

SKRIPSI

FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL RIMPANG BANGLE (*ZINGIBER PURPUREUM* ROXB.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI MENTOL SEBAGAI BAHAN PENINGKAT PENETRASI

FORMULATION AND EVALUATION OF TRANSDERMAL PATCH ETHANOL EXTRACT OF BANGLE RHIZOME (*ZINGIBER PURPUREUM* ROXB.) WITH VARIOUS CONCENTRATION OF MENTHOL AS ENHANCER

Disusun dan diajukan oleh

RENI SRIYANI LEMBANG

N111 16 532



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL
EKSTRAK ETANOL RIMPANG BANGLE (*ZINGIBER PURPUREUM*
ROXB.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI MENTOL SEBAGAI
BAHAN PENINGKAT PENETRASI**

**FORMULATION AND EVALUATION OF TRANSDERMAL PATCH
ETHANOL EXTRACT OF BANGLE RHIZOME (*ZINGIBER PURPUREUM*
ROXB.) WITH VARIOUS CONCENTRATION OF MENTHOL AS
ENHANCER**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

RENI SRIYANI LEMBANG

N111 16 532

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL
EKSTRAK ETANOL RIMPANG BANGLE (*ZINGIBER PURPUREUM*
ROXB.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI MENTOL SEBAGAI
BAHAN PENINGKAT PENETRASI

RENI SRIYANI LEMBANG

N111 16 532

Disetujui Oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt.
NIP. 19570615 198403 2 002



Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19750925 200112 1 002

Pada tanggal, 05 Februari 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL
EKSTRAK ETANOL RIMPANG BANGLE (*ZINGIBER PURPUREUM*
ROXB.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI MENTOL SEBAGAI
BAHAN PENINGKAT PENETRASI**

**FORMULATION AND EVALUATION OF TRANSDERMAL PATCH
ETHANOL EXTRACT OF BANGLE RHIZOME (*ZINGIBER PURPUREUM*
ROXB.) WITH VARIOUS CONCENTRATION OF MENTHOL AS
ENHANCER**

Disusun dan diajukan oleh

**RENI SRIYANI LEMBANG
N111 16 532**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 05 Februari 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt.
NIP. 19570615 198403 2 002



Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19750925 200112 1 002



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Reni Sriyani Lembang
NIM : N11116532
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Formulasi Dan Evaluasi Sediaan *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber Purpureum* Roxb.) Dengan Variasi Konsentrasi Mentol Sebagai Bahan Peningkat Penetrasi adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 05 Februari 2021

Yang Menyatakan



6000
ENAM RIBURUPIAH

Reni Sriyani Lembang

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur yang sebesar-besarnya penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa karena atas berkat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar kesarjanaan pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis sadari bahwa skripsi ini tidak akan selesai tanpa adanya doa dan dukungan serta bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, melalui kesempatan ini penulis ingin mengucapkan banyak terimakasih kepada:

1. Ibu Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt. selaku pembimbing utama dan penasehat akademik dan bapak Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, mengajar, memotivasi hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
2. Bapak Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt. dan Ibu Yuyu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm Sci, Apt. selaku penguji yang telah memberikan kritik, arahan dan saran terkait penelitian kearah yang lebih baik.
3. Dekan Fakultas Farmasi, para Wakil Dekan, serta bapak/ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu dan pengalaman yang telah diberikan yang nantinya akan mejadi motivasi ke depannya.
4. Ibu Prof. Dr. rer.nat Marianti Manggau, Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak saran dan nasehat serta arahan selama penulis studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

5. Laboran Laboratorium, Ibu Sumiati atas segala ilmu dan diskusi-diskusi yang telah banyak diberikan kepada penulis.
6. Kedua orang tua tercinta, Piter Boro dan Sarlota Datu, atas segala doa, dukungan moril, material, kasih sayang, dan semangat kepada penulis, begitupun untuk saudara penulis, Wandri Pisar Boro, Riskawati Datu Lembang, Rianto Pisar Boro, dan Winda Lestari Zaman L.
7. Siti Ipatimah Idrus Dodde, Jesicca T. Padaunan, Tenri Wulengsari A. Isruddin, Sartika, Elisah Tandean, Febe Eka Risanti, Tiffany Dewi Wijaya, Andi Dinul Fitrah, Nurdiah Khaerawati, Veronika, Irmayanti, Valenthinus Wawan selaku teman terdekat penulis yang selalu memberikan semangat dan motivasi selama menyelesaikan skripsi ini.
8. Teman – teman Farmasi Unhas angkatan 2016 (NEOSTIGMINE) yang telah memberikan banyak kenangan dan pengalaman yang berharga selama menjadi mahasiswa.

Kepada pihak yang tidak sempat disebutkan namanya, semoga Tuhan yang Maha Esa senantiasa memberikan Rahmat-Nya kepada kita semua. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempumaan. Kiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Amin.

Makassar, 05 Februari 2021



Reni Sriyani Lembang

ABSTRAK

RENI SRIYANI LEMBANG. *Formulasi dan Evaluasi Sediaan Patch Transdermal Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (Zingiber purpureum Roxb.) Dengan Variasi Mentol Sebagai Bahan Peningkat Penetrasi* (dibimbing oleh Latifah Rahman dan Subehan).

Patch transdermal merupakan salah satu sediaan topikal yang pelepasan obatnya dikontrol oleh polimer dan penetrasinya dibantu oleh *enhancer*. Penelitian ini bertujuan untuk pengembangan bentuk sediaan dari ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) dalam bentuk sediaan *patch* dikarenakan *patch* merupakan sediaan yang penggunaannya lebih mudah dibanding dengan sediaan yang lain. Sediaan *patch* transdermal dibuat dalam 4 formula yaitu dengan konsentrasi mentol dari masing-masing formula adalah F1 0 %, F2 0,5 % , F3 0,75 % dan F4 1 % mentol. *Patch* yang dihasilkan memiliki karakteristik fisik yang baik meliputi organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, dan *moisture content*. Dilakukan uji difusi *patch* menggunakan metode sel difusi Franz. Kemudian dilakukan pengukuran kadar fenolik terpenetrasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasil evaluasi sediaan *patch* yang paling baik yaitu pada Formula 1 (F1) dengan jumlah kumulatif penetrasi $435,12 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \pm 109,3$, persentase kumulatif penetrasi $0,114\% \pm 0,027$, dan fluks penetrasi sebesar $18,12 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1} \pm 4,55$. Uji signifikansi dilakukan menggunakan pengujian statistik SPSS dengan metode *One Way ANOVA*. Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa mentol pada konsentrasi 0,5% (F1) memiliki daya penetrasi yg lebih baik dibandingkan dengan konsentrasi 0,75% (F2) dan 1%(F3).

Kata kunci: *Patch* transdermal, ekstrak rimpang bangle, *Zingiber purpureum* Roxb., difusi.

ABSTRACT

RENI SRIYANI LEMBANG. Formulation And Evaluation Of Transdermal Patch Ethanol Extract Of Bangle Rhizome (*Zingiber Purpureum* Roxb.) With Menthol Variation Concentration As Penetration Enhancer (Supervised by Latifah Rahman dan Subehan).

Patch transdermal is one of the topical preparations which is drug is released through polymers control and its penetration is assisted by enhancers. This study aims to develop the form of the preparation of the ethanol extract of bangle rhizome (*Zingiber purpureum* Roxb.) in the form of a patch dosage because it is easier and more practical to use. The transdermal patch preparations were made in 4 formulas, in which the menthol concentrations of each formula were 0% menthol for F1, 0.5% menthol for F2, 0.75% menthol for F3, and 1% menthol for F4. The patch that was produced has good physical characteristics including organoleptic, weight uniformity, thickness, folding resistance, and moisture content. The patch diffusion test was done by using the Franz diffusion cell method. Then, the measurement of the penetrated phenolic levels was done by using a UV-Vis spectrophotometer. The result of the evaluation showed that the best preparation patch goes to formula one (F1) with $435.12 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2} \pm 109.3$ for the cumulative amount of penetration, $0.114\% \pm 0.027$ for the cumulative percentage of penetration, and $18.12 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2} \text{ hours}^{-1} \pm 4.55$ for the penetration flux. The significance test was done by using the SPSS statistical test with the One Way ANOVA method. Based on the research results, menthol at a concentration of 0.5% (F1) has a better penetration power compared to concentrations of 0.75% (F2) and 1% (F3).

