



p-coumarate, O-Methyl-p-coumaric acid, P-Hydroxy Methyl Cinnamate, P-Methoxy cinnamate, P-Methoxy cinnamic acid, p-Methoxycinnamate, p-Methoxycinnamic acid, Paramethoxycinnamate, Paramethoxycinnamic acid, trans-4-Methoxycinnamate, trans-4-Methoxycinnamic acid

Rumus molekul	: $C_{10}H_{10}O_3$
Pemerian	: Serbuk kristal halus berwarna putih
Berat molekul	: 178,18 g/mol
Kelarutan	: 0,712 mg/ml dalam air pada suhu 25°C
Titik leleh	: 170-173°C
Log P	: 2,68
pKa	: 4,9
Stabilitas	: Stabil dalam suhu dan tekanan normal
Inkompatibilitas	: Inkompatibel dengan oksidator kuat

### 2.1.2 Efek Farmakologi Asam *p*-Metoksisinamat

Asam *p*-metoksisinamat memiliki berbagai efek farmakologi, diantaranya yaitu :

1. APMS memiliki aktivitas sebagai analgesik dan antiinflamasi dengan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase 1 dan 2 (Sadono *et al*, 1998; Umar *et al*, 2012).
2. APMS memiliki efek sebagai hepatoprotektif (Sharma, 2011).

3. APMS memiliki efek sebagai antihiperqlikemi dengan meningkatkan sekresi insulin, meningkatkan glikolisis, dan menurunkan glukoneogenesis (Adisakwattana *et al*, 2005).
4. APMS merupakan komponen dari pelindung UV-B yang banyak digunakan dalam berbagai formulasi kosmetik pada produk tabir surya (Smith *and* Miller, 1998).

## 2.2 Nanoemulsi

### 2.2.1 Definisi, Struktur, dan Sifat Nanoemulsi

Nanoemulsi adalah emulsi yang berukuran nano yang transparan atau tembus cahaya (Kong *and* Park, 2011). Nanoemulsi merupakan sistem dispersi minyak dalam air atau air dalam minyak yang distabilkan oleh lapisan antarmuka dari molekul surfaktan. Nanoemulsi tersusun dari misel-misel yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan kelarutan zat yang sukar larut dalam air atau biasa disebut dengan solubilisasi misel (Jufri *et al*, 2012).

Perbedaan yang paling utama dari emulsi dan nanoemulsi adalah pada ukuran droplet fase terdispersi. Ukuran droplet pada emulsi konvensional adalah 1-20  $\mu\text{m}$ , sedangkan ukuran droplet dari nanoemulsi 20 sampai 500 nm (Solanas *et al.*, 2005), 50 sampai 500 nm (Xin *et al.*, 2013).

Nanoemulsi memiliki kelebihan yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat yang tidak larut air. Selain itu, nanoemulsi juga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas obat, serta mudah dalam proses pembuatan (He *et al*, 2013). Penggunaan nanoemulsi sebagai sistem pembawa pada pemberian obat secara topikal semakin banyak digunakan (Khurana *et al*, 2013), ukuran droplet yang kecil pada nanoemulsi menyebabkan luas permukaan

yang sangat besar sehingga memperluas kontak antara obat dengan kulit (Khurana *et al.*, 2013), sehingga terjadi peningkatan penetrasi obat ketika digunakan (Baspinar *and* Borchert, 2012).

Berdasarkan komposisinya, terdapat dua macam nanoemulsi, yaitu nanoemulsi minyak dalam air dimana droplet minyak terdispersi pada fase air, nanoemulsi air dalam minyak dimana droplet air terdispersi pada fase minyak. Pada kedua macam nanoemulsi tersebut, ditambahkan kombinasi surfaktan dan atau kosurfaktan untuk meningkatkan kestabilan antarmuka (Devarajan *and* Ravichandran, 2011).

