

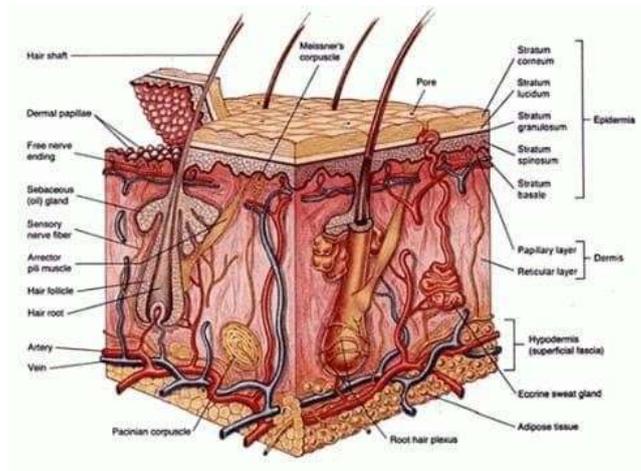
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Kulit

2.1.1 Anatomi Kulit

Kulit adalah organ terluar tubuh yang menutupi dan melindungi permukaan tubuh. Kulit tidak dapat dipisahkan dari kehidupan manusia yang merupakan organ penting dan vital, kulit merupakan cermin dari kehidupan seseorang. Luas kulit orang dewasa adalah $1,5\text{m}^2$ dan beratnya sekitar 15% dari berat badan. Kulit terdiri dari tiga lapisan [10].



Gambar 2.1 Struktur Kulit

a. Epidermis

Epidermis berasal dari ektoderm dan terdiri dari beberapa lapisan. Epidermis merupakan lapisan kulit yang paling atas dan memiliki ketebalan yang berbeda-beda $400\text{-}600\mu\text{m}$ untuk kulit tebal (kulit pada telapak tangan dan telapak kaki), dan $75\text{-}150\mu\text{m}$ untuk kulit tipis (bagian yang memiliki rambut). Selain sel epitel epidermis juga terdiri dari lapisan melanosit, sel langerhans, sel markel, dan keratinosit. Sel kulit yang mati diganti setiap tiga sampai empat minggu [11].

b. Dermis

Merupakan bagian terpenting dari kulit, sering dianggap "Kulit Sejati" karena 95 % dermis merupakan ketebalan kulit. Komponen utama dermis adalah kolagen. Membentuk sebagian besar kulit yang memberikan kekuatan dan tekstur pada kulit, memiliki ketebalan yang bervariasi menurut area tubuh dan mencapai maksimum 400mm di bagian belakang. Bagian Ini terdiri dari jaringan ikat yang mendukung epidermis dan menghubungkannya ke jaringan subkutan. Dermis kulit adalah tempat ujung saraf sensorik, di mana terdapat folikel rambut, kelenjar keringat, telapak tangan atau kelenjar sebaceous, pembuluh darah limfatik, dan otot untuk meluruskan rambut [11].

c. Subkutan

Pada lapisan ini masih ada ujung ujung saraf tepi, pembuluh darah dan getah bening. Lapisan terdalam yang mengandung sel liposit yang membentuk lemak. Disebut jua panikulus adiposa yang berfungsi menjadi cadangan makanan, menjadi bantalan antara kulit dan struktur internal misalnya otot dan tulang. Ketebalan dan kedalaman jaringan lemak bervariasi sepanjang kontur tubuh, paling tebal wilayah pantat dan paling tipis wilayah kelopak mata, apabila usia menjadi tua, kinerja liposit pada jaringan ikat bawah kulit juga menurun. Bagian yang sebelumnya berisi lemak, lemaknya berkurang dan akibatnya kulit akan mengendur dan makin kehilangan kontur [11].

2.1.2 Fungsi Kulit

Kulit pada manusia mempunyai fungsi yang sangat penting selain menjalin kelangsungan hidup secara umum :

1. Fungsi proteksi yaitu kulit berfungsi menjaga bagian dalam tubuh terhadap

gangguan fisik atau mekanis.

