

Formulasi, Karakterisasi dan Uji Penetrasi *In Vitro* Resveratrol Solid Lipid Nanopartikel dalam Krim Topikal

(Formulation, Characterization and *In Vitro* Penetration Study of Resveratrol Solid Lipid Nanoparticles in Topical Cream)

FAUZIAH MAPPAMASING¹, EFFIONORA ANWAR², ABDUL MUN'IM²

¹Jurusan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia,
Depok, Jawa Barat, 16424, Indonesia.

²Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat, 16424, Indonesia.

Diterima 20 Maret 2015, Disetujui 26 Juli 2015

Abstrak: Pada lapisan kulit terdapat komponen yang merupakan target pengrusakan akibat stres oksidatif, yaitu lemak, DNA dan protein. Stres oksidatif pada kulit ini dapat dicegah dengan penggunaan antioksidan secara topikal. Resveratrol merupakan antioksidan polifenol yang utamanya berasal dari minyak biji anggur, memiliki aktivitas antioksidan yang dapat digunakan untuk mencegah terjadinya stres oksidatif pada kulit. Tujuan penelitian ini adalah untuk memformulasi *solid lipid nanoparticle* (SLN) resveratrol dan mengevaluasi kemampuan SLN resveratrol sebagai nanovesikel untuk berpenetrasi melalui kulit. Pada penelitian ini, SLN dibuat dengan metode emulsifikasi pelarut. Selanjutnya dilakukan karakterisasi SLN, mencakup ukuran partikel, zeta potensial, indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan resveratrol, morfologi SLN dan uji difusi. SLN Resveratrol dengan gliseril monostearat 0,5% menunjukkan morfologi sferis dengan rata-rata ukuran partikel $334,4 \pm 8,95$ nm, rata-rata indeks polidispersitas $0,289 \pm 0,062$, rata-rata efisiensi penjerapan $48,706 \pm 1,319\%$, dan rata-rata zeta potential $-27,53 \pm 0,802$ mV. Studi penetrasi *in vitro* pada krim SLN resveratrol 10% menghasilkan fluks $6,64 \pm 0,19$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ sementara fluks krim resveratrol $6,09 \pm 0,84$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$.

Kata kunci: *Solid lipid nanoparticles* (SLNs); emulsifikasi pelarut, gliseril monostearat, resveratrol, antioksidan topikal.

Abstract: There are many target sites in the skin layer that will be damage as the cause of oxidative stress, including lipids, DNA and proteins. Oxidative damage of skin can be prevented by using topical antioxidant. Resveratrol is a polyphenol antioxidant from grape seed oil, shows a potent antioxidant activity that could be beneficial in skin protection from oxidative stress. The objective of this research was to develop solid lipid nanoparticles (SLNs) of resveratrol and to evaluate the potential of SLNs as nanovesicle to penetrate through the skin layer. The SLN of resveratrol was prepared by solvent emulsification method. The developed SLN resveratrol were characterized for particle size, polydispersity index, entrapment efficiency and morphology. Resveratrol loaded SLN with glyceryl monostearate 0.5% displayed spherical morphology with particle size of 334.4 ± 8.95 nm, polydispersity index of 0.289 ± 0.062 , entrapment efficiency of $48.706 \pm 1.319\%$ and zeta potential of -27.53 ± 0.802 mV. *In vitro* permeation studies of cream enriched with SLN resveratrol 10% showed fluks 6.64 ± 0.19 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$ while fluks of cream enriched with resveratrol alone was 6.09 ± 0.84 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$.

Keywords: Solid lipid nanoparticles (SLNs), solvent emulsification, glyceryl monostearate, resveratrol, topical antioxidant.

* Penulis korespondensi, Hp. 08174826932
e-mail: fmappamasing@yahoo.com

PENDAHULUAN

PAPARAN sinar matahari pada kulit mengakibatkan radiasi UV berpenetrasi ke dalam kulit, berinteraksi dan memberikan energinya sehingga dapat mengakibatkan kerusakan jaringan biologi⁽¹⁾. Kulit yang mengalami paparan sinar UV secara berulang mengakibatkan kolagen pada kulit mengalami degradasi dan mengubah jaringan konektif kulit⁽²⁾. Kerusakan kulit akibat paparan sinar matahari yaitu kulit terbakar, penggelapan kulit, terbentuk keriput, hingga kanker kulit⁽¹⁾.

Spesies oksigen reaktif (ROS) pada kulit yang terbentuk akibat paparan sinar matahari mengakibatkan kerusakan pada asam nukleat, lipid serta protein, termasuk kolagen kulit sehingga terbentuk kerutan^(3,4). Mekanisme utama proteksi terhadap ROS yaitu sistem antioksidan kulit, yang terbagi dalam dua kelompok besar, yaitu kelompok enzim (misalnya katalase dan peroksidase) dan kelompok antioksidan bobot molekul rendah⁽⁴⁾. Antioksidan bekerja memberikan elektron yang dimilikinya serta menetralkan ROS sehingga kerusakan kulit akibat ROS dapat dicegah⁽⁵⁾. Penggunaan antioksidan secara oral untuk mencegah stres oksidatif pada kulit menemui kendala terbatasnya jumlah zat aktif yang dapat sampai pada jaringan kulit. Oleh karena itu, pengembangan sediaan antioksidan topikal perlu dilakukan^(3,5).

