

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

“*Aging*” merupakan penuaan kulit yang ditandai dengan timbulnya kerutan, munculnya spot pada kulit, serta mengendurnya kulit. “*Aging*” terbagi menjadi 2 jenis berdasarkan sumber penyebabnya, yakni *intrinsic aging* dan *extrinsic aging*. *Extrinsic aging* sendiri merupakan aging yang disebabkan oleh pengaruh dari lingkungan luar. Adapun 80% penyebab *extrinsic aging* adalah paparan sinar UV, atau yang dikenal dengan istilah *photoaging*. Baik sinar UVA (320 – 400 nm) maupun UVB (290 – 320 nm) mempengaruhi terjadinya proses *photoaging*.

Quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) merupakan flavonoid golongan flavonol yang banyak terkandung dalam tanaman. Struktur Quercetin terdiri dari 3 cincin siklik dan 5 gugus hidroksil (Lakhanpal *et al.*, 2007). Banyaknya jumlah serta posisi gugus hidroksil dan ikatan orbital π terkonjugasi membuat Quercetin memiliki aktivitas antioksidan yang tertinggi di antara flavonoid lainnya. Kapasitas antioksidan pada Quercetin berkaitan dengan beberapa struktur yang terdapat pada Quercetin, antara lain gugus orto-dihidroksil atau struktur katekol pada cincin B, adanya ikatan rangkap pada C nomor 2 dan 3, serta substitusi gugus hidroksil pada posisi 3 dan 5 (Bors *et al.*, 1990 dalam Ozgen *et al.*, 2016). Quercetin mampu melindungi keratinosit dari oksidator serta dapat bertindak sebagai *free radical scavenger*. Quercetin juga dapat mencegah deplesi antioksidan endogen (contoh: *glutathione*) dan mencegah peroksidasi lipid akibat paparan sinar UV (Hatahet *et al.*, 2016). Hal ini menyebabkan Quercetin bermanfaat untuk mengatasi *photoaging*.

Quercetin memiliki kelarutan dalam air yang rendah. Selain itu, Quercetin juga memiliki gugus hidroksil polar sehingga penetrasinya ke dalam kulit rendah (Hatahet *et al.*, 2016). Bentuk sediaan topikal menjadi pilihan yang menjanjikan untuk Quercetin, sebab formulasi topikal yang mengandung Quercetin terbukti mampu mencegah terjadinya kerusakan pada kulit yang disebabkan oleh oksidasi akibat adanya UVB (Casagrande *et al.*, 2006; González *et al.*, 2008). Oleh sebab itu, berbagai sistem penghantaran dikembangkan dalam menyusun formulasi sediaan topikal dari Quercetin untuk dapat memaksimalkan efektivitas Quercetin dan mengatasi permasalahan

hidrofilisitas serta permasalahan penterasi dari Quercetin, salah satunya dengan sistem pembawa nanopartikel. Bose and Michniak-Kohn (2013) telah melakukan penelitian untuk membandingkan karakteristik Quercetin pada beberapa sistem pembawa nanopartikel, yakni *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) dan *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC). SLN sering disebut sebagai generasi pertama dari sistem penghantaran lipid nanoparticles. SLN merupakan suatu sistem partikel koloidal yang diturunkan dari emulsi minyak air dengan mengganti lipid cair menjadi lipid yang padat pada suhu kamar (Shah *et al.*, 2015). Sedangkan Nanostructured Lipid Carriers (NLC) merupakan pengembangan dari SLN. Komposisi NLC terdiri atas campuran lipid padat dan sedikit lipid cair (Shah *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian tersebut, pelepasan Quercetin dari basis lipid pada formulasi NLC lebih tinggi dibandingkan dengan pelepasan Quercetin pada formulasi SLN (Bose & Michniak-Kohn, 2013). Selain itu, studi *in vitro* menyebutkan bahwa formulasi NLC memiliki stabilitas fisik yang lebih baik dibandingkan dengan formulasi SLN, sehingga formulasi NLC lebih menjanjikan saat digunakan sebagai sistem penghantaran Quercetin dalam sediaan topikal (Bose & Michniak-Kohn, 2013). Hal ini sejalan dengan tujuan pengembangan NLC untuk memperbaiki kekurangan dari sistem penghantaran SLN. Adanya campuran lipid padat dan cair pada NLC dapat menurunkan rigiditas dan membentuk matriks yang tidak sempurna, sehingga menghasilkan kemampuan *drug loading* yang lebih besar dan menghindarkan terjadinya *drug expulsion* (Chauhan *et al.*, 2020; Muller *et al.*, 2002).