Key words: Patch transdermal, bangle rhizome extract, *Zingiber purpureum* Roxb., diffusion.

DAFTAR ISI

| | halaman |
|---|---------|
| UCAPAN TERIMA KASIH | vi |
| ABSTRAK | viii |
| ABSTRACT | ix |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR GAMBAR | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvi |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| I.1 Latar Belakang | 1 |
| I.2 Rumusan Masalah | 4 |
| I.3 Tujuan Penelitian | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| II.1 Uraian Tanaman Bangle | 5 |
| II.2 Ekstraksi | 7 |
| II.3 Kulit | 9 |
| II.4 Uraian <i>Patch</i> | 13 |
| II.5 Jalur Penetrasi Kulit | 18 |
| II.6 Bahan Peningkat Penetrasi | 20 |
| II.7 Faktor yang Mempengaruhi Pelepasan Transdermal | 23 |
| II.8 Sel Difusi Franz | 27 |

| | halaman | |
|-----------|-----------------------------------|----|
| II.9 | Spektrofotometri UV-VIS | 30 |
| II.10 | Uraian Bahan Tambahan | 32 |
| BAB III | METODE PENELITIAN | 36 |
| III.1 | Alat dan Bahan | 36 |
| III.2 | Metode Kerja | 36 |
| III.2.1 | Pengambilan dan Pengolahan Sampel | 36 |
| III.2.2 | Ekstraksi | 37 |
| III.2.3 | Formulasi <i>Patch</i> | 37 |
| III.2.4 | Evaluasi <i>Patch</i> | 38 |
| III.2.4.1 | Pemeriksaan Organoleptis | 38 |
| III.2.4.2 | Evaluasi Fisik <i>Patch</i> | 38 |
| III.2.4.3 | Uji Permeasi <i>Patch</i> | 40 |
| BAB IV | HASIL DAN PAMBAHASAN | 44 |
| IV.1 | Hasil Uji Organoleptis | 44 |
| IV.2 | Hasil Uji Keseragaman Bobot | 45 |
| IV.3 | Hasil Uji Ketebalan <i>Patch</i> | 46 |
| IV.4 | Hasil Uji Pelipatan | 46 |
| IV.5 | Hasil Uji Kandungan Lembab | 48 |
| IV.6 | Hasil Uji Kadar Fenolik Ekstrak | 49 |
| IV.7 | Hasil Uji Kadar Fenolik Sediaan | 49 |
| IV.8 | Hasil Uji Daya Penetrasi | 50 |
| BAB V | KESIMPULAN DAN SARAN | 54 |

| | halaman |
|----------------|---------|
| V.1 Kesimpulan | 54 |
| V.2 Saran | 55 |
| DAFTAR PUSTAKA | 55 |
| LAMPIRAN | 60 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | halaman |
|---|---------|
| 1. Formula <i>Patch</i> Ekstrak Rimpang Bangle | 38 |
| 2. Hasil Uji Ketahanan Lipat | 48 |
| 3. Konsentrasi kumulatif penetrasi per satuan membran | 51 |
| 4. Hasil Uji Keseragaman Bobot | 77 |
| 5. Hasil Uji Ketebalan <i>Patch</i> | 77 |
| 6. Hasil Uji <i>Moisture Content (MC)</i> | 77 |
| 7. Hasil Uji Kadar Fenolik Sediaan | 78 |
| 8. Hasil Uji Difusi Sediaan F0 | 78 |
| 9. Hasil Uji Difusi Sediaan F1 | 79 |
| 10. Hasil Uji Difusi Sediaan F2 | 79 |
| 11. Hasil Uji Difusi Sediaan F3 | 80 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | halaman |
|---|---------|
| 1. Lapisan Kulit manusia | 10 |
| 2. Sistem Membran dari <i>Patch</i> Transdermal | 17 |
| 3. Sistem Matriks dari <i>Patch</i> Transdermal | 18 |
| 4. Sel Difusi Franz | 29 |
| 5. Struktur HPMC | 32 |
| 6. Struktur Gliserin | 33 |
| 7. Struktur Menthol | 34 |
| 8. Struktur Polietilen Glikol | 34 |
| 9. Struktur Ethanol | 35 |
| 10. <i>Patch</i> dari Masing- Masing Formula | 45 |
| 11. Grafik Keseragaman Bobot | 46 |
| 12. Grafik Ketebalan <i>Patch</i> | 47 |
| 13. Grafik <i>Moisture Content (MC)</i> | 49 |
| 14. Grafik kandungan fenolik sediaan | 50 |
| 15. Grafik persen kumulatif terpenetrasi | 52 |
| 16. Penimbangan simplisia dengan timbangan duduk (Camry®) | 87 |
| 17. Maserasi simplisia 200 g dengan pelarut etanol sebanyak 2 L . | 87 |
| 18. Penguapan ekstrak dengan alat rotary evaporator (heildoph®) | 87 |
| 19. Penimbangan ekstrak kering dengan timbangan digital (Acis®) | 87 |
| 20. Pengadukan bahan dengan magnetic stirrer (Cimarec®) | 88 |

| | halaman |
|--|---------|
| 21. Penimbangan <i>patch</i> dengan timbangan analitik (Ohaus®) | 88 |
| 22. Pengukuran ketebalan <i>patch</i> dengan jangka sorong digital (Nankai®) | 88 |
| 23. Penentuan panjang gelombang maksimum baku asam galat dengan spektrofometri UV-VIS (Dynamica® HALO XB-10) | 88 |
| 24. Hasil kurva kalibrasi yang diukur menggunakan spektrofometri UV-VIS (Dynamica® HALO XB-10) | 89 |
| 25. Pengadukan <i>patch</i> dengan alat ultrasonifikasi (Krisbow®) | 89 |
| 26. Uji difusi dengan menggunakan difusi Franz | 89 |

DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | halaman |
|-----------------------------------|---------|
| 1. Skema Kerja Penelitian | 60 |
| 2. Perhitungan | 66 |
| 3. Tabel Hasil Evaluasi | 77 |
| 4. Data Hasil Analisis Statistika | 81 |
| 5. Gambar Penelitian | 87 |

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Sistem penghantaran obat melalui kulit yang dikenal dengan istilah *Transdermal Drugs Delivery System*, saat ini marak menjadi topik penelitian. Sediaan transdermal menyediakan rute alternatif untuk menghantarkan obat menembus kulit (Aquil *et al.*, 2004). Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah *patch*. Sediaan *patch* memiliki kelebihan yang dapat menutupi kekurangan bentuk sediaan obat peroral diantaranya, menghindari kesulitan absorpsi obat melalui saluran cerna akibat interaksi obat dengan makanan, ketidaksesuaian pH saluran cerna, aktifitas enzim, sehingga mampu menjaga bioavailabilitas obat (Patel *et al.*, 2009).

