

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI ASAM OLEAT
TERHADAP PENINGKATAN PENETRASI KULIT DARI ASAM
KAFEAT PROPOLIS LEBAH (*Apis trigona*) MENGGUNAKAN
FORMULA NANOEMULGEL**

THE EFFECT OF VARIATION OF OLEIC ACID
CONCENTRATION TO ENHANCE SKIN PENETRATION FROM
CAFFEIC ACID OF BEE PROPOLIS (*Apis trigona*) USING
NANOEMULGEL FORMULA

AFDIL VIQAR VIQHI

N012191007



SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2021

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI ASAM OLEAT
TERHADAP PENINGKATAN PENETRASI KULIT DARI ASAM
KAFEAT PROPOLIS LEBAH (*Apis trigona*) MENGGUNAKAN
FORMULA NANOEMULGEL**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

AFDIL VIQAR VIQHI

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH VARIASI KONSENTRASI ASAM OLEAT TERHADAP PENINGKATAN PENETRASI KULIT DARI ASAM KAFEAT PROPOLIS LEBAH (*Apis trigona*) MENGGUNAKAN FORMULA NANOEMULGEL

Disusun dan diajukan oleh

AFDIL VIQAR VIQHI
NIM N012191007

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Magister Farmasi
Sains Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

pada tanggal

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Prof. Dr. rer-nat. apt. Marianti A. Manggau.
NIP. 19670319 199203 2 002

Prof. Dr. apt. Sartini, M.Si.,
NIP. 19611111 198703 2 001

Ketua Program Studi Magister
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,

apt. Muhammad Aswad, Ph.D.,
NIP. 19800101 20031 2 1004



Prof. apt. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D.,
NIP. 19750925 20012 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Afdil Viqar Viqhi
NIM : N012191007
Program studi : Farmasi
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

“Pengaruh Variasi Konsentrasi Asam Oleat
terhadap Peningkatan Penetrasi Kulit dari Asam Kafeat Propolis Lebah
(*Apis trigona*) Menggunakan Formula Nanoemulgel ”

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 5 Maret 2021

Yang Menyatakan



Afdil Viqar Viqhi

PRAKATA

Alhamdulillah Rabbil'alamiin, puji syukur kepada Allah *swt.* karena atas rahmat dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai syarat memperoleh gelar magister di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Tak lupa pula shalawat dan taslim penulis sampaikan kepada Rasulullah Muhammad *saw.* yang menjadi pemberi cahaya dan ilmu yang bermanfaat.

Penulis menyadari bahwa dalam menyusun tesis ini begitu banyak kendala yang penulis alami. Namun, karena adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, akhirnya penulis mampu merampungkan tesis ini. Banyak kendala yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini, namun dapat diselesaikan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak.

Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. rer-nat. apt. Marianti A. Manggau, dan Prof. Dr. apt. Sartini, M.Si., selaku Komisi Penasihat yang telah banyak memberi masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini.
2. Prof. Dr. apt., Elly Wahyudin, DEA., Prof. Dr. apt., Latifah Rahman, DESS., dan Dr. apt. Risfah Yulianti, S.Si.,M.Si., selaku tim Komisi Penguji yang telah memberikan banyak kritik dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan tesis ini.

3. Dekan, Wakil Dekan, Bapak-Ibu dosen, khususnya dosen Penasihat Akademik (PA) Prof. Dr. apt., Latifah Rahman, DESS., serta seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah mendidik, memberikan sarana dan memotivasi penulis dari awal memasuki bangku kuliah hingga saat ini.
4. Kedua orang tua penulis, Ayahanda Tajuddin. dan Ibunda Asianur Afni untuk semua doa, dukungan materil dan nonmateril serta kasih sayang tulus yang telah diberikan yang tidak akan mampu penulis balas. Kakak penulis, Siska Astadiana untuk motivasi serta kepada sanak keluarga yang turut mendoakan.
5. Seluruh laboran laboratorium Fakultas Farmasi UNHAS, khususnya kepada ibu Sumiati, S.Si. dan Ibu Dewi atas segala bantuan dalam pelaksanaan penelitian tesis ini.
6. Pak Apt. Andi Dian Permana, P.hD., atas bantuan dan masukkannya demi kelancaran penelitian ini
7. Rekan-rekan magister pascasarjana angkatan 2019 yang telah banyak membantu, khususnya Satria Aztasaury, Yani Pratiwi dan Dwi Anggara, Serta adik-adik asisten laboratorium Darwis, Uswatin Niswah dan Sri Resky Handayani, dan juga Widya Ariati dan Irfan K semoga kesuksesan menyertai kita semua.
8. Semua pihak yang terlibat, yang tidak sempat tersebut namanya.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Namun, di dunia tak ada satupun yang sempurna karena kesempurnaan hanya milik-Nya. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun

sangat diharapkan untuk menciptakan karya yang lebih bermutu. Akhir kata, semoga karya kecil ini dapat memberi manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang farmasi, *aamiin*.

Makassar, 5 Maret 2021

Afdil Viqar Viqhi

ABSTRAK

AFDIL VIQAR VIQHI. “Pengaruh Variasi Konsentrasi Asam Oleat Terhadap Peningkatan Penetrasi Kulit dari Asam Kafeat Propolis Lebah (*Apis trigona*) Menggunakan Formula Nanoemulgel” (dibimbing oleh Marianti A. Manggau dan Sartini).

Propolis mengandung senyawa asam kafeat yang terbukti mempunyai efek farmakologis sebagai anti-inflamasi. Namun, kelarutan asam kafeat di dalam air buruk, sehingga ditingkatkan efektivitasnya dengan sistem nanoemulgel dengan *enhancer* asam oleat untuk senyawa hidrofilik maupun lipofilik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi asam oleat terhadap peningkatan permeasi asam kafeat di kulit dan mendapatkan formula nanoemulgel yang memiliki karakteristik fisik dan stabilitas yang baik. Propolis di maserasi dengan etanol 70%, kemudian kadar fenolik total diukur dengan spektrofotometer UV-Vis dan kadar asam kafeat dalam ekstrak dan sediaan nanoemulgel dengan UFLC. Formula dibuat menggunakan variasi konsentrasi asam oleat masing-masing 1,25%b/b (Formula F1); 2,5%b/b (Formula F2); 5%b/b (Formula F3); dan 1.25%b/b tanpa ekstrak propolis (Formula F4) sebagai pembanding. Hasil yang diperoleh berdasarkan analisis statistika ANOVA, perbandingan konsentrasi asam oleat menunjukkan bahwa pada ke-empat formula memiliki perbedaan yang signifikan ($P\text{-value}<0,05$) terhadap ukuran partikel, indeks polidispersitas, daya sebar, daya lekat, uji freeze thaw, uji permeasi dan retensi, namun tidak ada perbedaan signifikan ($P\text{-value}>0,05$) terhadap pH dan viskositas saat sebelum dan setelah penyimpanan 4 minggu serta uji zeta potensial. Jumlah terpermeasi tertinggi pada F3 (asam oleat 5%), jumlah retensi tertinggi F2 (asam oleat 2,5%) dan semua formula cenderung mengikuti kinetika pelepasan obat orde 0. Selanjutnya diperoleh hasil bahwa F2 merupakan formula dengan jumlah retensi yang paling optimal dengan persentase 43,13% pada jam ke-24. Kesimpulannya, penelitian ini menunjukkan sistem penghantaran yang menjanjikan untuk peningkatan efektifitas bahan alam senyawa lipofilik untuk pengobatan inflamasi di kulit.