2. Fungsi absorpsi, yaitu stratum korneum mampu untuk menyerap air dan mencegah kehilangan air dan elektrolit yang berlebihan dari bagian internal tubuh.
3. Fungsi ekskresi yaitu kelenjar – kelenjar kulit mengeluarkan zat – zat yang tidak berguna lagi atau zat sisa metabolisme dalam tubuh.
4. Fungsi persepsi yaitu fungsi terhadap rangsangan panas dan dingin
5. Fungsi pengaturan suhu tubuh yaitu peran kulit untuk mengeluarkan keringat dan mengerutkan otot pembuluh darah kulit.
6. Fungsi pembentukan pigmen yang terletak dilapisan basal berasal dari rigi
7. saraf dan peran untuk menentukan warna kulit, ras maupun individu
8. Fungsi pembentukan vitamin D yang dapat mengubakan 7 dihidroksi kolestrol dengan bantuan sinar matahari
9. Fungsi keratinisasi yang terdapat pada epidermis dewasa, mempunyai tiga jenis utama yaitu keratinosis, sel langerhans dan sel melanosit [10].

2.2 Penetrasi Bahan Aktif Melalui Perkulatan

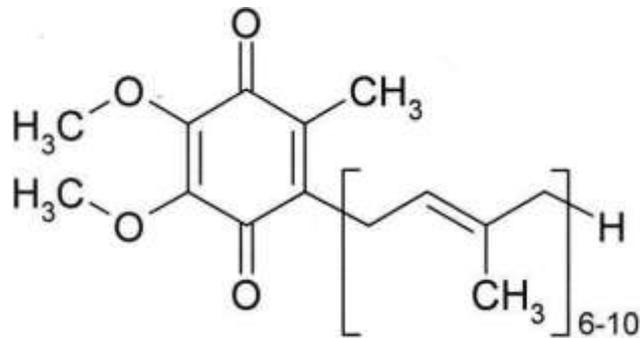
2.2.1 Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Perkulatan

Fenomena ini mendasari penggunaan sediaan-sediaan kosmetik kulit yang bertujuan supaya bahan aktifnya memiliki kegunaan positif terhadap struktur dan sifat-sifat kulit. Penyerapan perkulatan ditentukan oleh beberapa faktor yaitu ketebalan kulit, keutuhan kulit, kelembapan kulit, dan jenis pelarut [12].

2.3 Tinjauan Tentang Koenzim Q10

2.3.1 Sifat Fisika Kimia Koenzim Q10

Koenzim Q10 adalah lipid yang disintesis secara alami oleh tubuh manusia, koenzim Q10 merupakan senyawa yang sangat lipofilik [6]. Dalam sel manusia koenzim Q10 memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis kulit. Pada lapisan epidermis kulit kandungan koenzim Q10 10 kali lebih tinggi dari lapisan dermis. Adapun rumus struktur dari koenzim Q10 adalah sebagai berikut :



Gambar 2.2 Struktur Koenzim Q10

Rumus molekul	: $C_{59}H_{90}O_4$
Berat Molekul	: 863 g/mol
Pemerian	: Serbuk berwarna kuning hingga orange
Log P	: 17,16
Kelarutan	: kelarutan dalam air sangat rendah (0,000193 mg/ml air), larut dalam pelarut organik seperti etanol (0,3 mg/ml) dan dimethyl formamide (10 mg/ml)
pH	: 5-7
Rentan penggunaan	: 0,1-1%
Kegunaan	: Antioksidan jika telah berpenetrasi pada kulit [13].

2.3.2 Mekanisme Koenzim Q10 Sebagai *Anti Aging*

Koenzim Q10 merupakan molekul esensial yang disintesis secara endrogen menghubungkan banyak sekali jalur metabolisme buat produksi energi mitokondria membran pada dan kapasitas redoksnya yang pula memberinya kemampuan buat bekerja menjadi antioksidan [6]. Senyawa ini memiliki bentuk redoks diantaranya bentuk ubiquinone, bentuk ubisemiquinone, dan bentuk ubiquinol. Radiasi UV diketahui menginduksi pembentukan *Reactive Oxyangen Species* (ROS), dimana ROS akan mengaktifkan *phospolipase-C* (PLC) dan membebaskan *diacetyl glycerol* (DAG) serta inositoltriphosphat.

