

## Rancangan Pengembangan Sediaan *Nanospraygel in situ* Mengandung Minyak Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & T. Nees) Blume) untuk Pengobatan Kandidiasis Oral

Bella Khofila Apriliyani\*, Aulia Fikri Hidayat

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pegetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

\* bellakhofila@gmail.com, aulia.fikri.h@gmail.com

**Abstract.** Cinnamon bark oil is known to have antifungal activity so it can be used for oral candidiasis treatment. Thick and impenetrable oral mucosa needs to be treated with modification. Development of in situ nanospraygel can increase the effectiveness and reduce the risk of contamination of the preparation. This study tries to investigate the antifungal activity of cinnamon bark oil, determine suitable formula for the cinnamon bark oil nanoemulsion, and determine the type of gelling agent that can be used to develop in situ nanospraygel. The design of in situ nanospraygel formula containing cinnamon bark oil was carried out by Systematic Literature Review. The study was conducted on articles from reputable databases that matched the inclusion and exclusion criteria. The results of study showed that cinnamon bark oil of *Cinnamomum burmannii* has antifungal activity against *Candida albicans* with a minimum inhibitory concentration of 0.039%. Cinnamon bark oil 1% can be formulated into a good nanoemulsion preparation, using Tween 80 as a surfactant with a ratio of oil and surfactant 1:3. The combination of carbopol 934P & gellan gum with a concentration of 0.2% each can be used as an in situ gelling agent to produce cinnamon bark oil Nanospraygel in situ.

**Keywords:** Oral candidiasis, Cinnamon bark oil, Nanoemulsion, *Nanospraygel in situ*.

**Abstrak.** Minyak kulit batang kayu manis memiliki aktivitas anti jamur sehingga dapat digunakan untuk pengobatan kandidiasis oral. Mukosa mulut yang tebal dan sulit ditembus perlu diatasi dengan modifikasi sediaan. Maka dari itu dilakukan pengembangan sediaan nanospraygel in situ untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi resiko kontaminasi sediaan. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji aktivitas antijamur minyak kulit batang kayu manis, mengetahui formulasi yang sesuai untuk nanoemulsi minyak kulit batang kayu manis, serta mengetahui jenis gelling agent yang dapat digunakan untuk mengembangkan nanospraygel in situ. Perancangan formula nanospraygel in situ minyak kulit batang kayu manis dilakukan dengan kajian berbasis Systematic Literature Review. Kajian dilakukan terhadap artikel dari databased bereputasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil kajian menunjukkan minyak kulit batang kayu manis spesies *Cinnamomum burmannii* memiliki aktivitas anti jamur terhadap *Candida albicans* dengan konsentrasi hambat minimum yaitu 0,039%. Minyak kulit batang kayu manis 1% dapat diformulasi menjadi sediaan nanoemulsi yang baik, menggunakan Tween 80 sebagai surfaktan dengan perbandingan minyak dan surfaktan 1:3. Untuk menghasilkan sediaan nanospraygel in situ minyak kulit batang kayu manis dapat digunakan kombinasi carbopol 934P & gellan gum dengan konsentrasi masing-masing yaitu 0,2% sebagai gelling agent in situ

**Kata Kunci:** Kandidiasis oral, Minyak kulit batang kayu manis, Nanoemulsi, *nanospraygel in situ*.

## A. Pendahuluan

Mulut merupakan salah satu bagian tubuh yang banyak mengalami infeksi bakteri atau jamur. Hal ini dapat terjadi karena banyak sekali orang yang kurang memperhatikan kesehatan dan kebersihan dari mulut. Kandidiasis adalah infeksi primer dan sekunder yang disebabkan oleh jamur genus *Candida*. *Candida albicans* merupakan spesies jamur genus *Candida* yang paling sering menginfeksi manusia. Jamur ini menyebabkan 50- 90% kandidiasis pada manusia (Martins *et al.*, 2014). Meskipun begitu sebenarnya *Candida albicans* ini merupakan salah satu flora normal pada tubuh namun jika jumlahnya melebihi batas atau sistem imun sedang menurun maka *Candida albicans* ini dapat menjadi patogen. (Akpan, 2002).

