

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang dapat melindungi sel terhadap efek merusak dari *reactive oxygen species* (ROS). Ketidakseimbangan antara antioksidan dan ROS menghasilkan stress oksidatif, yang akan menimbulkan kerusakan sel. Kerusakan jangka panjang ini jika terus-menerus terjadi dapat menyebabkan iritasi kulit atau reaksi alergi seperti gatal, bintik-bintik merah, bengkak dan ruam layaknya penuaan kulit (Hanson *et al.*, 2006).

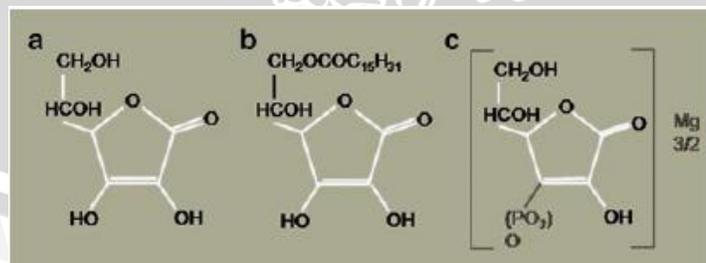
Saat proses penuaan alami atau instrinsik, radikal bebas terbentuk secara natural melalui metabolisme normal manusia, sedangkan pada proses penuaan ekstrinsik, radikal bebas terbentuk oleh faktor dari luar, seperti paparan UV, rokok, dan konsumsi alkohol. Molekul radikal bebas bersifat sangat reaktif, yang akan merusak berbagai macam struktur sel, seperti DNA, protein, dan membran sel. Tubuh memiliki mekanisme pertahanan seperti molekul *non-enzymatic* antioksidatif (α -tocopherol, asam askorbat, glutathione, ubiquinone), zat-zat tersebut dapat melindungi kulit dari radikal bebas dengan mengurangi dan menetralisasi radikal bebas tersebut (Fuchs J, *et al.*, 1989).

Bahan-bahan dari alam seperti beta karoten, asam askorbat (asam askorbat), flavon dan flavonon memiliki kemampuan untuk membatasi stress oksidatif (Hanson *et al.*, 2006). Asam askorbat dapat menetralsir radikal hidroksil,

superoksida, dan hidrogen peroksida (Agarwal *et al.*, 2005) dengan mendonasikan elektron dan menghentikan reaksi rantai radikal bebas (Bajpai *et al.*, 2005).

2.1.1. Asam askorbat

Asam askorbat adalah vitamin yang larut air dan fungsinya pada kompartemen berair pada sel dengan mendonasikan elektron, menetralkan radikal bebas dan melindungi struktur intraselular dari stress oksidatif. Asam askorbat (*L-ascorbic acid*) juga penting dalam biosintesis kolagen. Krim kosmetikal pertama yang menggunakan asam askorbat dalam formulasinya sebagai antioksidan yaitu dalam bentuk *L-ascorbic acid*. Formulasi awal dari *L-ascorbic acid* pada formulasi topikal sangat tidak stabil karena oksidasi dari vitamin oleh oksigen (O_2), oleh karena itu, lebih sering digunakan turunan teresterifikasi dari *L-ascorbic acid* pada formulasi topikal. Turunan asam askorbat yang paling sering digunakan adalah *magnesium ascorbyl phosphate* and *ascorbyl-6-palmitate* (Manela-Azulay dan Ediléia Bagatin, 2009). Perbandingan struktur molekul dari asam askorbat dan turunannya disajikan pada gambar 2.1.



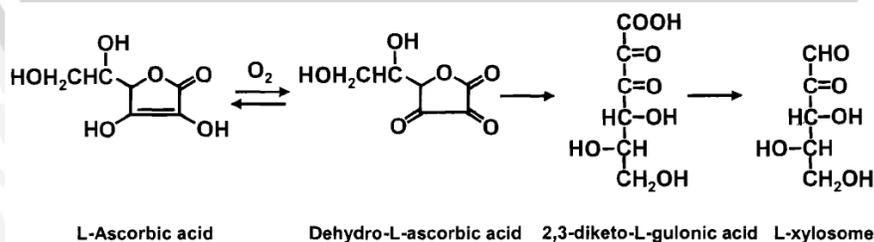
Gambar 2.1 Perbandingan Struktur Molekul dari (a). L-Ascorbic Acid, (b) L-Ascorbyl-6-Palmitate dan (c). Magnesium Ascorbyl Phosphate (Pinnell *et al.*, 2001).

Formulasi yang mengandung turunan dari asam askorbat telah diteliti dalam evaluasi stabilitas asam askorbat tersebut dan penghantarannya menembus kulit. Formulasi yang mengandung turunan asam askorbat diteliti lebih stabil dibandingkan dengan senyawa asam askorbat sendiri tetapi tidak menghasilkan efek yang sama dengan senyawa induknya, mungkin dikarenakan kurangnya sifat redoks dari turunan asam askorbat tersebut (Heber *et al.*, 2006).

Konsentrasi maksimal dari *L-ascorbic acid* untuk dapat mencapai kadar asam askorbat pada lapisan percutan kulit adalah sebesar 20%. Kadar yang lebih tinggi tidak dapat meningkatkan absorpsinya (Manela-Azulay dan Ediléia Bagatin, 2009). Sehingga dapat disimpulkan bahwa asam askorbat yang diberikan secara topikal memiliki banyak manfaat pada kulit sehingga asam askorbat adalah zat yang sangat menguntungkan dan bermanfaat untuk praktek dermatologis (Manela-Azulay dan Ediléia Bagatin, 2009).

