

REVIEW JURNAL : SISTEM PENGHANTARAN OBAT FITOSOM UNTUK SENYAWA INHIBITOR TYROSINASE

Hesti Purwaningsih⁽¹⁾ Yasmiwar Susilawati⁽²⁾ Anis Yohana Chaerunisa⁽³⁾

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat

Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363 Telp. / Fax. (022) 7796200

Email: hest18002@unpad.mail.ac.id

Abstrak

Inhibitor tyrosinase adalah senyawa-senyawa yang dapat mengganggu aktivitas enzim tyrosinase dan menghambat sintesis melanin. Berdasarkan hal tersebut senyawa ini memiliki potensi besar dalam industri farmasi kosmetik sebagai agen pencerah kulit. Namun pada umumnya senyawa bahan alam memiliki keterbatasan fisikokimia, kelarutan dan penetrasinya juga cenderung kurang baik. Sistem penghantaran obat fitosom dapat menjadi pilihan utama yang dapat dimanfaatkan untuk memperbaiki sifat fisikokimia dan efektivitas suatu senyawa obat. Review ini bertujuan untuk membahas tentang formulasi fitosom sebagai sistem penghantaran senyawa-senyawa inhibitor tyrosinase dari jurnal-jurnal yang diperoleh dari data base Scopus, Pubmed dan Google Scholar. Kami menilai tujuan utama dari formulasi fitosom dilakukan untuk meningkatkan kelarutan senyawa aktif, penetrasi, dan meningkatkan stabilitas. Hasil yang diperoleh dari bahasan review jurnal penelitian ini membuktikan bahwa formulasi fitosom dapat meningkatkan karakteristik fisikokimia dan efektivitas dari senyawa-senyawa obat, khususnya yang berasal dari bahan alam. Sehingga sistem penghantaran obat fitosom menjadi suatu teknik modifikasi yang menjanjikan untuk senyawa-senyawa bahan alam karena mampu memperbaiki sifat fisikokimia serta meningkatkan efektivitas senyawa sebagai kandidat sediaan obat yang baru.

Kata kunci: Inhibitor Tyrosinase; Fitosom; Sistem Penghantaran Obat

1. Pendahuluan

Inhibitor Tyrosinase adalah senyawa-senyawa yang dapat mengganggu aktivitas enzim tyrosinase, yaitu enzim yang berperan penting dalam proses melanogenesis (sintesis pigmen melanin oleh sel-sel melanosit kulit)(Zolghadri *et al.*, 2019). Penggunaan senyawa ini dalam bidang farmasi seringkali

dimanfaatkan sebagai agen pencerah kulit dalam sediaan kosmetik (Pillaiyar *et al.*, 2017). Penggunaan senyawa sintetik diketahui memiliki banyak efek samping yang dapat merugikan pengguna (Lee *et al.*, 2016), oleh sebab itu perlu dicari alternatif senyawa lain yang lebih aman dan bisa dimanfaatkan sebagai inhibitor enzim tyrosinase.

Senyawa bahan alam telah banyak dilakukan uji coba dan terbukti memiliki efektivitas yang baik sebagai inhibitor enzim tyrosinase, namun pengujian yang dilakukan secara invitro ataupun invivo seringkali tidak memiliki korelasi yang baik ketika diberikan pada kulit manusia. Hal ini dikarenakan senyawa-senyawa bahan alam juga memiliki keterbatasan sifat fisikokimia seperti stabilitas, kelarutan dan penetrasi obat yang tidak maksimal sehingga menyebabkan tidak tercapainya efek terapi yang diinginkan (Panzella and Napolitano, 2019). Berdasarkan pertimbangan ini para peneliti terus melakukan teknik-teknik pengembangan untuk meningkatkan sifat fisikokimia dari senyawa bahan alam.

Berbagai pendekatan telah dilakukan untuk memperbaiki masalah fisikokimia dan memaksimalkan efek terapi, dimulai dari desain insilico, modifikasi struktur hingga penggunaan sistem penghantaran obat (Ashooriha *et al.*, 2019; Iraj *et al.*, 2020). Hasil yang mengesankan diperoleh dari modifikasi sistem penghantaran obat fitosom, suatu teknik yang memanfaatkan membran fosfolipid double layer yang

membentuk sistem vesikel (Ghanbarzadeh *et al.*, 2016) diketahui mampu menjerap senyawa-senyawa yang bersifat polar ataupun nonpolar (Ghanbarzadeh *et al.*, 2016). Adanya kandungan fosfolipid dalam sistem ini mampu menyediakan kapabilitas yang bisa memediasi peningkatan kelarutan, permeabilitas dan stabilitas suatu senyawa (Ghanbarzadeh *et al.*, 2016).

