

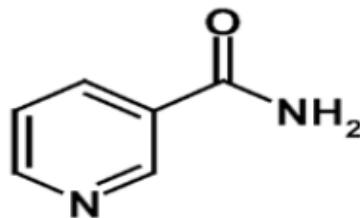
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Niasinamida

2.1.1 Sifat-Sifat Niasinamida

Niacin (asam nikotinat, asam 3-piridin-karboksilat) (NA) adalah vitamin yang larut air dan termasuk vitamin B kompleks. Niasinamida derivat amida (nicotinamide) (NAM) adalah komponen dari NAD (nicotinamide adenine dinukleotida), sebuah koenzim yang penting bagi banyak sel reaksi oksidasi-reduksi (P. Pfuhl *et al*, 2004).



Gambar 2.1 Struktur Niasinamida

Sumber: Gille *et al.*, 2008

Tabel II.1. Monografi Niasinamida

Sinonim	Nikotinamida, Niasinamida, <i>Niacinamide</i>
Nama kimia	Piridin-30-karboksamida (C ₆ H ₆ N ₂ O)
BM	122,12
Pemerian	Serbuk hablur; putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa pahit. Larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus.
Kelarutan	Mudah larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam gliserin.
Jarak lebur	Antara 128°C dan 131°C
pH	6.0-7.5

Sumber: DepKes RI, 2014

Untuk kestabilan niasinamida tahan dengan pemanasan, udara dan oksidan tetapi niasinamida dihidrolisis oleh asam kuat dan larutan alkalis (Leskova *et al.*, 2006). Niasinamida diasumsikan menjadi vitamin larut air yang paling stabil.

Stabilitas niasinamida tetap konstan selama penyimpanan pada suhu 20°C, 30°C dan 37°C selama 12 bulan (Albaba-Hurtado *et al.*, 2000).

2.1.2 Manfaat Niasinamida Bagi Kulit

Niasinamida mampu meningkatkan fungsi penghalang lapisan kulit sehingga meningkatkan resistensi kulit terhadap lingkungan dari senyawa yang dapat merusak seperti surfaktan, pelarut, dan dapat mengurangi iritasi, inflamasi, dan kekasaran dimana dapat menyebabkan penuaan pada kulit. Selain itu, vitamin ini dapat meningkatkan kandungan air pada lapisan tanduk, antigaris halus, antikerut, antioksidan, mengurangi hiperpigmentasi, dan antijerawat. Efek antikerut niasinamida diperoleh dengan meningkatkan produksi fibroblast untuk merangsang sintesis kolagen (Bissett, 2009; Draelos & Thaman, 2006; Lupo, 2001; Salvador & Chisvert, 2007). Penggunaan dalam waktu lama dapat ditoleransi dengan baik oleh kulit. Dosis topikal niasinamida ialah 1%-5% (Bissett, 2009 ; Surjanto *et al.*, 2016).

Niasinamida topikal 2% diuji sebagai pencerah kulit wajah selama 8 minggu kepada wanita Jepang yang berusia 18-30 tahun (Hakozaki *et al.*, 2002). Niasinamida sebagai pencerah kulit wajah bekerja menghambat transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit yang menyebabkan pengurangan hiperpigmentasi kulit (Draelos, 2006).

Niasinamida topikal memiliki manfaat dapat meratakan struktur permukaan untuk kulit putih. Penelitian Matts dan Solechnik menunjukkan bahwa jangka panjang penerapan emulsi yang mengandung 2,5% niasinamida dapat memperbaiki kerusakan pada permukaan kulit akibat penuaan. Bissett *et al.* juga menunjukkan bahwa aplikasi produk krim tipe M/A selama 8 minggu yang mengandung 5% niasinamida mengalami penurunan keriput halus. Pada penelitian Chiu *et al.* menunjukkan efek anti kerut pada produk topikal dengan kinetin 0,03% ditambah 4% niasinamida pada subjek orang Taiwan (Kawada A., 2008).

Menurut hasil penelitian, niasinamida memiliki efek yang lebih baik dalam mengecilkan pori-pori, mengurangi bintik noda, dan kerutan, yang dalam konsentrasi tinggi dapat meningkatkan efek anti penuaan yang bekerja dengan meningkatkan produksi kolagen yang dapat menyebabkan pengurangan kerut,

memperbaiki aktivitas *histone acetyltransferase* (HAT) di fibroblast, dan mengurangi produksi kelebihan glikosaminoglikan yang merupakan ciri khas dari penuaan atau kulit keriput (Surjanto *et al.*, 2016).

2.1.3 Penetrasi Niasinamida Ke dalam Kulit

Niasinamida merupakan senyawa hidrofilik sehingga sulit untuk menembus ke dalam kulit karena struktur *lipid bilayer* dari stratum korneum (Hakozaki *et al.*, 2006; Nicoli *et al.*, 2008).

2.2 Penuaan

Penuaan merupakan proses multidimensional, yaitu mekanisme perusakan dan perbaikan di dalam tubuh atau sistem tersebut terjadi secara bergantian pada saat yang berbeda-beda (Tambayong Jan, 2000).

Banyak faktor luar yang mempengaruhi penuaan kulit, yang paling utama ialah sinar matahari (sinar UV). Kulit yang sering terpapar sinar matahari cenderung lebih cepat kering, keriput, dan kasar. Kulit kering disebabkan oleh menurunnya fungsi kelenjar minyak kulit (kelenjar sebacea). Keriput disebabkan oleh berkurangnya kadar air kulit dan mengeringnya serabut kolagen serta elastin akibat penurunan sekresi hormon-hormon kelamin. Penurunan kecepatan metabolisme sel basal dan proses keratinisasi mengakibatkan regenerasi sel-sel epidermis menjadi lambat (Tranggono dan Latifah, 2007).

2.3 Hiperpigmentasi

Bercak hitam atau coklat disebut juga dengan kelainan hiperpigmentasi atau hipermelanosis. Kelainan ini merupakan keluhan yang sangat sering ditemukan dalam praktek sehari-hari dengan manifestasi yang dapat terdistribusi pada semua permukaan kulit. Apabila kelainan ini terdistribusi di wajah dapat berupa melasma, hiperpigmentasi pasca inflamasi, lentigo solaris, *freckless*, nevus, keganasan kulit bahkan dapat juga merupakan bagian dari kelainan sistemik seperti pada penyakit Addison, Akantosis Nigricans dan lain lain. Pemilihan terapi untuk mengatasi kelainan hiperpigmentasi sangat beragam tergantung pada patologi kelainannya. Secara garis besar tentu dasar pemilihan tidak lepas dari *costeffectiveness* yang mencakup biaya, efektivitas dan keamanannya (Bandem A. W., 2013).