DAG dan inositoltriphosphat berfungsi menjadi secon messenger yang bisa mengaktifkan faktor nuclear sebagai akibatnya memacu transkripsi DNA pada inti sel. Transkripsi DNA akan mempertinggi pembentukan tirosinase. Enzim tironase akan mengkatalis pengubahan asam amino tirosin sebagai L-DOPA, selanjutnya diubah sebagai DOPA quinon. DHI dan DHICA dibuat buat membuat melanin hitam atau coklat dan aktivitas antioksidan koenzim Q10 yang bisa mereduksi pembentukan ROS yang secara pribadi koenzim Q10 bisa mencegah penuaan kulit dengan mempertinggi ketahanan kulit dan pencucian radikal bebas [14].

2.4 Tinjauan Tentang Nanostructured Lipid Carrier (NLC)

2.4.1 Kelebihan dan Kekurangan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC)

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari campuran lipid padat dan lipid cair, yang kemudian membentuk matriks inti lipid yang distabilkan oleh surfaktan. NLC memiliki kelebihan dan kekurangan sebagai berikut :

a. Kelebihan NLC

NLC memiliki ukuran partikel yang kecil dengan rentang 10-1000 nm, sehingga dapat menaikkan penyerapan stratum korneum dan dapat menaikkan laju divestasi obat yang dapat dikendalikan. NLC memiliki jumlah muatan obat yang lebih tinggi sejumlah senyawa aktif dan dapat meminimalkan kerusakan senyawa aktif selama penyimpanan [9].

b. Kekurangan NLC

Kekurangan NLC adalah dengan adanya pemanasan pada metode pembuatannya sehingga bahan aktif yang tidak stabil terhadap pemanasan tidak dapat digunakan untuk pembuatan NLC [9]

2.4.2 Macam-Macam Nanostructured Lipid Carrier (NLC)

Pelepasan obat berdasarkan partikel lipid terjadi melalui difusi dan degradasi partikel lipid pada tubuh. Aplikasi primer pada farmasetika merupakan topikal drug delivery, oral, dan parental. Berbagai tipe NLC bisa diperoleh berdasarkan cara produksi, komposisi adonan lipid dan bahan aktif. *Nanostructured Lipid Carrier* mempunyai 3 tipe yang ditentukan sang proses pembuatan dan komposisi adonan lipid yaitu :

a. *The Imperfect Type*

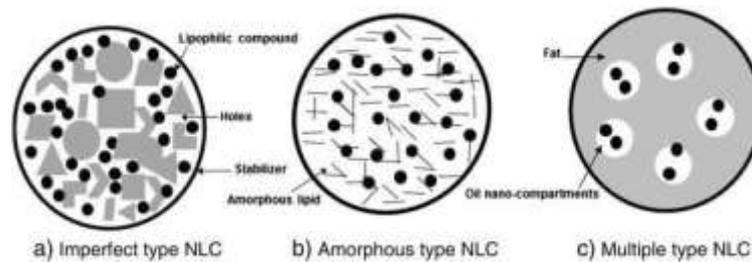
Tipe ini adalah NLC yang terbentuk dari pencampuran lipid padat dan lipid cair yang berbeda secara kimia. Proses tersebut, membuat struktur matriks lipid yang hampir sempurna akibatnya membangun celah antar rantai asam lemak. Keadaan demikian, sanggup menaikkan kandungan bahan aktif yang terjebak dalam matriks.

b. Amorphous Type

Tipe ini adalah NLC yang terbentuk dari campuran lipid padat dan lipid cair tertentu. Lipid ini menghasilkan partikel padat berstruktur amorf pada pendinginan, tetapi mencegah kristalisasi dan dapat meminimalkan pelepasan obat selama penyimpanan karena matriks tetap dalam bentuk α polimorfik [15].