Berdasarkan paparan diatas peneliti termotivasi untuk membuat review jurnal terkait hasil-hasil penelitian tentang modifikasi senyawa-senyawa potensial sebagai inhibitor enzim tyrosinase yang dilakukan dengan pendekatan sistem penghantaran obat fitosom, hasil review ini dapat dijadikan acuan untuk pengembangan selanjutnya guna mendapatkan kandidat obat potensial sebagai agen inhibitor enzim tyrosinase yang memiliki efektivitas yang lebih baik dan efek samping yang lebih rendah.

2. Metode

Review ini berbasis literatur yang diperoleh dari data base Scopus, Pubmed dan Google Scholar menggunakan kata kunci spesifik “Phytosome” dan “Tyrosinase

Inhibitor”. Jurnal yang diperoleh dieksklusi untuk kategori jurnal review, pendapat, dan topik yang tidak terkait. Tahun publikasi jurnal untuk bahasan inti dibatasi pada rentang tahun dari 2016. Data dibatasi untuk mendapatkan jurnal publikasi spesifik sesuai kriteria inklusi dan memiliki keterbaharuan.

3. Pokok Bahasan

3.1. Melanin dan Enzim

Tyrosinase

Melanin adalah pigmen utama yang berfungsi dalam memberikan warna pada kulit, rambut dan mata manusia. Pigmen ini diproduksi oleh sel-sel melanosit melalui proses melanogenesis yaitu tahapan atau proses kompleks yang terjadi melalui reaksi kimia dan reaksi enzimatik. Dalam proses ini terdapat enzim yang memiliki peranan penting dalam proses sintesis melanin yaitu enzim tyrosinase. Dalam keadaan tertentu seperti penyakit hiperpigmentasi, tatalaksana yang dapat dilakukan salah satunya adalah dengan memberikan zat-zat yang dapat mengganggu atau menghambat kinerja dari enzim tyrosinase (Tyrosinase Inhibitor) Mekanisme penghambatan enzim tyrosinase secara umum terbagi atas

dua yaitu *specific tyrosinase inactivators* yang dikenal juga sebagai *suicide inactivators* atau mekanisme berbasis inhibitors. Kelompok senyawa ini sangat dipertimbangkan dari sudut pandang farmakologinya dalam proses hiperpigmentasi. Mekanisme yang kedua yaitu *true inhibitor*, mekanisme ini terbagi atas empat tipe yakni competitive inhibitor, uncompetitive inhibitor, mixed (competitive dan uncompetitive) dan non competitive inhibitor (Zolghadri *et al.*, 2019).

Dalam mekanismenya sebagai obat-obatan yang diberikan secara topikal, seringkali senyawa-senyawa inhibitor tyrosinase ini memiliki keterbatasan dalam kinerjanya, yang disebabkan ketidakmampuan senyawa ini menembus membran stratum corneum dan menyebabkan tidak tercapainya efektivitas yang diharapkan (Panzella and Napolitano, 2019). Untuk mengatasi permasalahan ini, suatu teknik pendekatan dapat dimanfaatkan untuk membantu senyawa menembus membran yaitu salah satunya dengan menggunakan sistem penghantaran obat.

3.2. Sistem Penghantaran Obat

Sistem penghantaran obat saat ini menjadi salah satu teknik yang sering dipilih dalam menangani permasalahan fisikokimia senyawa aktif, dengan memanfaatkan teknologi dan eksipien-eksipien yang dapat berperan sebagai matriks atau carrier pembawa obat.

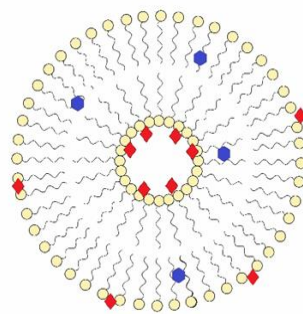
Berdasarkan sistem dan rute administrasinya, sistem penghantaran obat terbagi atas beberapa macam yakni, *gastroretentive drug delivery system*, *ophthalmic drug delivery system*, *transdermal drug delivery system* dan *nanoparticle drug delivery system*, yang masing masing memiliki kelebihan dan kekurangan dalam penggunaannya (Saraf, 2010). Nanoparticle drug delivery system adalah suatu bentuk modifikasi sederhana hingga kompleks yang sering digunakan untuk memperbaiki masalah fisikokimia obat terutama kelarutan, permeabilitas, dan selektivitas suatu senyawa obat. Nanopartikel didefinisikan sebagai partikel dengan ukuran nano (1-1000 nm), yang dapat dibuat dengan berbagai macam teknik namun umumnya dibuat dengan cara *bottom up* (skala molekular ke skala partikulat) dan *top down* (pengecilan ukuran partikel). sistem penghantaran nanopartikel

berdasarkan jenisnya terbagi atas beberapa macam yaitu dendrimer, micelles nanoparticle, polymeric nanoparticle, metal nanoparticle, nanotube, solid lipid nanoparticle, nano emulsion, liposom dan phytosome (Wang, Hu and Xiang, 2018).

