

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Hiperpigmentasi merupakan keadaan bertambahnya jumlah melanin pada kulit yang menyebabkan warna kulit menjadi lebih gelap. Setelah peradangan hiperpigmentasi terjadi, akan muncul noda *dark spot* yang membuat warna kulit tidak merata serta dapat menimbulkan perasaan malu, cemas, depresi dan pengucilan sosial. Hiperpigmentasi dapat terjadi karena dua faktor yakni faktor internal seperti hormon, ras, genetik serta faktor eksternal seperti paparan sinar UV berlebih yang dapat memicu pembentukan melanin (melanogenesis) berlebih pada kulit. Proses melanogenesis pada kulit terjadi dengan biokatalisis enzim tirosinase melalui jalur oksidatif (Cahyaningsih & Jelantik, 2022). Saat ini penggunaan antioksidan topikal menjadi terapi lini pertama untuk mengatasi hiperpigmentasi dan lebih diminati dibandingkan antioksidan oral yang bekerja melalui sistemik (Gan & Rodrigues, 2024).

Salah satu bahan yang sering digunakan untuk mengatasi hiperpigmentasi adalah *glutathione*. *Glutathione* merupakan antioksidan yang menghambat melanogenesis dengan menekan aktivitas tirosinase, melalui perubahan eumelanin menjadi pheomelanin, sehingga kulit akan menjadi lebih cerah dan menurunkan stress oksidatif yang dapat menurunkan aktivitas tirosinase (Aurelia, 2019). GSH terbukti memiliki aktivitas penghambatan enzim tirosinase dengan nilai $IC_{50}=1,18 \mu M$ yang menunjukkan bahwa *glutathione* memiliki aktivitas penghambatan enzim tirosinase lebih tinggi dari pada arbutin ($IC_{50}=6 \mu M$) dan asam kojat ($IC_{50}=10,33 \mu M$) (Masum, Yamauchi, Mitsunaga., 2019).

Secara kimia *glutathione* dalam bentuk murni memiliki keterbatasan berupa kestabilan yang rendah dan mudah terdegradasi bila terpapar oksigen langsung (Ye *et al.*, 2023). *Glutathione* dalam bentuk topikal juga memiliki keterbatasan yaitu sulit menembus lapisan stratum korneum pada kulit (Liu *et al.*, 2025). Sedangkan, penyusun utama *skin barrier* pada manusia adalah stratum korneum yang terdiri dari korneosit dan lapisan lipid. Lapisan lipid bersifat hidrofobik dan tidak tembus air atau pun molekul hidrofilik bermuatan seperti *glutathione* (Perdoks 2023). Penelitian pada tahun 2025 menunjukkan grafik pelepasan *glutathione* dalam bentuk murni sangat cepat dilepaskan diawal namun pelepasan akan menurun diakhir (*Burst effect*) yang menyebabkan paparan tidak berkelanjutan (Liu *et al.*, 2025). Oleh sebab itu dibutuhkan sistem penghantaran tepat untuk mengatasi ketiga permasalahan tersebut.

Nanostructured Lipid Carriers (NLC) sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel lipid generasi kedua yang menggabungkan lipid padat dan cair. Karena komposisi ini, NLC memiliki keunggulan berupa struktur matriks yang tidak sepenuhnya kristalin, sehingga meningkatkan kapasitas muat obat (*drug loading capacity*), serta mencegah terjadinya *drug expulsion* selama penyimpanan (Viegas *et al.*, 2023). NLC juga terbukti efisien dalam melindungi zat aktif yang tidak tahan terhadap paparan cahaya, oksidasi dan hidrolisis seperti *glutathione*. Selain itu, NLC juga menjamin pelepasan obat secara berkelanjutan karena penjebakan obat dalam matriks. Ukuran partikel NLC yang kecil

memungkinkan obat dapat berpenetrasi lebih banyak melewati stratum korneum (Mall *et al.*, 2025). Meskipun NLC mampu meningkatkan stabilitas dan efektivitas penghantaran *glutathione*, sistem ini masih memiliki keterbatasan dalam hal daya lekat pada kulit. Oleh karena itu, diperlukan sistem pendukung yang dapat mempertahankan nanopartikel di permukaan kulit lebih lama, salah satunya melalui integrasi ke dalam sediaan *Hydrogel Film-Forming Spray Serum (HFFSS)*.

