

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1. Kulit**

Kulit pada orang dewasa luasnya sekitar 1.5 m<sup>2</sup> dengan berat yang berkisar 15% dari berat badan (Ahmadi Ashtiani et al., 2019). Kulit dijelaskan sebagai organ tubuh terbesar pada manusia dan memiliki fungsi sebagai perlindungan tubuh atau barrier utama yang melindungi tubuh (Kim et al., 2019).

#### **2.1.1. Struktur Kulit**

##### **a. Epidermis**

Lapisan epidermis kulit memiliki ketebalan sekitar 0,4-1,5 mm. Epidermis terbagi menjadi dua bagian, yaitu stratum corneum (epidermis mati) dan epidermis hidup. Epidermis mengandung 70% air serta sel epitel keratin yang fungsinya membantu sintesis di stratum korneum. Karena epidermis tidak memiliki pembuluh darah maka setiap molekul yang melewati lapisan epidermis harus melewati epidermis dermal agar dapat masuk pada sirkulasi sistemik dalam tubuh. Epidermis memiliki 4 lapisan dengan beberapa perbedaan keratin yang dikandungnya. Stratum korneum yang mengandung keratin memiliki fungsi sebagai homeostatis dan melindungi lapisan kulit yang lebih dalam, lapisan ini memiliki ketebalan yang berkisar antara 10-20 mm terdiri dari 10-25 lapisan korneosit mati, berkeratin penuh, memanjang, yang tertanam pada matriks lipid bilayers, namun secara metabolik lapisan ini dianggap tidak aktif (Jain et al., 2017). Epidermis hidup yang terdiri dari stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basal, letaknya tepat dibawah dari lapisan stratum korneum, ketebalannya berkisar antara 50-100 mm, secara fisiologis epidermis hidup memiliki kemiripan dengan jaringan seluler lainnya dan mengandung enzim metabolisme. Lapisan epidermis hidup memiliki peran atau fungsi dalam sistem metabolisme serta membantu pembentukan stratum korneum, selain itu lapisan ini juga berperan dalam respon kulit halus yang dibantu dengan adanya sel-sel Langerhans (Jain et al., 2017).

##### **b. Dermis**

Dermis merupakan struktur kulit yang berada tepat di bawah epidermis, ketebalannya berkisar antara 15 sampai 40 kali lebih tebal dari epidermis. Lapisan dermis kulit terdiri dari dermis atas atau papiler dan dermis reticular pada lapisan kulit, dermis terdiri atas kolagen dan elastin yang berfungsi membantu sistem perbaikan kulit (Ahmadi Ashtiani et al., 2019).

c. Subkutan (hipodermis)

Subkutan atau hipodermis terdiri atas jaringan ikat yang berisi sel lemak bercampur serat, dan merupakan lapisan terdalam pada kulit. Jaringan lemak pada subkutan berfungsi sebagai sistem perlindungan tubuh berupa isolator dari panas, selain itu jaringan lemak ini juga memiliki fungsi sebagai daerah atau media penyimpanan energi (Sharma et al., 2017).

### **2.1.2. Fungsi Kulit**

Dalam jurnal yang ditulis oleh (Nafisi & Maibach, 2018) beberapa fungsi utama kulit diantaranya adalah :

- a. Sebagai proteksi atau pertahanan terhadap rangsangan dari lingkungan luar.
- b. Mencegah berlebihan dehidrasi melalui kulit, karena pengemasan sel yang ketat di lapisan terluar stratum korneum.
- c. Pelindung tubuh dari sinar UV, dengan kandungan melanin kulit mampu menghilangkan 99,% radiasi sinar UV yang terserap.
- d. Melindungi tubuh dari infeksi yang disebabkan mikroorganisme, dengan adanya proteksi dari lapisan terluar kulit yaitu lapisan tipis minyak dan lembab.
- e. Mengontrol suhu tubuh dengan memanfaatkan mekanisme kerja kelenjar keringat dan pembuluh darah pada lapisan dermis.