Secara patologi, hiperpigmentasi yang terjadi dapat disebabkan oleh (Bandem A. W., 2013):

1. Peningkatan jumlah melanin di epidermis seperti pada lentiginositas
2. Peningkatan jumlah melanin di epidermis dan dermis bagian atas yang tersebar seperti pada melasma dan apabila sebaran melanin ini bersama makrofag dapat dijumpai pada hiperpigmentasi pasca inflamasi
3. Dijumpainya melanin di dalam melanosit dan melanofag pada dermis bagian tengah dan bawah seperti pada blue nevi
4. Deposisi melanin pada dermis yang terutama dijumpai pada kelainan hiperpigmentasi kongenital
5. Peningkatan jumlah melanosit (hipermelanositosis) pada epidermis dan dermis seperti pada nevus pigmentosus
6. Adanya melanin pada keratinosit bersama dengan sebaran hemosiderin pada melanofag, misalnya pada hemokromatosis dan
7. Deposisi pigmen eksogen pada dermis pada tato.

2.4 Virgin Coconut Oil (VCO)

2.4.1 Cara Pembuatan VCO

Virgin Coconut Oil (VCO) atau minyak perawan adalah hasil olah kelapa diketahui banyak manfaat, terutama karena VCO mengandung *Medium Chain Triglyserida* (MCT). MCT yang terdapat pada VCO mirip dengan lemak yang terdapat pada Air Susu Ibu (ASI) dan mempunyai efek nutrisi yang sama. VCO juga dikenal karena komponen anti bakteri dan anti mikrobanya (Haerani, 2010).

VCO atau minyak kelapa murni terbuat dari daging kelapa segar. Prosesnya semua dilakukan dalam suhu relatif rendah. Daging buah diperas santannya. Santan ini diproses lebih lanjut melalui proses fermentasi, pendinginan, tekanan mekanis atau sentrifugasi. Penambahan zat kimiawi anorganis dan pelarut kimia tidak dipakai serta pemakaian suhu tinggi berlebihan juga tidak diterapkan. Hasilnya berupa minyak kelapa murni yang rasanya lembut dan bau khas kelapa yang unik. Apabila beku warnanya putih murni dan dalam keadaan cair tidak berwarna atau bening (Haerani, 2010).

Pembuatan VCO dengan metode sentrifugasi. VCO dibuat dengan cara memarut buah kelapa segar dengan mesin pamarut kelapa. Lalu diperas hasil parutan dengan menggunakan kain. Santan yang dihasilkan didinginkan pada suhu 1°C-15°C, kemudian dimasukan santan kedalam wadah. Wadah yang berisi santan dimasukan ke alat sentrifugal, setelah itu dipisahkan minyak. Kemudian divakum minyak untuk mengurangi kadar airnya, lalu disaring minyak dengan kertas saring. Masukan minyak yang telah disaring kedalam oven pada temperatur 60°C (Fachry *et al.*, 2006).

Sedangkan pembuatan minyak kelapa dibuat dengan cara daging kelapa segar yang diparut kemudian diperas untuk diambil santannya. Lalu santan didiamkan hingga terpisah menjadi dua bagian, yaitu krim santan dan air santan. Krim santan kemudian dipanaskan hingga minyaknya keluar, lalu minyak disaring dan dipisahkan dari ampas. Minyak yang dihasilkan berbau harum, tetapi warnanya kurang jernih akibat penggunaan panas pada pengolahannya (Fachry *et al.*, 2006).

2.4.2 Kandungan VCO

VCO mengandung 92% asam lemak jenuh yang terdiri dari 48%-53% asam laurat (C12), 1,5 – 2,5 % asam oleat dan asam lemak lainnya seperti 8% asam kaprilat (C:8) dan 7% asam kaprat (C:10) (Lucida *et al.*, 2008). Kandungan asam lemak (terutama asam laurat dan oleat) dalam VCO, sifatnya yang melembutkan kulit serta ketersediaan VCO yang melimpah di Indonesia membuatnya berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan pembawa sediaan obat, diantaranya sebagai peningkat penetrasi. Disamping itu, VCO efektif dan aman digunakan sebagai *moisturizer* pada kulit sehingga dapat meningkatkan hidrasi kulit, dan mempercepat penyembuhan pada kulit (Agero dan Verallo-Rowell, 2004).

2.4.3 Manfaat VCO

VCO memiliki sederet manfaat dan khasiat baik untuk medis maupun kosmetika. Kandungan dari VCO salah satunya adalah asam lemak rantai tak jenuh yang dapat menghalangi radikal bebas dan mempertahankan sistem kekebalan. Hal ini membuat VCO bermanfaat untuk mencegah dan mengobati berbagai gangguan kesehatan. VCO juga memiliki tekstur krim alami, bebas dari

pestisida, dan kontaminan lainnya, susunan molekular kecilnya memudahkan penyerapan serta memberi tekstur yang lembut dan halus pada kulit (Rahim *et al.*, 2011).

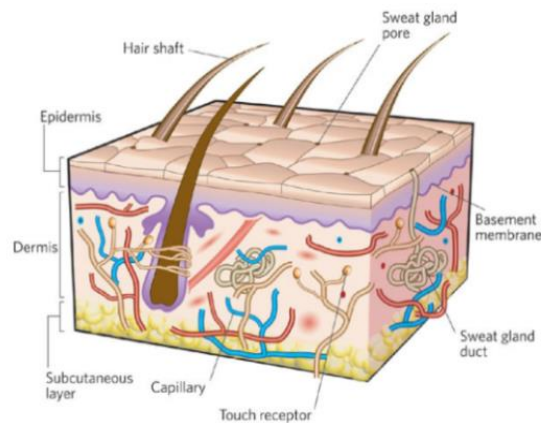
Pemanfaatan VCO dalam sediaan semi padat dimungkinkan karena memiliki sejumlah sifat yang baik terhadap kulit yaitu bersifat emolien dan *moisturizer*. Hal ini membuat kulit menjadi lembut dan lembab sehingga dapat menurunkan tahanan difusinya (Agero dan Verallo-Rowell, 2004). Asam-asam lemak rantai pendek dan sedang seperti asam laurat dan asam oleat mudah diserap melalui kulit sehingga dapat meningkatkan laju penetrasi zat aktif dari sediaan krim berbasis VCO (Lucida *et al.*, 2008).