Hydrogel Film-Forming Spray Serum (HFFSS) merupakan sistem semipadat berbasis polimer hidrofilik yang akan membentuk lapisan tipis setelah diaplikasikan. Lapisan ini mampu menahan sediaan berbasis air seperti *Glutathione Nanostructured Lipid Carriers (Glu-NLC)* serta berfungsi untuk mempertahankan kelembapan kulit, memperpanjang waktu kontak Glu-NLC dengan permukaan kulit, serta memungkinkan pelepasan obat secara terkontrol. Fungsi oklusif pada HFFSS akan membuat lapisan stratum korneum menjadi terhidrasi dan meningkatkan difusi sistem dermal (Annisa *et al.*, 2023). Penggabungan Glu-NLC dan HFFSS diharapkan dapat menurunkan konstanta laju pelepasan dan mendapat nilai $t_{50}\%$ lebih besar dibanding *glutathione* murni.

Metode uji pelepasan obat topikal dilakukan menggunakan *Franz Diffusion Cell (FDC)*. Prinsip dari metode FDC adalah mensimulasikan proses difusi dan penyerapan zat pada kulit (membran selofan). Membran akan memisahkan alat menjadi dua bagian (kompartemen donor dan reseptor). Sampel diaplikasikan pada permukaan membran dan media reseptor dicuplik pada waktu tertentu dan ditambahkan kembali media sebanyak jumlah yang dicuplik (Liang *et al.*, 2024).

Berdasarkan latar belakang tersebut penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan Glu-NLC yang diformulasikan ke dalam sediaan HFFSS. Selain itu, penelitian ini akan mengamati pengaruh polimer PVP K30 terhadap profil pelepasan *glutathione* dari sediaan. Pelepasan *glutathione* akan dievaluasi secara *in vitro* menggunakan FDC dan dimodelkan berdasarkan parameter kinetika k dan $t_{50}\%$ dengan menggunakan aplikasi *Add-ins DDSolver®*. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran profil pelepasan *glutathione* dari sediaan HFFSS berbasis NLC serta diharapkan studi ini memberikan dasar pengembangan sediaan topikal pencerah kulit berbasis *glutathione* yang lebih stabil dan terkontrol.

I.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh konsentrasi PVP K30 terhadap profil pelepasan *glutathione* dari sediaan HFFSS berbasis NLC?

I.3 Tujuan penelitian

Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi PVP K30 terhadap profil pelepasan *glutathione* dari sediaan HFFSS berbasis NLC

BAB II

METODE PENELITIAN

II.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi *centrifuge machine* (ZENY® 800-1), difusi Franz, gelas (Pyrex®), *homogenizer* (Labo-Hub® FJ200-SH), *hot plate*, *infusion pump* (BeneFusion SP1 Mindray®), *magnetic stirrer* (Joanlab®), spoit, ultrasonikator, spektrofotometer UV-Vis (Jinghua® 754PC), timbangan analitik (Sojilab® HPSJ5001), serta *vortex mixer*.

Bahan yang digunakan terdiri atas asam sitrat, *aquadest* (Waterone®), buffer fosfat pH 6,5, buffer fosfat pH 7,4, *compritol*® 888, diklorometana (Macklin®), dimetil sulfoksida (DMSO), fenoksietanol, gliserin, *glutathione*, lesitin kental, membran selofan, Na₂ EDTA, PVP K30, *Sodium hyaluronate*, *Sodium metabisulfite*, Tween 80.

II.2 Metode Penelitian

II.2.1 Formulasi Glu-NLC

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Adilah 2025, Pembuatan Glu-NLC dilakukan dengan metode *W/O/W Emulsification with Controlled External Phase Injection* dengan formula sebagai berikut :

Tabel 1. Komposisi formula Glu-NLC berdasarkan penelitian Adilah, 2025

Bahan	Fungsi	Formula
Fase Air		
<i>Glutathione</i> (mg)	Zat Aktif	90
<i>Tween 80</i> (mg)	Surfaktan	400
<i>Aquadest</i> (ml)	Pelarut	20
Fase Lipid		
Lesitin (mg)	Lipid Cair	150
<i>Compritol</i> ® 888 (mg)	Lipid Padat	300

II.2.2 Formulasi hydrogel film forming spray serum glutathione

Tabel 2. Komposisi formula hydrogel film forming spray serum glutathione

Bahan	Fungsi	Formula (% b/b)		
		F1	F2	F3
<i>Aquadest</i>	Pelarut	Ad 100	Ad 100	Ad 100
Gliserin	Humektan	3	3	3
PVP K30	Polimer	2	3	4
<i>Sodium hyaluronate</i>	Ko-Polimer	0,15	0,15	0,15
Glu-NLC	Matriks lipid-zat aktif	15	15	15
Fenoksietanol	Pengawet	0,8	0,8	0,8

