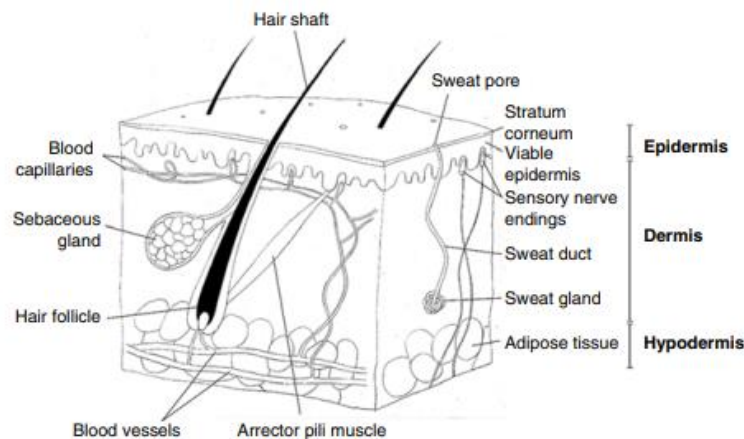


BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kulit

2.1.1. Definisi

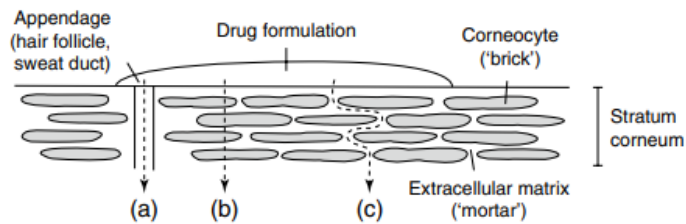
Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh dan menutupi seluruh permukaan luar tubuh. Kulit terdiri dari tiga lapisan, epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis merupakan lapisan paling luar, terdapat lapisan stratum korneum, yaitu lapisan paling atas, terdiri dari keratin dan sisik tanduk yang tersusun dari keratinosit. Dermis adalah tempat dari kelenjar keringat, rambut, folikel rambut, otot, neuron sensorik, dan pembuluh darah. Hipodermis adalah lapisan terdalam dari kulit dan mengandung lobulus adiposa bersama dengan beberapa pelengkap kulit seperti folikel rambut, neuron sensorik, dan pembuluh darah (Bragazzi *et al.*, 2019).



Gambar 2.1. Struktur kulit manusia (Ng & Lau, 2015)

2.1.2. Sistem penghantaran obat melalui kulit

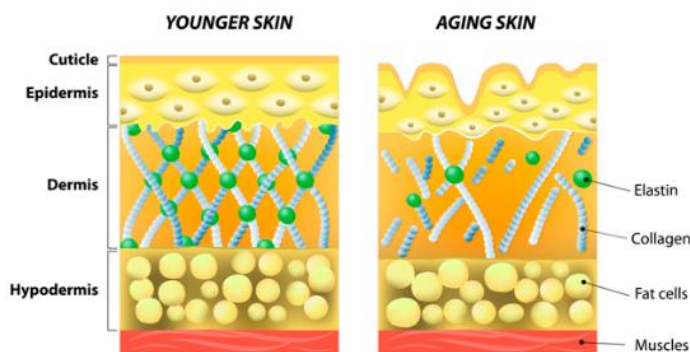
Kulit disebut sebagai penghalang permeabel yang selektif karena setiap obat memiliki kemampuan permeasi yang berbeda-beda. Suatu molekul dapat berpenetrasi melalui jalur transepidermal (berdifusi melalui lapisan kulit) atau jalur appendageal. Pada jalur transepidermal, molekul dapat melintasi lapisan sel dan matriks ekstraseluler secara bergantian (transeluler) dan/atau dengan melewati jalur berliku dalam matriks ekstraseluler tanpa melewati sel (intereluler). Sedangkan jalur appendageal meliputi permeasi melalui folikel rambut (transfolikuler) dan/atau melalui saluran keringat (Ng & Lau, 2015).



Gambar 2.2. Permeasi obat melalui kulit: (a) jalur appendageal; (b) jalur transeluler; dan (c) jalur interseluler (Ng & Lau, 2015)

2.1.3. Penuaan kulit

Penuaan kulit ditandai dengan adanya atrofi pada matriks ekstraseluler akibat penurunan jumlah fibroblas, kadar kolagen dan elastin. Perubahan tersebut merupakan hasil dari kerusakan endogen yang disebabkan oleh pembentukan radikal bebas secara terus menerus selama proses metabolisme oksidatif. Manifestasi klinis kulit yang mengalami penuaan meliputi kulit kering, timbul kerutan, dan kulit kendur (Binic *et al.*, 2013).