### **2.1.3. Sistem Penghantaran Obat Dalam Kulit**

Obat yang aplikasikan secara topikal atau yang diberikan melalui kulit akan diabsorpsi terlebih dahulu melalui penetrasi pada stratum korneum, epidermis, kemudian papila dermis selanjutnya masuk kedalam vaskuler. Penetrasi obat melalui perkutan akan melalui beberapa tahap diantaranya, transepidermal interseluler (antar sel) dimana penetrasinya melibatkan difusi terlarut yang melalui lapisan lipid interselular diantara sel pada jalur stratum korneum sekitar corneocytes. Kemudian penetrasi melalui transepidermal intraseluler terjadi melalui jalur langsung dengan melibatkan beberapa membran sel pada lapisan epidermis yang melalui corneocytes. Adapun penetrasi transappendageal (kelenjar sebaceous, folikel rambut, dan saluran keringat), penetrasi ini terjadi dengan melalui stratum korneum dengan melibatkan jalur yang terdapat dalam kelenjar keringat ataupun folikel rambut (Jain et al., 2017).

#### **2.1.4. Kulit Sebagai Tempat Pengiriman Partikel**

Kulit menjadi rute administrasi penghantaran obat lokal atau sistemik yang paling memungkinkan dari aplikasi penghantaran obat yang memanfaatkan teknologi nanopartikel. Dimana permukaan kulit, dermatoglyphs, dan folikel rambut menjadi lokasi yang berpotensi untuk penghantaran nanopartikel. Pengembangan teknologi sistem penghantaran obat baru nanopartikel lipid didasarkan pada basis lipid yang digunakan dengan adanya penambahan surfaktan sebagai penstabil sistem, dimana lipid yang digunakan harus memiliki sifat hidrofobik dan mampu membentuk lapisan monolayer yang bersifat oklusif berupa lapisan film yang bertujuan agar dapat meminimalisir corneocyte packing, membuka celah antar korneosit (mortar) sehingga mencegah hilangnya kelembaban pada kulit dan dapat memfasilitasi peningkatan penetrasi obat kedalam lapisan kulit (Prow et al., 2011).

#### **2.2. Penuaan**

Penuaan atau proses menjadi tua merupakan akibat dari menurunnya proses metabolisme tubuh yang ditandai dengan hilangnya beberapa fungsi jaringan untuk memperbaiki, memperbaharui, atau mempertahankan fungsi-fungsi normalnya. Karena hal ini Ketika tubuh mengalami kerusakan, tubuh akan kesulitan untuk memperbaiki dan mempertahankan diri dari kerusakan tersebut. Proses penuaan pada tubuh dapat terjadi pada seluruh organ tubuh baik organ dalam maupun luar, termasuk kulit sebagai organ terluar tubuh juga dapat terjadi penuaan (Vranešić-Bender, 2010). Salah satu teori penuaan pada kulit yang sering terjadi adalah penuaan yang disebabkan karena adanya serangan radikal bebas yang tidak memiliki pasangan electron dan merusak molekul dengan menarik electron dari molekul tersebut yang mengakibatkan gangguan fungsi sel, kerusakan sel, bahkan kematian sel, oleh karena itu suatu organisme akan mengalami penuaan ketika terjadi akumulasi kerusakan yang terus menerus karena serangan radikal bebas pada sel dalam jangka waktu yang lama (Wahyuningsih, 2011). Selain faktor radikal bebas, penuaan kulit juga dapat disebabkan karena faktor lingkungan salah satunya yaitu radiasi sinar UV, dimana paparan kronis sinar UV secara terus menerus akan mempengaruhi struktur dan fungsi kulit, jumlah dan jenis sinar UV sangat mempengaruhi kerusakan yang terjadi pada seseorang. Beberapa kerusakan yang dapat terjadi pada kulit karena radiasi sinar UV diantaranya yaitu, stress oksidatif, sunburn, imunosupresi, serta kanker kulit seperti penuaan dini kulit yang dikenal dengan istilah *photoaging* yang ditandai perubahan pigmentasi, munculnya kerutan, dan hilangnya tonus kulit (Wahyuningsih, 2011).

