

**PENGARUH KOMBINASI ASAM OLEAT DAN MINYAK ATSIRI DAUN CENGKEH
(*Syzygium aromaticum* L.) SEBAGAI PERMEATION ENHANCER TERHADAP
KARAKTER FISIK DAN PELEPASAN KETOPROFEN DARI MATRIKS PATCH
TRANSDERMAL**

Setyawan, E.I.¹, Guna, I.M.S.¹, Budiputra, D.K.¹

¹Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana

Korespondensi: Eka Indra Setyawan
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana
Jalan Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364
Telp/Fax: 0361-703837
Email: indrasetyawan@ymail.com

ABSTRAK

Ketoprofen adalah obat antiinflamasi non-steroid yang dapat menimbulkan iritasi pada saluran gastrointestinal, sehingga diperlukan jalur pemberian alternatif yaitu dengan *patch* transdermal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi asam oleat dengan minyak atsiri daun cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) sebagai *permeation enhancer* terhadap karakter fisik dan pelepasan ketoprofen dari matriks *patch*.

Delapan formula yang diperoleh dari *software Design Expert* versi 7 menggunakan *simplex lattice design* dibuat dengan perbandingan asam oleat:minyak atsiri daun cengkeh sebesar 0,25:0,75; 1:0; 0,5:0,5; 0:1; 0:1; 1:0; 0,5:0,5 dan 0,75:0,25. Pengujian yang dilakukan meliputi pengujian karakter fisik (bobot, ketebalan, susut pengeringan, ketahanan lipatan) dan efisiensi disolusi. Data yang dihasilkan dianalisis secara statistik menggunakan ANOVA *two-way* dengan taraf kepercayaan 95%. Formula optimal ditentukan oleh *software Design Expert* versi 7. Penentuan profil dan fluks dianalisis menggunakan *Solver*.

Uji karakter fisik matriks *patch* memberikan hasil yang tidak berbeda secara signifikan antara kedelapan formula, sedangkan uji efisiensi disolusi memberikan hasil yang berbeda signifikan dengan nilai probabilitas sebesar ($< 0,05$). Formula optimal yang diperoleh yaitu komposisi asam oleat:minyak atsiri daun cengkeh sebesar 0,379:0,621 dengan nilai efisiensi disolusi sebesar 27,90% selama 300 menit. Berdasarkan nilai R^2 dari masing-masing formula, mekanisme pelepasan ketoprofen dari matriks *patch* mengikuti kinetika Korsmeyer Peppas dengan fluks berkisar antara 0,42 mg/jam.cm² hingga 0,60 mg/jam.cm² dan mengikuti difusi non-Fickian, yakni laju difusi dan erosi polimer berjalan seimbang.

Kata Kunci: ketoprofen, transdermal *patch*, *permeation enhancer*, asam oleat, cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.).

1. PENDAHULUAN

Ketoprofen adalah obat antiinflamasi non-steroid dengan efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Mekanisme aksi ketoprofen yakni menghambat sintesis prostaglandin. Ketoprofen secara luas dipergunakan untuk pengobatan osteoarthritis dan rheumatoid arthritis (Heo, 2008). Seperti pada obat antiinflamasi lainnya ketoprofen dapat menimbulkan efek samping berupa iritasi pada saluran gastrointestinal apabila diberikan secara oral maupun rektal (Ngawhirunpat, 2008). Untuk mengatasi persoalan tersebut, maka ditawarkan salah satu

alternatif pemberian obat yakni melalui sistem penghantaran secara transdermal. Sistem penghantaran obat secara transdermal adalah suatu sistem yang menghantarkan obat melewati kulit menuju sirkulasi sistemik dengan kecepatan yang terkontrol (Ansel, 2005).

Permeation enhancer merupakan eksipien yang berperan dalam peningkatan transpor percutan obat dengan cara mengubah sifat pelarut di stratum korneum, sehingga meningkatkan partisi obat ke jaringan (Pathan, 2009). Ada beberapa bahan yang dapat dipergunakan sebagai

permeation enhancer, antara lain asam lemak tidak jenuh dan minyak atsiri (Jadhav, 2012).

