

|                                  |   |                             |
|----------------------------------|---|-----------------------------|
| Jurnal Penelitian Farmasi Herbal | Vol. 2 No. 1  | Edition: May – October 2019 |
|                                  | <a href="http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH">http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH</a> |                             |
| Received: 04 Agustus 2019        | Revised: 01 October 2019  | Accepted: 12 October 2019   |

## **FORMULASI DAN EVALUAI STABILITAS FISIK *PATCH TRANSDERMAL* ALKALOID NIKOTIN DAUN TEMBAKAU (*Nicotiana tobacum* Linn) DENGAN VARIASI POLIMER DAN ASAM OLEAT**

**Adi Nurmesa, Nurhabibah, Aji Najihudin**

Universitas Garut, Jl. Jati No 33, Kec Tarogong Kaler, Jawa Barat

Email: [adi.nurmesa96@gmail.com](mailto:adi.nurmesa96@gmail.com)

### **Abstract**

*Research on the tobacco leaves nicotine alkaloid (*Nicotiana tobacum* L) transdermal patch formulation has been carried out as a cigarette dependence therapy with variations in polymers and oleic acid as a penetration enhancer. The purpose of this study is to formulate a stable transdermal patch of nicotine alkaloid tobacco leaf and to see the effect of adding cellulose, PVP and oleic acid to the release of nicotine in vitro. Transdermal patch formulation consists of nicotine alkaloid tobacco leaf, PVP, ethyl cellulose, PVP, PEG 400, propylenglycol and oleic acid. In this study, 3 formulas were made with concentration variants of PVP: EC namely F1 = 1: 1, F2 = 1: 2, and F3 = 1: 3, where the variations in penetration enhancements in the form of oleic acid were F1: 0.10, F2: 0.15, and F3: 0.20. Evaluation of transdermal patch preparations includes organoleptic, matrix weight test, matrix thickness test, drying shrinkage percentage, moisture uptake, matrix fold resistance test, skin irritation test, patch matrix surface pH test, elongation percentage, freeze and thaw test, nicotine content test, and nicotine release (diffusion cell) test, based on physical stability test of all relatively stable transdermal patch formulas and kinetics of transdermal patch release kinetics following first order and the results of statistical analysis using Variant Analysis (ANOVA) showed differences in F1, F2 and F3, and based on the Korsmayer Peppas test following the non-fick law*

**Keywords:** *nicotine transdermal patch, tobacco leaves, PVP, ethyl cellulose, oleic acid*

## **1. PENDAHULUAN**

Rokok adalah salah satu jenis produk yang paling populer yang terbuat dari bahan baku tembakau (tobacco). Tembakau merupakan ekstrak organik dari daun tumbuhan yang termasuk dalam genus *Nicotiana* dan famili *Solanaceae* (famili untuk tumbuhan tomat dan kentang), Komponen yang paling banyak adalah nikotin. Tar, nikotin dan karbon monoksida merupakan tiga macam bahan kimia yang paling berbahaya dalam asap rokok. Tar adalah kumpulan dari beribu-ribu bahan kimia dalam komponen padat asap rokok dan bersifat karsinogenik (Kussuma, 2012).

Pada saat rokok diisap, tar masuk kerongga mulut sebagai uap padat yang setelah dingin akan menjadi padat dan membentuk endapan yang berwarna coklat pada permukaan gigi, saluran

napas, dan paru-paru. Komponen tar mengandung radikal bebas, yang berhubungan dengan resiko timbulnya kanker (Kussuma, 2012). Nikotin merupakan bahan yang bersifat toksik dan dapat menimbulkan ketergantungan psikis. Nikotin merupakan alkaloid alam yang bersifat toksis yang berbentuk cairan, tidak berwarna, dan mudah menguap. Zat ini dapat merubah warna menjadi coklat dan berbau seperti tembakau jika bersentuhan dengan udara. Nikotin berperan dalam menghambat perlekatan dan pertumbuhan sel fibroblast ligamen periodontal, menurunkan isi protein fibroblast, serta dapat merusak sel membran. Ketergantungan dengan nikotin dapat menyebabkan depresi (Horwood, 2010).

Rokok mengandung banyak bahan kimia. Setiap satu batang rokok dibakar, mengeluarkan sekitar 4.000 bahan kimia diantaranya adalah nikotin, gas, karbon monoksida, nitrogen oksida,

|                                  |   |                             |
|----------------------------------|---|-----------------------------|
| Jurnal Penelitian Farmasi Herbal | Vol. 2 No. 1  | Edition: May – October 2019 |
|                                  | <a href="http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH">http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH</a> |                             |
| Received: 04 Agustus 2019        | Revised: 01 October 2019  | Accepted: 12 October 2019   |

hidrogen sianida, ammonia, akrolein, benzene, dan etanol. Kandungan rokok sangat berbahaya bagi perokok maupun orang sekitarnya. Asap rokok yang terhirup dapat menyebabkan penyakit berbahaya, yaitu kanker, penyakit jantung dan emfisema. Pada organ reproduksi akan menyebabkan gangguan seperti kemandulan (pria dan wanita), impotensi, gangguan kehamilan dan perkembangan janin (Sari, 2010).