2.1.1.1. Degradasi Asam askorbat

Proses degradasi dari asam askorbat sangat kompleks, memiliki beberapa jumlah oksidasi atau reduktasi dan aksi susunan intermolekular (Lee *et al.*, 2004).



Gambar 2.2 Skema degradasi L-ascorbic Acid pada Larutan Berair (Lee *et al.*, 2004).

Dehydro-L-ascorbic acid yang merupakan bentuk oksidatif dari *L-ascorbic acid*, sangat tidak stabil pada larutan berair, yang dapat berkonversi menjadi berbagai macam bentuk seperti 2,3-diketo-L-gulonic acid dan L-xylosom. Sehingga degradasi *L-ascorbic acid* menjadi alasan atas menurunnya kualitas zat tersebut pada penggunaan krim. Dapat dilihat pada gambar 2.2 bahwa *L-ascorbic acid* dapat berdegradasi menjadi beberapa jenis spesies pada larutan berair. Pada larutan berair *L-ascorbic acid* akan teroksidasi menjadi *dehydro-L-ascorbic acid*, dimulai dengan adanya ionisasi dari grup hidroksi pada molekul *L-ascorbic acid*, (Lee *et al.*, 2004).

Usaha peningkatan stabilitas asam askorbat dapat dilakukan dengan berbagai cara, salah satunya adalah dengan penambahan *co-antioxidant* seperti α -tocopherol (vitamin e). Asam askorbat dan α -tocopherol dapat digunakan secara sinergis sebagai antioksidan. α -tocopherol berperan sebagai antioksidan primer yang bereaksi dan *merepair* radikal bebas lalu dapat bergenerasi oleh adanya asam askorbat (Kirby *et al.*, 1991).

Mekanisme peningkatan stabilitas dengan kombinasi dari asam askorbat dan α -tocopherol masih belum jelas, tetapi diperkirakan dengan kadar konsentrasi bahan aktif dua kali lipat lebih besar dari penggunaan vitamin tunggal pada sediaan memberikan kompetisi yang lebih kuat terhadap molekul oksigen yang dapat menurunkan reaksi oksigen bebas (Gianeti, *et al.*, 2012).

2.1.2. Alpha Tocopherol

Alpha tocopherol adalah salah satu vitamin yang terdapat pada kulit mamalia. Fungsi fisiologis dari α -tocopherol pada kulit adalah untuk memberikan pertahanan antioksidan terhadap kulit. Dilihat dari kandungan fisiknya, α -tocopherol dapat mengabsorpsi sinar UV pada region spectrum solar yang bertanggung jawab dalam mengatasi efek biologis yang terbanyak dari sinar matahari. Walaupun kulit manusia memiliki kemampuan bermacam-macam dalam sistem perlindungan yang dapat membantu meminimalisasi kerusakan oksidatif, paparan berlebihan dalam jangka waktu yang lama oleh radikal bebas dapat menghabiskan cadangan antioksidan dalam tubuh (Manela-Azulay dan Ediléia Bagatin, 2009).

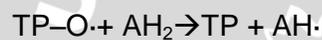
Segera setelah teroksidasi, α -tocopherol dapat diregenerasi kembali pada bentuk reduksinya oleh adanya penambahan asam askorbat atau *L-ascorbic acid*. α -tocopherol sebagai α -tocopherol atau tocopherol acetate digunakan pada produk topikal *over-the-counter* pada konsentrasi 1% hingga 5%. Studi *in vitro* mendemonstrasikan efek α -tocopherol dalam menurunkan jumlah sel *epidermis sunburn*, yang merupakan penanda kerusakan kulit yang berhubungan dengan stress oksidatif yang disebabkan oleh UV-B (Manela-Azulay dan Ediléia Bagatin, 2009).

α -tocopherol dapat mengurangi eritema akibat UV dan edema ketika diberikan sebelum terpapar sinar UV. Penggunaan α -tocopherol setelah terpapar sinar matahari menunjukkan tidak adanya manfaat. Walaupun penggunaan α -tocopherol topikal menjanjikan efek *photoprotective* khususnya ketika dikombinasikan dengan antioksidan lain, studi terkontrol pada manusia tetap

dibutuhkan sebelum pemberiannya dapat direkomendasikan sebagai bahan kosmetik untuk perawatan penuaan kulit intrinsik dan ekstrinsik yang efektif (Manela-Azulay dan Ediléia Bagatin, 2009).

2.1.3 Kombinasi Asam Askorbat dan A-tocopherol

A-tocopherol adalah senyawa tidak stabil yang jika teroksidasi oleh adanya oksigen (O_2) dapat membentuk radikal tocopheroxyl ($TP-O\cdot$) yang mana dapat berinteraksi dengan antioksidan lain seperti asam askorbat (AH_2) berdasarkan reaksi (Ahmad, *et al.*, 2011):



Radikal tocopheroxyl ($TP-O\cdot$) bereaksi dengan asam askorbat (AH_2) untuk meregenerasi α -tocopherol (TP) dan membentuk radikal ascorbyl ($AH\cdot$).