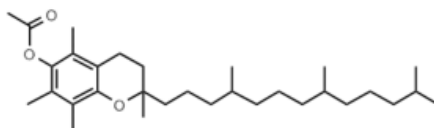
Gambar 2.3. Perbandingan struktur kulit normal dengan kulit yang mengalami penuaan (Bragazzi *et al.*, 2019)

Penuaan kulit dapat dipercepat pada daerah yang terpapar sinar matahari (radiasi ultraviolet), suatu proses yang dikenal sebagai *photoaging*. Proses tersebut disebabkan oleh paparan UVB pada lapisan epidermis dan paparan UVA pada lapisan dermis. Radiasi ultraviolet dapat menstimulasi sintesis radikal bebas yang berperan dalam proses penuaan kulit. Manifestasi klinis dari *photoaging* meliputi kulit kering, timbul bintik-bintik berwarna gelap, hiperpigmentasi, kerutan, dan penurunan elastisitas kulit (Binic *et al.*, 2013).

2.2. Vitamin E asetat

Vitamin E asetat merupakan bentuk ester yang lebih stabil dari vitamin E karena kurang sensitif terhadap degradasi oksidatif. Molekul vitamin E asetat memiliki rantai alkana yang bersifat hidrofobik, dengan gugus eter dan fenol yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan air. Vitamin E asetat memiliki bobot molekul 472.743 g/mol dan nilai log P = $12,07 \pm 0,27$ (Morais

Diane & Burgess, 2014). Senyawa ini praktis tidak berbau dan tidak berasa, bentuk berupa minyak kental jernih, warna kuning atau kuning kehijauan, serta kelarutan dalam air yang rendah (Depkes, 2020). Sebagai antioksidan, vitamin E asetat melindungi kulit dengan menetralkan radikal bebas yang dihasilkan pada paparan sinar matahari. Selain itu, vitamin E asetat dapat mengurangi tingkat transkripsi metalloproteinase MMP-1, sehingga menunda proses pemecahan kolagen dan mutagenesis (Silva *et al.*, 2019).



Gambar 2.4. Struktur vitamin E asetat (Prabakaran *et al.*, 2014)

2.3. Nanoteknologi

Kata nano berarti satu per satu juta unit fisik. Nanoteknologi dapat didefinisikan sebagai penerapan pengetahuan ilmiah untuk memanipulasi dan mengontrol materi terutama dalam skala nano (ukuran berkisar antara 1 nm sampai 100 nm) (Calipinar & Ulas, 2019). Nanoteknologi mencakup berbagai teknik untuk mengubah sifat partikel pada tingkat molekuler untuk mendapatkan kualitas baru dengan berbagai aplikasi. Nanoteknologi telah digunakan di berbagai bidang seperti elektronik, pelapis, kosmetik, tekstil, dan obat-obatan (Larsson *et al.*, 2019). Di bidang farmasi, nanoteknologi telah dikembangkan untuk mengontrol pelepasan obat dan melindunginya dari degradasi enzimatik atau kimia untuk meningkatkan kemanjuran terapeutiknya (Saeedi *et al.*, 2019).

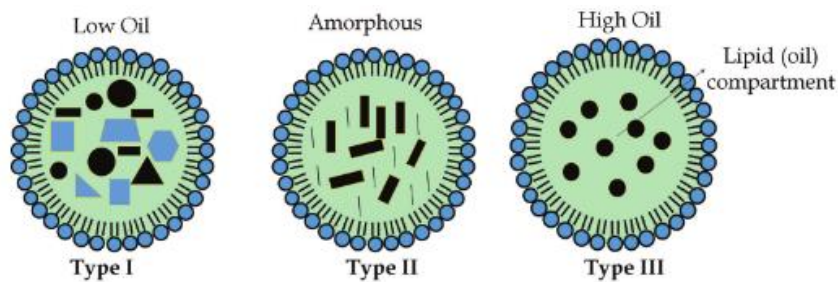
2.4. Nanostructured Lipid Carrier (NLC)

2.4.1. Definisi NLC

NLC adalah sistem pembawa koloidal yang terdiri dari lipid yang biokompatibel dan *biodegradable*. NLC menunjukkan sitotoksitas yang lebih rendah dan toleransi yang sangat baik, serta menunjukkan beragam fitur yang menguntungkan untuk aplikasi dermal dan transdermal. Ukuran yang sangat kecil (10-200 nm) dari NLC memastikan kontak yang dekat dengan stratum korneum dan meningkatkan jumlah obat yang berpermeasi melewati kulit (G. Sharma *et al.*, 2017).