Kebiasaan merokok juga membawa pengaruh buruk terhadap kebiasaan (habits) para individu, akan tetapi tidak berpengaruh erat dengan pembentukan kepribadian seseorang. Sifat rokok yang menyebabkan kecanduan (adiktif) secara permanen yang menyebabkan kebiasaan merokok menjadi sesuatu yang sangat sulit untuk dihilangkan. Kebiasaan ini sangat merugikan kesehatan orang lain karena menjadikan orang lain sebagai perokok pasif yang jauh lebih berbahaya dibandingkan dengan perokok aktif. Resiko terkena penyakit lebih besar pada perokok pasif karena mereka tidak mempunyai filter dalam menyerap seluruh asap rokok yang dikeluarkan perokok aktif (Nururahmah, 2014).

Kebiasaan merokok harusnya dapat dikurangi dengan beberapa terapi salah satunya adalah terapi dengan menggunakan *patch* yang mengandung nikotin dosis rendah secara terus menerus sediaan ini sering disebut dengan NRT (*Nicotin Replacement Therapy*), tujuan dari NRT adalah kadar nikotin hampir konstan untuk menurunkan gejala *withdrawal* pada *smoking cessation*. NRT melepaskan nikotin ke dalam darah secara perlahan tidak memberikan kadar nikotin yang mendadak tinggi seperti nikotin pada rokok, sehingga potensi adiksinya minimal (Sadikin, 2008).

*Patch transdermal* merupakan sediaan *drug delivery system* yang berupa *patch* dengan perekat yang mengandung senyawa obat yang diletakan dikulit untuk melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui kulit menuju aliran darah, sediaan dalam bentuk *patch transdermal* dapat memberikan pelepasan yang terkendali ke dalam tubuh pasien (Sadikin, 2008). Pada penelitian ini dibuat *patch transdermal* dengan ekstrak etanol daun tembakau dengan menggunakan dua polimer yaitu polimer hidrolifilik (PVP) dan polimer hidrofobik (*etil cellulosa*) serta asam oleat sebagai

peningkat penetrasi, *etil cellulosa* dan PVP pada sediaan *patch* berpengaruh untuk menghantarkan zat aktif yang terkandung dalam ekstrak etanol daun tembakau, penggunaan *etil cellulosa* menyebabkan terbentuknya barrier sehingga bahan aktif terjebak dalam sediaan yang mengakibatkan bahan aktif tidak mudah dilepaskan dari basisnya sedangkan PVP menyebabkan terbentuknya pori-pori sehingga perlu dikombinasikan antara polimer PVP dan *etil cellulosa*, sedangkan asam oleat sebagai peningkat penetrasi zat aktif sehingga didapatkan dosis yang optimal dari *patch transdermal* ekstrak etanol daun tembakau di dalam peredaran darah (Rachmawati, 2015).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menformulasikan *patch transdermal* ekstrak daun tembakau dimana zat aktif berupa ekstrak memiliki kelebihan jika di formulasikan menjadi *patch transdermal* yaitu dapat mengurangi iritasi penggunaan dan dapat memperbaiki sifat terapi dari NRT dimana jika dalam kondisi ekstrak dapat memberikan dosis yang kecil secara terus menerus dan kostan, formulasi *patch transdermal* dilakukan dengan variasi polimer pada optimasi formula basis kemudian dilakukan variasi asam oleat sebagai peningkat penetrasi zat aktif, dan kemudian diuji kestabilan fisik dan diuji secara in vitro dari *patch transdermal*. Penelitian ini diharapkan menjadi sumber informasi tentang formulasi *patch transdermal* ekstrak daun tembakau dengan penambahan asam oleat sebagai peningkat penetrasi yang kemudian dapat kembangkan pada penelitian selanjutnya

## 2. METODE

Sebagai persiapan awal dilakukan pengumpulan bahan yaitu daun tembakau (*Nicotiana tobacum* Linn) yang diperoleh dari kecamatan Tarogong Kaler kabupaten Garut, kemudian dideterminasi di Herbarium Bandungense, Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung. Setelah pengumpulan daun tembakau (*Nicotiana tobacum* Linn) kemudian dilakukan pengolahan bahan, pemeriksaan karakteristik simplisia, penapisan fitokimia dan pembuatan ekstrak. Dengan menggunakan ekstraksi alkaloid yaitu dengan mengkstrak daun tembakau (*Nicotiana tobacum* Linn) polar (etanol) kemudian diasamkan dengan

|                                  |   |                             |
|----------------------------------|---|-----------------------------|
| Jurnal Penelitian Farmasi Herbal | Vol. 2 No. 1  | Edition: May – October 2019 |
|                                  | <a href="http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH">http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH</a> |                             |
| Received: 04 Agustus 2019        | Revised: 01 October 2019  | Accepted: 12 October 2019   |

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 M setelah itu di fraksinasi dengan n Heksan sebanyak 3 x lalu dibasahkan dengan NH<sub>4</sub>OH dan fraksinasi dengan Heksan lagi sebanyak 3 x lalu diambil fase bawahnya dan dipekatkan sehingga didapatkan alkaloid nikotin, kemudian hasil ekstraksi tersebut dievaporasi sehingga diperoleh ekstrak kental daun tembakau (*Nicotiana tobacum* Linn).