Kata Kunci: Propolis, Nanoemulgel, Asam Kafeat, Asam Oleat, Penetrasi

ABSTRACT

AFDIL VIQAR VIQHI. *The Effect Of Variation Of Oleic Acid Concentration To Enhance Skin Penetration from Caffeic Acid of Bee Propolis (Apis trigona) Using Nanoemulgel Formula* (supervised by Marianti A. Manggau and Sartini).

Propolis contains caffeic acid compounds, which are proven to have pharmacological effects as an anti-inflammatory. However, its effectiveness is hampered by the poor solubility of caffeic acid. Here, we report developing the nanoemulgel approach containing propolis extract as an active ingredient and oleic acid as a permeation enhancer for transdermal delivery of caffeic acid. This study aims to determine the effect of oleic acid concentration on increasing caffeic acid permeation in the skin and obtaining a nanoemulgel formula with good physical characteristics and stability. Propolis was macerated with 70% ethanol; then, the total phenolic content was measured by UV-Vis spectrophotometer and the levels of caffeic acid in the extracts and nanoemulgel preparations with UFLC. Formulas were made using various concentrations of oleic acid, 1.25%w/w (Formula F1); 2.5%w/w (Formula F2); 5%w/w (Formula F3) respectively; and 1.25%w/w without propolis extract (Formula F4) as a comparison. The results obtained based on ANOVA statistical analysis, the comparison of oleic acid concentrations showed that the four formulas had significant differences (p -value <0.05) on particle size, polydispersity index, spreadability, adhesion, freeze-thaw, permeation, and retention test, but there was no significant difference (p -value >0.05) on pH and viscosity before and after four weeks of storage as well as potential zeta test. The highest amount of permeation and retention was F3, F2 respectively, and all formulas tended to follow order 0 drug release kinetics. Furthermore, the results obtained that F2 was the formula with the most optimal retention amount with a percentage of 43.13% at 24 hours. In conclusion, this study shows a promising delivery system for increasing the effectiveness of natural lipophilic compounds to treat inflammation in the skin.

Keywords: Propolis, Nanoemulgel, Caffeic Acid, Oleic Acid, Penetration

DAFTAR ISI

PRAKATA	VI
ABSTRAK	IX
ABSTRACT	X
DAFTAR ISI	XI
DAFTAR TABEL	XIII
DAFTAR GAMBAR	XIV
DAFTAR LAMPIRAN	XVI
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penulisan	6
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Propolis	7
B. Asam Kafeat	8
C. Inflamasi	9
D. Nanoemulgel	11
E. Monografi Bahan	14
F. Kerangka Teori	24
G. Kerangka Konsep	25
BAB III METODE PENELITIAN	26

A. Rancangan Penelitian	26
B. Waktu Dan Lokasi Penelitian	26
C. Bahan Dan Alat Penelitian	26
D. Prosedur Penelitian	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	39
IV.1. Penetapan Kadar Fenolik Total	39
IV.2. Penetapan Kadar Asam Kafeat Dalam Ekstrak.	39
IV.3. Penetapan Kadar Asam Kafeat Dalam Sediaan Nanoemulgel	41
IV.4. Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Nanoemulgel	42
IV.5. Uji Daya Permeasi	58
IV.6. Uji Retensi	60
IV.7. Kinetika Pelepasan Obat	62
BAB V PENUTUP	64
V.1. Kesimpulan	64
V.2. Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	76

DAFTAR TABEL

Table 1. Rancangan Formula Nanoemulsi	31
Table 2. Rancangan formula basis gel	31
Table 3. Hasil pengamatan organoleptis sediaan nanoemulgel ekstrak propolis	42
Table 4. Hasil pengukuran viskositas nanoemulgel saat sebelum dan setelah penyimpanan selama 4 minggu	44
Table 5. Hasil pengukuran viskositas nanoemulgel saat sebelum dan setelah penyimpanan selama 4 minggu	45
Table 6 Hasil ukuran partikel, polidispersity index dan zeta potensial	46
Table 7. Koefesien Linearitas Model Kinetika Pelepasan	62
Table 6. Kadar Fenolik total (setara asam galat) dalam Ekstrak Propolis	78
Table 7. Persamaan Kurva Baku Asam Kafeat	79
Table 8. Kadar Asam Kafeat dalam Ekstrak Propolis	87
Table 9. Kadar Asam Kafeat dalam Sediaan Nanoemulgel	88
Table 10. Data uji daya sebar	100
Table 11. Data Uji Daya Lekat	101
Table 12. Data uji viskositas pada freeze thaw siklus 1	102
Table 13. Data uji viskositas pada freeze thaw siklus 2	102
Table 14. Data uji viskositas pada freeze thaw siklus 3	103
Table 15. Data uji pH pada freeze thaw	103
Table 16 Data hasil uji Retensi	112

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Asam Kafeat	8
Gambar 2. Rumus struktur asam oleat	16
Gambar 3. Rumus struktur carbopol	17
Gambar 4. Rumus struktur trietanolamin	18
Gambar 5. Kerangka teori penelitian	24
Gambar 6. Kerangka konsep penelitian	25
Gambar 7. Sediaan Nanoemulgel	42
Gambar 8. Histogram hasil pengukuran pH nanoemulgel saat sebelum dan setelah penyimpanan selama 4 minggu	44
Gambar 9. Histogram hasil pengukuran viskositas nanoemulgel saat sebelum dan setelah penyimpanan selama 4 minggu	45
Gambar 10. Histogram ukuran partikel, dan polidispersity index	47
Gambar 11 Histogram zeta potensial nanoemulgel	50
Gambar 12 Histogram uji daya sebar	51
Gambar 13. Histogram daya lekat	54
Gambar 14 Hasil uji sentrifugasi, sebelum sentrifugasi (A), setelah sentrifugasi (B).	55
Gambar 15 Hasil uji freeze thaw terhadap pH dan Viskositas	56
Gambar 16 Grafik hasil uji daya permeasi	58
Gambar 17 Histogram hasil uji retensi	60
Gambar 18. Grafik kinetika pelepasan obat Orde 0, 1 dan 2	63
Gambar 19. Grafik persamaan linear kurva baku asam kafeat	79
Gambar 20. Kromatogram UFLC baku asam kafeat konsentrasi 160 PPM	80

Gambar 21. Kromatogram UFLC baku asam kafeat konsentrasi 100 PPM	81
Gambar 22. Kromatogram UFLC baku asam kafeat konsentrasi 80 PPM	81
Gambar 23. Kromatogram UFLC baku asam kafeat konsentrasi 60 PPM	82
Gambar 24. Kromatogram UFLC baku asam kafeat konsentrasi 40 PPM	82
Gambar 25. Kromatogram UFLC baku asam kafeat konsentrasi 20 PPM	83
Gambar 26. Kromatogram UFLC baku asam kafeat konsentrasi 10 PPM	83
Gambar 27. Kromatogram UFLC baku asam kafeat konsentrasi 5 PPM	84
Gambar 28. Kromatogram UFLC baku asam kafeat konsentrasi 1 PPM	85
Gambar 29 Kromatogram UFLC Pelarut PBS	86

