

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Selulit

Istilah selulit pertama kali digunakan pada tahun 1920-an untuk menggambarkan perubahan permukaan kulit dan dimunculkan oleh Nicole Ronsard pada tahun 1970-an (7, 11). Nama ilmiah yang digunakan untuk selulit adalah *oedemato-fibrosclerotic panniculopathy* (7). Tahapan timbulnya selulit pada umumnya digambarkan dalam tiga tahap proses yang memiliki karakteristik sebagai berikut (11):

1. Tahap 1

Pembuluh darah pada daerah berselulit berdilatasi dan mengalami kebocoran. Pada tahap ini, pengaruh terhadap permukaan kulit kecil dan pengobatan untuk memperbaiki integritas pembuluh darah serta mengurangi kelebihan cairan dapat menjadi lebih efektif.

2. Tahap 2

Metabolisme sel-sel lemak secara besar-besaran diganggu dengan adanya peningkatan besar-besaran pada jumlah dan ukuran sel-sel lemak. Globul-globul lemak merupakan sel-sel lemak yang bergabung. Integritas pembuluh selanjutnya terganggu, gangguan pada dermis dan epidermis semakin terlihat. Contoh-contoh gangguan tersebut adalah

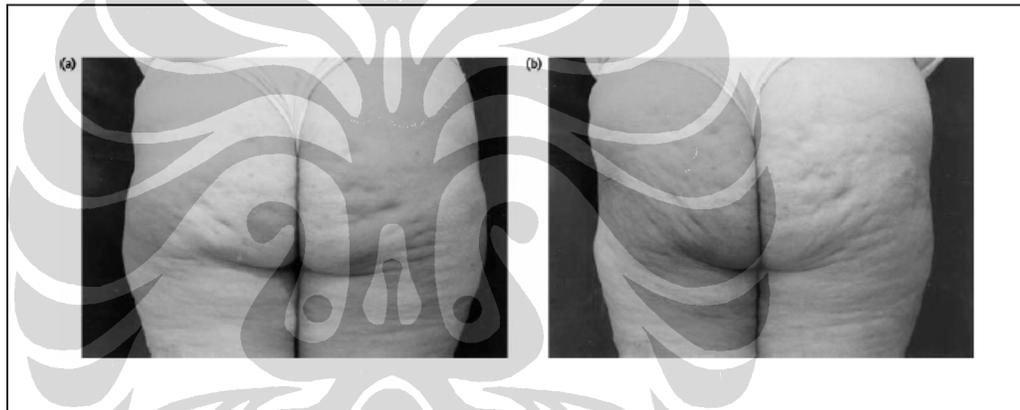
menipisnya epidermis, vaskularisasi dermis yang buruk, permukaan kulit menjadi kasar dan keabu-abuan dikarenakan sirkulasi mikro yang buruk serta heterogenitas permukaan yang terjadi, inilah yang mengawali terjadinya “kulit jeruk”.

3. Tahap 3

Pada tahap ketiga pemecahan pembuluh darah mikro dapat terlihat, disertai dengan akumulasi cairan, peningkatan sintesa lemak, dan penurunan laju metabolisme lemak. Sel-sel lemak bergabung dan dikelilingi kolagen menjadi suatu kolagen yang abnormal yang disebut nodul. Nodul yang jelas ini diameternya berukuran beberapa centimeter, nampak agak jelas pada permukaan dan mungkin agak terasa sakit. Nodul lemak yang diselubungi kolagen ini mengalihkan jalur jaringan kapiler dan menggambarkan suatu daerah dengan aliran darah yang kurang. Daerah lemak subkutan agak kurang teratur, dilihat dari retensi cairannya, keberadaan nodul lemak dan dari efek gravitasi. Akibatnya, “kulit jeruk” menjadi terlihat jelas, permukaan yang heterogen menjadi nyata. Epidermis dan dermis menjadi lebih tipis dan kurang kenyal serta tak teratur. Abnormalitas dengan cepat terdeteksi secara visual pada permukaan kulit sehingga membuat penderita selulit ini menjadi malu.

Tingkat keparahan kasus kulit berselulit beragam, sehingga disarankan menggunakan kombinasi bahan-bahan yang berbeda untuk kasus patofisiologi yang berbeda (3).

Selulit (Gambar 1) terlihat lebih jelas pada daerah-daerah tertentu (paha dan bokong wanita) karena adanya reseptor adrenergik di daerah tersebut (4). Selulit lebih sering terjadi pada wanita dikarenakan oleh struktur jaringan subkutannya. Pada wanita, lapisan lemak subkutan terorganisir menjadi kantung-kantung vertikal dengan lemak yang banyak dapat tertampung di dalamnya (18). Ketebalan lapisan dermis sama antara wanita dengan atau tanpa selulit hanya saja ketebalan lapisan lemak subkutan lima kali lebih tebal pada wanita dengan selulit (3).



