

BAB I**PENDAHULUAN****1.1.Latar Belakang**

Kuersetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) diklasifikasikan sebagai senyawa flavonoid, yang umum ditemukan dalam banyak buah dan sayuran yang dapat dimakan seperti bawang, apel, beri, dan anggur merah (Bose *et al.*, 2012). Kuersetin memiliki aktivitas antioksidan, anti inflamasi, anti obesitas, anti diabetes, anti aterosklerotik, anti hiperkolesterolemia, dan anti hipertensi (Anand David, Arulmoli dan Parasuraman, 2016). Kemampuan antioksidan kuersetin disebabkan oleh adanya gugus hidroksil fenolik yang dapat diakses oleh oksidator. Kuersetin memiliki aktivitas antioksidan yang kuat termasuk efeknya pada kadar ROS dan juga pada berbagai jalur transduksi sinyal seluler dan aktivitas enzim antioksidan (Vaiserman *et al.*, 2020). Pengaplikasian topikal kuersetin pada kulit telah terbukti ampuh menghambat kerusakan kulit oksidatif akibat induksi radiasi UVB (Casagrande *et al.*, 2006; González, Fernández-Lorente dan Gilaberte-Calzada, 2008). Oleh karena itu, kuersetin memiliki potensi besar dikembangkan menjadi sediaan topikal untuk *anti-aging*.

Dalam pengembangan sediaan topikal, kuersetin memiliki nilai koefisien partisi $1,82 \pm 0,32$ (Rothwell, Day dan Morgan, 2005) yang mendekati nilai koefisien partisi kulit (2-3). Namun dalam pengembangannya kuersetin memiliki beberapa kekurangan yakni aktivitas antioksidan yang tidak stabil di alam (Ramešová *et al.*, 2012) dan kelarutan dalam air yang buruk yakni kurang dari $0,5 \mu\text{g/ml}$ (Hatahet, Morille, Hommoss, Dorandeu, *et al.*, 2016). Selain itu, gugus hidroksil kuersetin menghambat kapasitas penetrasi kulitnya (Bonina *et al.*, 1996) dan dilaporkan sulit untuk menembus kulit (Saija *et al.*, 2003). Sehingga sistem penghantaran topikal dengan pendekatan berbasis nanoteknologi yang inovatif dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas kuersetin (Vaiserman *et al.*, 2020), salah satunya adalah *solid lipid nanoparticle* (SLN).

Solid lipid nanoparticle (SLN) adalah *nanocarrier* koloid dengan ukuran partikel dari 50 - 1.000 nm yang terdiri dari lipid padat yang terdispersi baik dalam air atau dalam larutan surfaktan (Mishra *et al.*, 2018; da Silva Santos, Badan Ribeiro dan Andrade Santana, 2019). Keunggulan sistem nanopartikel antara lain ukuran partikel yang kecil, luas permukaan besar

yang dapat meningkatkan permukaan kontak bahan aktif obat dengan korneosit sehingga dapat menembus lapisan dermal (Bose *et al.*, 2012). Basis lipid padat memberikan efisiensi drug loading tinggi (Mishra *et al.*, 2018) yang dapat meningkatkan stabilitas, waktu paruh diperpanjang, peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas (Date *et al.*, 2016; Kermanizadeh *et al.*, 2018).

Pengembangan SLN yang mengandung kuersetin menunjukkan bioavailabilitas yang meningkat secara signifikan dibandingkan dengan serbuk kuersetin murni (Vijayakumar *et al.*, 2017). Selain itu, kuersetin dengan sistem penghantaran nanopartikel juga telah terbukti dapat meningkatkan mekanisme pertahanan antioksidan pada model uji hewan coba (Vaiserman *et al.*, 2020). SLN adalah sistem penghantaran yang stabil dan menjanjikan untuk sediaan topikal karena sifat pelepasan terkontrol, oklusifitas, efek penyembunyian bau, peningkatan penetrasi konstituen aktif melalui kulit dengan meningkatkan hidrasi tanpa tanda-tanda iritasi kulit, kesederhanaan produksi, toksisitas rendah, dan stabilitas fisik yang baik (Salavkar, Tamanekar dan Athawale, 2011; Choubey *et al.*, 2017).

Tantangan penting untuk sediaan topikal SLN adalah aspek tolerabilitas kulit. Pencapaian distribusi ukuran partikel yang seragam, stabilitas fisik jangka panjang dan tolerabilitas kulit yang baik memerlukan pemilihan penstabil/surfaktan dengan konsentrasi yang sesuai (Keck *et al.*, 2014) untuk mengurangi tegangan antarmuka antara fase air dan permukaan hidrofobik pada inti lipid (Ebrahimi *et al.*, 2015). Surfaktan yang digunakan dalam sistem SLN adalah surfaktan nonionik karena sifatnya yang stabil, kompatibel dan non toksik, kemampuan menjaga pH yang sama dengan pH fisiologis dengan fungsi lain sebagai *solubilizer*, *wetting agents*, dan peningkatan permeabilitas (Mahale *et al.*, 2012). Jenis surfaktan nonionik yang sering digunakan dalam sistem SLN adalah polisorbit, poloxamer, dan Brij (Scioli Montoto, Muraca dan Ruiz, 2020). Penambahan surfaktan dapat meningkatkan kelarutan bahan aktif dalam matriks sehingga kuersetin yang terjebak semakin besar.

