

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Quercetin adalah bioflavonoid unik yang telah dipelajari secara ekstensif oleh para peneliti selama hampir 40 tahun terakhir. Bioflavonoid pertama kali ditemukan oleh penerima Hadiah Nobel Albert Szent Gyorgyi pada tahun 1930 (Lakhanpal and Rai, 2007). *Quercetin* (3,5,7-trihydroxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one) merupakan bentuk aglikon dari sejumlah glikosida flavonoid, seperti rutin dan quercitrin dalam kombinasi dengan gula yang disebut rhamnose dan rutinose. *Quercetin* banyak ditemukan pada tanaman seperti buah jeruk, bawang, brokoli, wortel, selada dan tomat merah (Gupta *et al.*, 2016). Senyawa ini mendapat banyak perhatian karena memiliki beragam aktivitas biologis yang bermanfaat.

Quercetin memiliki berbagai aktivitas biologis diantaranya sebagai antiobesitas, antikarsinogenik, antivirus, antibakteri (Wang *et al.*, 2016), antikanker, pengobatan penyakit kardiovaskular, osteoporosis dan arthritis (Hatahet *et al.*, 2017). Selain itu, senyawa ini memiliki beberapa efek menguntungkan yang berguna dalam perlindungan kulit seperti antiinflamasi (Kleemann *et al.*, 2011) dan telah dilaporkan berpotensi besar sebagai *skin antiaging* (Chondrogianni *et al.*, 2010). Sifat antioksidan kuat yang dimiliki senyawa ini mampu memperbaiki kerusakan kulit akibat *photoaging* dengan cara menetralkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang sudah terbentuk (Gancevicienne *et al.*, 2012) sehingga *quercetin* berpotensi digunakan dalam perawatan *skin aging*.

Hasil penelitian (Joshani and Singh, 2013) menunjukkan bahwa *quercetin* yang dilarutkan dalam campuran etanol, propilenglikol dan air. Kemudian diaplikasikan secara topikal pada tikus tanpa rambut sebelum paparan iradiasi UV, memiliki kemampuan mengurangi kerutan dan peningkatan kandungan kolagen dengan meningkatkan glutathione dan menurunkan zat reaktif asam tiobarbiturat. Pada penghantaran obat secara topikal perlu diperhatikan kemampuan sediaan secara efektif menghilangkan hambatan biologis yang ada, dalam mencapai keberhasilan terapi. Kulit merupakan hambatan biologis bagi penghantaran obat secara topikal (Prautznitz *et al.*, 2012). Idealnya, *quercetin* perlu menembus stratum korneum hingga dermis untuk bisa menuju target *antiaging* yaitu fibroblast (Hatahet *et al.*, 2016). Namun, *quercetin* tidak mampu menembus kulit dan memiliki kelarutan dalam air yang buruk (Saija *et al.*, 2003). Terlepas dari nilai log p

quercetin ($1,82 \pm 0,32$) yang cukup baik karena adanya kelompok nonpolar dalam strukturnya (Rothwell *et al.*, 2005), gugus polar hidroksil yang ada pada *quercetin* akan menghambat kapasitas penetrasi kulit (Hatahet *et al.*, 2016). Selain itu, meskipun *quercetin* memiliki gugus polar hidroksil dalam strukturnya, kelarutan *quercetin* dalam air tetap buruk yaitu kurang dari $0,5 \mu\text{g/mL}$ dan kelarutan yang lebih tinggi dalam pelarut organik polar (etanol) sebesar 2 mg/mL . Hal tersebut dapat disebabkan oleh struktur *quercetin* yang didominasi oleh cincin rantai karbon.

