

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Produk analgesik topikal, NSAID dan *counterirritant*, merupakan pilihan terapi lokal yang digunakan untuk pengobatan simptomatik pada nyeri (Penas *et al.*, 2000). Dimana angka kejadian nyeri, khususnya nyeri otot, cukup banyak terjadi di Indonesia. Berdasarkan Hasil Riset Kesehatan Dasar pada 2018, prevalensi penyakit muskuloskeletal di Indonesia yang pernah didiagnosis oleh tenaga kesehatan mencapai 11,9%. Produk analgesik topikal tersebut diformulasikan dalam berbagai bentuk sediaan farmasi topikal, antara lain krim, gel, salep, obat gosok, balsam, dan patch. Kamfer, mentol, dan metil salisilat, baik tunggal maupun ketika dikombinasikan, merupakan bahan umum dalam sediaan analgesik topikal (Adib *et al.*, 2017; Sukma, *et al.*, 2020), salah satunya balsam. Balsam banyak digunakan dan dipilih untuk penggunaan karena memberikan waktu kontak lebih lama antara bahan aktif dengan kulit. Balsam merupakan sediaan semisolid dengan kandungan minyak atsiri yang dibuat dalam basis serupa salep. Balsam dapat memberikan rasa hangat hingga panas ketika digosokkan pada kulit, sehingga dapat berfungsi sebagai *counterirritant* untuk menghilangkan rasa sakit atau nyeri, menenangkan iritasi pada kulit, dan sebagainya (Zulkarnain dan Aminullah, 2012).

Kamfer termasuk ke dalam kelompok senyawa terpenoid yang disintesis dari α -pinen atau diperoleh secara alami dari kulit serta batang pohon *Cinnamomum camphora* (Mishra and Dwivedi, 2021). Kamfer telah digunakan secara luas sebagai analgesik topikal untuk relaksan otot dan mengatasi gatal serta iritasi (Zuccarini, 2009). Selain itu, kamfer dapat memberikan sensasi dingin yang diikuti rasa hangat pada kulit sehingga membantu mengurangi rasa nyeri (Kotaka *et al.*, 2014). Kamfer merupakan bahan padat yang dapat menyublim perlahan-lahan pada suhu ruang (Kemenkes RI, 2020). Kamfer melebur pada suhu 174° - 179°C (USP, 2020), sementara titik didihnya 206°C (EPA, 2017). Kamfer merupakan bahan yang sangat mudah larut dalam etanol (1:1) (Brayfield, 2014). Menurut AOAC (2020), penetapan kadar kamfer tunggal dilakukan menggunakan kromatografi gas pada kondisi optimumnya (tabel II.3).

Mentol, suatu alkohol terpen siklik, merupakan bahan yang diperoleh dari minyak peppermint atau yang dibuat secara sintetik dengan hidrogenasi timol (Adib *et al.*, 2017).

Titik didih mentol 212°C (Rowe *et al.*, 2009), sementara jarak leburnya pada 41° - 44°C (USP, 2020). Mentol sangat mudah larut dalam etanol (Brayfield, 2014). Mentol dimanfaatkan sebagai agen analgesik topikal dengan efek vasodilator serta menimbulkan sensasi dingin. Mentol digunakan untuk mengurangi rasa gatal pada pruritus dan urtikaria, hingga dapat mengatasi nyeri otot, namun dapat menyebabkan iritasi pada penggunaan konsentrasi >30% (Pergolizzi *et al.*, 2018). Kombinasi mentol dan kamfer merupakan *counterirritant* dan bekerja secara sinergis sebagai analgesik (Adib *et al.*, 2017). Penetapan kadar mentol dilakukan menggunakan metode kromatografi gas pada kondisi optimumnya (tabel II.4) (Kemenkes RI, 2020).

