penelitian tambahan berupa pengujian antitumor efikasi seperti yang dilakukan oleh H. K. Shete (26). Pengujian antitumor efikasi dilakukan secara *in vivo* terhadap tikus BALB/c betina sehat. Aktivitas antitumor tamoxifen dievaluasi pada dosis 3 mg/kg masing-masing dari tamoxifen konvensional dan tamoxifen-NLC. Sediaan tamoxifen-NLC menghasilkan kelangsungan hidup hewan uji 100% dibandingkan dengan sebagai sediaan konvensional yang hanya mampu menghasilkan kelangsungan hidup hewan uji 25%. Hasil tersebut menggambarkan bahwa dengan dibentuknya sistem NLC, jumlah tamoxifen di dalam darah meningkat, dan efektifitas terapi pun meningkat.

Peningkatan efektifitas terapi juga dapat dilihat dari data *cell viability*. *Cell viability assay* umum digunakan untuk menentukan apakah molekul uji memiliki efek pada proliferasi sel atau menunjukkan efek sitotoksik langsung yang pada akhirnya akan menyebabkan kematian sel. Efek tersebut diketahui dengan mengukur penanda aktivitas sel, seperti aktivitas metabolisme, jumlah sel yang ada atau pembelahan yang terjadi, produksi ATP atau pun sintesis DNA (11). Pada penelitian Poovi & Damodharan (20), *cell viability assay* dilakukan pada sel MCF-7, yang merupakan galur sel kanker payudara. % *cell viability* tamoxifen sebelum dan setelah dibuat dalam sistem NLC masing-masing adalah 70% dan 50%. Pada pengujian ini, tamoxifen-NLC mampu menurunkan *cell viability* MCF-7. Persen *cell viability* yang rendah menunjukkan bahwa tamoxifen memiliki efek penghambatan pertumbuhan sel MCF-7, sehingga menandakan adanya aktivitas sitotoksik yang meningkat. Kondisi tersebut dapat didasari dengan kemampuan NLC yang dapat membawa tamoxifen ke dalam sel kanker lebih baik melalui difusi membran atau internalisasi sistem pembawa obat melalui endositosis yang melepaskan tamoxifen ke dalam sel kanker (21). Dengan demikian, hasil kajian pustaka yang telah dilakukan menunjukkan bahwa tipe lipid NLC, dan SLN terbukti dapat meningkatkan efektifitas tamoxifen. Namun besarnya peningkatan ini bergantung pada karakteristik sediaan yang dihasilkan, di mana sediaan NLC memiliki karakteristik yang paling baik.

#### D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil kajian pustaka yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pengembangan sistem *nanocarrier* berbasis lipid untuk penghantaran tamoxifen pada terapi kanker payudara menunjukkan:

1. Sebagai terapi endokrin kanker payudara, tamoxifen dapat dibuat sistem *nanocarrier* SLN, NLC, liposom, dan niosom. Tamoxifen yang diformulasikan dalam bentuk NLC, dengan komponen matriks GMS sebagai lipid padat dan minyak zaitun sebagai lipid cair, surfaktan POE-40-S dan ko-surfaktan PVA, dengan metode pembuatan mikroemulsi-pendinginan memberikan karakteristik *nanocarrier* berbasis lipid yang paling baik dan stabil.
2. Pengembangan lipid *nanocarrier* sistem NLC menunjukkan peningkatan yang paling besar ditandai dengan meningkatnya data farmakokinetik ( $C_{max}$  dan AUC), kelangsungan hidup hewan uji, dan menurunnya %*cell viability*.

#### Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Islam Bandung yang telah memberikan kesempatan dalam melaksanakan penelitian ini. Serta penulis mengucapkan terima kasih kepada orangtua, dan sahabat yang terlibat atas segala do'a dan dukungan selama proses penelitian dan penulisan artikel ilmiah ini.