### 2.3. Antioksidan

Antioksidan adalah suatu senyawa atau zat yang dinilai mampu melawan serangan dari radikal bebas yang terjadi karena adanya reaksi metabolisme oksidatif. Antioksidan memiliki mekanisme kerja untuk mencegah dan menghentikan reaksi dari serangan radikal bebas dengan cara memberikan pasangan electron pada radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi non radikal atau terbentuk oksidan baru yang cenderung lebih stabil (Malinda & Syakdani, 2020). Pada dasarnya untuk melindungi diri dari serangan radikal bebas kulit mampu menghasilkan antioksidan alami, akan tetapi jumlah nya terbatas sehingga memerlukan antioksidan tambahan dari luar (Nurulita et al., 2019). Antioksidan topikal seperti vitamin A, C, dan E, saat ini sangat populer diteliti yang dinkorporasikan dalam berbagai formulasi. Anti oksidan dari Vitamin E topikal (alfa tokoferol) dinilai memiliki kemampuan untuk menghambat dan melindungi kerusakan kulit karena oksidatif akibat radiasi sinar ultraviolet (Wahyuningsih, 2011).

### 2.4. Vitamin E Asetat ( *$\alpha$ -Tokoferol acetate*)

Vitamin E Asetat memiliki sifat yang larut dalam lipid dengan konsentrasi tertentu pada situs interior hidrofobik, *alfatokoferol acetat* ini efektif sebagai antioksidan karena dapat bekerja sebagai donor electron, Vitamin E Asetat akan menyumbangkan elektronnya untuk mentralkan serangan radikal bebas.  $\alpha$ -Tokoferol asetat merupakan bentuk yang dengan aktivitas paling besar dan aktif dari Vitamin E yang merupakan antioksidan utama dalam membrane sel (Birben dkk., 2012).

### 2.5. Nanoteknologi

Nanoteknologi telah dianggap sebagai salah satu solusi untuk menghantarkan obat secara tepat ke dalam jaringan target untuk mencapai manfaat maksimal dengan efek samping yang minimal. Banyak kelompok penelitian menyelidiki kemampuan nanopartikel (Khallaf et al., 2016). Nanopartikel merupakan suatu bentuk atau ukuran dari partikel yang berkisar antara 10-1000 nm, partikel ini dimuat baik dalam bahan polimer alami ataupun sintesis, yang dimanfaatkan sebagai bahan dalam formulasi sistem penghantaran obat, tujuannya yaitu agar terciptanya stabilitas fisik sistem yang baik, penghantaran obat yang tertarget, toksisitas yang rendah atau berkurang, biokompatibilitas yang baik, dan inkorporasi obat hidrofilik dan lipofilik (Rachmawati & Surini, 2018).

## 2.6. NLC

Generasi kedua dari SLN yaitu NLC mendapat banyak perhatian sebagai sistem pembawa koloid yang menjanjikan dan efisien untuk peningkatan penghantaran melalui dermal dan transdermal. NLC sebagai sistem pengiriman untuk pengobatan topikal memberikan beberapa keuntungan seperti permeasi kulit yang tinggi, pelepasan obat berkelanjutan karena matriks lipid yang dipadatkan, dan sifat oklusif yang meningkatkan kelembaban atau hidrasi kulit. Struktur berukuran nano dan komposisi lipid yang unik memastikan kontak dekat antara partikel dan kulit, sehingga meningkatkan waktu tinggal partikel dalam kulit dan meningkatkan transpornya melalui lapisan kulit. NLC juga dilaporkan meningkatkan stabilitas obat dan memberikan konsentrasi obat yang tinggi di daerah yang ditargetkan. Semua karakteristik ini menunjukkan NLC sebagai sistem penghantaran obat yang cocok untuk pengobatan topical (Banna et al., 2018). Berbeda dengan nanopartikel lipid padat generasi pertama yaitu Solid Lipid Nanoparticle (SLNs) yang diproduksi hanya dari lipid padat, NLC diproduksi menggunakan campuran lipid padat dan lipid cair. Dengan kehadiran NLC dapat menutupi kekurangan dari SLN dengan menghindari beberapa masalah potensial yang terkait dengan SLN seperti kebocoran obat setelah penyimpanan jangka panjang, dan pelepasan obat karena proses kristalisasi lipid yang sedang berlangsung menuju kristal sempurna (Abdel-Salam, Ammar, et al., 2017).

