

Kajian Pengembangan Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) untuk Penghantaran Agen Inhibitor Tirosinase

Anindi Febrilia*, Sani Ega Priani, dan Hanifa Rahma

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*anindifebrilia@gmail.com, egapriani@gmail.com, hanifa.rahma@gmail.com

Abstract. Tyrosinase inhibitors is compounds that have anti-hyperpigmentation activity so it can be used for topical treatment. Stratum corneum as a skin protector from external stimuli makes it difficult for active substances to penetrate. Therefore, the development of preparation with Nanostructured Lipid Carrier (NLC) system was carried out to increase penetration and effectiveness of tyrosinase inhibitor agents to reach melanocyte cells. This study tries to investigate the formulation of NLC preparations contain tyrosinase inhibitor agents, as well as the effect of developing an NLC system on percutaneous penetration and therapeutic effectiveness of tyrosinase inhibitor agents. The study was conducted based on a Systematic Literature Review on articles from reputable databases that matched the inclusion and exclusion criteria. The results of study show that tyrosinase inhibitors have been developed into NLC preparations including kojic acid, deoxyarbutin, *Ficus deltoidea* extract, glabridin, hydroquinone, MHY908, piceatannol, and trans-resveratrol. The formulation of NLC preparations use solid lipids, liquid lipids and the addition of surfactants. The development of NLC system able to increase penetration of tyrosinase inhibitor agents it can see from increase the flux value or percent penetrated by 11.53-309.10%. The development of NLC system can increase effectiveness of tyrosinase inhibitor agents as anti-hyperpigmentation which is characterized by increase the L value, increase the % reduction in melanin, decrease the IC₅₀ value, and increase the % tyrosinase inhibitory activity compared to the pure active substance or conventional preparations.

Keywords: *Anti-hyperpigmentation, Tyrosinase Inhibitor, Nanostructured Lipid Carrier (NLC)*

Abstrak. Inhibitor tirosinase merupakan senyawa yang memiliki aktivitas sebagai anti hiperpigmentasi dapat digunakan untuk pengobatan topikal. Stratum korneum sebagai pelindung kulit dari rangsangan luar menyebabkan zat aktif sulit terpenetrasi. Maka dari itu dilakukan pengembangan sediaan dengan sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) untuk meningkatkan penetrasi dan efektivitas dari agen inhibitor tirosinase untuk mencapai sel melanosit. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji formulasi sediaan NLC mengandung agen inhibitor tirosinase, serta pengaruh pengembangan sistem NLC terhadap penetrasi percutan dan efektivitas terapi dari agen inhibitor tirosinase. Kajian dilakukan berbasis *Systematic Literature Review* terhadap artikel dari database bereputasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil kajian menunjukkan agen inhibitor tirosinase telah banyak dikembangkan menjadi sediaan NLC diantaranya asam kojat, deoxyarbutin, ekstrak *Ficus deltoidea*, glabridin, hidrokuinon, MHY908, piceatannol, dan trans-resveratrol. Formulasi sediaan NLC menggunakan lipid padat, lipid cair serta penambahan surfaktan. Pengembangan sistem NLC mampu meningkatkan penetrasi agen inhibitor tirosinase dilihat dari peningkatan nilai fluks atau persen terpenetrasi sebesar 11,53-309,10%. Pengembangan sistem NLC dapat meningkatkan efektivitas agen inhibitor tirosinase sebagai anti hiperpigmentasi ditandai dengan peningkatan nilai L, peningkatan % pengurangan melanin, penurunan nilai IC₅₀, dan peningkatan % aktivitas penghambatan tirosinase dibandingkan zat aktif murni atau sediaan konvensional.

Kata Kunci: *Anti-hiperpigmentasi, Inhibitor Tirosinase, Nanostructured Lipid Carrier (NLC)*

A. Pendahuluan

Hiperpigmentasi adalah keadaan dimana terjadi peningkatan jumlah pigmen melanin pada lapisan epidermis yang mengakibatkan kulit menjadi lebih gelap atau kecoklatan yang dapat terjadi pada bagian tubuh tertentu ataupun di seluruh tubuh (Melyawati dkk, 2014). Ada beberapa faktor penyebab terjadinya hiperpigmentasi seperti tingginya paparan radiasi ultraviolet dari sinar matahari, faktor genetik, hormonal, proses inflamasi, obat-obatan, bahan kimia dan kosmetika yang bersifat fototoksik serta mengandung parfum (Suryani, 2020).

Terapi hiperpigmentasi dapat dilakukan secara topikal, sistemik, dan tindakan khusus secara kimia dengan *chemical peeling* serta secara fisika dengan laser (Minerva, 2018). Salah satu terapi hiperpigmentasi yaitu dengan menggunakan agen inhibitor tirosinase. Biasanya agen inhibitor tirosinase dibuat dalam sediaan kosmetik topikal. Enzim tirosinase berfungsi untuk mengatur biosintesis melanin dalam proses melanogenesis. Enzim tirosinase sebagai katalis dalam reaksi pembentukan hidroksilasi L-tirosin menjadi 3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) dan oksidasi L-DOPA menjadi DOPAkuinon. DOPAkuinon merupakan substrat utama dalam sintesis eumelanin yang bertanggung jawab memberikan pigmen berwarna coklat atau hitam dan bersifat sangat reaktif serta cenderung berpolimerisasi secara cepat untuk membentuk pigmen melanin (Hindun *et al.*, 2017). Oleh karena itu, penghambatan terhadap enzim tirosinase oleh agen yang disebut inhibitor tirosinase bisa menjadi salah satu upaya terapi hiperpigmentasi (Costa *et al.*, 2017).