Gambar 1. Selulit: (a) pada saat otot istirahat; (b) setelah kontraksi gluteal (3)

B. Krim, Gel, dan Salep

Bentuk sediaan yang digunakan pada kulit antara lain untuk memperoleh efek fisik, yaitu sebagai pelindung kulit, pelincir, pelembut, pengering dan lain-lain, atau untuk efek khusus dari bahan obat yang ada. Banyak dokter dan pasien lebih menyukai krim daripada salep karena

umumnya krim mudah menyebar rata dan krim dari emulsi jenis minyak dalam air lebih mudah dibersihkan daripada salep. Pabrik farmasi sering memasarkan bentuk sediaan topikalnya baik dalam bentuk krim maupun salep, kedua-duanya untuk memenuhi kepuasan dari dokter dan pasien (19).

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Istilah ini secara tradisional telah digunakan untuk sediaan setengah padat yang mempunyai konsistensi relatif cair diformulasi sebagai emulsi air dalam minyak atau minyak dalam air. Sekarang ini batasan tersebut lebih diarahkan untuk produk yang terdiri dari emulsi minyak dalam air atau dispersi mikrokristal asam-asam lemak atau alkohol berantai panjang dalam air, yang dapat dicuci dengan air dan lebih ditujukan untuk penggunaan kosmetika dan estetika (20). Konsistensinya dan sifat reologisnya tergantung pada jenis emulsinya (16).

Gel, kadang-kadang disebut jeli, merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan (20). Polimer-polimer yang biasanya digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi gom alam tragakan, pektin, karagenan, gelatin, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintesis dan semisintesis seperti metil selulosa, hidroksietil selulosa, karboksimetil selulosa, dan karbopol yang merupakan polimer vinil sintesis dengan gugus karboksil yang terionisasi. Gel dibuat dengan proses

peleburan, atau diperlukan suatu prosedur khusus berkenaan dengan sifat mengembang dari gel (19).

Salep adalah sediaan setengah padat ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit atau selaput lendir. Dasar salep yang digunakan sebagai pembawa dibagi dalam 4 kelompok: dasar salep senyawa hidrokarbon, dasar salep serap, dasar salep yang dapat dicuci dengan air, dasar salep yang larut dalam air. Setiap salep obat menggunakan salah satu dasar salep tersebut (20).

1. Dasar salep hidrokarbon

Dasar salep ini dikenal sebagai dasar salep berlemak antara lain vaselin putih dan salep putih. Hanya sejumlah kecil komponen berair dapat dicampurkan ke dalamnya. Salep ini dimaksudkan untuk memperpanjang kontak bahan obat dengan kulit dan bertindak sebagai pembalut penutup. Dasar salep hidrokarbon digunakan terutama sebagai emolien, dan sukar dicuci. Dasar salep ini tidak mengering dan tidak tampak berubah dalam waktu lama. Beberapa bahan obat dapat menjadi lebih efektif menggunakan dasar salep hidrokarbon.

2. Dasar salep serap

Dasar salep serap ini dapat dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok pertama terdiri atas dasar salep yang dapat bercampur dengan air membentuk emulsi air dalam minyak (parafin hidrofilik dan lanolin anhidrat), dan kelompok kedua terdiri atas emulsi air dalam minyak yang dapat

bercampur dengan sejumlah larutan air tambahan (lanolin). Dasar salep serap juga bermanfaat sebagai emolien.

3. Dasar salep yang dapat dicuci dengan air

Dasar ini dinyatakan sebagai “dapat dicuci dengan air” karena mudah dicuci dari kulit atau dilap basah sehingga lebih mudah diterima untuk dasar kosmetik. Keuntungan lain dari dasar salep ini adalah dapat diencerkan dengan air dan mudah menyerap cairan yang terjadi pada kelainan dermatologik.

4. Dasar salep larut dalam air

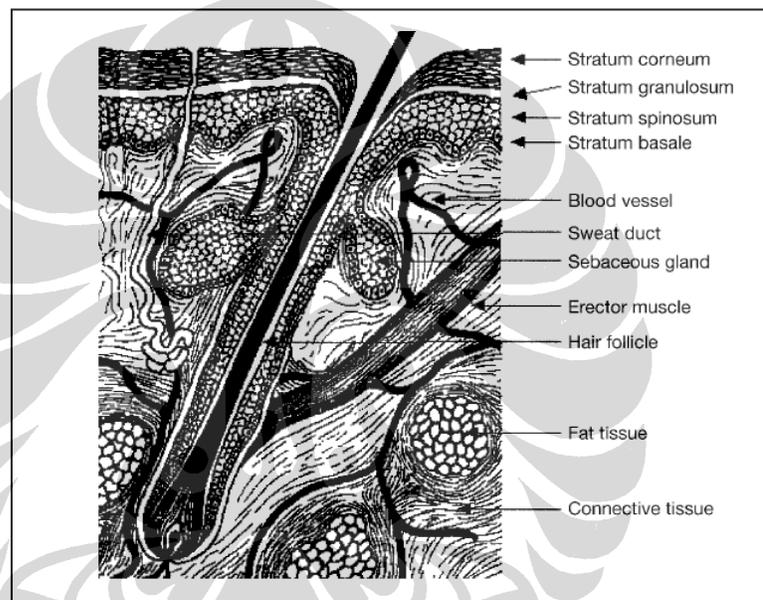
Kelompok ini disebut juga “dasar salep tak berlemak” dan terdiri dari konstituen larut air. Dasar salep jenis ini memberikan banyak keuntungan seperti dasar salep yang dapat dicuci dengan air dan tidak mengandung bahan tak larut dalam air, seperti parafin, lanolin anhidrat atau malam.