Minyak atsiri daun cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) sebagai *permeation enhancer*. Komponen utama dari minyak atsiri daun cengkeh adalah senyawa golongan terpenoid seperti eugenol, eugenol asetat dan *caryophyllene* (Hastutiningrum, 2010). Minyak atsiri dari daun cengkeh dapat meningkatkan partisi obat pada formula matriks *patch* transdermal dengan cara mengganggu susunan struktur lipid pada stratum korneum (Jadhav, 2012). Selain minyak atsiri, asam oleat juga dapat digunakan sebagai *permeation enhancer*. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh penambahan asam oleat dan minyak atsiri dari daun cengkeh sebagai *permeation enhancer* terhadap karakter fisik matriks *patch* transdermal dan pelepasan ketoprofen dari matriks *patch* transdermal dan juga untuk mengetahui komposisi optimal dari asam oleat dan minyak atsiri daun cengkeh yang mampu menghasilkan karakter fisik matriks *patch* yang optimal dan pelepasan ketoprofen dari matriks *patch* transdermal yang optimal.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini memiliki *pharmaceutical grade* meliputi Ketoprofen (PT. Kalbe Farma), *Pharmacoat® 615* (Menjangan Sakti), Minyak atsiri daun cengkeh (*Syzygium aromaticum*, L.) (Lansida), asam oleat (Brataco), Polietilen glikol 400 (Brataco) dan air bebas CO₂.

2.2 Prosedur Penelitian

Tabel 1. Formula matriks *patch* transdermal

F	Asam Oleat (mL)	Minyak		Ketoprofen 2% (mL)	Pharmacoat® 615 8 % (mL)	Polietlen glikol 400 (mL)
		Atsiri Daun Cengkeh (mL)				
1	0,25	0,75		1	7,5	0,5
2	1	0		1	7,5	0,5
3	0,5	0,5		1	7,5	0,5
4	0	1		1	7,5	0,5
5	0	1		1	7,5	0,5
6	1	0		1	7,5	0,5
7	0,5	0,5		1	7,5	0,5
8	0,75	0,25		1	7,5	0,5

Penentuan perbandingan komposisi *permeation enhancer* antara asam oleat dengan minyak atsiri pada masing-masing formula dilakukan dengan menggunakan *Software Design Expert versi 7*.

2.2.1 Evaluasi Fisik Matriks Patch Transdermal

a. Uji Ketebalan Matriks Patch Transdermal

Pengujian ketebalan matriks *patch* masing-masing formula dilakukan dengan cara mengukur ketebalan matriks satu persatu menggunakan jangka sorong digital dan dilakukan pada 3 titik yang berbeda dari masing-masing matriks *patch* untuk menghitung ketebalan rata-rata matriks *patch* (Parivesh *et al.*, 2010).

b. Uji Bobot Matriks Patch Transdermal

Pengujian variasi bobot matriks *patch* pada tiap formula dilakukan dengan cara menimbang satu persatu matriks *patch* (Parivesh *et al.*, 2010).

c. Presentase Susut Pengerinan (*Loss on Drying*) Matriks Patch Transdermal

Matriks *patch* satu persatu ditimbang dan dimasukkan ke dalam desikator selama 24 jam. Setelah 24 jam, matriks *patch* kemudian ditimbang kembali satu persatu. Hitung selisih bobot matriks sebelum dan sesudah dimasukan ke dalam desikator. Hasil perhitungan tersebut dinyatakan sebagai angka susut pengerinan (Parivesh *et al.*, 2010).

d. Uji Ketahanan Lipatan Matriks Patch Transdermal (*Folding Endurance*)

Uji *folding endurance* dilakukan dengan cara melipat matriks berkali-kali pada tempat yang sama sampai matriks tersebut patah. Jumlah lipatan yang telah dilakukan dianggap sebagai nilai ketahanan lipatan. Semakin banyak ketahanan lipatan matriks, maka semakin baik karakter fisik matriks *patch* tersebut (Parivesh *et al.*, 2010).

2.2.2 Uji Kandungan Zat Aktif (*Drug Content*)

Matriks *patch* ketoprofen dipotong dengan luas 1 cm², dilarutkan dalam 100 mL dapar fosfat salin pH 7,4. Larutan dari matriks *patch* ketoprofen diambil sejumlah 1 mL dan diencerkan dengan ditambahkan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai 10 mL. Selanjutnya serapan diukur menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimumnya.

2.2.3 Evaluasi Pelepasan Ketoprofen dari Matriks Patch Transdermal.

a. Uji Pelepasan Ketoprofen

Penentuan pelepasan ketoprofen dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz tanpa

menggunakan membran pembatas. Dalam hal ini matriks *patch* ketoprofen langsung mengalami kontak pada media disolusi yang terdapat pada kompartemen aseptor dalam sel difusi tersebut. Media disolusi yang digunakan adalah larutan dapar fosfat salin pH 7,4 (45 mL) yang telah dibuat sebelumnya.

Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 270 dan 300. Diambil cuplikan sebanyak 1 mL kemudian diencerkan dengan dapar fosfat salin hingga 10 mL. setiap pengambilan cuplikan selalu diikuti dengan penambahan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak volume yang sama pada saat waktu pengambilan. Lalu diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Berdasarkan serapan yang diperoleh maka dapat dihitung konsentrasi ketoprofen dalam cuplikan menggunakan persamaan linear dari kurva baku ketoprofen.

b. Penentuan Jumlah Kumulatif Ketoprofen

Penentuan jumlah kumulatif ketoprofen yang terlepas dari basis persatuan luas membran setiap waktu (mg) dihitung dari konsentrasi yang di peroleh setiap waktu (mg/mL) dikalikan jumlah media disolusi yang digunakan.

c. Penentuan Kecepatan Pelepasan (Fluks)

Ketoprofen

Penentuan kecepatan pelepasan (fluks) ketoprofen menggunakan program *solver* yang didasarkan pada *fitting curve* antara kurva profil pelepasan dari hasil observasi dengan kurva hasil prediksi dari model persamaan (orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas). Harga *slope* dari hasil *fitting curve* tersebut menyatakan nilai dari fluks.

2.2.4 Analisa Data

Data uji karakter fisik dan pelepasan obat dianalisis secara statistik dengan uji ANOVA *two-way* pada *Design Expert* versi 7 dengan taraf kepercayaan 95%. Metode uji ANOVA digunakan untuk mengetahui adanya pengaruh masing-masing faktor uji. Nilai probabilitas ($< 0,05$) menyatakan hasil uji yang berbeda secara signifikan, yaitu adanya pengaruh jumlah asam oleat dan minyak atsiri dalam formula terhadap uji bobot, uji ketebalan, *loss on drying*, *folding endurance* dan efisiensi disolusi. Penentuan profil pelepasan (orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas) dan kecepatan pelepasan (fluks) ketoprofen menggunakan bantuan *Solver*.

3. HASIL

3.1. Uji Fisik

Tabel 2. Respon uji fisik matriks *patch* ketoprofen.

Respon uji fisik matriks patch ketoprofen				
F	Bobot (gram)	Tebal (mm)	Susut pengeringan (%)	Lipatan
1	2,16	0,80	4,04	> 300
2	2,11	0,84	4,48	> 300
3	2,09	0,69	3,90	> 300
4	2,05	0,81	4,41	> 300
5	1,91	0,76	4,37	> 300
6	2,10	0,83	4,27	> 300
7	1,96	0,71	4,25	> 300
8	2,10	0,79	3,90	> 300

Tabel 3. Persen efisiensi disolusi

Run	Asam Oleat:Minyak Atsiri (mL)	Luas area kurva (mg)	Waktu sampling (menit)	Jumlah obat (dalam patch)	% efisiensi disolusi
1	0,25;0,75	300,42	300	3,33	30,06
8	0,75;0,25	254,43	300	3,33	25,45
2	1;0	214,18	300	3,33	21,43
6	1;0	199,14	300	3,33	19,92
4	0;1	241,57	300	3,33	24,17
5	0;1	252,28	300	3,33	25,24
3	0,5;0,5	280,34	300	3,33	28,05
7	0,5;0,5	252,04	300	3,33	25,22

Tabel 4. Nilai dari parameter yang dihasilkan oleh model Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer-Peppas			
F	fluks (mg/jam.cm ²)	n	R ²
1	0,60	0,61	0,98
2	0,50	0,45	0,97
3	0,53	0,68	0,97
4	0,46	0,67	0,98
5	0,42	0,79	0,99
6	0,44	0,51	0,96
7	0,49	0,65	0,98
8	0,47	0,70	0,98

4. PEMBAHASAN

4.1 Uji Fisik Matriks Patch Ketoprofen

Pengujian fisik matriks *patch* diantaranya uji ketebalan, uji bobot, uji susut pengeringan dan ketahanan lipatan. Pengukuran tebal matriks *patch* dilakukan dengan cara mengukur tebal matriks *patch* pada tiga sisi yang berbeda dari masing-

masing matriks *patch*. Hal ini bertujuan untuk memastikan matriks *patch* yang dibuat memiliki permukaan yang rata. Hasil rata-rata dari 3 sisi tersebut merupakan nilai ketebalan matriks *patch*. Ketebalan dari matriks *patch* yang diharapkan adalah matriks *patch* yang menghasilkan ketebalan paling rendah (minimal). Karena semakin tipis matriks *patch* yang dihasilkan akan menyebabkan semakin nyaman *patch* tersebut digunakan, tidak mengganggu aktivitas dan memberikan tampilan *patch* indah secara estetika.