Terdapat tiga jenis NLC yang berbeda berdasarkan komposisi lipid dari matriksnya. NLC tipe I adalah tipe kristal tidak sempurna yang terdiri dari campuran lipid padat dan lipid cair. Pencampuran dua lipid yang berbeda menciptakan struktur tidak sempurna, yang pada akhirnya memberikan ruang tambahan untuk memuat molekul obat. NLC tipe II adalah tipe amorf, di

mana campuran lipid mengarah pada pembentukan matriks padat pada suhu kamar dan menciptakan campuran amorf (G. Sharma *et al.*, 2017).



Gambar 2.5. Jenis-jenis NLC (G. Sharma *et al.*, 2017)

Sedangkan NLC tipe III terdiri dari kompartemen lipid cair yang tersebar di dalam suatu matriks lipid padat. Matriks padat tersebut mengandung beberapa cairan nano kompartemen minyak, sehingga tipe ini memiliki keuntungan ganda yaitu peningkatan *loading capacity* obat dan pelepasan obat yang dapat diperpanjang karena tingginya kelarutan obat dalam kompartemen berminyak (G. Sharma *et al.*, 2017).

2.4.2. NLC untuk penggunaan topikal

Penggunaan NLC diketahui dapat mengatasi beberapa permasalahan sediaan topikal, salah satunya adalah penyerapan yang rendah akibat sulitnya penetrasi melewati stratum korneum. Ukuran partikel yang kecil menjamin kontak jarak dekat dengan stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah bahan obat yang berpenetrasi melewati stratum korneum. Kandungan lipid pada NLC dapat membentuk lapisan film pada kulit sehingga menghasilkan efek oklusif dan berkurangnya *transepidermal water loss*. Kondisi tersebut mengakibatkan peningkatan hidrasi dan elastisitas kulit (Dubey *et al.*, 2012).

2.4.3. Formula umum NLC

NLC terdiri dari lipid padat, lipid cair, dan surfaktan dicampur pada rasio tertentu dan tersebar dalam larutan berair (Haider *et al.*, 2020).

- a. Lipid padat, merupakan senyawa kimia yang memiliki titik leleh lebih tinggi dari 40°C. Bahan lipid padat harus dapat ditoleransi (biokompatibel) dan dapat digunakan manusia, serta *biodegradable* secara in-vivo. Contoh senyawa lipid padat yang dapat digunakan untuk NLC adalah beeswax, carnauba wax, dynasan, precifac, asam stearat, dan lain-lain (Sharma & Baldi, 2018).
- b. Lipid cair, atau minyak sebaiknya dapat ditoleransi dengan baik dan diterima untuk digunakan manusia. Contohnya adalah Cetiol V, miglyol, minyak jarak, asam oleat, minyak davana, minyak kelapa sawit, minyak zaitun, dan lain-lain (Sharma & Baldi, 2018).

- c. Surfaktan, adalah senyawa yang teradsorpsi pada antarmuka. Surfaktan menurunkan energi bebas permukaan atau antarmuka dan menurunkan tegangan permukaan antara dua fase. Pemilihan surfaktan untuk NLC didasari oleh beberapa faktor, seperti rute pemberian NLC, atau nilai HLB surfaktan. Contohnya Sodium taurodeoxycholate, sodium oleate, Span 20, 80, 85, Tween 20, 80, Tyloxapol, dan lain-lain (Sharma & Baldi, 2018).

2.4.4. Metode pembuatan NLC

Metode yang digunakan dalam pembuatan NLC meliputi *High Pressure Homogenization* (HPH), emulsifikasi atau penguapan pelarut, mikro-emulsifikasi, ultrasonikasi atau homogenisasi kecepatan tinggi, dan teknologi mikrofluida (Haider *et al.*, 2020).

a. *High Pressure Homogenization* (HPH)

Metode pembuatan NLC yang paling umum adalah HPH cara panas dan HPH cara dingin. Teknik HPH cara panas melibatkan dispersi obat dalam campuran lipid cair dan lipid padat yang dilelehkan. Dalam kondisi panas, campuran obat dengan lipid kemudian dicampurkan dengan larutan berair (surfaktan hidrofilik dan hidrofobik), menggunakan homogenizer bertekanan tinggi (100-2000 bar) selama 3-5 siklus (Haider *et al.*, 2020).