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Prosedur Penelitian	76
Lampiran 2. Persamaan kurva baku asam gallat	77
Lampiran 3. Perhitungan Kadar Fenolik Total (Setara Asam Galat) Dalam Ekstrak Propolis	78
Lampiran 4. Persamaan Kurva Baku Asam Kafeat	79
Lampiran 5. Kromatogram Kurva Baku Asam Kafeat	80
Lampiran 6. Kadar Asam Kafeat dalam Ekstrak Propolis	87
Lampiran 7. Kadar Asam Kafeat dalam Sediaan Nanoemulgel	88
Lampiran 8. Data uji viskositas nanoemulgel saat sebelum penyimpanan 4 minggu dan setelah penyimpanan 4 minggu	90
Lampiran 9. Data Ukuran partikel, Indeks polidispersitas dan potensial zeta	91
Lampiran 10. Ukuran partikel Nanoemulgel dan indeks polidispersitas	92
Lampiran 11. Zeta Potential Nanoemulgel	96
Lampiran 12. Data uji daya sebar dan uji daya lekat	100
Lampiran 13. Data hasil uji freeze thaw	102
Lampiran 14. Data hasil uji pH sebelum penyimpanan 4 minggu dan setelah penyimpanan 4 Minggu	104
Lampiran 15. Hasil uji daya Permeasi Nanoemulgel	105
Lampiran 16 Data Hasil Uji Retensi	111
Lampiran 17 analisis anova pH nanoemulgel	113
Lampiran 18 analisis anova viskositas	113

Lampiran 19 analisis anova Ukuran partikel	114
Lampiran 20 analisis anova Indeks Poldispersitas	115
Lampiran 21 Analisis Anova Zeta Potensial	115
Lampiran 22 Analisis Anova Daya Sebar	116
Lampiran 23 Analisis Anova Daya Lekat	117
Lampiran 24 Analisis Anova Daya Permeasi	118
Lampiran 25 Analisis Anova Uji Retensi	119
Lampiran 26 Analisis Anova pH pada uji frezee thaw	120
Lampiran 27 Analisis Anova Viskositas pada uji frezee thaw	121

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Propolis merupakan produk resin alami yang dikumpulkan lebah dari beberapa tanaman dan mencampurkannya dengan lilin lebah dan enzim saliva (β -glukosidase), campuran senyawa kompleks ini juga disebut lem lebah (Silva-Carvalho, Baltazar dan Almeida-Aguiar, 2015). Propolis diperoleh dari berbagai jenis tumbuhan, terutama dari bagian kuncup, daun, tunas tanaman, eksudat dan bagian lain dari tanaman (Tiveron *et al.*, 2016). Komponen utama yang terkandung dalam propolis adalah flavonoid, terpenoid, asam sinamat, asam kafeat, dan berbagai ester (Bittencourt *et al.*, 2015), yang memiliki sifat farmakologis penting seperti immunomodulator, antitumor, antiinflamasi, antioksidan, antiviral, antiparasit (Silva-Carvalho, Baltazar dan Almeida-Aguiar, 2015; Pasupuleti *et al.*, 2017) dan agen bakteriostatik dan bakterisida di antara banyak kegunaan lain (Santana *et al.*, 2012; Rufatto *et al.*, 2018).

Caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic) pada propolis telah terbukti memiliki sifat anti-inflamasi dengan mekanisme aksi penghambatan pada aktivitas myeloperoksidase, NADPH oksidase ornithine dekarboksilase, tirosin-protein-kinase, dan hyaluronidase dari sel mast (Wagh, 2013; Šuran *et al.*, 2021). Selain itu, sifat anti-inflamasi asam kafeat karena menghambat aktivitas 5-dan 12-lipooxygenase (Da Cunha *et al.*, 2004). Namun senyawa asam kafeat

sering terbatas penghantarannya dikulit karena dipengaruhi oleh lipofilitas dari senyawa tersebut (Žilius, Ramanauskiene dan Briedis, 2013). Oleh karena itu, dibutuhkan formulasi topikal yang lebih efektif. Beberapa penelitian asam kafeat berbasis nano seperti nanoenkapsulasi, nanopartikel, nanoemulsi dan lipid nanokarrier lainnya telah dilakukan (Butnariu dan Giuchici, 2011; Fathi *et al.*, 2013; Seo *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2017).

Aplikasi teknologi nanoemulsi semakin banyak digunakan sebagai pembawa obat topikal yang efektif, memiliki banyak manfaat dalam berbagai aplikasi karena sifat karakteristiknya, ukuran tetesan kecil (dalam kisaran 20-500 nm) dengan area antarmuka tinggi, stabilitas penyimpanan tinggi, biaya persiapan rendah, stabilitas termodinamika, penampilan transparan, kapasitas solubilisasi tinggi, viskositas rendah, kinetik tinggi, kestabilan sedimentasi, flokulasi, dan dalam beberapa kasus koalesensi (Chen *et al.*, 2011; Lovelyn dan Attama, 2011; Eid *et al.*, 2014). Sistem seperti ini dapat digunakan pada penetrasi obat lipofilik secara transdermal karena kapasitas pemuatan obat yang tinggi dan peningkatan permeabilitas tanpa menyebabkan iritasi kulit (Chen *et al.*, 2011) dan nanoemulsi menjadi alternatif yang menjanjikan untuk meningkatkan penetrasi sistem pengiriman obat dan menargetkan obat-obatan yang kurang larut, dengan meningkatkan penyerapannya melalui kulit, waktu retensi obat yang lebih baik di daerah target dan sehingga menghasilkan efek samping yang lebih sedikit (Sutradhar dan Amin, 2013).

Formula nanoemulsi tidak nyaman digunakan karena viskositasnya rendah dan daya sebarinya kurang baik. Oleh karena itu, pendekatan penggabungan nanoemulsi dengan sistem pembentuk gel dapat membantu mengatasi masalah ini (Chellapa *et al.*, 2015). Nanoemulgel yang dikenal sebagai pembentukan nanoemulsi berbasis hidrogel adalah penambahan sistem nanoemulsi yang diintegrasikan ke dalam matriks hidrogel yang mempengaruhi penetrasi kulit yang lebih baik (Choudhury *et al.*, 2017). Formula nanoemulgel penetrasi topikal bertindak sebagai reservoir obat yang mempengaruhi pelepasan obat dari fase dalam ke fase luar dan kemudian lebih jauh ke kulit. Nanoemulgel ke kulit melepaskan tetesan minyak dari gel dan tetesan minyak ini menembus stratum korneum kulit dan mengirimkan obat ke daerah target. Karena formula berbasis gel mengurangi efek lengket di kulit sehingga kepatuhan pasien juga ditingkatkan dibandingkan dengan krim dan salep (Prajapati, 2018).

Selain dipengaruhi oleh bentuk sediaan, penetrasi obat yang melintasi kulit juga dapat ditingkatkan dengan penambahan *enhancer*. Untuk meningkatkan permeasi transdermal, peningkat penetrasi dapat mengubah struktur stratum korneum. Sebagai contoh, alkanol rantai pendek banyak digunakan sebagai peningkat permeasi. Diketahui bahwa asam oleat, asam lemak dengan satu ikatan rangkap dalam struktur rantai, mengganggu penghalang lipid di stratum korneum dengan membentuk domain terpisah yang mengganggu kelangsungan multilamellar stratum korneum dan dapat

menyebabkan jalur yang sangat permeabel di stratum korneum (Devarajan dan Ravichandran, 2011). Penggunaan asam oleat antara konsentrasi 1-10%, dengan konsentrasi optimal 5%, ketika lebih dari 5% tidak akan memberikan hasil signifikan dan penyebaran dan penetrasi tidak meningkat karena terjadi kejenuhan disebabkan kelarutan obat telah maksimal (Rahayu dan Mita, 2014). Konsentrasi asam oleat yang tinggi dapat menurunkan laju permeasi yang mungkin disebabkan oleh agregasi minyak. Selain itu, penggabungan asam oleat dalam nanoemulgel bisa menjadi salah satu alasan untuk peningkatan persentase kumulatif yang meresap melalui stratum korneum (Choudhury *et al.*, 2017). Asam oleat memiliki beberapa mekanisme kerja, pertama memodifikasi lapisan lemak dari stratum korneum untuk membentuk rantai panjang asam lemak dengan konfigurasi *cis*. Kedua, membentuk lapisan lipid baru bersama lapisan lipid stratum korneum untuk menurunkan kapasitas fungsi sawar kulit. Ketiga, sifat asam oleat yang mirip dengan stratum korneum, maka asam oleat lebih mudah untuk penetrasi ke dalam sawar kulit. Keempat, memisahkan komponen-komponen membran stratum korneum dan meningkatkan permeabilitas terhadap asam oleat. Kelima, menurunkan suhu fase transisi lapisan lemak kulit dengan meningkatkan fluiditas kulit dan menurunkan resistensi difusi. Asam lemak tak jenuh meningkatkan koefisien difusi secara signifikan namun tidak memberikan efek nyata pada koefisien partisi stratum korneum (Rahayu dan Mita, 2014). Dikarenakan berbagai macam mekanisme asam oleat tersebut, penetrasi obat baik yang bersifat

hidrofilik maupun lipofilik seperti asam kafeat yang kelarutan di air buruk dapat ditingkatkan dengan sistem penghantaran yang sesuai kelarutannya (Hallan *et al.*, 2021).