Telah dilakukan penelitian *patch* transdermal yang mengandung formulasi polyherbal dari rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), dan beberapa tanaman herbal lainnya, didapatkan bahwa *patch* polyherbal tersebut sangat aman diaplikasikan pada kulit karena tidak menimbulkan iritasi (Suksaeree and Chuchote, 2018). Tanaman rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) merupakan tanaman yang sudah lama digunakan masyarakat sebagai obat tradisional untuk menghilangkan rasa gatal kemerahan, obat luka, bisul dan kudis yang bernanah akibat infeksi yang disebabkan oleh bakteri dan jamur. Cara penggunaannya yaitu dengan menumbuk rimpang bangle kemudian di ditempatkan pada bagian yang

sakit (Muhlisah, 2011). Menurut Wahyudi, rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) memiliki aktivitas antibakteri. Hal ini diperkuat dengan adanya uji skrining fitokimia yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol rimpang bangle mengandung senyawa saponin, flavonoid, alkaloid, minyak atsiri, dan tanin yang merupakan senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri (Padmasari dkk, 2013).

Pada konsentrasi 25% ekstrak rimpang bangle memiliki daya hambat yang kuat terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*, adapun diameter hambatnya yaitu 14.250 ± 0.479 mm (Citradewi dkk, 2019). Menurut Haeruddin, ekstrak etanol rimpang bangle dengan metode maserasi memiliki daya hambat yang kuat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* pada konsentrasi 0,5% dengan diameter hambat rata-rata 9,6 mm (Haeruddin, 2008).

Pengujian aktivitas antibakteri pada sediaan gel handsanitizer minyak atsiri rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) terhadap *Staphylococcus aureus* dengan metode difusi, diperoleh hasil yaitu pada konsentrasi 1,6% dan 3,2% efektif membunuh bakteri *Staphylococcus aureus* dengan daya hambat sebesar $27 \pm 0,42$ dan $29 \pm 0,27$ cfu (Lestari, 2017). Pengembangan bentuk sediaan ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) perlu dibuat dalam sediaan *patch* untuk memodifikasi sediaan dalam meningkatkan kepatuhan, keamanan, serta kenyamanan lebih bagi pasien (Santosh *et al.*, 2011).

Patch yang baik secara fisik harus fleksibel, tipis, homogen, memiliki susut pengeringan dan daya serap kelembaban yang rendah (Ammar *et al.*, 2012). Kualitas sediaan *patch* tidak hanya dinilai dari parameter fisik sediaan, melainkan kemampuan dalam melepaskan bahan obat dari sediaan. Efektivitas pelepasan sebuah obat dari *patch* tidak hanya dipengaruhi oleh sifat fisikokimia bahan aktif tetapi juga bahan tambahan yang digunakan, salah satu bahan tambahan yang berperan penting dalam transport obat ke dalam kulit yaitu bahan peningkat penetrasi. Peningkat penetrasi adalah bahan yang memfasilitasi penyerapan sediaan obat untuk menembus kulit (Kumar *et al.*, 2010).

Salah satu bahan yang sering digunakan sebagai peningkat penetrasi dalam formulasi *patch* adalah mentol, biasanya digunakan pada konsentrasi 0,05%-10% (Allen, 2009). Mentol digunakan sebagai peningkat penetrasi karena mentol mampu memperbesar lubang pori pada lapisan stratum corneum kulit, sehingga dapat meningkatkan transport perkutan obat dan juga akan meningkatkan pelepasan obat dari sediaan serta mampu meningkatkan solubilitas dari bahan obat (Jinghua *et al.*, 2001).

Mentol sebagai bahan peningkat penetrasi mampu menghasilkan transpor ketoprofen dengan *fluks* sebesar $1,84 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ (Ngawhirunpat *et al.*, 2012). Hal ini diperkuat dengan penelitian mengenai pengembangan dan evaluasi film transdermal ketoprofen dengan basis biopolimer yang memperlihatkan pemakaian mentol dengan konsentrasi 1 - 5 % b/b

menghasilkan transport ketoprofen dengan nilai *fluks* sebesar 0,029 - 0,250 mg/cm²/jam (Attiguppe *et al.*, 2011).

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian tersebut, permasalahan yang timbul yaitu :

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi mentol sebagai bahan peningkat penetrasi terhadap laju pelepasan sediaan *patch* transdermal dari ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) ?
2. Formula mana yang memiliki daya penetrasi yang paling baik?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui :

1. Pengaruh variasi konsentrasi mentol sebagai bahan peningkat penetrasi terhadap laju pelepasan sediaan *patch* transdermal dari ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb).
2. Formula mana yang memiliki daya penetrasi yang paling baik.

BAB II

TINJAUN PUSTAKA

II.1 Uraian Tanaman Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) merupakan herba semusim, tumbuh tegak, tinggi 1 - 1,5 m, membentuk rumpun yang agak padat, berbatang semu, terdiri dari pelepah daun yang di pinggir ujungnya berambut sikat. Bangle dapat hidup pada dataran rendah hingga daerah dengan ketinggian 1.300 m di atas permukaan laut. Daun tunggal, letak berseling. Helaian daun lonjong, tipis, ujung runcing, pangkal tumpul, tepi rata, berambut halus, jarang, pertulangan menyirip, panjang 23 – 35 cm, lebar 20 - 40 mm, warna hijau. Bunganya bunga majemuk, bentuk tandan, keluar diujung batang, panjang gagang sampai 20 cm. bagian yang mengandung bunga bentuknya bulat telur atau seperti gelondong, panjang 6 - 10 cm, lebar 4 - 5 cm. Bangle mempunyai rimpang yang menjalar dan berdaging, bentuknya hampir bundar sampai jorong atau tidak beraturan, tebal 2-5 mm. permukaan luar tidak rata, berkerut, kadang-kadang dengan parut daun, berwarna coklat muda kekuningan, bila dibelah berwarna kuning muda sampai kuning kecokelatan. Rasanya tidak enak, pedas dan pahit. Bangle digolongkan sebagai rempah-rempah yang memiliki khasiat obat. Masa panen dilakukan setelah tanaman berumur satu tahun. Perkembangbiakan dengan stek rimpang (Depkes RI, 1977).

II.1.1 Klasifikasi Tanaman Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

| | |
|------------|---|
| Divisi | : Spermatophyta |
| Sub divisi | : Angiospermae |
| Kelas | : Monocotyledoneae |
| Bangsa | : Zingiberales |
| Suku | : Zingiberaceae |
| Marga | : Zingiber |
| Jenis | : <i>Zingiber purpureum</i> Roxb. |
| Sinonim | : <i>Zingiber Cassumunar</i> Roxb. (Backer, 1968) |

II.1.2 Nama Daerah

Tanaman Bangle memiliki nama daerah yang berbeda-beda, diantaranya yaitu, panglai (Sunda), bangle (Jawa), pandiyang (Madura), manglai (Sulawesi), bale (Makasar), bangalai (Kalimantan), mungle (Aceh), banglai (Palembang), bunglai, bangle, kunit bolai (Melayu), banggele (Bali), unin pakei (Ambon), bangle (Ternate, Tidore) (Syukur *et al.*, 2001).

II.1.3 Kandungan Kimia

Rimpang bangle mempunyai kandungan kimia berupa minyak atsiri yaitu sabinen, terpinen-4-ol, trans-4 (3,4-dimetoksifenil), zingiberen dan seskuifeladren, dammar, amilum, tanin, lemak, gom, gula, asam organik, mineral dan flavonoid (Gunardi & Fachriyah 2002). Bangle juga mengandung senyawa kimia yang berkhasiat sebagai antiinflamasi dan

atiedema seperti (E)- 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-butena dan (E)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-butadiena (DMPBD) (Guyton, 1997).

II.1.4 Kegunaan Tanaman

Tanaman rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) digunakan masyarakat sebagai obat tradisional untuk menghilangkan rasa gatal kemerahan, obat luka, bisul dan kudis yang bernanah akibat infeksi yang disebabkan oleh bakteri dan jamur. Cara penggunaannya yaitu dengan menumbuk rimpang bangle kemudian di ditempatkan pada bagian yang sakit (Muhlisah, 2011). Bangle juga digunakan sebagai obat sakit kepala, susah buang air besar, nyeri pada perut, sakit kuning, sebagai penghangat tubuh, dan mempunyai efek karminatif (Martha Tilaar Innovation Center, 2002).