Konsentrasi surfaktan memiliki dampak yang besar pada distribusi ukuran partikel dan stabilitas lipid nanopartikel (Han *et al.*, 2008). Ukuran partikel SLN dapat mempengaruhi stabilitas sediaan. Sebuah studi dilakukan oleh Keck *et al.*, (2014) menyatakan bahwa peningkatan ukuran partikel SLN yang distabilkan dengan polisorbit pada konsentrasi rendah menjadikan permukaan partikel kurang tertutup oleh surfaktan dan kemungkinan interaksi partikel-partikel meningkat. Kemungkinan interaksi antar partikel ini akan menyebabkan sediaan pecah dan stabilitasnya menurun.

Polisorbat adalah salah satu surfaktan yang paling sering digunakan dan terbukti menunjukkan fungsi stabilisator yang baik dalam sistem SLN (Lim, Lee dan Kim, 2004). Salah satu surfaktan golongan polisorbat adalah polisorbat 80 atau Tween 80. Selain polisorbat, surfaktan poloxamer 188 juga banyak digunakan untuk sediaan SLN. Sebuah studi menunjukkan sistem SLN dengan surfaktan poloxamer 188 menghasilkan distribusi ukuran partikel yang kecil. Ukuran partikel dapat dipengaruhi oleh berat molekul dan tegangan permukaan dari suatu surfaktan. Semakin kecil berat molekul dan tegangan permukaan maka semakin kecil ukuran partikel yang dihasilkan pada pemberian energi berupa panas dan pengadukan (Mehnert dan Mäder, 2012; Patra, 2016).

Distribusi ukuran partikel yang kecil mencegah droplet yang dilingkupi poloxamer 188 untuk saling bergabung kembali sehingga sistem menjadi lebih stabil (Rosita, Jayanti dan Erawati, 2018). Hal ini diduga karena tingginya harga HLB membuat poloxamer 188 bekerja lebih baik pada fase air dan kemudian menurunkan tegangan permukaan sistem. Ukuran partikel yang kecil juga mendukung penjebakan bahan aktif dalam lipid. Semakin kecil ukuran partikel maka semakin luas permukaan sehingga obat yang terjebak semakin banyak (Rosita, A'yunin dan Esti, 2019). Efisiensi penjebakan yang besar dapat meningkatkan stabilitas jangka panjang dari obat (Garcês *et al.*, 2018). Stabilitas sistem kemudian dapat diukur dengan nilai zeta potensial sebagai parameter pada tahap awal pengembangan (Kovacevic *et al.*, 2011).

Surfaktan yang digunakan dalam produk topikal umumnya dapat ditoleransi dengan baik, namun surfaktan berisiko menjadi iritan dan menyebabkan dermatitis kontak (Mehling, Kleber dan Hensen, 2007). Penelitian terbaru memberikan pilihan alternatif surfaktan yang lebih aman yakni golongan *alkyl polyglucosides* (APG) (Keck *et al.*, 2014). Penelitian tersebut membandingkan surfaktan APG dengan jumlah rantai karbon berbeda. Surfaktan APG yang sangat efektif untuk semua sistem nanopartikel lipid adalah APG dengan rantai karbon paling pendek dengan berat molekul terendah. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Mehling *et al.*, (2007) menyatakan bahwa surfaktan APG nonionik menunjukkan respon iritasi paling rendah. Salah satu surfaktan APG nonionik yang dapat digunakan adalah Glucopon 600.

Mempertimbangkan aspek-aspek tersebut, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui terkait karakteristik, stabilitas, dan potensi iritabilitas dari sediaan solid lipid nanopartikel dengan lipid setil palmitat dan bahan aktif kuersetin dengan jenis surfaktan yang berbeda pada setiap formula.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh jenis surfaktan Glucopon 600, Tween 80, dan Poloxamer 188 terhadap karakteristik distribusi ukuran partikel, *Entrapment Efficiency* (%EE), dan zeta potensial Solid Lipid Nanopartikel (SLN) kuersetin dengan lipid setil palmitat?
2. Bagaimana pengaruh jenis surfaktan Glucopon 600, Tween 80, dan Poloxamer 188 terhadap stabilitas fisik Solid Lipid Nanopartikel (SLN) kuersetin dengan lipid setil palmitat?
3. Bagaimana pengaruh jenis surfaktan Glucopon 600, Tween 80, dan Poloxamer 188 terhadap iritabilitas Solid Lipid Nanopartikel (SLN) kuersetin dengan lipid setil palmitat?

1.3. Tujuan Penelitian

Menentukan pengaruh jenis surfaktan Glucopon 600, Tween 80, dan Poloxamer 188 terhadap karakteristik, stabilitas fisik, dan iritabilitas Solid Lipid Nanopartikel (SLN) kuersetin dengan lipid setil palmitat.

1.4. Manfaat Penelitian

Mengetahui hasil uji pengaruh jenis surfaktan Glucopon 600, tween 80, dan poloxamer 188 terhadap karakteristik, stabilitas fisik, dan iritabilitas Solid Lipid Nanopartikel (SLN) kuersetin dengan lipid setil palmitat, sebagai data yang bermanfaat di kemudian hari untuk menunjang sistem penghantaran kosmetik yang efektif dan stabil serta dapat dikembangkan lebih lanjut pada skala industri