Kondisi kandidiasis oral jika tidak segera ditangani dapat menyebabkan lesi pada bagian mukosa mulut dan komplikasi. Oleh sebab itu perlu dicari bahan obat alternatif berasal dari bahan alam yang efektif sebagai antijamur untuk pengobatan kandidiasis oral. Salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan yang memiliki aktivitas antijamur yaitu minyak kulit batang kayu manis (Priani dkk, 2020). Kandungan utama dari minyak kulit batang kayu manis adalah sinamaldehid (Ravindran, 2004). Sinamaldehid memiliki potensi untuk mengobati kandidiasis oral karena memiliki aktivitas antijamur. Sinamaldehid juga diketahui dapat mempercepat tahap proliferasi pada proses regenerasi sel sehingga dapat membantu menyembuhkan lesi yang disebabkan oleh kandidiasis oral (Yuan *et al.*, 2018).

Mukosa mulut yang tebal dan sulit ditembus akibat terdiri dari beberapa lapis epitel dapat diatasi dengan pembuatan nanoemulsi karena dapat meningkatkan penetrasi zat aktif terhadap mukosa rongga mulut (Mohanraj & Chen, 2006).

Sediaan spray adalah sediaan yang digunakan dengan cara disemprotkan. *Nanospraygel in situ* dipilih karena teknik semprot pada sediaan ini mengurangi kemungkinan kontaminasi, infeksi, dan trauma pada pasien (Jauregui, 2009). Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini yakni bagaimana aktivitas antijamur minyak kulit batang kayu manis terhadap *Candida albicans*, bagaimana formulasi yang sesuai untuk sediaan nanoemulsi minyak kulit batang kayu manis, serta apakah jenis gelling agent yang dapat digunakan untuk mengembangkan sediaan *Nanospraygel in situ* minyak kulit batang kayu manis.

## B. Metode Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan studi literatur dengan metode Systematic Literature Review (SLR). Terdapat tiga bagian sistem pencarian literatur yakni bagian pertama adalah mencari literatur tentang uji aktivitas minyak kulit batang kayu manis terhadap *Candida albicans*, lalu bagian kedua yaitu mencari literatur mengenai formulasi nanoemulsi minyak kulit batang kayu manis dan bagian ketiga adalah mencari literatur mengenai *gelling agent* pada *in situ* gel. Studi literatur ini dilakukan beberapa tahap yaitu pencarian dan pengambilan artikel, pemilihan artikel, ekstraksi dan sintesis data, serta pelaporan.

## C. Hasil dan Pembahasan

### Aktivitas Minyak Kulit Batang Kayu Manis terhadap *Candida albicans*

Hasil studi literatur tentang uji aktivitas minyak kulit batang kayu manis ditampilkan pada tabel 1. Diperoleh tiga artikel penelitian yang menggunakan metode dilusi cair sebagai metode uji aktivitas. Cara yang dilakukan pada metode dilusi cair yaitu dengan membuat pengenceran terhadap sampel uji pada media cair yang ditambahkan dengan mikroba uji (Yusmaniar dkk., 2017). Sedangkan metode difusi dilakukan dengan cara yaitu media yang sudah memadat diinokulasikan mikroorganisme uji lalu ditanamkan sebuah cakram filter yang mengandung sejumlah bahan uji. Selain dengan cakram, dapat dibuat sumuran pada media menggunakan perforator yang kemudian sumuran tersebut diisi oleh sejumlah bahan uji (Jawetz *et al.*, 2008: 170-171).

Kulit batang kayu manis memiliki beberapa aktivitas farmakologi yaitu sebagai

antimikroba, antiinflamasi, analgesik, antidiabetes, antioksidan, antitumor, antitrombosit, dan antijamur (Al-Dhubiab, 2012). Kulit batang kayu manis memiliki kandungan kimia yaitu minyak atsiri eugenol, sinamaldehyd, safrole, kalsium oksalat, terpenoid, tannin, flavonoid, steroid, saponin, (Sari dkk, 2015). Sedangkan minyak kulit batang kayu manis mengandung Sinamaldehyd (72,67%), Copaene (8,94%), Naftalen (7,61%),  $\alpha$ -pinene (2,06%), Benzen propanol (1,5%), Caryophyllene (1,27%), Benzaldehyd (1,22%), Campene (0,68%),  $\beta$ -Pinene (0,54%), Borneol (0,49%) dan 3-Cyclohexen-1ol (0,46%) (Plumeriastuti dkk, 2019).