Selain itu, keunggulan lain formula nanoemulgel ini menunjukkan peningkatan aliran tiksotropik, tidak berminyak, mudah menyebar, mudah dihilangkan, lembut, larut dalam air, waktu simpan lebih lama, tembus cahaya dan penampilan yang menyenangkan (Baibhav *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan Zilius, M (2013) yang menentukan penetrasi asam-asam fenolat (asam kumarat, asam kafeat dan asam ferulat) pada propolis dari formulasi semipadat (salep, krim dan gel) menggunakan sel difusi Franz ditemukan asam kafeat perlahan-lahan menembus ke dalam epidermis dan tidak diitemukan dalam dermis. Sehingga telah dilakukan penelitian dengan penambahan asam oleat sebagai peningkat penetrasi dan juga pengembangan teknologi nanoemulgel yang dianggap relevan untuk pengembangan sistem semipadat agar permeasi senyawa asam kafeat dalam propolis ke dalam kulit lebih efisien (Žilius, Ramanauskiene dan Briedis, 2013)

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan pada latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan masalah adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana memformulasi nanoemulgel yang mengandung asam kafeat dari propolis yang memiliki karakteristik fisik yang baik?

2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi asam oleat terhadap peningkatan permeasi kulit oleh asam kafeat dari propolis menggunakan formula nanoemulgel?

C. Tujuan Penulisan

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Memperoleh formula nanoemulgel yang mengandung asam kafeat dari propolis yang memiliki karakteristik fisik yang baik.
2. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi asam oleat terhadap peningkatan permeasi dan retensi kulit dari asam kafeat propolis menggunakan formula nanoemulgel.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengembangan ilmu pengetahuan dibidang kesehatan, terkhusus dalam bidang teknologi farmasi pada pengembangan formulasi untuk mendapatkan permeasi yang lebih efisien ke kulit dari asam kafeat pada propolis sebagai anti-inflamasi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

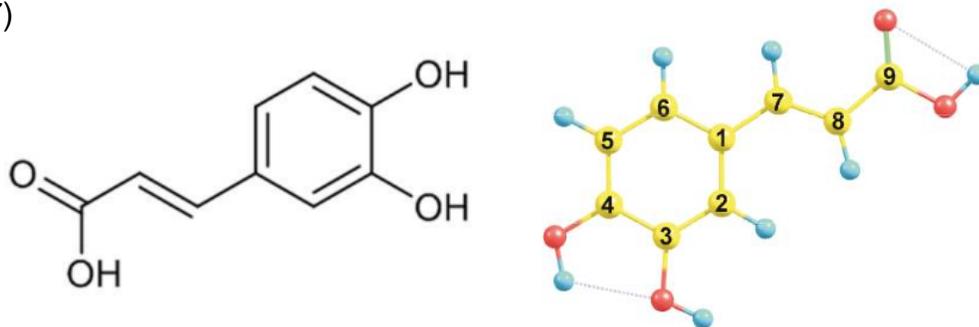
A. Propolis

Propolis adalah zat alami yang dikumpulkan oleh lebah madu dari berbagai tanaman seperti, poplar, palem, pinus, sekresi konifer, gusi, resin, lendir dan kuncup daun. Lebih dari 300 senyawa telah diidentifikasi dalam propolis seperti, senyawa fenolik, asam aromatik, minyak atsiri, lilin dan asam amino (Anjum *et al.*, 2019). Warna propolis bervariasi sesuai dengan area dan sumber tanaman (Ahmed *et al.*, 2017). Propolis meleleh pada suhu 60°C hingga 70°C, sementara beberapa jenisnya meleleh pada 100°C. Secara komersial diekstraksi dengan pelarut yang sesuai yaitu etanol, metanol, kloroform, eter dan aseton (Martinotti dan Ranzato, 2015).

Propolis umumnya menjadi lunak dan lengket saat dipanaskan dan juga memiliki bau yang khas. Propolis dan ekstraknya memiliki banyak aplikasi dalam mengobati berbagai penyakit karena bersifat antiseptik, antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, antimikotik, antikanker, dan imunomodulator (Pasupuleti *et al.*, 2017). Persentase zat-zat propolis yaitu resin dan sayuran balsam 50%, lilin lebah 30%, serbuk sari 5%, minyak esensial dan aromatik 10%, dan 5% beberapa zat lain yang termasuk senyawa organik juga (Abdulkhani A *et al.*, 2015).

B. Asam Kafeat

Asam kafeat (3,4-dihydroxycinnamic) adalah salah satu metabolit hidroksi-sinamat yang lebih banyak didistribusikan di jaringan tanaman (Magnani *et al.*, 2014). CA termasuk keluarga asam fenolik, yang memiliki struktur fenilpropanoid (C₆-C₃) dengan cincin aromatik 3,4-dihydroxylated yang melekat pada asam karboksilat melalui kawat transetilen (Silva, Oliveira dan Borges, 2014). CA berpartisipasi dalam mekanisme pertahanan tanaman terhadap predator, hama dan infeksi, karena memiliki efek penghambatan pada pertumbuhan serangga, jamur dan bakteri dan juga mempromosikan perlindungan daun tanaman terhadap radiasi ultraviolet B (UV-B) (Tosovic, 2017)



Gambar 1. Struktur Asam Kafeat

Percobaan *in vitro* dan *in vivo* telah dilakukan, membuktikan efek fisiologis dari CA dan turunannya, seperti aktivitas antibakteri (Lotfy, 2006; Hegazi, Abdou dan Allah, 2014; Tiveron *et al.*, 2016; Rufatto *et al.*, 2018), aktivitas antivirus (Kurokawa *et al.*, 2011; Fan *et al.*, 2014), aktivitas antioksidan (Yuliana, Wijaya dan Nasrullah, 2013; Genaro-Mattos *et al.*, 2015; Brandão *et al.*, 2019; Monteiro Espíndola *et al.*, 2019), aktivitas anti-inflamasi

(Da Cunha *et al.*, 2004; Lotfy, 2006; Kulkarni *et al.*, 2010; Genaro-Mattos *et al.*, 2015; Martinotti dan Ranzato, 2015; Choi *et al.*, 2018; Monteiro Espíndola *et al.*, 2019), aktivitas imunostimulan (Mani *et al.*, 2006; Fan *et al.*, 2014), aktivitas antiproliferatif (Fan *et al.*, 2014; Yasar *et al.*, 2016), aktivitas hepatoprotektif (Monteiro Espíndola *et al.*, 2019) dan aktivitas antikanker (Lotfy, 2006; Serafim *et al.*, 2011).