Enzim tirosinase terdapat pada melanosit yang berada pada lapisan epidermis stratum basal. Pada lapisan teratas dari epidermis terdapat stratum korneum yang fungsi nya untuk melindungi kulit dari rangsangan eksternal dan sebagai penghalang untuk menjaga kelembaban kulit. Namun, fungsi tersebut menyebabkan stratum korneum menjadi pembatas utama penetrasi perkutan (Abd *et al.*, 2016; Bolzinger *et al.*, 2012). Oleh karena senyawa inhibitor tirosinase harus berpenetrasi ke dalam kulit untuk mencapai sel-sel melanosit, maka perlu dilakukan pengembangan sistem penghantaran untuk meningkatkan penetrasi perkutan senyawa tersebut (Al-Amin *et al.*, 2016).

Salah satu sistem penghantaran obat yang diketahui mampu meningkatkan penetrasi perkutan adalah *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC). NLC merupakan sistem pembawa generasi kedua dari *nanocarrier* berbasis lipid berukuran 10-1000 nm yang terbentuk dari campuran lipid padat dan lipid cair membentuk matriks inti lipid yang distabilkan dengan penambahan surfaktan (Riskiana *et al.*, 2021). NLC memiliki beberapa kelebihan yaitu kapasitas pemuatan obat yang tinggi karena struktur kristal yang tidak sempurna dan mampu memudahkan penetrasi obat melewati stratum korneum karena ukurannya yang kecil, kemampuannya dalam menghidrasi kulit serta dapat meningkatkan kelarutan obat dalam lipid (Ghasemiyeh & Mohammadi-Samani, 2018; Tripathy *et al.*, 2013). Berdasarkan penelitian yang dilakukan sebelumnya, diketahui sistem NLC mampu meningkatkan penetrasi perkutan dari asam kojat, ditandai dengan peningkatan nilai fluks dari 21,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ menjadi 45,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Khezri *et al.*, 2021).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formulasi sediaan NLC mengandung agen inhibitor tirosinase yang baik, mengetahui pengaruh pengembangan sistem NLC terhadap penetrasi perkutan dan efektivitas terapi dari agen inhibitor tirosinase.

B. Metodologi Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan studi literatur dengan metode *systematic literature review* (SLR). Studi literatur dilakukan dalam beberapa tahap penelitian yaitu pertama pencarian artikel dilakukan pada beberapa *database* bereputasi seperti *Google Scholar*, *Hindawi*, *Pubmed*, *ScienceDirect*, *SpringerLink*, dan *Taylor and Francis*. Pencarian artikel menggunakan kata kunci '*nanostructured lipid carrier*' AND '*tyrosinase inhibitor*'. Selanjutnya artikel yang sudah berkaitan dengan topik didapatkan, lalu dilakukan penyaringan artikel dan penentuan artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi, terdiri dari artikel tentang pengembangan sediaan *nanostructured lipid carrier* (NLC) mengandung agen inhibitor tirosinase, artikel dengan terbitan diatas tahun 2011, artikel

menggunakan Bahasa Inggris, dan *full text* bisa diakses. Sedangkan untuk kriteria eksklusi terdiri dari artikel yang berbentuk *Review article*, artikel penelitian tentang sediaan NLC mengandung agen inhibitor tirosinase yang tidak disertai data hasil karakterisasi sediaan atau uji penetrasi atau uji aktivitas dan artikel yang tidak terindeks scopus. Kemudian, tahap ketiga dilakukan ekstraksi data terhadap artikel terpilih. Setelah mendapatkan data-data yang terpilih tahap terakhir dilakukan pelaporan hasil.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Strategi Formulasi *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) yang Mengandung Agen Inhibitor Tirosinase

Berdasarkan hasil studi literatur pada **Tabel 1** diperoleh delapan artikel penelitian dimana terdapat berbagai macam senyawa aktif yang bersifat sebagai agen inhibitor tirosinase yang diformulasikan dalam sediaan NLC. Senyawa aktif yang digunakan dapat berasal dari bahan alami maupun sintetis. Adapun senyawa aktif yang digunakan yaitu 2-[4-(5-klorobenzoat[d]thiazol-2yl) fenoksi]-2-asam metilpropanoat (MHY908), asam kojat, deoxyarbutin, ekstrak *Ficus deltoidea*, glabridin, hidrokuinon, piceatannol (minyak biji markisa), dan trans-resveratrol.

Tabel 1. Formulasi *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) agen inhibitor