Polifenol merupakan senyawa alami dari tumbuhan yang secara luas diteliti karena memiliki efek antioksidan yang dapat mencegah terjadinya kerusakan kulit akibat paparan sinar UV⁽⁶⁾. Salah satu senyawa polifenol yang memiliki aktivitas antioksidan yang cukup tinggi yaitu resveratrol. Resveratrol merupakan senyawa trihidroksi turunan stilben (3,4,5-trihidroksi stilben). Senyawa ini dapat ditemukan pada anggur, anggur merah, kacang tanah serta buah *berry*. Aktivitas trans-resveratrol dalam menangkap radikal bebas diketahui lebih baik dibanding aktivitas vitamin E dan C serta setara dengan aktivitas epikatekin dan kuersetin⁽⁷⁾.

Pada pengembangan formula untuk zat aktif antioksidan ditemukan kendala yang berhubungan

dengan stabilitas zat aktif. Oleh karena itu, untuk sediaan antioksidan topikal, perlu dirancang sebuah sistem penghantaran antioksidan topikal yang dapat secara efektif melindungi antioksidan dan juga mendukung mekanisme kerja antioksidan dalam mencegah fotooksidatif kulit⁽⁵⁾. Solid lipid nanopartikel (SLN) merupakan sistem penghantar obat koloidal yang sesuai untuk menghantarkan sediaan antioksidan topikal karena diketahui memiliki kemampuan untuk memproteksi senyawa yang labil (misalnya pada penelitian retinol, tokoferol dan koenzim Q10. Selain itu, SLN juga dapat mengontrol pelepasan zat aktif, dapat membentuk lapisan film pada kulit serta memiliki efek tabir surya⁽⁵⁾. Penelitian ini bertujuan untuk membuat dan mengkaraktirasi SLN resveratrol serta melakukan studi penetrasi SLN resveratrol.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Resveratrol standard (Sigma Aldrich), resveratrol (Acetar Bio-Tech Inc.), etanol, gliseril monostearat (GMS, Cithrol GMS 30 SE-PA-(SG), Croda Singapore Pte Ltd), lesitin (phospholipon 80H, Lipoid AG), diklormetan, tween 80, oktil metoksisinamat, minyak mineral, dimetikon (Basildon Chemical Company Limited), setil alkohol (Shadongtech), trietanolamin, propilen glikol, metil paraben, propil paraben, gom xantan (VersaGumTM80, Cargill Bioengineering, Zibo Co.Ltd), metanol, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (Sigma Aldrich).

Alat. Homogenizer, dynamic light scattering Zetasizer ZS Malvern, differential scanning calorimetry (DSC)-60 Shimadzu, transmission electron microscopy (TEM), pH meter (Eutech Instruments®), viskometer Brookfield, sel difusi Franz, sentrifugator, spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U 2000, Jepang) dan mikroskop optik.

METODE. Pembuatan dan Karakterisasi SLN Resveratrol. Pembuatan SLN resveratrol diawali dengan pelarutan resveratrol dalam etanol, kemudian GMS dan lesitin dilarutkan dalam diklormetan. Kedua larutan kemudian dihomogenisasi 30.000 rpm selama

Tabel 1. Komposisi formula SLN resveratrol.

Formula	Resveratrol (%)	GMS (%)	Lecitin (%)	Tween 80 (%)	Aquademineralisata
SLN 0,5% GMS	1	0,5	1	3	Add 100 g
SLN 1% GMS	1	1	1	3	Add 100 g
SLN 1,5% GMS	1	1,5	1	3	Add 100 g
SLN 2% GMS	1	2	1	3	Add 100 g
SLN 2,5% GMS	1	2,5	1	3	Add 100 g

Keterangan: Add= ditambahkan hingga.

5 menit. Selanjutnya ke dalam campuran ditambahkan larutan tween 80 lalu dihomogenisasi 30.000 rpm selama 5 menit. Proses pembentukan SLN dilanjutkan dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* 3.000 rpm selama 5 jam. Formula SLN resveratrol dengan variasi komposisi GMS dapat dilihat pada Tabel 1.

Karakterisasi SLN resveratrol terdiri atas analisis ukuran partikel, analisis indeks polidispersitas, analisis zeta potensial, efisiensi penjerapan obat, analisis DSC dan analisis TEM⁽⁸⁾.