A-tocopherol (TP) bereaksi dengan radikal ascorbyl ($AH\cdot$) untuk kembali memproduksi radikal tocopheroxyl ($TP-O\cdot$) dan asam askorbat (AH_2). Sehingga TP yang awalnya mengawali oksidasi AH_2 akhirnya teregenerasi pada reaksi ini. Asam askorbat memiliki kemampuan untuk berperan sebagai co-antioxidant dengan radikal tocopheroxyl ($TP-O\cdot$) untuk meregenerasi α -tocopherol (TP). Dengan cara ini, AH_2 dan TP berperan secara kolaboratif untuk siklus reduksi oksidasi, dan dengan cara demikian AH_2 terstabilisasi pada formulasi krim (Ahmad, *et al.*, 2011).

Penambahan α -tocopherol selain dapat meningkatkan stabilitas asam askorbat dalam sediaan juga dapat meningkatkan aksi antioksidannya. Lin JY *et al* dalam penelitiannya pada tahun 2003 menyatakan bahwa berbagai macam

antioksidan jika dikombinasikan, potensi aksinya meningkat jika dibandingkan dengan pemberian antioksidan tunggal, salah satunya yaitu kombinasi asam askorbat dan α -tocopherol yang secara konsekuen dapat memberikan proteksi tinggi terhadap paparan sinar UV (sumber radikal bebas) (Lin JY *et al.*, 2003).

2.2. Stabilitas

Diluar karakteristik bahan aktif, keadaan fisik dan kimiawi dari eksipien seperti pH dan kandungan air pada kombinasi bahan aktif tersebut harus diperhatikan untuk memastikan stabilitas formulasi kosmetik yang mengandung bahan aktif berupa vitamin. Eksipien yang digunakan harus kompatibel dengan bahan aktif untuk mencapai indikasi penggunaan krim yang diinginkan. Stabilitas fisik dan kimia dari formulasi kosmetik yang mengandung kombinasi asam askorbat dan harus ditentukan untuk mengevaluasi karakteristik dari formulasi, dan integritas vitamin yang digunakan harus selalu konstan selama formulasi (Gianeti, *et al.*, 2012).

2.2.1. Stabilitas Kimia

Ketidakstabilan senyawa bahan aktif dapat menginisiasi atas adanya pengurangan konsentrasi dari bahan aktif tersebut melalui adanya reaksi kimia pada kondisi normal atau pada kondisi diberikan *stress*. Akibatnya terjadi penurunan potensi aksinya dan menyebabkan kualitas produk yang rendah. Degradasi dari bahan aktif dapat menyebabkan produk jadi tidak dapat diterima secara estetika jika terdapat perubahan yang signifikan pada warna atau bau sediaan. Hasil degradasi

produk juga dapat menjadi senyawa yang toksik. Terdapat berbagai macam jalur degradasi kimiawi berdasarkan karakteristik struktural dari senyawa bahan aktif dan mungkin juga termasuk hidrolisis, isomerisasi dan rasemisasi, dekarboksilasi dan eliminasi, oksidasi, fotodegradasi, dan interaksi antar bahan aktif-eksipien maupun bahan aktif-bahan aktif. Faktor yang menentukan stabilitas kimia dari bahan aktif termasuk faktor intrinsik antara lain struktur molekul dari bahan aktif itu sendiri dan faktor lingkungan seperti suhu, cahaya, pH, buffer, kekuatan ionik, oksigen, kelembapan, bahan tambahan dan eksipien (Sheraz, 2009).

Kestabilan kimia dari masing masing komponen di antara sistem emulsi mungkin dapat sangat berbeda dari kestabilannya setelah dicampurkan pada tipe formulasi yang lain. Hal ini dapat diakibatkan karena proses emulsifikasi dapat menyebabkan kontak antara udara dan produk dan karena adanya area kontak antar muka yang tinggi antara kedua fase (Barry, 2002).

2.2.1.1. Uji Stabilitas Kimia Menggunakan Metode *Stress Test*

Stress test adalah suatu studi yang dilakukan untuk menguraikan stabilitas intrinsik dari senyawa obat. Uji ini adalah bagian dari strategi pengembangan dan biasanya dilaksanakan dibawah kondisi yang lebih ekstrim dibandingkan dengan studi stabilitas dipercepat. *Stress test* dari senyawa obat dapat membantu untuk mengidentifikasi degradasi produk yang mirip, yang mana dapat secara bergantian dapat membantu untuk menetapkan jalur degradasi dan stabilitas intrinsik dari molekul dan memvalidasi stabilitas yang diindikasikan kekuatan yang digunakan pada prosedur analitik tertentu (suhu, cahaya, dll). *Stress test* biasanya harus mencakup

efek temperatur (pada peningkatan 10°C seperti 50°C, 60°C dll) diatas suhu yang digunakan pada uji stabilitas dipercepat, mencakup proses oksidasi dan fotolisis dari senyawa obat (Baertschi, 2005).