No	Zat Aktif	Metode Pembuatan	Formulasi			Karakterisasi			Daftar Pustaka
			Lipid Padat	Lipid Cair	Surfaktan	Ukuran Partikel	PDI	%EE	
1	MHY908	<i>Reverse injection technique of melt</i> dan Ultrasonikasi	Compritol 888 ATO	Miglyol 812	Poloxamer 188 dan Phospholipon 90G	198 ± 6 nm	0,3 ± 0,2	89 ± 1,4	(Banna, 2018)
2	Glabridin	<i>High-shear homogenization</i> dan Ultrasonikasi	Stearil alkohol	Isopropil Miristat (IPM)	<i>Sodium stearyl glutamate</i> dan Poloxamer	209,5 ± 2,53 nm	-	-	(Zhang, 2017)
3	Deoxyarbutin	<i>High-shear homogenization</i> dan Ultrasonikasi	Stearil alkohol	Trigliserida kaprilat/ kaprik	Poloxamer 188 dan PEG 400	434,9 ± 21,48 nm	0,219 ± 0,004	99,821 ± 0,004	(Tofani, 2016)
4	Ekstrak <i>Ficus deltoidea</i>	<i>Double emulsion solvent diffusion</i> (DESD)	Asam Stearat	Asam oleat	Span 80 dan Tween 80	155,9 ± 7,11 nm	0,25 ± 0,03	67,92 ± 10,55	(Ghani, 2021)
5	Asam kojat	<i>High-shear homogenization</i> dan Ultrasonikasi	Gliserin monostearat (GSM) dan Kolesterol	Asam oleat	Span 60 dan Tween 20	172,9 ± 7,1 nm	0,3 ± 0,1	76,4 ± 0,1	(Khezri, 2021)
6	Hidrokuinon	<i>Solvent emulsification evaporation</i>	beeswax (lilin lebah)	Trigliserida kaprilat/ kaprik	Lesitin dan Plantacare 2000 UP	396,60 ± 27,39 nm	0,583	22,134 ± 2,66	(Wu, 2017)
7	Piceatannol (Minyak biji markisa)	<i>High-shear homogenization</i> dan Ultrasonikasi	Gliseril distearat	Minyak biji buah markisa	Tween 80	158 nm	0,17	94,91	(Kramberck, 2021)
8	Trans resveratrol	<i>High-shear Homogenisation</i>	PEG-40 stearat	Trigliserida kaprilat/ kaprik	Poloxamer 407	225,8 ± 40,99 nm	0,365 ± 0,023	61,52	(Farchinetti, 2018)

Dari tabel diatas, dapat diketahui bahwa terdapat beberapa metode yang dapat digunakan dalam pembuatan sediaan NLC diantaranya yaitu *double emulsion solvent diffusion*, *emulsification evaporation*, *high shear homogenization*, *reverse injection technique of melt*, dan ultrasonikasi. Berdasarkan artikel yang didapatkan diketahui bahwa metode pembuatan sediaan NLC yang paling banyak digunakan yaitu metode kombinasi *high shear homogenization* dan ultrasonikasi. Pada metode ini, dispersi nanopartikel lipid diperoleh dengan mendispersikan lelehan lipid dalam fase air yang mengandung surfaktan pada suhu yang sama di bawah pengadukan berkecepatan tinggi untuk membentuk emulsi minyak-air (o/w) selanjutnya diikuti dengan ultrasonikasi. Ultrasonikasi dilakukan dengan menggunakan *water-bath* atau *probe-type sonicator* untuk memecah butiran emulsi kasar menjadi butiran nanoemulsi yang mengakibatkan penurunan ukuran partikel menjadi lebih kecil (Ajiboye *et al.*, 2021). Dilanjutkan pendinginan bertahap emulsi di bawah suhu kristalisasi lipid menghasilkan dispersi partikel nano atau NLC. Kombinasi kedua metode tersebut dilakukan untuk mencapai dispersi NLC dengan distribusi partikel yang sempit. Diketahui metode ini

banyak digunakan, karena memiliki banyak kelebihan diantaranya yaitu sederhana, tidak perlu menggunakan pelarut organik dan dapat menghasilkan ukuran partikel yang kecil (Duong et al., 2020; Ganesan & Narayanasamy, 2017).

Secara umum formulasi NLC terdiri dari lipid padat, lipid cair, dan surfaktan. Semua eksipien yang dipilih untuk sediaan NLC harus berada dibawah kategori GRAS (*Generally Regarded as Safe*) yaitu dalam kategori yang aman (Patel et al., 2012). Pemilihan lipid baik lipid cair maupun lipid padat sangat bervariasi antara satu zat aktif dengan zat aktif lainnya hal ini dikarenakan biasanya pemilihan jenis lipid didasarkan pada kelarutan zat aktif atau obat dalam bahan lipid (Zhang et al., 2017). Lipid padat sebagai bahan utama dalam pembentukan NLC yang bertanggung jawab untuk memastikan pembentukan partikel padat pada suhu kamar, berperan dalam *loading capacity* serta berperan dalam menjaga stabilitas zat aktif (Müller et al., 2007; Zhang et al., 2017). Adapun beberapa lipid padat yang dapat digunakan berdasarkan **Tabel 1** untuk sediaan NLC asam stearat, compritol 888 ATO, beeswax, gliseril monostearat, gliseril distearat, kolesterol, PEG-40 stearat, stearil alkohol, dan setil palmitat yang digunakan dalam bentuk tunggal maupun kombinasi.

Adapun beberapa lipid cair yang dapat digunakan berdasarkan **Tabel 1** untuk sediaan NLC yaitu asam oleat, isopropil miristat (IPM), miglyol 812, minyak biji buah markisa, dan trigliserida kaprilat/kaprik. Lipid cair berfungsi untuk mengubah keteraturan kisi kristal matriks lipid padat yang teratur menjadi tidak beraturan, sehingga dapat meningkatkan kapasitas muatan atau ruang bagi senyawa aktif (Ebtavanny et al., 2018).

