

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

Murauer, Adel dan Markus Ganzera 2018 melakukan penelitian bahwa kina memiliki empat alkaloid yang berupa kuinin, kuinidin, sinkonin dan sinkonidin memiliki struktur kimia yang mirip dimana keempat alkaloid tersebut memiliki gugus kuinolin yang terikat pada cincin kuinolidin melalui alkohol sekunder. Keempat alkaloid tersebut memberikan efek yang sinergis.

Tanaka *et al* 1980 telah melakukan penelitian terkait pertumbuhan rambut pada mencit jantan. Penelitian tersebut membuktikan bahwa ekstrak kina memiliki efek pertumbuhan rambut pada mencit jantan. Perbedaan pada penelitian ini yaitu akan dilakukan pembuatan formulasi sediaan *creambath* yang dapat digunakan oleh masyarakat yang memiliki uji fisik sesuai Farmakope Indonesia.

2.2 Landasan Teori

2.2.1 Tanaman Kina

Tanaman kina memiliki tinggi antara 4-15 m, cabang terbentuk segi empat, berbulu halus atau lokos. Daun elip sampai lanset, bagian pangkal dan ujung daun lancip, berwarna ungu terang, tangkai daun lancip, berwarna ungu terang, tangkai daun tidak berbulu, panjang tangkai 3-6 mm. Mahkota bunga berwarna kuning agak putih, bentuk melengkung panjang 8-12 mm (Wasis and Sandra, 2020).

Divisi : Spermatophyta

Kelas : Dicotyledonae

Ordo : Rubiales

Famili : Rubiaceae

Genus : Cinchona

Spesies : *Cinchona succirubra* Pavon Et Klot (Wasis and Sandra, 2020).

Kulit batang kina berkhasiat sebagai anti malaria, antipiretik, antiperiodik, obat sakit perut, tonic, astringent, anti aging, anti inflamasi (Wasis and Sandra, 2020).

2.2.2 Senyawa Aktif pada Tanaman Kina

Alkaloid adalah suatu golongan senyawa organik yang terbanyak ditemukan di alam. Hampir semua senyawa alkaloid berasal dari tumbuh-tumbuhan dan tersebar luas dalam berbagai jenis tumbuhan. Semua alkaloid mengandung paling sedikit satu atom nitrogen yang biasanya bersifat basa dan dalam sebagian besar atom nitrogen ini merupakan bagian dari cincin heterosiklik. Senyawa kimia bioaktif yang terdapat pada tanaman kina yaitu kuinin sebagai antimalaria.

Senyawa kuinin merupakan komponen utama metabolit sekunder pada tanaman kina. Selain itu, juga terdiri dari kuinidin, sinkonin, dan sinkonidin yang berasal dari 16% dari masa kulit batang kina. Selain senyawa alkaloid, kulit batang kina juga mengandung asam kuinovik, asam kuinik, asam fenolik, flavonoid, pitosterol. Kina memiliki kegunaan sebagai media pemisah untuk mendapatkan enansiomer senyawa kiral melalui pembentukan garam diastereoisomer, kemudian bahan baku sintesis senyawa obat kiral melalui pendekatan sumber kiral. Spektrum biokativitas alkaloid kina yaitu:

2.2.2.1 Kuinin

Kuinin merupakan senyawa aktif yang terkandung dalam batang kina dengan prosentase yang cukup besar, memiliki rumus molekul ($C_{20}H_{24}N_2O_2$). Kuinin digunakan sebagai obat anti malaria, terutama untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh malaria *Plasmodium falciparum*. Kuinin bertindak sebagai skizontisida darah meskipun juga memiliki aktivitas *gametocytocidal* terhadap *P.vivax* dan *P. Malariae*.

Mekanisme aksi senyawa kuinin antara lain : pengurangan asupan oksigen dan metabolisme karbohidrat, gangguan replikasi DNA dan transkripsi melalui interkalasi DNA, pengurangan rangsangan serat otot melalui perubahan distribusi kalsium, penghambatan P-glikoprotein yang diekskresikan berlebihan pada tumor yang resistan terhadap beberapa obat dan dapat meningkatkan efikasi beberapa agen antineoplastik

2.2.2.2 Kuinidin

Kuinidin adalah isomer optik dari kuinin, diekstraksi dari kulit batang kina dan digunakan pula dalam pengobatan malaria. Mekanisme aksi dari kuinidin ini dapat memperpanjang potensi aksi seluler, dan menurunkan otomatisitas. Kuinidin juga menunjukkan beberapa sifat antipiretik dan oksitosik.