C. Kulit dan Penetrasi Obat melalui Kulit

1. Kulit

Luas kulit manusia rata-rata lebih kurang 2 meter persegi, dengan berat 10 kg jika dengan lemaknya atau 4 kg jika tanpa lemak. Kulit terdiri atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Masing-masing lapisan (Gambar 2) memiliki karakteristik dan fungsi yang spesifik (21).

Epidermis merupakan lapisan kulit yang paling luar. Lapisan epidermis memberi bentuk dan kelembutan pada kulit (5). Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh, yang paling tebal berukuran 1 milimeter, misalnya pada telapak kaki dan telapak tangan, dan lapisan yang tipis berukuran 0,1 milimeter terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi dan perut. Sel-sel epidermis ini disebut keratinosit (21).



Gambar 2. Anatomi epidermis dan dermis (8)

Para ahli histologi membagi epidermis dari bagian terluar hingga ke dalam menjadi 5 lapisan, yakni (21):

a. Lapisan tanduk (stratum korneum)

Lapisan tanduk sebagai lapisan yang paling atas 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 melindungi tubuh bagian luar. Secara alami, sel-sel yang sudah mati di permukaan kulit akan melepaskan diri untuk berregenerasi. Permukaan stratum korneum dilapisi oleh suatu lapisan pelindung lembab tipis yang bersifat asam, disebut mantel asam kulit.

b. Lapisan jernih (stratum lusidum)

Lapisan jernih yang terletak tepat di bawah stratum korneum merupakan lapisan yang tipis, jernih, mengandung eleidin, sangat tampak jelas pada telapak tangan dan telapak kaki. Antara stratum lusidum dan stratum granulosum terdapat lapisan keratin tipis yang disebut *rein's barrier* yang tidak bisa ditembus (impermeabel).

c. Lapisan berbutir-butir (stratum granulosum)

Lapisan ini tersusun oleh sel-sel keratinosit yang berbentuk poligonal, berbutir kasar, berinti mengkerut. Stoughton menemukan bahwa di dalam butir keratohialin itu terdapat bahan logam, khususnya tembaga yang menjadi katalisator proses pertandukan kulit.

d. Lapisan malfigi (stratum spinosum)

Lapisan malfigi memiliki sel yang berbentuk kubus dan seperti berduri. Intinya besar dan oval dan setiap sel berisi filamen-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein. Cairan limfe masih ditemukan mengitari sel-sel dalam lapisan ini.

e. Lapisan basal (stratum germinativum)

Lapisan basal adalah lapisan terbawah epidermis yang hanya tersusun dari satu lapis sel-sel basal. 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 epidermis.

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, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf, juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (hipodermis) (21).

2. Penetrasi Obat melalui Kulit

Tujuan utama penggunaan obat pada terapi dermatologi adalah untuk menghasilkan efek terapeutik pada tempat-tempat spesifik di jaringan epidermis. Daerah yang terkena umumnya epidermis dan dermis, tetapi

obat-obat topikal tertentu seperti emolien, antimikroba, dan deodoran terutama bekerja pada permukaan kulit saja. Bila suatu sistem obat digunakan secara topikal, obat akan keluar dari pembawanya dan berdifusi ke permukaan jaringan kulit. Untuk mencapai epidermis dan dermis ini, diperlukan proses penetrasi/difusi melalui kulit atau disebut absorpsi perkutan (22). Penetrasi ini mengikuti hukum Fick pertama, yaitu:

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt}$$

Hukum ini menyatakan bahwa sejumlah M zat yang mengalir melalui satu satuan penampang melintang, S, dari suatu pembatas dalam satu satuan waktu t dikenal sebagai aliran dengan simbol J (22).

Penetrasi melintasi stratum korneum dapat terjadi karena proses difusi melalui dua mekanisme, yaitu (16):