Pengiriman obat dengan memanfaatkan teknologi nanovesikel banyak dikembangkan dengan berbagai tujuan diantaranya meningkatkan kelarutan obat, menghantarkan obat ke target kerja yang spesifik, dan menghindari kerusakan obat sebelum obat sampai ke tempat kerjanya (Escobar-Chávez *et al.*, 2012). Liposom, niosom, dan transfersom merupakan beberapa contoh sistem penghantaran nanovesikel yang banyak dikembangkan (Angelia *et al.*, 2019). Sebagai evolusi sistem pengiriman obat, sistem baru dengan keuntungan yang lebih jika dibandingkan niosom konvensional karena memiliki kemampuan yang lebih besar tidak hanya untuk mengatasi penghalang stratum korneum, tetapi juga secara efisien menembus ke dalam jaringan target subkutan (Cevc *et al.*, 2008) dikenal sebagai *Spanlastics* (*Surfactant-based elastic nanovesicles*) (Sharma *et al.*, 2020).

Spanlastics adalah sistem nanovesikel yang tersusun atas dua komponen yaitu span berupa surfaktan nonionik lipofilik sebagai *Vesicle Builder* (VB) dan *Edge Activator* (EA) yang merupakan surfaktan rantai tunggal dengan nilai HLB tinggi bersifat hidrofilik. *Spanlastics* memiliki sifat elastisitas dan deformabilitas vesikel yang tinggi sebagai akibat adanya komponen EA yang mampu menurunkan tegangan antarmuka sehingga terjadi destabilisasi membran. Destabilisasi membran memberikan elastisitas dan deformabilitas yang tinggi pada sistem vesikular. EA cenderung membentuk vesikel yang lebih bulat dan karenanya memiliki ukuran partikel yang lebih kecil. Penambahan EA akan mempotensiasi sifat elastis vesikel yang memungkinkannya untuk sementara meningkatkan ukuran pori membran biologis sehingga vesikel yang sedikit lebih besar dapat masuk dan mendorong penetrasi obat yang lebih baik. Selain itu, sifat *spanlastics* yang sangat deformabilitas membuatnya memiliki kemampuan untuk menekan vesikel diri ke seluruh ruang intraseluler stratum korneum dan lapisan kulit yang mengikutinya, melewati target jaringan dermal dan dengan demikian akan meningkatkan penetrasi obat topikal (Alaaeldin *et al.*, 2021; Sharma *et al.*, 2020).

Spanlastics memiliki kelebihan dibandingkan dengan sistem nanovesikel lainnya. *Spanlastics* mampu mempertahankan stabilitasnya dibandingkan dengan bentuk sediaan

lain seperti liposom. Sistem ini tidak mengiritasi dibandingkan dengan bentuk sediaan lain yang mengandung surfaktan kationik. *Spanlastics* telah digunakan secara topikal untuk meningkatkan penetrasi obat dan akumulasi ke dalam kulit. Memperpanjang pengiriman obat dari waktu ke waktu dengan cara yang terkendali, memiliki kemampuan hebat untuk mengatasi penghalang stratum korneum dan menembus jauh ke dalam jaringan target dermal dengan menekan melalui pori-pori karena elastisitasnya yang memungkinkan melewati saluran. Mekanisme transportasi baru ini dapat mendorong penetrasi obat yang lebih baik (Cevc *et al.*, 2008; Kakkar and Kaur 2011).