Namun nanoemulsi juga memiliki beberapa kelemahan di antaranya adalah memerlukan surfaktan dan ko-surfaktan dalam konsentrasi yang cukup besar untuk menjaga kestabilan nanoemulsi, terjadinya *Ostwald ripening* yang menyebabkan ketidakstabilan dalam penyimpanan jangka panjang (Bhosale *et al.*, 2014)

*Ostwald ripening* terjadi karena penggabungan droplet-droplet nanoemulsi yang kecil menjadi droplet yang memiliki ukuran lebih besar. Semakin bertambah besar ukuran droplet pada penyimpanan nanoemulsi akan mengakibatkan perubahan pada nanoemulsi yang semula jernih atau transparan menjadi keruh (Sharma *et al.*, 2010)

### **2.2.2 Pembentukan Nanoemulsi**

Nanoemulsi hanya akan terbentuk apabila tegangan antarmuka minyak dan air sangat rendah, sehingga ukuran droplet yang terbentuk akan kecil, pengabungan droplet pada sistem nanoemulsi terjadi karena sistem berusaha merubah tegangan

permukaan antara air dan minyak yang sebelumnya tinggi menjadi rendah. Kondisi tersebut dapat dipenuhi dengan pemilihan jenis dan bahan penyusun nanoemulsi yang sesuai. Penambahan ko-surfaktan dilakukan untuk membantu surfaktan sehingga tegangan permukaan menjadi lebih rendah sehingga ukuran partikel yang terbentuk semakin kecil menjadi. Kondisi ini menyebabkan nanoemulsi lebih stabil dibanding dengan emulsi konvensional dan tidak membutuhkan energi yang terlalu tinggi untuk pembentukannya (Devarajan *and* Ravichandran, 2011).

Pembuatan nanoemulsi dapat dilakukan dengan berbagai macam cara yaitu, metode *high energy*, contohnya *microfluidization*, *high pressure valve homogenization*, and *sonication* dan metode *low energy* contohnya *phase inversion* dan *spontaneous emulsification methods* (Yang *et al.*, 2012). Perbandingan dari pembuatan nanoemulsi dengan *high energy* dan *low energy* adalah pada jumlah surfaktan yang digunakan, pada metode *high energy* dibutuhkan surfaktan dan ko-surfaktan dengan konsentrasi yang lebih sedikit untuk membentuk sistem nanoemulsi, dan tidak memerlukan biaya yang besar (Ostertag *et al.*, 2012).

Salah satu contoh pembuatan nanoemulsi dengan *low energy method* adalah dengan metode fase inversi, dimana fase air dititrasikan kedalam fase minyak dengan pengadukan secara terus menerus. Fase minyak disiapkan dengan cara mencampurkan, surfaktan, ko-surfaktan dengan minyak, lalu di aduk dengan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 750 rpm selama 30 menit. Lalu fase air ditambahkan ke dalam fase minyak setetes demi tetes menggunakan buret dengan kecepatan 4mL/menit dan

sistem terus diaduk dengan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 750 rpm selama 60 menit. (Ostertag *et al.*, 2012).

### 2.2.3 Bahan Penyusun Nanoemulsi (Rowe *et al*, 2003)

#### Fase Minyak

##### 1. *Virgin Coconut Oil* (VCO)

Sinonim : Aceite de coco; cocois oleum raffinatum; coconut butter; copra oil; oleum cocois; *Pureco* 76; refined coconut oil.

Nama kimia : Coconut oil

Kandungan :  $\leq 1,5\%$  asam kaproat, 5,0-11,0% asam kaprilat, 4,0-9,0% asam kaprat, 40,0-50,0% asam laurat, 15,0-20,0% asam miristat, 7,0-12,0% asam palmitat, 1,5-5,0% asam stearat,  $\leq 0,2\%$  asam *arachidic*, 4,0-10,0% asam oleat, 1,0-3,0% asam linoleat,  $\leq 0,2\%$  asam linolenat, dan  $\leq 0,2\%$  asam *eicosenoic*.

Berat molekul : -

Pemerian : Berwarna putih hingga kuning muda atau tidak berwarna, cairan berminyak, bau yang karakteristik seperti kelapa.

Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam diklorometana; larut dalam eter, karbon disulfida, kloroform; pada suhu 60°C larut dalam dua bagian

- etanol 95%, tetapi kurang larut pada suhu yang lebih rendah.
- Fungsi : Digunakan dalam formula ointment, emulsi, nanoemulsi, larutan intranasal, kapsul rektal, dan suppositoria.
- Densitas : 0,918 – 0,923 g/cm<sup>3</sup>
- Viskositas : 28,58 mPas (Abigor *et al*, 2000)
- Stabilitas : Simpan di dalam tempat kedap udara, tertutup rapat, terhindar dari cahaya pada tempat yang sejuk dan kering, tidak lebih dari suhu 25°C.
- Inkompabilitas : VCO bereaksi dengan bahan pengoksidasi, asam, dan basa. Polietilen dapat menembus VCO.
2. Tween 80
- Sinonim : *Polysorbat 80; Atlas E; Armotan PMO 20; Capmul POE-O; Cremophor PS 80; Crillet 4; Crillet 50; Drewmulse POE-SMO; Drewpone 80K; Durfax 80; Durfax 80K; E433; Emrite 6120; Eumulgin SMO; Glycosperse O-20; Hodag PSMO-20; Liposorb O-20; Liposorb O-20K; Montanox80; polyoxyethylene 20 oleate; polysorbatum 80; Protasorb O-20; Ritabate 80; (Z)-sorbitan mono-9-octadecenoate poly(oxy1,2-ethanediyl)*







- Titik didih : 78,15°C
- Stabilitas : Simpan di tempat yang kedap udara, di tempat yang sejuk.
- Inkompabilitas : Dapat bereaksi dengan bahan pengoksidasi pada suasana asam. Warna menjadi gelap apabila bercampur dengan alkali. Dapat terjadi presipitasi pada garam organik atau akasia. Larutan etanol inkompatibel dengan wadah aluminium.

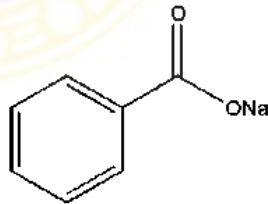
### Fase Air

#### 1. *Sodium Benzoic*

Sinonim : Benzoic acid sodium salt; benzoate of soda; E211; natrii benzoas; natrium benzoicum; sobenate; sodii benzoas; sodium benzoic acid.

Nama kimia : Sodium Benzoate

Rumus molekul :

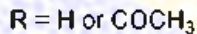
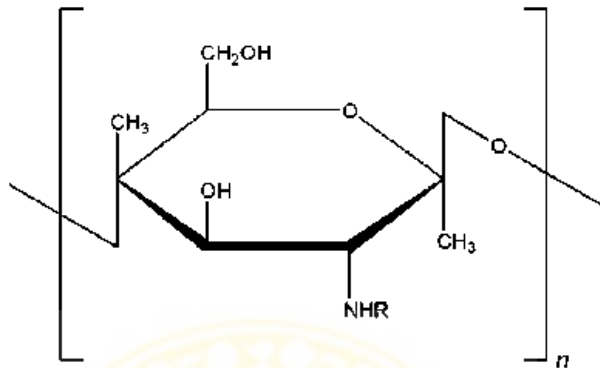


**Gambar 2.5** Struktur molekul Na Benzoat (Rowe *et al*, 2003)

Berat molekul : 144,11

Pemerian	: Granul atau Kristal putih, sedikit higroskopis. Tidak berbau atau memiliki bau benzoin lemah, dan memiliki rasa manis dan asin yang tidak enak.
Kelarutan	: Dalam etanol (90%) 1:50, dalam etanol (95%) 1:75, dalam air 1:1,8; 1:1,4 dalam 100°C
Fungsi	: Pengwet antimikroba dalam kosmetik, makanan dan obat-obatan.
Densitas	: 1.497–1.527 g/cm <sup>3</sup> at 248°C
Titik lebur	: -
Stabilitas	: Simpan di tempat yang bertutup rapat, kering dan sejuk
Inkompabilitas	: Inkompatibel dengan gelatin, garam kalsium dan garam logam berat, termasuk silver dan merkuri.
2. <i>Chitosan</i>	
Sinonim	: 2-Amino-2-deoxy-(1,4)-b-D-glucopyranan; chitosani hydrochloridum; deacetylated chitin; deacetylchitin; b-1,4-poly-D-glucosamine; poly-D-glucosamine; poly-(1,4-b-D-glucopyranosamine).
Nama kimia	: Poly-b-(1,4)-2-Amino-2-deoxy-D-glucose