3.3. Sistem Penghantaran Obat

Fitosom

Fitosom adalah sistem penghantaran nanopartikel yang tersusun dari lapisan monolayer ataupun double layer fosfolipid yang membentuk vesikel, dimana sistem ini digunakan untuk penghantaran senyawa-senyawa alam yang bersifat polar ataupun yang bersifat non polar. Kandungan fosfolipid dalam sistem ini mampu memediasi peningkatan kelarutan dan permeabilitas senyawa aktif. Saat ini pemanfaatan fitosom telah banyak dilakukan untuk modifikasi senyawa dari bahan alam yang ditujukan untuk meningkatkan efektivitas senyawa aktif (Anjana *et al.*, 2017).



Sistem penghantaran obat fitosom

90.5%, selain itu fitosom memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} 17.21 ppm, dan aktivitas inhibisi tyrosinase 199.98 ppm (Priani *et al.*, 2019).

3.4. Formula Fitosom yang Mengandung Ekstrak Potensial Sebagai Inhibitor Tyrosinase

3.4.1. Fitosom Sekam Buah Coklat

Sekam buah coklat adalah limbah pengolahan produksi coklat yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan berperan sebagai inhibitor enzim tyrosinase karena kandungan polifenol dari senyawa ini. Studi sebelumnya menyatakan bahwa senyawa polifenol dari ekstrak herbal memiliki tingkat absorpsi dan penetrasi yang rendah. Pada tahun 2019, Sani Ega Priani melakukan formulasi fitosom serum wajah yang mengandung sekam buah coklat untuk meningkatkan efektivitas antioksidan dan aktivitas inhibitor tyrosinase. Fitosom dibuat dengan *thin-layer method* dan menggunakan fospatidilkolin sebagai carrier pembawa. Hasil dari penelitian ini diperoleh fitosom dengan ukuran partikel 672 nm dengan nilai efisiensi penjerapan

3.4.2. Fitosom *Camellia sinensis*

Camellia sinensis adalah bahan alam yang mengandung polifenil termasuk katekin, flavonol, flavonon, asam fenolik, glikosida, dan aglikon. Telah diuji memiliki efektivitas sebagai inhibitor enzim tyrosinase dengan nilai IC_{50} 753.58 (Jo *et al.*, 2012), Effionora Anwar (2018) melakukan formulasi dan evaluasi fitosom menggunakan maltodextrin-gum Arabic sebagai carrier pembawa. Fitosom dibuat menggunakan *thin layer hydration method*. Hasil dari penelitian ini diperoleh rata-rata ukuran partikel 42.58 nm, efisiensi penjerapan 50.61 % polydispersity index 0.276 dan memiliki nilai potensial zeta -48.2 mV. Pada hasil uji disolusi formula fitosom ini memiliki nilai 85.21% pada waktu 4 jam, selain itu dari hasil uji stabilitas diperoleh bahwa formula fitosom dapat meningkatkan stabilitas dari ekstrak daun *Camellia sinensis* (Anwar and Farhana, 2018)

3.4.3. Fitosom *Centella asiatica*

Centella asiatica merupakan tanaman yang telah diteliti memiliki aktivitas sebagai inhibitor enzim tyrosinase dengan nilai inhibisi 31.25 % pada konsentrasi 1.67 mg/mL. Potensi senyawa ini sebagai inhibitor enzim tyrosinase memungkinkan senyawa ini dimanfaatkan sebagai bahan aktif pencerah kulit dalam sediaan kosmetik (Sungthong and Phadungkit, 2015). Tahun 2018, Park Ju Ho *et al* melakukan formulasi *Centella asiatica* menggunakan sistem penghantaran fitosom, dimana dalam formulasinya fitosom dibuat menggunakan metode *solvent evaporation* dan menggunakan fosfolipid sebagai carrier pembawa. Dari hasil Penelitian ini diperoleh bahwa formulasi fitosom *Centella asiatica* secara signifikan mampu meningkatkan aktifitas inflamasi melalui penghambatan pada ekspresi iNOS dan COX-2, aktivitas NF-kB, dan pelepasan TNF- α , IL1 β , IgE (Ju *et al.*, 2018). Penelitian selanjutnya yang dilakukan oleh Giulia Sbrini *et al* (2020), yang juga melakukan formulasi *Centella asiatica* dalam bentuk penghantaran obat fitosom yang ditujukan untuk peningkatan performa kognitif melalui mekanisme *Promoting Bdnf*