#### Daftar Pustaka

- [1] Ağardan, N. B. M., Değim, Z., Yılmaz, Altıntaş, L., & Topal, T. (2020). Tamoxifen/raloxifene loaded liposomes for oral treatment of breast cancer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101612>
- [2] Anjum, R., & Lakshmi, P. K. (2019). A REVIEW ON SOLID LIPID NANOPARTICLES; FOCUS ON EXCIPIENTS AND FORMULATION TECHNIQUES. *International Journal of*



- Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(9), 4090. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(9\).4090-99](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(9).4090-99)
- [3] Asthana, G. S., Sharma, P. K., & Asthana, A. (2016). In Vitro and in Vivo Evaluation of Niosomal Formulation for Controlled Delivery of Clarithromycin. *Scientifica*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6492953>
- [4] Barhoum, A., García-Betancourt, M. L., Rahier, H., & Van Assche, G. (2018). Physicochemical characterization of nanomaterials: Polymorph, composition, wettability, and thermal stability. In *Emerging Applications of Nanoparticles and Architectural Nanostructures: Current Prospects and Future Trends* (pp. 255–278). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-51254-1.00009-9>
- [5] Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., & Khan, W. (2017). Liposomal formulations in clinical use: An updated review. In *Pharmaceutics* (Vol. 9, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020012>
- [6] Chauhan, I., Yasir, M., Verma, M., & Singh, A. P. (2020). Nanostructured lipid carriers: A groundbreaking approach for transdermal drug delivery. In *Advanced Pharmaceutical Bulletin* (Vol. 10, Issue 2, pp. 150–165). Tabriz University of Medical Sciences. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.021>
- [7] Dhaundiyal, A., Jena, S. K., Samal, S. K., Sonvane, B., Chand, M., & Sangamwar, A. T. (2016). Alpha-lipoic acid–stearylamine conjugate-based solid lipid nanoparticles for tamoxifen delivery: formulation, optimization, in-vivo pharmacokinetic and hepatotoxicity study. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(12), 1535–1550. <https://doi.org/10.1111/jphp.12644>
- [8] El-Leithy, E. S., Hassan, S. A., & Abdel-Rashid, R. S. (2019). Tamoxifen citrate/Coenzyme Q10 as smart nanocarriers Bitherapy for Breast Cancer: Cytotoxicity, genotoxicity, and antioxidant activity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.02.010>
- [9] Elsewedy, H. S., Shehata, T. M., Almostafa, M. M., & Soliman, W. E. (2022). Hypolipidemic Activity of Olive Oil-Based Nanostructured Lipid Carrier Containing Atorvastatin. *Nanomaterials*, 12(13). <https://doi.org/10.3390/nano12132160>
- [10] Ganesan, P., & Narayanasamy, D. (2017). Lipid nanoparticles: Different preparation techniques, characterization, hurdles, and strategies for the production of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for oral drug delivery. In *Sustainable Chemistry and Pharmacy* (Vol. 6, pp. 37–56). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2017.07.002>
- [11] Gordon, J., Brown, M., & Reynolds, M. (2018). Cell-Based Methods for Determination of Efficacy for Candidate Therapeutics in the Clinical Management of Cancer. *Diseases*, 6(4), 85. <https://doi.org/10.3390/diseases6040085>
- [12] International Agency for Research on Cancer Globocan (2020). Indonesia. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
- [13] Iwa, T. N., Hata, T., Hayashi, M., & Imagawa, Y. (2016). Evaluation of the Pharmacokinetic parameters of standard oral antibiotics in a bioequivalence study of generic products. In *Pharmazie* (Vol. 71, Issue 7, pp. 363–377). Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH. <https://doi.org/10.1691/ph.2016.6557>
- [14] Jacquet, E., Lardy-Cléaud, A., Pistilli, B., Franck, S., Cottu, P., Delalogue, S., Debled, M., Vanlemmens, L., Leheurteur, M., Guizard, A. V., Laborde, L., Uwer, L., Jacot, W., Berchery, D., Desmoulins, I., Ferrero, J. M., Perrocheau, G., Courtinard, C., Brain, E., ... Bachelot, T. (2018). Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor–positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *European Journal of Cancer*, 95, 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.013>
- [15] Jain, A. S., Goel, P. N., Shah, S. M., Dhawan, V. V., Nikam, Y., Gude, R. P., & Nagarsenker, M. S. (2014). Tamoxifen guided liposomes for targeting encapsulated anticancer agent to estrogen receptor positive breast cancer cells: In vitro and in vivo evaluation. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 68(4), 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.03.004>
- [16] Jose, A., Ninave, K. M., Karnam, S., & Venuganti, V. V. K. (2019). Temperature-sensitive liposomes for co-delivery of tamoxifen and imatinib for synergistic breast cancer treatment.

