

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar belakang**

Kulit adalah lapisan luar tubuh yang berfungsi sebagai penghalang mekanis antara lingkungan eksternal dan jaringan di bawahnya. Selain itu, kulit juga berperan aktif dalam mekanisme pertahanan dan berbagai fungsi penting lainnya, termasuk aspek estetika. Struktur kulit sangat kompleks dan bervariasi berdasarkan faktor-faktor seperti iklim, jenis kelamin, usia, dan lokasi di tubuh. Kulit juga mengandung kelenjar, rambut, dan kuku. Kelenjar yang terdapat pada kulit berfungsi untuk menjaga keseimbangan dan kelembapan. Selama masa pubertas, aktivitas kelenjar minyak meningkat, yang dapat menyebabkan masalah kulit seperti jerawat (Saptowo *et al.*, 2022).

*Acne vulgaris*, atau yang lebih dikenal sebagai jerawat, adalah gangguan kulit yang sering terjadi akibat tersumbatnya folikel rambut oleh minyak dan sel kulit mati. Kondisi ini dapat memunculkan komedo (baik yang terbuka maupun tertutup), papula, pustula, serta kista dan nodul pada permukaan kulit (Zaenglein, 2018). Di Indonesia, berdasarkan data Kelompok Studi Dermatologi Kosmetika Indonesia (PERDOSKI) tahun 2017, *Acne vulgaris* merupakan penyakit kulit terbanyak ketiga yang dikeluhkan oleh pasien yang mengunjungi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin di rumah sakit atau klinik kulit. Prevalensi tertinggi terjadi pada remaja usia 14-17 tahun, dengan angka 83-85% pada wanita. Sedangkan pada pria, kasus paling banyak ditemukan pada rentang usia 16-19 tahun, dengan prevalensi mencapai 95-100% (Eka Sari *et al.*, 2023). Salah satu faktor utama penyebab jerawat adalah kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) pada folikel pilosebaceous, yang dapat memicu peradangan pada kulit dan menyebabkan munculnya jerawat (Dréno *et al.*, 2018).

Pengobatan jerawat dapat dilakukan melalui beberapa metode, termasuk pengobatan topikal, sistemik, dan kombinasi keduanya. Pilihan terapi untuk mengatasi akne vulgaris disesuaikan dengan tingkat keparahannya (Oon *et al.*, 2019). Terapi topikal merupakan pilihan utama untuk mengatasi jerawat ringan hingga sedang. Umumnya, retinoid generasi pertama seperti tretinoin yang merupakan terapi jerawat topikal yang dapat mengobati jerawat ringan hingga sedang (Pinto *et al.*, 2019).

Tretinoïn, yang dikenal juga sebagai *all-trans-retinoic acid* (ATRA), merupakan retinoid generasi pertama yang secara luas digunakan dalam pengobatan dermatologis, terutama untuk terapi jerawat (akne vulgaris) dan penuaan kulit akibat paparan sinar UV. Mekanisme kerja dari tretinoïn yaitu dengan mempengaruhi proses proliferasi dan diferensiasi sel-sel epidermal, serta merangsang sintesis kolagen di dalam kulit (Špaglová *et al.*, 2023). Tretinoïn memiliki karakteristik berat molekul 300.4 g/mol, titik leleh 180-182 °C, dengan nilai Log P 6.3, serta nilai Pka 4.76 sehingga membuat tretinoïn memiliki kelarutan yang sangat rendah dalam air, sukar larut dalam etanol, serta kloroform (Pubchem). Beberapa efek samping yang sering terjadi adalah iritasi kulit, seperti rasa perih, kemerahan, kulit kering, hingga pengelupasan. Selain itu, tretinoïn sangat mudah terdegradasi jika terkena sinar UV, sehingga stabilitasnya menjadi masalah utama. Oleh karena itu diperlukan sistem penghantaran obat yang inovatif untuk mengoptimalkan efektivitasnya (Pradhan *et al.*, 2024).

Baru-baru ini, sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel telah dimanfaatkan dalam pengobatan jerawat sebagai bagian dari formulasi topikal, yang bertujuan untuk meningkatkan efektivitas pengiriman bahan aktif ke dalam kulit (Kumar Patel *et al.*, 2019). Nanopartikel merupakan partikel padat berbentuk koloid yang memiliki rentang ukuran antara 10 nm hingga kurang dari 1000 nm (Rizvi & Saleh, 2018). Penelitian oleh Jafar *et al.* (2024) menunjukkan Keberhasilan formula Nanostructured Lipid Carrier (NLC) untuk tretinoïn menggunakan metode homogenisasi panas dan sonikasi probe dengan ukuran partikel <600 nm, indeks polidispersitas <0,5, potensial zeta ±19 mV, efisiensi penjerapan >80%, dan morfologi sferis dengan distribusi homogen. Hal ini menegaskan potensi nanopartikel dalam meningkatkan kelarutan senyawa aktif, mengurangi dosis obat yang dibutuhkan, meningkatkan absorpsi obat, serta meminimalkan efek samping (Rincón-Morantes *et al.*, 2020).