Dalam jurnal yang ditulis oleh (Tamjidi et al., 2013) NLC diklasifikasikan menjadi tiga tipe yang berbeda berdasar kan struktur nano, komposisi dan rasio lipid padat dan lipid cair , yaitu

a. The Imperfect Type

NLC tipe ini memiliki susunan matriksnya yang tidak sempurna, sehingga mampu memuat lebih banyak jumlah zat aktif.

b. The Amorphous Type

NLC tipe ini tidak mengalami rekristalisasi lagi karena inti lipid mebeku dalam keadaan amorf setelah homogenisasi dan pendinginan sehingga tidak berbentuk.

c. The multiple type

NLC tipe ini mengandung matriks minyak yang terkandung dalam lipid padat dalam dispersi air sehingga dapat meningkatkan kapasitas pemuatan obat.

### 2.6.1. NLC Untuk Penggunaan Topikal

Peningkatan jumlah penelitian tentang suatu sistem pengahantaran obat baru yang berbasis nanokoloidal lipid yang dikembangkan dengan tujuan untuk mengatasi masalah dalam

pengobatan berbagai gangguan penyakit kulit terjadi dalam beberapa tahun terakhir. Target pengobatan dari sistem ini adalah folikel rambut, dan menawarkan beberapa keuntungan seperti mengurangi efek samping obat, dan menurunkan dosis pengobatan (Tekade et al., 2017). NLC yang dikembangkan dinilai memiliki berbagai solusi terkait masalah yang timbul dalam sistem pemberian obat melalui rute administrasi topical, dimana adanya lapisan *stratum corneum* (SC) yang merupakan matriks multilayer yaitu terdiri dari komponen hidrofobik dan hidrofilik menjadi salah satu penghambat penyerapan perkutan dari obat yang diberikan secara transdermal. NLC yang diformulasikan dinilai dekat dengan SC karena memiliki ukuran dengan kisaran nanometer yang memungkinkan kontak dekat dengan dengan *stratum corneum* sehingga memudahkan penyebaran zat aktif yang tertarget. Target pengiriman obat melalui folikel rambut sebagai rute penetrasi obat yang diberikan secara topical juga menjadi faktor pentingnya suatu obat untuk penggunaan topical diformulasikan dalam bentuk nanopartikel yang memungkinkan kedalaman penetrasi yang dipengaruhi oleh ukuran partikel (Jameson et al., 2016).

### 2.6.2. Formula Umum

NLC merupakan salah satu teknologi sistem penghantaran obat dengan basis lipid, yaitu penggunaan dua matriks lipid, berupa lipid padat dan cair sebagai fase lipid, kemudian ditambahkan fase air yang berupa surfaktan yang berfungsi sebagai penstabil (Rohmah et al., 2019).

#### a. Lipid Padat

Lipid padat yang diformulasikan dalam NLC dipilih berdasarkan kompatibilitasnya dengan suatu obat, lipid padat harus memiliki kelarutan yang hidrofobik, bersifat biodegradable yang dapat diformulasikan sebagai campuran dua atau lebih lipid dengan jumlah tertentu (Souto et al., 2020).

#### b. Lipid cair

Lipid cair yang diformulasikan dalam NLC sebagai matriks lipid (lipid padat dan lipid cair) dapat meningkatkan kelarutan dari suatu obat, dimana kelarutan yang semakin tinggi akan mendorong meningkatnya tingkat kompatibilitas obat dengan matriks lipid yang digunakan (Subramaniam et al., 2020).

#### c. Surfaktan

Surfaktan yang diformulasikan dalam NLC berfungsi sebagai fase air yang menjadi penstabil dalam sistem NLC yang diformulasikan, surfaktan akan mengurangi tegangan

antar muka pada campuran lipid padat dan cair yang digunakan (Subramaniam et al., 2020). Pemilihan surfaktan didasarkan pada kemampuannya dalam melarutkan zat aktif, surfaktan yang dipilih merupakan surfaktan yang tidak dapat melarutkan zat aktif, non iritan, dan efektif dalam menstabilkan formula (Jafar et al., 2015).