Tujuan dari penelitian ini adalah mengembangkan sistem *spanlastics* dengan bahan obat *quercetin* untuk mengatasi masalah kelarutan *quercetin* dalam air dan meningkatkan penetrasi obat dalam mencapai hasil klinis *antiaging* terbaik. *Spanlastics* dipilih sebagai sistem penghantaran *quercetin* sebab *quercetin* memiliki rantai karbon yang besar (cenderung ke arah lipofilik) sehingga dapat terjebak dalam transmembran dan stabilitasnya terjaga hingga target terapi. *Spanlastics* dibuat dengan kombinasi Span 60 sebagai VB dan Brij 35 sebagai EA dengan tiga perbandingan konsentrasi yang berbeda (9:1; 8:2 dan 7:3). Span 60 dipilih sebagai VB dibandingkan dengan Span 80 dan Span 40 karena vesikel berbasis Span 40 dan Span 80 menunjukkan tingkat gangguan, agregasi, dan ketidakstabilan yang tinggi. Selain itu, pada Span 60 terdapat rantai alkil jenuh (sifat lipofilik) yang memberikan lebih banyak keberlanjutan pada vesikel yang dikembangkan (memungkinkan pembentukan vesikel matriks *unilamellar* atau *multilamellar*) (Sharma *et al.*, 2020). Menurut penelitian (Abbas and Kamel, 2020) penggunaan kombinasi Span 60 dan Brij 35 mampu mencapai % *Entrapment Efficiency* (EE) tinggi, ukuran vesikel kecil, dan pola pelepasan obat yang cepat. *Spanlastics* dibuat dengan tiga perbandingan konsentrasi yang berbeda (9:1; 8:2 dan 7:3) untuk mengetahui pengaruh peningkatan konsentrasi EA terhadap karakteristik *spanlastics* sebab komponen penyusun *spanlastics* merupakan faktor yang mempengaruhi karakteristik *spanlastics* yang terbentuk. Peningkatan konsentrasi EA hingga cakupan maksimum, akan menyebabkan ukuran vesikel, nilai PDI serta %EE semakin kecil (Elsherif *et al.*, 2017; Abdelbari *et al.*, 2021; Alaaeldiin *et al.*, 2021). Metode yang digunakan untuk menyiapkan *spanlastics* adalah hidrasi film tipis karena metode ini merupakan metode yang paling sering didokumentasikan dengan %EE yang tinggi dan ukuran vesikel yang lebih kecil (Farghaly *et al.*, 2017). Kemudian dilakukan karakterisasi dari *spanlastics*.

Karakterisasi *spanlastics* yang dilakukan meliputi ukuran dan PDI vesikel, zeta potensial, %EE, *drug loading*, *yield* dan pemeriksaan sistem *spanlastics* dari data FTIR.

Selanjutnya *quercetin-loaded spanlastics* diformulasi dalam bentuk sediaan gel untuk meningkatkan akseptabilitasnya dan mudah diaplikasikan secara topikal. Selain itu, sediaan gel juga memberikan sensasi menyejukkan dan nyaman pada kulit saat digunakan karena adanya penguapan air, penampilan sediaan yang elegan pada pemakaian di kulit setelah kering meninggalkan film tembus pandang, daya lekat tinggi yang tidak menyumbat pori sehingga pori tidak terganggu; mudah dibersihkan, pelepasan obatnya baik, serta kemampuan penyebarannya pada kulit yang baik (Lachman *et al.*, 1989). Basis gel yang digunakan dalam sediaan *quercetin-loaded spanlastics gel* ialah Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) 4000. HPMC 4000 dipilih sebagai basis gel karena menghasilkan gel yang jernih, proses pembuatan sederhana dan mudah dilakukan (Purwanti, 2013). Kemudian, dilakukan karakterisasi (organoleptis, pH, daya sebar) dan uji akseptabilitas sediaan *quercetin-loaded spanlastics gel*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah peningkatan EA mempengaruhi karakteristik fisikokimia (ukuran dan PDI vesikel, zeta potensial, %EE, *drug loading* dan *yield*) *quercetin-loaded spanlastics* dengan konsentrasi Span 60:Brij 35 (9:1; 8:2 dan 7:3)?
2. Bagaimana karakteristik (organoleptis, pH, daya sebar) dan akseptabilitas sediaan *quercetin-loaded spanlastics gel* dengan konsentrasi Span 60:Brij 35 (9:1; 8:2 dan 7:3)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengevaluasi pengaruh peningkatan EA terhadap karakteristik fisikokimia (ukuran dan PDI vesikel, zeta potensial, %EE, *drug loading* dan *yield*) *quercetin-loaded spanlastics* dengan konsentrasi Span 60:Brij 35 (9:1; 8:2 dan 7:3).
2. Menentukan karakteristik (organoleptis, pH, daya sebar) dan akseptabilitas sediaan *quercetin-loaded spanlastics gel* dengan konsentrasi Span 60:Brij 35 (9:1; 8:2 dan 7:3).

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan data ilmiah dalam pengembangan *spanlastics* untuk penggunaan topikal khususnya senyawa *quercetin* sebagai produk *skin antiaging*.