2.5 Kulit

Kulit merupakan “selimut” yang menutupi permukaan tubuh dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Fungsi perlindungan ini terjadi melalui sejumlah mekanisme biologis, seperti pembentukan lapisan tanduk secara terus-menerus (keratinisasi dan pelepasan sel-sel yang sudah mati), respirasi dan pengaturan suhu tubuh, produksi sebum dan keringat, dan pembentukan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari bahaya sinar ultraviolet matahari, sebagai peraba dan perasa, serta pertahanan terhadap tekanan dan infeksi dari luar (Tranggono dan Latifah, 2007).

2.5.1 Anatomi kulit

Kulit terbagi atas dua lapisan utama, yaitu epidermis (kulit ari) sebagai lapisan paling luar dan dermis (korium, kutis, kulit jangat). Di bawah dermis terdapat subkutis atau jaringan lemak bawah kulit. Para ahli histologi membagi epidermis dari bagian terluar hingga ke dalam menjadi 5 lapisan, yakni lapisan tanduk (*stratum corneum*), lapisan jernih (*stratum lucidum*), lapisan berbutir-butir (*stratum granulosum*), lapisan malphigi (*stratum spinosum*), lapisan basal (*stratum germinativum*) (Tranggono dan Latifah, 2007).



Gambar 2.2 Anatomi Kulit
Sumber : (Preeti *et al.*, 2013)

1. Epidermis

Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh, yang paling tebal berukuran 1 mm, misalnya pada telapak kaki dan telapak tangan, dan lapisan tipis berukuran 0.1 mm terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi, dan perut. Sel-sel epidermis ini disebut keratinosit.

- a. Lapisan tanduk (*stratum corneum*) terdiri atas beberapa lapis sel yang pipih, mati, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna, dan sangat sedikit mengandung air. Lapisan ini sebagian besar terdiri atas keratin, jenis protein yang tidak larut dalam air, dan sangat resisten terhadap bahan-bahan kimia. Hal ini berkaitan dengan fungsi kulit untuk memproteksi tubuh dari pengaruh luar.
- b. Lapisan jernih (*stratum lucidum*) terletak tepat di bawah stratum corneum, merupakan lapisan yang tipis, jernih, mengandung eleidin, sangat tampak jelas pada telapak tangan dan telapak kaki. Antara stratum lucidum dan stratum granulosum terdapat lapisan keratin tipis yang disebut *rein's barrier* yang tidak bisa ditembus (*impermeable*).
- c. Lapisan berbutir-butir (*stratum granulosum*) tersusun oleh sel-sel keratinosit yang berbentuk poligonal, berbutir kasar, berinti mengkerut. Stoughton menemukan bahwa di dalam butir keratohyalin itu terdapat bahan logam, khususnya tembaga yang menjadi katalisator proses pertandukan kulit.

- d. Lapisan malphigi (*stratum spinosum* atau *malphigi layer*) memiliki sel yang berbentuk kubus dan seperti berduri. Intinya besar dan oval. Setiap sel berisi flamen-flamen kecil yang terdiri atas serabut protein. Cairan limfe masih ditemukan mengitari sel-sel dalam lapisan malphigi ini.
- e. Lapisan basal (*stratum germinativum* atau membran basalis) adalah lapisan terbawah epidermis. Di dalam *stratum germinativum* juga terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel-sel yang tidak mengalami keratinisasi dan fungsinya hanya membentuk pigmen melanin dan memberikannya kepada sel-sel keratinosit melalui dendrit-dendritnya. Satu sel melanosit melayani sekitar 36 sel keratinosit. Kesatuan ini diberi nama unit melanin epidermal (Tranggono dan Latifah, 2007).

2. Dermis

Berbeda dengan epidermis yang tersusun oleh sel-sel dalam berbagai bentuk dan keadaan, dermis terutama terdiri dari bahan dasar serabut kolagen dan elastin, yang berada di dalam substansi dasar yang bersifat koloid dan terbuat dari gelatin mukopolisakarida. Serabut kolagen dapat mencapai 72 persen dari keseluruhan berat kulit manusia bebas lemak.

Di dalam dermis terdapat adneksa-adneksa kulit seperti folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegang rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf, juga sebagai serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah (subkutis/ hipodermis) (Tranggono dan Latifah, 2007).

3. Subkutis

Lapisan ini merupakan kelanjutan dermis, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir karena sitoplasma lemak yang bertambah. Di lapisan ini terdapat ujung-ujung saraf tepi, pembuluh darah, dan aliran getah bening. Tebal jaringan lemak tidak sama bergantung pada lokasi, di abdomen 3 cm, sedangkan didaerah kelopak mata dan penis sangat tipis. Lapisan lemak ini juga berfungsi sebagai bantalan (Djuanda A., 2001).

2.5.2 Permeabilitas dan Penetrasi Kulit

Reaksi positif kulit terhadap pemakaian kosmetik merupakan hal yang sangat diinginkan oleh pembuat dan pemakai kosmetik. Untuk dapat memberikan reaksi, kulit harus dapat dipenetrasi oleh komponen aktif dalam kosmetik. Penetrasi zat aktif ke dalam kulit dapat terjadi melalui dua jalur yaitu transepidermal (melalui lapisan tanduk) dan transfolikular (melalui kelenjar sebaceous folikel rambut). Penetrasi dipengaruhi oleh dua faktor utama, yaitu (Tranggono dan Latifah, 2007; Ansel, 2005):

1. Kondisi kulit

- a. Kelembaban kulit. Pembawa yang dapat meningkatkan kelembaban kulit akan mendorong terjadi absorpsi zat aktif melalui kulit.
- b. Keadaan kulit (normal atau hasil modifikasi). Komposisi sistem tempat pemberian sediaan, yang ditentukan dari permeabilitas lapisan tanduk yang disebabkan hidrasi dan perubahan struktur lipid.
- c. Suhu kulit. Peningkatan suhu kulit dapat menyebabkan perubahan difusi yang disebabkan oleh peningkatan kelarutan zat aktif.
- d. Adanya sirkulasi darah *in situ* pada kulit akan meningkatkan absorpsi zat aktif.
- e. Usia, jenis kelamin, dan kecepatan metabolisme bahan di dalam kulit.