Penetapan efisiensi penjerapan obat dilakukan dengan cara sampel SLN ditimbang ke dalam tabung sentrifuga bermembran, kemudian ditambahkan etanol 0,5 mL. Sampel kemudian disentrifugasi selama 1 jam pada kecepatan 13.500 rpm. Supernatan kemudian diambil secara kuantitatif dan dihitung kadarnya menggunakan spektrofotometri. Nilai kadar yang diperoleh dari pengukuran spektrofotometri merupakan nilai kadar resveratrol bebas (Wf). Persentase efisiensi penjerapan (EP) ditentukan menggunakan persamaan sebagai berikut: EP (%) = $(W_i - W_f) / W_i \times 100$. Pada persamaan tersebut, W_i merupakan bobot resveratrol awal yang ditambahkan ke dalam formula. Pengukuran dilakukan triplo.

Studi Penetrasi/ Permeasi Kulit secara *In Vitro*.

Spesimen kulit tikus bagian abdomen dijepit di antara kompartemen donor dan reseptor dari sel Franz. Kompartemen reseptor diisi larutan dapar fosfat pH 7,4 yang diaduk secara berkesinambungan menggunakan pengaduk magnetik dan suhu termostat bak diatur pada 37 °C. Formula diletakkan pada kompartemen donor di atas lapisan kulit dan pada interval waktu 30 menit, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 dan 8 jam. Larutan dari kompartemen reseptor dicuplik (*sampling*). Setiap kali *sampling*, cairan pada kompartemen reseptor diganti sejumlah volume yang diambil. Sampel kemudian diencerkan lalu dilakukan pengukuran aktivitas antioksidan menggunakan DPPH sehingga dapat diketahui kadarnya.

Jumlah kumulatif resveratrol yang terpenetrasi per satuan luas area difusi dihitung menggunakan persamaan:

$$Q = \frac{C_n \cdot V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S}{A}$$

Q adalah jumlah kumulatif resveratrol yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), C_n adalah konsentrasi resveratrol ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pada *sampling* menit ke-n, V adalah volume sel difusi Franz, $\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ adalah jumlah konsentrasi resveratrol ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pada *sampling* pertama (menit ke-30) hingga sebelum menit ke- n, S adalah volume *sampling* dan A adalah luas area membran (cm^2).

Perhitungan fluks (kecepatan penetrasi tiap satuan waktu) obat menggunakan persamaan berdasarkan hukum Fick I : $J = M / (S \times t)$. J adalah fluks ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$), M adalah jumlah kumulatif resveratrol yang melalui membran (μg), S adalah luas area difusi (cm^2) dan t adalah waktu (jam). Selanjutnya dibuat grafik kumulatif resveratrol yang terpenetrasi (μg) per luas area difusi (cm^2) terhadap waktu (jam). Kemiringan kurva ini adalah nilai fluks.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan dan Karakterisasi SLN Resveratrol.

Trans-resveratrol merupakan senyawa antioksidan yang tidak stabil terhadap paparan sinar UV, namun bentuk serbuk trans-resveratrol bersifat stabil terhadap perbedaan kelembaban. Larutan trans-resveratrol tidak stabil dan akan mengalami reaksi isomerisasi pada saat terpapar UV menjadi bentuk isomer *cis* yang tidak stabil dan aktivitas biologi yang menurun⁽⁹⁾. Trans-resveratrol lebih stabil dan memiliki aktivitas biologi dibandingkan terhadap bentuk *cis*-resveratrol⁽⁷⁾. Sediaan krim merupakan sediaan semisolid yang memiliki komposisi air yang cukup besar. Dengan demikian, untuk membuat sediaan krim yang mengandung resveratrol, terlebih dahulu perlu dirancang suatu sistem penghantaran yang dapat melindungi trans-resveratrol.

Penelitian yang dilakukan oleh Shah *et al.* menunjukkan bentuk SLN tretinoin dapat meningkatkan fotostabilitas tretinoin⁽¹³⁾. Jun-Pil *et al.* juga melakukan penelitian terhadap trans-retinol, menunjukkan bahwa fotodegradasi trans-retinol dapat dihambat apabila dibuat dalam bentuk SLN trans-retinol⁽²⁰⁾.

Terdapat beberapa alternatif metode pembuatan SLN. Proses pembuatan SLN resveratrol diupayakan pemilihan metode yang tidak menggunakan panas, yaitu emulsifikasi pelarut. Pada metode ini, lemak padat sebagai fase terdispersi dilarutkan terlebih dahulu dalam pelarut organik, setelah itu didispersikan dalam fase *aqueous*. Pada metode ini jumlah lemak yang ditambahkan sangat mempengaruhi proses homogenisasi⁽¹⁰⁾. Oleh karena itu pada penelitian ini dilakukan variasi komposisi GMS untuk memperoleh formula optimal dengan karakteristik terbaik.