Komponen tambahan dalam formulasi NLC yaitu pengemulsi berupa surfaktan. Pengemulsi yang digunakan dalam sediaan NLC memiliki dampak yang besar pada dispersi dan stabilitas sediaan (Zhang et al., 2017). Surfaktan berfungsi untuk menurunkan tegangan antar permukaan campuran lipid dengan pendispersi (air) sehingga mampu membantu mencegah partikel-partikel membentuk agregat dalam mempertahankan ukuran (Müller et al., 2007). Pemilihan surfaktan untuk NLC berdasarkan beberapa faktor yaitu rute pemberian NLC, berperan dalam degradasi lipid secara *In Vivo*, nilai HLB surfaktan, dan efek pada modifikasi lipid dan ukuran partikel (Eldridge, 2009). Surfaktan terbagi menjadi tiga jenis berdasarkan muatan nya yaitu ada surfaktan ionik, surfaktan non-ionik, dan surfaktan amfoter. Jenis surfaktan yang paling banyak digunakan untuk pengembangan NLC yang disajikan dalam **Tabel 1** adalah surfaktan non ionik yaitu berupa golongan poloxamer, span, tween, PEG-40 stearat, dan *plantacare* 2000 UP. Surfaktan non ionik merupakan surfaktan yang gugus alkilnya tidak bermuatan sedangkan kulit memiliki muatan ion, sehingga apabila menggunakan surfaktan ionik akan menimbulkan iritasi pada kulit karena saling tolak menolak ionnya. Sehingga penggunaan surfaktan non ionik bersifat lebih aman, kompatibel dengan kulit, dan memiliki sifat sedikit mengiritasi pada penggunaan topikal (Lukic et al., 2016; Dembitsky, 2008).

Untuk memastikan bahwa sistem NLC yang mengandung agen inhibitor tirosinase yang dibuat sudah baik, maka perlu diketahui karakteristik dari NLC tersebut. Karakteristik yang pertama yaitu ukuran partikel, dimana ukuran partikel NLC yang baik berkisar antara 100-500 nm (Brito Raj et al., 2019). Berdasarkan **Tabel 1** diketahui bahwa semua artikel memenuhi syarat untuk karakterisasi ukuran partikel NLC yang baik.

Karakterisasi selanjutnya yaitu indeks polidispersitas (PDI). Berdasarkan hasil penelitian-penelitian pada **Tabel 1** nilai PDI yang diperoleh semuanya memenuhi syarat yaitu berada pada rentang 0,05-0,7, dimana nilai PDI yang paling mendekati 0 menunjukkan ukuran partikel yang homogen dan distribusi partikel yang sempit. Sedangkan nilai PDI > 0,7 menunjukkan bahwa ukuran distribusi ukuran partikel yang luas (Danaei et al., 2018; Fachinetti et al., 2018).

Selanjutnya efisiensi penjerapan (*Encapsulation Efficiency/ EE*) yang merupakan persentase bahan aktif yang terjebak di dalam partikel lipid. Efisiensi penjerapan diinterpretasikan dalam bentuk persen (%). Nilai EE untuk sediaan lipofilik biasanya memiliki nilai > 90%, sedangkan untuk sediaan hidrofilik EE > 30% (Ghadri dkk., 2012; Rahmawan, dkk., 2012). Berdasarkan **Tabel 1** zat aktif deoxyarbutin dan piceatannol merupakan sediaan bersifat lipofilik. Nilai EE untuk deoxyarbutin dan piceatannol sudah memenuhi syarat yaitu >

90%. Untuk zat aktif asam kojat, ekstrak *Ficus deltoidea*, hidrokuinon, MHY908, dan trans resveratrol merupakan sediaan bersifat hidrofilik. Nilai %EE yang diperoleh untuk sediaan yang bersifat hidrofilik semuanya sudah memenuhi syarat karena $> 30\%$, kecuali hidrokuinon nilai EE yang diperoleh belum memenuhi syarat karena $< 30\%$. Hal ini dikarenakan menurut Cheow & Hadinoto (2011) faktor yang mempengaruhi EE yaitu kelarutan obat dalam fase minyak. Hidrokuinon sendiri bersifat hidrofilik yaitu larut dalam air dan kurang larut dalam minyak, sehingga jumlah hidrokuinon yang terenkapsulasi di dalam lipid sedikit (Pradiningsih *et al.*, 2022).

Pengaruh Pengembangan Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) Terhadap Peningkatan Penetrasi Perkutan

Uji penetrasi sediaan NLC menggunakan metode sel difusi franz. Parameter untuk menilai kemampuan penetrasi berbeda-beda untuk setiap artikel, ada yang menggunakan parameter nilai fluks dan ada juga yang menggunakan parameter persen terpenetrasi. Nilai fluks menunjukkan kecepatan penetrasi zat aktif yang dapat dihitung berdasarkan jumlah kumulatif zat aktif yang terpenetrasi per luas area dan waktu. Sedangkan persen terpenetrasi merupakan jumlah persen zat aktif yang terpenetrasi persatuan waktu (Seo *et al.*, 2017).

Berdasarkan data pada **Tabel 2**, terlihat bahwa formulasi NLC mampu meningkatkan penetrasi zat aktif dilihat dari peningkatan nilai fluks atau nilai persen terpenetrasi dibandingkan dengan non NLC (zat aktif murni atau sediaan konvensional) dengan tingkat peningkatan persen penetrasi sebesar 11,53-309,10%.