2. Bahan yang dikenakan pada kulit

- a. Bobot molekul bahan
- b. Harga koefisien partisi zat aktif yang tergantung kelarutan bahan dalam lemak maupun air
- c. Bahan berbasis lemak atau garam
- d. PH bahan akan mempengaruhi tingkat disosiasi serta kelarutan obat yang lipofil.
- e. Kecepatan pemberian bahan pada kulit. Bahan yang berbasis lemak lebih mudah berpenetrasi dan angka keasaman yang tinggi ($\text{pH} > 11$) akan memperbesar daya penetrasi karena kulit akan diperlunak.

- f. Profil pelepasan zat aktif dari pembawanya, bergantung pada afinitas zat aktif terhadap pembawa, kelarutan zat aktif dalam pembawa, dan pH pembawa.
- g. Waktu kontak zat aktif dengan kulit.
- h. Bahan-bahan peningkat penetrasi (*enhancer*) dapat meningkatkan permeabilitas kulit dengan cara mengubah sifat fisikokimia lapisan tanduk sehingga mengurangi daya tahan difusi. Contohnya: DMSO, DMF, DMA, urea, dan lain-lain.

2.5.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi perkutan

Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi perkutan, antara lain: (Ansel, 2005)

1. Obat yang dicampurkan dalam pembawa tertentu harus bersatu pada permukaan kulit dalam konsentrasi yang cukup
2. Konsentrasi obat umumnya merupakan factor yang penting, jumlah obat yang diabsorpsi secara perkutan perunit luas permukaan setiap periode waktu, bertambah sebanding dengan bertambahnya konsentrasi obat dalam suatu pembawa
3. Semakin banyak obat diserap dengan cara absorpsi perkutan apabila bahan obat dipakai pada permukaan yang lebih luas
4. Bahan obat harus mempunyai suatu daya tarik fisiologi yang lebih besar pada kulit daripada terhadap pembawa, supaya obat dapat meninggalkan pembawa menuju kulit
5. Beberapa derajat kelarutan bahan obat baik dalam minyak dan air dipandang penting untuk efektivitas absorpsi perkutan. Pentingnya kelarutan obat dalam air dan koefisien partisi sangat mempengaruhi jumlah yang dipindahkan melalui tempat absorpsi. Zat terlarut dengan bobot molekul dibawah 800 sampai 100 dengan kelarutan yang sesuai dalam minyak mineral dan air (>1mg/ml) dapat meresap ke dalam kulit
6. Absorpsi obat nampaknya ditingkatkan dari pembawa yang dapat dengan mudah menyebar di permukaan kulit, sesudah dicampur dengan cairan

berlemak, dan membawa obat untuk berhubungan dengan jaringan sel untuk absorpsi

7. Pembawa yang meningkatkan jumlah uap air yang ditahan kulit umumnya cenderung baik bagi absorpsi pelarut obat. Pembawa yang bersifat lemak bekerja sebagai penghalang uap air sehingga keringat tidak dapat menembus kulit, dan tertahan pada kulit sehingga umumnya menghasilkan hidrasi dari kulit dibawah pembawa.
8. Hidrasi dari kulit merupakan fakta yang paling penting dalam absorpsi perkutan. Hidrasi sratum korneum tampaknya meningkatkan derajat lintasan dari semua obat yang mempenetrasi kulit. Peningkatan absorpsi mungkin disebabkan melunaknya jaringan dan akibat pengaruh “bunga karang” dengan penambahan ukuran pori-pori yang memungkinkan arus bahan lebih besar, besar, dan kecil dapat melaluinya.
9. Hidratasi kulit bukan saja dipengaruhi oleh jenis pembawa (misalnya bersifat lemak) tetapi juga oleh ada tidaknya pembungkus dan sejenisnya ketika pemakaian obat. Pada umumnya, pemakaian pembungkus yang tidak menutup seperti yang tidak menutup seperti pembawa yang bercampur dengan air, akan mempengaruhi efek pelembap dari kulit melalui penghalang penguapan keringat dan oleh karena itu mempengaruhi absorpsi. Pembungkus yang menutup lebih efektif daripada anyaman jarang dari pembungkus yang tidak menutup.
10. Pada umumnya, menggosokkan atau mengoleskan waktu pemakaian pada kulit akan meningkatkan jumlah obat yang diabsorpsi dan semakin lama mengoleskan dengan digosok-gosok, semakin banyak pula obat diabsorpsi.
11. Absorpsi perkutan nampaknya lebih besar apabila obat dipakai pada kulit dengan lapisan tanduk yang tipis daripada yang tebal. Jadi, tempat pemakaian mungkin bersangkutan-paut dengan derajat absorpsi, dengan absorpsi dari kulit yang ada penebalannya, atau tempat yang tebal seperti telapak tangan dan kaki secara komparatif lebih lambat.
12. Pada umumnya, semakin lama waktu pemakaian obat menempel pada kulit, semakin banyak kemungkinan absorpsi. Bagaimanapun juga perubahan

dalam hidrasi kulit sewaktu pemakaian atau penjuanan kulit oleh obat, akan menghambat tambahan absorpsi.

2.6 Krim

2.6.1 Definisi Krim

Krim adalah sediaan setengah padat berupa emulsi kental mengandung tidak kurang dari 60% air, dimaksudkan untuk pemakaian luar. Tipe krim ada dua yaitu krim tipe air minyak (A/M) dan krim minyak air (M/A). Untuk membuat krim digunakan zat pengemulsi. Umumnya berupa surfaktan-surfaktan anionik, kationik, dan nonionik (Anief, 2010).

Sifat umum sediaan krim ialah mampu melekat pada permukaan tempat pemakaian dalam waktu yang cukup lama sebelum sediaan ini dicuci atau dihilangkan. Krim dapat memberikan efek mengkilap, berminyak, melembapkan, dan mudah tersebar merata, mudah berpenetrasi pada kulit, mudah/sulit diusap, mudah/sulit dicuci air (Juwita *et al.*, 2013).

2.6.2 Stabilitas Krim

Stabilitas krim akan rusak jika sistem campurannya terganggu oleh perubahan suhu dan komposisi, misalnya adanya penambahan salah satu fase secara berlebihan. Pengenceran krim hanya dapat dilakukan jika sesuai dengan pengenceran yang cocok yang harus dilakukan dengan teknik aseptis. Krim yang sudah diencerkan harus digunakan dalam waktu satu bulan (DepKes RI, 1979).

