

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penuaan merupakan proses yang terjadi pada semua makhluk hidup. Penuaan kulit adalah proses menurunnya fungsi dan kapasitas kulit secara progresif yang dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik. Penuaan intrinsik dipengaruhi oleh faktor genetik, metabolisme sel, hormonal dan terjadi seiring bertambahnya usia. Sedangkan penuaan ekstrinsik dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti radiasi sinar ultraviolet yang dapat meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) (1). Pada sebagian orang, penuaan terjadi sesuai dengan usianya. Namun ada pula yang lebih cepat yang disebut dengan penuaan dini. Penuaan dini terjadi ketika memasuki usia 20-30 tahun, ditandai dengan kondisi kulit yang kering, bersisik, kasar dan disertai munculnya kerutan halus dan noda hitam atau flek (2). Oleh karena itu, untuk melindungi kulit dari banyak faktor ini bisa diatasi menggunakan kosmetik anti penuaan, terutama dengan kandungan antioksidan alami untuk mencegah penuaan dini (3).

Senyawa yang memiliki kandungan aktivitas antioksidan dapat diperoleh dari berbagai metabolit sekunder yang terdapat pada tumbuhan, seperti jahe, serai, kunyit, daun salam dan temulawak. Antioksidan dapat menghambat produksi *reactive oxygen species* (ROS) dengan cara menghambat terjadinya reaksi oksidasi sel sehingga menghambat produksi radikal bebas. Selain itu, antioksidan dapat mencegah ROS untuk mencapai target biologisnya, membatasi penyebaran oksidan dan mencegah terjadinya stress oksidatif sehingga dapat memperlambat proses penuaan. Kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, fenol dan terpenoid memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari efek buruk serangan radikal bebas (4).

Xanthorrhizol merupakan senyawa bioaktif metabolit sekunder yang awalnya diisolasi dari rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), termasuk golongan senyawa sesquiterpene tipe bisabolana (5,6). Xanthorrhizol memiliki aktivitas farmakologis yang sangat luas seperti aktivitas antibakteri terhadap bakteri penyebab karies gigi (spesies *Streptococcus*), bakteri penyebab periodontitis

(*Actinomyces viscosus* dan *Porphyromona gingialis*), dan bakteri penyebab jerawat (*Propionibacterium acnes*), aktivitas antikandidal, aktivitas antijamur terhadap sel jamur planktonik, mencegah plak gigi, antiinflamasi, antioksidan, antikanker, dan antiplatelet. Xanthorrhizol juga menunjukkan aktivitas hepatoprotektif dan nefroprotektif yang disebabkan oleh obat cisplatin. Selain itu, xanthorrhizol juga bersifat sebagai antipenuaan dengan menghambat produksi matrix metalloproteinase 1 (MMP 1) dan meningkatkan produksi prokolagen tipe 1 pada fibroblas kulit manusia yang teriritasi sinar ultraviolet (7).

Beberapa penelitian telah melaporkan efek farmakologi xanthorrhizol sebagai antioksidan. Penelitian yang dilakukan oleh Ibrahim et al (2012) menunjukkan bahwa xanthorrhizol memiliki aktivitas antioksidan yang relatif kuat dengan nilai IC₅₀ sebesar 1,93 μ mol/L (8). Xanthorrhizol termasuk senyawa terpenoid yang mengandung gugus hidroksil dalam strukturnya yang dapat bertindak sebagai donor hidrogen untuk menangkal radikal bebas (9).

Xanthorrhizol memiliki kelarutan yang buruk dalam air (10). Obat yang memiliki kelarutan yang buruk akan menyebabkan penetrasi dan permeasi obat ke dalam kulit akan berkurang karena terbatas pada stratum korneum superfisial (SC) setelah pemberian topikal sehingga zat aktif tidak sampai ke tempat target (11). Hal tersebut merupakan masalah utama yang dihadapi dalam pengembangan formulasi senyawa kimia baru. Untuk itu diperlukan sistem penghantaran obat yang tepat untuk meningkatkan kelarutan obat.

Berbagai teknik telah digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat, seperti modifikasi fisik, modifikasi kimia, dan pengembangan formulasi. Berbagai pendekatan formulasi telah dikembangkan, seperti pengurangan ukuran partikel untuk pengiriman melalui sistem nanocarrier, rekayasa kristal, formulasi amorf, dan berbagai formulasi berbasis lipid (12). Dalam beberapa tahun terakhir, sistem penghantaran obat berbasis lipid semakin populer untuk mengatasi kelarutan obat yang bersifat lipofilik (13). Beberapa formulasi berbasis lipid, seperti liposom, *solid lipid nanoparticles* (SLN), *nanostructured lipid carrier* (NLC), *micro/nanoemulsion* dan *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) (14).

Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) merupakan prekonsentrat nanoemulsi atau bentuk nanoemulsi anhidrat. SNEDDS terdiri dari campuran isotropik obat, minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang stabil secara termodinamika. SNEDDS dapat membentuk nanoemulsi secara spontan dengan ukuran tetesan <200 nm ketika kontak dengan media air disertai agitasi ringan. Ukuran tetesan yang sangat kecil ini meningkatkan luas permukaan zat yang terlarut sehingga meningkatkan kelarutan obat. Dengan meningkatnya kelarutan obat tersebut maka meningkatkan penetrasi dan permeasi obat ke kulit sehingga efikasi dan efektivitas obat optimal (15).