Teknik HPH cara dingin melibatkan pencampuran obat dengan fase lipid tepat di atas titik lelehnya, diikuti dengan pendinginan langsung menggunakan *dry ice* atau nitrogen cair yang menghasilkan rekristalisasi partikel lipid padat. Partikel tersebut kemudian dipecah menjadi ukuran mikron antara 50-100 μm dan diemulsifikasi dalam fase berair menggunakan homogenizer bertekanan tinggi untuk memecah partikel mikro menjadi partikel yang lebih kecil (partikel nano) (Haider *et al.*, 2020).

b. Emulsifikasi/penguapan pelarut

Metode ini melibatkan disolusi obat dan campuran lipid dalam pelarut organik yang tidak larut dalam air diikuti oleh emulsifikasi dalam fase berair menggunakan ultrasonikasi atau *high shear homogenization*. Larutan organik kemudian disimpan di bawah tekanan rendah 40-60 mbar hingga pelarut organik menguap seluruhnya. Prosedur ini cocok untuk NLC yang mengandung obat-obatan sensitif terhadap panas. Namun, prosesnya dibatasi oleh adanya residu dari pelarut organik dalam produk akhir yang dapat menyebabkan efek toksik sistemik (Haider *et al.*, 2020).

c. Mikroemulsifikasi

Teknik mikroemulsifikasi adalah metode yang paling sering digunakan dalam pembuatan NLC karena lebih ekonomis serta lebih sederhana dan fleksibel dalam penggunaan formulasi obat baik bersifat polar maupun non polar. Teknik ini melibatkan pencampuran lipid yang

telah dileburkan ke dalam fase berair hidrofilik yang mengandung surfaktan dan ko-surfaktan untuk membentuk emulsi. Partikel emulsi selanjutnya dipecah dan diperkecil ukurannya ke dalam kisaran mikron. NLC kemudian terbentuk oleh dispersi mikroemulsi lebih lanjut di dalam fase hidrofilik yang menyebabkan partikel menjadi lebih kecil (Haider *et al.*, 2020).

d. Ultrasonikasi

Metode ini melibatkan pencampuran langsung dari fase lipid panas dengan surfaktan berjumlah besar dalam fase berair yang dipanaskan menggunakan ultrasonikasi atau homogenisasi kecepatan tinggi. NLC yang dibuat dengan metode *waterbath* atau homogenisasi kecepatan tinggi pada umumnya memiliki indeks polidispersitas yang tinggi sehingga stabilitasnya kurang baik. Sedangkan penggunaan Probe-sonikator dapat menghasilkan distribusi ukuran partikel NLC yang lebih kecil, namun terbatas oleh risiko kontaminasi dari logam probe-sonikator (Haider *et al.*, 2020).

e. Teknologi mikrofluida

Dalam teknik ini, reagen cair dibuat menjadi *chip* mikrofluida pada tingkat aliran yang dikendalikan dengan tepat sehingga menyebabkan tumbukan dan pencampuran cepat dari sejumlah nanoliter reagen tersebut di bawah tekanan yang sangat terkontrol. Metode ini meminimalkan polidispersitas, mengurangi waktu produksi, dan tidak melibatkan penggunaan pelarut organik. Sehingga memberikan keuntungan lebih dalam produksi skala besar (Haider *et al.*, 2020).

2.4.5. Karakterisasi NLC

a. Ukuran partikel

Ukuran partikel NLC merupakan pertimbangan penting dalam jaminan kualitas karena stabilitas fisik tergantung pada ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel. Dua teknik yang paling umum digunakan untuk penentuan ukuran partikel antara lain *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS) dan *Laser Diffraction* (LD). PCS adalah metode yang relatif akurat dan sensitif yang mengukur ukuran partikel berdasarkan fluktuasi intensitas cahaya yang tersebar yang disebabkan oleh pergerakan partikel (Sharma *et al.*, 2017). Secara umum, diameter NLC berkisar antara 10 hingga 1000 nm (Haider *et al.*, 2020).

b. *Polydispersity Index* (PdI)

Penentuan PdI juga merupakan syarat penting untuk memastikan distribusi ukuran partikel dan stabilitas sistem koloid. Nilai PdI yang berkisar dari 0 hingga 0,5 menunjukkan bahwa semua partikel berada dalam kisaran yang sempit dan distribusi tersebut dianggap sebagai

monodispersi dan homogen. Nilai lebih dari 0,5 dapat menimbulkan masalah stabilitas formulasi karena kemungkinan yang lebih besar dari penggabungan partikel. Sedangkan nilai 0,3 dapat dianggap sebagai PdI optimum (Sharma *et al.*, 2017).

c. Zeta potensial

Zeta potensial menunjukkan stabilitas partikel yang tersebar di media dispersi. Semakin tinggi nilai zeta potensial menunjukkan tolakan yang lebih besar antar partikel sehingga agregasi partikel cenderung jarang terjadi (Soni *et al.*, 2018). Zeta potensial sangat berpengaruh terhadap stabilitas fisik dan pelepasan kinetik serta farmakodinamik nanopartikel. Dalam NLC, stabilitas yang baik dicapai pada nilai zeta potensial diatas ± 30 mv (Shimojo *et al.*, 2019).