a. Absorpsi transepidermal

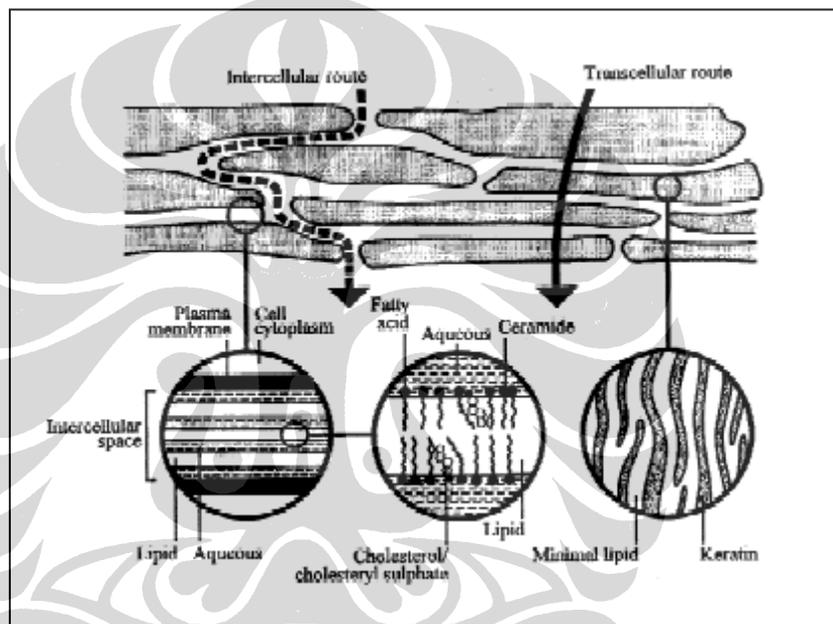
Jalur absorpsi transepidermal merupakan jalur difusi melalui stratum korneum yang terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur transselular yang berarti jalur melalui protein di dalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid, sedangkan jalur interselular yang berarti jalur yang melalui ruang antarsel.

Penetrasi transepidermal berlangsung melalui dua tahap. Pertama, pelepasan obat dari pembawa ke stratum korneum, tergantung dari koefisien partisi obat dalam pembawa dan stratum korneum. Kedua,

difusi melalui epidermis dan dermis dibantu oleh aliran pembuluh darah dalam lapisan dermis.

b. Absorpsi transappendageal

Jalur absorpsi transappendageal merupakan jalur masuknya obat melalui folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebase disebabkan adanya pori-pori sehingga memungkinkan obat berpenetrasi.



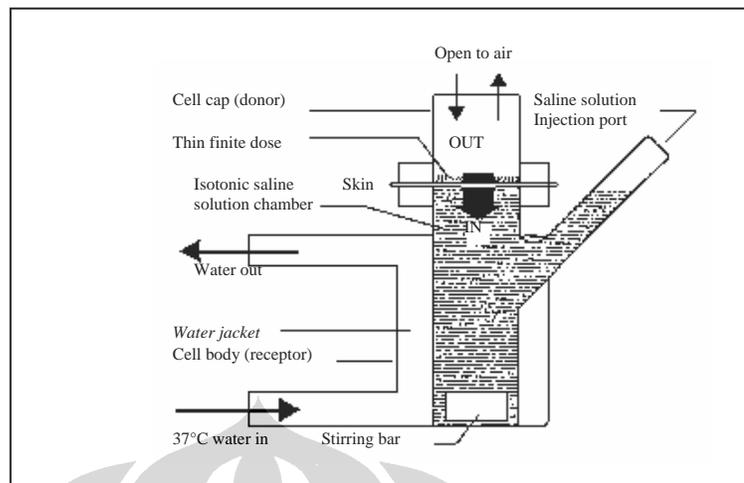
Gambar 3. Rute penetrasi obat (23)

Penetrasi obat melalui jalur transepidermal lebih banyak (99,7% dari daya absorpsi per kutan) daripada jalur transappendageal karena luas permukaan pada jalur transappendageal lebih kecil. Berbagai faktor dapat mempengaruhi absorpsi kulit terhadap obat per kutan, yaitu faktor yang berasal dari dalam tubuh, faktor dari lingkungan tubuh dan faktor obat per kutan yang dipakai (13).

Obat per kutan yang dipakai akan menentukan daya absorpsi per kutan. Hal ini disebabkan karena setiap obat per kutan berbeda dalam cara, waktu, dan tempat pemakaian serta jenisnya. Perbedaan tersebut dapat berupa intensitas pemakaian, keasaman, konsentrasi bahan aktif dalam sediaan, serta jenis pembawa pada sediaan. Daya absorpsi obat per kutan ditentukan pula oleh tempat aplikasi sediaan, luas aplikasi sediaan, umur pemakai, dan struktur kulit yang diaplikasikan (13).

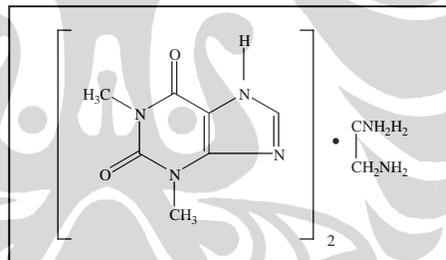
D. Sel Difusi Franz

Teknik *in vitro* yang terpenting untuk mengkaji penetrasi kulit, meliputi penggunaan beberapa macam sel difusi dengan kulit binatang atau manusia yang diletakkan di antara kompartemen donor dan reseptor, dan senyawa-senyawa yang lewat dari permukaan epidermis ke tempat cairan reseptor diukur konsentrasinya (22). Sel difusi Franz (Gambar 4) telah dikembangkan menjadi alat yang dapat digunakan untuk mensimulasikan absorpsi *in vivo* karena dosis donor tepat dan dapat dibandingkan dengan konsentrasi per centimeter kuadrat pada penggunaan klinis, dan sisi membran donor perlu dihidrasi (24).