Untuk menstabilkan dan menghambat aglomerasi globul lemak terdispersi, ke dalam formula SLN perlu ditambahkan surfaktan. Penggunaan kombinasi surfaktan lebih efektif bekerja menstabilkan SLN bila dibandingkan penggunaan surfaktan tunggal⁽¹⁰⁾. Oleh karena itu, pada penelitian ini ditambahkan kombinasi dua surfaktan yaitu fosfatidilkolin dan tween 80 ke dalam formula SLN.

Resveratrol didispersikan didalam fase lemak GMS membentuk emulsi air dalam minyak (a/m), kemudian ditambahkan tween 80 untuk membentuk emulsi a/m/a dengan globul yang lebih kecil. Penelitian yang dilakukan oleh Attama *et al.*, menunjukkan bahwa SLN yang menggunakan tween 80 bila ditambahkan fosfatidilkolin menghasilkan ukuran diameter partikel yang lebih kecil dan peningkatan zeta potensial bila dibandingkan dengan SLN tanpa fosfatidilkolin⁽¹¹⁾.

SLN dibuat dalam berbagai kombinasi jumlah lemak padat GMS yaitu GMS 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, dan 2,5% b/b. Masing-masing formula selanjutnya dikarakterisasi untuk memperoleh formula SLN yang terbaik. Instrumen yang digunakan untuk analisis ukuran partikel menggunakan alat *dynamic light scattering zetasizer ZS Malvern*. Pada pengukuran diameter partikel dan indeks polidispersitas ini, dapat diketahui pengaruh antara jumlah lemak dalam formula SLN terhadap ukuran partikel serta indeks polidispersitasnya. Peningkatan jumlah lemak dalam formula SLN 5-10% pada banyak kasus menghasilkan ukuran partikel SLN yang besar dengan distribusi ukuran partikel yang besar⁽¹⁰⁾. Penelitian yang dilakukan oleh Lippacher *et al.*, menunjukkan bahwa komposisi lemak memberikan pengaruh terhadap ukuran dan juga indeks polidispersitas SLN. Semakin besar jumlah lemak dalam formula SLN, ukuran dan indeks polidispersitasnya semakin besar⁽¹²⁾. Demikian pula penelitian yang dilakukan oleh Shah *et al.*, diperoleh adanya peningkatan ukuran diameter partikel dan peningkatan indeks polidispersitas seiring dengan peningkatan jumlah GMS dengan jumlah surfaktan yang konstan⁽¹³⁾.

Dari hasil pengukuran diameter partikel SLN dan indeks polidispersitasnya, diketahui bahwa semakin besar jumlah GMS dalam formula SLN, maka diameter partikel dan indeks polidispersitasnya cenderung membesar. Hal ini dikarenakan bertambahnya komposisi lemak dan jumlah surfaktan yang tetap akan membentuk ukuran partikel yang lebih besar, karena luas permukaan yang dapat tertutupi oleh surfaktan tidak meningkat. Sementara itu, jumlah lemak yang bertambah mengakibatkan adanya permukaan lemak yang tidak dapat tertutupi oleh surfaktan sehingga lemak akan beraglomerasi dan menghasilkan ukuran partikel yang lebih besar⁽¹⁰⁾.

Pengukuran zeta potensial suatu koloid perlu dilakukan karena nilai zeta potensial memberikan informasi kestabilan suatu koloid saat penyimpanan. Zeta potensial menunjukkan muatan dari partikel koloid yang berhubungan dengan tolak-menolak elektrostatik antar partikel sehingga mencegah terjadinya agregasi partikel koloid. Suatu koloid dapat

dinyatakan cenderung stabil saat penyimpanan apabila nilai zeta potensialnya lebih besar dari +30 mV atau lebih kecil dari -30 mV⁽¹⁴⁾.

Salah satu faktor yang mempengaruhi inkorporasi zat aktif dalam SLN yaitu adanya fenomena gelasi. Fenomena gelasi merupakan fenomena perubahan viskositas SLN dari cair menjadi kental menyerupai gel. Pada beberapa kasus, fenomena ini bersifat ireversibel. Fenomena gelasi ini berhubungan dengan perubahan modifikasi kristal lemak. Modifikasi kristal lemak menjadi bentuk lempeng modifikasi β , mengakibatkan peningkatan luas permukaan partikel, sehingga surfaktan tidak mampu menutupi permukaan baru yang terbentuk dan terjadilah agregasi lemak. Pengukuran zeta potensial dapat memberikan gambaran adanya kecenderungan fenomena gelasi pada SLN. SLN yang memiliki nilai zeta potensial berada pada ± 15 mV akan memiliki kecenderungan terjadinya fenomena gelasi⁽¹⁰⁾.

Hasil analisis zeta potensial menunjukkan seluruh formula memiliki zeta potensial mendekati nilai -30 mV. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh formula memiliki kecenderungan stabil pada saat penyimpanan serta tidak ada formula yang memiliki kecenderungan terjadinya fenomena gelasi.

