

SKRIPSI

PENGARUH JENIS *EDGE ACTIVATOR* TWEEN 60 DAN BRIJ 35 TERHADAP PENETRASI SPANLASTIK KUERSETIN DALAM SEDIAAN GEL SECARA IN VIVO



FEIRA SEKAR ARUM

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA**

2022

Lembar Pengesahan

**PENGARUH JENIS *EDGE ACTIVATOR* TWEEN 60 DAN
BRIJ 35 TERHADAP PENETRASI SPANLASTIK
KUERSETIN DALAM SEDIAAN GEL SECARA IN VIVO**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2022**

Oleh:

**Feira Sekar Arum
NIM: 051811133006**

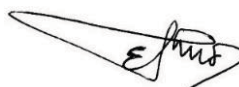
**Skripsi ini telah disetujui pada
tanggal 17 Agustus 2022 oleh:**

Pembimbing Utama



Dr. apt. Tutiek Purwanti, M.Si.
NIP. 195710021986012001

Pembimbing Serta



Prof. apt. Esti Hendradi, M.Si. Ph.D.
NIP. 195711141987032001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Feira Sekar Arum

NIM : 051811133006

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Jenis *Edge Activator* Tween 60 dan Brij 35 terhadap Penetrasi Spanlastik Kuersetin dalam Sediaan Gel secara In Vivo

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 14 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Feira Sekar Arum

NIM 051811133006

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Feira Sekar Arum

NIM : 051811133006

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Jenis *Edge Activator* Tween 60 dan Brij 35 terhadap Penetrasi Spanlastik Kuersetin dalam Sediaan Gel secara In Vivo

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 14 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Feira Sekar Arum

NIM 051811133006

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT atas berkah kesehatan, kekuatan, kemudahan dan kelancaran yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Jenis *Edge Activator Tween 60* dan *Brij 35* terhadap Penetrasi Spanlastik Kuersetin dalam Sediaan Gel secara *In Vivo*”** untuk memenuhi persyaratan kelulusan dan memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Dengan segala kerendahan hati, tidak lupa penulis juga ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Dr. apt. Tutiek Purwanti, M.Si. selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Prof. apt. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D selaku dosen pembimbing serta yang senantiasa meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan arahan, dorongan, dan serta motivasi kepada penulis hingga skripsi ini dapat diselesaikan.
2. Bapak Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., MT., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan berupa fasilitas yang menunjang selama penulis menempuh studi di Universitas Airlangga.
3. Bapak Prof. Dr. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan berupa fasilitas selama menempuh studi sarjana farmasi dan melaksanakan penelitian di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Ibu Prof. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si. dan Ibu apt. Rr. Retno Widyowati, S.Si., M.Pharm., Ph.D selaku Kepala Departemen dan Sekretaris Departemen Ilmu Kefarmasian yang telah memberikan arahan selama proses penyusunan skripsi ini.
5. Ibu Prof. Dr. apt. Retno Sari, M.Sc. dan Ibu Prof. apt. Dewi Melani H., M.Phil., Ph.D selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran untuk membuat penulisan skripsi ini menjadi lebih baik.
6. Bapak apt. Andi Hermasnyah, S.Farm., M.Sc., Ph.D selaku dosen wali yang tidak pernah absen dalam mengirimkan saran dan motivasi baik selama menempuh program sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga maupun selama proses pengerjaan skripsi ini.
7. Para dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah mendidik dan dengan ikhlas membagikan banyak ilmu kepada penulis selama menjalankan studi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

8. Orang tua penulis Ibu Erny Wara Utami, Adik Muhammad Adnan Bayu Firdaus, dan seluruh anggota keluarga yang telah senantiasa mengirim doa terbaik, motivasi, nasehat, dan kebaikan lainnya kepada penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
9. Bu Nawang, Pak Dwi Laksono, Pak Iwan, dan Pak Kus yang telah membantu penulis selama melakukan penelitian sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
10. Soleha Noer Amalia dan Kak Evelyne Santuso sebagai *partner* proyek Spanlastik yang setia menemani proses penelitian sejak awal, menjadi teman diskusi yang baik, dan selalu membantu penulis dalam menghadapi segala kendala saat di dalam maupun di luar laboratorium.
11. Atikah Luthfiyyah Sari, Ramadhannia Khair, Zalza Billa Arosa, dan Achmad Aziz Jauhari sebagai sahabat yang terus menemani, memberi semangat, serta tidak lelah mendengarkan cerita bahagia dan keluh kesah penulis.
12. Indira Milenia Syafitri, Atikah Luthfiyyah Sari, Alfina Fikri Nabila, Nazila Dwi Kurnia, dan Kak Ika Zulkafika sebagai *partner* hidup satu atap di Kos Bu Ida yang selalu memberi perhatian, menyemangati, menjadi kawan bertukar kisah suka dan duka, bahkan membantu pelaksanaan penelitian penulis.
13. Teman-teman kelas B dan Flakka angkatan 2018 atas dukungan dan bantuan yang diberikan selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
14. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Demikian ucapan terima kasih yang ingin penulis sampaikan, semoga semua kebaikan yang diberikan kepada penulis mendapat balasan kebaikan dari Allah SWT. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat terutama di bidang kefarmasian dan almamater Universitas Airlangga.