Dengan hasil penelitian yang baik, formula NLC Quercetin dari penelitian Bose and Michniak-Kohn (2013) dijadikan formula acuan dalam penelitian ini. Mengacu dari penelitian tersebut, lipid padat yang digunakan adalah gliseril dibehenat dan lipid cair yang digunakan adalah asam oleat. Selain formula tersebut, dibuat dua formula dengan lipid padat yang berbeda untuk mengetahui efek perubahan lipid padat terhadap stabilitas dan karakteristik NLC Quercetin. Lipid padat yang dipilih berturut-turut adalah setil palmitat dan monostearin. Setil palmitat merupakan golongan ester yang terbentuk dari proses esterifikasi asam palmitat dan *palmitic alcohol* dan banyak digunakan sebagai emollient dalam kosmetik. Teeranachaideekul, *et al* (2007) telah melakukan penelitian terkait karakteristik NLC Coenzyme Q10 dengan lipid padat setil palmitat dan lipid cair miglyol. Mengacu dari penelitian tersebut, efek setil palmitat terkait dengan karakteristik NLC diuji dalam penelitian ini dengan menggunakan bahan aktif Coenzyme Q10 (Teeranachaideekul, Souto, *et al.*, 2007). Dengan prinsip yang sama, monostearin dipilih sebagai lipid padat dalam satu formula sistem NLC Quercetin. Han, *et al* (2008)

menggunakan monostearin dalam penelitiannya tentang efek surfaktan dalam sistem NLC. Dalam penelitian tersebut digunakan monostearin sebagai lipid padat dan miglyol sebagai lipid cair (Han *et al.*, 2008)

Dengan adanya 2 jenis lipid dalam formulasi NLC, maka perbandingan antara lipid padat dan lipid cair juga beragam. Bose, *et al* (2013) membuat formulasi NLC Quercetin dengan perbandingan lipid padat dan lipid cair 9:1 dalam penelitiannya. Han, *et al* (2008) meneliti pengaruh jenis surfaktan terhadap karakteristik sistem NLC dengan perbandingan lipid padat monostearin dan lipid cair miglyol adalah 6:4. Sementara dalam Teeranachaideekul, *et al* (2007), formula NLC dengan bahan aktif Coenzyme Q10 dibuat dengan beberapa jenis perbandingan antara lipid padat cetyl palmitate dan lipid cair miglyol, antara lain 9.5:0.5, 9:1, dan 8.5:1.5. Arifiani (2021) meneliti pengaruh penambahan PEO dalam sistem NLC Coenzyme Q10 dengan perbandingan lipid padat dan lipid cair 6:4. Sementara Shoviantari (2017) menggunakan lipid padat setil palmitat dan lipid cair minyak zaitun dengan perbandingan 5:2 dalam penelitiannya tentang NLC Coenzyme Q10. Mengacu pada penelitian-penelitian terdahulu, dalam penelitian ini akan digunakan perbandingan lipid padat dan lipid cair 5:2. Dengan perbandingan tersebut, diharapkan matriks NLC yang terbentuk tidak sempurna, sehingga efisiensi penjejakan semakin meningkat.