Pengujian bobot matriks *patch* dilakukan dengan cara menimbang satu persatu matriks *patch* pada masing-masing formula. Hasil dari uji bobot matriks *patch* yang diinginkan adalah matriks dengan nilai bobot yang paling rendah (minimal). Semakin ringan matriks *patch* yang dihasilkan akan menyebabkan semakin nyaman *patch* tersebut digunakan, tidak mengganggu aktivitas dan memberikan tampilan *patch* yang indah secara estetika.

Pengujian susut pengeringan dilakukan dengan memasukkan matriks *patch* ke dalam desikator selama 24 jam, kemudian matriks *patch* dikeluarkan dari desikator. Selanjutnya dihitung selisih bobot matriks *patch* sebelum dimasukkan ke dalam desikator dan sesudah dimasukkan ke dalam desikator, hasil perhitungannya dinyatakan sebagai angka susut pengeringan. Susut pengeringan yang diharapkan dari matriks *patch* transdermal adalah dengan nilai susut pengeringan paling rendah (minimal). Susut pengeringan berperan dalam menjaga kestabilan fisik *patch*, sebab presentase susut pengeringan yang kecil akan membuat fisik matriks *patch* tetap lentur dan tidak rapuh sehingga *patch* masih nyaman saat digunakan.

Ketahanan lipatan dari matriks *patch* yang diharapkan adalah matriks *patch* yang menghasilkan ketahanan lipatan yang tinggi (maksimal). Hasil uji ketahanan memperlihatkan bahwa kedelapan formula tersebut memiliki tingkat ketahanan lipatan yang sama yakni lebih dari 300 lipatan. Hasil uji ketahanan memperlihatkan bahwa kedelapan formula tersebut memiliki tingkat ketahanan lipatan yang sama yakni lebih dari 300 lipatan. Kemampuan ini disebabkan oleh karena pemakaian polietilen glikol 400 sebagai *plasticizer*. Polietilen glikol mampu meningkatkan elastisitas *patch* melalui berbagai macam mekanisme diantaranya, peningkatan permeabilitas dari *patch* dengan meningkatkan pembasahan *patch* sehingga *patch*

menjadi lebih hidrofilik dan menurunkan kristalinitas polimer sehingga *patch* lebih elastis dan lentur (Suprioto, 2010).

Semua uji fisik matriks *patch* kemudian dianalisis dengan bantuan *software Design Expert* versi 7. Berdasarkan hasil analisis statistik *Anova* dalam *software Design Expert* versi 7, kedelapan formula dari masing-masing uji fisik matriks *patch* tersebut memperlihatkan nilai probabilitas ($> 0,05$) sehingga dari hasil data tersebut dapat disimpulkan bahwa bobot matriks *path* kedelapan formula tersebut memperlihatkan hasil yang tidak berbeda secara signifikan, sehingga tidak dapat digunakan untuk menentukan formula optimal.

4.2 Uji Kandungan Zat Aktif (*Drug Content*)

Pengujian ini bertujuan untuk memastikan bahwa jumlah obat ketoprofen terkandung dalam *patch* berada pada jumlah yang semestinya atau berada pada rentang yang ditentukan dengan menggunakan metode spektrofotometri UV. Pengukuran kandungan obat didalam *patch* menggunakan matriks kosong sebagai blanko. Panjang gelombang maksimal ketoprofen yang diperoleh terletak pada 260 nm. Persamaan kurva baku yang digunakan adalah $y = 0,0746x - 0,0021$ dengan nilai regresi (r) sebesar 0,999.

Uji kandungan zat aktif *patch* untuk kedelapan formula menghasilkan kandungan ketoprofen dalam *patch* berkisar antara 94,45% hingga 100,77% dengan koefisien variasi sebesar 1,30% sampai 2,76%. Nilai batas deteksi (LOD) yang diperoleh sebesar 0,286 $\mu\text{g/mL}$ dan batas kuantifikasi (LOQ) sebesar 0,953 $\mu\text{g/mL}$. Besarnya kandungan ketoprofen pada masing-masing formula dari matriks *patch* adalah sebesar 1,0611 mg/cm^2 .

