

# FORMULASI, KARAKTERISASI DAN UJI PENETRASI IN VITRO PATCH EKSTRAK BIJI KOPI ROBUSTA (*COFFEA CANEPHORA*) SEBAGAI SEDIAAN ANTI SELULIT

Isriany Ismail, Surya Ningsi, Naswina Putrianti

Jurusan Farmasi FIK Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar

## ABSTRACT

Cellulite is a very common topographical alteration in which the skin acquires an "orange peel". Caffeine is the classification which can be used as an anti-cellulite in *patch*. The basic material used is Robusta coffee bean extract (*Coffea canephora*), which has a high caffeine content. This study aimed to knowing how much Chitosan polymer and HPMC ratio which can produce a *patch* with the characteristics and good penetration and show its releasing profile. *Patch* madewith chitosan concentrations : HPMC1:1 (formula I), 2:1 (formula II), and 1: 2 (formula III) by increasing in glycerin as *plastizier* and Tween 80, penetration enhancers used solvent casting method. The penetration ability was tested as in vitro by *Franz* diffusion instrument modified in using the *human cadaver skin*. Penetration test performed for two hours with sampling in the minute, 5 10, 15, 45, 60, 90 and 120. Each sampling measured on UV-Vis spectrophotometer. The results obtained were the three formulasy characteristics of a good *patch* with the varying releasing profiles. Formula I and II showed the Higuchi's releasing profile, while the formula III showed zero-order releasing profile.

**Keywords:** Cellulite, Caffeine, *Patch*, In Vitro Penetration Testing, Releasing Profil

## PENDAHULUAN

Salah satu penyakit kulit yang mempengaruhi kepercayaan diri adalah selulit. Penampilan yang kurang indah dari kondisi selulit tampak seperti parutan-parutan "kulit jeruk" dan dapat mengganggu pemiliknya meskipun gangguan itu lebih pada segi estetis. (Ramona, 2011: 150).

Salah satu bentuk sediaan TDDS adalah *patch*. *Patch* adalah salah satu sediaan dengan rute pemberian obat secara perkutan yang ditujukan untuk

pemakaian luar dengan sistem kontak dengan kulit secara tertutup (Patel, 2012:78).

Polimer merupakan dasar dari pembuatan sistem penghantar seperti transdermal *patch* tipe matriks. Penggunaan HPMC ketika dikombinasikan dengan polimer kitosan akan menghasilkan sifat fisik yang lebih baik ditinjau dari *folding endurance* dan *tensile strength* dari *patch* (Kandavilli, 2002: 62).

Penggunaan *plasticizer* akan menambah kelenturan atau fleksibilitas ketika ditambahkan pada *patch*. Banyak pilihan *plasticizer* yang bisa digunakan pada pembuatan *patch*, salah satunya adalah gliserin. Penggunaan *plasticizer* gliserin sangat cocok jika dipasangkan dengan penggunaan polimer dari turunan selulosa. Selain itu, gliserin juga akan menghasilkan sifat fisik yang lebih baik jika digunakan dengan polimer HPMC dan kitosan (Bourtoom, 2008: 149-165).

Untuk meningkatkan *fluks* obat yang melewati membran kulit, dapat digunakan senyawa-senyawa peningkat penetrasi. Surfaktan non-ionik lebih aman untuk digunakan karena tidak menyebabkan kerusakan pada kulit. Penggunaan tween 80 banyak digunakan untuk peningkat penetrasi karena sifatnya yang ampifilik (Shin, 2001: 199-203).

## **METODE PENELITIAN**

### **Bahan Penelitian**

Bahan-bahan yang digunakan yaitu Air suling, Aluminium foil, Asam asetat 1%, Dapar Fosfat pH 7,4, Ekstrak biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*), Etanol, Gliserin, HPMC, *Human Cadaver*, Kafein (*Sigma-Aldirch®*), Kitosan, Kloroform, Sianoakrilat, dan Tween 80.