Stress test dilakukan untuk memperoleh data dari produk yang terdekomposisi dan mekanisme dekomposisi dari senyawa obat. Sehingga dapat disimpulkan bahwa *stress test* dilakukan untuk membedakan antara tingkat perlakuan ekstrim dan difokuskan atau ditujukan pada hasil yang didapatkan. *Stress test*, atau yang biasa disebut degradasi yang dipaksakan (*forced degradation*), adalah suatu pengujian karakteristik dari stabilitas intrinsik molekul, yang menyediakan dasar untuk pengembangan dan validasi metode analitikal dan untuk mengembangkan formulasi yang stabil. Metode uji *stress test* bukan merupakan bagian dari program stabilitas formal yang sudah tervalidasi. *Stress test* tidak lebih dari suatu penelitian yang melibatkan suatu pendekatan ilmiah dan pertimbangan dari peneliti. *Stress test* sebagai pengujian dari karakteristik molekul dari stabilitas intrinsik. Konsep dari stabilitas intrinsik memiliki empat aspek utama, antara lain (Baertschi, 2005):

1. Kondisi mengenai degradasi
2. Kecepatan degradasi
3. Struktur dari produk degradasi mayor
4. Jalur degradasi

Jika keempat aspek ini telah diteliti dan dipahami, stabilitas dapat diidentifikasi atau diprediksi. *Stress test* juga harus memiliki kondisi yang dapat menguji secara spesifik untuk empat mekanisme degradasi farmasetika utama,

yaitu: termolitik, hidrolitik, oksidatif dan fotolitik. Mekanisme ini dapat diprediksi dengan sistematis dengan adanya papara kondisi stress dari panas, kelembapan, cahaya, dan oksidasi (Baertschi, 2005).

2.2.1.1.1. Degradasi Termolitik

Degradasi termolitik biasa disebut sebagai degradasi yang terjadi karena adanya paparan suhu yang cukup tinggi untuk terputusnya suatu ikatan senyawa. Untuk tujuan penyederhanaan pada konteks degradasi obat, termolitik dapat menggambarkan reaksi yang diarahkan oleh panas atau temperatur. Selanjutnya, apapun mekanisme degradasi yang meningkat pada temperatur tinggi dapat dipertimbangkan sebagai jalur termolitik (Baertschi, 2005).

Kecepatan proses degradasi dapat diukur berdasarkan kinetika reaksi yang berguna untuk mengumpulkan informasi tentang mekanisme perubahan di dalam reaksi dan memberikan prediksi dari derajat perubahan yang akan terjadi selama periode waktu yang ditentukan. Orde reaksi adalah angka terminologi konsentrasi yang dapat digunakan untuk menentukan kecepatan reaksi berdasarkan persamaan (Brahmankar dan Jaiswal, 1995):



Kecepatan reaksi sebanding dengan konsentrasi A pangkat x, $[A]^x$ dan juga kecepatan reaksi mungkin sebanding dengan konsentrasi B pangkat y, $[B]^y$. Sehingga persamaan umumnya adalah: kecepatan = $k [A]^x [B]^y$, dan orde reaksinya adalah $x+y$. Kecepatan konstan adalah perbandingan konstan yang muncul dalam persamaan kecepatan. Misalnya k adalah kecepatan konstan dalam persamaan

kecepatan $d[A]/dt = k [A]$. Kecepatan konstan tidak bergantung pada konsentrasi, tetapi bergantung pada faktor lain, seperti temperatur (Brahmankar dan Jaiswal, 1995).

Reaksi orde nol terjadi ketika kecepatan tidak bergantung pada substansi yang bereaksi, tetapi bergantung pada pangkat nol dari reaktan. Pada reaksi tipe ini, faktor pembatasnya adalah sesuatu selain konsentrasi, misalnya kelarutan atau absorbansi dari cahaya pada beberapa reaksi fotokimia (Brahmankar dan Jaiswal, 1995).

Reaksi orde pertama terjadi ketika kecepatan reaksi bergantung pada pangkat satu dari konsentrasi reaktan tunggal. Seperti kecepatan absorpsi, distribusi dan eliminasi. Waktu paruh dari bahan aktif adalah waktu yang dibutuhkan untuk 50% bahan aktif terdegradasi, dapat dihitung menggunakan persamaan (Brahmankar dan Jaiswal, 1995):

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= \frac{2,303}{k} \log \frac{C_0}{C} = \frac{2,303}{k} \log \frac{100}{50} \\ &= \frac{2,303}{k} \log 2 = \frac{0,693}{k} \\ &= \frac{0,693}{k} \end{aligned}$$

Lingkup farmasetika menuntut untuk juga mengetahui nilai t_{90} atau waktu yang dibutuhkan untuk 10% bahan aktif mengalami degradasi, karena merepresentasikan batas rasional degradasi dari bahan aktif. Nilai t_{90} dapat dihitung dengan persamaan (Brahmankar dan Jaiswal, 1995):

$$\begin{aligned} T_{90} &= \frac{2,303}{90} \log \frac{100}{k} = 0,104 \\ &= \frac{0,104}{k} \text{ Atau } T_{90} = \frac{0,152}{t_{1/2}} \end{aligned}$$

Reaksi orde dua adalah kecepatan perubahan pada konsentrasi bahan aktif produk dan reaktan bergantung pada pangkat dua dari konsentrasi reaktan tunggal atau pangkat satu dari konsentrasi dua reaktan. Sedangkan orde reaksi tiga atau selanjutnya adalah perubahan kecepatan reaksi sebanding dengan terminologi tiga konsentrasi. Walaupun begitu, reaksi seperti ini jarang terjadi dan metode analisisnya kompleks (Brahmankar dan Jaiswal, 1995).

