

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penuaan kulit merupakan permasalahan kulit yang memiliki ciri dengan adanya kerutan pada wajah, garis halus, tekstur kasar, bintik hitam (melasma) dan pigmentasi yang tidak merata (Ganceviciene et al., 2012). Penuaan kulit dapat terjadi pada usia 20-30 tahun yang dapat terjadi karena faktor intrinsik maupun ekstrinsik. Faktor intrinsik atau penuaan kronologis disebabkan karena bertambahnya usia dapat berupa kemampuan regenerasi kulit yang melambat sehingga menyebabkan kulit keriput, menurunnya kemampuan proliferasi sel-sel kulit, meningkatnya aktivitas enzim yang dapat mendegradasi kolagen di lapisan dermis. Sel-sel kulit yang terpengaruh tersebut antara lain keratinosit, fibroblas serta melanosit yang mengalami penurunan jumlah populasi seiring dengan pertambahan usia. jumlah sel fibroblast yang menurun mengakibatkan berkurangnya biosintesis kolagen pada lapisan dermis. Melambatnya Proliferasi sel fibroblas kulit dapat mempengaruhi produksi kolagen di lapisan dermis hingga terjadinya penuaan kulit dan munculnya kerutan (*wrinkle*). Penuaan kulit intrinsik juga dapat dipengaruhi oleh ROS (*Reactive Oxygen Species*), efektivitas sistem dalam menangkal radikal bebas, dan proses sel dalam memperbaiki tubuh. Terdapat dua alasan utama radikal bebas terjadi, yaitu radikal bebas (peran utama proses penuaan) dan non radikal bebas. Meningkatnya ROS dapat mengakibatkan kerusakan pada protein, lipid serta sel DNA deoxyribonucleic acid yang dapat menyebabkan proses penuaan pada kulit.

Penuaan kulit ekstrinsik dapat disebabkan oleh pola hidup yang tidak sehat, pengekspresian wajah yang dilakukan secara berulang, suhu yang terlalu panas, posisi pada saat tidur, polusi udara, alkohol, merokok , kekurangan nutrisi dan terpapar cahaya matahari atau sinar *ultraviolet* (UV). Fator ekstrinsik utama yang paling berpengaruh yaitu oleh sinar *ultraviolet* (UV) atau disebut juga *photoaging*, orang yang memiliki riwayat terpapar cahaya matahari secara intens seperti tinggal pada daerah yang geografisnya sering terpapar cahaya matahari, pekerja lapangan seperti petani, area kulit yang rentan terpapar sinar *ultraviolet* serta individu yang mempunyai warna kulit cerah memiliki risiko tinggi terpaparnya radiasi sinar UV sehingga rentan mengalami *photoaging*. Kedua faktor tersebut dapat memicu pembentukan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel serta pemicu terjadinya penuaan dini pada kulit (Ahmad and Damayanti, 2018).

Hal-hal yang dapat dilakukan untuk meminimalisir terjadinya penuaan pada kulit antara lain menerapkan pola hidup yang sehat, olahraga dan pola tidur teratur, pengaplikasian sunscreen ke kulit wajah, dan rajin mengkonsumsi buah maupun sayur. Namun upaya tersebut

masih belum dapat memberikan hasil yang diinginkan secara cepat dan maksimal, sehingga sebagian orang memilih untuk melakukan botoks maupun *filler* untuk mendapatkan kulit wajah yang bebas dari kerutan, walaupun memiliki efek samping yang sangat besar.

Untuk mengatasi hal tersebut, penggunaan Vitamin E sebagai antioksidan juga dapat menjadi alternatif dalam menghambat penuaan dini. Menurut Masaki dkk, 2010 Vitamin E atau α -tokoferol memiliki mekanisme antioksidan yang disebabkan oleh gugus hidroksil pada cincin kromanol yang memberikan atom hidrogen untuk mereduksi radikal bebas (Masaki, 2010).