Beberapa bentuk ketidakstabilan sediaan krim antara lain (Hartomo *et al.*, 1993):

1. Creaming

Creaming ialah kecenderungan tetesan terkumpul di lapisan atas atau bawah emulsi. Ini tergantung pada ukuran tetesan, selisih rapatan kedua fasa serta viskositas fasa luarnya.

2. Koagulasi

Koagulasi ialah kecenderungan tetesan saling melekat saat berkontak, tak lepas lagi, namun ciri individunya tetap dipertahankan. Ini tergantung pada jumlah tetesan tiap satuan volume (menentukan seringnya tabrakan) serta jenis film

penstabil pada antarmuka antara tetesan dengan fasa luar (menentukan proporsi tabrakan yang menghasilkan lekatan).

3. Koalesensi

Koalesensi ialah bergabungnya dua atau lebih tetesan menjadi tetesan lebih besar akibat pecahnya film pembatas tetesan yang mengakibatkan terbentuknya lapisan minyak ruah bebas. Koalesensi selalu didahului koagulasi.

2.6.3 Keuntungan Krim

Beberapa keuntungan sediaan krim antara lain (Ansel, 2005):

1. Kemampuan penyebarannya yang baik pada kulit
2. Memberikan efek dingin karena lambatnya penguapan air pada kulit
3. Mudah dicuci dengan air
4. Pelepasan obat yang baik
5. Tidak terjadi penyumbatan dikulit
6. Krim tampak putih dan bersifat lembut (kecuali krim asam stearat)

2.6.4 Bahan Pengemulsi dan Pengawet

a. Bahan Pengemulsi atau Emulgator

Ada beberapa tipe krim seperti emulsi air dalam minyak dan emulsi minyak dalam air. Bahan pengemulsi krim harus disesuaikan dengan jenis dan sifat krim yang dikehendaki (Syamsuni, 2005). Sebagai pengemulsi, dapat digunakan surfaktan anionik, kationik, dan nonionik. Untuk tipe krim A/M digunakan sabun monovalen, tween, natrium laurilsulfat, emulgidum, dan lain-lain. Krim tipe M/A mudah dicuci. Untuk penstabilan krim ditambahkan zat antioksidan dan zat pengawet (Anief, 2010).

b. Pengawet

Bahan pengawet sering digunakan umumnya adalah metilparaben (nipagin 0.12-0.18%), dan propilparaben (nipasol 0.02-0.05%.) (Syamsuni, 2005).

2.7 Sistem HLB

Pada umumnya, setiap bahan pengemulsi memiliki bagian hidrofilik dan lipofilik, dengan satu atau yang lain lebih atau kurang dominan dalam mempengaruhi dengan cara yang telah diuraikan diatas untuk membentuk tipe

emulsi. Sebuah metode yang dirancang untuk pengemulsi atau bahan permukaan aktif dapat dikategorikan pada penyusun kimia untuk keseimbangan hidrofil-lipofil atau HLBnya. Bahan yang sangat polar atau hidrofilik ditandai dengan nilai HLB yang tinggi dibandingkan yang kurang polar atau lebih lipofilik. Umumnya, bahan permukaan aktif yang memiliki nilai HLB 3-6 lebih lipofil dan menghasilkan emulsi A/M. Sedangkan bahan dengan nilai HLB 8-18 menghasilkan emulsi M/A (Ansel, 2005).

Dalam sistem HLB, selain untuk bahan pengemulsi, nilai ditandai untuk bahan minyak dan bahan menyerupai minyak. Dengan menggunakan dasar HLB dalam penyiapan suatu emulsi, dapat dipilih bahan pengemulsi yang memiliki nilai HLB yang sama atau mendekati minyak dari emulsi yang diinginkan. Untuk membuat emulsi yang stabil, bahan pengemulsi harus memiliki harga HLB sama dengan HLB untuk minyak mineral, bergantung pada jenis emulsi yang diinginkan. Jika diperlukan, dua atau lebih pengemulsi dapat dikombinasikan untuk mendapatkan nilai HLB yang diinginkan (Ansel, 2005).

2.8 Uji Evaluasi Sediaan Krim

1. Uji Organoleptis

Uji organoleptis dimaksudkan untuk melihat tampilan fisik suatu sediaan yang meliputi bentuk, warna dan bau. Ini dilakukan untuk mengetahui krim yang dibuat sesuai dengan warna dan bau bahan aktif yang digunakan (Juwita *et al.*, 2013).

2. Uji Homogenitas

Uji homogenitas bertujuan untuk melihat dan mengetahui tercampurnya bahan-bahan sediaan krim (Juwita *et al.*, 2013).

3. Tipe Emulsi

Tipe emulsi dilakukan untuk membuktikan bahwa krim yang dibuat merupakan krim dengan tipe emulsi M/A.

4. Uji pH

Uji pH bertujuan mengetahui keamanan sediaan krim saat digunakan sehingga tidak mengiritasi kulit. Perbedaan nilai pH tidak terlalu berpengaruh selama masih pada batas pH fisiologis kulit yaitu 4,5-6,5 (Tranggono dan latifah, 2007).

5. Uji Viskositas

Viskositas merupakan salah satu parameter penting dalam produk emulsi. Nilai viskositas berkaitan dengan kestabilan emulsi suatu bahan, semakin tinggi viskositas suatu bahan, maka bahan tersebut akan semakin stabil karena pergerakan partikel cenderung sulit dengan semakin kentalnya suatu bahan (Yunilawati *et al.*, 2011).

Apabila nilai viskositas sediaan krim dibandingkan terhadap sediaan satu sama lainnya, maka terlihat perbedaan viskositas (Fitriansyah *et al.*, 2014). Berdasarkan persyaratan SNI 16-4399-1996 tentang rentang viskositas sediaan krim yang memenuhi persyaratan yaitu 2000-50000 cp (SNI, 1996).

6. Uji Daya Sebar

Uji daya sebar untuk mengetahui kelunakkan sediaan krim saat dioleskan kekulit (Juwita *et al.*, 2013). Selain itu penyebaran bahan aktif pada kulit lebih merata sehingga efek yang ditimbulkan bahan aktif menjadi lebih optimal (Shovyana dan Zulkarnain 2013).