Penentuan orde reaksi dapat dilakukan dengan tiga metode, yaitu metode substitusi, metode kecepatan awal, metode plot data dan metode penentuan waktu paruh (Brahmankar dan Jaiswal, 1995).

a. Metode substitusi

Metode ini dilakukan dengan cara mengumpulkan data pada studi kinetika dan dapat disubstitusikan pada bentuk integral dari persamaan yang menggambarkan beberapa orde. Ketika persamaan ditemukan dengan cara dimana nilai k terhitung tetap konstan, reaksi yang terjadi dapat dipertimbangkan sebagai orde reaksi tersebut (Brahmankar dan Jaiswal, 1995).

b. Metode Kecepatan Awal

Metode kecepatan awal dilakukan dengan memplotkan data pada grafik dari kecepatan reaksi vs konsentrasi dan kecepatan awalnya ditentukan dari gradient pada waktu = 0. Jika grafik menunjukkan garis lurus, menunjukkan bahwa kecepatan reaksi mengikuti orde reaksi satu. Jika grafik menunjukkan garis yang membentuk kurva, maka kecepatan reaksi mengikuti orde reaksi dua. Reaksi yang tidak bergantung pada konsentrasi maka kecepatan reaksi mengikuti orde reaksi nol (Brahmankar dan Jaiswal, 1995).

c. Metode Grafik

Metode grafik dilakukan dengan memplotkan konsentrasi versus waktu, jika linier maka kecepatan reaksi mengikuti orde reaksi nol. Jika yang diplotkan adalah $1/\text{konsentrasi}$ versus waktu menghasilkan garis linier maka kecepatan reaksi mengikuti orde reaksi dua. Jika yang diplotkan adalah \ln konsentrasi versus waktu menghasilkan garis linier maka kecepatan reaksi mengikuti orde reaksi satu (Brahmankar dan Jaiswal, 1995).

d. Metode Penentuan Waktu Paruh

Hubungan umum antara waktu paruh dari reaksi yang mana konsentrasi semua reaktan identik adalah:

$$t_{1/2} \propto 1/a^{n-1}$$

2.2.1.1.2. Penentuan Waktu Kadaluarsa Berdasarkan Persamaan Arrhenius

Temperatur dapat mempengaruhi kecepatan dan orde reaksi. Sehingga waktu kadaluarsa (t_{90}) dapat ditentukan dibawah kondisi panas tinggi. Orde reaksinya dapat ditentukan dengan memplotkan stabilitas pada beberapa peningkatan suhu (setiap peningkatan 10°C , kecepatan reaksi meningkat hingga 2-3 kali lebih cepat), sehingga dapat dilakukan perhitungan nilai laju konstan pada setiap suhu dari gradien plot ini, dan plot logaritma dari K terhadap suhu timbal balik menurut persamaan Arrhenius (Florence, and David Attwood, 2006):

$$\text{Log } k = \text{log } A - \frac{E_a}{2.303RT}$$

Nilai dari K yang diinginkan dapat diinterpolasikan dari plot ini pada suhu ruang, dan energi aktivasi E_a dapat dihitung dari gradiennya, yang mana ditulis dalam

persamaan $\frac{-E_a}{2.303R}$. Nilai dari E_a biasanya berada pada rentang 50-96 kJmol⁻¹

(Florence dan David Attwood, 2006).

2.2.2. Stabilitas Fisik

Pertimbangan yang paling penting dalam standar farmasetikal dan kosmetik dari emulsi (krim) adalah stabilitas dari produk jadi. Stabilitas dari emulsi farmasetik dikarakterisasi oleh ada atau tidaknya *coalescence* dari fase internal krim, ada atau tidaknya *creaming*, dan mengatur faktor estetikal sediaan seperti bau, warna dan sifat fisik lainnya. Faktor penting pada stabilisasi emulsi lainnya yaitu inversi fase yang termasuk perubahan tipe emulsi dari m/a menjadi w/o atau *vice versa* yang dipertimbangkan sebagai salah satu ketidakstabilan. Empat jenis ketidakstabilan utama pada stabilitas fisik dari sediaan krim antara lain *flocculation*, *creaming*, *coalescence* dan *breaking* (Sheraz, 2009).

2.2.3. Stabilitas Mikrobiologi

Salah satu parameter kestabilan sediaan adalah stabilitas mikrobiologis. Karakteristik mikrobiologis harus dipertahankan dapat memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan. Pencapaian mendapatkan *Good Manufacturing Practices* (GMP) dan sistem pengawet yang digunakan pada formulasi dapat menjamin karakteristik tersebut. Evaluasi mikrobiologis dilakukan untuk dapat menentukan pengawet yang dipakai atau adanya interaksi yang terjadi antara senyawa di dalam formula yang dapat berpengaruh pada efikasi sediaan. Uji yang dilakukan biasanya adalah uji

tantangan terhadap sistem pengawet yang digunakan dan perhitungan mikroba (General Management Cosmetics, 2004).

2.3. Krim

Krim didefinisikan sebagai cairan kental atau emulsi setengah padat bertipe air dalam minyak atau minyak dalam air yang biasa digunakan sebagai emolien atau pemakaian obat pada kulit. Istilah krim secara luas digunakan dalam farmasi dan industri kosmetik (Ansel, 1989). Bahan aktif yang digunakan pada krim biasanya terlarut pada satu atau kedua fase emulsi, sehingga menciptakan sistem tiga fase (Sheraz, 2009).

2.3.1. Pemilihan Jenis Emulsi yang Digunakan

Vanishing cream adalah krim minyak dalam air yang mengandung asam stearat dan air dalam presentase yang besar. Setelah pemakaian krim, air menguap dan meninggalkan sisa berupa selaput asam stearat yang tipis. Krim umumnya lebih mudah menyebar rata daripada penggunaan salep, dan krim jenis emulsi minyak dalam air lebih mudah dibersihkan daripada bentuk air dalam minyak atau bentuk salep (Ansel, 1989).

