

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi merupakan respon lokal kompleks untuk zat asing seperti bakteri atau dalam beberapa contoh untuk memproduksi suatu zat secara internal. Ini meliputi serangkaian reaksi yang asalnya melibatkan sitokin, neutrofil, molekul adhesi, dan IgG. Arteriol pada area inflamasi melebar dan permeabilitas kapiler meningkat. Ketika inflamasi terjadi di bawah kulit, ditandai dengan kemerahan, membengkak, sakit dan nyeri. Untuk mengatasi inflamasi yang terjadi digunakan antara lain: steroid, misalnya kortisol; dan NSAIDs (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs), misalnya aspirin dan indometasin (Ganong, 2001). Untuk mengatasi inflamasi dapat juga digunakan bahan alam salah satunya yaitu, Asam *p*-metoksisinamat (APMS).

Asam *p*-metoksisinamat yang dapat diperoleh dari hidrolisis etil *p*-metoksisinamat, dilaporkan memiliki aktivitas analgesik (Rudyanto & Hartanti, 2008). APMS merupakan model bahan aktif yang sukar larut dalam air. Dalam sistem emulsi, APMS dapat terdispersi pada fase minyak maupun fase air. Akan tetapi sistem emulsi tidak stabil secara termodinamik, perubahan suhu dapat merubah stabilitas sistem. Oleh karena itu dipilih sistem nanoemulsi yang dapat meningkatkan kestabilan sistem dan meningkatkan kelarutan bahan obat sekaligus meningkatkan penetrasi dalam kulit. Nanoemulsi memperbaiki penghantaran secara transdermal pada

beberapa obat dibandingkan dengan sediaan topikal konvensional seperti emulsi dan gel (Thakur et al., 2013).

Nanoemulsi merupakan dispersi jernih dari dua larutan tak saling campur (minyak dan air) yang stabil secara termodinamik, distabilkan oleh molekul-molekul surfaktan. Fase terdispersi terdiri dari droplet dengan rentang ukuran 5nm-200nm dan mempunyai tegangan antarmuka minyak/air yang sangat rendah. Karena ukuran droplet kurang dari 25% dari panjang gelombang cahaya visible, nanoemulsi transparan (Devarajan & Ravichandran, 2011).

Dalam penelitian ini, nanoemulsi ditujukan untuk pemakaian secara topikal. Pemberian obat secara topikal dapat mempunyai beberapa keuntungan dibanding metode lain untuk beberapa alasan, salah satunya menghindari *hepatic first pass metabolism* obat dan berkaitan dengan efek toksik obat (Devarajan & Ravichandran, 2011).

Berdasarkan penelitian terdahulu, maka penelitian ini dibuat dalam sistem nanoemulsi tipe O/W dengan minyak nabati sebagai pembawa, yaitu minyak kedelai, minyak jagung, dan VCO. Kandungan asam lemak yang paling banyak dalam minyak jagung dan minyak kedelai adalah asam linoleat (asam lemak tak jenuh) (Rowe *et al.*, 2009). Asam lemak tak jenuh memiliki efektifitas sebagai enhancer yang lebih baik dari asam lemak jenuh sehingga dapat meningkatkan penetrasi obat ke kulit. VCO terpilih sebagai salah satu formula nanoemulsi karena mempunyai sifat tahan terhadap reaksi peroksidasi.

Fase air yang digunakan ialah larutan dapar asetat pH 4,2. Larutan dapar digunakan untuk meniadakan perubahan pH terhadap penambahan sedikit asam atau basa yang diakibatkan oleh senyawa

APMS. Pada pH 4,2 (lebih kecil dibandingkan pKa APMS), sebagian besar senyawa akan berada pada bentuk molekularnya (tidak terion) sehingga akan lebih mudah menembus membran yang bersifat lipofil (Carter, 1975).

Surfaktan yang terpilih dalam formulasi nanoemulsi ialah surfaktan nonionic karena sifat nonionik dapat menghindari pengaruh muatan yang dapat merusak stabilitas sistem nanoemulsi sehingga surfaktan nonionik memiliki efek samping yang lebih minimal dibandingkan dengan surfaktan ionik, baik anionik maupun kationik (Carter, 1975). Surfaktan nonionic yang digunakan ialah Span 80 dan Tween 80.

Seringkali surfaktan tidak cukup untuk menurunkan tegangan permukaan antara fase minyak dan fase air untuk membentuk sistem nanoemulsi, sehingga dibutuhkan alkohol rantai pendek yang amfifilik. Kosurfaktan hidrofilik lebih baik daripada alcohol rantai sedang, sehingga dalam formula nanoemulsi lebih dipilih etanol 96% dibandingkan dengan isopropanol (Debnath et al., 2011).

Komposisi yang terpilih adalah dengan perbandingan fase minyak : fase air 1 : 27,5 karena komposisi tersebut menghasilkan merata ukuran droplet yang terkecil dan memiliki distribusi ukuran droplet yang paling homogen dibandingkan formula yang lain. Dengan komposisi tersebut, maka formula sudah dapat menghasilkan sistem nanoemulsi (Winarso, 2013; Pratama, 2013; Rahmawati, 2013).