### **Prosedur Pembuatan Patch**

Larutan polimer kitosan dibuat dengan menggunakan 1,0% asam asetat

(A). Polimer HPMC dibuat dengan melarutkan dalam campuran air:etanol (8:2) (B). Kemudian larutan A dicampurkan dengan larutan B, dihomogenkan (C) dengan menggunakan *magnetik stirrer* pada 350 rpm. Pada larutan tersebut ditambahkan tween 80. Kemudian ekstrak biji Kopi yang telah kering dicampurkan selama 30 menit. Selanjutnya ditambahkan 20% b/b dari gliserin sebagai *plasticizer* dengan pengadukan konstan.

### **Pengujian Karakteristik Patch**

#### **a. Ketebalan**

Ketebalan diukur dari sisi setiap *patch* dengan menggunakan mikrometer sekrup. Diukur ketebalan dari setiap replikasi.

#### **b. Keseragaman Kadar Kafein dari Patch**

Keseragaman bobot obat ditentukan dengan melarutkan *patch* ke dalam 100 ml buffer fosfat isotonik (pH 7,4) selama 2 jam dengan bantuan *magnetik stirrer* 100 rpm. Kemudian diambil larutan tersebut sebanyak 25 ml dan diencerkan dengan buffer fosfat isotonik (pH 7,4) sampai dengan 50 ml. Kandungan obat kemudian ditentukan pada panjang gelombang 286 nm menggunakan spektrofotometer UV-VIS.

#### **c. Folding Endurance**

Ketahanan lipat *patch* ditentukan dengan berulang kali melipat satu *patch* di tempat yang sama sampai pecah atau dilipat sampai 300 kali secara manual, untuk menghasilkan sifat *patch* yang

baik. Tes ini dilakukan secara acak dari masing- masing *patch*.

### **Penentuan Kecepatan Penetrasi Kafein**

#### **a. Uji Daya Penetrasi Menggunakan Sel Difusi**

Kompartemen cairan penerima pada alat sel difusi diisi dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 100,0 ml. Sediaan *patch* lalu ditempelkan pada kulit yang di letakkan pada alat sel difusi. Setelah itu bagian tepi dari daerah tempelan *patch* ditutup dengan gelas kaca yang dilengkapi penjepit kemudian *stirrer* dimasukkan ke dalam sel difusi. Sel difusi kemudian diletakkan pada beaker gelas berisi dapar fosfat pH 7,4. Suhu pada bejana kaca diatur pada 37°C. *Magnetik stirrer* dihidupkan dan diatur skala untuk perputaran 100 rpm. Pengambilan cuplikan (5,0 ml) dilakukan berturut-turut pada menit ke 5, 10, 15, 45, 60, 90 dan 120. Volume cairan yang diambil segera digantikan dengan dapar fosfat pH 7,4 volume dan suhu yang sama.

#### **b. Pengukuran Kadar Kafein yang Terpenetrasi melalui Kulit**

Masing-masing cuplikan diukur pada panjang gelombang 286 nm, kemudian kadarnya dihitung berdasarkan persamaan kurva baku kafein. Kecepatan penetrasi kafein ditentukan berdasarkan persamaan kurva hubungan antara kadar obat yang melintasi membran vs waktu.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Nilai ketebalan *patch* pada masing-masing formula dengan diameter 4,5 cm adalah FI 0,253 mm; FII 0,253 mm; FIII 0,325 mm; dan kontrol 0,296 mm (Tabel 2). Nilai ketebalan ini menunjukkan karakteristik yang baik dari *patch* (Reddy, 2011: 176-180).

Tahap pengujian karakteristik selanjutnya yaitu penetapan jumlah obat dalam *patch*. Nilai keseragaman kadar kafein pada setiap formula FI, FII dan FIII adalah 7,525 mg; 4,975 mg dan 4,825 mg (Tabel 3). Nilai tersebut tidak mendekati kadar teoritis yang diharapkan yaitu 10 mg per *patch*, kemungkinan ada bahan yang hilang selama pemrosesan ketika pemindahan bahan dari suatu wadah ke wadah yang lain. Seperti pada saat pencampuran HPMC ke dalam larutan kitosan, HPMC mudah tertinggal sebagian pada dinding-dinding wadah. Maka dari itu, penimbangan bahan-bahan harus dlebihkan agar menutupi kemungkinan bahan yang seperti ini. Bisa juga disebabkan karena adanya pengaruh polimer, sebab formula yang mengandung polimer HPMC memiliki pelepasan obat yang lebih rendah. Hal ini disebabkan HPMC tidak mengalami disintegrasi, namun segera membentuk sawar gel kental dan kuat di permukaan untuk mengendalikan pelepasan obat. (Sutriyo, 2005: 145-153; Andina, 2008: 51).