Emulsi minyak dalam air (m/a) digunakan untuk aplikasi topikal dari bahan aktif yang larut air, biasanya untuk efek lokal. Tidak memiliki tekstur berminyak yang diakibatkan oleh basis minyak yang digunakan di fase luar emulsi sehingga lebih

diterima penggunaannya dan dan lebih mudah hilang setelah dibasuh air (Sheraz, 2009).

2.3.2. Pemilihan Fase Minyak

Kebanyakan emulsi yang digunakan untuk penggunaan luar mengandung minyak sebagai pembawa untuk bahan aktif. Tipe minyak yang digunakan mungkin juga dapat memberikan efek pada viskositas produk dan penghantaran obat pada kulit. Jenis minyak yang paling sering digunakan untuk tipe preparasi krim seperti ini adalah paraffin cair. Paraffin cair adalah salah satu jenis dari hidrokarbon, yang juga termasuk *hard paraffin*, *soft paraffin* dan *light liquid paraffin*. Minyak ini dapat digunakan tunggal atau kombinasi untuk mengontrol konsistensi emulsi. Hal ini dapat memastikan bahwa krim yang terbentuk dapat menyebar dengan mudah tetapi cukup kental untuk membentuk lapisan yang melekat ke seluruh kulit. Kemampuan emulsi untuk membentuk lapisan dapat ini dapat dimodifikasi dengan adanya tambahan berupa *wax*, salah satunya jenis *fatty alcohol* yaitu setil alkohol (Sheraz, 2009).

2.3.3. Formulasi Menggunakan Perhitungan HLB

Emulsi yang stabil secara fisik dicapai paling baik dengan adanya lapisan antarmuka yang kompleks dari campuran antara emulgator larut air dalam larut minyak sehingga dapat membentuk emulsi yang paling baik. Oleh karena itu dapat dilakukan perhitungan kuantitas relatif antara emulgator yang diperlukan untuk

menghasilkan emulsi yang paling stabil secara fisik untuk formulasi partikular dengan kombinasi air. Perhitungan ini disebut metode *hydrophilic-lipophilic balance* (HLB). Masing-masing surfaktan memiliki nilai HLB yang mewakili sifat relatif dari bagian lipofil dan hidrofil dari molekul. Nilai HLB yang tinggi mengindikasikan surfaktan tersebut utamanya bersifat hidrofil atau polar, sedangkan nilai HLB yang rendah merepresentasikan karakteristik lipofil atau non-polar. Masing-masing tipe dari minyak membutuhkan emulgator dengan nilai HLB partikular untuk dapat memastikan hasil produk yang stabil. Untuk emulsi m/a, makin polar fase minyaknya makin makin polar pula sistem emulgator yang digunakan (Sheraz, 2009).

2.3.4. Konsistensi Emulsi

Penting untuk mempertimbangkan tekstur atau efek yang dirasakan pada kulit saat produk digunakan untuk pemakaian luar. Sediaan emulsi w/o akan memberikan tekstur berminyak dan biasanya dapat menghasilkan emulsi dengan viskositas tinggi dibandingkan dengan emulsi m/a. Oleh karena itu akan lebih memberikan rasa berminyak dan berlemak pada kebanyakan formulasi kosmetik. Jenis emulsi m/a, yang menyebabkan efek lebih tidak lengket atau kurang berminyak ketika diaplikasikan pada kulit, akan lebih siap diabsorpsi karena komponen minyak yang lebih sedikit, dan lebih mudah dibasuh dengan air (Billany, 2002).

2.4. Formula

Penelitian ini menggunakan optimasi formula dari dua formula berbeda untuk membandingkan sediaan emulsi yang dihasilkan dan memperoleh emulsi yang paling baik. Perbedaannya adalah pada penggunaan emulgator pada fase minyak. Pada formula utama, digunakan asam stearat sebagai emulgator dengan konsentrasi 12%, setil alkohol sebagai pengental dengan konsentrasi 3%, potassium hidroksida pembentuk basis dengan asam stearat sebanyak 0,7%. A-tocopherol digunakan sebagai bahan aktif dengan konsentrasi 0,7,1 dan 1,3% w/w (Rowe, *et al.*, 2009).

Formula Alternatif yang digunakan dibedakan pada penggunaan alternatif pembentuk basis yaitu paraffin cair, kombinasi emulgator dan pengurangan penggunaan potassium hidroksida yang digunakan yaitu menjadi 0,3%. Pada formula Alternatif digunakan penambahan emulgator lain yaitu sorbitan stearat dengan penggunaan asam stearat dan sorbitan stearat berturut turut adalah 10,305% dan 4,695% berturut-turut berdasarkan perhitungan HLB, pada formula alternatif juga digunakan paraffin cair atau mineral oil digunakan sebagai alternatif basis minyak dengan konsentrasi 15%,

Pada formula utama dan formula alternatif menggunakan fase air yang sama yaitu asam askorbat sebagai bahan aktif dengan konsentrasi 2%, propylene glycol sebagai pelarut dengan konsentrasi 10%, *metil* paraben dan *prophyl* paraben sebagai pengawet anti mikroba dengan konsentrasi 0,018% dan 0,002% berturut-turut. Aquadest sebagai basis air di ad kan hingga 100% (Rowe, *et al.*, 2009).