Minyak kedelai mengandung komposisi asam lemak, diantaranya asam linoleat 45,23%, asam palmitat 19,57%, asam stearat 7,07% dan asam linolenat 0,49%, (Pratama, 2013). Minyak kedelai digunakan dalam formulasi dalam banyak sistem penghantaran obat

dan juga digunakan dalam kosmetik. Minyak kedelai mempunyai sifat *emollient* yang digunakan sebagai tambahan pada perawatan kulit kering (Rowe et al., 2009).

Virgin Coconut Oil (VCO) mengandung komposisi 32,41% asam laurat, 24,15% asam miristat, 15,68% asam palmitat, 11,06% asam elaidat, 7,64% asam kaprat, 5,22% asam stearat, 2,29% asam linoleat, 0,69% asam linolenat, dan 0,16% asam *arachidic* (Winarso, 2013). VCO digunakan dalam formula ointment, emulsi, nanoemulsi, larutan intranasal, kapsul rektal, dan suppositoria (Rowe et al., 2009).

Minyak jagung mengandung asam linoleat 31,52%, asam elaidat 31,30%, 26,860% asam palmitat, 4,68% asam stearat, 1,53% asam oleat, dan 0,41% asam linolenat (Aslakh, 2013). Minyak jagung digunakan sebagai fase minyak, dan juga sebagai pelarut (Rowe et al., 2009).

Minyak jagung dan kedelai mempunyai komponen asam lemak terbesar yaitu asam linoleat dengan atom C_{18} , sedangkan VCO memiliki komponen asam lemak terbesar asam laurat dengan atom C_{12} . VCO dengan komponen asam lemak terbesar mempunyai viskositas terendah, sehingga diharapkan nanoemulsi dengan fase minyak VCO mempunyai viskositas terendah dan memiliki ukuran droplet terkecil. Hal ini karena asam laurat merupakan asam lemak rantai sedang tanpa ikatan rangkap (jenuh). Semakin sedikit jumlah atom C, ukuran droplet yang terbentuk semakin kecil.

Pada sistem pelepasan, semakin kecil viskositasnya maka semakin mudah pula bahan obat dilepaskan dari sistem (Carter, 1975). Dengan semakin baiknya pelepasan bahan obat, maka bahan obat yang terpenetrasi pun semakin besar. Selain itu, proses penetrasi percutan

melibatkan proses transpor individual untuk solut dapat melewati membran, yaitu kelarutan dan difusivitas. Kelarutan relatif solut pada dua fase menentukan koefisien partisi, oleh karena itu solut masuk ke dalam stratum corneum dari pembawa. Difusivitas merupakan pengukuran kecepatan solut melewati barrier dan dipengaruhi oleh viskositas lingkungan, sehingga formula dengan pembawa VCO diharapkan mempunyai profil penetrasi yang terbaik (Robert et al., 2002).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui profil penetrasi APMS dalam nanoemulsi o/w (lebih nyaman sebagai sediaan transdermal dibanding nanoemulsi w/o yang lengket) dengan tiga minyak nabati yang berbeda yaitu, minyak kedelai, minyak jagung, dan VCO menggunakan alat *Franz Diffusion Cell*. Uji karakteristik yang dilakukan antara lain terdiri dari organoleptis, pengukuran viskositas, pengukuran densitas, pengukuran pH, uji konduktivitas, ukuran droplet, dan *polydispersity index*.

Tiga faktor utama yang menentukan penetrasi obat secara transdermal yaitu pergerakan obat dalam pembawa, pelepasan obat dari pembawa, dan permeasi obat ke dalam kulit. Faktor ini mempengaruhi aktivitas termodinamik yang mengendalikan obat ke dalam kulit atau permeabilitas obat di kulit, terutama stratum korneum. Nanoemulsi mempengaruhi permeabilitas obat di kulit. Pada kasus ini, komponen nanoemulsi sebagai peningkat penetrasi (Devarajan & Ravichandran, 2011). Oleh karena itu perlu dilakukan uji penetrasi. Uji penetrasi dilakukan dengan metode in vitro dan in vivo. Metode in vitro memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan metode in vivo, contohnya permeasi kulit dapat diukur langsung melalui metode

in vitro. Salah satu metode in vitro adalah *in vitro skin diffusion cell*. Secara sederhana desain *diffusion cell* sistem in vitro mempunyai dua kompartemen, *static* dan *flow-through* (Brain et al., 2002). Uji penetrasi metode in vitro lainnya yaitu dengan menggunakan *Franz Diffusion Cell System* (Ng et al., 2010). Sistem nanoemulsi merupakan cairan encer. Alat *Franz Diffusion Cell* dapat digunakan untuk uji penetrasi bahan cair.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana profil penetrasi bahan aktif APMS dalam sistem nanoemulsi dengan komposisi minyak nabati (minyak kedelai, minyak jagung, dan VCO) : surfaktan-kosurfaktan (Tween 80 - Span 80, dan etanol 96%) : fase air (dapar asetat pH $4,2 \pm 0,2$) = 1 : 9 : 27,5?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan profil penetrasi bahan aktif APMS dalam sistem nanoemulsi dengan komposisi minyak nabati (minyak kedelai, minyak jagung, dan VCO) : surfaktan-kosurfaktan (Tween 80 - Span 80, dan etanol 96%) : fase air (dapar asetat pH $4,2 \pm 0,2$) = 1 : 9 : 27,5.

1.4 Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui profil penetrasi APMS dalam sistem nanoemulsi, maka dapat digunakan sebagai dasar pengembangan sediaan topikal sehingga lebih efektif sebagai obat analgesik dan antiinflamasi.