2.2.3.3 Sinkonin

Sinkonin merupakan senyawa aktif yang cukup banyak setelah kuinin, memiliki rumus molekul ($C_{19}H_{22}N_2O$). Sinkonin digunakan juga sebagai anti malaria, memiliki toksisitas lebih rendah daripada kuinin dan memiliki aktivitas antimalaria yang lebih tinggi. Sinkonin juga berfungsi sebagai penghambat *anthracycline* yang paling kuat resistensinya secara *in vitro*, dan aktivitasnya sedikit diubah oleh protein serum. Telah dilaporkan bahwa serum dari tikus yang diobati dengan sinkonin menghasilkan penyerapan *doxorubicyn* yang lebih besar dalam sel kanker daripada serum dari tikus yang diberi kuinin. Sinkonin lebih efektif daripada kuinin dalam menghambat tumor.

2.2.3.4 Sinkonidin

Senyawa sinkonidin ini banyak digunakan untuk mengarahkan kiralitas dalam sintesis asimetri reaksi kimia organik. Sinkonidin merupakan stereoisomer pseudo-enansiomer dari struktur senyawa sinkonin. Kemudian sinkonidin, sinkonin, kuinin dan kuinidin adalah alkaloid yang serupa. Perbedaannya hanya sinkonidin dan sinkonin yang memiliki -H sementara kuinin dan kuinidin memiliki -OCH₃ diposisi yang sama pada struktur aromatik kuinolin (Ernawati *et al*, 2018)

2.2.3 Krim

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai (Yumas, 2016). Krim mengandung air tidak kurang dari 60% dan dimaksudkan untuk pemakaian luar tubuh.

Krim merupakan sistem emulsi sediaan semi padat dengan penampilan tidak jernih. Konsistensi dan sifatnya tergantung pada tipe

emulsinya, apakah tipe air dalam minyak atau minyak dalam air. Pengemulsi sediaan krim dapat berupa surfaktan anionik, kationik dan non ionik. Untuk krim tipe air dalam minyak biasanya digunakan span, adaps lanae, kolesterol, cera dan untuk krim tipe minyak dalam air yang biasa digunakan trietanolamin, natrium stearat, kaliaum stearat, amonium stearat. Untuk penstabil krim ditambahkan zat antioksidan dan zat pengawet. Zat pengawet yang sering digunakan adalah nipagin 0, 12-0, 18% dan nipasol 0, 02-0, 05% (Anief, 2010).

Menurut Widodo (2013) untuk syarat sediaan krim sebagai berikut:

1. Stabil.

Krim harus stabil pada suhu kamar serta kelembababan.

2. Lunak.

Krim harus dalam keadaan halus, lunak serta homogen.

3. Mudah dipakai

Umumnya krim tipe emulsi mudah dipakai dan dicuci.

4. Terdistribusi secara merata.

Zat aktif harus terdistribusi merata melalui dasar krim. Menurut Fithria (2015) tipe krim dibagi menjadi dua:

1. Tipe A/M, yakni air terdispersi dalam minyak. Contohnya *cold cream*.

Cold cream adalah sediaan kosmetik yang digunakan untuk memberi rasa dingin dan nyaman pada kulit. Umumnya krim tidak berpenetrasi kelapisan mkulit yang lebih dalam sehingga mempunyai resiko efek samping yang rendah dari berbagai zat yang ada didalam sediaan.

2. Tipe M/A, yakni minyak terdispersi dalam air. Contohnya, *vanishing cream*.

Vanishing cream adalah sediaan kosmetik yang digunakan untuk membersihkan, melembabkan dan sebagai alas bedak. *Vanishing cream* sebagai pelembab (*moisturizing*) akan meninggalkan lapisan berminyak/film. Umumnya krim mudah menyebar rata dan arena krim merupakan emulsi minyak dalam air, maka akan mudah dibersihkan daripada salep dan tidak menempel dikulit.