Tahap selanjutnya yaitu penentuan basis *patch transdermal* dengan berbagai konsentrasi Polimer Hidrofilik (PVP), Polimer Hidrofobik (Etil Cellulosa) Kemudian dilakukan pengujian terhadap basis *patch transdermal* untuk memperoleh matriks

yang stabil. Setelah itu dilanjutkan dengan pembuatan sediaan *patch transdermal* yang mengandung ekstrak etanol daun tembakau dilakukan formulasi dengan berbagai konsentrasi asam oleat.

Kemudian dilakukan evaluasi sediaan *patch transdermal* meliputi uji bobot matrik, uji ketebalan matrik, persentase susut pengeringan, uji ketahanan lipatan matrik, uji iritasi kulit, uji pH permukaan matrik *patch*, persentase pemanjangan, persentase uji higroskopis, uji *freeze and thaw*, uji pelepasan (sel difusi), dan uji kandungan nikotin.

**Tabel 3.1.** Uji Kandungan Nikotin

| Komposisi (% b/b)              | Fungsi              | Formula 1 | Formula 2 | Formula 3 |
|--------------------------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|
| Ekstrak Alkaloid daun tembakau | Zat Aktif           | 10 mg     | 10 mg     | 10 mg     |
| PVP                            | Polimer Hidrofilik  | 18        | 12        | 9         |
| Etil Cellulosa                 | Polimer Hidrofobik  | 18        | 24        | 27        |
| Propilen glikol                | Konsolven           | 30        | 30        | 30        |
| PEG 400                        | Plastizer           | 30        | 30        | 30        |
| Asam Oleat                     | Peningkat penetrasi | 0,10      | 0,15      | 0,20      |

\*Bobot Patch sebanyak 500 mg

\*Jumlah polimer 36 %

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini tanaman uji yang digunakan adalah daun tembakau yang diperoleh dari Kecamatan Tarogong Kaler, Kabupaten Garut, Jawa Barat. Tanaman tersebut dilakukan determinasi tanaman untuk memastikan kebenaran dari daun tembakau hasil determinasi menyatakan bahwa benar daun tembakau adalah *Nicotiana tobacum*.

Pemeriksaan karakteristik simplisia daun tembakau bertujuan untuk menentukan standar mutu simplisia sehingga layak digunakan. Daun tembakau memiliki kadar abu total, kadar abu tidak larut asam, kadar abu tidak larut air, kadar air, susut pengeringan, kadar sari larut air, dan kadar sari larut etanol berturut-turut adalah 11.61%, 7.27%, 4.39%, 10.45%, 7.65%, 19.75%, 18.28%. Berdasarkan data tersebut, kadar air dari simplisia memenuhi syarat. Menurut literatur, kadar air dalam ekstrak tidak boleh lebih dari 10%. Hal ini bertujuan untuk menghindari cepatnya pertumbuhan jamur dan mikroba dalam ekstrak selama penyimpanan (Bambang, 1998). Penetapan

nilai susut pengeringan simplisia dilakukan untuk memberikan batasan (rentang) tentang besarnya senyawa yang hilang pada proses pengeringan (Bambang, 1998).

Penapisan fitokimia dilakukan terhadap simplisia daun tembakau untuk mengetahui golongan senyawa metabolit sekunder yang terkandung didalam daun tembakau. Hasilnya menunjukkan bahwa simplisia daun tembakau mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, fenol dan triterpenoid. Daun tembakau yang diperoleh sebanyak 14.000 gr disortasi untuk memisahkan antara tanaman dengan kotoran yang terdapat pada tanaman tersebut. Proses pengeringan dilakukan dilemari pengering yang bertujuan untuk meminimalisir pemanasan yang dapat merusak senyawa-senyawa yang terdapat dalam tanaman tersebut. Penghalusan dilakukan untuk memaksimalkan dalam proses ekstraksi karena semakin kecil luas permukaan maka proses ekstraksi akan semakin efektif (Bambang, 1998). Sebanyak 14.000 gr daun tembakau diperoleh 1000 gr simplisia kering yang selanjutnya dilakukan tahap ekstraksi.

|                                  |   |                             |
|----------------------------------|---|-----------------------------|
| Jurnal Penelitian Farmasi Herbal | Vol. 2 No. 1  | Edition: May – October 2019 |
|                                  | <a href="http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH">http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH</a> |                             |
| Received: 04 Agustus 2019        | Revised: 01 October 2019  | Accepted: 12 October 2019   |

Tahap ekstraksi terhadap simplisia daun tembakau bertujuan untuk menarik senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada daun tembakau. Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan ekstraksi cara dingin yaitu dengan metode maserasi. Metode ekstraksi dengan cara dingin dipilih untuk meminimalisir terjadinya pemanasan yang dapat menyebabkan kerusakan terhadap senyawa-senyawa yang tidak tahan panas. Pada teknik maserasi ini menggunakan prinsip *like dissolve like* dengan pelarut etanol 96%. Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40°C. Suhu tersebut merupakan suhu titik didih etanol yang bertujuan agar komponen senyawa dalam pelarut tidak rusak terhadap suhu tinggi. Dari hasil maserasi diperoleh bobot ekstrak daun tembakau 150 gr dengan persentase rendemen 11,23%.