Nanoteknologi adalah ilmu yang mempelajari tentang nanopartikel, baik sintesisnya maupun pengembangannya (Aspadiah *et al.*, 2020). Salah satu bentuk sediaan berbasis nanoteknologi adalah nanosuspensi (Mastiholimath *et al.*, 2020). Nanosuspensi merupakan sistem koloid yang terdiri dari partikel obat yang sangat kecil (10-1000 nm) yang terdispersi dalam medium cair yang mengandung surfaktan

atau polimer (Singh *et al.*, 2018). Surfaktan dan polimer berperan penting dalam stabilisasi nanosuspensi. Mereka bekerja melalui mekanisme stabilisasi sterik, elektrostatik, atau elektrosterik. Pada stabilisasi sterik, molekul penstabil akan menempel di permukaan partikel, membentuk penghalang ruang yang mencegah partikel saling menempel atau menggumpal (Priani, 2022). Stabilisasi elektrostatik terjadi akibat gaya tolak yang muncul antara partikel akibat muatan yang terbentuk pada permukaan partikel. Sedangkan stabilisasi elektrosterik adalah hasil dari kombinasi efek sterik dan elektrostatik yang saling mendukung untuk menjaga stabilitas sistem (Bilgili *et al.*, 2016). Sebuah sistem dapat dianggap stabil secara termodinamika jika memiliki energi bebas permukaan yang rendah (Malgundkar *et al.*, 2024).

Polimer yang digunakan yaitu *polivinilpirolidon* (PVP) dan *hidroksipropil metilselulosa* (HPMC) karena kemampuan mereka yang efektif dalam menstabilkan nanosuspensi dengan mekanisme dalam mengadsorpsi kedalam permukaan partikel yang juga memberikan efek stabilisasi sterik (Hanayuki *et al.*, 2024). Sedangkan surfaktan yang digunakan yaitu Cremophor RH 40 dan plantacare, Dimana cremophor RH 40 memiliki sifat non-ionik yang memungkinkan untuk mencegah terjadinya kompleksasi yang dapat memicu terbentuknya aglomerasi (Jafar *et al.*, 2022). Sedangkan plantacare dikenal sebagai alkil poliglukosida (APG), adalah surfaktan non-ionik berbasis alami yang sering digunakan sebagai agen penstabil dalam formulasi nanosuspensi. Sifat hidrofilik-lipofiliknya memungkinkan Plantacare menurunkan tegangan permukaan dan mencegah agregasi partikel nano, sehingga meningkatkan stabilitas fisik nanosuspensi (Oktay *et al.*, 2020a).

Nanosuspensi banyak diteliti dan dikembangkan karena kemampuannya untuk meningkatkan kelarutan, stabilitas, dan bioavailabilitas obat atau senyawa bioaktif yang sulit larut dalam air, seperti tretinoin (Singh *et al.*, 2018). Formulasi tretinoin dalam bentuk nanosuspensi bertujuan untuk mengatasi masalah kelarutan dan meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa nanosuspensi dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitasnya secara signifikan. Misalnya, penelitian oleh wang *et al.* (2016) Nanosuspensi glabridin dengan ukuran partikel rata-rata 149,2 nm dan PDI 0,254 menunjukkan peningkatan yang signifikan

dalam permeasi kulit dibandingkan suspensi kasar dan campuran fisik. Dalam sediaan topikal, nanosuspensi dapat meningkatkan penetrasi obat melalui kulit dan memberikan pelepasan obat yang terkontrol. Hal ini sangat bermanfaat untuk obat seperti tretinoin, yang digunakan dalam terapi topikal untuk kondisi kulit (Jayaprakash *et al.*, 2016).

Dalam penelitian ini, surfaktan dan polimer digunakan sebagai agen penstabil untuk mencegah pengendapan dan aglomerasi partikel tretinoin selama proses formulasi. Kombinasi agen penstabil yang tepat sangat penting untuk menghasilkan nanosuspensi yang stabil dengan sifat fisikokimia yang optimal. Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk memformulasikan dan mengkarakterisasi nanosuspensi tretinoin dengan memanfaatkan surfaktan dan polimer sebagai agen penstabil (Priani, 2022).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah tretinoin dapat diformulasikan dalam bentuk nanosuspensi menggunakan penstabil cremophor RH 40 dan plantacare serta polimer?
2. Apakah formula nanosuspensi tretinoin memiliki karakterisasi yang baik meliputi ukuran partikel, potensial zeta, polidispersi index, efisiensi penjerapan (EE%), dan morfologi?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk memformulasikan tretinoin ke dalam nanosuspensi menggunakan penstabil cremophor RH 40 dan plantacare 1200 serta polimer.
2. Untuk mengkarakterisasi formula nanosuspensi tretinoin yang terbaik meliputi ukuran partikel, potensial zeta, polidispersi index, efisiensi penjerapan (EE%), dan morfologi.

## 1.4 Kerangka berpikir

1. Flurbiprofen berhasil diformulasikan dalam bentuk nanosuspensi menggunakan penstabil Plantacare 2000, Tween 80, HPMC dan PVP K30 (Oktay *et al.*, 2020).

2. Formula nanosuspensi lumefantrine memiliki karakterisasi yang baik dengan ukuran partikel 95,34 nm, potensial zeta -25,7 mV, PDI 0,126, dan morfologi yang sferis (R. Shah *et al.*, 2021).

### **1.5 Hipotesis**

1. Tretinoïn dapat diformulasikan kedalam nanosuspensi menggunakan surfaktan cremophor RH 40, plantacare 1200 serta polimer sebagai agen penstabil.
2. Tretinoïn memiliki karakterisasi yang baik meliputi ukuran partikel, potensial zeta, polidispersi index, efisiensi penjerapan (EE%), dan morfologi.

### **1.6 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2024 – April 2025. Penelitian ini dilakukan di beberapa tempat, proses formulasi dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana. Jl. Soekarno Hatta No. 754 Bandung, Jawa Barat. Proses karakterisasi dilakukan di PT. DKSH Malvern, Jakarta dan LPPT (Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.