Gambar 4. Sel difusi Franz (24)

E. Aminofilin



Gambar 5. Struktur kimia aminofilin (20)

Aminofilin merupakan gabungan teofilin dan etilendiamin. Sinonim aminofilin adalah ephyllinum, metaphyllin, theophyllaminum. Aksi dan kegunaannya hampir sama dengan teofilin hanya saja aminofilin lebih mudah larut dibandingkan teofilin (25).

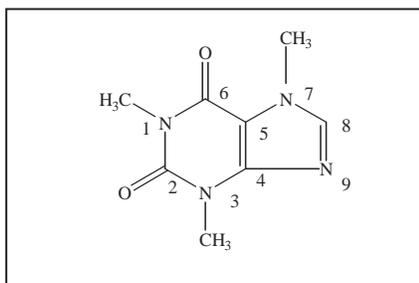
Aminofilin (Gambar 5), $C_{16}H_{24}N_{10}O_4$, memiliki bobot molekul sebesar 420,43. Zat ini berupa butir atau serbuk putih atau agak kekuningan, bau

ammonia lemah, rasa pahit. Jika dibiarkan di udara terbuka, perlahan-lahan kehilangan etilenamina dan menyerap karbon dioksida dengan melepaskan teofilin ($pK_a = 8,8$). Larutan bersifat basa terhadap kertas lakmus (20, 26).

Aminofilin tidak larut dalam etanol dan dalam eter. Larutan 1g dalam 25 ml air menghasilkan larutan jernih. Larutan 1g dalam 5 ml air menghablur jika didiamkan dan larut kembali jika ditambah sedikit etilenamina (20). Pada larutan yang terpapar pada cahaya matahari dan oksigen, aminofilin telah diketahui terurai menjadi 1,3-dimetilalantoin, N,N-dimetil-oksamida dan amonia. Selain itu, aminofilin inkompatibel dengan senyawa asam (16).

Greenway dan Barr menyatakan bahwa terdapat pengurangan lingkarpaha yang signifikan dikarenakan penggunaan aminofilin bersama dengan isoproterenol (agonis reseptor β -adrenergik) dan yohimbin (agonis α -adrenergik). Walaupun demikian, pada penelitian tersebut inhibitor fosfodiesterase efektif secara tunggal (3).

F. Kafein



Gambar 6. Struktur kimia kafein (20)

Kafein (Gambar 6), $C_8H_{10}N_4O_2$, dengan nama kimianya 1,3,7-trimetilxantin memiliki bobot molekul sebesar 194,19. Bentuk monohidratnya memiliki bobot molekul sebesar 212,21. Kafein berupa serbuk putih atau bentuk jarum mengkilat putih, biasanya menggumpal, tidak berbau, rasa pahit. Larutan ini bersifat netral terhadap kertas lakmus. Bentuk hidratnya mekar di udara. Zat ini agak sukar larut dalam air, dalam etanol, mudah larut dalam kloroform, sukar larut dalam eter (20).

Kafein merupakan basa lemah dan terurai oleh larutan alkali kuat. Garam kafein terhidrolisis oleh air. Kafein hidrat mengembang pada paparan terhadap udara kering. Zat ini kehilangan air kristalnya ketika dipanaskan, menjadi bentuk anhidratnya pada suhu $100^{\circ}C$. Kafein inkompatibel dengan garam perak dan dengan larutan alkali kuat. Dengan adanya asam hidroklorida dan iodin, kafein membentuk endapan merah kecoklatan. Asam tanat menyebabkan kafein mengendap tapi ketika asam tanat berlebih, kafein larut (16).

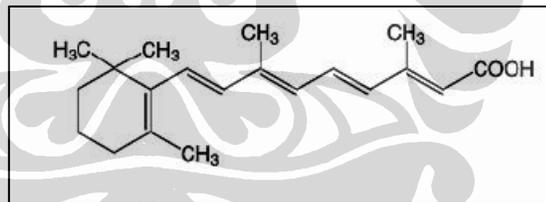
Kafein merupakan stimulan sistem saraf pusat. Senyawa ini menghambat enzim fosfodiesterase. Kafein merupakan astringen dan antioksidan yang menstimulasi mikrosirkulasi secara kuat. Zat ini memiliki efek mengencangkan sehingga membuatnya berguna pada pengobatan antiselulit (27).

Sumber kafein adalah biji kopi, daun teh, dan biji kola. Kadar kafein dalam daun teh (lebih kurang 2%) lebih tinggi daripada kadarnya dalam biji kopi (0,7-2%). Satu botol minuman kola berisi 35-55 mg kafein sedangkan

satu cangkir kopi rata-rata berisi 100-150 mg kafein (28). Minum kopi yang mengandung kafein akan menyebabkan kenaikan asam lemak bebas di dalam plasma pada manusia (29).