Surabaya, Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

PENGARUH PERBEDAAN *EDGE ACTIVATOR* TWEEN 60 DAN BRIJ 35 TERHADAP PENETRASI SPANLASTIK KUERSETIN DALAM SEDIAAN GEL SECARA IN VIVO

Feira Sekar Arum

Penuaan merupakan fenomena yang terjadi saat kulit mengalami perubahan degeneratif yang disebabkan oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kuersetin merupakan senyawa dengan aktivitas antioksidan yang kuat mampu menangkal ROS sehingga diharapkan mampu menjadi agen *antiaging* yang poten. Namun Kuersetin memiliki hambatan untuk melakukan penetrasi topikal yang disebabkan oleh banyak gugus hidroksil pada strukturnya dan digolongkan BCS kelas II. Sehingga diperlukan sistem penghantaran yang sesuai untuk rute topikal agar aktivitas *antiaging* Kuersetin dapat bekerja secara efektif pada kulit hingga lapisan dalam. Spanlastik merupakan salah satu sistem penghantaran berbasis nanovesikel dengan dua komponen penyusun utama yaitu *vesicle builder* span dan *edge activator* (EA). Spanlastik memberikan keunggulan bagi peningkatan penetrasi dengan vesikel yang elastis dan mudah terdeformasi serta kemampuan penjebakan bahan aktif yang baik. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh jenis EA pada spanlastik kuersetin dan pengaruh penggunaan basis gel terhadap penetrasi Kuersetin.

Spanlastik kuersetin dibentuk dengan metode hidrasi lapis tipis. Karakterisasi dilakukan pada spanlastik kuersetin dengan EA tween 60 (T1) dan spanlastik kuersetin dengan EA tween 60 (B1) meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, % efisiensi penjebakan, dan % *drug loading*. Uji penetrasi dilakukan dengan enam sampel uji penetrasi yaitu F1 (spanlastik kuersetin menggunakan EA tween 60 dengan penambahan *marker*), F2 (spanlastik kuersetin menggunakan EA brij 35 dengan penambahan *marker*), F3 (gel spanlastik kuersetin menggunakan EA tween 60 dengan penambahan *marker*), F4 (gel spanlastik kuersetin menggunakan EA brij 35 dengan penambahan *marker*), K (gel kuersetin dengan penambahan *marker*), dan R (basis gel dengan penambahan *marker*). Uji penetrasi dilakukan secara in vivo menggunakan hewan coba mencit jantan dengan galur balb/c. Terdapat enam kelompok uji yaitu kelompok 1 (menggunakan sampel uji

F1), kelompok 2 (menggunakan sampel uji F2), kelompok 3 (menggunakan sampel uji F3), kelompok 4 (menggunakan sampel uji F4), kelompok 5 (menggunakan sampel uji K), dan kelompok 6 (menggunakan sampel uji K). Total mencit yang digunakan adalah 18 ekor dengan rincian tiga ekor setiap kelompok uji. Pengamatan dilakukan dengan mengoleskan sejumlah sampel uji pada kulit mencit. Dua dan empat jam setelah pengolesan, sampel kulit mencit diambil untuk diamati kedalaman pendaran fluoresensi *marker* yang berhasil berpenetrasi ke dalam kulit menggunakan mikroskop fluoresensi.

