

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang

Kulit merupakan organ tubuh yang besar, yang mencapai 16% berat badan dan memiliki luas permukaan 1,8 m<sup>2</sup>. Kulit berfungsi sebagai pelindung tubuh terhadap rangsangan dari luar, cedera, patogen, mikro-organisme, dan radiasi ultraviolet (Abdel-Salam dkk., 2017). Dalam merespon rangsangan dari luar biasanya memicu terjadinya proses peradangan (Carvajal-Vidal et al., 2020). Bagian kulit seperti wajah yang sering terpapar sinar ultraviolet (UV) kemungkinan besar dapat mengakibatkan terjadinya berbagai masalah kulit seperti, jerawat, kulit keriput, pori kulit yang membesar, dan penuaan (Sulastri & Chaerunisaa, 2018). Penuaan dini merupakan proses metabolisme kulit yang lebih cepat dari yang seharusnya. Hal ini biasanya terjadi karena berbagai faktor, diantara nya faktor internal ataupun eksternal, peningkatan radikal bebas, dan kerusakan DNA menjadi faktor internal yang dapat menyebabkan proses penuaan dini, kemudian faktor lain nya adalah radiasi sinar UV yang merupakan faktor eksternal yang mempengaruhi proses penuaan dini (Kammeyer & Luiten, 2015). Untuk mencegah terjadinya penuaan dini dapat dilakukan dengan beberapa cara, diantara nya seperti menghindari faktor eksternal maupun internal dan menjadikan pola hidup sehat untuk mencegah terjadinya penuaan dini (Suratun, 2019).

Pemberian antioksidan merupakan salah satu metode dalam mengatasi proses penuaan dini yang lebih cepat karena adanya radikal bebas, antioksidan merupakan senyawa yang dinilai memiliki kemampuan untuk menetralkan dan mengurangi serangan radikal bebas sehingga dapat menginhibisi terjadinya oksidasi yang terjadi pada sel dan mampu meminimalisir adanya kerusakan sel yang memicu terjadinya penuaan dini (Malinda & Syakdani, 2020). Secara alami, tubuh mampu menghasilkan senyawa antioksidan, hanya jumlah nya terbatas, sehingga untuk menetralisir adanya radikal bebas dibutuhkan asupan antioksidan dari luar dengan tujuan agar mampu mengurangi reaksi reaktif radikal bebas (Nurulita et al., 2019). Salah satu senyawa yang diindikasikan mencegah penuaan dini adalah Vitamin E (Alfatokoferol) yang dapat membantu tubuh untuk menetralisir adanya radikal bebas, memperbaiki elastisitas kulit, mengurangi timbulnya keriput, dan memberikan perlindungan pada kulit dari beberapa kerusakan akibat adanya serangan radikal bebas (Tirmiara et al., 2018). Namun terdapat beberapa permasalahan dalam memformulasikan vitamin E kedalam bentuk sediaan langsung karena memiliki sifat molekul hidrofobik dengan nilai Log P 12,2 sehingga memiliki kelarutan dalam air yang buruk (Morais Diane & Burgess, 2014). Selain itu berdasarkan beberapa penelitian dalam beberapa dekade akhir, para peneliti menyepakati bahwa perlu adanya penelitian lebih lanjut dalam

bentuk ujicoba terkontrol yang ditujukan untuk memaksimalkan potensi dari aktivitas vitamin E, hal ini didukung dengan tingkat lipofilisitas zat aktif, ketidakstabilan kimia dan penetrasi kulit yang buruk dari vitamin E yang membatasi efektivitasnya sehingga perlu dikembangkan beberapa sistem pengiriman obat untuk memaksimalkan potensi vitamin E sebagai antioksidan, salah satunya pemanfaatan nanoteknologi seperti nanopartikel lipid menjadi sistem penghantar obat baru yang perlu dikembangkan (Saez et al., 2018). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Tirmiara dkk, dikatakan bahwa Vitamin E yang diformulasikan dalam bentuk nanoemulsi memiliki tingkat kestabilan yang lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan emulsi gel biasa setelah 12 minggu penyimpanan dengan suhu kamar, selain itu efektivitas dari Vitamin E sebagai anti-aging dengan konsentrasi yang sama yaitu 5% yang lebih baik ditunjukkan oleh sediaan nanoemulsi gel yang ditandai dengan meningkatnya kadar air sebesar 35%, perbaikan pori meningkat 32%, perbaikan kerutan 32,5%, dan kehalusan meningkat 40% (Tirmiara et al., 2018).