Ekstrak kental etanol daun tembakau selanjutnya difraksinasi dengan menggunakan pelarut non polar yaitu n-heksan dengan menggunakan corong pisah dengan sebelumnya diencerkan dengan menggunakan air, fase bawah pada corong pisah diambil kemudian diulangi sampai tiga kali sampai alkaloid nikotin dalam ekstrak kental daun tembakau benar-benar tertarik, setelah di dapatkan fase non polar berupa n-heksan daun tembakau selanjutnya ekstrak di asamkan dengan menggunakan HCL pekat sebanyak 300 ml kemudian dibasakan dengan menggunakan NH<sub>4</sub>OH sampai pH 9 dengan menggunakan indikator universal selanjutnya hasil yang didapatkan di diamkan sehingga terbentuk endapan garam alkaloid nikotin berbentuk kristal, kemudian kristal dipisahkan dengan menggunakan kertas saring. Hasil yang didapat kemudian dihitung rendemennya terhadap ekstrak kental, senyawa alkaloid adalah senyawa alami amina yang bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom hidrogen sebagai bagian dari sistem siklik (Harborne, 2006). Senyawa alkaloid pada tembakau adalah penentu aroma yang terkait dengan kualitas tanaman tembakau, senyawa tersebut didominasi oleh senyawa nikotin sebanyak 95% senyawa alkaloid lain yang terdapat di tembakau adalah nornikotin dan anabasin yang juga dapat menimbulkan kecanduan apabila dikonsumsi (Harborne, 2006).

Garam alkaloid nikotin kemudian

diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch transdermal* tipe matriks yang mempunyai aktivitas sebagai penurun dosis rokok pada perokok aktif. Formulasi *patch transdermal* tipe matriks ini menggunakan garam alkaloid nikotin sebagai bahan aktif, dan variasi zat tambahan berupa PVP sebagai polimer hidrofilik, *Etil Cellulosa* sebagai polimer hidrofobik dan asam oleat sebagai peningkat penetrasi, adapun zat tambahan lainnya berupa propilenglikol sebagai konsolven, PEG 400 sebagai *plasticizer*.

Pada formulasi dilakukan dengan dosis garam alkaloid nikotin 10 mg dengan pembuatan *patch* dengan metode pelarutan dan penguapan pelarut didapatkan matrik *patch transdermal* dengan ukuran 2x2 cm dengan variasi Perbandingan polimer PVP : EC yaitu 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3 dan variasi peningkat penetrasi berupa asam oleat yaitu . matriks *patch transdermal* yang telah terbentuk dilakukan evaluasi fisik untuk melihat kestabilan fisik sediaan matriks *patch transdermal* meliputi pengamatan organoleptik, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, pengukuran pH, uji ketahanan lipatan, *Moisture content*, *Moisture uptake*, uji persentase pemanjangan, uji *freeze thaw*, uji kandungan obat, uji keamanan (iritan). Dan uji pelepasan *in vitro* dengan menggunakan *Sel Difusi Franz*

Pemeriksaan organoleptik merupakan cara pengujian dengan indera manusia sebagai alat utama untuk pengukuran penerimaan terhadap produk. Pemeriksaan organoleptik meliputi warna, bau dan tekstur. Sediaan *patch transdermal* memiliki organoleptik, warna kuning tekstur sedikit kasar dan bau asam oleat, tekstur yang kasar dipengaruhi oleh kombinasi polimer biodegradable (PVP) dan polimer non biodegradable (EC), dimana setelah pelarut menguap polimer tersebut cenderung membentuk ikatan sambung silang antar polimer sehingga teksturnya sedikit kasar, sedangkan bau asam oleat dipengaruhi oleh zat tambahan berupa asam oleat sebagai peningkat penetrasi pada formula (Agoes, 2008).

Pemeriksaan keseragaman bobot bertujuan untuk mengetahui kesamaan dari bobot masing masing *patch* yang ditujukan untuk mengevaluasi konsistensi proses pembuatan, proses pembuatan yang baik akan menghasilkan produk yang relatif seragam yang dalam hal ini berarti memuat dosis

|                                  |   |                             |
|----------------------------------|---|-----------------------------|
| Jurnal Penelitian Farmasi Herbal | Vol. 2 No. 1  | Edition: May – October 2019 |
|                                  | <a href="http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH">http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH</a> |                             |
| Received: 04 Augustus 2019       | Revised: 01 October 2019  | Accepted: 12 October 2019   |

obat yang seragam dalam setiap satuan sediaan. Keseragaman dosis sangat penting dalam produksi sediaan obat, dimana bobot patch harus seragam dan tidak boleh menyimpang dari 5% , hasil pengukuran menunjukkan formula 1 memiliki rata rata bobot 0,5033 gr  $\pm 0,00577$ , formula 2 menunjukkan keberagaman bobot 0,513 gr  $\pm 0,00577$  dan formula 3 menunjukkan nilai keseragaman bobot 0,523 $\pm 0,00577$  gram hasil tersebut menunjukkan keseragaman bobot memenuhi syarat dimana *patch* tidak memiliki penyimpangan keseragaman bobot diatas 5%<sup>(28)</sup>