Berdasarkan uji penetrasi didapatkan hasil bahwa formula F1 dan F2 memberikan kemampuan penetrasi yang lebih baik dibandingkan formula K dan R sehingga sistem spanlastik pada F1 dan F2 terbukti mampu membantu penetrasi topikal. Meski demikian F2 memberikan penetrasi yang lebih baik dibandingkan F1 sebab penggunaan tween 60 membuat vesikel berukuran besar dengan membran yang lebih kaku dibanding menggunakan brij 35. Formula F3 dan F4 menunjukkan kemampuan penetrasi yang lebih baik dibandingkan formula K dan R namun tidak sebaik pada formula F1 dan F2 dikarenakan spanlastik pada formula F3 dan F4 memerlukan proses pelepasan dari matriks gel sehingga menghambat proses penetrasinya. Pada penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan uji efektivitas antioksidan kuersetin dan uji stabilitas dalam sistem spanlastik sehingga dapat dibuat sediaan yang mampu memberikan efek anti penuaan yang optimal dari Kuersetin saat dimanfaatkan dalam kosmetika. Selain itu diperlukan optimasi lebih lanjut untuk mengurangi ukuran vesikel spanlastik kuersetin dengan tween 60 agar kemampuan penetrasi yang diberikan lebih maksimal.

ABSTRACT

The Effect of Edge Activator Tween 60 and Brij 35 to In Vivo Penetration of Quercetin-Loaded Spanlastics in Gel

Feira Sekar Arum

Quercetin has a powerful antioxidant activity to defend against ROS but the activity is inhibited by its very limited penetration through skin. Spanlastics have potential to improve the topical penetration of quercetin using their elastics and deformable vesicles and excellent entrapment efficiency. The present study aimed to investigate how edge activator type influences topical penetration of quercetin-loaded spanlastics in gel. Spanlastics were prepared by hydration film method. There were 6 formulas for the penetration test such as F1 (quercetin-loaded spanlastics with EA tween 60 + marker), F2 (quercetin-loaded spanlastics with EA brij 35 + marker), F3 (quercetin-loaded spanlastics with EA Tween 60 in gel + marker), F4 (quercetin-loaded spanlastics with EA brij 35 in gel preparation + marker), and two negative control such as K (quercetin only in gel preparation + marker) and R (marker only in gel preparation). Fluorescent-labeled samples were applied to dorsal skin of mice then observed 2 hours and 4 hours post application. The result revealed that penetration of F1 and F2 were better than the negative controls. F2 had a better penetration improvement than F1. Moreover, F3 and F4 had lower penetration than F1 and F2 due to the matrix in gel that delayed penetration of spanlastics through skin. For further research, antioxidant test of quercetin in spanlastics and stability test can be conducted to develop quercetin-loaded spanlastics being a promising antiaging agent for cosmetics. Based on the vesicle size, quercetin-loaded spanlastics with EA tween 60 need to be optimized again to improve its penetration.

Keywords: Quercetin, Spanlastics, Tween 60, Brij 35, Penetration

DAFTAR ISI**Halaman**

Lembar Pengesahan	i
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vi
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	5
1.3 Tujuan penelitian	5
1.4 Manfaat penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tinjauan Mengenai Kuersetin	7
2.2 Tinjauan Mengenai Kulit.....	9
2.3 Tinjauan Mengenai <i>Skin Aging</i> (Penuaan)	11
2.3.1 Definisi Skin aging	11
2.3.2 Mekanisme <i>skin aging</i>	12
2.4 Spanlastik.....	15
2.4.1 Definisi Spanlastik.....	15
2.4.2 Komponen Penyusun Spanlastik	16
2.4.3 Metode Pembuatan Spanlastik.....	19
2.5 Tinjauan Mengenai Gel	19
2.6 Penetrasi Topikal	20
2.6.1 Rute Penetrasi Topikal.....	20
2.6.2 Faktor yang Memengaruhi Penetrasi Topikal.....	21
BAB III KERANGKA KONSEP	25
3.1 Uraian Kerangka Konseptual.....	25
3.2 Skema Kerangka Konseptual.....	27