2.4.1. Rasionalisasi Formula Utama

2.4.1.1. Fase Minyak

Pada formula utama digunakan asam stearat sebagai emulgator karena asam stearat umumnya digunakan sebagai emulgator. Asam stearat dapat membentuk basis krim dengan penambahan basa. Asam stearat digunakan untuk penggunaan pada krim sebanyak 1-20% (Rowe, *et al.*, 2009), sehingga dipilih konsentrasi sebesar 12% untuk emulgator sekaligus pembentuk basis pada krim ini dengan ditamharkannya potassium hidroksida.

Pada formula alternatif, setil alkohol digunakan sebagai pengental untuk meningkatkan stabilitas, memperbaiki tekstur, dan meningkatkan konsistensi. Selain itu, setil alkohol juga dapat berfungsi sebagai emollient karena absorpsi dan retensi dari agen ini pada epidermis dapat melubrikasi dan menghaluskan kulit. Untuk stiffening agent digunakan konsentrasi 2-10%. Dipilih konsentrasi 3% berdasarkan formula krim asam askorbat oleh Ahmad, *et al.*, 2011 (Ahmad, *et al.*, 2011).

2.4.1.2. Fase Air

Digunakan pelarut untuk melarutkan bahan-bahan yang tidak larut dalam air atau bahan-bahan yang dapat terdegradasi jika dilarutkan di dalam air. Dipilih propilen glikol sebagai solvent karena propilen glikol dapat melarutkan bahan-bahan dalam formula lebih baik dibandingkan gliserin. Berdasarkan penelitian, propilen glikol juga memiliki kemampuan yang baik dalam melarutkan asam askorbat dan menjaga stabilitas asam askorbat dalam larutan (Sheraz, 2009).

Basis air digunakan *distillated water*, yaitu air yang sudah dihilangkan dari ion-ion yang terdapat di dalamnya untuk mengurangi adanya interaksi antar ion yang ada pada air dengan senyawa tambahan lain. Selain itu juga digunakan untuk memperkecil kemungkinan berkembangnya bakteri, yang kemungkinan dapat menyebabkan krim yang terbentuk kurang sesuai dengan yang diinginkan.

Propil paraben digunakan sebagai pengawet, dipilih konsentrasi 0.02 karena rentang penggunaan propil paraben menurut Rowe, *et al.*, (2009) adalah 0.01–0.6%. Metil paraben digunakan sebagai pengawet, dipilih konsentrasi 0.18 karena rentang penggunaan propil paraben menurut Rowe, *et al.*, (2009) adalah 0.02–0.3. Dipilih kedua konsentrasi tersebut karena keduanya merupakan nilai yang paling banyak digunakan apabila dikombinasikan yaitu dengan perbandingan 1:9 untuk propil paraben dan metil paraben berturut-turut. Selain itu nilai ini tidak melebihi ketentuan maksimal yaitu 0.8% (Rowe, *et al.*, 2009).

2.4.2. Alasan Formula Alternatif

Dalam formula alternatif, penggunaan KOH dikurangi menjadi 0,3%. Hal ini dilakukan untuk mengurangi pH sediaan krim menjadi lebih asam untuk menjaga kestabilan asam askorbat lebih baik.

Paraffin cair (*mineral oil*) digunakan sebagai alternatif basis minyak untuk krim karena pengurangan potassium hidroksida akan mengurangi tekstur basis krim yang baik. Dipilih konsentrasi 15% karena rentang penggunaan paraffin cair untuk penggunaan pada emulsi topikal yaitu 1.0–32.0% (Rowe, *et al.*, 2009). Selain itu pada formula alteratif juga dilakukan kombinasi emulgator menggunakan asam

stearat dan sorbitan stearat. Dipilih kombinasi ini karena memiliki rentang HLB yang luas sehingga dapat digunakan untuk meningkatkan stabilitas emulsi krim yang teksturnya lebih encer akibat pengurangan potassium hidroksida yang digunakan dan juga sebagai pembentuk emulsi dengan adanya penambahan basis krim yang lain yaitu paraffin cair.

2.4.3. Formula Kombinasi

Formula kombinasi adalah formula awal terpilih yang selanjutnya dikombinasikan menggunakan dengan bahan aktif α -tocopherol dengan konsentrasi yang berbeda yaitu 0,7; 1 dan 1,3% w/w.

2.5. Pemerian Bahan

2.5.1. Asam Stearat

Asam stearat merupakan zat yang secara luas digunakan pada formulasi kosmetik. Zat ini berfungsi sebagai emulgator dan *solubilizing agent*. Untuk penggunaan pada krim, digunakan sebanyak 1-20%. Asam stearat merupakan material yang stabil dan inkompatibel dengan agen pengoksidasi. Asam stearat memiliki titik didih $> 54^{\circ}\text{C}$ (Rowe, *et al.*, 2009).

2.5.2. Setil Alkohol

Setil alkohol digunakan secara luas pada formulasi kosmetik sebagai emollient dan *stiffening agent*. Bahan ini dapat meningkatkan stabilitas, memperbaiki tekstur, dan meningkatkan konsistensi. Sedangkan fungsi emollient dari setil alkohol karena absorpsi dan retensi dari agen ini pada epidermis yang dapat melubrikasi dan menghaluskan kulit. Untuk stiffening agent digunakan konsentrasi 2-10%. Setil alkohol leleh pada suhu 45-52° C, stabil pada asam, alkali, cahaya dan udara (Rowe, *et al.*, 2009).