c. Multiple Type

Tipe ini adalah NLC yang terbentuk dari campuran lipid cair yang lebih banyak dari lipid padat, sehingga membentuk nanokompartemen. Pada nanokompartemen kelarutan obat lipofil lebih tinggi sehingga meningkatkan kapasitas muat obat. Jenis ini berasal dari tipe emulsi w/o/w yang terdiri dari dispersi minyak dalam lemak dalam air [15].



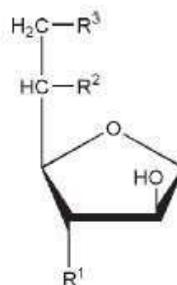
Gambar 2.3 Klasifikasi sistem NLC

2.5 Tinjauan Tentang Bahan Tambahan

a. Tween 80

Tween 80 memiliki nama kimia *Polyoxyethylene 80* atau polisorbat 80.

Adapun struktur dari tween 80 adalah sebagai berikut :

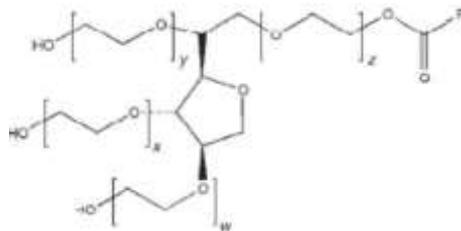


Gambar 2.4 Struktur Tween 80

Rumus Molekul	: $C_{32}H_{60}O_{10}$
Berat Molekul	: 1310 g/mol
Pemerian	: Cairan berminyak, berwarna kekuningan atau kuning kecoklatan. Merupakan campuran ester parsial asam lemak.
Kelarutan	: Larut dalam air dan etanol (95%), tidak larut dalam minyak
Rentan penggunaan	: 1-10%
Fungsi	: <i>Dispersing agent, emulsifying agent</i> , surfaktan nonionik, <i>solubilizing agent, suspending agent dan wetting agent</i> [16]

b. Span 80

Span 80 memiliki nama lain *sorbitan monooleat, sorbitan oleate, sorbitani oleas*. Adapun struktur dari Span 80 adalah sebagai berikut:



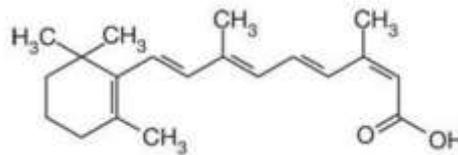
Gambar 2.5 Struktur Span 80

Rumus Molekul	: $C_{24}H_{44}O_6$
Berat Molekul	: 429 g/mol
Pemerian	: Krim-cairan kental atau padatan berwarna kuning dengan dan rasa yang khas.
Kelarutan	: Umumnya larut atau terdispersi dengan minyak, larut dalam sebagian pelarut organik. Dalam air meskipun tidak larut tetapi dapat terdispersi.
Rentan penggunaan	: 1-10%

Fungsi : *wetting agent*, emulgator, surfaktan nonionik [16]

c. PEG-40 Hydrogenated Castor Oil (PEG-40 HCO)

PEG-40 HCO merupakan minyak jarak terhidrogenasi. PEG-40 HCO memiliki nama lain *Polyethoxyethylated Hydrogenated Castor Oil*, *Lipocol HCO 40*. Adapun struktur dari PEG-40 adalah sebagai berikut



Gambar 2.6 Struktur PEG 40 HCO

Pemerian : Cairan berwarna putih sampai kekuningan pada suhu 20⁰C
mempunyai bau yang lemah dan hampir tidak berasa

Kelarutan : Larut dan air dan larutan alkohol

Rentan penggunaan : 0,07 – 22%

Fungsi : surfaktan nonionik, *solubilizing agent* [16].

d. Asam Palmitat

Asam palmitat merupakan senyawa yang terbentuk secara alami pada semua lemak hewani seperti gliserida, palmitin dan dalam minyak sawit. Asam palmitat paling mudah diperoleh dari minyak zaitun setelah menghilangkan asam oleat.