3.3	Hipotesis	28
BAB IV METODE PENELITIAN		29
4.1	Bahan	29
4.2	Alat	29
4.3	Variabel Penelitian	29
4.3.1	Variabel Bebas	29
4.3.2	Variabel Tergantung	29
4.3.3	Variabel Kontrol	29
4.4	Rancangan Penelitian	30
4.5	Identifikasi Kualitatif Bahan Baku	31
4.5.1	Pemeriksaan organoleptis	31
4.5.2	Identifikasi bahan baku dengan FTIR.....	31
4.6	Pembuatan Spanlastik Kuersetin	31
4.7	Evaluasi Karakteristik Spanlastik	32
4.7.1	Ukuran dan <i>polydispersity index</i> (PDI) vesikel	32
4.7.2	% Efisiensi Penjebakan dan <i>Drug Loading</i>	33
4.8	Preparasi Sampel Uji Penetrasi.....	34
4.8.1	Formula	34
4.8.2	Metode Pembuatan Sampel Uji	35
4.9	Uji Penetrasi Topikal Kuersetin	37
4.9.1	Preparasi Hewan Coba.....	37
4.9.2	Kriteria hewan coba	38
4.9.3	Persiapan hewan coba	38
4.9.4	Studi penetrasi.....	39
4.10	Analisis Data.....	40
4.10.1	Analisis Data Uji Kualitatif	40
4.10.2	Analisis Data Uji Penetrasi	40
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		41
5.1	Hasil Identifikasi Kualitatif Bahan Baku.....	41
5.1.1.	Kuersetin	41
5.1.2.	Span 60	42
5.1.3.	Tween 60.....	42
5.1.4.	Brij 35	43

5.2	Karakteristik Spanlastik Kuersetin	43
5.3	Hasil Uji Penetrasi Topikal Spanlastik Kuersetin	44
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		49
6.1	Kesimpulan	49
6.2	Saran	49
DAFTAR PUSTAKA		50
LAMPIRAN.....		56

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
IV.1 Formula Spanlastik Kuersetin	32
IV.2 Formula Sampel Uji Penetrasi.....	35
IV.3 Jumlah Mencit yang Dibutuhkan untuk Uji Penetrasi.....	38
V.1 Identifikasi Kualitatif Kuersetin	41
V.2 Identifikasi Kualitatif Span 60	42
V.3 Identifikasi Kualitatif Tween 60	42
V.4 Identifikasi Kualitatif Brij 35	43
V.5 Data Karakteristik Spanlastik Kuersetin.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
2.1 Kuersetin	7
2.2 Mekanisme aktivitas antioksidan kuersetin	8
2.3 Perbandingan kulit normal dan kulit dengan penuaan.....	11
2.4 Mekanisme molekular penuaan kulit.....	14
2.5 Mekanisme penetrasi topikal spanlastik	16
2.6 Perbandingan struktur span 60 dan span 80.....	17
2.7 Struktur tween 60.....	19
2.8 Struktur brij 35.....	19
2.9 Struktur stratum korneum	21
3.1 Skema kerangka konseptual.....	27
4.1 Rancangan penelitian.....	31
4.2 Area pengolesan sampel uji penetrasi.....	39
5.1 Hasil pengamatan fluoresensi rhodamine B pada jam ke-2 dan 4	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1- Sertifikat Analisis Kuersetin.....	57
2- Sertifikat Analisis Span 60	58
3- Sertifikat Analisis Tween 60	59
4- Sertifikat Analisis Brij 35	60
5- Spektra IR Komponen Penyusun Spanlastik Kuersetin	62
6- Foto Spanlastik Kuersetin.....	64
7- Sertifikat Uji Kelaikan Etik	65
8- Foto Sampel Uji Penetrasi	66
9- Hasil Pengamatan Mikroskop Formula F1 Perbesaran 100x	67
10- Hasil Pengamatan Mikroskop Formula F2 Perbesaran 100x	68
11- Hasil Pengamatan Mikroskop Formula F3 Perbesaran 100x	69
12- Hasil Pengamatan Mikroskop Formula F4 Perbesaran 100x	70
13- Hasil Pengamatan Mikroskop Formula K Perbesaran 100x.....	71
14- Hasil Pengamatan Mikroskop Formula R Perbesaran 100x	72

DAFTAR SINGKATAN

3R	: <i>Replacement, Reduction and Refinement</i>
AP-1	: <i>Activator Protein-1</i>
AGEs	: <i>Advanced Glycation End-products</i>
AMPK	: <i>AMP-activated Protein Kinase</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
DEJ	: <i>Dermal-epidermal junction</i>
EA	: <i>Edge Activator</i>
FTIR	: <i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i>
GSH	: <i>Glutation</i>
HLB	: <i>Hydrophilic-lipophilic balance</i>
HPMC	: <i>Hydroxypropyl methylcellulose</i>
KBr	: <i>Kalium Bromida</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinase</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor-κB</i>
NRF2	: <i>Nuclear factor erythroid 2- Related Factor 2</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoxyde dismutase</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
TIMP	: <i>Tissue inhibitors of metalloproteinase</i>
UV	: <i>Ultra Violet</i>
VB	: <i>Vesicle Builder</i>