Expression pada prefrontal cortex tikus. Hasil dari Penelitian ini menunjukkan bahwa formula fitosom secara signifikan meningkatkan efektivitas *Centella asiatica* untuk mempengaruhi fungsi otak melalui peningkatan ekspresi Bdnf dan kinerja kognitif (Sbrini *et al.*, 2020).

3.4.4. Fitosom *Vitis vinifera*

Vitis vinifera adalah tumbuhan yang mengandung senyawa utama flavonoid dengan kandungan tidak kurang dari 4% dari total polifenol dan 0.2% dari total antosianin. Disamping itu senyawa ini mengandung asam galat, asam klorogenat, epikatekin, rutin dan resveratrol. Pengujian aktivitas komplemen senyawa sebagai inhibitor enzim tyrosinase telah dibuktikan dan diketahui efektif dengan nilai IC₅₀ 3.84 mg/mL (Lin *et al.*, 2017). Silvia Surini *et al*, pada 2018 melakukan formulasi fitosom mengandung ekstrak *Vitis vinifera*. Formulasi ini dibuat menggunakan *thin layer hydration method*. Hasil dari Penelitian ini diperoleh fitosom dengan ukuran partikel rata-rata 398.23nm, nilai zeta potensial -25.2 mV dan efisiensi penjerapan 75.01%. Pemanfaatan sistem penghantaran obat fitosom dalam formula ini

diketahui mampu meningkatkan penetrasi secara signifikan yaitu sebesar 2.27 kali lipat dibandingkan ekstrak yang tidak diformulasi (27.25% dan 11.97%). Hasil ini membuktikan bahwa pendekatan sistem penghantaran fitosom dapat menjadi teknik yang sempurna untuk meningkatkan penetrasi obat melalui kulit (Surini et al., 2018).

3.4.5. Fitosom Mulberry

Mulberry adalah tanaman yang mengandung flavon, uralenol, quercetin, isolicoflavanol, papyriflavanol A, brousoflavanol, 5,7,30,50-tetrahydroxyflavanone, luteolin, isoliquiritigenin, brousochalcone A, dan 5,7,3'4'-tetrahydroxy-3-methoxyflavone, yang telah terbukti memiliki aktivitas sebagai inhibitor enzim tyrosinase dengan nilai IC_{50} 49.5 – 96,6 μ M yang diketahui memiliki aktivitas yang lebih baik dari arbutin (tyrosinase inhibitor) (Zheng et al., 2008). Tahun 2019, Nut Palachai et al, melakukan formulasi ekstrak mulberry kombinasi ginger dalam sistem penghantaran obat fitosom, formulasi dibuat menggunakan metode solvent evaporation-lyophilization dengan menggunakan fospatidilkolin sebagai carrier

pembawa dalam formulasi ini. Hasil dari Penelitian ini diperoleh bahwa formulasi fitosom dapat meningkatkan syndrome metabolik, melalui berbagai mekanisme diantaranya dengan meningkatkan PPAR- γ yang mana dapat menurunkan jaringan adiposa, dislipidemia, resisten insulin, inflamasi dan stres oksidatif (Palachai et al., 2019).

3.4.6. Fitosom Soybean

Soybean adalah tumbuhan yang mengandung senyawa turunan ortho-dihydroxyisoflavenon yang diketahui potensial sebagai inhibitor tyrosinase dan pembentukan pigmen melanin. Kandungan senyawa dalam soybean (7,8,40-trihydroxyisoflavone dan 7,30,40-trihydroxyisoflavone) memiliki potensi inhibisi tyrosinase dengan nilai IC_{50} 11.21 dan 5.23 μ M dan inhibisi pembentukan melanin 12.23 dan 7.83 μ M (Park et al., 2010). Shahira F. El-Menshawe et al pada tahun 2018, melakukan formulasi soybean dalam bentuk formula fitosom. Hasil penelitian ini diperoleh fitosom dengan ukuran partikel 51.66-650.67 nm, dengan nilai persentase pelepasan 77.61-99.78% pada rentang waktu tertentu. Penelitian ini juga berhasil

membuktikan bahwa formulasi fitosom mampu meningkatkan efektifitas dari soybean dinilai dari parameter-parameter atau indikator yang telah ditetapkan sesuai tujuan penelitian, hal ini dapat menjadi dasar pertimbangan pemanfaatan sistem penghantaran fitosom untuk soybean dalam perannya sebagai inhibitor enzim tyrosinase (El-Menshawe *et al.*, 2018).