2.5.3. Aquades

Air merupakan zat yang secara luas digunakan pada formulasi kosmetik yang berfungsi sebagai pelarut. Untuk penggunaan pada krim, air digunakan tidak terbatas/sesuai kebutuhan. Air merupakan material yang stabil dan bereaksi dengan bahan-bahan yang mudah terhidrolisis, alkali metal dan oksidanya. Air memiliki titik didih 100° C (Rowe, *et al.*, 2009).

2.5.4. Metil Paraben (Nipagin)

Metil paraben merupakan zat yang secara luas digunakan pada formulasi kosmetik yang berfungsi sebagai antimikroba atau pengawet. Metil paraben memiliki nama lain nipagin. Metil paraben dapat bekerja optimum apabila dikombinasikan dengan propil paraben. Untuk penggunaan pada krim, digunakan sebanyak 0.02-0.3%. Metil paraben merupakan material yang stabil pada pH 3-6 dan inkompatibel

dengan zat tambahan seperti bentonit, talk, tragakan, minyak esensial, sorbitol, dan atropin. Metil paraben memiliki titik leleh 125-128° C (Rowe, *et al.*, 2009).

2.5.5. Potassium Hidroksida

Potassium hidroksida merupakan zat yang secara luas digunakan pada formulasi farmasetika untuk mengatur pH dari larutan. Selain itu dapat juga digunakan untuk bereaksi dengan asam lemah untuk membentuk garam. Penggunaan potassium hidroksida dikombinasikan dengan asam stearat dapat membentuk basis krim. Potassium hidroksida memiliki rumus empirik KOH, pH 13,5 (0,1 M larutan dalam air), dan titik leleh 360°C. Potassium hidroksida berbentuk massa putih yang keras tapi rapuh.

Potassium hidroksida bersifat higroskopis dan secara cepat dapat mengabsorpsi karbondioksida dan air untuk membentuk potassium karbonat. Potassium hidroksida larut dalam air dengan perbandingan 1:0,9 sedangkan dalam etanol dapat larut dengan perbandingan 1:3. Potassium hidroksida praktis tidak larut dalam ether. Penyimpanan potassium hidroksida dalam wadah tertutup rapat, wadah non-logam, pada tempat yang sejuk dan kering. Potassium hidroksida adalah basa kuat yang inkompatibel dengan semua senyawa yang dapat secara langsung mengalami oksidasi atau hidrolisis. Jangan disimpan pada wadah kaca atau aluminium dan akan bereaksi dengan asam, ester dan ether khususnya pada larutan berair (Rowe, *et al.*, 2009).

2.5.6. Propil Paraben (Nipasol)

Propil paraben merupakan zat yang secara luas digunakan pada formulasi kosmetik yang berfungsi sebagai antimikroba atau pengawet. Propil paraben memiliki nama lain nipasol. Propil paraben dapat bekerja optimum apabila dikombinasikan dengan metil paraben. Untuk penggunaan pada krim, digunakan sebanyak 0.01-0.6%. Propil paraben merupakan material yang stabil pada pH 3-6 dan aktivitas pengawet berkurang dengan adanya surfaktan non ionik akibat miselasi. Efikasi propil paraben dapat menurun akibat magnesium trisilikat, aluminium sitrat, magnesium aluminium silikat, yellow non oxide, dan ultramarine biru. Propil paraben memiliki titik didih 295° C (Rowe, *et al.*, 2009).

2.5.7. Paraffin cair

Paraffin cair merupakan zat yang secara luas digunakan pada formulasi kosmetik yang berfungsi sebagai stiffening agent atau basis krim. Paraffin cair merupakan material yang stabil dan kompatibel dengan seluruh zat lain. Paraffin cair memiliki titik leleh yang bergantung terhadap spesifikasi masing-masing produk yang dijual (Rowe, *et al.*, 2009).

2.5.8. Sorbitan Stearat

Sorbitan stearat merupakan zat yang secara luas digunakan pada formulasi kosmetik. Sorbitan stearat berfungsi sebagai agen pengemulsi, agen pendispersi dan lain-lain. Sorbitan stearat memiliki nama lain sorbitan monostearat. Sorbitan

stearat merupakan material yang stabil dan kompatibel dengan seluruh zat lain. Sorbitan stearat memiliki titik leleh 50-60° C (Rowe, *et al.*, 2009).

2.5.9. Asam Askorbat

Asam Askorbat merupakan zat yang secara luas digunakan pada formulasi kosmetik yang berfungsi sebagai antioksidan dan agen terapeutik. Asam askorbat memiliki nama lain asam askorbat. Asam askorbat memiliki pH 2,1 – 2,6. Asam askorbat merupakan material yang stabil dan inkompatibel dengan alkali, logam berat, bahan yang mudah teroksidasi, dll. Asam askorbat memiliki titik leleh 190° C (Rowe, *et al.*, 2009).

2.5.10. Alpha tocopherol

Alpha tocopherol adalah salah satu vitamin larut lemak yang penting dalam perlindungan terhadap peroksidasi lipid atau bisa jga disebut anti-oksidan. Mekanisme nya adalah menghambat produksi ROS yang terbentuk ketika lemak mengalami oksidasi. Rumus molekul α -tocopherol adalah $C_{31}H_{52}O_3$ dan memiliki berat molekul 472,75. Berbentuk cairan kental seperti minyak, bening berwarna kuning kehijauan. Bebas larut dalam acetone, kloroform, etanol (95%), ether dan minyak tertentu. Praktis tidak larut dalam air. Penyimpanan dalam wadah tertutup rapat (Maya *et al.*, 2012).