Rumus molekul :



**Gambar 2.6** Struktur molekul kitosan (Rowe *et al*, 2003)

- Berat molekul : -
- Pemerian : tidak berbau, serbuk berwarna putih atau putih krem, serpihan. Formasi serat yang umum
- Kelarutan : sedikit larut dalam air; sangat tidak larut dalam etanol (95%), dalam pelarut organik lainnya netral atau pelarut alkali dengan pH di atas 6.5; larut dalam larutan asam organik dan inorganik (kecuali phosphor, dan asam sulfat)

Viskositas :

**Tabel 2.1** Nilai viskositas kitosan (1% b/v) dalam berbagai larutan asam

**Table II:** Typical viscosity (dynamic) values for chitosan 1% w/v solutions in different acids.<sup>[40]</sup>

Acid	1% acid concentration		5% acid concentration		10% acid concentration	
	Viscosity (mPa s)	pH	Viscosity (mPa s)	pH	Viscosity (mPa s)	pH
Acetic	260	4.1	260	3.3	260	2.9
Adipic	190	4.1	—	—	—	—
Citric	35	3.0	195	2.3	215	2.0
Formic	240	2.6	185	2.0	185	1.7
Lactic	235	3.3	235	2.7	270	2.1
Malic	180	3.3	205	2.3	220	2.1
Malonic	195	2.5	—	—	—	—
Oxalic	12	1.8	100	1.1	100	0.8
Tartaric	52	2.8	135	2.0	160	1.7

Fungsi : *coating agent; disintegrant; film forming agent; mucoadhesive; tablet binder; viscosity increasing agent*

Densitas : 1.35 - 1.40 g/cm<sup>3</sup>

Titik lebur : -

Stabilitas : stabil pada temeptratur ruangan, simpan pada tempat yang tertutup rapat, sejuk dan kering

Inkompabilitas : Pengoksidasi kuat

### 2.3 Uji Karakteristik

Uji Karakteristik perlu dilakukan karena untuk memastikan kestabilan sistem dan melihat spesifikasi dari nanoemulsi yang sudah terbentuk, apakah sudah memenuhi syarat atau tidak memenuhi syarat. Dalam uji karakteristik parameter-

parameter yang perlu diuji adalah, ukuran dan distribusi droplet, viskositas nanoemulsi, organoleptis, konduktivitas, polidispersity index (PI), kelarutan APMS dalam sistem nanoemulsi, dan zeta potensial.

### **2.3.1 Uji Organoleptis**

Nanoemulsi dapat dikatakan stabil apabila tidak ada creaming, pemisahan antara fase minyak dan fase air, dan baik secara warna, bau, dan konsistensi nanoemulsi (Manjit J *et al.*, 2014)

### **2.3.2 Ukuran dan Distribusi droplet**

Ukuran dan distribusi droplet merupakan karakteristik fisikokimia yang sangat penting dalam nanoemulsi. Ukuran droplet yang kecil dapat mencegah terjadinya sedimentasi, creaming, flokulasi, dan koalesens. Ukuran droplet yang kecil juga dapat membantu penetrasi bahan aktif ke dalam kulit (Bhatt and Madhav, 2011)

Ukuran dan distribusi partikel ditentukan dengan menggunakan teknik *Dynamic Light Scattering* (DLS) atau *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS). DLS menganalisa fluktuasi hamburan cahaya akibat dari gerakan Brown dari partikel-partikel. Hamburan cahaya diamati pada 25°C dan sudut hamburan 90° (Choi *et al.*, 2011)

### **2.3.3 Viskositas Nanoemulsi**

Viskositas nanoemulsi merupakan salah satu parameter dari karakteristik fisikokimia dan menjaga kestabilan sistem

nanoemulsi. (Manjit Jaiswal *et al.*, 2014). Ketidakstabilan nanoemulsi terjadi karena bergabungnya droplet-droplet minyak atau flokulasi, setelah itu *coalescence*, *creaming* dan akhirnya terjadi pemisahan fase.