Pemeriksaan ketebalan pada patch transdermal bertujuan untuk mengetahui kesamaan dari tebal tiap-tiap *patch transdermal* pada masing masing formula, dimana semakin tebal *patch* semakin mempengaruhi daya difusi *patch* pada penetrasi zat aktif di dalam *patch transdermal*, pada formula 1 didapatkan hasil ketebalan patch 0,2116 mm  $\pm 0,002886$  pada formula 2 menunjukkan hasil ketebalan 0,2216 mm  $\pm 0,002886$  dan formula 3 menunjukan nilai ketebalan 0,2316 mm  $\pm 0,002886$  dari hasil tersbut menunjukkan bahwa ketebalan dari seluruh *patch* tiap fomula menunjukkan nilai yang seragam dan tidak terlalu tipis maupun terlalu tebal, dimana jika terlalu tipis *patch* akan cenderung rapuh dan jika terlalu tebal akan mengganggu pada penetrasi obat kedalam tubuh (Sari, 2015).

Pemeriksaan pH dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah sediaan *patch transdermal* yang diformulasikan telah sesuai dengan pH kulit atau tidak. Pemeriksaan pH pada permukaan matrik *patch transdermal* dilakukan dengan menggunakan pH universal Menurut Djuanda, 2007, pH kulit berkisar antara 4,5-6,5. Apabila suatu bahan yang mengenai kulit semakin bersifat asam atau basa dapat mengiritasi kulit<sup>(35)</sup>. Hasil pengukuran uji pH di dapatkan seluruh pH formula patch memiliki pH 5

Pemeriksaan uji kandungan lembab (*Moisture content*) bertujuan untuk mengetahui susut pengeringan, pengurangan bobot setelah *patch* disimpan selama 3x24 jam di dalam desikator, sediaan *patch* yang diinginkan adalah mengandung sedikit air dengan rentang kurang dari 10% (Kumar, 2012) kadar air dalam sediaan *patch* menunjukkan *patch* benar benar stabil dan kering dengan nilai % yang rendah akan

melindungi *patch* dari cemaran atau kontaminasi mikroba (Kumar, 2012). Hasil menunjukkan nilai *Moisture content* pada formula 1 adalah 2,58%  $\pm 1,085$ , formula 2 nilai *Moisture content* adalah 4,44%  $\pm 0,69$  dan formula 3 nilai *Moisture content* adalah 4,99%  $\pm 1,056$  hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi syarat nilai *Moisture content* yang ditentukan, dimana semakin tinggi perbandingan antara polimer hidrofilik (PVP) dan polimer hidrofobik (Etil Sellulosa) semakin tinggi pula nilai *Moisture* hal ini disebabkan karena polimer hidrofobik cenderung tidak menyerap air dari lingkungan. Perbedaan nilai *Moisture Content* tiap formual *patch transdermal* alkaloid nikotin dikarenakan kemampuan PVP dalam menyerap lembab di lingkungan. Menurut Rowe (2009), nilai kandungan lembab PVP lebih tinggi dibandingkan Etil Sellulosa, Dimana semakin rendah nilai kandungan lembab *patch* mengindikasikan bahwa *patch* yang dihasilkan memenuhi karakteristik fisik patch yang baik yakni tidak mudah patah (Micrun, 2016).

Pemeriksaan uji higroskopis atau serap kelembapan (*Moisture uptake*) bertujuan untuk memeriksa tingkat peyerapan air dari *patch transdermal*, yang dikondisikan pada bejana yang memiliki kelembapan 75% adapun ada pengaplikasikan *patch* pada kulit menunjukkan tingkat penyerapan air oleh *patch* selama penggunaan (Kumar, 2012), tujuan dari pengujian ini adalah untuk mengetahui ketahanan *patch* terhadap kelembapan yang dimana jika *patch* banyak menyerap lembab akan mempengaruhi kualitas *patch*, yang dapat mempengaruhi elastisitas *patch* dan *patch* yang cenderung cepat robek (Nurahmanto, 2015). Hasil pengukuran menunjukkan nilai *moisture uptake* formula 1 adalah 20,83%  $\pm 0,9006$ , formula 2 menunjukkan nilai *Moisture uptake* adalah 18,51%  $\pm 0,9122$  dan formula 3 menunjukkan nilai *Moisture up take* adalah 10.18%  $\pm 2,7019$ .

Hasil tersebut menunjukkan bahwa nilai *Moisture uptake* dimana secara umum peningkatan persen (%) daya serap kelembapan akan terjadi jika hidrofilitas dari polimer atau *plasticizer* atau *enhancer* juga dapat meningkatkan kandungan lembab pengujian kandungan lembab dan kemampuan daya serap lembab mengindikasikan bahwa peningkatan nilai daya serap lembab

|                                  |   |                             |
|----------------------------------|---|-----------------------------|
| Jurnal Penelitian Farmasi Herbal | Vol. 2 No. 1  | Edition: May – October 2019 |
|                                  | <a href="http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH">http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH</a> |                             |
| Received: 04 Augustus 2019       | Revised: 01 October 2019  | Accepted: 12 October 2019   |

berkaitan dengan sifat hidroskopis polimer dan penggunaan PEG 400, dan Propilenglikol sebagai *plasticizer* atau pembentuk film. seluruh formula memenuhi syarat sehingga menghasilkan ketahanan patch pada lingkungan yang lembab (Micrun, 2016).