**Tabel 1.** Aktivitas Minyak Kulit Batang Kayu Manis terhadap *Candida albicans*

No	Metode	Konsentrasi Hambat Minimum	Species	Kadar Sinamaldehyd	Pustaka
1	Dilusi Cair	0,039%	<i>Cinnamomum burmannii</i>	71%	(Veillux & Grenier, 2019)
2	Dilusi Cair	0,008%	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	78%	(Sim <i>et al.</i> , 2019)
3	Dilusi Cair	< 0,003%	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	-	(Tran <i>et al.</i> , 2020)

Dari hasil studi literatur diperoleh nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) dari minyak kulit batang kayu manis spesies *Cinnamomum burmannii* yakni 0,039% (Veilleux & Grenier D, 2019). Sedangkan nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) dari minyak kulit batang kayu manis spesies *Cinnamomum zeylanicum* adalah 0,008% (Sim *et al.*, 2019) & < 0,03% (Tran *et al.*, 2020). Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa aktivitas antijamur minyak kulit batang kayu manis spesies *Cinnamomum zeylanicum* lebih baik dibandingkan spesies *Cinnamomum burmannii*, dilihat dari nilai KHM yang lebih rendah. Hal ini dapat terjadi karena perbedaan kadar sinamaldehyd pada kedua spesies. Sinamaldehyd adalah senyawa utama yang ada pada minyak kulit batang kayu manis. Sinamaldehyd memiliki berbagai aktivitas, salah satunya sebagai antijamur. Mekanisme sinamaldehyd terhadap jamur yaitu menghambat pembentukan dinding sel, mengganggu fungsi membran dan menghambat biosintesis enzim pada jamur (Shreaz *et al.*, 2016).

Spesies kayu manis yang paling banyak hidup di Indonesia adalah *Cinnamomum burmannii* (Inna *et al.*, 2010). Oleh karena itu nilai KHM yang akan menjadi acuan untuk penelitian ini adalah yaitu 0,039%. Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) adalah konsentrasi terendah suatu bahan yang dapat memberikan zona hambat pada mikroorganisme (Wiegand *et al.*, 2008). Nilai KHM nantinya dapat menjadi dasar penentuan konsentrasi minyak kulit batang kayu manis dalam formulasi sediaan *Nanospraygel in situ* karena nilai KHM ini dapat memberikan informasi konsentrasi minimal minyak kulit batang kayu manis yang efektif untuk menghambat pertumbuhan *Candida albicans*.

#### **Rancangan Formula Nanoemulsi Minyak Kulit Batang Kayu Manis**

Pada penelitian ini, minyak kulit batang kayu manis dirancang menjadi sediaan nanoemulsi Hal tersebut terkait dengan efektifitas minyak kulit batang kayu manis sebagai zat aktif dalam mengobati kandidiasis oral. Pembuatan sediaan nanoemulsi dapat meningkatkan penetrasi zat aktif terhadap mukosa rongga mulut yang tebal dan sulit ditembus (Mohanraj & Chen, 2006). Nanoemulsi adalah campuran dari dua cairan (fase air dan fase minyak) tak bercampur yang distabilkan oleh surfaktan dan kosurfaktan dengan ukuran droplet yaitu  $\leq 100$  nm dan indeks polidispersitas < 0,5 (Jadhav, 2020). Metode pembuatan nanoemulsi dapat dibagi menjadi 2 metode yaitu teknik energi tinggi dan teknik energi rendah. Metode yang termasuk pada teknik energi tinggi yaitu menggunakan alat sonikasi, mikrofluidisasi dan homogenizer bertekanan atau berkecepatan tinggi sedangkan yang termasuk energi rendah adalah emulsifikasi spontan dan inversi fasa (Patel, 2013).

Sudah ada beberapa penelitian yang mengembangkan sediaan nanoemulsi mengandung minyak kulit batang kayu manis yang ditampilkan pada **tabel 2**.

**Tabel 2.** Formulasi Nanoemulsi Minyak Kulit Batang Kayu Manis

NO	Konsentrasi Minyak	Surfaktan & Kosurfaktan	Perbandingan Minyak : Surfaktan	Metode Pembuatan	Ukuran Globul (nm)	PDI	Pustaka
1	1%	Tween 80 (3%)	1:3	Ultrasonikasi (5 menit, 43kHz)	65,98	0,26	(Pongsumpun <i>et al.</i> , 2020)
2	6%	Tween 80 (18%)	1:3	Ultrasonikasi (30 menit, 20kHz)	65	0,13	(Ghosh <i>et al.</i> , 2013)
3	6%	Tween 80 (6%)	1:1	Ultrasonikasi (10 menit, 20,5 kHz)	60	0,29	(Chu <i>et al.</i> , 2020)
4	5%	Tween 80 (5%) Tween 85 (20%) Etanol (15%)	1:5	Emulsifikasi Spontan	30,4	0,25	(Valizadeh <i>et al.</i> , 2018)

