

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nanoemulsi adalah sistem emulsi dengan ukuran droplet dalam skala nanometer, dengan rentang rata-rata diameter droplet antara 50-1000 nm (Bhosale *et al.*, 2014). Nanoemulsi merupakan sistem emulsi yang jernih, transparan, dan tembus cahaya. Nanoemulsi dapat meningkatkan kelarutan, karena tersusun dari misel-misel yang mempunyai kemampuan untuk meningkatkan kelarutan zat yang sukar larut dalam air (Jufri *et al.*, 2012). Sehingga, nanoemulsi dapat digunakan sebagai sistem penghantaran asam *para*-metoksisinamat (APMS), dimana APMS merupakan senyawa yang sukar larut dalam air. Dengan meningkatnya kelarutan bahan obat maka akan lebih banyak bahan obat yang terlepas dari sistem, selanjutnya diharapkan dapat meningkatkan efektifitasnya (Barry, 1983).

Sistem nanoemulsi merupakan sistem penghantaran obat yang diketahui untuk meningkatkan penetrasi obat. Peningkatan penetrasi terjadi oleh karena banyaknya jumlah bahan obat dalam bentuk molekuler, dan sistem nanoemulsi dapat menjadi pembawa yang baik dalam proses penetrasi bahan aktif. Dengan penambahan jumlah surfaktan dan ko-surfaktan yang cukup tinggi dapat bekerja sebagai *enhancer*, untuk membantu proses penetrasi obat (Erawati, 2014). Dibandingkan dengan emulsi, pada sistem nanoemulsi karena ukuran droplet yang sangat kecil, maka apabila terjadi peristiwa gerak Brown, akan memiliki stabilitas yang lebih tinggi, dimana akan mencegah terjadinya sedimentasi maupun *creaming*.

Namun beberapa nanoemulsi dilaporkan tidak memiliki stabilitas dalam waktu yang lama (Abolmaali, Tamaddon, Farvadi, Daneshamuz, dan Moghimi, 2011).

Penelitian sebelumnya telah dilakukan formulasi nanoemulsi APMS dengan VCO (*Virgin Coconut Oil*) sebagai fase minyak untuk sediaan topikal, dengan komposisi fase minyak : surfaktan – kosurfaktan : fase air = 1 : 9 : 27,5 (Wijayanti, 2014). Namun setelah beberapa minggu kemudian, terjadi peningkatan ukuran droplet saat dilakukan pengamatan, akibat bergabungnya antara satu droplet dengan droplet yang lain. Secara visual, sistem nanoemulsi APMS tersebut tampak lebih keruh. Viskositas sistem nanoemulsi relatif rendah, karena tersusun oleh droplet-droplet fase minyak dengan ukuran sangat kecil (Mahdi Jufri *et al.*, 2006). Viskositas yang rendah memudahkan droplet-droplet minyak untuk saling berinteraksi, sehingga probabilitas terjadinya penggabungan droplet sangat besar. Parameter kestabilan dari suatu sistem dispersi dua fase cair yang tidak saling campur, bercirikan tidak adanya penggabungan droplet-droplet fase dalam, tidak adanya *creaming*, dan memberikan penampilan, bau, warna, dan sifat-sifat fisik lainnya yang baik (Martin, 1993). Terjadinya flokulasi dan *creaming* yang dihasilkan, menggambarkan terjadinya penggabungan fase dalam yang sempurna. Penggabungan droplet yang berujung flokulasi ataupun *creaming* mengakibatkan distribusi obat yang tidak homogen dan tanpa pengocokan yang sempurna sebelum digunakan, berakibat terjadinya dosis yang tidak merata (Martin *et al.*, 1993). Terjadinya penggabungan droplet juga akan

mempengaruhi laju pelepasan obat dari pembawa. Karena semakin besar ukuran droplet, maka pergerakannya dalam sistem pembawa semakin lambat, sehingga akan menurunkan laju pelepasan obat dari pembawa. Selain itu ada beberapa faktor lain yang mempengaruhi proses pelepasan bahan obat dari pembawa, antara lain afinitas bahan obat terhadap basis, kelarutan bahan obat, dan viskositas sediaan tersebut. Viskositas suatu sediaan berpengaruh pada mobilitas bahan aktif untuk dapat lepas dari basis (Hendradi E. *et al.*, 2012). Semakin kental viskositas suatu sediaan, semakin lambat laju pelepasan obat.

Untuk mencegah proses destabilisasi sistem nanoemulsi seperti penggabungan droplet yang bisa mengakibatkan *creaming* dan koalesen, adalah dengan dilakukan penambahan *thickening agent*. *Thickening agent* akan meningkatkan viskositas dari fase luar, sehingga menurunkan mobilitas droplet-droplet pada fase dalam dan akan menstabilkan seluruh sistem. Viskositas yang dikehendaki adalah viskositas yang optimum, dimana dengan viskositas yang kental mampu menstabilkan sistem nanoemulsi, dengan menurunkan probabilitas droplet-droplet untuk bergabung. Kelemahan sediaan nanoemulsi adalah encer, maka akan sangat mudah mengalir saat digunakan sehingga pelepasan dan penetrasi obat melewati kulit terganggu. Penambahan *thickening agent* juga bisa untuk mengatasi kelemahan ini. Peningkatan viskositas menyebabkan daya lekat lebih tinggi karena tidak mudah mengalir pada permukaan kulit (Hendradi E. *et al.*, 2012).