II.2 Ekstraksi

II.2.1 Pengertian Ekstraksi

Ekstrak merupakan sediaan kering, kental atau cair yang diperoleh dengan cara mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang sesuai (Depkes RI, 1995). Ekstraksi merupakan proses penyarian senyawa kimia yang terdapat dalam bahan alam dengan menggunakan pelarut dan metode yang tepat. Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua

pelarut diuapkan dan massa serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkeses RI, 1995).

II.2.2 Metode ekstraksi

a. Maserasi

Maserasi merupakan proses ekstraksi simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada temperatur ruang (suhu kamar). Prinsip dari metode ini yaitu untuk mencapai keseimbangan konsentrasi. Maserasi kinetik yaitu meserasi yang dilakukan dengan pengadukan yang kontinu (terus-menerus). Remaserasi adalah dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan panyaringan maserat pertama, dan seterusnya (Depkes RI, 2000).

Maserasi merupakan cara ekstraksi yang paling sederhana. Dasar dari maserasi adalah melarutnya bahan kandungan simplisia dari sel yang rusak, yang terbentuk pada saat penghalusan, ekstraksi (difusi) bahan kandungan dari sel yang masih utuh. Setelah selesai waktu maserasi, artinya keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan masuk kedalam cairan, telah tercapai maka proses difusi segera berakhir. Selama maserasi atau proses perendaman dilakukan pengadukan berulang-ulang. Upaya ini menjamin keseimbangan konsentrasi bahan ekstraksi yang lebih cepat didalam cairan. Sedangkan keadaan diam selama maserasi

menyebabkan turunnya perpindahan bahan aktif. Secara teoritis pada ekstraksi dengan cara maserasi tidak memungkinkan terjadinya ekstraksi absolut. Semakin besar perbandingan simplisia terhadap cairan pengekstraksi, akan semakin banyak hasil yang diperoleh (Voigh, 1994).

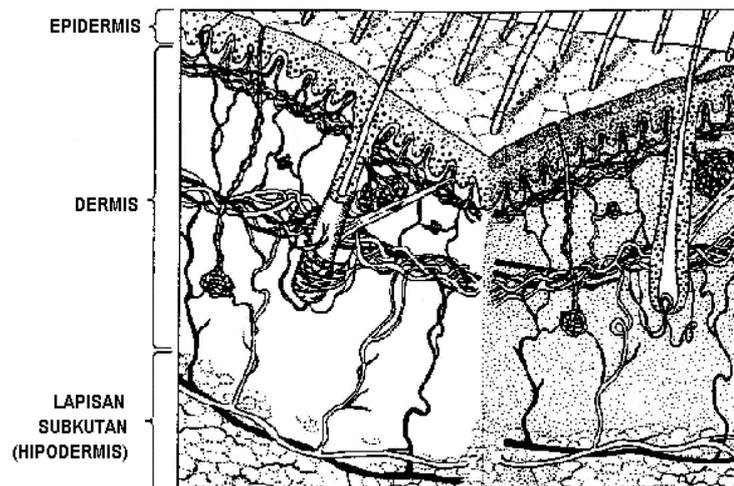
II.3 Kulit

Kulit merupakan pelindung tubuh paling luar yang elastis dan berfungsi untuk melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan luar dan merupakan alat tubuh yang terberat dan terluas ukurannya, yaitu kira-kira 15% dari berat tubuh dengan luas 1,5 m² pada orang dewasa. Kulit sangat kompleks, elastis dan sensitif, serta sangat bervariasi pada keadaan iklim, umur, ras, dan juga bergantung pada lokasi tubuh serta memiliki variasi mengenai lembut, tipis, dan tebalnya. Rata-rata tebal kulit 1-2 mm, paling tebal 6 mm terdapat di telapak tangan dan kaki dan paling tipis yaitu 0,5 mm yang terdapat di penis. Kulit merupakan organ yang vital dan esensial serta merupakan cermin kesehatan dan kehidupan (Djuanda, 2007).

II.3.1 Struktur Kulit

Kulit terdiri atas 2 lapisan utama yaitu epidermis dan dermis. Epidermis merupakan jaringan epitel yang berasal dari ektoderm, sedangkan dermis berupa jaringan ikat agak padat yang berasal dari mesoderm. Di bawah dermis terdapat selapis jaringan ikat longgar yaitu hypodermis (subkutis),

yang pada beberapa tempat terutama terdiri dari jaringan lemak (Kessel RG, 1998).



Gambar 1. Lapisan kulit manusia (Kessel RG, 1998)

a. Epidermis

Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh, yang paling tebal berukuran 1 milimeter, misalnya pada telapak kaki dan telapak tangan, dan lapisan yang tipis berukuran 0,1 milimeter terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi, dan perut. Sel-sel epidermis disebut keratinosit.

1. Stratum Korneum

Terdiri atas beberapa lapis sel yang pipih, mati, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna, dan sangat sedikit mengandung air (Eroschenko, 2012). *Stratum corneum* berisi 10 hingga 25 lapisan sejajar dengan permukaan kulit, sel-sel keratin, yang

disebut corneocytes. *Stratum corneum* bersifat fleksibel namun relatif impermeable, sehingga menjadi penghalang utama untuk penetrasi (Gaikwad, 2013).

2. Stratum Lucidum

Terletak tepat di bawah stratum korneum, merupakan lapisan yang tipis, jernih, mengandung eleidin. Antara stratum lucidum dan stratum granulosum terdapat lapisan keratin tipis yang disebut rein's barrier (Szakall) yang tidak bisa ditembus (Eroschenko, 2012).

3. Stratum Granulosum

Tersusun oleh sel-sel keratinosit yang berbentuk poligonal, berbutir kasar, berinti mengkerut. Di dalam butir keratohyalinterdapat bahan logam, khususnya tembaga yang menjadi katalisator proses pertandukan kulit (Eroschenko, 2012).

4. Stratum Spinosum

Memiliki sel yang berbentuk kubus dan seperti berduri. Intinya besar dan oval. Setiap sel berisi filamen-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein. Cairan limfe masih ditemukan mengitari sel-sel dalam lapisan malphigi ini (Eroschenko, 2012).

5. Stratum Germinativum

Stratum germinativum merupakan lapisan terbawah epidermis. Di dalam stratum germinativum juga terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel-sel yang tidak mengalami keratinisasi dan fungsinya hanya membentuk pigmen melanin dan memberikannya kepada sel-sel keratinosit melalui dendrit-dendritnya. Satu sel melanosit melayani sekitar 36 sel keratinosit. Kesatuan ini diberi nama unit melanin epidermal (Eroschenko, 2012).

b. Dermis

Terdiri dari bahan dasar serabut kolagen dan elastin yang berada di dalam substansi dasar yang bersifat koloid dan terbuat dari gelatin mukopolisakarida. Serabut kolagen dapat mencapai 72% dari keseluruhan berat kulit manusia bebas lemak. Di dalam dermis terdapat adneksa-adneksa kulit seperti folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf, juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (Eroschenko, 2012).

c. Hipodermis

Hipodermis atau lapisan subkutis (tela subcutanea) tersusun atas jaringan ikat dan jaringan adiposa yang membentuk fasia superficial yang tampak secara anatomis. Hipodermis ini terdiri dari sel-sel lemak, ujung

saraf tepi, pembuluh darah dan pembuluh getah bening, kemudian dari beberapa kandungan yang terdapat pada lapisan ini sehingga lapisan hipodermis ini memiliki fungsi sebagai penahan terhadap benturan ke organ tubuh bagian dalam, memberi bentuk pada tubuh, mempertahankan suhu tubuh dan sebagai tempat penyimpanan cadangan makanan (Eroschenko, 2012).