Berdasarkan pada **tabel 2** diketahui bahwa secara umum formulasi nanoemulsi dapat dilakukan dengan penggunaan surfaktan baik dengan ataupun tanpa penambahan kosurfaktan. Pada artikel 1, 2 dan 3 formulasi nanoemulsi hanya menggunakan surfaktan sebagai penstabil. Hal tersebut dapat dicapai dengan mencari perbandingan optimum antara minyak dengan surfaktan serta pemilihan metode pembuatan (Sail *et al.*, 2018). Pada keempat artikel, surfaktan yang digunakan yakni golongan tween (tween 80 & tween 85). Surfaktan tersebut adalah surfaktan non ionik. Surfaktan non ionik merupakan surfaktan yang gugus alkilnya tidak bermuatan. Surfaktan ini lebih aman digunakan dan kompatibel dengan kulit dan membran mukosa (Lukic *et al.*, 2016; Dembitsky, 2008).

Karakteristik nanoemulsi tidak hanya bergantung pada komposisi formula tetapi juga bergantung pada metode, waktu dan kecepatan pengadukan (Gurpreet & Singh, 2018). Dengan penggunaan teknik energi tinggi akan menghasilkan ukuran globul yang kecil (Yukuyama *et al.*, 2016). Pada artikel 1,2, dan 3 metode pengecilan ukuran globul dilakukan dengan ultrasonikasi. Pada metode ultrasonikasi menggunakan frekuensi suara ultrasonik untuk mengurangi ukuran globul (Patel & Joshi, 2012). Pada artikel formulasi ke 4, menggunakan penstabil surfaktan dan kosurfaktan. Penambahan kosurfaktan akan membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan (Gupta *et al.*, 2010). Dengan adanya penambahan kosurfaktan terdapat kemungkinan pembuatan nanoemulsi dengan metode emulsifikasi spontan. Emulsifikasi spontan adalah salah satu metode teknik energi rendah. Metode ini dapat terjadi bila cairan yang tidak bercampur dalam kondisi non-kesetimbangan bersentuhan (Solans *et al.*, 2016).

Untuk memastikan bahwa nanoemulsi minyak kulit batang kayu manis yang dibuat sudah baik, maka perlu diketahui karakteristik dari nanoemulsi tersebut. Berdasarkan tabel 2 diketahui bahwa semua nanoemulsi memenuhi persyaratan yakni ukuran globul  $\leq 100$  nm dan indeks polidispersitas  $< 0,5$ . Indeks polidispersitas adalah suatu ukuran yang menunjukkan distribusi ukuran globul (Danaei, 2018).

Artikel 1 digunakan sebagai formula rujukan karena pada artikel tersebut menggunakan minyak kulit batang kayu manis dengan konsentrasi 1%. Konsentrasi ini sesuai untuk pengembangan sediaan dalam mengobati kandidiasis oral. Diketahui bahwa penggunaan minyak kulit batang kayu manis pada bagian mulut yang mengalami kandidiasis pada konsentrasi 0,1-1% tidak menimbulkan efek iritasi (Yusran, 2009). Konsentrasi minyak kulit batang kayu manis pada formula juga diprediksi cukup untuk memberikan efek antikandidiasis oral. Formula tersebut diketahui menghasilkan sediaan dengan karakteristik yang baik dilihat dari ukuran globul yaitu 65 nm dengan PDI yaitu 0,26. Sediaan tersebut harus dibuat dengan ultrasonikasi untuk menghasilkan karakteristik sediaan yang baik.

#### **Rancangan Formula *nanospraygel in situ* Minyak Kulit Batang Kayu Manis**

Gel *in situ* adalah sistem penghantaran obat dimana sediaan sebelum diadministrasikan berbentuk larutan dan terjadi perubahan menjadi bentuk gel setelah diadministrasikan kedalam tubuh. (Patil *et al.*, 2014). Sediaan nanoemulsi akan dikembangkan lebih lanjut menjadi sediaan *nanospraygel in situ*. Sediaan *nanospraygel in situ* dipilih karena teknik semprot pada sediaan ini dapat mengurangi kemungkinan kontaminasi, infeksi dan trauma pada pasien sehingga dapat meminimalisir adanya infeksi sekunder yang akan meningkatkan keparahan pada kandidiasis oral. Untuk itu harus dipilih *gelling agent in situ* yang sesuai agar diperoleh sediaan yang baik. Telah dilakukan kajian literatur untuk mencari jenis *gelling agent in situ* yang ditampilkan pada tabel 3.