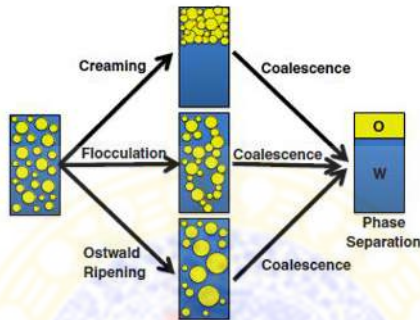


Fig. 4. The main mechanism of nanoemulsion breakdown through Ostwald ripening

### Gambar 2.7 Mekanisme pemisahan antara fase air dan fase minyak pada sistem nanoemulsi

Karena itu untuk mencegah terjadinya *creaming* atau pemisahan antara fase air dan fase minyak pada sistem nanoemulsi, sistem nanoemulsi harus memiliki viskositas yang tinggi. Pengaruh viskositas terhadap laju *creaming* ( $V$  Stokes) dapat dijelaskan dengan hukum Stokes sebagai berikut.

$$v \text{ stokes} = \frac{d^2 \rho_d - \rho_1 g}{18\mu}$$

$d$  = diameter droplet

$\eta$  = viskositas nanoemulsi

$\rho_d$  = densitas droplet

$\rho_1$  = densitas fase kontinyu

$g$  = gaya gravitasi

Dari rumus tersebut, semakin kecil viskositas nanoemulsi yang terbentuk maka semakin besar pula laju *creaming* yang akan terjadi, namun sebaliknya jika viskositas nanoemulsi tinggi, maka laju *creaming* yang akan terjadi dapat diminimalisir. (M. Karlberg *et al.*, 2005).

#### **2.3.4 Konduktivitas**

Uji ini dilakukan untuk menentukan jenis nanoemulsi yang terbentuk, tipe o/w atau tipe w/o. Nanoemulsi tipe o/w dimana fase eksternalnya adalah air akan dapat menghantarkan listrik dengan baik atau sangat konduktif, akan tetapi nanoemulsi tipe w/o dimana air adalah fase internal tidak dapat atau sedikit menghantarkan listrik atau tidak/kurang konduktif. (Manjit Jaiswal *et al.*, 2014)

Uji konduktivitas juga dapat dilakukan untuk menentukan stabilitas sistem nanoemulsi, semakin kecil ukuran droplet fase terdispersi semakin tinggi nilai konduktivitasnya, akan tetapi semakin besar ukuran droplet semakin kecil nilai konduktivitasnya (Manjit Jaiswal *et al.*, 2014)

#### **2.3.5 Polidispersity Index (PI)**

Polidispersity Index (PI) menandakan keseragaman ukuran/diameter droplet dalam nanoemulsi. Semakin tinggi nilai polidispersity semakin rendah keseragaman ukuran/diameter droplet. Nilai polidispersity dapat dilihat dari rasio standard deviasi untuk rata-rata ukuran/diameter droplet. (Manjit Jaiswal *et al.*, 2014)



### 2.3.6 Zeta Potensial (Aarti Bhaat *et al.*, 2013)

Zeta potensial adalah perbedaan potensial antara permukaan lapisan ion-ion yang terikat kuat pada permukaan zat padat dan bagian electroneutral dari larutan. Nilai Zeta Potensial berhubungan dengan stabilitas suatu sistem nanoemulsi, jika zeta potensial memiliki nilai yang tinggi (di atas 30mV) maka sistem nanoemulsi tersebut di katakan stabil karena sistem nanoemulsi akan menolak membentuk flokulasi, akan tetapi bila nilai zeta potensial rendah ( $0 - \pm 30\text{mV}$ ) maka dalam sistem nanoemulsi akan terjadi flokulasi.

Zeta potensial untuk sistem nanoemulsi dipengaruhi banyak faktor seperti, jenis dan konsentrasi surfaktan yang digunakan, konsentrasi elektrolit (*Ionic strength*), morfologi dan ukuran partikel, dan pH larutan.

## 2.4 Uji Stabilitas

Uji stabilitas perlu dilakukan untuk melihat kestabilan nanoemulsi selama penyimpanan jangka waktu tertentu. Uji stabilitas pada umumnya dilakukan pada suhu kamar. Hal-hal yang perlu diperhatikan selama uji stabilitas adalah ukuran droplet, PI, dan %transmisi. (F.Shakeel *et al.*, 2008).