II.4 Uraian *Patch*

II.4.1 Pengertian

Patch transdermal juga dikenal merupakan sediaan yang digunakan untuk memberikan sejumlah dosis melalui kulit (Patel *et al.*, 2009). Sistem penghantaran obat *transdermal* bersifat *self-contained*, bentuk sediaan terpisah yang diterapkan pada kulit utuh, menghantarkan obat melalui kulit secara terkendali menuju sirkulasi sistemik (Reddy *et al.*, 2014).

II.4.2 Kelebihan dan Kekurangan *Patch*

Ada beberapa keuntungan dari sediaan *patch* transdermal, diantaranya yaitu :

1. Meningkatkan kepatuhan pasien karena mengurangi frekuensi pemakaian.
2. Menjaga bioavailabilitas obat dalam plasma selama pemakaian dibandingkan pemberian per oral
3. Menghindari *first pass effect* pada pemberian peroral

4. Cocok untuk pasien yang tidak dapat menelan obat
5. Pemakaian mudah dihentikan bila terjadi efek toksik (Patel, 2012)

Tidak hanya memiliki keuntungan, sediaan *patch transdermal* juga memiliki kekurangan diantaranya sebagai berikut:

1. Hanya obat paten yang dapat menjadi kandidat untuk penghantaran *transdermal* akibat keterbatasan alami suatu obat masuk terkait impermeabilitas kulit
2. Beberapa pasien mengalami dermatitis saat kontak pada kulit akibat satu atau lebih bahan sehingga perlu dihentikan
3. Sistem penghantaran tidak dapat digunakan untuk obat yang membutuhkan kadar darah tinggi
4. Penggunaan *transdermal* mungkin tidak ekonomis (Gaikwad, 2013).

II.4.3 Komponen Patch

Ada beberapa komponen dari *transdermal patch*, yaitu bahan aktif (obat), polimer, *penetration enhancers*, *adhesive*, *backing* dan *liner* serta bahan tambahan lainnya seperti *plasticizer* dan pelarut (Gaikwad, 2013).

1. Bahan aktif (obat)

Rute transdermal tidak dapat digunakan untuk semua jenis obat. Obat harus memenuhi persyaratan fisikokimia untuk dapat diaplikasikan secara transdermal. Bahan obat yang dibuat dalam bentuk sediaan *patch* adalah bahan obat yang dalam dosis kecil efek farmakologis dapat

dipertahankan selama sehari, tidak mengiritasi dan menyebabkan alergi (Gaikwad, 2013).

2. Polimer

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi mengontrol pelepasan bahan aktif dari sediaan. Polimer yang digunakan seharusnya memiliki stabilitas yang baik dan kompatibel dengan obat maupun komponen lain yang digunakan (Yadav *et al.*, 2012). Polimer seharusnya tidak reaktif, tidak rusak selama penyimpanan, tidak toksik dan harga terjangkau. Beberapa contoh polimer antara lain HPMC, PVP, EC, carbopol, gum dan gelatin (Dhiman *et al.*, 2011).

3. Peningkat penetrasi (*Penetration Enhancer*)

Bahan peningkat penetrasi berfungsi meningkatkan permeabilitas dari stratum korneum sehingga dapat meningkatkan kadar terapeutik obat (Dhiman *et al.*, 2011). Bahan-bahan yang dapat biasa digunakan sebagai *penetration enhancer* antara lain mentol, dimetil sulfoksida, etanol, gliserin, PEG, urea, dimetil asetat, sodium lauril sulfat, span, tween, terpen, dan banyak lainnya (Dhiman *et al.*, 2011).

4. *Adhesive*

Adhesive berfungsi untuk meningkatkan permeabilitas *stratum corneum* sehingga mencapai tingkat terapi obat yang lebih tinggi

(Dhiman *et al.*, 2011). Karakteristik *adhesive* yang ideal meliputi: biokompatibilitas tinggi (iritasi yang rendah, toksisitas, reaksi alergi dll), baik untuk kulit berminyak, basah, keriput dan berambut, memiliki ketahanan lingkungan yang baik terhadap air dan kelembaban, mudah dihapus dari kulit, permeabilitas tinggi untuk menghindari oklusi yang berlebihan dan untuk obat itu sendiri, dan bersifat tidak reaktif terhadap obat (Gaikwad, 2013).

5. *Backing*

Backing umumnya dibuat dari aluminium foil, polyester dan polivinil alcohol. *Backing* berfungsi melindungi *reservoir* obat serta polimer dari pengaruh lingkungan (Mali *et al.*, 2015).

6. *Release Liner*

Liner merupakan bagian dari pengemasan primer dan bukan bagian dari sistem penghantaran obat. *Liner* berfungsi sebagai lapisan pelindung yang mencegah hilangnya obat serta kontaminasi selama proses penyimpanan. *Liner* seharusnya inert dan permeable terhadap obat, penetrasi enhancer dan air (Yadav *et al.*, 2012).

7. *Plasticizer*

Plasticizer diketahui dapat menurunkan kekakuan yang disebabkan oleh polimer sehingga meningkatkan kemampuan difusi obat. *Plasticizer*

yang umumnya digunakan adalah polietilen glikol, gliserin, gliserol dan dibutil phtalat (Yadav *et al.*, 2012).

II.4.4 Jenis Transdermal Patch

Transdermal patch dibagi menjadi dua jenis yaitu *matrix controlled system* dan *membrane controlled system* (Ansel *et al.*, 2011).

a. Tipe *membrane*

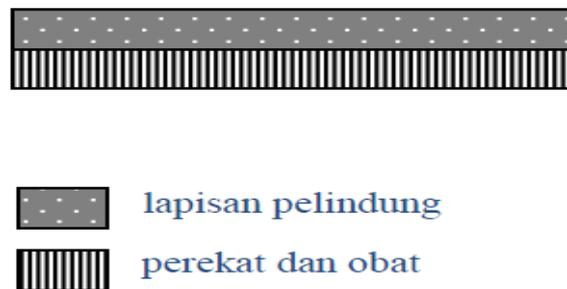
Pada *Patch transdermal* tipe membran, reservoir tertanam antara lapisan *backing layer* dan sebuah lapisan membran. Lapisan membran dapat berpori atau tidak berpori. Obat bisa dalam bentuk larutan, suspensi, gel atau tersebar dalam matrik polimer padat. Polimer hipoalergenik adesif dapat diterapkan sebagai permukaan luar membran polimer yang kompatibel dengan obat (Rani *et al.*, 2011). Tipe membran memberikan laju pelepasan obat yang konstan, tetapi rusaknya membran menyebabkan pelepasan obat yang cepat dan tidak terkontrol (Kumar *et al.*, 2013).



Gambar 2. Sistem Membran dari *Patch* Transdermal (Venkatraman *et al.*, 2002)

b. Tipe *matrix controlled system*

Tipe matrix pada *patch* transdermal terdiri dari 2 komponen utama, yaitu *backing layer* dan matrik. Pada sistem ini, obat di dalam eksipien seperti polimer, *plasticizer*, peningkat penetrasi dan perekat diformulasikan menjadi satu, yang kemudian dibiarkan mengering hingga membentuk matrik. Selanjutnya, matrik ditempelkan pada *backing layer*. Keuntungan dari sistem matrik yaitu akan membentuk suatu *patch* yang tipis sehingga nyaman untuk digunakan (Venkartraman *et al.*, 2002).