3.5. Formula Fitosom yang Mengandung Senyawa Potensial Sebagai Inhibitor Tyrosinase

3.5.1. Fitosom Kurkumin

Curcumin adalah senyawa antioksidan polifenol yang dapat diperoleh dari rhizoma *Curcuma longa*, curcumin telah diteliti memiliki banyak aktivitas farmakologi seperti pencegahan kanker, antiinflamasi, antioksidan dan aktivitas antivirus. Curcumin juga telah terbukti memiliki manfaat dalam pengobatan penyakit kulit, salah satu derivat dari kurkumin tetrahydrocurcumin telah direkomendasikan untuk penggunaan dalam kosmetik sebagai agent pencerah, disamping itu kurkumin juga diketahui memiliki efek penghambatan aktivitas enzim tyrosinase (Du *et al.*, 2011). Maida

G. 2016, melakukan pengujian pada pasien radiculopathy dengan spondyloarthritis atau discopathy. Penelitian ini menunjukkan hasil yang mengesankan dimana penggunaan curcumin yang diformulasi dalam bentuk sistem penghantaran fitosom secara signifikan mengurangi derajat sakit dan tidak menunjukkan kejadian efek samping yang tidak diinginkan dalam jangka waktu pengobatan yang lama yaitu hingga 100 hari. Penelitian selanjutnya pada tahun - 2017, Bui Thanh Tung *et al* melakukan formulasi fitosom kurkumin yang ditujukan sebagai agent hepatoprotektor. Fitosom diformulasi menggunakan carrier fospatidilkolin dan dipreparasi menggunakan metode *solvent evaporation*. Fitosom yang diperoleh memiliki ukuran partikel rata-rata 131.8 nm, PDI (0.191) dan zeta potential (-44.5 mV). Hasil Penelitian membuktikan bahwa fitosom kurkumin memiliki aktivitas antioksidan dan hepatoprotektif yang kuat dibanding kurkumin yang tidak diformulasi (Tung *et al.*, 2017). Penelitian selanjutnya dilakukan oleh Davide Pastorelli *et al*, (2018), dalam penelitiannya fitosom kurkumin diformulasikan sebagai terapi komplementer untuk tatalaksana

terapi kanker pankreas. Hasil penelitian membuktikan pemberian fitosom kurkumin sebagai terapi komplementer tidak hanya meningkatkan keamanan terapi, namun juga efisien dalam pengobatan lini terapi utama kanker pankreas (Pastorelli *et al.*, 2018). Selanjutnya di tahun 2020, Saeidah Baradaran *et al.*, melakukan formulasi dan evaluasi efek protektif fitosom kurkumin pada tikus yang diinduksi inflamasi dari karagenan. Hasil Penelitian diperoleh bahwa fitosom kurkumin dapat meningkatkan level antioksidan enzim dan respon pada tikus yang diinduksi inflamasi (Baradaran *et al.*, 2020).

3.5.2. Fitosom Quersetin

Flavonoid adalah senyawa metabolit sekunder yang hampir dimiliki oleh semua tumbuhan sebagai agen pertahanan, diketahui memiliki banyak aktivitas seperti antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antivirus dan antiatherogenik. Quersetin adalah senyawa turunan flavonoid, telah terbukti mampu menghambat monophenolase dan diphenolase (aktivitas enzim tyrosinase), penelitian sebelumnya menunjukkan

bahwa penghambatan quersetin terhadap diphenolase terjadi secara kompetitif dan reversible dengan nilai $IC_{50} (3.08 \pm 0.74) \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (Fan *et al.*, 2017). Masalah kelarutan dan penetrasi quersetin menjadi dasar pertimbangan dalam pengembangan senyawa ini. Sistem penghantaran fitosom menjadi salah satu pilihan utama yang telah banyak digunakan untuk mengatasi masalah dari berbagai jenis senyawa alam seperti quersetin. Pada tahun 2016, Giada Maramaldi *et al.* melakukan formulasi quersetin dalam bentuk sistem penghantaran fitosom. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa formulasi fitosom secara signifikan ($p=0.003$) menurunkan eritema. Disamping itu formulasi ini juga mampu meningkatkan efektivitas quersetin sebagai pelindung kulit dari kerusakan yang disebabkan oleh berbagai paparan, menurunkan kemerahan, gatal, inflamasi dan memperbaiki lapisan kulit, meningkatkan hidrasi dan menjaga kelembaban kulit (Maramaldi *et al.*, 2016). Formulasi quersetin dalam bentuk sistem penghantaran fitosom juga dilakukan oleh Abeer I. Abd Ei-Fattah *et al.* (2017). Formulasi dilakukan menggunakan *thin film hydration*