Pengujian *elongation test* (Persentase pemanjangan) adalah perubahan panjang maksimum yang dapat dialami bahan pada saat mengalami peregangan atau ditarik sampai sebelum bahan itu robek, perubahan panjang dapat dilihat apabila sediaan *patch* tersebut robek (Sahoo, 2013), hasil pengukuran menunjukkan formula 1 memiliki hasil 33,33 %  $\pm$  0 formula 2 50 %  $\pm$  0 dan formula 3 menunjukkan nilai 53,3 %  $\pm$  5,77 dari hasil keseluruhan seluruh formula memiliki nilai pemanjangan yang baik, sehingga setiap *patch* memiliki elastisitas dan fleksibilitas yang baik (Kumar, 2012) dimana semakin tinggi perbandingan polimer Etil Sellulosa akan menghasilkan nilai persentase pemanjangan yang baik hal ini dikarenakan *etil cellulosa* merupakan polimer nondegradibel yang memiliki ketahanan yang lebih dibandingkan polimer biodegradable (Agoes, 2008).

Pengujian *folding endurance* (uji ketahanan lipatan) bertujuan untuk mengetahui fleksibilitas dan elastisitas *patch* setelah dilipat pada sudut yang sama, hasil nilai *folding endurance* menunjukkan nilai, pada formula 1 nilainya adalah 104,3 kali  $\pm$  1,521 formula 2 113,6 kali  $\pm$  1,527 dan formula 3 adalah 119,3 kali  $\pm$  1,527 hasil tersebut menunjukkan setiap formula memiliki ketahanan saat di aplikasikan ke kulit dan dan memiliki integritas yang baik saat diaplikasikan ke kulit, pada hasil uji ketahanan lipatan menunjukkan hasil yang baik hal ini dikarenakan penggunaan *plasticizer* yaitu PEG 400 dan juga Propilenglikol yang memiliki fungsi sebagai *platicizer* selain konsolven pada formula *patch transdermal* alkaloid nikotin dengan hal tersebut maka nilai akan meningkatkan fleksibilitas *patch* (Sahoo, 2013).

Pengujian *freeze thaw* bertujuan untuk mengetahui kestabilan fisik *patchtransdermal* dengan pengaruh suhu. Uji *freeze thaw* dilakukan sebanyak 5 siklus pada suhu 4°C. Dan 48 jam berikutnya sediaan ditempatkan di oven pada suhu 40°C. Pengujian *freeze thaw* bertujuan untuk melihat perubahan bobot akibat stres suhu

(18). adapun hasil uji *Freezee thaw* pada formula 1 adalah 3,793%  $\pm$  0,04041, formula 2 mempunyai hasil uji *freezee thaw* 3,13%  $\pm$  1,10851 dan formula 3 memiliki hasil 4,933%  $\pm$  1,0692 Hasil pemeriksaan menunjukkan tidak adanya perubahan yang terlalu setelah dilakukan 5 siklus uji *Freezee thaw* Hal ini menunjukkan bahwa *patch transdermal* tetap stabil walaupun disimpan pada suhu dingin atau suhu panas (Nirav, 2011).

Uji keamanan (iritan) sediaan dilakukan menggunakan punggung tangan responden sebanyak 10 orang. Uji dilakukan untuk mengetahui apakah sediaan *patch transdermal* menyebabkan reaksi seperti gatal, panas pada kulit atau kemerahan sehingga didapat hasil keamanan sediaan *patch transdermal* yang telah dibuat. Dari data pengujian keamanan (iritan) dapat diketahui bahwa formula *patch transdermal* alkaloid nikotin daun tembakau ini aman untuk digunakan dan tidak memberikan efek iritasi seperti bengkak, kemerahan dan gatal-gatal (Nirav, 2011).

Uji Pelepasan *patch transdermal* secara in vitro bertujuan untuk mengukur jumlah obat yang dilepaskan ke dalam kompartemen tiap tiga jam sekali, pada pengujian ini digunakan sel *difusi franz* vertikal dengan membran berupa kulit ular dimana kulit ular memiliki kesamaan seperti *stratum corneum* dimana *stratum corneum* inilah yang merupakan halangan utama pada pelepasan obat melalui kulit, pada hasil pengujian uji pelepasan didapatkan hasil pada formula, 1, 2 dan 3 seperti lampiran setelah di dapatkan hasil tersebut lalu ditentukan kinetika pelepasan obat yang cocok dengan membandingkan nilai regresi linier, pada *zero orde*, *one orde* Higuchi, atau *korsmayer peppas* (Rahul, 2017), kemudian didapatkan hasil kinetika orde pelepasannya adalah mengikuti kinetika orde satu pada *patch transdermal* nikotin, pada orde satu merupakan model kinetika pelepasan menunjukkan pelepasan yang tergantung pada konsentrasi obat selama periode tertentu apakah periode hari atau beberapa tahun dalam hal ini *patch transdermal* dapat melepaskan obat selama satu hari atau 24 jam.