Gambar 3. Sistem Matrik dari *Patch* Transdermal (Venkartraman *et al.*, 2002)

II.5 Jalur Penetrasi Kulit

Obat dapat terpenetrasi ke dalam kulit setelah pemakaian topikal melalui dinding folikel rambut, kelenjar keringat atau kelenjar lemak atau antara sel-sel dari selaput tanduk (*stratum corneum*) (Ansel, 2008). Penetrasi melintasi *stratum corneum* dapat terjadi melalui penetrasi transepidermal dan penetrasi transappendageal. Pada kulit normal, jalur penetrasi obat umumnya melalui epidermis (transepidermal), dibandingkan

penetrasi melalui folikel rambut maupun melewati kelenjar keringat (transappendageal). Jumlah obat yang terpenetrasi melalui jalur transepidermal berdasarkan luas permukaan pengolesan dan tebal membran. Kulit merupakan organ yang bersifat aktif secara metabolik dan kemungkinan dapat merubah obat setelah penggunaan secara topikal. Biotransformasi yang terjadi ini dapat berperan sebagai faktor penentu kecepatan (rate limiting step) pada proses absorpsi perkutan (Swarbrick dan Boylan, 1995).

1. Penetrasi Transepidermal

Sebagian besar penetrasi zat adalah melalui kontak dengan lapisan *stratum corneum*. Jalur penetrasi melalui *stratum corneum* ini dapat dibedakan menjadi jalur transeluler dan interseluler. Obat-obat yang bersifat hidrofilik akan berpenetrasi melalui jalur transeluler sedangkan obat-obat lipofilik akan masuk kedalam *stratum corneum* melalui rute interseluler. Jalur interseluler yang berliku dapat berperan sebagai rute utama permeasi obat dan penghalang utama dari sebagian besar obat-obatan (Swarbrick dan Boylan, 1995).

2. Penetrasi Transappendageal

Rute transappendageal merupakan rute yang sedikit digunakan untuk transport molekul obat, karena hanya mempunyai daerah yang kecil (kurang dari 0,1% dari total permukaan kulit). Akan tetapi, rute ini berperan

penting pada beberapa senyawa polar dan molekul ion hampir tidak berpenetrasi melalui *stratum corneum* (Moghimi dkk, 1999). Rute transappendageal ini dapat menghasilkan difusi yang lebih cepat, segera setelah penggunaan obat karena dapat menghilangkan waktu yang diperlukan oleh obat untuk melintasi *stratum corneum*. Difusi melalui transappendageal ini dapat terjadi dalam 5 menit dari pemakaian obat (Swarbrick dan Boylan, 1995).

II.6 Bahan Peningkat Penetrasi

Senyawa peningkat penetrasi (*Enhancer*) adalah zat yang dapat meningkatkan penetrasi atau perembesan obat ke dalam kulit (Barry, 1983). Peningkat penetrasi kulit dapat bekerja melalui satu atau kombinasi senyawa melalui mekanisme berikut :

- a. Mekanisme yang pertama adalah pelarut dimana *enhancer* bekerja dengan melarutkan komponen-komponen jaringan pada kulit.
- b. Mekanisme yang kedua melalui interaksi antara *enhancer* dengan lipid interseluler sehingga menyebabkan gangguan pada struktur kulit dan meningkatkan difusi obat melalui lipid.
- c. Mekanisme yang ketiga adalah interaksi antara *enhancer* dengan protein intraseluler untuk meningkatkan penetrasi melalui lapisan korneosit.
- d. Mekanisme keempat yaitu meningkatkan partisi obat seperti *co-enhancer* dan *cosolvent* ke dalam *stratum korneum* (Barry, 1983).

II.6.1 Fungsi Bahan Peningkat Penetrasi

Peningkat penetrasi dapat digunakan dalam formulasi obat transdermal untuk memperbaiki fluks obat yang melewati membran. Fluks obat yang melewati membran dipengaruhi oleh koefisien difusi obat melewati stratum corneum, konsentrasi efektif obat yang terlarut dalam pembawa, koefisien partisi antara obat dengan stratum corneum dan dengan tebal lapisan membran. Peningkat penetrasi yang efektif dapat mengurangi resistensi stratum corneum dan variabilitas biologinya (Williams dan Barry, 2004).

Peningkat penetrasi yang baik, memiliki sifat sebagai berikut :

1. Efeknya ke dalam kulit bersifat reversible dan tidak menyebabkan kerusakan pada sel
2. Secara farmakologi inert
3. Tidak toksik, tidak mengiritasi, dan tidak menimbulkan alergi
4. Mudah bercampur dengan obat dan bahan tambahan lainnya
5. Efek cepat
6. Saat penetrasi berlangsung mencegah hilangnya bahan endogen tubuh seperti cairan tubuh, elektrolit
7. Penetrasi berlangsung searah saja, hanya memungkinkan molekul obat yang melewati kulit sedangkan bahan endogen tubuh tidak hilang (Saroaha, et al., 2013).

II.6.2 Contoh Bahan Peningkat Penetrasi

Adapun beberapa contoh bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi diantaranya, yaitu :

1. Sulphoxides dan bahan kimia sejenis

Salah satu penambah penetrasi paling awal dan paling banyak dipelajari yaitu Dimethyl sulphoxides (DMSO). Mekanisme peningkat penetrasi sulfoksida yaitu dengan mendenaturasi protein dan, pada aplikasi pada kulit manusia, telah terbukti mengubah konformasi keratin antar sel, dari α heliks menjadi β sheet (Pathan et al., 2009).

2. Azone

Azone sangat lipofilik dengan log p oktanol / air sekitar 6,2 serta kompatibel dengan sebagian besar pelarut organik termasuk alkohol dan propilen glikol. Azone meningkatkan transportasi kulit dari berbagai macam obat termasuk steroid, antibiotik dan agen antivirus (Pathan et al., 2009).

3. Pyrrolidones

Partisi pyrrolidones masuk ke dalam stratum korneum manusia di dalam jaringan serta dapat mengubah sifat pelarut membran. Untuk menghasilkan reservoir di dalam membrane kulit,

telah digunakan Pyrrolidones. Dengan efek reservoir tersebut, dapat meningkatkan potensi pelepasan dari stratum corneum selama periode waktu yang lama (Pathan et al., 2009).

4. Oxazolidinones

Oxazolidinones memiliki berat molekul dan lipofilisitas yang lebih tinggi daripada *chemical enhancer* lainnya, yang mungkin bermanfaat dalam hal pengurangan toksisitas lokal karena kurangnya penyerapan *enhancer* ini ke dalam lapisan kulit yang lebih rendah yang dapat menyebabkan iritasi (Pathan et al., 2009).

II.7 Faktor yang Mempengaruhi Pelepasan Transdermal

II.7.1 Faktor biologis

Hal-hal yang termasuk ke dalam faktor biologis yang mempengaruhi penyampaian obat melalui kulit, yaitu meliputi:

1. Kondisi dan umur kulit

Kulit utuh merupakan suatu sawar (barrier) difusi yang efektif dan efektivitasnya berkurang bila terjadi perubahan dan kerusakan pada sel-sel lapisan tanduk. Difusi obat melalui kulit juga tergantung pada umur subyek, di mana kulit bayi dan anak-anak lebih permeabel dibandingkan kulit orang dewasa (Barry, 1983).

2. Aliran darah

Secara teoritis, perubahan sirkulasi pada daerah perifer, atau perubahan aliran darah pada kulit (jaringan dermis), dapat mempengaruhi absorpsi percutan. Di mana dengan meningkatnya aliran darah, maka waktu yang dimiliki zat aktif untuk berada pada jaringan dermis akan berkurang, dengan demikian gradien konsentrasi zat aktif yang berpenetrasi melalui kulit akan meningkat (Barry, 1983).

3. Tempat pemakaian

Jumlah yang diserap untuk suatu molekul yang sama akan berbeda dan hal ini tergantung pada ketebalan stratum korneum dan kerapatan folikel rambut, maupun kelenjar keringat yang terdapat di kulit (Barry, 1983).

4. Perbedaan spesies

Kulit mamalia dari spesies yang berbeda akan menunjukkan beberapa perbedaan karakteristik dari segi anatomi (Barry, 1983).

II.7.2 Faktor Fisikokimia

Hal-hal yang termasuk ke dalam faktor fisikokimia yang mempengaruhi penyampaian obat melalui kulit, yaitu:

1. Hidrasi kulit

Peningkatan hidrasi kulit bisa membuka struktur stratum korneum sehingga penetrasi meningkat (Benson, 2005).