Untuk stabilitas sediaan krim yaitu sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan

dan penggunaannya. Penyimpanan krim dalam waktu yang lama akan mengakibatkan kerusakan krim atau stabilitas krim berkurang.

Macam-macam kerusakan krim adalah (Anief, 2010):

1. Flokulasi dan *creaming*

Creaming merupakan terpisahnya emulsi menjadi beberapa lapis cairan, dimana masing-masing lapis mengandung fase dispersi yang berbeda. *Creaming* bersifat *reversible* artinya bila dikocok perlahan-lahan akan homogen kembali.

2. Koalesen dan pecahnya emulsi (*cracking* atau *breaking*)

Cracking yaitu pecahnya emulsi karena film yang meliputi partikel sudah rusak dan butir-butir minyaknya akan berkoalesen. *Cracking* bersifat tidak dapat kembali, pengocokan sederhana akan gagal untuk mengemulsi kembali butir-butir tetesan dalam bentuk emulsi yang stabil.

3. *Inverse*

Inverse adalah peristiwa berubahnya tipe emulsi M/A ke tipe A/M atau sebaliknya.

2.2.4 Komponen Sediaan Krim

2.2.4.1 Asam Stearat

Asam stearat mempunyai rumus molekul $C_{18}H_{36}O_2$. Berbentuk kristal padat atau serbuk, berwarna putih atau sedikit kuning, keras, berbau lemah, dan rasanya memberi kesan lemak. Asam stearat praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam benzene, karbon tetraklorida, kloroform dan eter, larut dalam etanol (95%), heksan dan propil glikol. Titik lebur $\geq 54^\circ C$ (Rowe *et al*, 2017).

Pada sediaan topikal, asam stearat digunakan sebagai bahan emulgator. Penampilan dan kekenyalan krim ditentukan dari jumlah bahan alkalis yang digunakan. Konsentrasi yang biasa digunakan sebagai bahan pengemulsi dalam sediaan krim yaitu 1- 20% (Rowe *et al*, 2017).

2.2.4.2 Metil Paraben

Metil paraben disebut juga nipagin, dengan rumus molekul $C_8H_8O_3$. Digunakan secara luas sebagai pengawet dalam kosmetik, produk makanan dan formulasi lainnya. Dapat digunakan tunggal atau kombinasi

dengan senyawa paraben lainnya atau dengan zat antimikroba lainnya (Rowe *et al*, 2017).

Metil paraben berupa kristal berwarna atau serbuk kristal putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau dan memiliki rasa seperti terbakar. Memiliki titik lebur 125-128 °C. praktis tidak larut dalam minyak dalam mineral, larut dalam etanol, eter dan propilen glikol, agak sukar larut dalam gliserin, sukar larut dalam minyak kacang dan air. Konsentrasi yang digunakan dalam sediaan topikal sebagai antimikroba 0, 02-0, 3% (Rowe *et al*, 2017).



Gambar 2.1 Struktur Kimia Metil Paraben

Sumber: (Rowe, 2017)

2.4.4.3 Propil Paraben

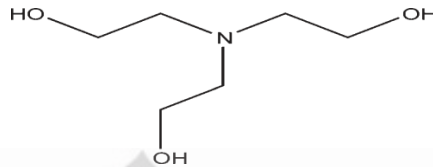
Propil paraben disebut juga nipasol, dengan rumus molekul $C_{10}H_{12}O_3$. Digunakan secara luas sebagai antimikroba dalam kosmetik, produk makanan dan formulasi farmasetik lainnya. Penggunaannya dapat tunggal atau dikombinasikan dengan ester paraben lainnya dengan zat antimikroba lainnya (Rowe *et al*, 2017).

Propil paraben berbentuk kristal, berwarna putih, tidak berbau dan serbuk yang tidak berasa. Propil paraben mudah larut dalam aseton dan eter, larut dalam etanol dan propilen glikol, agak sukar larut dalam minyak kacang, sukar larut dalam propilen glikol (50%) dan gliserin, sangat sukar larut dalam minyak mineral dan air. Konsentrasi yang digunakan dalam sediaan topikal sebagai antimikroba yaitu 0, 01- 0, 6% (Rowe *et al*, 2017).