### 2.6.3. Metode Pembuatan

#### a. Homogenisasi Tekanan Tinggi (High-Pressure Homogenization/HPH)

Homogenisasi tekanan tinggi adalah metode utama yang ditetapkan untuk produksi NLC, Keuntungan dari metode ini yaitu memiliki waktu produksi yang singkat. Metode ini juga memungkinkan produksi skala laboratorium, dan dengan mudah dapat dialihkan untuk produksi skala besar (Sharma et al., 2017). Selain itu, penghindaran pelarut organik, menghasilkan ukuran partikel rata-rata di sub-mikron yang disebabkan oleh tekanan dan kecepatan tinggi berkisar antara (100-2000 bar). Namun, metode ini membutuhkan intensitas energi tinggi, sehingga tidak cocok untuk senyawa yang sensitive terhadap panas. Homogenisasi tekanan tinggi dari NLC dapat dilakukan pada suhu tinggi dan rendah (Souto et al., 2020).

#### b. Hot High-Pressure Homogenization

Prosesnya melibatkan pelelehan lipid pada 5-10 ° C di atas titik lelehnya, diikuti oleh dispersi obat dan surfaktan berair panas dalam lipid cair (Sharma et al., 2017). Pra-emulsi panas yang dibentuk dengan menggunakan alat geser kemudian dimasukkan ke dalam homogenizer bertekanan tinggi. Proses dilanjutkan sampai diperoleh ukuran partikel yang diinginkan dan diproses nanoemulsion kemudian didinginkan sampai suhu kamar, menghasilkan pembentukan NLC. Prinsipnya Ketika suhu dari sistem mengalami peningkatan, ukuran dari gumpalan partikel lipid akan berkurang karena menurunnya viskositas, penggunaan metode ini tidak dapat dilakukan untuk obat yang tidak tahan saat terkena pemanasan, karena obat atau bahan aktif yang digunakan akan sangat mudah hancur saat terkena suhu tinggi (Gaba et al., 2015).

#### c. Cold High-Pressure Homogenization (Homogenisasi Dingin)

Teknik homogenisasi dingin digunakan untuk bahan aktif dan lipid yang tidak tahan terhadap pemanasan. Bahan aktif yang mengandung lipid didinginkan kemudian ditumbuk menjadi campuran lipid dalam ukuran mikropartikel. Kemudian lipid didispersikan kedalam larutan surfaktan yang dingin menghasilkan presuspensi, selanjutnya dihomogenisasi pada suhu kamar lalu dibiarkan sampai mengalami

pengurangan ukuran karena terjadinya pemecahan partikel mikro lipid menjadi nanopartikel lipid NLC (Gaba et al., 2015).

#### 2.6.4. Karakterisasi

##### a. Ukuran partikel dan polidispersitas

Pengukuran ukuran partikel dan polidispersitas indeks menjadi salahsatu proses karakterisasi yang penting dari suatu sistem formulasi nanodispersi, dimana hasil pengukuran ini dapat menunjukkan stabilitas fisik dan stabilitas kimia, kinerja biologis, kelarutan, laju pelepasan, dan kekeruhan (Tekade et al., 2017). Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi ukuran partikel diantaranya yaitu, waktu atau lamanya masa penyimpanan, adsorpsi kinetic pengemulsi, tegangan antarmuka dari fase terdispersi, viskositas fasa terdispersi dan kontinyu, fraksi volume fase terdispersi dan energi mekanik yang dapat merusak atau memecah fase terdispersi, ukuran untuk nanopartikel menurut literatur farmasi berkisar antara 10-1000 nm, kemudian PDI memiliki nilai antara 0 sampai 0,5 yang menunjukkan semua partikel dianggap monodisperse dan homogen (Tekade et al., 2017).

##### b. Zeta Potensial

Zeta potensial adalah salah satu karakterisasi dari sistem NLC yang bertujuan untuk mengukur dan menilai potensial listrik dari suatu sistem sediaan menggunakan Particle Size Alalizer. Nilai zeta potensial yang didapatkan memberikan gambaran kesetabilan fisik dari sistem NLC yang dibuat, zeta potensial dengan nilai yang lebih tinggi ( $> -30$  mV) menunjukkan tingkat stabilitas yang baik selama masa penyimpanan (Sarhadi et al., 2020).