- Journal of Liposome Research*, 29(2), 153–162. <https://doi.org/10.1080/08982104.2018.1502315>
- [17] Krambeck, K., Silva, V., Silva, R., Fernandes, C., Cagide, F., Borges, F., Santos, D., Otero-Espinar, F., Lobo, J. M. S., & Amaral, M. H. (2021). Design and characterization of Nanostructured lipid carriers (NLC) and Nanostructured lipid carrier-based hydrogels containing *Passiflora edulis* seeds oil. *International Journal of Pharmaceutics*, 600. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120444>
- [18] Kulkarni, P., & Rawtani, D. (2019). Application of Box-Behnken Design in the Preparation, Optimization, and In Vitro Evaluation of Self-Assembly-Based Tamoxifen- and Doxorubicin-Loaded and Dual Drug-Loaded Niosomes for Combinatorial Breast Cancer Treatment. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(8), 2643–2653. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.03.020>
- [19] Nsairat, H., Khater, D., Sayed, U., Odeh, F., Al Bawab, A., & Alshaer, W. (2022). Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications. In *Heliyon* (Vol. 8, Issue 5). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09394>
- [20] Poovi, G., & Damodharan, N. (2020). Development of tamoxifen-loaded surfacemodified nanostructured lipid carrier using experimental design: In vitro and ex vivo characterisation. *IET Nanobiotechnology*, 14(4), 261–274. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2019.0276>
- [21] Safwat, S., Ishak, R. A. H., Hathout, R. M., & Mortada, N. D. (2017). Nanostructured lipid carriers loaded with simvastatin: effect of PEG/glycerides on characterization, stability, cellular uptake efficiency and in vitro cytotoxicity. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(7), 1112–1125. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1293681>
- [22] Samimi, S., Maghsoudnia, N., Eftekhari, R. B., & Dorkoosh, F. (2018). Lipid-Based Nanoparticles for Drug Delivery Systems. In *Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery: Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery* (pp. 47–76). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814031-4.00003-9>
- [23] Sguizzato, M., Subroto, E., Andoyo, R., & Indiarto, R. (2023). *Academic Editors: Rita Cortesi and Solid Lipid Nanoparticles: Review of the Current Research on Encapsulation and Delivery Systems for Active and Antioxidant Compounds*. <https://doi.org/10.3390/10.3390/antiox12030633>
- [24] Shaker, D. S., Shaker, M. A., & Hanafy, M. S. (2015). Cellular uptake, cytotoxicity and in-vivo evaluation of Tamoxifen citrate loaded niosomes. *International Journal of Pharmaceutics*, 493(1–2), 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.041>
- [25] Shete, H., Chatterjee, S., De, A., & Patravale, V. (2013). Long chain lipid based tamoxifen NLC. Part II: Pharmacokinetic, biodistribution and in vitro anticancer efficacy studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 454(1), 584–592. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.036>
- [26] Shete, H. K., Selkar, N., Vanage, G. R., & Patravale, V. B. (2014). Tamoxifen nanostructured lipid carriers: Enhanced in vivo antitumor efficacy with reduced adverse drug effects. *International Journal of Pharmaceutics*, 468(1–2), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.03.056>
- [27] Wang, X., Chen, X., Yang, X., Gao, W., He, B., Dai, W., Zhang, H., Wang, X., Wang, J., Zhang, X., Dai, Z., & Zhang, Q. (2016). A nanomedicine based combination therapy based on QLPVM peptide functionalized liposomal tamoxifen and doxorubicin against Luminal A breast cancer. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 12(2), 387–397. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.12.360>
- [28] Zhang, H. (2017). Thin-film hydration followed by extrusion method for liposome preparation. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1522, pp. 17–22). Humana Press Inc. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6591-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6591-5_2)