2. Temperatur

Secara klinis, temperatur kulit akan meningkat dengan digunakannya suatu pembawa yang bersifat oklusif, seperti vaselin. Pada penggunaan suatu pembawa yang bersifat oklusif, kelenjar keringat tidak dapat mengeluarkan air maupun panas sehingga menyebabkan meningkatnya suhu sekitar kulit. Jika suhu meningkat, maka kelembaban (hidrasi) pun akan meningkat. Dalam keadaan terhidrasi permeabilitas kulit akan meningkat, sehingga memudahkan absorpsi zat aktif melalui kulit (Barry, 1983).

3. Bobot molekul dan polaritas senyawa

Dipandang dari segi bobot molekulnya, senyawa dengan bobot molekul yang rendah akan berdifusi lebih cepat dibandingkan dengan senyawa dengan bobot molekul tinggi (Barry, 1983).

4. Konsentrasi zat aktif

Berdasarkan hukum Fick, jumlah zat aktif yang diserap pada setiap satuan luas permukaan dan satuan waktu adalah sebanding dengan konsentrasi senyawa dalam media pembawa (Barry, 1983).

5. Koefisien partisi

Koefisien partisi didefinisikan sebagai pembagian konsentrasi dalam lemak dengan konsentrasi dalam fase air. Bila molekul semakin larut lemak, maka koefisien partisinya semakin besar dan difusi transmembran terjadi lebih mudah. Tidak boleh dilupakan bahwa organisme terdiri dari fase lemak dan air, sehingga bila koefisien partisi sangat tinggi ataupun sangat rendah maka hal tersebut merupakan hambatan pada proses difusi zat aktif (Aiche, dkk., 1993).

6. Lipofilisitas

Peningkatan lipofilisitas obat menyebabkan berkurangnya permeasi. Sebuah studi serupa dengan nalbuphine dan prodrugnya yang menunjukkan bahwa peningkatan lipofilisitas menyebabkan rasio peningkatan penetrasi menurun (Aiche, dkk., 1993).

7. Formulasi

Faktor lain yang mempengaruhi penetrasi senyawa bioaktif melalui kulit adalah jenis formulasi yang dirancang untuk masuknya obat. Konsentrasi obat mempengaruhi penghantaran topikal. Selanjutnya, peningkatan viskositas pada formulasi menurunkan penetrasi obat ke dalam kulit yang mungkin disebabkan oleh penurunan difusi (Aiche, dkk., 1993).

8. Tempat pengolesan

Jumlah yang diserap oleh molekul yang sama, akan berbeda tergantung pada anatomi tempat pengolesan. Perbedaan ketebalan kulit terutama disebabkan oleh perbedaan ketebalan lapisan tanduk (stratum corneum) pada setiap bagian tubuh (Aiache, dkk., 1993).

II.8 Sel Difusi Franz

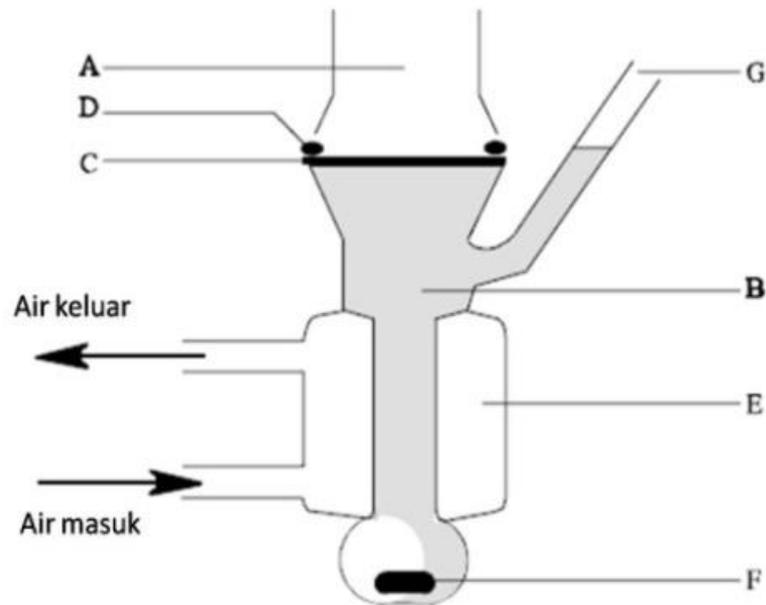
Uji penetrasi kulit secara *in vitro* yang sudah banyak digunakan adalah sel difusi Franz. Sel difusi Franz mempunyai komponen berupa kompartemen donor, kompartemen reseptor, tempat pengambilan sample, cincin O, dan *water jacket*. Kompartemen donor berisi zat yang akan diuji penetrasinya. Kompartemen reseptor berisi cairan berupa air atau dapar fosfat pH 7,4 yang mengandung albumin. Fungsi albumin yaitu untuk meningkatkan kelarutan zat yang sukar larut dalam cairan kompartemen reseptor yang digunakan. Tempat pengambilan sample adalah tempat pada sel difusi Franz untuk mengambil cairan dari kompartemen reseptor dengan volume tertentu. *Water jacket* berfungsi untuk menjaga temperatur tetap konstan selama sel difusi Franz dioperasikan (Walters, 2002).

Diantara kompartemen donor dan kompartemen reseptor diletakkan membran yang digunakan untuk sel difusi Franz. Cincin O menjaga posisi membran supaya tidak berubah. Membran bisa berupa membran sintesis,

membran kulit manusia ataupun membran kulit hewan. Membran kulit hewan yang digunakan telah dihilangkan bulu dan lapisan lemak subkutannya (Walters, 2002). Cairan di kompartemen reseptor perlu diaduk secara optimal dan efisien untuk menjamin cairan dalam kompartemen reseptor homogen. Volume kompartemen reseptor sebesar 2-10 ml dan luas yang terpapar membran sebesar 0,2-2 cm². Dimensi sel difusi harus diukur secara akurat karena terkait dengan perhitungan kadar zat. Kondisi di kompartemen reseptor yang ideal harus bisa untuk memfasilitasi penetrasi zat seperti pada keadaan *in vivo*. Konsentrasi zat di kompartemen reseptor seharusnya tidak boleh melebihi 10% konsentrasi zat untuk mencapai kejenuhan. Konsentrasi zat di kompartemen reseptor yang tinggi dapat menyebabkan penurunan laju penetrasi zat (Witt and Bucks, 2003; Sinko, 2011).

Cara melakukan uji penetrasi dengan sel difusi Franz adalah sejumlah tertentu zat diaplikasikan pada membran dan dibiarkan berpenetrasi secara difusi pasif melalui membran. Untuk mengetahui jumlah zat yang berpenetrasi dan laju penetrasi zat dilakukan sampling cairan di kompartemen reseptor selama waktu tertentu sampai keadaan mencapai keadaan tunak. Cairan dari kompartemen reseptor yang diambil digantikan dengan cairan awal sesuai volume yang diambil. Hal ini bertujuan untuk menjaga volume dalam cairan reseptor tetap konstan dan untuk menjaga

supaya cairan di kompartemen reseptor tetap dalam keadaan tunak (Witt and Bucks, 2003).