Adapun struktur dari asam palmitat adalah sebagai berikut :

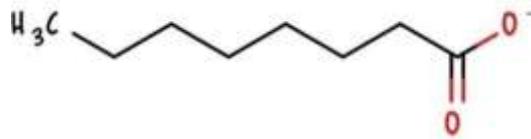


Gambar 2.7 Struktur AS. Palmitat

Rumus Molekul	: C ₁₆ H ₃₂ O ₂
Berat Molekul	: 256,42 g/mol
Ph	: 216-220
Rentang penggunaan	: 0,000005-21%
Pemerian	: Bentuk serpihan berwarna putih .
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam etanol (95%) dan dalam air.
Fungsi	: <i>Emulsifying agent, skin penetrant</i>

e. *Caprylic*

Caprylic merupakan campuran dari beberapa trigliserida asam minyak jenuh, terdiri dari asam caprilat dan asam caprid. *Caprylic* mengandung tidak kurang dari 95% asam lemak jenuh. Adapun struktur dari *caprylic* sebagai berikut:



Gambar 2.8 Struktur *Caprylic*

Rumus Molekul	: C ₃₃ H ₆₂ O ₆
Berat Molekul	: 554,853
Titik didih	: 130 ⁰ C
pH	: 4
Rentang Penggunaan	: 0,0018-4 %
Viskositas	: 5-6 mPa.S pada 20 ⁰ C
Pemerian	: Cairan berwarna kuning pucat

- Kelarutan : Larut dalam etanol, eter dan kelarutan dalam air sangat rendah.
- Stabilitas : stabil pada suhu penyimpanan yang luas. Sebaiknya disimpan pada suhu 25⁰C dan tidak dipapar lama pada suhu 40⁰C
- Fungsi : *Emollient*, basis pada krim, lotion, sabun, dan larutan

f. Larutan Dapar *phosphate*

Larutan dapar fosfat dibuat dari KH₂PO₄ (kalium hidrogen fosfat) dan NaOH (natrium hidroksida) [9]. Dengan cara melarutkan KH₂PO₄ dan NaOH dengan aquadest. KH₂PO₄ merupakan serbuk granul kristal berwarna putih atau tidak berwarna dan tidak berbau, KH₂PO₄ praktis tidak larut dalam etanol. Sedangkan NaOH merupakan serbuk kristal putih atau hampir putih, yang larut dalam gliserin, mudah larut dalam etanol dan air.

2.6 Evaluasi Karakteristik Sediaan Nanostructured Lipid Carrier

2.6.1 Parameter Fisika

a. Ukuran Partikel

Pengukuran partikel adalah karakteristik terpenting dari produk nanopartikel yang mempengaruhi stabilitas fisik, kelarutan, dan kinerja biologis. Pengukuran partikel dapat dilakukan dengan instrumen seperti *Transmission Electron Microscopy* (TEM), *Photo Correlation Spectroscopy* (PCS), *Surface Analysis* (SAA), X-ray dan *Particle Size Analyzer* (PSA). Seri PSA-Zetasizer paling sering digunakan untuk mengukur ukuran nanopartikel, koloid, protein, potensial zeta, dan berat molekul [17]. Ukuran partikel dalam sistem NLC oral adalah 300-

400 nm, sedangkan ukuran dalam desain NLC topikal adalah 215,2 nm [18]

b. Morfologi Partikel

Morfologi partikel memberikan informasi mengenai distribusi partikel yang berhubungan dengan bentuk partikel. Bahan aktif yang tidak terjebak disebabkan karena adanya inkompatibilitas matriks lipid atau terjadi repulsi bahan aktif selama penyimpanan.