Seperti telah dijelaskan di atas, lesitin memberikan pengaruh memperbesar nilai zeta potensial SLN. Lesitin yang digunakan pada penelitian ini memiliki kadar fosfatidilkolin 70%. Hal ini mengakibatkan terjadinya variasi nilai zeta potensial formula walaupun komposisi lesitin yang ditambahkan pada seluruh formula sama yaitu 1%.

Obat yang dapat terinkorporasi dalam SLN bergantung pada rasio obat dan lemak serta kelarutannya. Secara garis besar, obat yang terinkorporasi dalam SLN dapat berada pada inti partikel, pada permukaan partikel ataupun terdispersi secara molekular pada matriks lemak. Posisi obat tersebut akan mempengaruhi pelepasan obat⁽¹⁵⁾.

Penelitian yang dilakukan oleh Qingzhi *et al.* menunjukkan semakin besar komposisi lemak padat dalam formula SLN, akan menghasilkan nilai efisiensi penjerapan yang semakin besar. Hal ini disebabkan peningkatan GMS akan memberikan lebih banyak tempat bagi zat aktif untuk terinkorporasi dalam SLN⁽¹⁶⁾. Demikian juga penelitian terhadap tretinoin yang dilakukan oleh Shah *et al.*, diketahui semakin besar komposisi lemak, maka efisiensi penjerapan obat juga semakin besar⁽¹³⁾.

Peningkatan rasio lipid terhadap obat dapat memberikan tempat yang lebih luas bagi obat untuk dapat terenkapsulasi dengan adanya penambahan surfaktan pada fase *aqueous*. Peningkatan tween 80 meningkatkan ketebalan lapisan hidrofilik pada

permukaan lemak padat sehingga semakin banyak obat yang dapat terdispersi padanya. Asam stearat merupakan *self-emulsifying lipid* sehingga dapat menyerap senyawa hidrofilik⁽¹⁷⁾.

Pada penelitian ini, terlihat nilai efisiensi penyerapan sebagian besar berada pada kisaran 40-50%. Perbedaan konsentrasi lemak pada tiap formula hanya berbeda 0,5-2%. Namun, dari hasil analisis dapat terlihat adanya kecenderungan peningkatan efisiensi penyerapan pada peningkatan konsentrasi lemak.

Pada proses pembuatan SLN, lemak padat yang digunakan mungkin mengalami modifikasi. Modifikasi lemak akan berpengaruh secara langsung pada penyerapan obat dan pelepasan obat. Oleh karena itu, modifikasi lemak perlu dievaluasi⁽¹⁰⁾. Hasil analisis DSC resveratrol menunjukkan resveratrol mulai meleleh pada 266,87 °C dan berakhir pada 271,80 °C, puncaknya pada 269,04 °C. Nilai entalpi -259,23 J/g menunjukkan reaksi endoterm. Hasil analisis DSC GSM menunjukkan GSM mulai meleleh pada 68,52 °C dan berakhir pada 75,61 °C, puncaknya pada 72,70 °C. Entalpi -131,37 J/g menunjukkan reaksi endoterm.

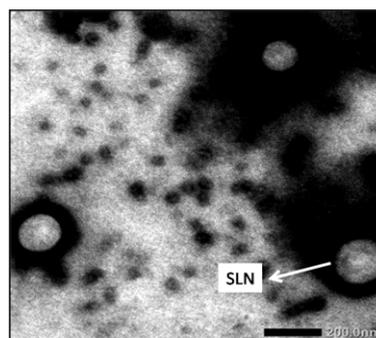
Pada pembuatan SLN, lemak padat dapat mengalami fenomena yang memperlihatkan tidak terbentuknya kristal padat lemak walaupun suhu sudah berada di bawah titik leleh. Fenomena ini dapat mengganggu pada pembentukan SLN, karena bentuk lemak padat tidak dapat diperoleh⁽¹⁰⁾. Dari analisis DSC, SLN terlihat mulai meleleh pada 118,53 °C, bila dibandingkan dengan bahan baku GMS yang mulai meleleh pada suhu 68,52 °C. Dari data ini dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi modifikasi lemak padat GMS yang mengakibatkan lemak padat tidak

berbentuk padat pada suhu dibawah titik lelehnya. Hasil analisis DSC dapat dilihat pada Tabel 2.

Hasil analisis TEM menunjukkan partikel SLN resveratrol berbentuk sferis dengan ukuran partikel berkisaran 200 nm. Hasil analisis TEM dapat dilihat pada Gambar 1.

Dari keseluruhan hasil karakterisasi formula SLN, maka formula SLN dengan komposisi GMS 0,5% merupakan pilihan terbaik dengan rata-rata ukuran partikel $334,4 \pm 8,95$ nm, indeks polidispersitas $0,289 \pm 0,062$, rata-rata efisiensi penyerapan $48,706 \pm 1,319\%$ serta rata-rata zeta potensial $-27,53 \pm 0,802$ mV. Hasil karakterisasi SLN resveratrol dapat dilihat pada Tabel 3.