Metilxantin cepat diabsorpsi setelah pemberian oral, rektal atau parenteral dan didistribusikan ke seluruh tubuh, melewati plasenta dan masuk ke air susu ibu. Volume distribusi kafein adalah antara 400 dan 600 ml/kg. Kafein mengalami metabolisme di hati dan dieksresikan terutama sebagai asam 1-metilurat dan 1-metilxantin. Kurang dari 5% kafein akan ditemukan di urin dalam bentuk utuh (26, 28).

G. Tretinoin



Gambar 7. Struktur kimia tretinoin (20)

Tretinoin merupakan bentuk asam dari vitamin A. Nama lainnya adalah asam retinoat, asam vitamin A, 15-Apo- β -caroten-15-oic acid; 3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)nona-2,4,6,8-all-trans-tetraenoic acid. Tretinoin (Gambar 7), $C_{20}H_{28}O_2$ memiliki bobot molekul sebesar 300,44. Zat ini berupa serbuk hablur, kuning sampai jingga muda. Tretinoin tidak larut dalam air, sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform (25). Asam retinoat

memiliki dua isomer, yaitu asam all-trans retinoat (tretinoin) dan asam 13-cis retinoat (isotretinoin) (30).

Retinoid merupakan turunan-turunan vitamin A yang disetujui oleh FDA efektif untuk pengobatan kerutan. Retinoid sekarang ini dipertimbangkan memiliki kemungkinan dalam pengobatan selulit, tetapi tidak ada penjelasan mengenai mekanisme retinoid menyembuhkan selulit (5). Beberapa retinoid kurang mengiritasi namun dapat menyebabkan kemerah-merahan yang diikuti dengan rasa lembut pada kulit dan kulit terasa menjadi lebih kencang (2).

Retinoid yang umum digunakan adalah tretinoin yaitu bentuk asam dari vitamin A karena paling aktif secara biologis. Tretinoin diperkirakan dua puluh kali lebih aktif dibandingkan retinol (31). Tretinoin adalah generasi pertama retinoid, yang tersedia pertama kali sebagai retinoid topikal, awalnya dipasarkan sebagai Retin-A[®]. Tretinoin adalah suatu retinoid non-selektif yang mengaktifkan seluruh RAR (*Retinoic Acid Receptor*) baik α , β , dan γ secara langsung dan RXR (*Retinoid X Receptor*) secara tidak langsung melalui perubahan asam trans retinoat menjadi asam cis retinoat (5).

Absorpsi transdermal tretinoin dari berbagai formulasi topikal beragam mulai dari 1% hingga 31% dari dosis yang digunakan, tergantung dari kondisi kulit yang sehat atau mengalami dermatitis (32). Salah satu cara mengeliminasi asam retinoat dalam tubuh adalah dengan pembentukan asam retinoat-glukuronida (33).

Tretinoin dalam bentuk larutan 0,05%, krim 0,025-0,1% dan gel 0,01-0,025% terutama digunakan secara topikal untuk *acne vulgaris* dan penyakit kulit lainnya. Zat ini dapat mengiritasi kulit dan menyebabkan eritema serta kulit mengelupas (33, 34).

Kligman *et al* menggunakan retinol 0,3% lebih dari 6 bulan dan menunjukkan perbaikan pada selulit; 12 dari 19 orang menunjukkan perbaikan pada kondisinya. Ini dikarenakan retinoid yang telah diketahui berefek meningkatkan kandungan dermis dan struktur kolagen dan protein dermoepidermal bersama dengan fibril yang meningkat serta elastis (35). Walaupun begitu, Pierard Franchimont *et al* tidak menemukan perubahan pada kondisi “kulit jeruk” (3).

H. Bahan Tambahan Formulasi

Bahan tambahan yang digunakan untuk pembuatan basis krim, gel, dan salep adalah sebagai berikut.

1. Isopropil miristat (IPM)

Isopropil miristat terdiri dari ester isopropil alkohol dan asam lemak jenuh berbobot molekul tinggi, terutama asam miristat (20). Isopropil miristat, $C_{17}H_{34}O_2$, memiliki bobot molekul sebesar 270,51 (25). Pada penggunaan dalam losio dan krim topikal, konsentrasi yang digunakan

adalah sebesar 1-10%. IPM berupa cairan jernih, dan tak berwarna. Zat ini dapat bercampur dalam aseton, kloroform, etanol, etil asetat, lemak, dan praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air (36).

2. Steareth-21

Nama lainnya polioksietilen stearil alkohol. Steareth-21 berupa padatan berwarna putih, bau khas lemah, dan bersifat larut dalam air. Berfungsi sebagai emulgator non-ionik dalam sediaan krim dan losio (36). Nilai KHL (Keseimbangan Hidrofilik-Lipofilik) steareth-21 adalah sebesar 15,5 (37).

3. Steareth-2

Nama lainnya polioksil stearil eter. Zat ini berupa padatan berwarna putih dengan bau khas lemah dan berfungsi sebagai emulgator non-ionik dalam sediaan krim dan losio (36). Nilai KHL steareth-2 adalah sebesar 4,9 (36).

4. Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

HPMC berupa serbuk atau granul berwarna putih sampai krem, tidak berbau, dan tidak berasa. Zat ini larut dalam air dingin membentuk larutan koloidal, praktis tidak larut dalam kloroform dan etanol (95%). Serbuknya merupakan bahan yang stabil sedangkan larutannya stabil

antara pH 3-11. HPMC berfungsi sebagai *gelling agent* dan peningkat viskositas (36).

5. Etanol

Etanol berupa cairan jernih tidak berwarna, mudah mengalir dan menguap dengan bau khas dan rasa terbakar. Zat ini dapat bercampur dengan gliserin dan air, dengan peningkatan suhu dan konsentrasi volume. Etanol berfungsi sebagai pengawet dengan konsentrasi lebih dari sama dengan 10%, sebagai desinfektan dan pelarut sediaan topikal dengan konsentrasi 60-90%, sebagai pembawa gel dengan konsentrasi 10-20%, sebagai astringen dengan konsentrasi 50% dan sebagai penyejuk dengan konsentrasi 25% (36).

6. Propilen Glikol



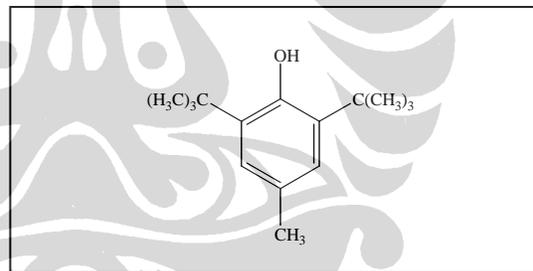
Gambar 8. Struktur kimia propilen glikol (20)

Propilen glikol memiliki nama kimia 1,2-propanadiol. Bobot molekulnya sebesar 76,09. Propilen glikol, $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, praktis tidak berbau, dan menyerap air pada udara lembab. Propilen glikol dapat bercampur

dengan air, dengan aseton, dan dengan kloroform, larut dalam eter dan dalam beberapa minyak esensial, tetapi tidak dapat bercampur dengan minyak lemak.

Propilen glikol digunakan sebagai humektan dengan konsentrasi hampir 15% dan sebagai solven atau kosolven pada sediaan topikal dengan konsentrasi sebesar 5-80%. Pada temperatur sejuk propilen glikol stabil dalam wadah tertutup baik, tapi pada temperatur tinggi, pada udara terbuka, zat ini cenderung dioksidasi. Propilen glikol inkompatibel dengan agen pengoksidasi (36).

7. Butil Hidroksitoluen (BHT)



Gambar 9. Struktur kimia BHT (20)

Nama kimianya adalah 2,6-di-tert-butil-p-kresol. BHT berupa hablur tidak berwarna atau serbuk hablur warna putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Zat ini sangat mudah larut dalam eter P, mudah larut dalam etanol (95%) P, parafin cair P dan minyak lemak, praktis tidak larut dalam air, gliserol P, propilen glikol P, dan larutan alkali

hidroksida. Butil hidroksitoluen, $C_{15}H_{24}O$, memiliki bobot molekul sebesar 220,35 (36, 38).

BHT digunakan sebagai antioksidan dalam kosmetik, makanan, dan farmasi. Zat ini sebagian besar digunakan untuk memperlambat atau mencegah ketengikan karena oksidasi pada lemak dan minyak serta mencegah hilangnya aktivitas vitamin larut lemak. Paparan terhadap cahaya, lembab dan panas serta adanya garam besi menyebabkan pemudaran warna dan hilangnya aktivitas BHT. BHT termasuk senyawa fenol dan mengalami reaksi karakteristik fenol. Zat ini inkompatibel dengan agen oksidasi kuat (36).

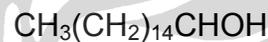
8. Lanolin anhidrat

Lanolin anhidrat atau *adeps lanae* berupa lemak yang dimurnikan, diperoleh dari bulu domba *Ovis aries* Linné (Familia Bovidae) yang dibersihkan dan dihilangkan warna dan baunya. Zat ini mengandung air tidak lebih dari 0,25% dan boleh mengandung antioksidan yang sesuai lebih dari 0,02%. Lanolin berupa massa seperti lemak, lengket, warna kuning, dan bau khas. Zat ini tidak larut dalam air, dapat bercampur dengan air lebih kurang 2 kali beratnya, agak sukar larut dalam etanol dingin, lebih larut dalam etanol panas, mudah larut dalam eter, dan dalam kloroform (20).

9. Parafin cair

Parafin berupa cairan berminyak, jernih, tidak berwarna, bebas atau praktis bebas dari fluoresensi. Dalam keadaan dingin tidak berbau, tidak berasa, dan jika dipanaskan berbau minyak tanah lemah. Zat ini praktis tidak larut dalam air, etanol (95%) dan gliserin (20, 36).