method, menggunakan kombinasi fospatidilkolin dan kolesterol sebagai carrier pembawa. Hasil Penelitian ini diperoleh fitosom dengan ukuran (70 nm), zeta potensial (-44.6 mV) dan memiliki nilai efisiensi enkapsulasi yang tinggi yaitu (98.4%). Hasil pengujian efektivitas menunjukkan quersetin yang diformulasi dalam bentuk fitosom memiliki efektivitas sebagai *hormone replacement therapy* yang lebih baik dibanding quersetin yang tidak diformulasi (El-Fattah *et al.*, 2017). Penelitian selanjutnya terkait penggunaan sistem penghantaran obat fitosom terhadap senyawa quersetin dilakukan oleh Antonella Riva *et al.*, (2018) menggunakan lecithin sebagai carrier pembawa, dalam penelitian ditujukan untuk meningkatkan kelarutan dan absorpsi dari quersetin. Sejalan dengan tujuan yang ingin dicapai, hasil penelitian ini diperoleh bahwa quersetin yang diformulasikan dalam bentuk sistem penghantaran fitosom secara signifikan meningkatkan kelarutan dan absorpsi dari quersetin (Riva *et al.*, 2019).

3.5.3. Fitosom β -sitosterol

β -sitosterol adalah senyawa yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan juga berperan

sebagai inhibitor enzim tyrosinase, yang memungkinkan senyawa ini dapat digunakan sebagai bahan aktif kosmetik untuk pencerah kulit (Panda *et al.*, 2018). Formulasi fitosom pada senyawa ini telah dilakukan pada tahun 2019 oleh Ljiljana Djekic *et al.*, Penelitian ini dilakukan untuk meningkatkan efektivitas β -sitosterol sebagai antihyperalgesic. Hasil dari penelitian ini diperoleh sistem fitosom yang memiliki kestabilan yang baik secara fisikokimia, kemudian dari hasil uji iritasi menunjukkan keamanan yang terjamin untuk penggunaan pada kulit manusia. Hasil yang mengesankan diperoleh bahwa formulasi ini secara signifikan memiliki aktivitas yang efektif sebagai antihyperalgesic dibanding control (Djekic *et al.*, 2019).

3.5.4. Fitosom Gingerol

Gingerol adalah senyawa aktif yang terkandung dalam rimpang jahe. Pada rentang konsentrasi 25-100 μ M, senyawa ini diketahui memiliki aktivitas penghambatan sintesis melanin melalui jalur aktivasi Akt/PKB, menghambat proses melanogenesis melalui penurunan MITF dan menghambat

aktivitas enzim tyrosinase(Huang *et al.*, 2011). Rudra Pratap Singh pada tahun 2018 melakukan formulasi fitosom sebagai sistem pengantaran senyawa gingerol, formulasi dilakukan menggunakan *anti-solvent precipitation method*, dan menggunakan carrier dari soya lecithin ,dari penelitian ini diperoleh fitosom dengan rata-rata ukuran partikel 254-431 nm, zeta potential < -13 mV, % pelepasan >80% pada pH 7.4. Disamping itu formulasi fitosom gingerol secara signifikan meningkatkan bioavalabilitasnya sehingga meningkatkan efektivitasnya sebagai antioksidan, antiinflamasi dan aktivitas antibakteri (Singh *et al.*,2018).

4. Kesimpulan

Secara umum pendekatan sistem penghantaran obat fitosom memiliki fungsi atau tujuan yang sama dengan sistem penghantaran nanopartikel liposom pada umumnya, yaitu ditujukan untuk meningkatkan kelarutan, mencapai sistem pelepasan terkontrol, meningkatkan absorpsi dan bioavalabilitas obat untuk mencapai efektivitas obat yang maksimal. Hal utama yang membedakan fitosom dengan liposom pada umumnya terletak pada

senyawa aktif yang dimuat pada masing-masing sistem, fitosom dispesifikasikan untuk senyawa-senyawa yang berasal dari alam (non sintetik). Pendekatan ini dilakukan atas dasar sifat fisikokimia senyawa alam yang cenderung memiliki karakteristik yang kurang baik seperti kelarutan dalam air yang rendah, penetrasi obat yang buruk dan stabilitas yang rendah. Sistem penghantaran obat dapat menjadi pilihan utama untuk menutupi dan memperbaiki masalah dari senyawa bahan alam ini.