**Tabel 3.** *Gelling agent* dan uji performa sediaan gel *in situ*

No	Gelling agent	Konsentrasi	Uji Performa	Pustaka
1	Poloxamer 407	15%	Waktu Gelasi: N/A Gelling Capacity: gelasi < 60 detik & gel stabil selama 12 jam	(Dhaval et al, 2020)
2	Carbopol 940 HPMC K4M	0,45% 0,45%	Waktu gelasi: 10 detik Gelling Capacity: N/A	(Karthick et al, 2018)
3	Gellan gum Carbopol 934P	0,2% 0,2%	Waktu gelasi: 4-6 detik Gelling Capacity: N/A	(Gadhve et al, 2021)
4	Gellan gum Carbopol 934P	0,2% 0,2%	Waktu gelasi: 4-9 detik Gelling Capacity: N/A	(Shah et al, 2017)
5	Sodium Alginat HPMC E15	3% 4,5%	Waktu Gelasi: N/A Gelling Capacity: gelasi cepat & gel stabil > 48 jam	(Jain et al, 2019)
6	Carbopol 934P	0,5%	Waktu Gelasi: N/A Gelling Capacity: gelasi cepat & gel stabil	(Singh et al, 2013)
7	Carbopol 934P HPMC K15 M	1,5% 0,2%	Waktu Gelasi: N/A Gelling Capacity: gelasi cepat & gel stabil pada jangka waktu yang lama	(Tripathi et al, 2014)

Berdasarkan **tabel 3** diketahui terdapat beberapa jenis *gelling agent* yang bisa digunakan untuk menghasilkan sediaan gel *in situ* yakni poloxamer 407, carbopol 940, carbopol 934P, HPMC K4M, HPMC E15, HPMC K15M, gellan gum, dan sodium alginat yang digunakan dalam bentuk tunggal atau kombinasi.

Poloxamer adalah kopolimer tri-blok larut air yang terdiri dari dua polietilen oksida (PEO) dan polypropylene oxide (PPO) core dalam konfigurasi ABA (Mohanty *et al.*, 2018). Poloxamer merupakan jenis polimer sensitif suhu (*temperature-sensitive*). Poloxamer 407 ini berbentuk cairan pada suhu ruang lalu mengalami gelasi saat berada pada suhu tubuh (Dumortier *et al.*, 2006).

Carbopol adalah polimer polyacrylic acid (PAA), yang akan berubah menjadi gel dengan viskositas rendah apa bila terjadi perubahan pH dari

4.0 ke 7.4 (Nirmal *et al.*, 2010). Carbopol adalah polimer sensitif pH (*pH-sensitive*). Carbopol dapat berfungsi sebagai *mucoadhesive agent*. Penggunaan carbopol 934P dapat meningkatkan mukoadhesif sediaan pada mukosa rongga mulut (Bera *et al.*, 2015).

Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) adalah polimer gel *in situ* berjenis sensitif suhu dan biokompatibel. HPMC merupakan jenis selulosa yang digunakan sebagai matriks hidrofilik dan dapat digunakan secara oral. Interaksi hidrofobik antar molekul dengan gugus metoksi akan menyebabkan gelasi pada larutan HPMC (Mohanty *et al.*, 2018).

Gellan gum adalah eksoseluler deasetilasi anionik polisakarida yang disekresikan oleh *Pseudomonas elodea* dengan unit berulang tetrasakarida dari satu  $\alpha$ -L-rhamnose, satu asam  $\beta$ -D-glukuronat atau dua asam  $\beta$ -D-glukuronat (Nirmal *et al.*, 2010). Gellan gum termasuk polimer *in situ* gel yang sensitif terhadap ion. Gellan gum membentuk gel dengan adanya kation logam (mono atau divalen). Kation monovalen seperti  $\text{Na}^+$  atau  $\text{K}^+$  dan kation divalen

seperti  $\text{Ca}^{2+}$  atau  $\text{Mg}^{2+}$  akan menginduksi gelasi (Konatham *et al*, 2021).

Sodium alginat adalah polisakarida kopolimer blok linier terdiri dari asam  $\beta$ -D-mannuronat dan residu asam  $\alpha$ -L-glukuronat yang digabungkan dengan ikatan 1,4-glikosidik (Konatham *et al*, 2021). Sodium alginat merupakan jenis polimer *in situ* gel yang sensitif terhadap ion. Proses terjadinya gelasi pada sodium alginat karena bertemu dengan ion divalen dan trivalen. Alginat berubah menjadi gel stabil setelah terpapar kation divalen ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) (Deka *et al*, 2019).