c. Penentuan Zeta Potensial

Zeta potensial merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk memprediksi stabilitas nanoemulsi. Dimana partikel dengan nilai zeta potensial lebih besar dari + 30 mV atau kurang dari -30mV biasanya memiliki derajat stabilitas yang tinggi. Sediaan yang memiliki nilai zeta potensial yang rendah nantinya dalam masa simpan akan beragregasi karena terjadi gaya van der waal antarpartikel [19].

d. Penentuan Tegangan Permukaan

Penambahan lipid dan emulgator dapat secara signifikan menurunkan tegangan permukaan hingga ke nilai terendah. Tegangan permukaan akan menurun seiring dengan peningkatan konsentrasi emulgator yang digunakan dalam proses emulsifikasi suatu sediaan. pengujian sudut kontak merupakan metode lain yang digunakan untuk mendeteksi tegangan dari sebuah sistem nanopartikel [20].

e. Organoleptik

Uji organoleptik bertujuan untuk mengamati warna, bau, dan tekstur pada sediaan krim. Uji organoleptik akan berpengaruh terhadap kenyamanan penggunaan. Sediaan dikatakan stabil jika bentuk, bau dan warna tidak mengalami perubahan setelah dilakukan penyimpanan dipercepat [21].

f. Homogenitas

Uji ini bertujuan untuk melihat tingkat kehomogenan suatu sediaan krim dengan mengamati partikel-partikel kasar pada sediaan semi solid, jika sediaan krim telah homogen maka diasumsikan kadar zat aktif akan selalu sama pada saat pengambilan. Suatu sediaan dikatakan homogen jika pada sediaan tidak terdapat partikel atau butiran kasar pada sediaan krim [21].

g. pH

Uji pH bertujuan untuk mengetahui apakah sediaan krim yang dibuat sudah sesuai dengan pH krim kulit atau tidak, sediaan krim harus mempunyai nilai pH kulit sesuai ketentuan SNI 16-4399-1996 yaitu pH berkisar 4,5-8. Sehingga tidak menyebabkan iritasi pada kulit [21].

h. Daya Sebar

Uji daya sebar bertujuan untuk mengetahui kemampuan penyebaran krim didalam kulit, krim yang baik memiliki daya sebar yang besar sehingga tidak perlu penekanan pada kulit. Standar uji daya sebar menurut SNI 1996 yaitu nilai daya sebar dalam batas range 5-7 cm [21].

2.6.2 Parameter Kimia

a. *Differential Scanning Microscopy (DSC)*

Pengujian DSC memberikan informasi tentang suhu lebur dan sifat rekristalisasi dari lipid pada SLN maupun NLC. Pengujian ini memberikan analisa termal dan interaksi antar bahan selama proses produksi [22].

b. *X-Ray Diffraction*

X-Ray Diffraction dan DSC sama-sama digunakan untuk mengetahui keadaan lipid. Pengujian ini memberikan informasi penting tentang komposisi

kimia (baik sendiri maupun dengan campurannya) dalam sebuah sistem nanopartikel. Hasil pengujian ini dapat digunakan untuk mengkonfirmasi hasil dari pengujian DSC [20].

c. Drug Encapsulation Efficiency

Drug Encapsulation Efficiency atau efisiensi penjebakan merupakan presentase bahan aktif yang terjebak di dalam partikel lipid. Sediaan lipofilik biasanya memiliki nilai % EE antara 90-98%. Sedangkan untuk sediaan hidrofilik memiliki % EE antara 30-50%. Efisiensi penjebakan dapat ditemukan dengan dengan memisahkan zat aktif dari visikel penjerap dengan menggunakan teknik ultrasentrifugasi. Nilai EE dapat dihitung dengan persamaan berikut [9].