Pengembangan sistem penghantaran obat fitosom yang ditujukan spesifik sebagai agent inhibitor enzim tyrosinase masih sangat sedikit, umumnya dilakukan untuk tujuan atau indikasi lain seperti antiinflamasi, antikanker, dan aktivitas farmakologi lainnya, namun sebagai gambaran awal dari hasil yang diperoleh dari penelitian-penelitian ini dianggap akan sejalan dengan peningkatan aktivitas lainya termasuk aktivitas inhibitor enzim tirosinase.

Kapabilitas sistem fitosom yang mampu memediasi peningkatan kelarutan dan penetrasi senyawa aktif melewati membran biologis, memungkinkan tercapainya bioavalabilitas maksimum dari suatu

senyawa obat. disamping itu, kemampuan sistem fitosom yang dapat memberikan sistem pelepasan terkontrol, sistem penghantaran tertarget serta mampu meningkatkan kestabilan dari senyawa aktif menjadikan sistem ini sebagai pilihan utama yang bisa digunakan untuk meningkatkan efektivitas senyawa-senyawa inhibitor enzim tyrosinase.

DAFTAR PUSTAKA

- Anjana, R. *et al.* (2017) 'Phytosome drug delivery of natural products: A promising technique for enhancing bioavailability', *International Journal of Drug Delivery Technology*, 7(03), pp. 157–165.
- Anwar, E. and Farhana, N. (2018) 'Formulation and Evaluation of Phytosome-Loaded Maltodextrin-Gum Arabic Microsphere System for Delivery of Camellia sinensis Extract.', *Journal of Young Pharmacists*, 10.
- Ashooriha, M. *et al.* (2019) '1, 2, 3-Triazole-based kojic acid analogs as potent tyrosinase inhibitors: Design, synthesis and biological evaluation', *Bioorganic chemistry*. Elsevier, 82, pp. 414–422.
- Baradaran, S. *et al.* (2020) 'Protective Effects of Curcumin and its Nano-Phytosome on Carrageenan-Induced Inflammation in Mice Model: Behavioral and Biochemical Responses', *Journal of Inflammation Research*. Taylor & Francis Ltd., 13, p. 45.
- Djekic, L. *et al.* (2019) 'Topical hydrogels with escin β -sitosterol phytosome and escin: Formulation development and in vivo assessment of antihyperalgesic activity', *Drug development research*. Wiley Online Library, 80(7), pp. 921–932.
- Du, Z.-Y. *et al.* (2011) 'Antioxidation and tyrosinase inhibition of polyphenolic curcumin analogs', *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. Taylor & Francis, 75(12), pp. 2351–2358.
- El-Fattah, A. I. A. *et al.* (2017) 'Enhanced therapeutic benefit of quercetin-loaded phytosome nanoparticles in ovariectomized rats', *Chemico-*

- biological interactions*. Elsevier, 271, pp. 30–38.
- El-Menshawe, S. F. *et al.* (2018) ‘Nanosized soy phytosome-based thermogel as topical anti-obesity formulation: an approach for acceptable level of evidence of an effective novel herbal weight loss product’, *International journal of nanomedicine*. Dove Press, 13, p. 307.
- Fan, M. *et al.* (2017) ‘Quercetin as a tyrosinase inhibitor: Inhibitory activity, conformational change and mechanism’, *Food Research International*. Elsevier, 100, pp. 226–233.
- Ghanbarzadeh, B., Babazadeh, A. and Hamishehkar, H. (2016) ‘Nano-phytosome as a potential food-grade delivery system’, *Food bioscience*. Elsevier, 15, pp. 126–135.
- Huang, H.-C., Chiu, S.-H. and Chang, T.-M. (2011) ‘Inhibitory effect of [6]-gingerol on melanogenesis in B16F10 melanoma cells and a possible mechanism of action’, *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry, p. 1104262470.
- Iraji, A. *et al.* (2020) ‘Synthesis, biological evaluation and molecular docking analysis of vaniline–benzylidenehydrazine hybrids as potent tyrosinase inhibitors’, *BMC Chemistry*. BioMed Central, 14(1), pp. 1–11.
- Jo, Y.-H. *et al.* (2012) ‘Antioxidant, tyrosinase inhibitory, and acetylcholinesterase inhibitory activities of green tea (*Camellia sinensis* L.) seed and its pericarp’, *Food Science and Biotechnology*. Springer, 21(3), pp. 761–768.
- Ju, P. H. *et al.* (2018) ‘Anti-inflammatory effect of *Centella asiatica* phytosome in a mouse model of phthalic anhydride-induced atopic dermatitis.’, *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 43, pp. 110–119.
- Lee, S. Y., Baek, N. and Nam, T. (2016) ‘Natural, semisynthetic and synthetic tyrosinase inhibitors’, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. Taylor & Francis, 31(1), pp. 1–13.
- Lin, Y.-S. *et al.* (2017) ‘Kinetics of