Terjadinya peningkatan penetrasi senyawa agen inhibitor tirosinase ke dalam kulit yang dimuat dalam sediaan NLC dapat terjadi karena ukuran partikel yang kecil dan kandungan lipid dalam sediaan NLC yang dapat meningkatkan hidrasi kulit serta campuran lipid padat dan lipid cair yang menghasilkan ketidaksempurnaan dalam kisi kristal sehingga mampu menampung lebih banyak bahan aktif sehingga meningkatkan kapasitas pemuatan yang signifikan dan juga meminimalkan pengusiran bahan aktif. Secara umum terdapat dua mekanisme penetrasi NLC yakni jalur interseluler dan intrafolikuler yang diketahui mampu meningkatkan penetrasi zat aktif melalui kedua jalur tersebut (Krambeck *et al.*, 2021). Jalur interseluler meningkatkan penetrasi dengan menyebabkan efek oklusi. Sedangkan intrafolikuler meningkatkan penetrasi karena adanya kandungan sebum yang menyediakan lingkungan yang sempurna bagi NLC untuk melarutkan dan melepaskan zat aktif yang dienkapsulasi (Kaur *et al.*, 2020).

Tabel 2. Uji penetrasi sediaan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC)

No	Zat Aktif	Metode Pengujian	Nilai Fluks ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)		% Penetrasi		% Peningkatan Penetrasi	Daftar Pustaka
			Non NLC*	Sediaan NLC	Non NLC*	Sediaan NLC		
1	MHY908	Sel Difusi Franz	-	-	26,3	57,7	119,4	(Banna, 2018)
2	Glabridin	Sel Difusi Franz	461,16	515,68	-	-	11,82	(Zhang, 2017)
3	Deoxyarbutin	Sel Difusi Franz	-	-	42,49 $\pm$ 13,07	47,39 $\pm$ 10,59	11,53	(Tofani, 2016)
4	Ekstrak <i>Ficus deltoidea</i>	Sel Difusi Franz	0,33 $\times 10^{-1}$ $\pm$ 0,01	1,35 $\times 10^{-1}$ $\pm$ 0,04	-	-	309,1	(Ghani, 2021)
5	Asam kojat	Sel Difusi Franz	168,7	351,7	-	-	108,48	(Khezri, 2021)
6	Hidrokuinon	Sel Difusi Franz	-	-	0,126 $\pm$ 0,016	0,258 $\pm$ 0,003	104,76	(Wu, 2017)
7	Piceatannol (minyak biji markisa)	Sel Difusi Franz	-	-	18	45	150	(Krambeck, 2021)

Berdasarkan tabel tersebut diketahui bahwa yang memiliki persen peningkatan penetrasi paling besar adalah pada sediaan NLC yang mengandung ekstrak *Ficus deltoidea*. Pada NLC tersebut terjadi peningkatan persen penetrasi sampai dengan 309,10%, bila dilihat dari karakteristik sediaan NLC yang mengandung ekstrak *Ficus deltoidea* ini memiliki ukuran

partikel yang paling kecil yaitu 155,9 nm. Berdasarkan hal tersebut bisa dikatakan bahwa ukuran partikel dalam sediaan NLC mempengaruhi pada kemampuan penetrasinya. Dimana semakin kecil ukuran partikel NLC maka semakin banyak partikel yang mampu terpenetrasi ke dalam kulit bagian yang lebih dalam (Krambeck *et al.*, 2021).

Pengaruh Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Terhadap Efektivitas dari Agen Inhibitor Tirosinase Sebagai Anti Hiperpigmentasi

Berdasarkan **Tabel 3**, dapat disimpulkan bahwa formulasi sediaan NLC mampu meningkatkan efektivitas dari agen inhibitor tirosinase sebagai anti hiperpigmentasi yang ditandai dengan peningkatan nilai L, peningkatan % pengurangan melanin, penurunan nilai IC₅₀, dan peningkatan persentase penghambatan enzim tirosinase.

Nilai L (indeks luminositas kulit) merupakan derajat pigmentasi yang dihasilkan dari jumlah cahaya yang dipantulkan oleh kulit dan menggambarkan indeks pencerah kulit nilai L yang dihasilkan dapat bervariasi dari 0 (hitam), 40-45 (menunjukkan kulit gelap), dan 100% (putih) (Banna *et al.*, 2018; Krambeck *et al.*, 2021). Berdasarkan uji anti hiperpigmentasi sediaan yang dibuat menjadi sistem NLC dan dibandingkan dengan larutan biasa nilai L yang diperolehnya mengalami peningkatan. Hal tersebut menunjukkan bahwa efektivitas sebagai anti hiperpigmentasi nya meningkat, karena semakin tinggi nilai L menunjukkan bahwa kulit semakin putih atau cerah.

Melanin merupakan pigmen pemberi warna pada kulit yang diproduksi oleh melanosit. Jumlah melanin yang abnormal pada kulit menyebabkan hiperpigmentasi (Khezri *et al.*, 2021). Berdasarkan uji anti melanogenik sediaan yang dibuat menjadi sistem NLC memberikan peningkatan % pengurangan jumlah melanin pada kulit dibandingkan dengan sediaan larutan. Hal tersebut menunjukkan bahwa efektivitas sebagai anti hiperpigmentasi meningkat, karena semakin meningkatnya pengurangan melanin maka jumlah melanin yang tereduksi semakin tinggi.