2.4.4.4. TEA (Trietanolamin)

Rumus molekul $C_{16}H_{15}NO_3$. Berupa cairan kental jernih, tidak berwarna hingga berwarna kuning pucat dan memiliki bau seperti amoniak. Titik didih 335°C, titik leleh 20-21°C dan sangat higroskopis. Trietanolamin dapat bercampur dengan aseton, karbon tetraklorida,

metanol dan air, larut dalam benzene dan agak sukar larut dalam etil eter. Trietanolamin berfungsi sebagai agen pengemulsi dengan konsentrasi 2-4% (Rowe *et al*, 2017).



Gambar 2.2. Struktur Kimia TEA

Sumber: (Rowe, 2017)

2.4.4.5 Vaseline Album

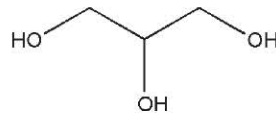
Nama lain vaselin album adalah white petrolatum, white soft paraffin. Vaseline album berwarna putih sampai kuning pucat, transparan, massa lembut; tidak berbau dan tidak berasa. Fungsi vaselin album adalah emolien dan basis salep. Kelarutan praktis tidak larut dalam aseton, etanol (95%) panas atau dingin, gliserin, dan air, larut dalam benzene, karbon disulfida, kloroform, eter, heksan dan minyak lemak mengaup. Pada paparan sinar, kemurnian dari vaselin album mungkin berubah warna dan teroksidasi serta menghasilkan bau yang tidak diinginkan. Oksidasi mungkin dapat dicegah dengan penambahan antioksidan yang cocok seperti BHT, BHA dan tokoferol. Vaseline mungkin disterilisasi dengan pemanasan kering.

Meskipun dapat mempengaruhi sifat fisik dari vaselin album seperti mengembang, berubah warna, bau dan reologi. Vaseline harus disimpan dalam wadah tertutup baik, terlindungi dari cahaya di tempat sejuk dan kering. Vaseline album merupakan material inert dengan sedikit inkompatibilitas (Rowe *et al*, 2017).

2.4.4.6 Gliserin

Gliserin memiliki rumus kimia $C_3H_8O_3$. Gliserin mengandung $C_3H_8O_3$ tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat anhidrat. Gliserin berupa cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna, rasa

manis, hanya berbau khas lemah (tajam atau tidak enak) dan higroskopik: larutan netral terhadap lakmus. Memiliki kelarutan yaitu dapat bercampur dengan air dan dengan etanol, tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap (Depkes RI, 2020)



Gambar 2.3. Struktur Kimia Gliserin

Sumber: (Rowe, 2017)

2.2.4.7 Paraffin Cair (Minyak Mineral)

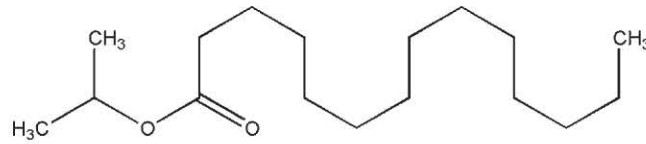
Nama lain paraffin cair diantaranya liquid petrolatum, paraffin oil, white mineral oil, dan lain-lain. Paraffin cair transparan, tidak berwarna, cairan berminyak yang kental, tanpa fluoresensi pada cahaya. Praktis tidak berasa dan tidak berbau ketika dingin, dan berbau minyak ketika ketika dipanaskan. Paraffin cair praktis tidak larut dalam etanol (95%), gliserin, dan air; larut dalam aseton, benzene, kloroform, karbon disulfida, eter dan petrolatum eter. Bercampur dengan minyak volatil dan fixed oils, kecuali dengan castor oil (Rowe *et al*, 2017).

Dalam sediaan topikal, paraffin cair sebagai emolien pada sediaan emulsi (1-32%), lotions (1-20%), salep (0, 1-95%). Paraffin cair akan teroksidasi bila terkena panas dan cahaya. Untuk menghambat oksidasi, dapat ditambahkan stabilizer atau antioksidan seperti butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, dan alpha tocopherol. Paraffin cair ini harus disimpan dalam wadah kedap udara, terlindung dari cahaya, di tempat sejuk dan kering. Inkompatibel dengan oksidator (Rowe *et al*, 2017).