Metil salisilat dikenal sebagai gandapura (*wintergreen*), merupakan ester organik yang disintesis secara kimia (Adib *et al.*, 2017) atau diperoleh dari maserasi dan dilanjutkan dengan distilasi uap daun *Gaultheria procumbens* L (Ericaceae) atau kulit batang *Betula lenta* L (Betulaceae) (USP, 2020). Metil salisilat melebur pada -8°C (EPA, 2017), sehingga wujud fisiknya dalam suhu ruang merupakan cairan. Titik didih metil salisilat 223°C (EPA, 2017). Metil salisilat dapat larut dalam etanol (Brayfield, 2014). Metil salisilat merupakan derivat asam salisilat dengan aktivitas antiinflamasi dan analgesik (Yeoh and Goh, 2021), digunakan secara topikal dalam sediaan *rubefacient* untuk mengatasi rasa sakit pada muskuloskeletal, sendi, dan gangguan pada jaringan lunak (Brayfield, 2014). Penetapan kadar metil salisilat tunggal dilakukan menggunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi (Kemenkes RI, 2020).

Untuk menjamin mutu produk, kadar bahan aktif dalam sediaan obat harus terjaga. Diperlukan suatu metode analisis penetapan kadar kamfer, mentol, dan metil salisilat secara simultan di dalam sediaan balsam, sehingga dalam penggunaannya dapat diperoleh efek terapi yang diinginkan. Kamfer, mentol, maupun metil salisilat merupakan senyawa volatil, sehingga kromatografi gas adalah pilihan untuk analisis dan penentuan kadar senyawa tersebut (Adib *et al.*, 2017). Suatu senyawa organik dikatakan volatil apabila memiliki titik didih awal kurang dari atau sama dengan 250°C pada tekanan 1 atm (EPA, 2021). Kromatografi gas dipilih karena memiliki sensitivitas deteksi yang tinggi, sehingga dibutuhkan sedikit sampel dalam analisis. Kromatografi gas juga memiliki selektivitas yang baik sehingga dapat digunakan untuk analisis campuran senyawa dalam sampel (McNair *et al.*, 2019).

Dalam penelitian sebelumnya, telah dilakukan analisis menggunakan kromatografi gas untuk kamfer, mentol, dan metil salisilat baik tunggal maupun kombinasi. Adib *et al.* (2017) melakukan validasi metode kromatografi gas dengan detektor ionisasi nyala untuk

penetapan kadar kamfer, mentol, dan metil salisilat secara simultan dalam suatu sediaan salep analgesik. Penelitian lain telah dilakukan untuk analisis kromatografi gas pada sediaan farmasi yang mengandung: kamfer dan mentol dalam sediaan liniment (Xiaoxia *et al.*, 2018); kamfer dan metil salisilat dalam ramuan herbal dari tanaman *Equisetum arvense* L. (Adhikari *et al.*, 2019); mentol dan metil salisilat dalam sediaan salep balsam (Krzek, 2003); serta kamfer, mentol, dan metil salisilat dalam sediaan salep analgesik topikal (Adib *et al.*, 2017; Penas *et al.*, 2000). Sementara penelitian untuk penetapan kadar kamfer, mentol, dan metil salisilat secara simultan dalam sediaan balsam belum pernah dilakukan sebelumnya.

Kromatografi gas merupakan suatu teknik analisis yang digunakan untuk pemisahan dan identifikasi senyawa-senyawa yang mudah menguap. Sampel yang disuntikkan ke dalam instrumen kromatografi gas akan diuapkan dengan pemanasan, oleh sebab itu sampel harus stabil terhadap adanya peningkatan suhu. Setelah berada dalam bentuk uap, sampel akan terelusi oleh gas pembawa melalui kolom. Pemisahan senyawa dalam sampel berlangsung di dalam kolom, didasarkan pada afinitas senyawa terhadap kolom dan tekanan uap relatif (titik didih) dari senyawa (McNair *et al.*, 2019). Masing-masing senyawa yang akan dipisahkan memiliki afinitas berbeda terhadap kolom. Senyawa yang berinteraksi lebih kuat dengan kolom akan tertahan lebih lama di dalam nya. Sehingga masing-masing senyawa akan mencapai ujung kolom dalam waktu yang berbeda (waktu retensi).