Pada sediaan gel tersebut dilakukan uji performa untuk mengetahui kemampuan sediaan dalam membentuk *in situ* gel. Parameter yang dapat digunakan untuk mengetahui performa sediaan *in situ* gel adalah waktu gelasi dan gelling capacity. Waktu gelasi yaitu lamanya waktu yang dibutuhkan untuk terjadi perubahan dari bentuk cair menjadi gel (Ardebili *et al*, 2019). Waktu gelasi yang baik adalah  $\leq 10$  detik (Kashimita *et al*, 1992). Gelling Capacity merupakan kapasitas dari gel yang ditujukan dengan uji kecepatan pembentukan gel dan ketahanan gel. Tingginya kecepatan pembentukan gel dan ketahanan gel maka *in situ* gel dapat dikatakan baik (Kunche *et al*, 2012).

*Gelling agent in situ* yang paling optimum dilihat dari uji waktu gelasi adalah kombinasi carbopol 934P & gellan gum dengan konsentrasi masing-masing yaitu 0,2% yang diketahui memiliki waktu gelasi 4-9 detik.

#### **Rancangan Formula Akhir *Nanospraygel in situ* minyak kulit batang kayu manis**

Berdasarkan seluruh hasil studi literatur, maka rancangan formula akhir sediaan *nanospraygel in situ* minyak kulit batang kayu manis ditampilkan pada **tabel 4**.

**Tabel 4.** Rancangan Formula Akhir *Nanospraygel in situ* minyak kulit batang kayu manis

Nama Bahan	Konsentrasi
Minyak Kulit Batang Kayu Manis	1%
Tween 80	3%
Carbopol 934P	0,2%
Gellan gum	0,2%
Aquadest ad	100%

Pada rancangan formula ini, digunakan minyak kulit batang kayu manis 1% sebagai zat aktif dan fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan, carbopol 934P dan gellan gum sebagai *gelling agent in situ* dan aquadest sebagai fase air. Pembuatan sediaan ini dilakukan menggunakan metode ultrasonikasi dengan optimasi kecepatan dan waktu sonikasi terlebih dahulu.

#### **D. Kesimpulan**

Minyak kulit batang kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) diketahui memiliki aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans* dengan konsentrasi hambat minimum (khm) yaitu 0,039%. Minyak kulit batang kayu manis 1% dapat diformulasi menjadi sediaan nanoemulsi yang baik, dengan menggunakan tween 80 sebagai surfaktan sebanyak 3% dan aquadest ad 100%. Untuk menghasilkan sediaan *Nanospraygel in situ* minyak kulit batang kayu manis dapat digunakan kombinasi carbopol 934p & gellan gum dengan konsentrasi masing-masing yaitu 0,2% sebagai *gelling agent in situ*.

## Acknowledge

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si dan Bapak Aulia Fikri Hidayat, M.Si selaku dosen pembimbing yang sudah memberikan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis selama pelaksanaan dan penulisan artikel ini.