##### c. Efisiensi penjerapan (% EE)

Penentuan % EE dari sediaan nanopartikel juga menjadi salahsatu parameter yang penting, nilai dari pengukuran %EE menunjukkan data atau profil pelepasan dan pemuatan obat dari sitem NLC. Kapasitas dari kemampuan pemuatan obat dari sistem NLC bergantung pada kelarutan bahan aktif terhadap fase lipid. EE % dan pemuatan obat ditentukan dengan mengukur konsentrasi yang bebas dan terperangkap (Patwekar et al., 2018).

##### d. *Fourier Transformed-Infra Red* (FT-IR)

Pengujian sistem NLC dengan menggunakan Spektrum FT-IR dilakukan untuk mengetahui dan menentukan gugus-gugus dan ikatan kimia yang terdapat pada suatu senyawa dari sampel yang digunakan, hasil penukurannya dapat dijadikan sebagai



media analisis kualitatif. Dalam suatu formulasi sediaan ataupun campuran dari berbagai bahan, pengukuran spektrum FT-IR ditujukan untuk mengamati adanya interaksi antara campuran beberapa bahan sehingga dapat menentukan dan mengetahui kompatibilitas dari bahan-bahan yang digunakan (Tofani et al., 2016).

e. *Transmission Electron Microscopy* (TEM)

TEM dilakukan untuk mengkonfirmasi ukuran dan bentuk obat kristal terdispersi dalam lipid. Sebelum pemeriksaan sampel diencerkan dan ditempatkan pada kisi tembaga berlapis karbon dan kemudian setetes asam fosfotungstat 1% (noda negatif) tertutup di NLC. Asam fosfotungstat yang berlebihan pada NLC dibersihkan dengan kertas saring. Gambar hasil TEM diperoleh menggunakan instrument *Transmission Electron Microscopy* (Patwekar et al., 2018).

## **2.7. Lipid Padat, Lipid Cair dan Surfaktan**

### **2.7.1. Geleol (*Glyceryl Monostearate*)**

Geleol merupakan lipid padat yang bersifat lipofilik dipilih untuk diformulasikan kedalam NLC, memiliki pemerian berupa lilin padat yang berwarna putih, krem dengan bentuk seperti butiran beras, sedikit berbau dan rasa lemak. Titik leleh geleol berkisar antara 55-60°C, dengan HLB 3,8 berat molekul 358,6°C. Geleol larut dalam etanol panas, kloroform, eter, dan minyak, geleol tidak dapat larut dalam air, tetapi masih dapat didispersikan dengan fase air yang ditambahkan surfaktan (Giannopoulou et al., 2015).

### **2.7.2. Myritol® (*Medium-Chain Triglycerides*)**

Myritol memiliki pemerian berupa cairan berminyak tidak berwarna, praktis tidak memiliki bau, dan tidak berasa, memiliki pH sekitar 6, myritol mampu memadat pada suhu sekitar 0°C, myritol yang diformulasikan kedalam sistem NLC memiliki beberapa keunggulan diantaranya mampu memaksimalkan sifat penyebaran pada kulit, dan memiliki tingkat penetrasi yang baik (Giannopoulou et al., 2015).

### **2.7.3. Plantacare® (*Lauryl Glucoside*)**

Plantacare® merupakan golongan surfaktan nonionik dan memiliki sifat nontoksik serta noniritan sehingga cocok digunakan dalam sediaan topikal dan memiliki kompatibilitas dermatologis yang baik (Amandeep et al., 2019). Plantacare memiliki pemerian berupa larutan kental, berair, dan keruh yang disebabkan adanya kombinasi kandungan magnesium oksida,

dan nilai pH nya, akan tetapi kekeruhan ini tidak akan memepengaruhi pada sifat produk yang diformulasikan dan menghilang Ketika nilai pH disesuaikan pada pH dibawah 7 (Aiman, 2008)