Nanoteknologi telah dianggap sebagai salah satu solusi untuk menghantarkan obat secara tepat ke dalam jaringan target untuk mencapai manfaat maksimal dengan efek samping yang minimal. Banyak kelompok penelitian menyelidiki kemampuan nanopartikel (Khallaf et al., 2016). Nanopartikel merupakan partikel kecil yang dibuat dengan beberapa tujuan seperti pengahantaran obat yang tertarget, toksitas yg rendah, biokompatibilitas yang baik, stabilitas fisik sistem, serta inkorporasi obat lipofilik ataupun hidrofilik, nanopartikel ini memiliki ukuran 10-1000 nm yang memuat bahan polimer alami dan sintetis yang dapat dimanfaatkan sebagai salah satu sistem penghantaran obat. (Rachmawati & Surini, 2018). Maka nanoteknologi menjadi salah satu solusi produk kosmetik dan farmasi dengan rute administrasi kulit dan transdermal yang mampu meningkatkan permeasi di seluruh penghalang kulit. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dikembangkan pada awal 1990-an sebagai sistem pengiriman alternatif. Karena biokompatibilitas dan keserbagunaannya, SLN menunjukkan banyak keunggulan dibandingkan nanopartikel polimer dan anorganik untuk pengiriman satu set obat. Keuntungan lain dari SLN diantaranya, mengurangi toksitas, kapasitas pemuatan yang lebih tinggi, keserbagunaan kimia, biodegradabilitas lipid. SLN ini mampu memberikan pelepasan terkontrol dari obat yang dimuat (Souto et al., 2020). Namun hasil dari beberapa penelitian lain SLN ditemukan memiliki beberapa kekurangan diantaranya difusi SLN yang rendah sehingga mengakibatkan panjangnya waktu rilis obat, jumlah penjerapan obat yang terlalu rendah, kemudian kristalisasi pada sistem yang diakibatkan karena kandungan air yang tinggi, sehingga berkurangnya kelarutan senyawa bioaktif serta dapat menimbulkan rilis obat tiba-tiba atau terjadinya *burst release* (Rohmah et al., 2019).

*Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dikenal sebagai generasi kedua dari nanopartikel lipid. NLC merupakan salah satu teknologi sistem pembawa dengan basis lipid menggunakan dua matriks lipid yaitu lipid padat dan lipid cair dan penambahan surfaktan sebagai penstabil (Rohmah et al., 2019). Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) adalah sistem pembawa obat baru yang merupakan pengembangan sistem penghantaran sebelumnya yaitu SLN yang dikembangkan dengan tujuan mengatasi beberapa permasalahan pada sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). NLC yang bermuatan lipid dan surfaktan biokompatibel merupakan alternatif nyata untuk menghilangkan kekurangan sebelumnya. NLC memiliki efek penting meningkatkan kelarutan obat hidrofobik dan meningkatkan ketersediaan hayati. Karena sifat lipid dan ukuran koloid, NLC memiliki efek oklusif yang lebih tinggi pada kulit, meningkatkan epitelisasi ulang dan memperpanjang pelepasan bahan aktif yang dienkapsulasi (Lacatusu et al., 2017). Sistem NLC memiliki kemampuan rilis yang terkontrol dan meningkatkan bioavailabilitas senyawa bioaktif, dan mampu menghantarkan obat sampai pada target pengobatan, NLC yang memiliki ukuran partikel dalam skala nano memungkinkan senyawa bioaktif untuk mencapai sel target dengan akurat (Rohmah et al., 2019). Sistem penghantaran nano partikel lipid telah diteliti untuk meningkatkan formulasi vitamin E oral dan topikal, akan tetapi pemberian topikal dari vitamin E mendapat perhatian lebih karena potensi dan dampak yang dapat ditimbulkannya dalam meningkatkan jumlah produk farmasi dan kosmetik yang tersedia di pasar, nanopartikel lipid adalah salah satu sistem penghantaran yang paling menjanjikan untuk pemberian obat yang larut dalam lemak seperti vitamin E (Saez et al., 2018). Keberhasilan dari sistem NLC yang dimuat dalam beberapa penelitian sebelumnya didapatkan bahwa NLC memiliki tingkat penetrasi dan permeasi yang tinggi jika dibandingkan dengan bentuk sediaan lain seperti nanoemulsi dan salep konvensional lainnya, salah satu nya pemuatan tacrolimus dalam NLC ditemukan memiliki tingkat penetrasi yang lebih tinggi jika dibandingkan nanoemulsi dan salep pembanding, NLC juga memungkinkan penyerapan sistemik yang lebih rendah dan penetrasi jumlah zat aktif yang lebih tinggi di stratum korneum dan folikel rambut, di mana obat perlahan-lahan dapat berdifusi dari waktu ke waktu ke lapisan kulit yang ditargetkan (Savić et al., 2019). Kemudian penelitian lain yang dilakukan oleh (Chen et al., 2017) menunjukkan hasil studi degradasi yang diinduksi UV dari sediaan vitamin E yang dimuat dalam nanopartikel lipid setelah 120 jam, sisa nya 20% lebih tinggi dari bentuk sediaan lain yaitu jumlah Vitamin E yang tersisa dalam formulasi dan kontrol masing-masing adalah 88%, 82%, dan 62%. Dalam studi penetrasi yang dilakukan oleh (Anon, 2015) menunjukan profil penetrasi sistem NLC mendukung penetrasi jumlah yang lebih besar. Dimana pada jarak  $12.2 \pm 1.5 \mu\text{m}$  (SLN) dan  $12.6 \pm 1.4 \mu\text{m}$  (NLC). Jumlah total Nil merah yang ditembus masing-masing adalah  $1.7 \pm 0.4$