Penelitian ini berfokus pada pengaruh perbedaan lipid padat terhadap karakteristik dan stabilitas fisik sistem NLC dengan bahan aktif Quercetin. Setiap lipid padat memiliki karakteristik yang berbeda, termasuk rigiditasnya. Rigiditas suatu senyawa dalam hal ini adalah lipid padat, dipengaruhi oleh titik lebur dan indeks kristalinitasnya. Selanjutnya, rigiditas tersebut mempengaruhi stabilitas sistem NLC yang dibuat. Peningkatan titik lebur suatu bahan diketahui meningkatkan rigiditasnya (Miura *et al.*, 2001). Selain itu, tingginya indeks kristalinitas kan meningkatkan rigiditas (Menyhárd *et al.*, 2015). Baik gliseril dibehenat, setil palmitat, maupun monostearin memiliki titik lebur dan indeks kristalinitas yang berbeda. Oleh sebab itu, karakteristik dan stabilitas sistem NLC dengan ketiga lipid tersebut juga berbeda. Ketiga lipid padat tersebut telah digunakan sebagai penyusun NLC dan diketahui mampu menghasilkan NLC dengan karakteristik yang baik. Ruktanonchai, U., *et al* (2008) telah melakukan penelitian tentang efek kristalinitas dari setil palmitat terhadap karakteristik fisik sistem *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) dengan bahan aktif *gamma-oryzanol*. Berdasarkan penelitian menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan perhitungan yang telah dilakukan, sistem SLN dengan kandungan setil palmitat 10%, 9.5%, 8.5%, 7%, dan 5% memiliki indeks kristalinitas

berturut-turut sebesar 62.7%, 45.7%, 27.7%, 11.0%, dan 10.1% (Ruktanonchai *et al.*, 2008). Namun, indeks kristalinitas tersebut menurun ketika setil palmitat dicampur lipid cair dan membentuk sistem NLC. NLC dengan kandungan lipid setil palmitat sebanyak 14.45% dan Miglyol 812 sebanyak 0.75% memiliki indeks kristalinitas sebesar 70.66% (Junyaprasert *et al.*, 2009). Apabila konsentrasi setil palmitat dan Miglyol yang digunakan masing-masing 7.23% dan 0.38%, maka indeks kristalinitas yang diperoleh adalah 64.58%. Ketika konsentrasi setil palmitat diturunkan menjadi 6.84% dan 6.46% kemudian konsentrasi Miglyol ditingkatkan menjadi 0.76% dan 1.14%, indeks kristalinitas menurun berturut-turut menjadi 64.13% dan 55.87% (Junyaprasert *et al.*, 2009). Dengan menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), sistem SLN dengan lipid gliseril dibehenat sebanyak 10% memiliki indeks kristalinitas sebesar 83.6% (zur Mühlen *et al.*, 1998). Indeks kristalinitas sistem NLC dengan basis lipid padat Monostearin telah diteliti oleh Han, F. *et al* (2008). Berdasarkan penelitian tersebut, sistem NLC dengan lipid padat monostearin sebanyak 6% dan lipid cair Miglyol sebanyak 4% dengan surfaktan SDC sebanyak 5%, indeks kristalinitas diperoleh sebesar 41.6%. Apabila surfaktan diubah menjadi tween 80, maka indeks kristalinitas menurun menjadi 37.3% (Han *et al.*, 2008).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Sharliza *et al* (2016), indeks kristalinitas mempengaruhi ukuran partikel, dimana semakin besar indeks kristalinitas, semakin besar pula ukuran partikel yang dihasilkan. Ukuran partikel selanjutnya mempengaruhi viskositas ketika lipid padat dilelehkan. Ukuran partikel yang semakin kecil akan menaikkan viskositas sistem.

Stabilitas sistem berkaitan dengan karakteristik efisiensi pengebakan. Efisiensi pengebakan yang tinggi menyebabkan obat yang terenkapsulasi dalam sistem lebih banyak, sehingga dapat dikatakan bahwa sistem memiliki drug loading yang baik. Sistem dengan drug loading yang baik memiliki stabilitas yang baik pula (Teeranachaideekul, Müller, *et al.*, 2007). Selain itu, stabilitas sistem NLC juga berkaitan dengan ukuran partikel. Ukuran partikel yang semakin besar dapat menurunkan stabilitas NLC (Üner, 2005).