Tabel 3. Uji anti hiperpigmentasi sediaan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC)

No	Zat Aktif	Metode Pengujian	Parameter	Hasil	Daftar Pustaka
1	MHY908	In Vivo menggunakan hewan tikus	Peningkatan nilai L (Skin Luimosity Index)	Larutan = 50,4 NLC = 61,4	(Banna, 2018)
2	Ekstrak <i>Ficus deltoidea</i>	RHPE tipe VI	Peningkatan % pengurangan melanin	Zat aktif murni = 40,35% NLC = 64,88%	(Ghani, 2021)
3	Asam kojat	Enzimatis	Penurunan Nilai IC ₅₀	Zat aktif murni = 18,3 ± 0,1 mg/ml NLC = 5,4 ± 0,1 mg/ml	(Khezri, 2021)
4	Hidrokuinon		Peningkatan % aktivitas penghambatan tirosinase	Larutan = 28,40% ± 1,12% NLC = 42,39% ± 0,63%	(Wu, 2017)
5	Picetannol (minyak biji markisa)			Zat aktif murni = 25% NLC = 30%	(Kramberck, 2021)
6	Trans Resveratrol (RSV)			Suspensi = 74,18 ± 25,10 NLC = 96,88 ± 12,72	(Fachinetti, 2018)

Nilai IC₅₀ merupakan nilai yang menunjukkan besarnya konsentrasi bahan uji yang dapat menginhibisi aktivitas tirosinase sebesar 50%. Semakin kecil nilai IC₅₀ yang diperoleh maka semakin besar efektivitas penghambatan aktivitas tirosinase (Aprilliani, 2018; Tiara Putri *et al.*, 2021). Berdasarkan uji anti hiperpigmentasi sediaan yang dibuat menjadi sistem NLC memiliki nilai IC₅₀ yang lebih kecil dibandingkan dengan nilai IC₅₀ zat aktif murni, hal tersebut menunjukkan bahwa efektivitas penghambatan tirosinase yang dimuat dalam sediaan NLC lebih besar dibandingkan zat aktif murni.

Aktivitas penghambatan enzim tirosinase diukur berdasarkan kemampuan tirosinase dalam mengkatalis L-tirosin menjadi DOPAkrom. Semakin besar % penghambatan berarti aktivitas semakin tinggi. Berdasarkan uji penghambatan enzim tirosinase sediaan yang dibuat menjadi sistem NLC menunjukkan peningkatan % aktivitas penghambatan enzim tirosinase

dibandingkan dengan sediaan konvensional, hal tersebut menunjukkan bahwa efektivitas sebagai anti hiperpigmentasi nya meningkat. Dimana semakin tinggi % aktivitas penghambatan enzim tirosinase maka efektivitas sediaan yang mengandung agen inhibitor tirosinase dalam mencegah pembentukan melanin semakin tinggi (Khezri *et al.*, 2021).

Berdasarkan kajian diatas diketahui bahwa pengembangan sediaan NLC yang mengandung agen inhibitor tirosinase terbukti dapat meningkatkan efektivitas anti hiperpigmentasi, hal ini dikarenakan sediaan NLC mampu meningkatkan penetrasi zat aktif. Sehingga zat aktif dapat terpenetrasi masuk ke dalam kulit bagian lebih dalam menuju stratum basal untuk mencapai sel melanosit untuk menghambat enzim tirosinase, serta jumlah zat aktif yang terpenetrasi lebih banyak dibandingkan sediaan non NLC (zat aktif murni atau sediaan konvensional) (Banna *et al.*, 2018).

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi literatur menunjukkan bahwa sediaan NLC sudah banyak dikembangkan untuk agen inhibitor tirosinase seperti asam kojat, deoxyarbutin, ekstrak *Ficus deltoidea*, glabridin, hidrokuinon, MHY908, piceatannol, dan trans-resveratrol. Dengan kesimpulan hasil kajian sebagai berikut:

1. Metode yang paling banyak digunakan untuk mengembangkan NLC yang mengandung agen inhibitor tirosinase adalah metode kombinasi *high shear homogenization* dan ultrasonikasi. Sediaan NLC diformulasikan menggunakan lipid padat dan lipid cair yang mampu melarutkan zat aktif dengan baik, serta dengan penambahan surfaktan yang umumnya menggunakan surfaktan non ionik.
2. Pengembangan sistem NLC mampu meningkatkan penetrasi agen inhibitor tirosinase dilihat dari peningkatan nilai fluks atau persen terpenetrasi sebesar 11,53-309,10%. Hasil uji menunjukkan bahwa ukuran partikel NLC mempengaruhi pada peningkatan penetrasi zat aktif. Peningkatan penetrasi tertinggi ditunjukan oleh NLC yang memiliki ukuran partikel paling kecil.
3. Pengembangan sistem NLC terbukti dapat meningkatkan efektivitas agen inhibitor tirosinase sebagai anti hiperpigmentasi yang ditandai dengan peningkatan nilai L, peningkatan % pengurangan melanin, penurunan nilai IC₅₀, dan peningkatan % aktivitas penghambatan enzim tirosinase dibandingkan zat aktif murni atau sediaan konvensional.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada kedua pembimbing yaitu Ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si. selaku pembimbing utama dan Ibu apt. Hanifa Rahma, M.Si. selaku pembimbing serta yang sudah memberikan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis selama pelaksanaan dan penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Kotler P. Manajemen Pemasaran [Internet]. Jakarta: Indeks; 2005. Available from: hAbd, E., Yousef, S. A., Pastore, M. N., Telaprolu, K., Mohammed, Y. H., Namjoshi, S., Grice, J. E., & Roberts, M. S. (2016). Skin models for the testing of transdermal drugs. *Clin. Pharmacol: Adv. Appl.*, 8, 163–176. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S64788>
- [2] Ajiboye, A. L., Nandi, U., Galli, M., & Trivedi, V. (2021). Olanzapine loaded nanostructured lipid carriers via high shear homogenization and ultrasonication. *Sci. Pharm.*, 89(2). <https://doi.org/10.3390/scipharm89020025>
- [3] Al-Amin, M., Cao, J., Naeem, M., Banna, H., Kim, M. S., Jung, Y., Chung, H. Y., Moon, H. R., & Yoo, J. W. (2016). Increased therapeutic efficacy of a newly synthesized tyrosinase inhibitor by solid lipid nanoparticles in the topical treatment of hyperpigmentation. *Drug Des. Devel. Ther.*, 10, 3947–3957. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S123759>
- [4] Annisa, R., Esti, H., dan Melani, D. (2016). Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carriers (NLC) Meloxicam dengan Lipid Monostearin dan Miglyol 808 Menggunakan Metode Emulsifikasi. *J.Trop.Pharm.Chem*, Vol. 3(3).