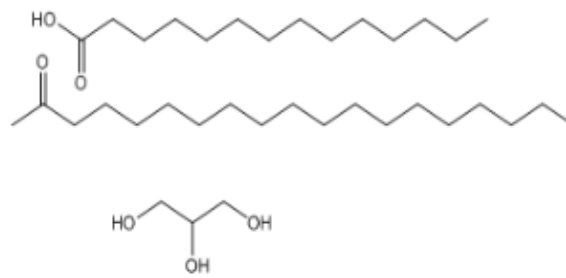
d. Persentase efisiensi penyerapan (%EE)

Persentase efisiensi penyerapan dapat ditentukan dengan mengukur perbedaan antara total obat yang ditambahkan dengan obat bebas yang tidak terenkapsulasi, relatif terhadap total obat yang ditambahkan. %EE secara signifikan mempengaruhi pelepasan obat dari NLC karena enkapsulasi yang lebih tinggi dapat mengubah gradien konsentrasi dan laju pelepasan obat. Nilai EE% lebih dari 60% biasanya menunjukkan keberhasilan metode dalam memuat jumlah obat yang tepat dalam partikel lipid (Haider *et al.*, 2020). Menurut Tofani *et al.* (2016), %EE dapat ditentukan menggunakan formula:

$$\%EE = \frac{\text{total zat aktif} - \text{zat aktif bebas}}{\text{total zat aktif}} \times 100\%$$

2.5. Precirol®

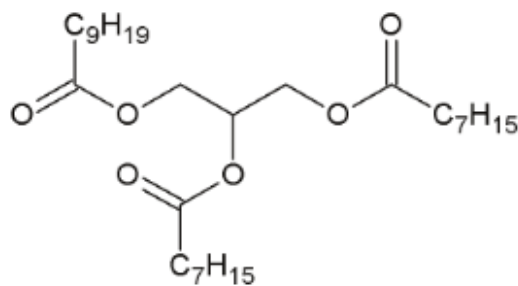
Precirol® (*glyceryl palmitostearate*) merupakan serbuk putih halus, berwarna putih, dengan bau samar. Merupakan bahan yang *biodegradable* dengan titik lebur 52-55°C, bobot molekul 633,008 g/mol, dan nilai HLB = 2. Larut dalam kloroform dan diklorometana, namun tidak larut dalam etanol, minyak mineral, dan air. Pada umumnya digunakan sebagai matriks lipofilik untuk sediaan lepas tunda. Selain itu, dapat digunakan sebagai *coating agent* dan *gelling agent* (Devi & Agarwal, 2019).



Gambar 2.6. Struktur Precirol® (Devi & Agarwal, 2019)

2.6. Myritol®

Myritol® (*caprylic/capric triglycerides*) adalah trigliserida jenuh, memiliki reaktivitas sangat rendah terhadap bahan aktif farmasi yang sensitif secara kimia, bersifat non toksik dan tidak mengiritasi kulit. Pada umumnya digunakan sebagai pelarut dan penghantar nutrisi serta vitamin. Dalam bidang kosmetik, senyawa ini biasa digunakan sebagai emolien karena memiliki sifat penyebaran yang baik, sebagai penghantar lipofilik, dan peningkat permeasi bahan aktif ke dalam kulit (Jaworska *et al.*, 2014).



Gambar 2.7. Struktur Myritol® (Jaworska et al., 2014)

2.7. Tego® Care

Tego® Care (*Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate*) adalah emulsifier non ionik dan bebas PEG, berbentuk pelet, berwarna kuning gading, nilai HLB diperkirakan 12. Senyawa ini sesuai digunakan dalam formulasi lotion dan krim minyak dalam air. Krim berbasis Tego® Care menunjukkan aplikasi dan stabilitas yang baik, membentuk emulsi yang stabil dengan minyak dan lipid yang umum digunakan dalam produk perawatan kulit, termasuk minyak yang bersifat polar (Evonik, 2015).