Dalam formulasi sediaan anti-penuaan, vitamin E dan turunannya berfungsi menangkal radikal bebas yang merupakan akselerator utama penuaan dini. α -tokoferol dapat mengurangi kerutan wajah dan bintik-bintik yang disebabkan oleh *photoaging*. Selain itu α -tokoferol dapat menghaluskan kulit, meningkatkan kemampuan stratum korneum untuk mempertahankan kelembaban kulit dan mempercepat proses epitelisasi. Vitamin E memiliki log P 12,2 dengan berat Molekul 427,73 g/mol, Nilai pKa 10,8 (Morais and Burgess, 2014) dan tidak larut air. Pada *Safety Data Sheet* 2020, Vitamin E tidak stabil pada panas yang berlebihan, cahaya, dan tidak kompatibel dengan zat pengoksidasi. Vitamin E tidak larut air sehingga menyebabkan efektivitas yang tidak efisien karena daya larut pada zat rendah dan mengakibatkan penetrasi obat pada kulit rendah sehingga memberikan efek pada efektivitas penggunaan yang dapat mempengaruhi kemampuan dalam penetrasi jalur interseluler dan transeluler yaitu jumlah koefisien partisi (log P) (Abla and Banga, 2014) (Ziani et al., 2012). Nilai optimal penetrasi zat dapat menembus stratum korenium yaitu 2-3 sedangkan nilai log P Vitamin E 12,2 yang tinggi sehingga menjadi permasalahan bahan aktif dalam pembuatan formulasi sediaan (Capuzzo et al., 2014).

Untuk melindungi kulit dari stress oksidatif, α -tokoferol harus ditambahkan secara topikal, karena tokoferol yang tersedia secara sintetis sangat kental, sensitif terhadap cahaya, dan mengiritasi kulit sehingga sulit untuk digabungkan dalam formulasi konvensional. Oleh karena itu, maka diperlukan pembawa yang sesuai untuk aplikasi topikal yang tidak hanya menembus stratum korneum tetapi juga tetap berada pada lapisan kulit superfisial untuk infeksi local (Ijaz and Akhtar, 2020). Berdasarkan kekurangan bahan aktif tersebut maka dilakukan pendekatan solusi secara kimia maupun fisika. Dimana pendekatan solusi secara kimia dapat ditambahkan dengan penggunaan surfaktan namun memiliki kekurangan yaitu kurang efektif disbanding pendekatan solusi secara fisika yaitu penghantaran dengan NLC. Pendekatan solusi secara fisika dengan mengecilkan ukuran partikel dengan ukuran 10-1000 nm dimana dapat meningkatkan penetrasi.

Bentuk nano digunakan karena dapat membuat ukuran partikel menjadi lebih kecil sehingga nilai antara perbandingan luas permukaan dan volume lebih besar dibandingkan ukuran besar. Hal ini juga dapat menyebabkan senyawa ukuran nano partikel lebih reaktif, karena semakin banyaknya atom-atom permukaan yang bersentuhan secara langsung dengan bahan lain, kelarutan meningkat dan dapat menembus membrane lipid sel (Vaz et al., 2019).

Nanoparticle SLN (*Solid Lipid Nanoparticle*) atau pembawa lipid berstruktur nano NLC (*Nanoparticle Lipid Carriers*) memiliki bioaktif lipofilik yang terperangkap. SLN dibentuk oleh inti berbasis lipid padat sedangkan NLC terbentuk sebab campuran lipid padat dan lipid cair. SLN dan NLC juga diusulkan dapat mengatasi kebutuhan pengiriman aktif untuk masalah penuaan kulit. SLN dan NLC dibuat untuk mengganti lipid cair (minyak) dari emulsi O/W (minyak/air) dengan lipid padat dengan atau tanpa campuran minyak, sehingga partikel lipid menjadi padat baik pada suhu kamar maupun suhu tubuh (Pegoraro et al., 2017).

NLC merupakan sistem penghantar yang mampu menahan air karena sifatnya yang oklusif. Jika dibandingkan dengan SLN, NLC memiliki sifat yang lebih baik sehingga lebih banyak disukai. NLC merupakan SLN yang dimodifikasi yang mengandung lipid padat (lemak) dan lipid cair (minyak) pada suhu tubuh maupun suhu kamar. Campuran lipid dalam NLC memiliki transisi polimorfik yang lebih lambat dan indeks kristalinitas yang rendah. NLC dapat meningkatkan efisiensi enkapsulasi, pemuatan obat dan stabilitas fisik, dapat meningkatkan stabilitas kimia, bioavailabilitas dan melindungi senyawa bioaktif yang tergabung dari degradasi (Tanjidi et al., 2013).