7. Uji Stabilitas

Uji stabilitas dilakukan untuk memastikan dan menjaga kualitas, keamanan dan efikasi produk sepanjang masa simpan dianggap sebagai persyaratan untuk penerimaan dan persetujuan produk farmasi (Bajaj *et al.*, 2012).

2.9 Bahan Penyusun Krim

2.9.1 Cera alba atau Malam putih

Cera alba atau malam putih atau bisa juga disebut dengan *white beeswax* memiliki bentuk serpihan putih, tidak berasa dan sedikit tembus cahaya. Cera alba larut dalam kloroform, eter, minyak menguap, sedikit larut dalam etanol (95%) dan praktis tidak larut dalam air. Mempunyai titik lebur pada suhu 61° - 65° C dan inkompatibilitas dengan bahan-bahan pengoksidasi. Digunakan untuk bahan pembentuk basis 5-20 % (DepKes RI, 1979).

Cera alba digunakan untuk meningkatkan konsistensi dari krim dan salep, dan untuk menstabilkan air dalam minyak. Bahan ini juga dapat menambah laju absorpsi obat-obat yang digunakan secara topikal. Cera alba tidak berasa (tawar), berwarna putih atau sedikit kuning. Cera alba larut dalam kloroform, eter, minyak tertentu, minyak mudah menguap, dan carbon disulfide panas, sukar larut dalam etanol (95%), dan praktis tidak larut dalam air (Rowe *et al.*, 2009).

2.9.2 Vaseline putih

Vaseline putih (*White soft paraffin*, *White Petrolatum*) memiliki massa yang lunak putih, tidak berbau dan tidak berasa. Tidak dapat larut dalam air, gliserin, etanol (95%) dan aseton. Vaseline adalah campuran hidrokarbon jenuh setengah padat yang dimurnikan, diperoleh dari minyak bumi. Vaseline putih adalah vaselin yang telah dihilangkan seluruh atau hampir seluruh warnanya, sehingga mengurangi reaksi hipersensitivitas dan lebih dipilih untuk penggunaan kosmetik dan sediaan farmasetika lain. Vaseline putih digunakan dalam formulasi sediaan salep dengan fungsi utama sebagai emolient. Vaseline banyak digunakan dalam formulasi sediaan topikal sebagai basis yang bersifat emolient. Vaseline album digunakan sebagai emolien krim, topikal emulsi, topikal ointments dengan konsentrasi antara 10-30% (Rowe *et al.*, 2009).

2.9.3 Asam Stearat (Rowe *et al.*, 2009)



Gambar 2.3 Struktur kimia Asam Stearat
Sumber: (Rowe *et al.*, 2009)

Asam stearat (*Acid cetylacetic*) dengan rumus molekul $C_{18}H_{36}O_2$ dan berat molekul 284,47 memiliki pemerian kristal padat warna putih atau sedikit kekuningan, mengkilap, sedikit berbau dan berasa seperti lemak. Dalam kelarutannya, asam stearat sangat larut dalam benzen, kloroform, eter, larut dalam etanol (95%) dan praktis tidak larut dalam air. Memiliki

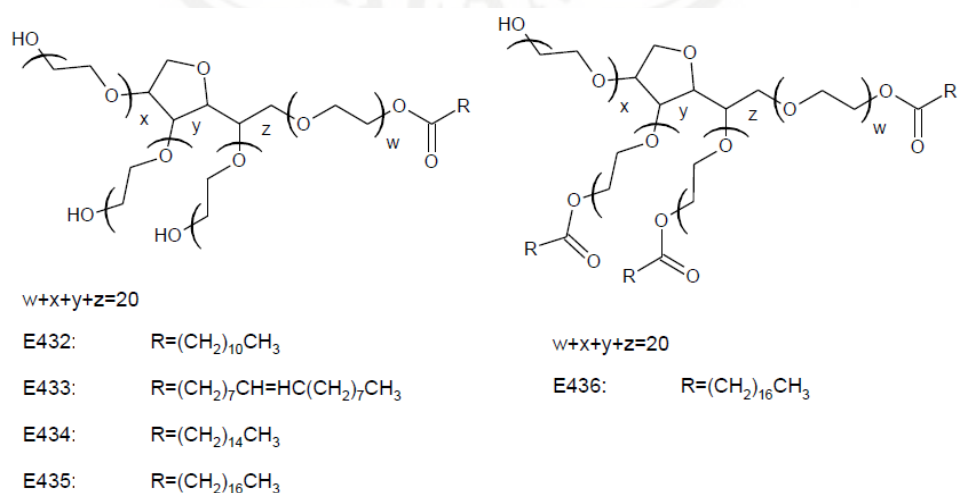
titik lebur pada suhu $\geq 54^{\circ}\text{C}$ serta inkompatibilitas dengan logam hidroksi dan bahan-bahan pengoksidasi. Asam stearat dalam sediaan topikal digunakan sebagai pembentuk emulsi dengan konsentrasi kadar 1 – 20% (Rowe *et al.*, 2009).

2.9.4 Tween 80 (Rowe *et al.*, 2009)

Tween 80 (Polysorbat 80) berbentuk cairan kental berwarna kuning. Larut dalam air, dalam minyak biji kapas, praktis tidak larut dalam minyak mineral. Inkompatibilitas dengan perubahan warna dan/atau pengendapan terjadi dengan berbagai zat. Digunakan dalam formulasi sediaan sebagai emulsifying agent (nonionik surfaktan).

Tween 80 merupakan surfaktan non-ionik hidrofilik yang digunakan secara luas sebagai agen pengemulsi pada emulsi minyak dalam air. Selain itu tween 80 juga digunakan sebagai bahan untuk meningkatkan kelarutan dari minyak esensial dan vitamin yang larut dalam minyak juga digunakan sebagai agen pembasah pada suspensi oral dan parenteral. Kadar yang digunakan sebagai agen pengemulsi jika dikombinasikan dengan pengemulsi hidrofilik lain dalam emulsi minyak dalam air adalah 1-10% (Rowe *et al.*, 2009).

Perbedaan antara Tween 80 dengan emulgator lain dapat dilihat pada gambar 2.4 berikut.