Karakteristik dan stabilitas fisik masing-masing formula diuji untuk menentukan formula terbaik melalui pengamatan organoleptis, pengukuran viskositas, pemeriksaan ukuran partikel dan *polydispersity index* (PI), serta pemeriksaan efisiensi pengebakan sebab terdapat perbedaan lipid padat dari ketiga formula NLC. Pemeriksaan organoleptis dilakukan secara visual meliputi warna dan konsistensi sediaan. Pada pemeriksaan

efisiensi pengebakan, terlihat jumlah bahan aktif yang terjebak di dalam sistem NLC. Selain itu, diuji pula stabilitas sistem NLC menggunakan metode *Thermal Cycling Test* untuk menentukan formula yang paling stabil (Erawati *et al.*, 2019).

Sediaan NLC nantinya diformulasi dalam bentuk gel. Bentuk sediaan gel dipilih sebab sediaan gel bersifat melembabkan kulit. Selain itu, sediaan gel juga tidak menimbulkan bekas noda pada pakaian (*stain*) saat digunakan. Sediaan gel juga diketahui memiliki daya sebar yang baik dan memiliki sifat mudah dicuci (Ayesha Ahmed un Nabi *et al.*, 2016; Rathod *et al.*, 2015). Adapun basis gel yang dipilih adalah *Hydroxyethyl Cellulose* (HEC). HEC dipilih sebab HEC mampu mengontrol viskositas sediaan, memiliki kemampuan film-forming yang baik, serta tidak mengiritasi kulit.

Gel NLC Quercetin yang terbentuk selanjutnya diuji karakteristik dan stabilitasnya dengan metode yang sama dengan system NLC sebelum dimasukkan ke dalam gel. Sistem NLC yang berbeda memungkinkan terbentuknya sediaan gel dengan karakteristik dan stabilitas yang berbeda pula. Sistem NLC dengan ukuran partikel yang lebih besar dan viskositas yang lebih tinggi memiliki kemungkinan untuk menghasilkan gel dengan viskositas yang besar pula, dan menyebabkan penurunan daya sebar serta viskositasnya. Pengujian karakteristik yang dilakukan meliputi pengamatan organoleptis, pH, viskositas, serta daya sebar (Rathod *et al.*, 2015).

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh lipid padat setil palmitat terhadap karakteristik sistem NLC Quercetin dengan lipid cair asam oleat lebih baik daripada gliseril dibehenat dan monostearin?
2. Apakah NLC Quercetin yang mengandung lipid padat setil palmitat dengan titik lebur yang lebih rendah memiliki efektivitas pengebakan yang lebih baik dibandingkan sistem NLC Quercetin dengan lipid padat gliseril dibehenat dan monostearin?
3. Bagaimana pengaruh lipid padat setil palmitat terhadap stabilitas sistem NLC Quercetin dengan lipid cair asam oleat lebih baik daripada gliseril dibehenat dan monostearin?
4. Bagaimana pengaruh lipid padat gliseril dibehenat, monostearin dan setil palmitat, terhadap karakteristik sediaan gel NLC Quercetin dengan lipid cair asam oleat?
5. Bagaimana pengaruh lipid padat gliseril dibehenat, monostearin dan setil palmitat, terhadap stabilitas sediaan gel NLC Quercetin dengan lipid cair asam oleat?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh lipid padat gliseril dibehenat, monostearin, dan setil palmitat dengan lipid cair asam oleat terhadap karakteristik sistem NLC Quercetin.
2. Menentukan efisiensi penjebakan sistem NLC Quercetin yang mengandung lipid padat gliseril dibehenat, monostearin, dan setil palmitat dengan lipid cair asam oleat
3. Menentukan pengaruh lipid padat gliseril dibehenat, monostearin, dan setil palmitat dengan lipid cair asam oleat terhadap stabilitas sistem NLC Quercetin.
4. Menentukan pengaruh lipid padat gliseril dibehenat, monostearin, dan setil palmitat dengan lipid cair asam oleat terhadap karakteristik sediaan gel NLC Quercetin.
5. Menentukan pengaruh lipid padat gliseril dibehenat, monostearin, dan setil palmitat dengan lipid cair asam oleat terhadap stabilitas sediaan gel NLC Quercetin.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terkait ilmu pengetahuan dan kesehatan, terutama informasi ilmiah terkait pengembangan komposisi sistem penghantaran yang paling efektif bagi Quercetin.