Menurut Montenegro et al., 2019 pada hasil penelitiannya menyebutkan NLC IDE-loaded (NLC Idebenone-loaded) dan tokoferil asetat yang dibuat menjadi NLC menunjukkan sifat teknologi yang baik (ukuran partikel kecil, indeks polidispersitas rendah, dan stabilitas yang baik pada suhu kamar). Oleh karena itu, co-loading IDE dan tokoferil asetat ke dalam NLC dapat dianggap sebagai pendekatan yang menjanjikan untuk mengembangkan formulasi topikal dengan hasil foto-rotektif yang ditingkatkan (Montenegro et al., 2019). Menurut Tofani et al., 2016 pada hasil penelitiannya juga menyebutkan NLC deoksiarbutin memiliki pelepasan penetrasi obat lebih baik dibandingkan krim deoksiarbutin secara in vitro dan memiliki stabilitas baik. Menurut Chen et al., 2017 pada hasil penelitiannya menyebutkan NLC yang mengandung Vitamin E dan NLC Reveratrol menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk memberikan manfaat antioksidan yang tahan lama pada kulit. NLC Vitamin E juga menunjukkan stabilitas yang tinggi dan mampu memberikan perlindungan aktif dan efektif terhadap degradasi oleh sinar UV (Chen et al., 2017).

Pada proses formulasi sediaan diperlukan optimasi untuk menentukan formula yang terbaik dengan menggunakan data hasil evaluasi dari sediaan. Optimasi dilakukan sebagai pendekatan untuk mendapatkan kombinasi terbaik dari suatu produk. Pengolahan data dapat dilakukan lebih mudah dengan menggunakan *software*, salah satu *softaware* yang banyak digunakan adalah *Design-Expert* karena dipercaya lebih ekonomis, tidak memakan waktu, memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi (Hidayat et al., 2020).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana Formulasi *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) Vitamin E dapat diformulasikan dengan basis lipid padat *Glyceryl Behenate* (Compritol ATO[®]) dan surfaktan *Polyoxyethylene Castor Oil* (Cremophor RH 40[®]) yang memenuhi persyaratan?
2. Bagaimana karakteristik *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) Vitamin E dengan lipid padat *Glyceryl Behenate* (Compritol[®] ATO[®]) dan surfaktan *Polyoxyethylene Castor Oil* (Cremophor RH 40[®])?

1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui keberhasilan formulasi lipid padat *Glyceryl Behenate* (Compritol ATO[®]) dan surfaktan *Polyoxyethylene Castor Oil* (Cremophor RH 40[®]) pada vitamin E.
2. Mengetahui karakteristik NLC Vitamin E dengan lipid padat *Glyceryl Behenate* (Compritol ATO[®]) dan surfaktan *Polyoxyethylene Castor Oil* (Cremophor RH 40[®]).

Manfaat dari penelitian ini yaitu, diharapkan dapat menjadi acuan atau sumber informasi ilmiah dalam memformulasikan NLC Vitamin E aasetat dengan formula terbaik lipid padat *Glyceryl Behenate* (Compritol[®] ATO[®]) dan surfaktan *Polyoxyethylene Castor Oil* (Cremophor RH 40[®]).

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Vitamin E asetat dapat diformulasikan dengan basis lipid padat Compritol ATO[®] lipid cair Myritol[®] dan surfakatan Cremophor RH 40[®].
2. Nanostructured Lipid Carrier (NLC) vitamin E dengan basis lipid padat Compritol[®] ATO[®] lipid cair Myritol[®] dan surfakatan Cremophor RH 40[®] memiliki karakteristik yang baik.

1.5 Batasan Masalah

1. Pengembangan formula *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) Vitamin E menggunakan myritol sebagai lipid cair. Formula yang digunakan berupa variasi hasil optimasi lipid padat *Glyceryl Behenate* (Compritol ATO[®]) dan surfaktan *Polyoxyethylene Castor Oil* (Cremophor RH 40[®]).
2. Karakterisasi system NLC meliputi FTIR, DSC, ukuran partikel, nilai indeks polidispersitas, efisiensi penjebakan dalam nilai zeta potensial.

1.6 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat dan waktu Penelitian dilakukan pada bulan Februari hingga bulan Juni tahun 2022 di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung dan Laboratorium PT. DKSH Malvern Jakarta Pusat.