II.2.3.4 Uji Drug Release

Uji pelepasan dilakukan menggunakan FDC aparatus dan membran selofan sebagai pengganti kulit manusia (Aljohani *et al.*, 2023). Kompartemen reseptor diisi dengan 25 ml media PBS pH $7,4 \pm 0,005$ yang diaduk dengan magnetik *stirrer* dengan kecepatan 100 rpm dan dipanaskan hingga suhu mencapai 37°C . Pengadukan dengan kecepatan 100 rpm dimaksudkan untuk menjaga cairan agar tetap homogen dan tidak dilakukan dengan kecepatan tinggi untuk menghindari timbulnya gelembung gas pada cairan di dalam kompartemen reseptor. Sediaan kemudian diaplikasikan sebanyak 1 mL ke atas membran selofan yang diletakkan di antara kompartemen donor dan reseptor pada FDC *apparatus* (Setyawati, 2025). Media di dalam kompartemen reseptor kemudian dicuplik sebanyak 0,3 mL menggunakan *syringe* pada jam ke 0,25,0,5,1,2,4,8,24 sembari kembali mengganti cairan medium sebanyak 0,3 mL (Tajudin *et al.*, 2023). Hasil cuplikan ditambahkan dengan 20 μL larutan DTNB, lalu diamati pada panjang gelombang 412nm (Giustarini *et al.*, 2025). Jumlah kumulatif pada waktu ke-n (Q_n) dihitung menggunakan persamaan berikut (Palungan *et al.*, 2024):

$$Q_n = (C_n \times V_0) + \sum_{i=1}^{n-1} (C_i \times V_i)$$

Keterangan :

Q_n = Jumlah kumulatif obat yang terlepas pada waktu ke-n (mg)

C_n = konsentrasi obat pada saat pengambilan sampel ke-n

V_0 = volume total media pelepasan

$\sum(C_i \times V_i)$ = jumlah total obat yang telah diambil pada pengambilan sebelumnya (faktor koreksi)

V_i = volume media yang diambil setiap kali pengambilan

Kecepatan pelepasan tiap satuan waktu (fluks) *glutathione* dalam HFFSS berbasis NLC berdasarkan hukum Fick I: (Chandra, 2019)

$$J = \frac{M}{S \times t}$$

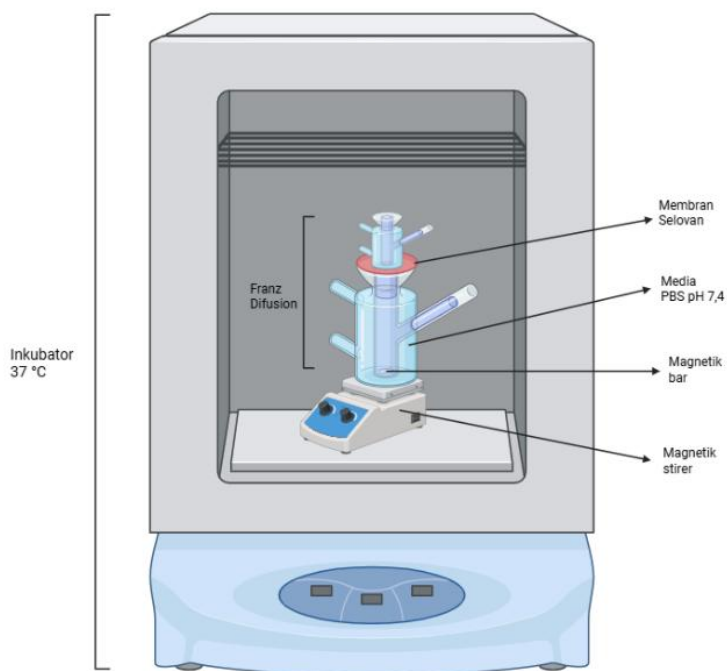
Keterangan:

J = fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$)

S = luas area difusi (cm^2)

M = berat *glutathione* yang melalui membran (μg)

t = waktu (jam)



Gambar 1. Skema franz diffusion cell (dibuat menggunakan BioRender.com)

II.2.3.5. Uji blanko matriks HFFSS

Uji blanko matriks HFFSS dilakukan dengan mengambil 1 mL blanko masing-masing formula dan 1 mL sampel HFFSS yang mengandung glutathione dari ketiga formula. Ke dalam masing-masing larutan ditambahkan 20 μ L reagen DTNB, kemudian diinkubasi selama 10–15 menit pada suhu ruang. Setelah inkubasi, perubahan warna larutan blanko HFFSS dan HFFSS yang mengandung *glutathione* diamati dan dibandingkan. Kemudian larutan blanko diukur absorbansinya pada panjang gelombang 412 nm untuk mengevaluasi adanya interferensi matriks terhadap pengukuran glutathione.

II.2.4. Pengumpulan dan analisis data

Data pelepasan yang didapat akan dikumpulkan dan diolah menggunakan Microsoft Excel. Kemudian, analisis lanjutan dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Add-ins DDSolver*[®] untuk mengevaluasi model kinetika pelepasan obat sehingga dapat ditentukan mekanisme pelepasan yang paling sesuai.