SNEDDS dapat mengurangi efek variabilitas pH dan meningkatkan kinerja pelepasan obat. Selain itu, SNEDDS memungkinkan dalam pembuatan skala besar karena proses pembuatannya yang mudah dan ekonomis sehingga menjadi daya tarik bagi industri (16). Dibandingkan dengan sistem lipid lainnya, SNEDDS memiliki stabilitas termodinamika dan stabilitas penyimpanan jangka panjang yang lebih baik. Hal ini dikarenakan tidak ada penambahan air dalam formulasi sehingga ukuran droplet lebih seragam dan efikasinya lebih tinggi. Kemampuan SNEDDS dalam meningkatkan kelarutan dan efikasi obat telah terbukti secara klinis dengan keberhasilan beberapa produk farmasi dipasaran seperti curcumin (17), klorpromazin (18), *piper cubeba* (19), minyak biji delima dan naringin (20). Penelitian sebelumnya juga telah melaporkan bahwa gel berbasis SNEDDS dari mikonazol nitrat menunjukkan penyerapan lebih baik melalui aplikasi topikal dan aktivitas antijamur yang lebih efektif dibandingkan gel konvensional yang ada dipasaran (21).

Sistem penghantaran obat secara topikal memiliki beberapa keuntungan dibandingkan bentuk sediaan yang lain. Penerapan topikal berukuran nano dapat meningkatkan permeabilitas obat yang bersifat lipofilik. Selain itu, sistem penghantaran secara topikal langsung menghantarkan obat ke area target dengan mengurangi toksisitas sistemik, menghindari metabolisme lintas pertama dan iritasi lambung, dan meningkatkan laju pelepasan obat dari formulasi untuk memperbaiki penyerapan melalui kulit (12). Untuk mendukung pembentukan nanoemulsi dari SNEDDS dengan tujuan penggunaan topikal diperlukan bentuk sediaan yang memiliki kandungan air tinggi seperti sediaan hidrogel.

Hidrogel adalah sistem dispersi koloid polimer yang bersifat hidrofilik, sehingga dapat menyerap banyak air atau cairan biologis (22). Hidrogel sebagai matriks untuk SNEDDS memungkinkan kontak langsung antara air dari hidrogel dengan sistem SNEDDS yang akan memfasilitasi pembentukan nanoemulsi. Hal ini dapat meningkatkan luas permukaan penyerapan, mempercepat pelepasan obat dalam bentuk nanoemulsi, dan dapat memberikan efek terapi yang lebih optimal dalam waktu yang lebih singkat (23). Selain itu, hidrogel meningkatkan viskositas SNEDDS dengan menambahkan *gelling agent* sehingga memperpanjang waktu kontak dan meningkatkan permeasi ke dalam kulit. Hidrogel juga mudah diaplikasikan pada kulit, transparan, mudah dicuci dan memberikan kenyamanan yang lebih baik (24). Dengan demikian, SNEDDS dalam bentuk hidrogel akan meningkatkan efisiensi pengiriman obat ke kulit, peningkatan retensi obat di tempat aplikasi, dan kenyamanan pemakaian yang lebih baik.

Sejauh ini belum ada penelitian terkait dengan formulasi sediaan hidrogel SNEDDS dari xanthorrhizol. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan formulasi optimum SNEDDS xanthorrhizol, serta mengevaluasi karakteristik dan kemudian dikembangkan menjadi sediaan hidrogel dan dilakukan uji profil pelepasan hidrogel SNEDDS xanthorrhizol. Sediaan SNEDDS xanthorrhizol yang terbentuk dikarakterisasi menggunakan ukuran globul, PDI, zeta potensial, dan *Transmission Electron Microscopy* (TEM). Selanjutnya, nanoemulsi dikembangkan menjadi sediaan hidrogel dan dilakukan evaluasi meliputi uji rheologi, ukuran globul, zeta potensial, PDI, uji daya sebar, uji homogenitas, uji viskositas dan uji pelepasan obat secara *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana formula optimum *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) xanthorrhizol ?
2. Bagaimana karakteristik *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) xanthorrhizol yang terbentuk ?
3. Bagaimana profil pelepasan *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) xanthorrhizol dari sediaan hidrogel yang terbentuk ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mendapatkan formula optimum *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) xanthorrhizol
2. Untuk mengetahui karakteristik *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) xanthorrhizol yang terbentuk
3. Untuk mengetahui profil pelepasan *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) xanthorrhizol dari sediaan hidrogel yang terbentuk

1.4 Hipotesis

1. Terbentuk *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) xanthorrhizol berukuran nanometer
2. *Self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) xanthorrhizol yang terbentuk memiliki karakteristik fisika dan kimia yang memenuhi syarat
3. *Self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) xanthorrhizol yang terbentuk memiliki profil pelepasan dari sediaan hidrogel yang lebih baik dibandingkan hidrogel xanthorrhizol