Gambar 2.4 Struktur Kimia Tween 20, Tween 80, Tween 40, Tween 60 dan Tween 65

Sumber: (Parma, 2015)

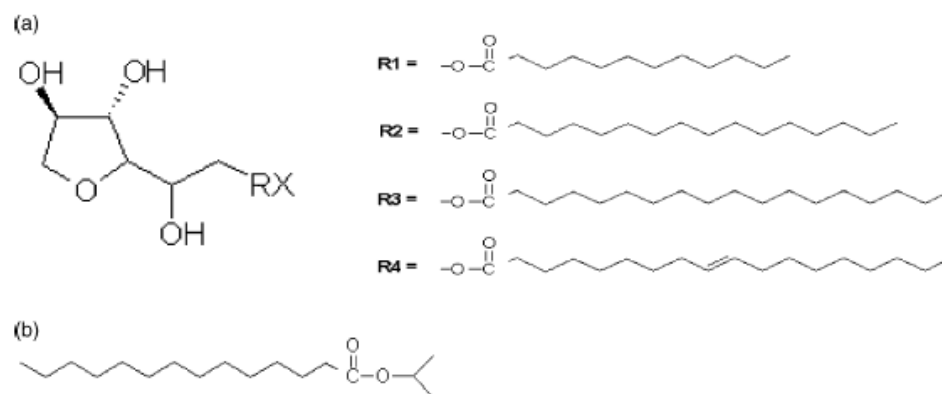
Karakteristik kimia yang unik dari masing-masing Tween dikaitkan dengan gugus ester asam lemak yang berbeda di setiap molekul. Tween 20, 40, 60 dan 80 hanya mengandung satu gugus asam lemak per molekul, sedangkan pada tween 65, terdapat tiga gugus stearat. Kandungan gugus oxietilen lebih beraturan, dengan kira-kira 20 mol per molekul secara keseluruhan (Parma, 2015).

Sifat fisiko-kimia tween 20 memiliki rantai panjang polioksietilena sehingga sangat mudah larut dalam air. Tween 80 dan 20 memiliki kelarutan yang baik yaitu larut dalam sebagian besar pelarut karena memberi ikatan hidrogen dan akseptor hidrogen. Salah satu bahan awal dari tween (polisorbate) adalah sorbitol, yang terdapat dalam bentuk linier atau siklik (anhidrida). Sehingga, tween (E 432-E 436) dalam bentuk linier, seperti furanosa siklik (lima cincin), sebagai piranose (enam cincin) atau sebagai isosorbida (Parma, 2015).

2.9.5 Span 20 (Rowe *et al.*, 2009)

Span 20 atau sorbitan monolaurat adalah cairan kental berwarna kuning. Ester sorbitan secara luas digunakan dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi sebagai surfaktan non-ionik lipofilik. Ester sorbitan secara umum dalam formulasi berfungsi sebagai agen pengemulsi dalam pembuatan krim, emulsi, dan salep untuk penggunaan topikal. Ketika digunakan sebagai agen pengemulsi tunggal, ester sorbitan menghasilkan emulsi air dalam minyak yang stabil dan mikroemulsi, namun ester sorbitan lebih sering digunakan dalam kombinasi bersama bermacam-macam proporsi *polysorbate* untuk menghasilkan emulsi atau krim, baik tipe M/A atau A/M. Kadar yang digunakan apabila dikombinasikan dengan pengemulsi hidrofilik lain adalah 1-10% (Rowe *et al.*, 2009).

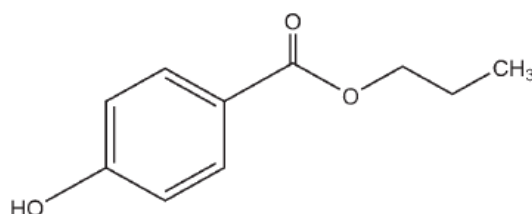
Perbedaan Span 20 dengan emulgator lain dapat dilihat pada gambar 2.5 berikut.



Gambar 2.5 Struktur kimia sorbitan monoester (a) dan isopropilmiristat (b). R1: Sorbitan monolaurat (span 20), R2: Sorbitan monopalmitat (span 40), R3: Sorbitan monostearat (span 60), R4: Sorbitan monooleat (span 80)
Sumber: (Karhonen M., *et al*, 2004)

Surfaktan yang digunakan adalah lemak sorbitan non-ionik Ester asam, span 20, span 40, span 60 dan span 80. Span 20, span 40, span 60 dan span 80 adalah lemak jenuh dan sorbitan monoester termasuk lemak tak jenuh. Kejenuhan sorbitan monoester berbeda dari yang lain dilihat dari rantai panjang hidrokarbon (Gambar a). Minyak yang digunakan adalah isopropilmiristat, sebuah isopropilester dari Asam miristil (Gambar b). Surfaktan dan minyaknya yang digunakan diperoleh tanpa pemurnian. Air yang digunakan dimurnikan menggunakan Milli-RO 12 Plus sistem (Karhonen M., *et al*, 2004).

2.9.6 Nipasol

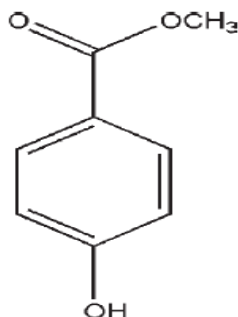


Gambar 2.6 Struktur kimia Nipasol
(Sumber : Rowe et al., 2009)

Nipasol atau propil paraben berbentuk kristal putih, tidak berbau dan tidak berasa. Sangat sukar larut dalam air dalam suhu 5°C dan 80°C, sangat mudah larut dalam aseton dan etanol serta sangat sukar larut dalam

minyak mineral. Mempunyai titik lebur pada suhu 95-98°C. Digunakan dalam formulasi sediaan sebagai pengawet 0.01-0.6 % (DepKes RI, 1979).

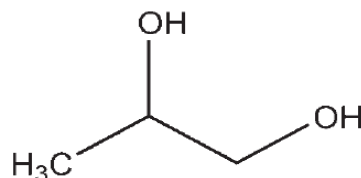
2.9.7 Nipagin



Gambar 2.7 Struktur kimia Nipagin
(Sumber : Rowe *et al.*, 2009)

Nipagin atau metil paraben beebentuk serbuk hablur halus putih, hampir tidak berbau, tidak berasa dan agak membakar diikuti rasa tebal. Larut dalam 500 bagian air, dalam 20 air mendidih dan dalam 40 bagian minyak lemak nabati panas. Memiliki titik lebur 125-128°C. Digunakan dalam formulasi sediaan sebagai pengawet 0.02-0.3% (DepKes RI, 1979).