Absorpsi obat menurut orde *non zero* masih efektif minimum dan maksimum yang aman. Kebanyakan obat memperlihatkan perubahan ritmik dalam bioavailabilitas, absorpsi, distribusi,

|                                  |   |                             |
|----------------------------------|---|-----------------------------|
| Jurnal Penelitian Farmasi Herbal | Vol. 2 No. 1  | Edition: May – October 2019 |
|                                  | <a href="http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH">http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH</a> |                             |
| Received: 04 Augustus 2019       | Revised: 01 October 2019  | Accepted: 12 October 2019   |

dan ekskresi sehingga pelepasan tidak selalu harus mengikuti orde nol, bahkan kadang kadang sama sekali tidak ditentukan. Pertimbangan dalam penghantaran obat adalah konsentrasi obat dalam darah dan efek farmakologi (Agoes, 2008).

Pengujian *Drug Content* atau kandungan obat digunakan untuk mengetahui berapa banyak jumlah alkaloid nikotin yang dapat terikat pada sistem polimer transdermal adapun hasilnya pada formula 1 nilai *drug content*nya adalah 8,968 mg  $\pm 0,0100$ , formula 2 memiliki nilai *drug content* 9,2932 mg  $\pm 0,0100$ , dan formula 3 memiliki nilai *drug content* 9,3164  $\pm 0,0100$  dari hasil tersebut menunjukkan dari dosis awal pembuatan sebanyak 10 mg polimer cukup baik dapat melepaskan zat aktif dan memiliki ketersediaan yang baik pada matrik patch transdermal, hal ini dipengaruhi oleh sifat dari polimer hidrofilik yang cenderung mengikat garam alkaloid nikotin dan polimer hidrofilik yang cenderung menahan terjadinya penguapan lebih lanjut dari alkalod nikotin (Agoes, 2008).

Adapun urutan proses perjalanan suatu obat dari sediaan sistem *transdermal* sifat pembentukan depot obat metabolisme dan pengambilan melalui kapiler, adapun setiap tahap dapat mengontrol sistem penghantaran secara keseluruhan, dan berkontribusi terhadap pola pelepasan obat secara menyeluruh<sup>(19)</sup>. Adapun baiknya uji pelepasan pada *patch transdermal* alkaloid nikotin dipengaruhi oleh adanya peningkatan permeasi, hal ini merupakan strategi untuk meningkatkan permeasi melalui berbagai cara, hal ini dapat dilakukan dengan pendekatan menggunakan bahan kimia maupun fisika, adapun pada penelitian ini menggunakan asam oleat yang merupakan bahan kimia (Agoes, 2008) yang memiliki mekanisme peningkatan permeasi dengan hasil uji statistik uji ANOVA Post Hoc LSD menunjukkan nilai  $p < 0,005$  menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pelepasan obat menurut orde satu pada formula 1, formula 2 dan formula 3 (32)

Uji Pemodelan *Korsmayer peepas* adalah untuk mengetahui mekanisme dari polimer dalam melepaskan obat ke dalam kompartemen adapun hasil dari uji *Korsmayer peepas* pada formula 1 2,0967, pada formula 2 nilai  $n$ -nya adalah 2,2506 dan formula 3 di dapatkan nilai  $n$ -nya adalah 2,1786, dari hasil tersebut di dapatkan mekanisme

dari pelepasan dari *Patch transdema* alkaloid nikotin daun tembakau adalah non fick yang mengikuti mekanisme *super case II transport* dikarenakan nilai dari  $n$  lebih dari 1, mekanisme *super case II transport* adalah mekanisme pelepasan polimer yang mempunyai dua mekanisme sekaligus yaitu erosi dan difusi, erosi merupakan mekanisme pelepasan polimer tidak larut air dengan ikatan yang labil.

Hidrolisis ikatan labil menyebabkan putusnya kerangka polimer sehingga terbentuk molekul berbobot molekul rendah dan molekul yang lebih larut air mekanisme tersebut dalam formulasi *patch transdermal* dipengaruhi oleh zat tambahan berupa *etil cellulosa*, sedangkan polimer PVP yang memiliki sifat hidrofilik memiliki mekanisme transport difusi mekanismenya itu dengan proses pemindahan massa individual molekul zat yang larut melalui membran yang dibawa oleh gerakan acak molekul dan yang memisahkan fase mekanismenya dapat melalui mekanisme transport aktif, pasif dan transport terfasilitasi dalam hal ini *patch transdema* memiliki difusiterfasilitasi dengan adanya peningkatan penetrasi berupa asam oleat (Agoes, 2008).

Sifat Aliran atau *Fluks* pada *patch transdermal* alkaloid nikotin pada formula 1, 2 dan 3 cenderung memiliki aliran yang baik atau *J Fluks* yang baik hal ini di pengaruhi oleh kombinasi polimer yang berdifusi melalui *stratum corneum* secara baik sehingga menghasilkan ketersediaan yang baik pada kompartemen tujuan dari pengujian ini adalah untuk mengetahui jumlah obat yang dilepaskan pada media kompartemen sel *difusi franz* dibandingkan diameter membran penghalang (kulit ular) sehingga di dapatkan hasil fluks aliran obat yang dilepaskan selama 24 jam pengujian sel *difusi franz* vertikal (Rahul, 2017).