- tyrosinase inhibitory activity using *Vitis vinifera* leaf extracts', *BioMed research international*. Hindawi, 2017.
- Maramaldi, G. *et al.* (2016) 'Soothing and anti-itch effect of quercetin phytosome in human subjects: A single-blind study', *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. Dove Press, 9, p. 55.
- Palachai, N. *et al.* (2019) 'Antimetabolic Syndrome Effect of Phytosome Containing the Combined Extracts of Mulberry and Ginger in an Animal Model of Metabolic Syndrome', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi, 2019.
- Panda, P., Dash, P. and Ghosh, G. (2018) 'Chemometric profile, antioxidant and tyrosinase inhibitory activity of Camel's foot creeper leaves (*Bauhinia vahlii*)', *Natural product research*. Taylor & Francis, 32(5), pp. 596–599.
- Panzella, L. and Napolitano, A. (2019) 'Natural and Bioinspired Phenolic Compounds as Tyrosinase Inhibitors for the Treatment of Skin Hyperpigmentation: Recent Advances', *Cosmetics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 6(4), p. 57.
- Park, J.-S. *et al.* (2010) 'Natural ortho-dihydroxyisoflavone derivatives from aged Korean fermented soybean paste as potent tyrosinase and melanin formation inhibitors', *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. Elsevier, 20(3), pp. 1162–1164.
- Pastorelli, D. *et al.* (2018) 'Phytosome complex of curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial', *Pharmacological research*. Elsevier, 132, pp. 72–79.
- Pillaiyar, T., Manickam, M. and Namasivayam, V. (2017) 'Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors', *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. Taylor & Francis, 32(1), pp. 403–425.
- Priani, S. E., Aprilia, S. and Purwanti, L. (2019)

- ‘Antioxidant and Tyrosinase Inhibitory Activity of Face Serum Containing Cocoa Pod Husk Phytosome (Theobroma Cacao L)’. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 9 (10), pp110-115, October 2019.
- Riva, A. *et al.* (2019) ‘Improved oral absorption of quercetin from Quercetin Phytosome®, a new delivery system based on food grade lecithin’, *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. Springer, 44(2), pp. 169–177.
- Saraf, S. (2010) ‘Applications of novel drug delivery system for herbal formulations’, *Fitoterapia*. Elsevier, 81(7), pp. 680–689.
- Sbrini, G. *et al.* (2020) ‘Centella asiatica L. Phytosome Improves Cognitive Performance by Promoting Bdnf Expression in Rat Prefrontal Cortex’, *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 12(2), p. 355.
- Singh, R. P., Gangadharappa, H. V and Mruthunjaya, K. (2018) ‘Phytosome complexed with chitosan for gingerol delivery in the treatment of respiratory infection: In vitro and in vivo evaluation’, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier, 122, pp. 214–229.
- Sungthong, B. and Phadungkit, M. (2015) ‘Anti-tyrosinase and DPPH radical scavenging activities of selected Thai herbal extracts traditionally used as skin toner’, *Pharmacognosy Journal*, 7(2).
- Surini, S., Mubarak, H. and Ramadan, D. (2018) ‘Cosmetic serum containing grape (Vitis vinifera L.) seed extract phytosome: Formulation and in vitro penetration study’, *Journal of Young Pharmacists*. InPharm, 10(2), p. S51.
- Tung, B. T., Hai, N. T. and Son, P. K. (2017) ‘Hepatoprotective effect of Phytosome Curcumin against paracetamol-induced liver toxicity in mice’, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. SciELO Brasil, 53(1).
- Wang, J., Hu, X. and Xiang, D. (2018) ‘Nanoparticle drug delivery systems: an excellent carrier for tumor peptide vaccines’, *Drug delivery*. Taylor & Francis, 25(1), pp.

1319–1327.

Zheng, Z.-P. *et al.* (2008) 'Tyrosinase inhibitors from paper mulberry (*Broussonetia papyrifera*)', *Food Chemistry*. Elsevier, 106(2), pp. 529–535.

Zolghadri, S. *et al.* (2019) 'A comprehensive review on tyrosinase inhibitors', *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. Taylor & Francis, 34(1), pp. 279–309.