Studi Penetrasi secara *In Vitro*. Resveratrol memiliki nilai log P berkisar 3, oleh karenanya resveratrol akan lebih berpartisipasi ke dalam fase lemak nanopartikel⁽⁸⁾. Molekul yang memiliki nilai log P berkisaran 1-3 memiliki kelarutan yang cukup untuk berdifusi pada domain lemak *stratum corneum* serta tetap memiliki sifat hidrofilik yang mampu berpartisipasi menuju jaringan viabel epidermis⁽¹⁸⁾. Dari studi



Gambar 1. Hasil analisis TEM morfologi SLN resveratrol.

Tabel 2. Hasil analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) SLN resveratrol.

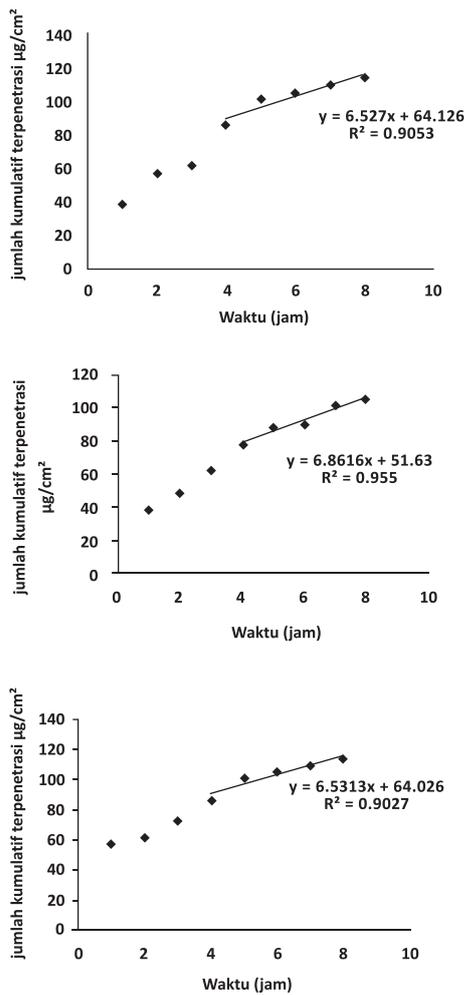
Sampel	Onset (°C)	Titik leleh (°C)	Entalpi (J/g)
Resveratrol	266,87	269,04	-259,23
GMS	68,52	72,7	-131,37
Campuran fisik resveratrol-GMS	380,39	376,58	-74,16
SLN	118,53	125,11	-777,49

Tabel 3. Hasil karakterisasi formula SLN resveratrol.

Formula	Rata-rata ukuran partikel (nm)	Rata-rata indeks polidispersitas	Rata-rata efisiensi penyerapan (%)	Rata-rata zeta potensial (mV)
GMS 0,5%	$334,4 \pm 8,95$	$0,289 \pm 0,062$	$48,706 \pm 1,319$	$-27,53 \pm 0,802$
GMS 1%	$425,7 \pm 4,752$	$0,387 \pm 0,002$	$44,336 \pm 4,800$	$-26,5 \pm 1,212$
GMS 1,5%	$804,3 \pm 72,59$	$0,698 \pm 0,074$	$50,543 \pm 4,601$	$-27 \pm 2,251$
GMS 2%	$734,0 \pm 8,960$	$0,401 \pm 0,011$	$47,506 \pm 6,510$	$-27,7 \pm 2,6$
GMS 2,5%	$590,7 \pm 93,074$	$0,561 \pm 0,068$	$55,493 \pm 18,959$	$-28 \pm 0,655$

Tabel 4. Jumlah kumulatif terpenetrasi krim resveratrol dan krim SLN resveratrol 10%.

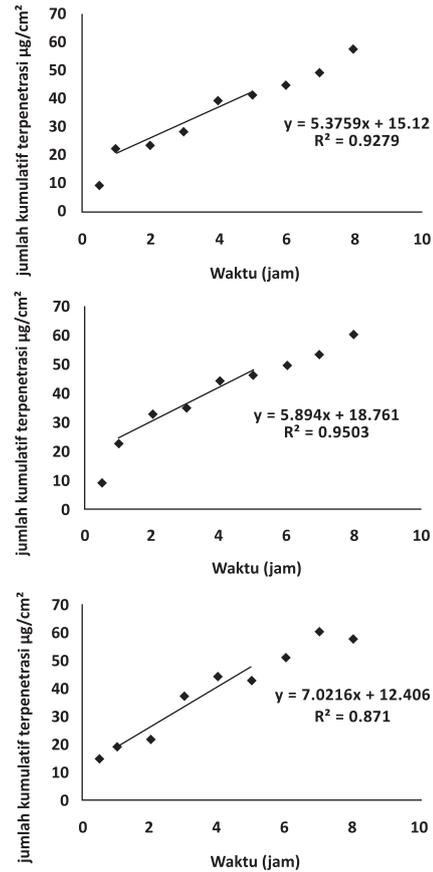
Formula	Nilai fluks (µg/cm ² /jam)	Rata-rata fluks (µg/cm ² /jam)
Krim resveratrol	5,375	6,09 ± 0,84
	5,894	
	7,021	
Krim SLN resveratrol 10%	6,861	6,64 ± 0,19
	6,527	
	6,531	