## Daftar Pustaka

- [1] Akpan, A & Morgan, R. (2002). Oral Candidiasis. *Postgrad Met J.* 78(922). P. 455- 459.
- [2] Al-Dhubiab B. (2012). Pharmaceutical Applications and Phytochemical Profile of *Cinnamomum burmannii*. *Pharmacognosy reviews.* 6(12), 125–131.
- [3] Ardebili, H., Zhang, J., & Pecht, M. G. (2018). Encapsulation technologies for electronic applications. William Andrew.
- [4] Bera, K., Mazumder, B., & Khanam, J. (2015). Study of the Mucoadhesive Potential of Carbopol Polymer in the Preparation of Microbeads Containing the Antidiabetic Drug Glipizide. *AAPS PharmSciTech*, 17(3), 743–756.
- [5] Chu, Y., Cheng, W., Feng, X., Gao, C., Wu, D., Meng, L., & Tang, X. (2020). Fabrication, Structure and Properties of Pullulan-Based Active Films Incorporated with Ultrasound-Assisted Cinnamon Essential Oil Nanoemulsions. *Food Packaging and Shelf Life*, 25, 100547.
- [6] Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S. and Mozafari, M.R., (2018). Impact of Particle Size and Polydispersity Index on The Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*, 10(2), p.57.
- [7] Dembitsky, V. M. (2008). Natural Surfactants in Cosmetics: From Ancient times to present day. *Inf–Int News Fats, Oils Relat Mater*, 19, 577-80.
- [8] Deka, M., Ahmed, A. B., & Chakraborty, J. (2019). Development, Evaluation and Characteristics of Ophthalmic In Situ Gel System: A Review. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 47-53.
- [9] Dumortier, G., Grossiord, J. L., Agnely, F., & Chaumeil, J. C. (2006). A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics. *Pharmaceutical research*, 23(12), 2709-2728.
- [10] Ghosh, V., Saranya, S., Mukherjee, A., & Chandrasekaran, N. (2013). Cinnamon Oil Nanoemulsion Formulation by Ultrasonic Emulsification: Investigation of Its Bactericidal Activity. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 13(1), 114-122.
- [11] Gurpreet, K., & Singh, S. (2018). Review of Nanoemulsion Formulation and Characterization Techniques. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(5), 781-789.
- [12] Gupta., Pandit., Kumar., Swaroop., & Gupta. (2010). Pharmaceutical Nanotechnology Novel Nanoemulsion-High Energy Emulsification Preparation, Evaluation And Application. *The Pharma Research*, 3(3).
- [13] Inna, M., Atmania, N., & Priskasari, S. (2010). Potential use of *Cinnamomum burmannii* Essential Oil-Based Chewing Gum as Oral Antibiofilm Agent. *Journal of dentistry Indonesia*, 17(3), 80-86.
- [14] Jadhav, R. P., Koli, V. W., Kamble, A. B., & Bhutkar, M. A. (2020). A Review on Nanoemulsion. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*, 10(2), 103-108.
- [15] Jauregui K. M., Gregorio., Juan C., Elda Patricia. Jose L., & Anna I. (2009). A New Formulated Stable Papin-pectin Aerosol Spray Skin Woundhealding. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, Vol.14 : 450-456.
- [16] Jawetz & Adelberg (2008). *Medical Microbiology*. Edisi 23. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta
- [17] Kakkar, S., Sheefali, M. (2012). In-situ Gelling System for ‘Smart’ Drug Delivery. *International Journal of Natural Product Science*. 86 (1)

- [18] Kamishita, T., Takashi, M., Yoshihide, O. (1992). Spray gel Base and Spray gel Preparation Using Theorof. United State Patent Application Publication, United States.
- [19] Kunche, H., Ahmed, M., & Rompicharla, N. (2012). Development and Evaluation of In Situ Gels of Moxifloxacin for The Treatment of Periodontitis. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 23(3), 141-146.
- [20] Konatham, M., Gorle, M., Pathakala, N., Bakshi, V., Mamidisetti, Y, Chinthakindi, P., Jadi, R. (2021). In situ Gel Polymers: A Review *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13(1), 86-90.
- [21] Lukic, M., Pantelic, I., & Savic, S. (2016). An Overview of Novel Surfactants for Formulation of Cosmetics with Certain Emphasis on Acidic Active Substances. *Tenside Surfactants Detergents*, 53(1), 7–19..
- [22] Martins., Ferreira., Barros. (2014). Candidiasis: Predisposing Factors, Prevention, Diagnosis and Alternative Treatment. *Mycopathologia*, 177(5-6), 223-240.
- [23] Mohanraj, U. J., Chen, Y. (2006). Nanoparticles – A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5 (1), 561-573.
- [24] Mohanty, D., Bakshi, V., Simharaju, N., Haque, M. A., & Sahoo, C. K. (2018). A Review On In-Situ Gel: A Novel Drug Delivery System. *Int J of Pharm Sci Rev and Res*. 50. 175-81.
- [25] Nirmal, H. B., Bakliwal, S. R., & Pawar, S. P. (2010). Biodegradable in situ gel: Controlled and Sustained Drug Delivery System. *International Journal of Pharm Tech Research*, 2(2), 1398-1408.
- [26] Patel, H. C., Parmar, G., Seth, A. K., Patel, J. D., & Patel, S. R. (2013). Formulation and Evaluation of O/W Nanoemulsion Of Ketoconazole. *International journal of pharmaceutical sciences*, 4(4), 338-351.
- [27] Patel, R.P. & Joshi, J.R., (2012). An Overview on Nanoemulsion: A Novel Approach. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(12), p.4640
- [28] Patil, Shaikh., Shivsharan., Shahi,. (2014). In situ Gel: A Novel Drug Delivery System. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*.
- [29] Plumeriastuti, H., & Effendi, M. H. (2019). Identification of Bioactive Compound of The Essential Oils of *Cinnamomum burmannii* From Several Areas In Indonesia by Gas Chromatography–Mass Spectrometry Method for Antidiabetic Potential. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 9(4), 279-283.
- [30] Pongsumpun, P., Iwamoto, S., & Siripatrawan, U. (2020). Response Surface Methodology for Optimization of Cinnamon Essential Oil Nanoemulsion with Improved Stability and Antifungal Activity. *Ultrasonics sonochemistry*, 60, 104604
- [31] Priani, S. E., Abdilla, S. A., & Suparnan, A. (2020). Pengembangan Sediaan Mikroemulsi Gel Antijerawat Mengandung Minyak Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl). *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 3(1), 9-17.
- [32] Ravindran, P.N., Nirmal, B.K. & M. Shylaja. (2004). Cinnamon and Cassia the Genus *Cinnamomum*: Medicinal and Aromatic Plants–Industrial Profiles. CRC Press, Washington DC USA.
- [33] Sail, A. M., Wan Mustapha, W. A., Yusop, S. M., Maskat, M. Y., & Shamsuddin, A. F. (2018). Optimisation of Cinnamaldehyde-In-Water Nanoemulsion Formulation using Central Composite Rotatable Design. *Sains Malaysiana*, 47(9), 1999-2008
- [34] Sari, D. M., Priani, S. E., dan Darusman, F. (2015). Uji Aktivitas Tabir Surya Fraksi Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni* Nees Ex Bl.) Secara In Vitro, Prosiding Penelitian SPeSIA Farmasi Unisba.
- [35] Sim, J. X. F., Khazandi, M., Pi, H., Venter, H., Trott, D. J., & Deo, P. (2019). Antimicrobial Effects of Cinnamon Essential Oil and Cinnamaldehyde Combined with EDTA Against Canine Otitis Externa Pathogens. *Journal of applied microbiology*, 127(1), 99-108.