Suatu detektor diletakkan di ujung kolom kromatografi gas dimana fase gerak membawa komponen hasil pemisahan. Detektor akan mengubah sinyal gas pembawa serta komponen di dalamnya menjadi sinyal elektronik. Sinyal elektronik tersebut ditampilkan dalam bentuk kromatogram hasil pemisahan komponen dalam sampel yang bermanfaat dalam analisis kualitatif maupun kuantitatif (Gandjar dan Rohman, 2007). Kromatogram mencatat total waktu yang dibutuhkan oleh analit dalam sampel untuk melewati kolom sebagai waktu retensi (data kualitatif), serta menampilkan luas puncak kromatogram yang digunakan sebagai data kuantitatif.

Hingga sekarang, terdapat lebih dari 60 detektor yang digunakan pada kromatografi gas (McNair *et al.*, 2019). Dalam penelitian ini digunakan detektor ionisasi nyala atau *Flame Ionization Detector* (FID). FID sensitif terhadap molekul yang terionisasi dalam nyala hidrogen-udara termasuk sebagian besar senyawa yang mengandung karbon (senyawa organik) (Adib *et al.*, 2017). Pada dasarnya, senyawa organik yang dibakar akan terurai menjadi ion yang lebih sederhana dengan muatan positif, biasanya terdiri atas satu

karbon (C^+). Ion hasil peruraian tersebut dapat meningkatkan daya hantar di sekitar nyala, yaitu tempat yang telah dipasang elektroda, sehingga meningkatkan arus listrik di antara dua elektroda. Peningkatan daya hantar tersebut dapat diukur dan direkam. FID mengukur jumlah atom karbon (Gandjar dan Rohman, 2007).

Sebelum prosedur analisis digunakan pertama kali, diperlukan suatu validasi metode (Yuwono dan Indrayanto, 2005) untuk membuktikan bahwa karakteristik kinerja metodenya akurat, presisi, spesifik, reproduibel, dan tahan pada rentang kadar tertentu dari analit yang dianalisis. Validasi metode dilakukan sesuai dengan pedoman standar validasi metode analisis dalam ICH Q2 (R1) (2005) melalui studi laboratorium yang terdokumentasi (Gandjar dan Rohman, 2007). Penelitian ini merupakan suatu prosedur analisis untuk penetapan kadar bahan aktif dalam sediaan obat, atau menurut Farmakope Indonesia (2020) termasuk dalam kategori I. Sehingga unsur data analisis yang perlu divalidasi antara lain: akurasi, presisi, spesifisitas, linieritas, dan rentang. Metode analisis yang dikembangkan akan diterapkan untuk menentukan persentase kadar kamfer, mentol, dan metil salisilat dalam sampel sediaan balsam.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

- (1) Bagaimana kondisi optimum kromatografi gas pada penetapan kadar kamfer, mentol, dan metil salisilat secara simultan dalam sediaan balsam?
- (2) Apakah metode analisis penetapan kadar kamfer, mentol, dan metil salisilat secara simultan dalam sediaan balsam menggunakan kromatografi gas – detektor ionisasi nyala memenuhi persyaratan validasi kategori I (akurasi, presisi, spesifisitas, linieritas, rentang)?

1.3 Tujuan Penelitian

- (1) Memperoleh kondisi optimum kromatografi gas pada penetapan kadar kamfer, mentol, dan metil salisilat secara simultan dalam sediaan balsam.
- (2) Memperoleh metode analisis penetapan kadar kamfer, mentol, dan metil salisilat secara simultan dalam sediaan balsam menggunakan kromatografi gas – detektor ionisasi nyala yang memenuhi persyaratan validasi kategori I (akurasi, presisi, spesifisitas, linieritas, rentang).

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini akan diperoleh metode analisis penetapan kadar kamfer, mentol, dan metil salisilat secara simultan dalam sediaan balsam menggunakan kromatografi gas – detektor ionisasi nyala yang tervalidasi serta dapat diaplikasikan dalam kontrol kualitas produk sediaan farmasi.