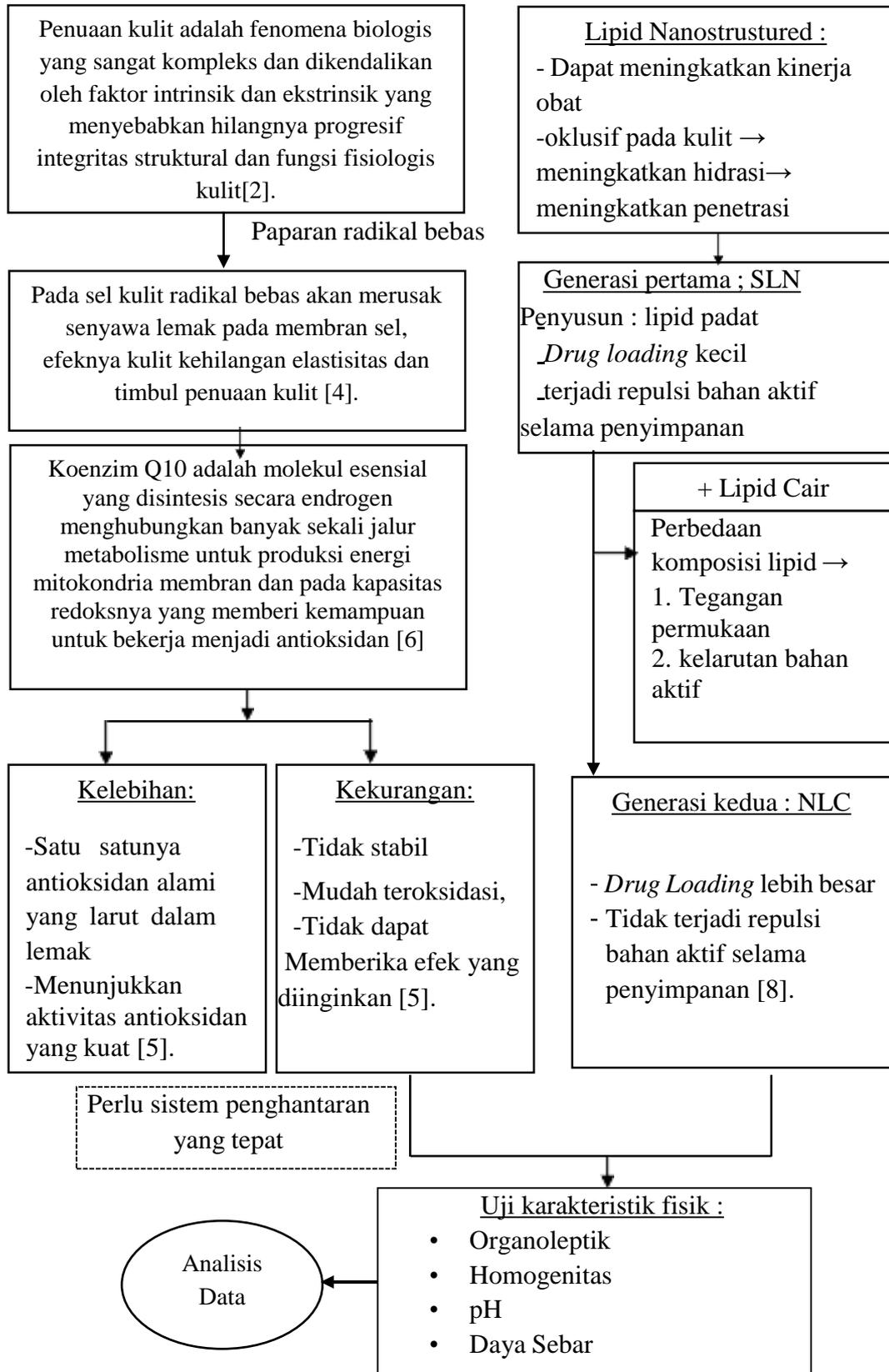
$$EE \% = (C_t - C_f / C_t) \times 100\%$$

Keterangan :

C_t : Jumlah bahan obat yang digunakan

C_f : jumlah obat yang berada pada fase air

2.7 Kerangka Konseptual



Gambar 2.9 Kerangka Konseptual

2.8 Hipotesis

Perbedaan komposisi *caprylic* dapat mempengaruhi karakteristik fisik NLC koenzim Q10.