- [36] Shreaz, S., Wani, W. A., Behbehani, J. M., Raja, V., Irshad, M., Karched, M., & Hun, L. T. (2016). Cinnamaldehyde and Its Derivatives, A Novel Class of Antifungal Agents. *Fitoterapia*, 112, 116-131.
- [37] Sofiah, S., Faizatun, F., & Riyana, Y. (2007). Formulasi Tablet Matriks Mukoadhesif Diltiazem Hidroklorida Menggunakan Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopol 940. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 5(2), 53-58.
- [38] Solans, C., Morales, D., & Homs, M. (2016). Spontaneous Emulsification. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 22, 88-93.
- [39] Tran, H. N., Graham, L., & Adukwu, E. C. (2020). In vitro Antifungal Activity of Cinnamomum zeylanicum Bark and Leaf Essential Oils Against *Candida albicans* and *Candida auris*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(20), 8911-8924.
- [40] Valizadeh, A., Shirzad, M., Esmacili, F., & Amani, A. (2018). Increased Antibacterial Activity of Cinnamon Oil Microemulsion Comparison with Cinnamon Oil Bulk and Nanoemulsion. *Nanomedicine Research Journal*, 3(1), 37-43.
- [41] Veilleux, M. P., & Grenier, D. (2019). Determination of The Effects of Cinnamon Bark Fractions on *Candida albicans* and Oral Epithelial Cells. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 1-12.
- [42] Wiegand, I., Hilpert, K., & Hancock, R. E. (2008). Agar and Broth Dilution Methods to Determine The Minimal Inhibitory Concentration (MIC) Of Antimicrobial Substances. *Nature protocols*, 3(2), 163.
- [43] Yuan, Xing, Lin Han, Peng Fu, Huawu Zeng, Chao Lv, Wanlin Chang, R. Scott Runyon, Momoko Ishii, Liwen Han, Kechun Liu, Taiping Fan, Weidong Zhang & Runhui Liu. (2018). Cinnamaldehyde Accelerates Wound Healing by Promoting Angiogenesis via Upregulation of PI3K and MAPK Signaling Pathways. *Lab. Invest.* 98(6).783-798
- [44] Yukuyama, M. N., Ghisleni, D. D. M., Pinto, T. D. J. A., & Bou-Chacra, N. A. (2016). Nanoemulsion: Process Selection And Application In Cosmetics—A Review. *International journal of cosmetic science*, 38(1), 13-24.
- [45] Yusmaniar, Wardiyah, Nida, K. (2017). *Mikrobiologi dan Parasitologi*, Kementerian Kesehatan Indonesia, Jakarta
- [46] Yusran A. 2009. Uji Daya Hambat Anti Jamur Ekstrak Minyak Atsiri Cinnamomum burmanii Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*. *Dentofasial*, 8 (2).