- [5] Aprilliani, A. (2018). Uji inhibisi aktivitas enzim tirosinase beberapa jenis tumbuhan anggota suku Zingiberaceae. *JIF.*, 14(1), 46–57. <https://doi.org/10.20885/jif.vol14.iss1.art05>
- [6] Banna, H., Hasan, N., Lee, J., Kim, J., Cao, J., Lee, E. H., Moon, H. R., Chung, H. Y., & Yoo, J. W. (2018). In vitro and in vivo evaluation of MHY908-loaded nanostructured lipid carriers for the topical treatment of hyperpigmentation. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.*, 48(October), 457–465. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.10.032>
- [7] Bolzinger, M. A., Briançon, S., Pelletier, J., & Chevalier, Y. (2012). Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 17(3), 156–165. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2012.02.001>
- [8] Brito Raj, S., Chandrasekhar, K. B., & Reddy, K. B. (2019). Formulation, in-vitro and in-vivo pharmacokinetic evaluation of simvastatin nanostructured lipid carrier loaded transdermal drug delivery system. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-019-0008-7>
- [9] Cheow, W. S., & Hadinoto, K. (2011). Factors affecting drug encapsulation and stability of lipid-polymer hybrid nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 85(2), 214–220. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.02.033>
- [10] Costa, J. A. V., Moro, G. M. B., De Moraes Vaz Batista Filgueira, D., Corsini, E., & Bertolin, T. E. (2017). The Potential of Spirulina and Its Bioactive Metabolites as Ingested Agents for Skin Care. *Industrial Biotechnology*, 13(5), 244–252. <https://doi.org/10.1089/ind.2017.0010>
- [11] Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., & Mozafari, M. R. (2018). Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*, 10(2), 1–17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>
- [12] Dembitsky, V. M. (2008). Natural Surfactants in Cosmetics: From Ancient times to present day. *Inf-Int News Fats, Oils Relat Mater*, 19, 577-80.
- [13] Djajadisastra, J., Dzuhro, Z. S., & Sutriyo, S. (2014). Pengaruh Natrium Hialuronat terhadap Penetrasi Kofein Sebagai Antiselulit dalam Sediaan Hidrogel, Hidroalkoholik Gel, dan Emulsi Gel. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(1), 46–63. <https://doi.org/10.7454/psr.v1i1.3298>
- [14] Duong, V. A., Nguyen, T. T. L., & Maeng, H. J. (2020). Preparation of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for drug delivery and the effects of preparation parameters of solvent injection method. *Molecules*, 25(20), 1–36. <https://doi.org/10.3390/molecules25204781>
- [15] Ebtavanny, T. G., Soeratri, W., & Rosita, N. (2018). Effect Of Lipid Composition On Nanostructured Lipid Carrier (NLC) On Ubiquinone Effectiveness As An Anti- Aging Cosmetics. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 8(3), 144 – 152.
- [16] Eldridge, D. (2009). Production Techniques. In *ASTM Manual on Zirconium and Hafnium*. <https://doi.org/10.1520/stp28002s>
- [17] Fachinetti, N., Rigon, R. B., Eloy, J. O., Sato, M. R., dos Santos, K. C., & Chorilli, M. (2018). Comparative Study of Glyceryl Behenate or Polyoxyethylene 40 Stearate-Based Lipid Carriers for Trans-Resveratrol Delivery: Development, Characterization and Evaluation of the In Vitro Tyrosinase Inhibition. *AAPS PharmSciTech*, 19(3), 1401–1409. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-0961-z>
- [18] Ghadiri, M., Fatemi, S., Vatanara, A., Doroud, D., Najafabadi, A. R., Darabi, M., & Rahimi, A. A. (2012). Loading hydrophilic drug in solid lipid media as nanoparticles: Statistical modeling of entrapment efficiency and particle size. *International Journal of Pharmaceutics*, 424(1–2), 128–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.037>
- [19] Ghani, S. M. A., Roslan, N. Z. I., Muda, R., & Abdul-Aziz, A. (2021). Encapsulation of Ficus deltoidea Extract in Nanostructured Lipid Carrier for Anti-melanogenic Activity. *BioNanoScience*, 11(1), 8–20. <https://doi.org/10.1007/s12668-020-00786-2>
- [20] Ghasemiyeh, P., & Mohammadi-Samani, S. (2018). Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: Applications, advantages and