10. Setil alkohol



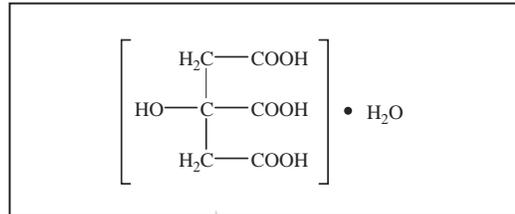
Gambar 10. Struktur kimia setil alkohol (20)

Setil alkohol berupa serpihan putih licin, granul atau kubus, putih, bau khas lemah, dan rasa lemah. Zat ini tidak larut dalam air, larut dalam etanol dan dalam eter dan kelarutan bertambah dengan kenaikan suhu. Nama kimianya adalah 1-heksadekanol dengan bobot molekul sebesar 242,44, rumus empirisnya $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}$ (20).

11. Asam sitrat monohidrat

Nama kimia asam sitrat monohidrat adalah asam 2-hidroksipropana-1,2,3-trikarboksilat. Bobot molekulnya sebesar 210,14. Asam sitrat, $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$, berupa hablur tidak berwarna atau serbuk

hablur berwarna putih; dalam udara kering agak merapuh. Zat ini mudah larut dalam air dan etanol (95%) P; agak sukar larut dalam eter P.



Gambar 11. Struktur kimia asam sitrat monohidrat (20)

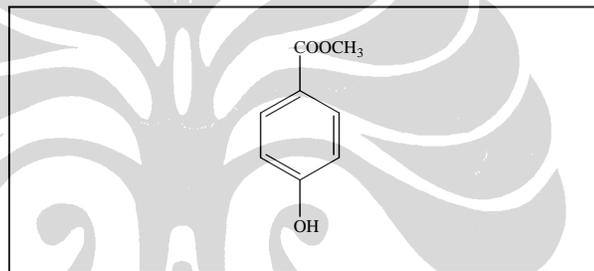
Asam sitrat baik dalam bentuk monohidrat maupun anhidrat seara umum digunakan dalam formulasi obat-obatan dan produk makanan terutama untuk menyesuaikan pH larutan. Asam sitrat monohidrat kehilangan airnya dari kristalisasi pada udara kering atau ketika dipanaskan sampai sekitar suhu 40°C. Asam sitrat inkompatibel dengan potasium tartrat, alkali dan alkali tanah karbonat dan bikarbonat, asetat serta sulfida (36).

12. Natrium sitrat

Nama kimia natrium sitrat adalah trinatrium sitrat dihidrat dengan bobot molekul sebesar 294,10. Zat ini berupa hablur tidak berwarna atau serbuk hablur, putih. Dalam bentuk hidrat mudah larut dalam air, sangat mudah larut dalam air mendidih, dan tidak larut dalam etanol. Natrium sitrat berguna sebagai pengatur pH (36).

13. Metilparaben

Nama lain metilparaben adalah nipagin dan nama kimianya metil p-hidroksibenzoat dengan bobot molekul 152,15. Nipagin, $C_8H_8O_3$, berupa hablur atau serbuk hablur halus, warna putih atau tidak berwarna, tidak berbau atau bau khas, lemah, rasa sedikit membakar. Zat ini mudah larut dalam etanol (95%) P dan eter P, larut dalam air panas, sukar larut dalam air, benzen P dan karbontetraklorida P (36).



Gambar 12. Struktur kimia metilparaben (20)

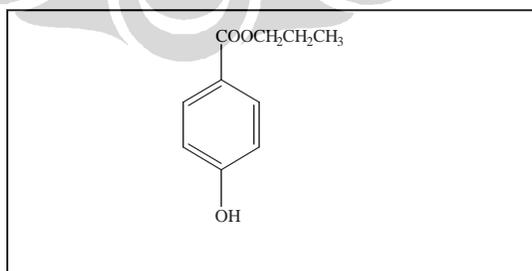
Metilparaben (Gambar 12) secara luas digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan dan formulasi obat-obatan yang bisa digunakan secara tunggal, kombinasi dengan senyawa paraben lain, ataupun dengan antimikroba lain. Senyawa-senyawa paraben efektif pada batasan pH yang luas dan memiliki aktivitas antimikroba dengan spektrum luas walaupun paling efektif pada ragi dan jamur. Pada formula topikal, konsentrasi yang digunakan adalah 0,02-0,3%. Metilparaben menunjukkan aktivitas antimikroba

antara pH 4-8 dan efektivitasnya menurun seiring dengan terjadinya peningkatan pH karena pembentukan anion fenolat (36).

Aktivitas antimikroba metilparaben dan senyawa paraben lain diperkirakan menurun dengan adanya surfaktan nonionik sebagai hasil pembentukan misel. Akan tetapi, propilen glikol (10%) telah terbukti mencegah interaksi antara metilparaben dengan surfaktan nonionik (36).

14. Propilparaben

Nama lainnya adalah nipasol dan nama kimianya adalah propil 4-hidroksibenzoat dengan bobot molekul sebesar 180,20 (38). Propilparaben, $C_{10}H_{12}O_3$, berupa serbuk hablur berwarna putih yang mudah larut dalam etanol (95%) P, metanol P, dan eter P, sangat sukar larut dalam air. Propilparaben digunakan sebagai pengawet (36). Konsentrasi yang digunakan pada sediaan topikal adalah antara 0,01% hingga 0,6% (30).



Gambar 13. Struktur kimia propilparaben (20)