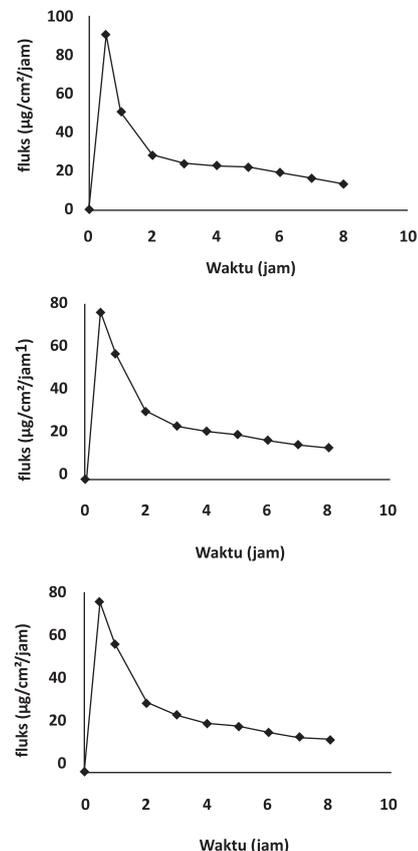
Gambar 2. Kurva jumlah kumulatif terpenetrasi krim SLN resveratrol 10%.

penetrasi *in vitro* krim resveratrol, diperoleh nilai fluks 6,09 ± 0,84 µg/cm²/jam.

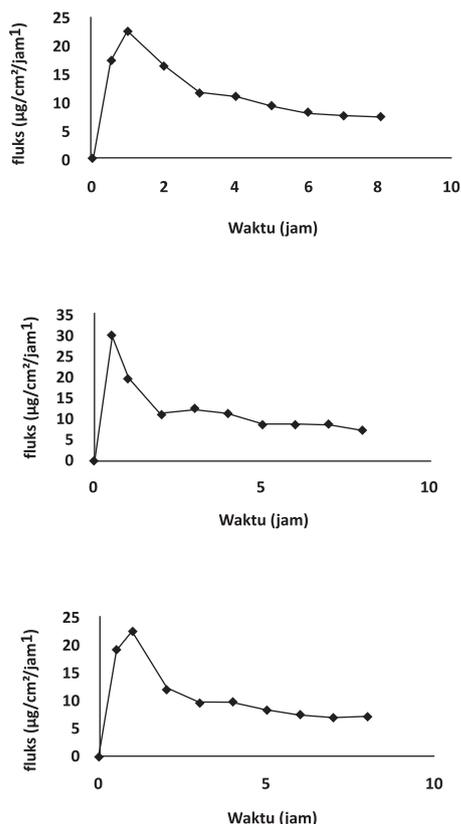
Bentuk SLN akan meningkatkan jumlah obat pada kulit karena kemampuan SLN dalam membentuk lapisan oklusif pada permukaan kulit. Pada saat SLN diaplikasikan di permukaan kulit, air yang terdapat pada sediaan akan menguap dan meninggalkan lapisan adhesif yang menutupi kulit, sehingga menurunkan *transepideral water loss* yang memfasilitasi obat untuk berpenetrasi ke lapisan terdalam kulit,



Gambar 3. Kurva jumlah kumulatif terpenetrasi krim resveratrol.



Gambar 3. Kurva jumlah kumulatif terpenetrasi krim resveratrol.



Gambar 5. Kurva fluks terhadap waktu pada krim resveratrol.

mengurangi kerapatan korneosit dan memperluas *gap* interkorneosit. Efek oklusif ini berhubungan dengan ukuran SLN. Ukuran nanopartikel akan memberikan efek oklusif 15 kali lipat dibanding mikropartikel. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wissing *et. al.* diketahui bahwa ukuran nanopartikel yang sesuai untuk pembentukan lapisan oklusif pada kulit yaitu berada dibawah 400 nm^(16,19).

SLN resveratrol yang diperoleh dari penelitian ini memiliki ukuran 334,4 nm. Dengan ukuran tersebut, lapisan oklusif dapat terbentuk setelah diaplikasikan pada kulit. Nilai fluks krim SLN resveratrol 10% yang diperoleh dari studi penetrasi *in vitro* yaitu 6,64±0,19. Terjadi sedikit peningkatan nilai fluks bila dibandingkan antara krim SLN dengan krim resveratrol. Hasil studi penetrasi *in vitro* dapat dilihat pada Tabel 4, Gambar 2, Gambar 3, Gambar 4 dan Gambar 5.