- disadvantages. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 13(4), 288–303. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.235156>
- [21] Hindun, S., Rusdiana, T., Abdasah, M., & Hindritiani, R. (2017). Potency of Lemon Peel(*Citrus aurantifolia*) waste as tirosinase inhibitor. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 4(2), 64.
- [22] Kaur, I. P., Sharma, G., Singh, M., Ramzan, M., Singh, J., Sandhu, S. K., & Gulati, J. S. (2020). Solid lipid nanoparticles in dermaceuticals. In *Nanomaterials for Clinical Applications*. INC. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816705-2.00001-1>
- [23] Khezri, K., Saeedi, M., Morteza-Semnani, K., Akbari, J., & Hedayatizadeh-Omran, A. (2021). A promising and effective platform for delivering hydrophilic depigmenting agents in the treatment of cutaneous hyperpigmentation: kojic acid nanostructured lipid carrier. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 49(1), 38–47. <https://doi.org/10.1080/21691401.2020.1865993>
- [24] Krambeck, K., Silva, V., Silva, R., Fernandes, C., Cagide, F., Borges, F., Santos, D., Otero-Espinar, F., Lobo, J. M. S., & Amaral, M. H. (2021). Design and characterization of Nanostructured lipid carriers (NLC) and Nanostructured lipid carrier-based hydrogels containing *Passiflora edulis* seeds oil. *International Journal of Pharmaceutics*, 600(March). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120444>
- [25] Lukic, M., Pantelic, I., & Savic, S. (2016). An overview of novel surfactants for formulation of cosmetics with certain emphasis on acidic active substances. *Tenside, Surfactants, Detergents*, 53(1), 7–19. <https://doi.org/10.3139/113.110405>
- [26] Melyawati, Nilasari, H., Sirait, S.P., Rihatmadja, R., dan Soebaryo, R.W. (2014). Korelasi Klinikopatologis Pada Kelainan Kulit Hiperpigmentasi. *Perdoski, Vol. 4 No.4*, 170-176
- [27] Minerva, Prima. (2018). Hiperpigmentasi Kulit. *INA-Rxiv Papers*.
- [28] Müller, R. H., Petersen, R. D., Hommoss, A., & Pardeike, J. (2007). Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(6), 522–530. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.04.012>
- [29] Patel, D., Dasgupta, S., Dey, S., Roja Ramani, Y., Ray, S., & Mazumder, B. (2012). Nanostructured lipid carriers (NLC)-based gel for the topical delivery of aceclofenac: Preparation, characterization, and in vivo evaluation. *Scientia Pharmaceutica*, 80(3), 749–764. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1202-12>
- [30] Pradiningsih, A., Nopitasari, B. L., Wardani, A. K., Rahmawati, C., & Darwati, E. (2022). Identifikasi Senyawa Hidrokuinon Dan Merkuri Pada Sediaan Whitening Body Lotion Yang Beredar Di Klinik Kecantikan. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 3(1), 34. <https://doi.org/10.31764/lf.v3i1.7023>
- [31] Rahmwan, T. Gusta, Rosita Noorma. T.E. (2012). Characterization Of Solid Lipid Nanoparticle P-Methoxy Cinnamic Acid (PMCA) Formulated With Different Lipid Component Staeric Acid and Cety Alcohol. *Pharma Scientia*, 1(1), 22-29.
- [32] Riskiana, N., Sundaryono, A., & Nurhamidah. (2021). Studi Literature Etnofarmasi , Uji Toksisitas Akut *Hydnopytum* sp . pada Histologi Hati Mencit dan. *Bencoolen Journal Of Pharmacy (BJP)*, 1(1), 1–10.
- [33] Seo, J. E., Kim, S., & Kim, B. H. (2017). In vitro skin absorption tests of three types of parabens using a Franz diffusion cell. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 27(3), 320–325. <https://doi.org/10.1038/jes.2016.33>
- [34] Suryani, A. (2020). Faktor-Faktor yang Memengaruhi Pigmentasi Manusia. *CDK Journal*, 47(9), 682–685.
- [35] Tiara Putri, L., Syukri, Y., & Werdyani, S. (2021). Aplikasi Gold Nanopartikel dengan Bahan Alam sebagai Kosmetik Pemutih Wajah: Tinjauan Sistematis. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(2), 116. <https://doi.org/10.25077/jsfk.8.2.116-127.2021>
- [36] Tofani, R. P., Sumirtapura, Y. C., & Darijanto, S. T. (2016). Formulation, characterisation, and in vitro skin diffusion of nanostructured lipid carriers for deoxyarbutin compared to a nanoemulsion and conventional cream. *Scientia Pharmaceutica*, 84(4), 634–645. <https://doi.org/10.3390/scipharm84040634>

- [37] Tripathy, S., Kesharwani, R., Patel, D. K., & Nair, S. K. (2013). Nanostructured Lipid Carrier (Nlc) a Modern Approach for Topical Delivery: a Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(3, 921–938), 1–19. www.wjpps.com
- [38] Witt, K., & Bucks, D. (2003). Skin Preparation and Drug Release to Optimize Dermatological Formulations. *Pharmaceutical Technology*, 2003(3), 22–27.
- [39] Wu, P. S., Lin, C. H., Kuo, Y. C., & Lin, C. C. (2017). Formulation and Characterization of Hydroquinone Nanostructured Lipid Carriers by Homogenization Emulsification Method. *Journal of Nanomaterials*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3282693>
- [40] Zhang, C., Luo, S., Zhang, Z., Niu, Y., & Zhang, W. (2017). Evaluation of Glabridin loaded nanostructure lipid carriers. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 71, 338–343. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2016.11.010>