Ketahanan lipat pada setiap formula bernilai sama yaitu >300 (Tabel 2), tidak pecah ketika dilakukan pelipatan berkali-kali di tempat yang sama. Hal ini disebabkan karena adanya penambahan *plastizier* yaitu gliserin 20% yang akan memperbaiki bentuk *patch* yang kaku. Nilai ketahanan lipat yang besar ini menandakan *patch* memiliki elastisitas yang baik. Dengan memperhatikan seluruh evaluasi terhadap ketiga formula yang dirancang dengan variasi konsentrasi kitosan dan HPMC ini, dapat disimpulkan bahwa semua formula menghasilkan karakteristik *patch* yang baik (Bharkatiya, 2010: 35-39).

Uji pelepasan kafein dilakukan selama dua jam dengan alat difusi *Franz* yang dimodifikasi. Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa penggunaan polimer yang berbeda dengan berbagai perbandingan konsentrasi mempengaruhi penetrasi zat aktif pada sediaan *patch*. Hal ini dapat dilihat dari jumlah kafein yang terpenetrasi selama dua jam pada formula I (perbandingan kitosan : HPMC 1:1) sebesar 6,177 mg yang lebih besar dibandingkan formula II (perbandingan kitosan : HPMC 2:1) yaitu 3,868 mg disusul oleh formula III (perbandingan kitosan : HPMC 1:2) yang sangat kecil yaitu 0,17 mg (Tabel 4). Pelepasan obat yang paling rendah ditunjukkan oleh formula III dimana konsentrasi HPMC dua

kali lebih besar dibanding kitosan (Sutriyo, 2005: 145-153).

Pelepasan obat yang mengikuti persamaan orde nol memiliki kecepatan pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi obat dalam sediaan. Pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu menunjukkan pelepasan obat dari dalam sediaan yang bergantung dari konsentrasi obat didalamnya. Kinetika Higuchi menunjukkan pelepasan obat dari sediaan yang tergantung oleh akar waktu (Gambar 1) (Martin, 2008: 743)

Hasil koefisien korelasi yang didapat menunjukkan bahwa pada FI dan FII memiliki nilai R tertinggi pada model Higuchi sehingga dapat diasumsikan bahwa mekanisme pelepasan didominasi oleh difusi. Mekanisme pelepasan pada formula III didominasi oleh mekanisme erosi karena nilai R tertinggi diperoleh pada kinetika pelepasan dengan orde nol (Tabel 5).

Mekanisme erosi lebih dominan terjadi pada formula III sebab Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) merupakan polimer hidrofilik nonionik yang dapat berinteraksi dengan air membentuk lapisan gel. Pembentukan gel tersebut dapat menghalangi difusi pelepasan obat dari sediaan. Matriks hidrofilik ini akan mengembang membentuk gel penghalang disekitar zat aktif sehingga terbentuk jumlah pori dan lubang yang jauh lebih sedikit pada

matriks dan menyebabkan obat lebih sulit berdifusi ke media (Sutriyo, 2005: 145-153).

## KESIMPULAN

Penggunaan kombinasi polimer Kitosan : HPMC (FI, FII dan FIII) semuanya memberikan karakteristik yang baik terhadap sediaan *patch* antiselulit yang memperlihatkan kemampuan penetrasi yang baik dengan profil pelepasan obat yang berbeda-beda, yaitu FI dan FII menunjukkan profil pelepasan Higuchi, sedangkan FIII profil pelepasannya orde nol.

## KEPUSTAKAAN

Bourtoom, Thawien. Plasticizer Effect on The Properties of Biodegradable Blend Film From Rice Starch-Chitosan. *Orginal Article* 30 (2008):h. 149-165.

Hexsel, et al. *Cellulite Pathophysiology and Treatment*. New York: Taylor and Francis Group. 2006.