Adapun kombinasi antara polimer hidrofilik dan hidrofobik dapat mempengaruhi permeasi obat di dalam kulit dengan mekanisme suatu lapisan material polimer nonbiodegradable (Etil Sellulosa) mengelilingi ini setempat obat berdifusi secara perlahan lahan dengan bantuan polimer hidrofilik (PVP) membuka pori pori pada lapisan kulit sehingga kombinasi keduanya bersifat sinergis (Ameliana, 2013).

|                                  |   |                             |
|----------------------------------|---|-----------------------------|
| Jurnal Penelitian Farmasi Herbal | Vol. 2 No. 1  | Edition: May – October 2019 |
|                                  | <a href="http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH">http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH</a> |                             |
| Received: 04 Agustus 2019        | Revised: 01 October 2019  | Accepted: 12 October 2019   |

#### 4. SIMPULAN

Berdasarkan uji stabilitas fisik pada sediaan *patch transdermal*, semua formula uji relatif stabil. Berdasarkan pengujian pelepasan obat pada sediaan *patch transdermal* ekstrak alkaloid daun tembakau mengikuti kinetika pelepasan orde 1 dan pada hasil uji ANOVA Post Hoc LSD memiliki nilai  $p=0,000$  yang artinya adanya perbedaan signifikan pada uji pelepasan Formula 1, Formula 2 dan Formula 3

#### DAFTAR PUSTAKA

- Kusumma, A.R.P. 2012, Pengaruh Merokok Terhadap Kesehatan Gigi dan Rongga Mulut. Kedokteran Gigi, Universitas Islam Sultan Agung. Diakses tanggal 22 April 2017 <http://unisulla.ac.id/newver/images/jurnal/andina%20>
- Horwood, L.J., Boden J.M., dan David, 2010, *Cigarette Smoking and Depression Test of Cause Linkages Using a Longitudinal Birth Cohort*. The British Journal of Psychiatry Diakses di <http://bjp.rcpsych.org/content/196/6/440full.pdf+html> Diakses tanggal 22 April 2017
- Sari, W. Fitriani, Eriani, K. 2010. *The Effect of Cigarettes Smoke Exposed Cause Fertility*. Jurusan Biologi MIPA Unsyiah Banda Aceh. <http://isjd.pdii.lipi.go.id/admisi/jurnal/5okt0808.pdf> Diakses tanggal 22 April 2017
- Nururahmah. 2014. Pengaruh Rokok Terhadap Kesehatan dan Pembentukan Karakter Manusia, (Prosing Seminar Ilmiah) Universitas Cokroaminoto, Palopo.
- Sadikin, D.Z. dan Louisa, Melva., 2008, Program Berhenti Merokok, Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Rachmawati, Dhitya Sagita. 2015, Optimasi Polietilen Glikol Dan Polivinil Piroolidon Terhadap Laju Pelepasan Dan Uji Moisture Content Patch Ibuprofen, Universitas Jember, Jember.
- Bambang, C. 1998. Tembakau Budidaya dan Analisis Usaha Tani, Penerbit Kanisius, Yogyakarta
- Agoes, G., 2008, Sistem Penghantaran Obat Pelepasan Terkendali, Penerbit ITB, Bandung
- Rowe, R.C, Sheskey, P.J., *et.al*. 2009, Handbook of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association. Inc.
- Harborne, J.B. 2006, Metode Fitokimia Penuntun, Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Penerbit ITB, Bandung
- Ameliana, L, 2013, Pengembangan Sediaan Transdermal Patch Meloxicam Tipe Matriks Dalam Beberapa Kombinasi Polimer, Universitas Jember, Jember.
- Micrun, N, Andi, N., Nuru, A.Y., Nur, A.K. 2016, Formulasi Patch Kosmetik Lendir Bekicot (*Achantina fulica*) Dengan Polimer Kitosan Dan Berbagai Variasi Amilum, STIF dan AKAFARMA Kebangsaan, Makassar
- Sari, Purwita, Dian, 2015, Formulasi Patch Amoxicilin dengan Kombinasi HPMC dan PVP Sebagai pendekatan Penanganan Sariawan, UMY, Yogyakarta.
- Kumar, S.D., Sairan, R., Anandadabu, S., Karpagavalli., Maheswara, A., dan Narayanan, N., 2012., Formulation and Evaluation Transdermal Patches of Salbutamol. Res. Jour. Phar. Bio. Chem. Sci. Vol. 3: 1132-1139
- Sahoo, Kumar Biraj., dan Amlyia Kenta Mishra, 2013, Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Diclofenac. Departement of Pharmaceutics, Collage Of Pharmaceutical Science Marine Drive Road Puri, Odisha, India
- Nirav, S., Sheth dan Rajan B Mistry, 2011, Formulation and Evaluation of Transdermal Patches and to Study Permeation Enhancerments effect of eugenol. Jour. of Applied Pharm. Scien.
- Nurahmanto, Dwi, 2015, Formulasi dan Evaluasi Sediaan *Patch Transdermal* Prometazin HCL sebagai Pengobatan Morning Sickness, Universitas Jember, Jember
- Rahul Shivajiro Solunke dan Praveen, D, Chaudhari, 2017, Formulation and Evaluation of Repaglinide Patches For Transdermal Drug Delevery. Int. Jour. of Pharm. and Bio. Scie.