2.2.4.8 Isopropil Miristat

Isopropil miristat merupakan basis lemak dengan sifat emolien yang mudah diabsorpsi kulit. Isopropil miristat adalah cairan jernih tidak berwarna dan praktis tidak berbau. Senyawa ini larut dalam aseton, kloroform, etanol, etil asetat, hidrokarbon, toluen; praktis tidak larut dalam

gliserin, glikol, dan air. Kegunaan isopropil miristat adalah sebagai enhancer. Konsentrasi yang umum digunakan dalam krim adalah 1-10% (Rowe et al, 2017)

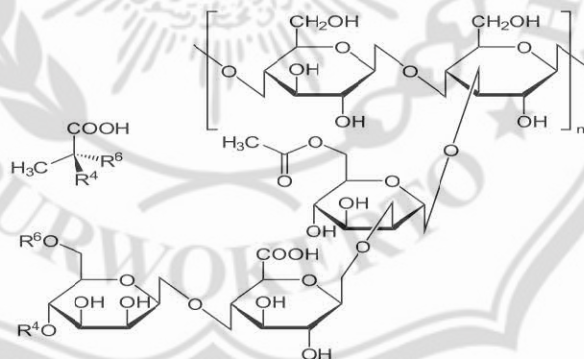


Gambar 2.4. Struktur Isopropil Miristat

Sumber: (Rowe, 2017)

2.2.4.9 Xanthan Gum

Xanthan gum merupakan suatu gum yang dihasilkan melalui fermentasi karbohidrat oleh *Xanthomonas campestris*. Xanthan gum dapat dibuat menjadi produk komersial melalui proses fermentasi dari kultur murni bakteri pada kondisi anaerob. Xanthan gum merupakan biopolimer yang memiliki sifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam air dingin dan panas (Gustiani *et al.*, 2017). Xanthan gum digunakan sebagai bahan pensuspensi, penstabil, pengental, dan emulgator.



Gambar 2.5. Struktur Xanthan Gum

Sumber: (Rowe, 2017)

2.2.4.9 Aquadest

Cairan jernih tidak berwarna, tidak berbau, tidak berasa. Aquades merupakan air murni yang diperoleh dengan penyulingan. Peroleh air murni yaitu dengan cara penyulingan, cara penukaran ion, osmosis terbalik atau cara lain yang sesuai. Air murni bebas dari kotoran dan mikroba dibandingkan dengan air biasa. Air murni banyak digunakan dalam

bentuk-bentuk sediaan yang mengandung air, kecuali dimaksudkan untuk pemberian parenteral (Rowe *et al*, 2017).

2.2.5 Stabilitas

Stabilitas didefinisikan kemampuan suatu produk obat atau kosmetik untuk bertahan dalam batas spesifikasi yang diterapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan untuk menjamin identitas, kekuatan, kualitas, kemurnian produk.

Ketidakstabilan fisika dari sediaan ditandai dengan beberapa perubahan yaitu warna, timbul bau, perubahan atau pemisahan fase, pecahnya emulsi, pengendapan suspensi atau caking, perubahan konsistensi, pertumbuhan kristal, terbentuknya gas dan perubahan fisik lainnya. Kestabilan dari suatu emulsi ditandai dengan tidak adanya penggabungan fase dalam, tidak adanya creaming, dan memberikan penampilan, bau, warna, dan sifat-sifat fisik lainnya yang baik.

Ketidakstabilan fisik suatu emulsi atau suspensi dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor yang mempengaruhi ketidakstabilan kimia dari bahan pengemulsi (emulgator), suspending agent, antioksidan, pengawet dan bahan aktif.