Kandavilli, Sateesh et al. *Pharmaceutical Tehnology Polymers in Drug Delivery Systems*. Diakses pada tanggal 20 Desember 2013.

Martin, Alfred et al. *Farmasi Fisika Dasar-Dasar Kimia Fisika Dalam Ilmu Farmasetika*. Jakarta: UI-Press.1990

Patel, Dipen. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *The Pharma Inovation* 1 (2012): h. 78-87.

Ramona, French. *The Complete Guide to Lymph Drainase Massage*. Paris: Cengangi Learning. 2011.

Reddy, Sucheta Aleti; Kant, Aman; Rao, Nagen. Formulation and Evaluation

of Matrix Type Transdermal System of Lisinopril Dihydrate. *International Research Journal of Pharmacy*.6(2011):h. 176-180.

Shin, Shang-Chul. Effects Of Non-Ionic Surfactants As Permeation Enhancers Towards Piroxicam From The Poloxamer Gel Through Rat Skins. *International Journal Of Pharmaceutics* 22 (2001): h. 199-203.

Sutriyo, Joshita D; Indah Rosari. Perbandingan Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari Matriks Kitosan, Etil Selulosa (EC) dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC). *Majalah Ilmu Kefarmasian* 3(2005)h: 145-153.

**Tabel 1. Rancangan formula sediaan *patch***

| Kode Formula | Plasticizer Gliserin | Perbandingan Polimer |        | Enhancer Tween 80 | Ekstrak biji Kopi Robusta |
|--------------|----------------------|----------------------|--------|-------------------|---------------------------|
|              |                      | Kitosan              | HPMC   |                   |                           |
| Kontrol      | 20%                  | 100 mg               | 100 mg | 3%                | -                         |
| F I          | 20%                  | 100 mg               | 100 mg | 3%                | 45,5 mg                   |
| F II         | 20%                  | 133 mg               | 67 mg  | 3%                | 45,5 mg                   |
| F III        | 20%                  | 67 mg                | 133 mg | 3%                | 45,5 mg                   |

Ket : Bobot *patch* 500 mg

**Tabel 2. Karakteristik Patch Ekstrak Biji Kopi Robusta**

| Pengujian       | Kontrol  | FI       | FII      | FIII     |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|
| Ketebalan       | 0,296 mm | 0,253 mm | 0,253 mm | 0,325 mm |
| Ketahanan Lipat | >300     | >300     | >300     | >300     |

**Tabel 3. Keseragaman Kadar Kafein**

| Perbandingan Polimer | Absorbansi | Kadar Kafein dalam Formula (mg) | Kadar Kafein Sediaan (mg) | % Kadar Kafein (sediaan/formula) |
|----------------------|------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| F I                  | 0,330      | 10                              | 7,525                     | 75,25                            |
| F II                 | 0,228      | 10                              | 4,975                     | 49,75                            |
| F III                | 0,222      | 10                              | 4,825                     | 48,25                            |

**Tabel 4. Hasil Uji Penetrasi Kafein dalam dapar fosfat pH 7,4 dari sediaan patch**

| No. | Waktu (menit) | Kafein terpenetrasi (mg) |       |       |
|-----|---------------|--------------------------|-------|-------|
|     |               | FI                       | FII   | FIII  |
| 1   | 5             | 2,05                     | 0,005 | 0     |
| 2   | 10            | 2,165                    | 1,037 | 0     |
| 3   | 15            | 2,29                     | 1,288 | 0     |
| 4   | 45            | 5,296                    | 2,186 | 0     |
| 5   | 60            | 5,559                    | 2,443 | 0     |
| 6   | 90            | 5,740                    | 3,729 | 0,118 |
| 7   | 120           | 6,173                    | 3,868 | 0,168 |

**Tabel 5. Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Kafein dari sediaan patch**

| Formula | Harga (R) |            |         |                    |
|---------|-----------|------------|---------|--------------------|
|         | Order nol | Order satu | Higuchi | Kinetika pelepasan |
| F1      | R= 0,906  | R=0,886    | R=0,963 | Higuchi            |
| F2      | R=0,958   | R=0,616    | R=0,976 | Higuchi            |
| F3      | R=0,892   | R=0,843    | R=0,704 | Orde Nol           |