Asam kafeat telah terbukti memiliki sifat anti-inflamasi dengan mekanisme aksi penghambatan pada aktivitas myeloperoksidase, NADPH oksidase ornithine dekarboksilase, tirosin-protein-kinase, dan hyaluronidase dari sel mast serta menghambat aktivitas 5- dan 12-lipooxygenase (Da Cunha *et al.*, 2004; Wagh, 2013).

C. Inflamasi

Peradangan merupakan respons biologis sistem kekebalan yang dapat dipicu oleh berbagai faktor, antara lain patogen, sel rusak, dan senyawa toksik. Faktor-faktor ini dapat memicu respons peradangan akut dan / atau kronis di jantung, pankreas, hati, ginjal, paru-paru, otak, saluran usus, dan sistem reproduksi, yang berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan atau penyakit. Agen infeksi dan non-infeksi serta kerusakan sel mengaktifkan sel inflamasi dan memicu jalur sinyal inflamasi, paling umum jalur NF- κ B, MAPK, dan JAK-STAT (Chen *et al.*, 2018). Proses tersebut disertai dengan adhesi, migrasi dan kemotaksis leukosit ke lingkungan inflamasi. Menanggapi cedera jaringan, jaringan multifaktorial sinyal kimia memulai dan mempertahankan respon host

yang dirancang untuk 'menyembuhkan' jaringan yang terkena. Efektor pertama yang direkrut dalam respon inflamasi akut adalah neutrofil. Kemudian diikuti oleh monosit, yang mengalami diferensiasi dalam jaringan menjadi makrofag dan bermigrasi ke lokasi cedera jaringan di bawah bimbingan faktor kemotaktik. Leukosit yang diaktifkan menyediakan sitokin proinflamasi, spesies oksigen reaktif (ROS) dan metaloproteinase matriks untuk menghilangkan patogen yang menyerang. Patogen dan jaringan yang rusak kemudian difagositosis, dan proses inflamasi akhirnya dihentikan ketika lipoksin mulai mengabaikan sinyal proinflamasi. Secara umum, IL-1 dan TNF menargetkan endotelium dan memulai kaskade mediator inflamasi setelah terpapar rangsangan tertentu, termasuk infeksi, trauma, iskemia, sel T yang diaktifkan oleh kekebalan atau toksin. Kaskade inflamasi dapat diringkas sebagai berikut: i) Aktivasi sel yang mensekresi sitokin inflamasi, dan peningkatan kadar sitokin inflamasi, seperti IL-1, TNF- α dan interferon- γ (IFN- γ); ii) aktivasi / sintesis fosfolipase A2, siklooksigenase-2 (COX-2) dan sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi (iNOS); peningkatan molekul adhesi endotel dan sintesis kemokin; iii) peningkatan platelet-activating factor (PAF), leukotriene, prostanoïd (prostaglandin E2) dan tingkat NO, adhesi endotel neutrofil, dan migrasi dan aktivasi neutrofil; dan iv) peradangan, kerusakan jaringan dan hilangnya fungsi (Armutcu *et al.*, 2015).

D. Nanoemulgel

Nanoemulsi adalah dispersi koloid yang terdiri dari fase minyak, fase air, surfaktan dan cosurfaktan pada rasio yang sesuai. Tidak seperti emulsi kasar yang dikronisasi dengan energi eksternal. Nanoemulsi didasarkan pada tegangan antar muka yang rendah. Ini dicapai dengan menambahkan kosurfaktan, yang mengarah pada pembentukan spontan nanoemulsi yang stabil secara termodinamik (Devarajan dan Ravichandran, 2011). NEs adalah sistem yang tidak seimbang, baik emulsi minyak-dalam-air (O/W) atau air-dalam-minyak (W/O) yang berukuran nano dan memiliki diameter tetesan sekitar 50 hingga 1000 nm (Yukuyama et al., 2016). Biasanya, ukuran tetesan rata-rata adalah antara 100 dan 500 nm (Shah, Bhalodia and Shelat, 2010).

Untuk mempertimbangkan NEs sebagai sistem isotropik yang stabil secara termodinamik, dua cairan yang tidak bercampur digabungkan dan fase tunggal dibentuk dengan bantuan zat pengemulsi seperti surfaktan dan cosurfaktan serta input energi baik secara mekanis atau fisikokimia. Ukuran dan bentuk partikel yang terdispersi dalam fase kontinu adalah yang membedakan emulsi (1–20 μm) dan ukuran NE (10–200 nm) (Devarajan and Ravichandran, 2011). Nanoemulsi menjadi alternatif yang menjanjikan untuk meningkatkan penetrasi sistem pengiriman obat dan menargetkan obat-obatan yang kurang larut, dengan meningkatkan penyerapannya melalui kulit, waktu retensi obat yang lebih baik di daerah target dan akhirnya menghasilkan lebih sedikit efek samping. Nanoemulsi sebenarnya memecah batas dalam

merancang pengiriman obat yang lebih spesifik dan bertarget. Jadi, ini menjadi pilihan formula yang sangat baik dan telah membuka era baru di bidang terapi obat (Sutradhar dan Amin, 2013).

NE memiliki berbagai keuntungan seperti:

- NE memiliki area permukaan yang jauh lebih tinggi dan energi bebas daripada makro emulsi yang menjadikannya sistem transportasi yang efektif.
- NE tidak menunjukkan masalah creaming yang melekat, flokulasi, dan sedimentasi, yang umumnya terkait dengan makroemulsi.
- NEs dapat diformulasikan dalam berbagai formulasi seperti busa, krim, cairan, dan semprotan.
- NE tidak beracun dan tidak menyebabkan iritasi, karenanya dapat dengan mudah diterapkan untuk kulit dan selaput lendir.
- NE tidak merusak sel manusia dan hewan yang sehat cocok untuk tujuan terapeutik manusia dan hewan (Shah, Bhalodia dan Shelat, 2010).
- Nanoemulsi yang sama dapat membawa obat lipofilik dan hidrofilik.
- Penggunaan Nanoemulsi sebagai sistem pengiriman dapat meningkatkan efektivitas obat, sehingga dosis total dapat dikurangi dan dengan demikian meminimalkan efek samping (Devarajan dan Ravichandran, 2011).

Nanoemulgel juga dikenal sebagai *nanoemulsion hydrogel thickened* (HTN) karena sistem ini menunjukkan peningkatan viskositas dibandingkan dengan sistem nanoemulsi. Formulasi nanoemulsi yang stabil ditingkatkan melalui nanoemulgel, dengan mengurangi tegangan permukaan dan antarmuka yang menyebabkan viskositas fase berair meningkat

Metode pembuatan nanoemulsi secara umum terbagi dua:

1. Proses berenergi tinggi terdiri atas dua langkah: pertama, deformasi dan gangguan tetesan makrometri ke dalam tetesan yang lebih kecil; kedua, adsorpsi surfaktan pada antarmuka (untuk memastikan stabilisasi sterik). Metode energi tinggi dapat dikategorikan ke dalam empat kelompok: (i) pengadukan geser tinggi menggunakan sistem rotor/stator, (ii) ultrasonication, (iii) homogenisasi tekanan tinggi dan, khususnya, (iv) mikrofluidisasi dan emulsifikasi membran.
2. Metode energi rendah meliputi fase spontan dan spontan metode inversi. Metode inversi fase terdiri dari komposisi inversi fase (PIC) di mana generasi nanoemulsi tergantung pada proses pengenceran fase air atau minyak, dan suhu inversi fase (PIT) di mana generasi nanoemulsi tergantung pada perubahan suhu (Yukuyama *et al.*, 2016; Kumar *et al.*, 2019)

E. Monografi Bahan

Komponen Penting Nanoemulgel (Prajapati, 2018):