$\mu\text{g}$  and  $4.7 \pm 1.3 \mu\text{g}$ . Jika efek oklusif serupa ditemukan untuk kedua sistem, jumlah Nil merah yang ditembus adalah 2,7 kali lipat lebih tinggi untuk NLC. Hal ini menunjukkan bahwa komposisi NLC mempengaruhi kemampuan untuk meningkatkan penetrasi molekul melalui Stratum Corneum, didapatkan juga bahwa NLC memiliki kemampuan untuk masuk ke lapisan SC yang lebih dalam.

Dalam menentukan konsentrasi dari dari lipid padat dan surfaktan yang digunakan pada pengembangan formula dan karakterisasi nanostructured lipid carrier (NLC) Vitamin E Asetat yang akan dilakukan digunakan aplikasi *Desain Expert*, dimana aplikasi ini dapat membantu formulator mendesain berbagai konsentrasi formula, selain itu formulator dapat mengurangi dan mengefisienkan waktu, biaya pengembangan formulasi, dan mempermudah untuk menentukan formula (Hidayat et al., 2020).

Maka dari latar belakang yang telah diuraikan diatas, diperlukan adanya pengembangan sistem penghantar obat khususnya untuk memuat Vitamin E Asetat yaitu *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) yang diharapkan dapat meningkatkan khasiatnya sebagai antiaging.

## 1.2. Rumusan masalah

1. Apakah lipid padat *Glyceryl Monostearate* (Geleol®) dan surfaktan *Lauril Glucoside* (Plantacare®) dapat diformulasikan NLC Vitamin E Asetat.
2. Apakah formula NLC Vitamin E Asetat yang dibuat dengan Lipid padat *Glyceryl Monostearate* (Geleol®) dan lauril glucoside memiliki karakterisasi yang baik.

## 1.3. Batasan Masalah

1. Pengembangan formula NLC Vitamin E Asetat yang dibuat dengan lipid padat *Glyceryl Monostearate* (Geleol®) dengan berbagai konsentrasi dan surfaktan *Lauril Glucoside* (Plantacare®).
2. Karakterisasi NLC Vitamin E Asetat yang dibuat dengan berbagai konsentrasi lipid padat *Glyceryl Monostearate* (Geleol®) dan surfaktan *Lauril Glucoside* (Plantacare®).

## 1.4. Tujuan Penelitian

1. Tujuan penelitian yang dilakukan yaitu mengambangkan formulasi NLC Vitamin E Asetat yang dibuat dengan lipid padat *Glyceryl Monostearate* (Geleol®) dengan berbagai konsentrasi dan surfaktan *Lauril Glucoside* (Plantacare®).

2. Mengkarakterisasi NLC Vitamin E Asetat yang dibuat dengan berbagai konsentrasi lipid padat *Glyceryl Monostearate* (Geleol®) dan surfaktan *Lauril Glucoside* (Plantacare®).

### **1.5. Hipotesis penelitian**

1. Formula Lipid padat *Glyceryl Monostearate* (Geleol®) dan lipid cair myritol dengan surfaktan *Lauril Glucoside* (Plantacare®) dapat diformulasikan menjadi NLC Vitamin E Asetat.
2. Formula NLC Vitamin E Asetat yang dibuat dengan Lipid padat *Glyceryl Monostearate* (Geleol®) dan lipid cair myritol dengan surfaktan *Lauril Glucoside* (Plantacare®) memiliki karakterisasi yang baik.

### **1.6. Tempat dan waktu Penelitian**

Penelitian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung, Jl. Soekarno Hatta No.754, Bandung, Jawa Barat, PT. DKSH Malvern Jakarta, dan Laboratorium Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dari bulan Februari sampai bulan Mei 2022.