SIMPULAN

Formula SLN resveratrol yang menunjukkan karakteristik terbaik yaitu formula SLN resveratrol dengan konsentrasi gliseril monostearat 0,5%. Karakter formula SLN resveratrol dengan gliseril monostearat 0,5% yaitu: rata-rata ukuran partikel 334,4±8,95 nm, indeks polidispersitas 0,289±0,062,

rata-rata efisiensi penjerapan 48,706±1,319% serta rata-rata zeta potensial -27,53±0,802 mV. Selanjutnya SLN yang telah dibuat dimasukkan dalam formula krim untuk dilakukan uji penetrasi. Hasil uji penetrasi menunjukkan rata-rata nilai fluks krim resveratrol yaitu 6,09 ±0,84 µg/cm²/jam. Adapun rata-rata nilai fluks krim SLN Resveratro 10% yaitu 6,64±0,19 µg/cm²/jam. Dengan demikian SLN resveratrol dapat berpenetrasi melewati *barrier stratum corneum*.

SARAN

Perlu dilakukan uji aktivitas antioksidan krim SLN resveratrol secara *in vivo* sehingga dapat dipastikan bahwa bentuk SLN mampu mempertahankan kapasitas antioksidan resveratrol hingga berpenetrasi melalui *stratum corneum* dan menargetkan zat aktif pada kulit.

DAFTAR PUSTAKA

- Butler H. Poucher's perfumes, cosmetics and soaps. 10th ed. Kluwer Academic Publisher: 393, 467-503.
- Huang CK, Miller TA. The truth about over-the-counter topical anti-aging products: a comprehensive review. *Aesthetic Surgery Journal*. 2007. 27:402-12.
- Pinnell SR, Durham MD, Carolina N. Cutaneous photodamage, oxidative stress and topical antioxidant protection. *American Academy of Dermatology*. 2003. 48:1-19.
- Kohen R. Skin antioxidants: their role in aging and in oxidative stress. *New approaches for their evaluation*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2003. 53:181-92.
- Kaur IP, Meenakshi K, Rumjhum A. Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing. *Ageing Research Review*. 2007. 6: 271-88.
- Lupo MP. Antioxidant and vitamin in cosmetics. *Clinics in Dermatology*. 2001. 19:467-73.
- Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioksidan skin care formulation. *Journal Cosmetic Dermatology*. 2007. 7:2-7.
- Gokce EH, Korkmaz E, Dellera E, Sandri G, Bonferoni MC, Ozer O. Resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles versus nanostructured lipid carriers: evaluation of antioksidan potential for dermal applications. *International Journal of Nanomedicine*. 2012. 7: 1841-50.
- Jensen JS, Wertz CF, O'neill VA. Preformulation stability of trans-resveratrol and trans-resveratrol glucoside (piceid). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2010. 58: 1685-90.
- Mehnert W, Mader K. Solid lipid nanoparticles production, characterization and application. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001. 47:165-96.
- Attama AA, Schicke BC, Paepenmüller T, Goymann

- CCM. Solid lipid nanodispersions containing mixed lipid core and polar heterolipid: characterization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007. 67:48-57.
12. Lippacher A, Müller RH, Mäder K. Preparation of semisolid drug carriers for topical application based on solid lipid nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2001. 214:9-12.
 13. Shah KA, Date AA, Joshi MD, Patravale VB. Solid lipid nanoparticles (SLN) of tretinoin: Potential in topical delivery. *International Journal of Pharmaceutic*. 2007. 163–171.
 14. Mozafari MR. Nanocarrier technology: Frontiers of nanotherapy. Springer. 2006. 41-50.
 15. Wissing SA, Kayser O, Müller RH. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Advance Drug Delivery Review*. 2004. 56:1257-72.
 16. Qingzhi LI, Aihua Y, Houli L, Zhimei S, Jing C, Fengliang C, Guangxi Z. Development and evaluation of penciclovir-loaded solid lipid nanoparticles for topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009. 372:191-8.
 17. Ghadiri M, Fatemi S, Vatanara A, Doroud D, Najafabadi AR, Darabi M, Rahimi AA. Loading hydrophilic drug in solid lipid media as nanoparticles: Statistical modeling of entrapment efficiency and particle size. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012. 424: 128-37.
 18. Förster M, Bolzinger MA, Fessi H, Briançon S. Topical delivery of cosmetics and drugs. Molecular aspects of percutaneous absorption and delivery. *European Journal of Dermatology*. 2009. 19:309-23.
 19. Wissing SA, Lippacher A, Müller RH. Investigations on the occlusive properties of solid lipid nanoparticles (SLN). *Journal of Cosmetic Science*. 2001. 52:313-24
 20. Jun-Pil J, Soo-Jeong L, Jeong-sook P, Chong-kook K. Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006. 63:134-39.
 21. Molyneux P. Use of DPPH to estimate antioxidant activity. *Songklanakarin Journal Science Technology*. 2004. 26:211-9.