- a) Fase Minyak: Minyak yang digunakan dalam Nanoemulsi umumnya adalah minyak mineral yang digunakan sebagai pembawa untuk obat-obatan seperti minyak jarak dan berbagai minyak tetap (minyak biji kapas, minyak jagung, minyak arachisoil) Minyak Zaitun, Minyak Kelapa, minyak kayu putih, minyak mawar, minyak cengkeh.
- b) Fase Air: Biasanya air suling digunakan sebagai fase air untuk pembuatan Nanomulsi dan hidrogel.
- c) Surfaktan dan Ko-Surfaktan: urfaktan digunakan baik untuk memberi emulsifikasi pada saat formulasi dan mengontrol stabilitas hari ke hari selama masa simpan Nanoemulsi yang disiapkan. Pemilihan umum surfaktan tergantung pada jenis emulsi. (O/W atau W/O) Misalnya Span 80 (Sorbitanmonooleate), Acrysol K 140, Polyethylene-glycol-40-stearate, Acrysol, Labrasol, Stearic acid, PlurolOleique, Tween 80 (Polyoxyethylene-sorbitan-monooleate), Labrafil, Sodium stearate, Dimana agen seperti Transcutol, Captex, Cammul, Migyol. Dapat digunakan sebagai ko-surfaktan atau ko-solven.
- d) Agen Pembentuk Gel: Polimer penting untuk memberi struktur jaringan untuk pembuatan gel dikenal sebagai agen pembentuk gel seperti Natural-Agar, Tragakan, Guar gum, Xanthan Gum, Semi-sintetis dan Sintetis Carbopol, Poloxamer, HPMC (turunan selulosa).

e) Peningkat Permeasi: berinteraksi dengan unsur kulit yang berbeda untuk menghasilkan peningkatan permeabilitas sementara yang dapat kembali.

Enhancer dapat bertindak dengan satu atau lebih mekanisme seperti,

- i. Mengganggu struktur stratum korneum (SC) yang sangat kompak.
- ii. Memperbaiki partisi obat atau pelarut atau co-enhancer ke dalam SC.
- iii. Protein antar sel yang berinteraksi.

Menyebabkan perubahan konformasi pada protein atau pembengkakan pelarut adalah kunci untuk jalur kutub bolak-balik. Beberapa penguat meningkatkan fluiditas protein di SC, di mana beberapa bekerja di kedua jalur dengan mengganggu jalur multilaminasi. *Enhancer* dapat meningkatkan difusi obat melalui protein kulit. Jenis penambah memiliki dampak yang signifikan pada desain produk seperti minyak kayu putih, asam linoleat, lesitin, asam oleat, minyak chenopodium, isopropil miristat, urea (Prajapati, 2018).

f) Agen pembentuk gel (Gelling agent)

Agen pembentuk gel digunakan untuk meningkatkan ketebalan formulasi. Karbapol 934, karbapol 940, hidroksil propil metil selulosa (HPMC), HPMC-2910 banyak digunakan untuk tujuan ini.

g) Pengawet

Digunakan untuk meningkatkan ketahanan produk dengan melindungi formulasi dari mikroba. Contoh Methyl paraben, propyl paraben,

benzalkonium chloride, benzoic acid, dll adalah pengawet yang umum digunakan.

h) Antioksidan

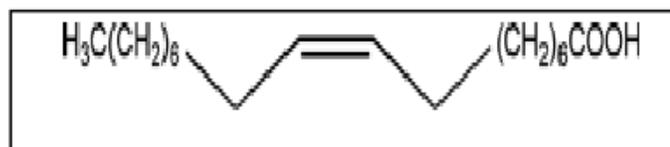
Berfungsi melindungi komponen formulasi dari degradasi oleh oksidasi. Butylated hydroxyl toluene, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyl anisole sangat berguna sebagai antioksidan.

i) Humektan

Humektan digunakan untuk menghentikan hilangnya kelembaban. Contoh Gliserin dan propylene glycol (Sengupta dan Chatterjee, 2017)

Uraian Bahan:

1. Asam oleat



Gambar 2. Rumus struktur asam oleat (Rowe, 2009)

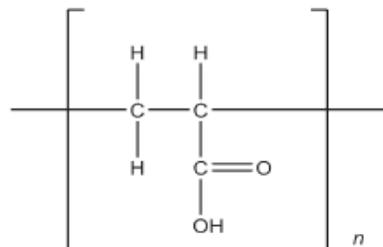
Pemerian asam oleat minyak berwarna kuning hingga kecoklatan dengan bau dan rasa khas lemak. Tidak larut dalam air, larut dalam etanol, dengan berat molekul 282,47.

Pada asam lemak, peningkatan penetrasi percutan meningkat dengan semakin panjangnya rantai asam lemak. Asam oleat dapat meningkatkan penetrasi senyawa- senyawa yang bersifat hidrofilik atau

lipofilik. Mekanisme kerja asam oleat selain sebagai bahan pengemulsi, dapat bekerja sebagai peningkat penetrasi percutan dengan mengganggu struktur lipid bilayer stratum korneum secara reversibel dengan berikatan pada gugus polar lipid bilayer sehingga memungkinkan penetrasi obat melalui stratum korneum.

2. Carbopol 940

Karbomer atau carbopol adalah polimer berbentuk serbuk, bersifat asam, higroskopik dan berbau spesifik. Merupakan polimer berbobot molekul besar dari asam akrilat yang dipaut silang dengan alyl sukrosa atau alyl eter dari pentaetriol.

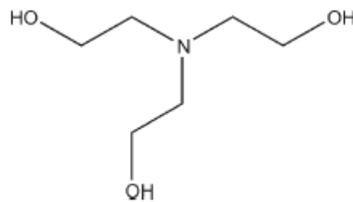


Gambar 3. Rumus struktur carbopol (Rowe, 2009)

Carbopol merupakan bahan pembentuk gel yang sempurna. Dapat membentuk gel dengan baik dan juga penambah viskositas (Rowe, 2006). Carbopol-934 dan carbopol-940 digunakan sebagai *gelling agents* dalam emulgel pada konsentrasi 1% Carbopol digunakan dalam formulasi sediaan farmasi dan kosmetik sebagai pengemulsi, pensuspensi, peningkat viskositas dalam sediaan krim, gel, salep, untuk penggunaan optalmik, rektal dan topikal. Penggunaannya relatif

aman karena tidak toksik dan tidak mengiritasi serta tidak mengakibatkan reaksi hipersensitifitas pada penggunaan topikal. Memiliki pH = 2,7-3,5 pada dispersi air dengan konsentrasi 0,5% b/v dan pH = 2,5-3,0 pada dispersi air dengan konsentrasi 1% b/v (Rowe, 2009).

3. Trietanolamin



Gambar 4. Rumus struktur trietanolamin (Rowe, 2009).