2.9.8 Propilenglikol



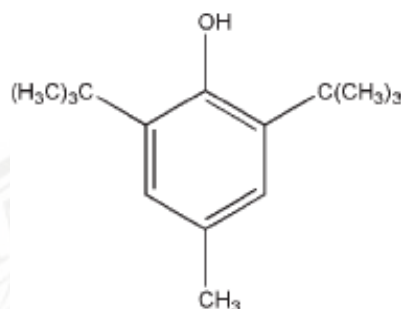
Gambar 2.8 Struktur kimia propilen glikol
(Sumber : Rowe *et al.*, 2009)

Propilenglikol berbentuk cairan kental, tidak berbau, tidak berwarna, dengan rasa manis, sedikit pedas menyerupai gliserin. Larut dalam air, tidak larut dengan minyak atau minyak mineral ringan tetapi akan larut dengan beberapa minyak esensial. Memiliki titik lebur pada suhu -59°C. Inkompatibilitas dengan bahan-bahan pengoksidasi seperti kalium permanganat. Digunakan dalam formulasi sediaan sebagai humektan 1 – 15 % (DepKes RI, 1979).

Propilenglikol telah banyak digunakan sebagai pelarut, ekstraktan, dan pengawet dalam berbagai parenteral dan nonparenteral formulasi

farmasi. Ini adalah pelarut umum lebih baik dari gliserin dan melarutkan berbagai macam bahan, seperti kortikosteroid, fenol, obat sulfa, barbiturat, vitamin (A dan D), yang paling alkaloid, dan banyak anestesi lokal. Propilen glikol digunakan dalam berbagai macam formulasi farmasi dan umumnya dianggap sebagai bahan yang tidak beracun (Rowe *et al.*, 2009).

2.9.9 Butil Hidroksi Toluen (BHT)

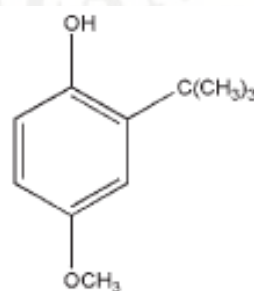


Gambar 2.9 Struktur kimia BHT

Sumber: (Rowe *et al.*, 2009)

BHT (Butil Hidroksitoluen) berbentuk bubuk padat kristal putih atau pudar. Praktis tidak larut pada air, gliserin dan propilenglikol. Memiliki titik lebur pada suhu 70°C. Inkompatibilitas dengan zat oksida dan garam-garam besi. Digunakan dalam formulasi sediaan topikal sebagai antioksidan 0.0075-0.1% (Rowe *et al.*, 2009).

2.9.10 Butil Hidroksi Anisol (BHA)



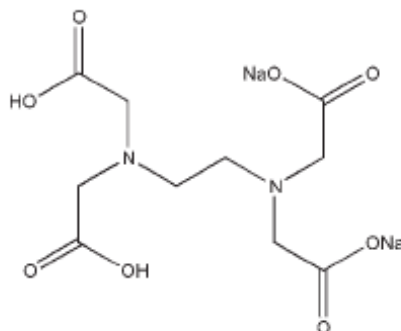
Gambar 2.10 Struktur kimia BHA

Sumber: (Rowe *et al.*, 2009)

BHA (Butil Hidroksi Anisol) berbentuk bubuk kristal putih atau lilin berwarna putih kekuningan yang padat, bau aromatik yang khas. Praktis tidak larut dalam air, larut dalam metanol, minyak biji kapas, minyak kacang dan larut dalam alkali hidroksida. Inkompatibilitas

terhadap logam dan cahaya yang menyebabkan perubahan warna dan menghilangkan efektivitas. Digunakan dalam formulasi sediaan topikal sebagai antioksidan 0,005-0,02 %. Butil hidroksianisol (BHA) sering digunakan dalam kombinasi dengan antioksidan lainnya, khususnya butil hidroksitoluen (BHT) dan alkil gallat (Rowe *et al.*, 2009).

2.9.11 Na-EDTA

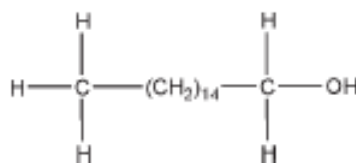


Gambar 2.11 Struktur kimia Na-EDTA

Sumber: (Rowe *et al.*, 2009)

Na-EDTA atau disodium EDTA berbentuk kristal putih dan rasa agak asam. Praktis tidak larut dalam kloroform dan eter dan larut dalam air dalam 11 bagian. Inkompatibilitas dengan zat pengoksidasi kuat. Digunakan dalam formulasi sediaan topikal sebagai chelating agent 0,005-0,1 % (Rowe *et al.*, 2009).

2.9.12 Setil Alkohol



Gambar 2.12 Struktur kimia Setil Alkohol

Sumber: (Rowe *et al.*, 2009)

Setil Alkohol bentuknya seperti lilin, kepingan putih, kubus, bau khas lemah dan tidak berasa. Praktis tidak larut dalam air, mampu meleleh dengan lemak, parafin cair dan parafin padat dan isopropil miristat. Memiliki titik lebur pada suhu 45–52°C. Inkompatibilitas dengan oksidator

kuat. Digunakan dalam formulasi sediaan topikal sebagai stabilisator atau emulsifying agent (Rowe *et al.*, 2009).

2.9.13 Oleum rosae (DepKes RI, 1979)

Oleum rosae atau disebut juga minyak mawar adalah berbentuk cairan, tidak berwarna atau kuning, bau menyerupai bunga mawar, rasa khas, pada suhu 25° C jika didinginkan perlahan-lahan berubah menjadi masa hablur bening yang jika dipanaskan mudah melebur. Digunakan dalam formulasi sediaan topikal sebagai corigen (Depkes RI, 1979).

2.9.14 Aquadest

Aquadest adalah cairan jernih yang tidak berwarna dan tidak berasa. Memiliki titik lebur pada suhu 0° C. Air banyak digunakan sebagai bahan baku, bahan dan pelarut dalam pengolahan, formulasi dan pembuatan produk farmasi, bahan aktif farmasi (API) dan intermediet, dan reagen nalitis. nilai spesifik dari air yang digunakan untuk aplikasi tertentu dalam konsentrasi hingga 100% (Rowe *et al.*, 2009).