Gambar 4. Sel Difusi Franz (Bosman, et al.,1996)

Ket. : a.Kompartemen donor
 b.Kompartemen reseptor
 c.Membran
 d.Cincin O
 e.Water jacket
 f. Batang pengaduk
 g.Tempat pengambilan sampel

Jumlah kumulatif zat yang berpenetrasi melalui membran adalah

(Sinko, 2011):

$$Q = \frac{\{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i S\}}{A}$$

Q = Jumlah kumulatif zat per luas difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

C_n = Konsentrasi zat ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

$\sum_{i=1}^{n-1}$ = Jumlah konsentrasi zat ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pada sampling pertama (menit

ke-30 hingga menit ke-n)

V = Volume sel difusi Franz (mL)

S = Volume smpling (mL)

A = Luas membran (cm²)

Pada keadaan tunak, fluks zat yang berpenetrasi melalui membran dapat dihitung dengan rumus:

$$J = \frac{Q}{t}$$

Keterangan:

J = laju penetrasi zat (fluks) ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)

Q = Jumlah kumulatif zat yang berpenetrasi melalui membrane ($\mu\text{g cm}^{-2}$)

t = Waktu (jam)

II.9 Spektrofotometri UV-VIS

Spektrofotometri UV-Vis adalah pengukuran panjang gelombang dan intensitas sinar ultraviolet dan cahaya tampak yang diabsorpsi oleh sampel. Cahaya yang digunakan memiliki kisaran panjang gelombang (200 –400) nm untuk sinar ultraviolet dan (400 –800) nm untuk sinar tampak (visible) (Dachriyanus, 2004).

Spektrofotometri UV-Visible dapat digunakan untuk penentuan terhadap sampel yang berupa larutan, gas, atau uap. Pada umumnya sampel harus diubah menjadi suatu larutan yang jernih. Untuk sampel yang berupa larutan perlu diperhatikan beberapa persyaratan pelarut yang dipakai antara lain:

1. Harus melarutkan sampel dengan sempurna.
2. Pelarut yang dipakai tidak mengandung ikatan rangkap terkonjugasi pada struktur molekulnya dan tidak berwarna.
3. Tidak boleh mengabsorpsi sinar yang dipakai oleh sampel, Tidak terjadi interaksi dengan molekul senyawa yang dianalisis.
4. Kemurniannya harus tinggi (Suhartati, 2012).

Pengukuran spektrofotometri menggunakan alat spektrofotometer yang melibatkan energi elektronik yang cukup besar pada molekul yang dianalisis, sehingga spektrofotometer UV-Vis lebih banyak dipakai untuk analisis kuantitatif dibandingkan kualitatif. Spektrum UV-Vis sangat berguna untuk pengukuran secara kuantitatif. Konsentrasi dari analit di dalam larutan bisa ditentukan dengan mengukur absorban pada panjang gelombang tertentu dengan menggunakan hukum Lambert-Beer (Rohman, 2007).

Hukum Lambert-Beer (Beer's law) adalah hubungan linearitas antara absorban dengan konsentrasi larutan sampel. Konsentrasi dari sampel di dalam larutan bisa ditentukan dengan mengukur absorban pada panjang gelombang tertentu dengan menggunakan hukum Lambert-Beer. Biasanya hukum Lambert-Beer ditulis dengan:

$$A = \epsilon \cdot b \cdot C \text{ atau } A = a \cdot b \cdot c$$

Keterangan :

A = absorbansi

ϵ = tetapan absorptivitas molar (jika konsentrasi larutan yang diukur dalam molar)

a = tetapan absorptivitas (jika konsentrasi larutan yang diukur dalam ppm).

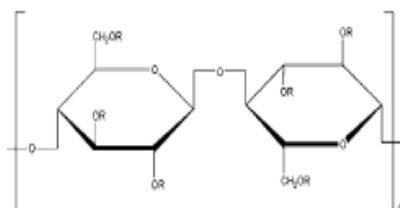
b = tebal larutan (tebal kuvet diperhitungkan juga umumnya 1 cm)

c = konsentrasi larutan yang diukur (Dachriyanus, 2004).

II.10 Uraian Bahan Tambahan

II.9.1 Hypermellose

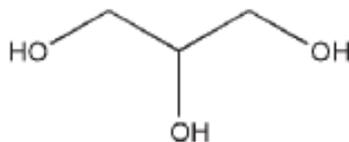
Hypermellose tidak berbau dan tidak berasa, putih atau putih krem bubuk berserat atau butiran. Larut dalam air dingin, membentuk larutan koloid kental, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, dan campuran air dan alcohol (Rowe *et al*, 2009). Hypermellose juga digunakan sebagai agen suspensi dan pengental dalam formulasi topikal. Dibandingkan dengan metilselulosa, hipromelosa menghasilkan larutan encer dengan kejernihan yang lebih besar, dengan lebih sedikit serat yang tidak tersebar, dan oleh karena itu lebih disukai dalam beberapa formulasi (Rowe *et al*, 2009).



Gambar 5. Struktur HPMC (Rowe *et al*, 2009).

II.9.2 Gliserin

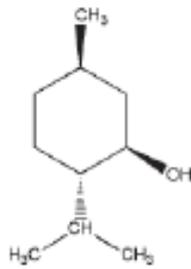
Gliserin adalah cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, kental, higroskopis; rasanya manis, kurang lebih 0,6 kali lebih manis dari sukrosa. Biasanya digunakan sebagai pengawet, emolien, humektan, pelarut, agen pemanis dan agen tonisitas. Gliserin digunakan dalam berbagai formulasi farmasi termasuk sediaan oral, otic, oftalmikus, topikal, dan parenteral (Rowe *et al*, 2009)..



Gambar 6. Struktur Gliserin (Rowe *et al*, 2009).

II.9.3 Menthol

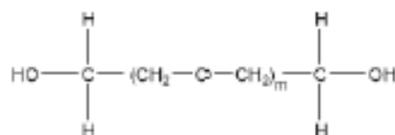
Menthol banyak digunakan dalam obat-obatan. Rasa peppermint yang khas, mentol yang terbentuk secara alami, juga memberikan sensasi sejuk atau menyegarkan yang banyak digunakan dalam banyak sediaan topikal. Tidak seperti manitol, yang memberikan efek serupa karena panas negatif dari larutan, menthol berinteraksi langsung dengan reseptor dingin tubuh. Menthol telah diteliti sebagai penambah penetrasi kulit. Saat dioleskan ke kulit, mentol melebarkan pembuluh darah, menyebabkan sensasi dingin yang diikuti dengan efek analgesik (Allen *et al*, 2009)



Gambar 7. Struktur Menthol (Allen *et al.*,2009)

II.9.4 Polietilen Glikol

Polietilen glikol 400 adalah polietilen glikol $H(O-CH_2-CH_2)_n OH$ dimana harga n antara 8,2 dan 9,1. Polietilen glikol merupakan cairan kental jernih, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, bau khas lemah, agak higroskopik. Kelarutan: larut dalam air, dalam etanol (95%) P, dalam aseton P, dalam glikol lain dan dalam hidrokarbon aromatik, praktis tidak larut dalam eter P dan dalam hidrokarbon alifatik (Depkes RI, 1979). Polietilen glikol (PEG) banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, termasuk dalam sediaan topikal. Polietilen glikol telah digunakan secara eksperimental dalam matriks polimer yang dapat terurai dengan baik yang digunakan dalam sistem pelepasan terkontrol. Polietilen glikol adalah zat hidrofilik yang stabil yang pada dasarnya tidak mengiritasi kulit (Allen *et al.*,2009).



Gambar 8. Struktur Polietilen Glikol (Allen *et al.*,2009)

II.9.5 Ethanol

Ethanol merupakan cairan tidak berwarna, jernih, mudah menguap, memiliki bau khas rasa panas, mudah terbakar dan memberikan nyala biru yang tidak berasap. Ethanol sangat mudah larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter (Allen *et al.*,2009). Ethanol digunakan secara luas di bidang farmasi sebagai pelarut, disinfektan, dan antimikroba. Ethanol dalam sediaan topikal digunakan dalam pengembangan sistem pengiriman obat transdermal sebagai peningkat penetrasi . Ethanol juga telah digunakan dalam pengembangan sediaan transdermal sebagai ko-surfaktan (Allen *et al.*,2009).



Gambar 9. Struktur Ethanol (Allen *et al.*,2009)