Triethanolamin adalah cairan kental, berwarna bening hingga kuning pucat, memiliki bau lebah mirip amoniak, dan bersifat higroskopis. Kelarutan triethanolamine adalah mudah larut dalam air, ethanol 95% P, dan dalam kloroform (Rowe, 2009). Dalam formulasi, TEA biasa digunakan sebagai buffer, pelarut, penetral dan humektan sehingga sering digunakan dalam preparasi farmasetik topikal. Walaupun tidak toksik, tetapi hipersensitif atau dapat mengiritasi kulit ketika digunakan dalam formulasi, maka penggunaannya harus sesuai dengan rentang aman pada manusia Trietanolamin secara luas digunakan dalam formulasi sediaan topikal terutama pada emulsi sebagai agen alkali dengan konsentrasi 2-4% dan dapat juga sebagai

pengemulsi. Agen penetral seperti TEA akan mengionisasi carbomer, menghasilkan muatan negatif sepanjang struktur backbone polimer sehingga menghasilkan adanya tolakan elektrostatis. Akibat adanya tolakan elektrostatis tersebut terbentuklah struktur tiga dimensi diperpanjang yang membentuk adanya massa gel yang padat. Banyaknya carbomer yang digunakan menentukan viskositas sediaan gel yang akan dibuat, semakin banyak carbomer yang ditambahkan maka viskositas akan semakin meningkat, sedangkan penurunan jumlah carbomer akan menurunkan viskositas (Tsabitah AF, Zulkarnain, AK, 2020)

4. Virgin Coconut Oil

Virgin Coconut Oil atau VCO merupakan minyak yang dihasilkan dari buah kelapa segar. VCO mengandung banyak asam lemak rantai menengah (*Medium Chain Fatty Acid*). Kandungan asam lemak rantai menengah yang paling banyak terkandung dalam VCO adalah asam laurat. VCO dapat bermanfaat dalam pengobatan berbagai jenis penyakit berbahaya, karena di dalam coconut oil terdapat kandungan senyawa penting yaitu *Medium Chain Triglycerides* (MCT) yang berperan sebagai zat aktif penyerang penyakit. MCT sangat stabil pada suhu yang sangat rendah dan tinggi. MCT tidak mengalami polimerisasi atau penghitaman (perubahan warna) akibat penambahan panas.

Sebaliknya, sebagian besar minyak nabati apabila dipanaskan pada suhu tinggi, akan menjadi kental. Sedangkan MCT masih berwujud cairan jernih dan tidak mengental meskipun pada suhu yang sangat rendah, yaitu 0°C. VCO juga mengandung Medium Chain Fatty Acid (MCFA) dimana MCFA ini dapat merangsang pembentukan kolesterol baik di dalam tubuh, sehingga VCO dapat bermanfaat mengurangi penumpukan kolesterol di dalam darah yang dapat menyebabkan obesitas dan penyakit jantung (Timoti, 2005).

5. Tween 80

Polioksietilen sorbitan monooleat atau Tween 80 termasuk kedalam golongan surfaktan nonionik hidrofilik, berupa cairan kuning, bau khas, memberikan sensasi hangat pada kulit, dan rasanya pahit. Dapat bercampur dengan air, alkohol, kloroform, eter, etil asetat, dan metil alkohol. Memiliki bobot molekul 1310, dan HLB 15. Digunakan secara luas sebagai emulsifying agent dalam pembuatan emulsi minyak dalam air. Digunakan juga sebagai solubiling agent minyak esensial dan vitamin larut minyak, tidak bersifat toksik dan tidak menimbulkan iritasi. Struktur Tween 80 sangat berpengaruh terhadap peningkatan penetrasi sediaan. Struktur Tween 80 sangat berpengaruh terhadap peningkatan penetrasi sediaan. Tween 80 memiliki etilen oksida dan rantai hidrokarbon panjang. Struktur tersebut memberikan

karakteristik lipofilik dan hidrofilik, sehingga memungkinkan partisi antara senyawa lipofilik dan protein hidrofilik. Tween 80 berinteraksi dengan gugus polar pada lipid dan memodifikasi ikatan hidrogen serta ikatan ionik. Selain itu, dapat pula memengaruhi struktur protein yakni keratin. Target enhancer merupakan struktur fibril keratin yang menyebabkan area menjadi lebih hidofil. Dengan volume yang cukup, dapat dihasilkan kemampuan pelarutan dari lapisan hidofil sehingga dapat mengubah koefisien partisi dari kulit (Rowe, 2009). Surfaktan polisorbat memiliki stabilitas dan non-toksitas yang tinggi sehingga memungkinkannya digunakan sebagai deterjen dan pengemulsi dalam sejumlah aplikasi domestik, ilmiah dan farmakologis (Bogdanov S, Bankova V, 2016)

6. Propilenglikol

Cairan tidak berwarna, jernih, tidak berbau, dapat bercampur dengan etanol, gliserin dan air, memiliki bobot molekul 76,09. Berfungsi sebagai pengawet antimikroba, disinfektan, pelarut, kosolven. Dapat digunakan sebagai humektan untuk menjaga agar sediaan tidak kehilangan kandungan airnya secara drastis dan juga sebagai kosolven (Rowe, 2009).

7. Etanol

Pemerian dari etanol cairan tidak berwarna, jernih, mudah menguap, sedikit berbau dan menimbulkan rasa panas, dengan bobot

molekul 46,07. Etanol banyak digunakan dalam formulasi sediaan farmasi sebagai kosolven. Di sisi lain etanol dapat meningkatkan penetrasi obat menembus stratum korneum. Mekanisme kerjanya mengubah sifat kelarutan stratum korneum hingga koefisien partisi obat ke dalam jaringan meningkat. Selain itu etanol meningkatkan aktivitas termodinamik obat karena etanol cepat menembus melewati stratum korneum dan memiliki sifat cepat menguap sehingga membuat obat dalam sediaan mencapai kondisi jenuh dan memberikan daya dorong permeasi yang kuat. Ketika digunakan dalam konsentrasi tinggi dan dalam jangka waktu yang panjang, etanol mengubah struktur lipid bilayer stratum korneum dengan mengekstraksi lipid (Rowe, 2009).

8. Nipagin

Pemerian kristal tidak berwarna atau serbuk kristalin putih, memberikan rasa panas dan bau tidak spesifik. Mudah larut dalam etanol, eter, gliserin, dan propilenglikol. Sukar larut dalam air, agak sukar larut dalam air pada suhu $>50^{\circ}\text{C}$ dan praktis tidak larut dalam minyak mineral. Memiliki bobot molekul 152,15. Berfungsi sebagai pengawet efektif pada pH 4-8. Paraben efektif pada rentang pH yang luas dan memiliki spektrum aktivitas antimikroba yang luas, meskipun paraben paling efektif melawan ragi dan jamur. Aktivitas antimikroba meningkat seiring dengan bertambahnya panjang rantai gugus alkil, tetapi kelarutan dalam air menurun. Oleh karena itu campuran paraben

sering digunakan untuk memberikan pengawetan yang efektif. Efektifitas pengawet juga ditingkatkan dengan penambahan propilen glikol (2–5%), atau dengan menggunakan paraben dalam kombinasi dengan agen antimikroba lainnya. Methylparaben (0,18%) bersama dengan propylparaben (0,02%) telah digunakan untuk pengawetan berbagai farmasi parenteral formulasi (Rowe, 2009).