Viskositas dari fase luar dapat ditingkatkan dengan menambahkan suatu zat pengental (*thickening agent*) seperti polimer alam (kitosan, tragakan, akasia, xanthan gum, natrium alginat, dan karagenan), polimer sintetis (karbomer, ko-polimer asam akrilat, poloksamer, polivinil alkohol, dan povidon) atau polimer semi sintesis (metil selulosa, natrium karboksimetil selulosa, hidroksipropil metil selulosa, hidroksipropil selulosa, dan hidroksietil selulosa) (Williams L. dan Wilkins, 2005).

Penggunaan *natural* biopolimer seperti kitosan mampu meningkatkan stabilitas nanoemulsi dalam penyimpanan jangka panjang. Nanoemulsi dapat diformulasi dengan penambahan kitosan dalam *range* konsentrasi 0,05-1,0% (Choi *et al.*, 2011). Penambahan kitosan lebih dari 1% dapat menyebabkan *creaming* sehingga nanoemulsi menjadi tidak stabil. Kitosan mampu mengadsorpsi permukaan droplet yang telah dilapisi emulgator dan menyelubungi droplet dengan membentuk lapisan *interfacial* antara kitosan dengan droplet. Adsorpsi kitosan oleh droplet dapat meningkatkan stabilitas dengan mengurangi agregasi droplet melalui pembentukan lapisan tebal pada permukaan droplet (Marpaung, 2014). Kitosan sebagai polimer kation yang bersifat *biodegradable*, *biocompatible*, dan *bioadhesive*, sering digunakan pada industri farmasi untuk pemanfaatan potensinya, dalam pengembangan sistem penghantaran obat (Varshosaz *et al.*, 2006).

Stabilitas sistem nanoemulsi bisa diketahui dengan analisis pengukuran ukuran droplet dari waktu ke waktu dan zeta potensial. Zeta potensial mempunyai penerapan praktis dalam kestabilan

sistem yang mengandung partikel-partikel terdispersi karena potensial inilah yang mengatur derajat tolak-menolak antara partikel-partikel terdispersi yang bermuatan sama dan saling bermuatan. Nilai zeta potensial yang rendah, maka cenderung terjadi gaya tarik menarik, dan partikel-partikel akan bergabung. Fenomena ini dikenal sebagai peristiwa flokulasi (Martin *et al.*, 1993).

Viskositas merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi pelepasan obat, sehingga pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh penambahan polimer kitosan, dengan konsentrasi 0,05 ; 0,15 ; dan 0,3% terhadap pelepasan APMS dalam sistem nanoemulsi dengan VCO. Kitosan dipilih karena stabil pada pH 4,0-6,0 (Rowe *et al.*, 2009), sesuai dengan spesifikasi pH nanoemulsi APMS dengan VCO, yaitu 4,5 (Pratama, 2013; Rahmawati, 2013; Winarso, 2013), dan kompatibel dengan bahan tambahan lain dalam formula nanoemulsi APMS yang digunakan pada penelitian ini.

Parameter pada uji pelepasan yaitu nilai fluks pelepasan (laju pelepasan), dimana fluks pelepasan untuk sistem nanoemulsi adalah nilai *slope* regresi linier hubungan antara jumlah kumulatif APMS yang terlepas per satuan luas membran dengan waktu (menit), menggunakan alat *Franz diffusion cell*.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh penambahan polimer kitosan sebagai *thickening agent* dengan tiga konsentrasi yang berbeda yaitu 0,05; 0,15; dan 0,3% terhadap pelepasan APMS dalam sistem nanoemulsi

dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO), dengan komposisi fase minyak : surfaktan – kosurfaktan : fase air = 1 : 9 : 27,5?

1.3 Tujuan Penelitian

Menentukan pengaruh penambahan polimer kitosan sebagai thickening agent dengan konsentrasi 0,05; 0,15; dan 0,3% terhadap laju pelepasan APMS yang dinilai berdasarkan parameter fluks pelepasan, dalam sistem nanoemulsi dengan VCO, dengan komposisi fase minyak : surfaktan – kosurfaktan : fase air = 1 : 9 : 27,5.

1.4 Hipotesis Penelitian

Penambahan kitosan sebagai *thickening agent* dengan konsentrasi 0,05 ; 0,15 ; dan 0,3% dapat menurunkan laju pelepasan APMS dalam nanoemulsi dengan VCO, dengan komposisi fase minyak : surfaktan – kosurfaktan : fase air = 1 : 9 : 27,5.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bisa digunakan sebagai acuan untuk pengembangan pembuatan sediaan topikal sistem nanoemulsi yang terbentuk dengan viskositas tertentu, dengan bahan aktif APMS dan fase minyak *Virgin Coconut Oil* (VCO).