Faktor yang mempengaruhi stabilitas obat antara lain (Gokani, H. Rina D, N. Kinjal, 2012)

a. Oksigen

Oksigen merupakan senyawa yang memegang peranan penting dalam reaksi oksidasi. Reaksi oksidasi ini dapat mempengaruhi kestabilan obat karena dapat mendegradasi obat tersebut.

b. Suhu

Suhu yang tinggi dapat mempengaruhi semua reaksi kimia. Kenaikan suhu akan mempercepat reaksi kimia suatu obat. Suhu yang terlalu tinggi akan menyebabkan stabilitas obat menjadi berkurang dan akhirnya menyebabkan penurunan kadar dari obat tersebut.

c. pH

pH dapat mempengaruhi tingkat dekomposisi obat,. Obat biasanya stabil pada pH 4 sampai 8. Dengan adanya penambahan asam ataupun basa dapat menyebabkan penguraian larutan obat menjadi dipercepat dan menyebabkan obat menjadi tidak stabil.

2.2.6 Design Expert

Design Expert merupakan salah satu software yang dapat digunakan untuk mengoptimasi suatu produk atau proses. Dalam *Design Expert* terdapat empat jenis rancangan percobaan yang dapat digunakan dengan tingkat efisiensi tinggi, yaitu *Factorial Design*, *Response Surface Methods (RSM)*, *Mixture Design Techniques* dan *Combine Design*. *Factorial Design* dapat digunakan untuk mengidentifikasi faktor penting yang mempengaruhi suatu produk atau proses. *Response Surface Methods (RSM)* digunakan untuk menetapkan proses yang ideal sehingga tercapai kinerja yang optimal. *Mixture Design Techniques* digunakan untuk mendapatkan suatu formulasi yang optimum. *Combine Design* digunakan untuk optimasi yang menggabungkan antara komponen dengan proses dalam suatu rancangan (Derawati, 2019).

Metode Simplex Lattice Design (SLD) merupakan metode optimasi yang digunakan untuk mengetahui sifat-sifat fisik dari dua campuran atau lebih. Dengan menggunakan metode Simplex Lattice Design (SLD) diharapkan faktor trial dan error dalam mendesain suatu formula dapat diminimalkan dan dapat digunakan untuk memprediksi sifat-sifat campuran pada semua perbandingan.

Persamaan umum yang digunakan untuk Simplex Lattice Design (SLD), yaitu:

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B)$$

Keterangan:

Y= Respon atau hasil penelitian

A= Kadar proporsi komponen A

B= Kadar proporsi komponen B

a, b, ab = Koefisien yang dihitung dari pengamatan penelitian

Faktor merupakan suatu variabel yang mempengaruhi proses optimasi. Run merupakan formula atau banyaknya rancangan percobaan yang dapat dihasilkan berdasarkan pada fungsi kendala (rentang nilai) yang telah ditetapkan. Design expert memiliki ketelitian secara numerik mencapai 0,001. Design expert akan memberikan rekomendasi berdasarkan nilai F dan R2 terbaik dari data respon yang telah diukur dan dimasukkan kedalam rancangan percobaan (Akbar, 2012). *Simplex lattice design* dapat digunakan untuk penentuan formula, mengoptimalkan variabel formulasi, mengetahui jumlah *run* dan menjaga konsentrasi total tetap konstan. Metode ini akan mengoptimasi sesuai data variabel dan data pengukuran respon yang dimasukkan. Keluaran dari tahap optimasi adalah rekomendasi beberapa formula baru yang optimal menurut program. Optimasi dilakukan dengan menentukan batasan (*goal*) kriteria respon yang dikehendaki dengan *range* yang memungkinkan untuk dicapai. Formula yang paling optimal adalah formula dengan nilai *desirability* maksimum. Nilai *desirability* merupakan nilai fungsi untuk tujuan optimasi yang menunjukkan kemampuan program untuk memenuhi keinginan berdasarkan kriteria yang ditetapkan pada produk akhir. Nilai *desirability* yang semakin mendekati nilai 1, 0 menunjukkan kemampuan program untuk menghasilkan produk yang dikehendaki semakin sempurna (Ramadhani *et al.*, 2017).

2.2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.7 Kerangka Konsep

2.2.8 Hipotesis

- a. Formula dengan konsentrasi gliserin dan paraffin cair yang optimum akan memberikan stabilitas fisik yang baik.
- b. Sediaan krim ekstrak etanol kulit batang kina memiliki stabilitas yang baik terhadap pengaruh paparan suhu ekstrem karena uji stabilitas yang digunakan *cycling test*.