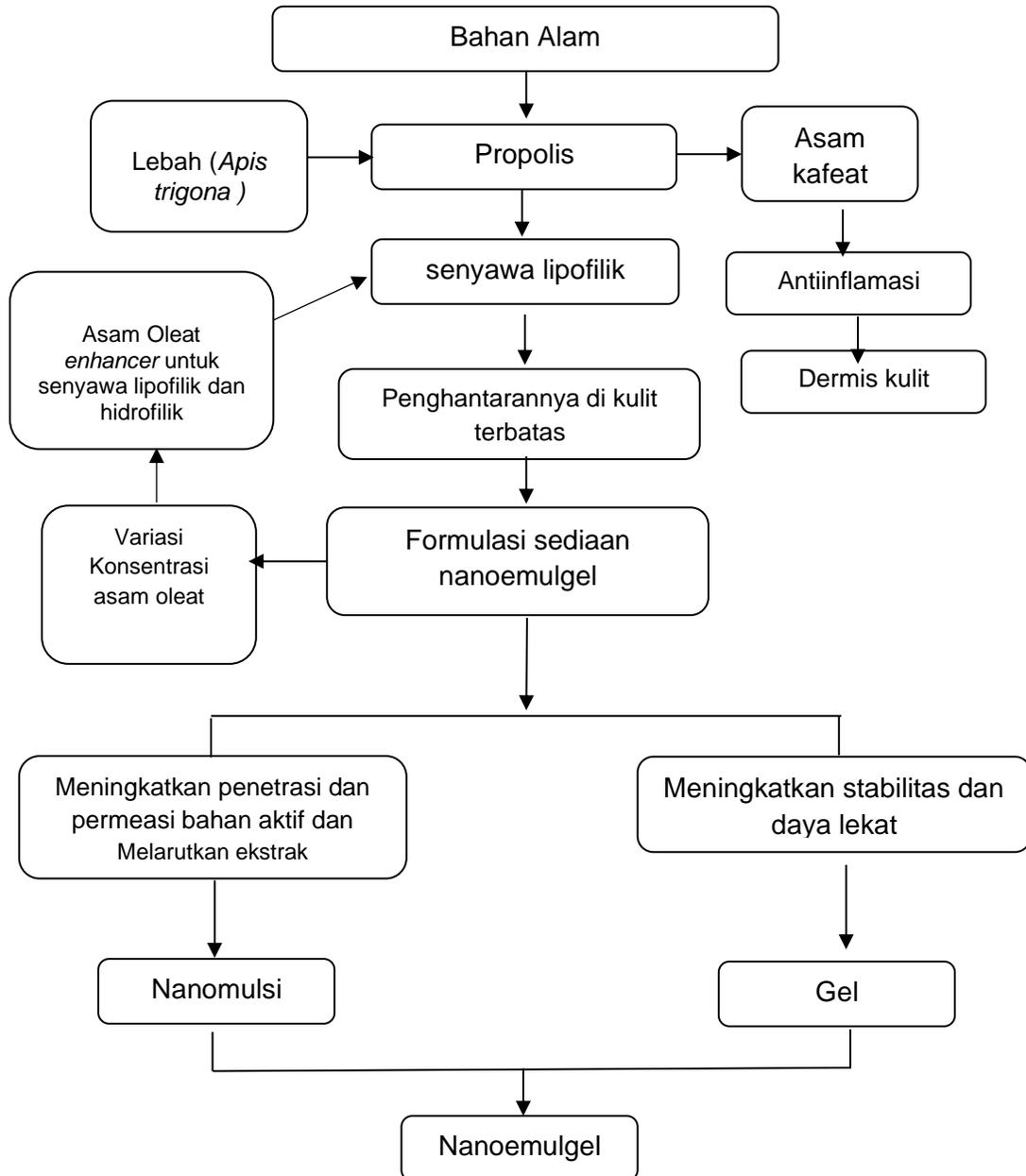
9. Nipasol

Serbuk hablur berwarna putih, tidak berbau atau sedikit berbau, dan tidak berasa tetapi memberikan rasa kebal pada lidah. Mudah larut dalam etanol (95%) P, dalam aseton P, Propilenglikol dan dalam eter P, sangat sukar larut dalam air. Memiliki Bobot molekul 180,20 berfungsi sebagai pengawet, aktif melawan ragi dan jamur dibandingkan bakteri. Propylparaben telah digunakan dengan methylparaben dalam sediaan parenteral, dan digunakan dalam kombinasi dengan paraben lain dalam formulasi topikal dan oral. Aktivitas juga telah dilaporkan ditingkatkan dengan penambahan eksipien lain (Rowe, 2009).

10. BHT

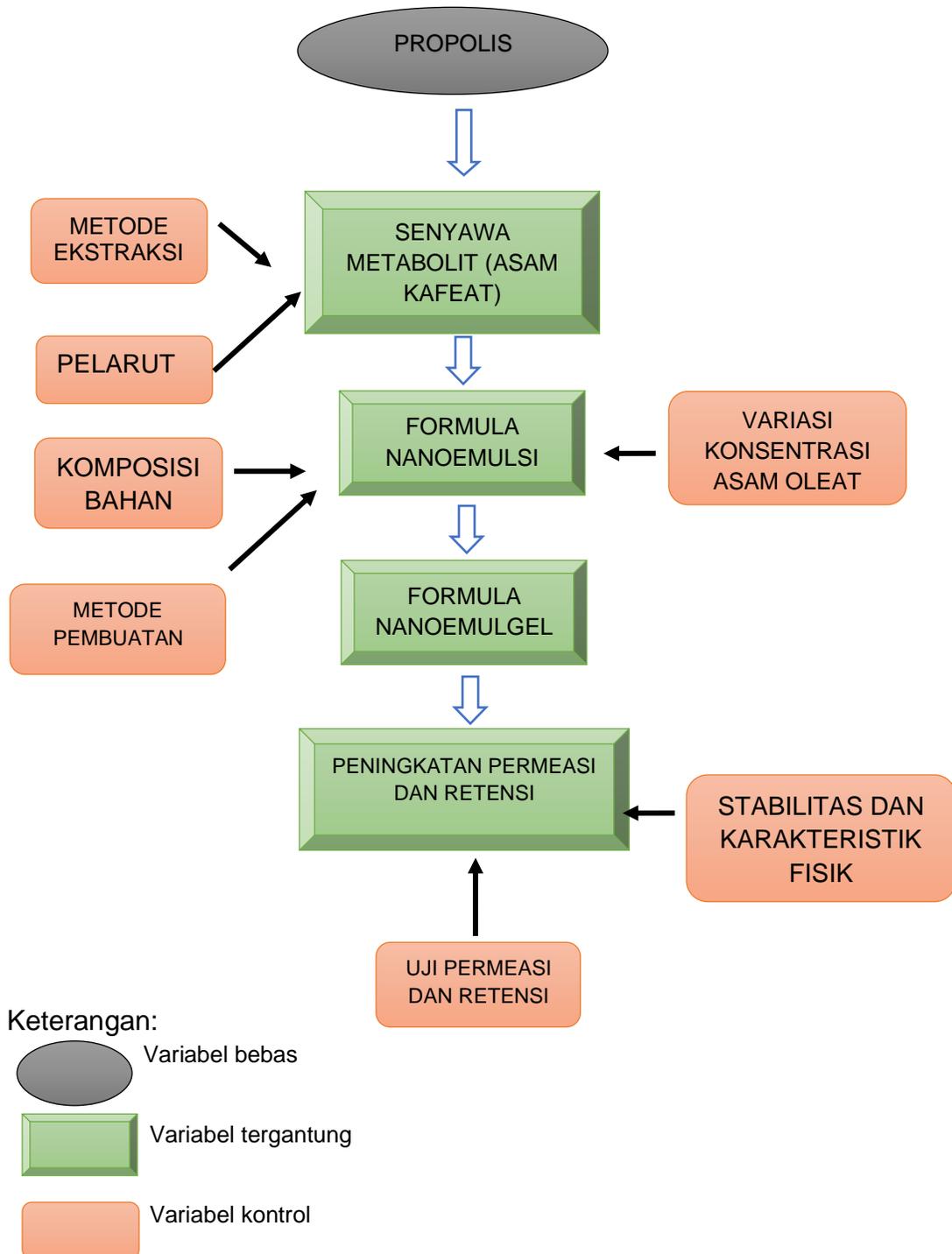
Serbuk kristal putih atau hampir kuning. Mudah larut dalam aseton, benzen, metanol dan parafin cair, praktis tidak larut dalam air, gliserin, propilenglikol. Memiliki bobot molekul 220.35. Berfungsi sebagai antioksidan, untuk memperlambat atau mencegah oksidasi dari fase lemak dan minyak (Rowe, 2009).

F. Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka teori penelitian

G. Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka konsep penelitian