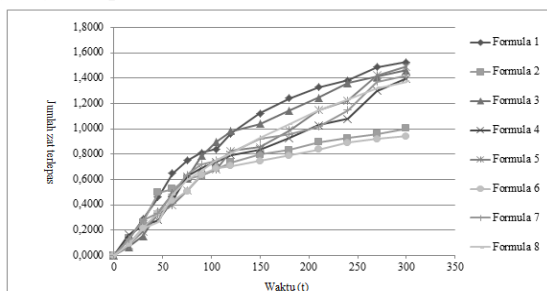
Dari data hasil *drug content* didapatkan persen perolehan kembali kandungan ketoprofen dari formula 1 sampai 8 sebesar 100,77; 95,71; 96,13; 97,40; 95,29; 94,45; 98,24; 96,56 secara berturut-turut. Berdasarkan ketentuan batas rentang kadar, hasil yang diberikan pada formula 6 sedikit diluar rentang kadar semestinya, yakni diperoleh hasil sebesar 94,45%. Hal ini kemungkinan disebabkan karena tidak tersebar meratanya ketoprofen yang terdapat dalam matriks *patch*. Sedangkan hasil penetapan pada formula uji lainnya masuk ke dalam batas yang dapat diterima 95-105 % (Harmita, 2004). Untuk kriteria keseksamaan diberikan jika metode memberikan koefisien variasi 2%. Akan tetapi kriteria ini sangat fleksibel tergantung dari

konsentrasi analit yang akan diperiksa, jumlah sampel dan kondisi laboratorium. Dari penelitian dijumpai bahwa koefisien variasi meningkat seiring dengan menurunnya kadar analit yang diteliti. Pada kadar 1% atau lebih nilai koefisien variasi yang dipersyaratkan adalah sekitar 2,5% (Harmita, 2004). Berdasarkan hasil observasi dapat dilihat bahwa nilai koefisien variasi dari kedelapan formula masih mendekati nilai yang dipersyaratkan yaitu 2,5%.

4.3 Uji Pelepasan Ketoprofen dari Matriks Patch

Uji pelepasan dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz yang telah dimodifikasi tanpa menggunakan membran. Dari data yang diperoleh kemudian dianalisis untuk menentukan parameter-parameter yang digunakan untuk optimasi *simplex lattice design* (SLD) menggunakan *Design Expert* versi 7. Parameter yang diamati adalah *dissolution efficiency* (DE).

Nilai probabilitas yang didapat dari hasil uji *Anova* pada *Design Expert* versi 7 menunjukkan perbedaan yang signifikan ($< 0,05$). Nilai probabilitas tersebut menandakan bahwa model persamaan yang digunakan mampu menggambarkan kondisi aktual hasil pengukuran uji efisiensi disolusi matriks *patch*. Nilai probabilitas *lack of fit* menunjukkan besarnya perbedaan antara model persamaan yang diprediksi dengan hasil observasi. Adapun hasilnya tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($> 0,05$) yang berarti bahwa dari hasil tersebut menunjukkan kedekatan antara model persamaan dengan hasil observasi. Pada gambar 4.1 ini menggambarkan jumlah kumulatif obat yang terlepas selama 300 menit.



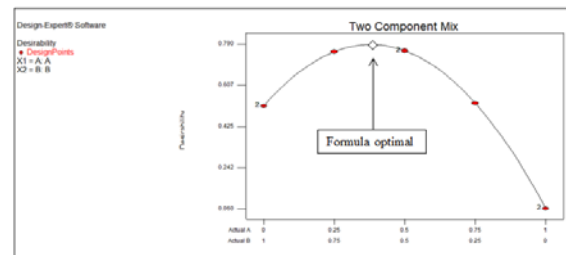
Gambar 4.1: Hasil uji jumlah kumulatif obat yang terlepas dari masing-masing formula

Grafik menunjukkan bahwa dari semua formula yang telah di uji, formula 1 adalah yang memiliki pelepasan obat yang paling besar.

4.4 Pemilihan Formula Optimal

Pemilihan formula yang optimal dilakukan dengan cara memasukkan hasil respon pengujian yang telah dilakukan ke dalam *software Design Expert*. Respon tersebut diantaranya uji bobot matriks *patch*, tebal matriks *patch*, susut pengeringan, ketahanan lipatan dan uji efisiensi disolusi.

Respon dari semua pengujian secara fisik matriks *patch* ketoprofen memberikan hasil yang tidak signifikan, sehingga tidak dapat digunakan sebagai penentu pemilihan formula optimal. Namun pada uji efisiensi disolusi memberikan respon yang signifikan dilihat dari hasil uji *Anova* pada *software Design Expert*. Grafik hubungan antara komponen asam oleat dan minyak atsiri daun cengkeh terhadap efisiensi disolusi dapat dilihat pada gambar 4.2 dibawah ini



Gambar 4.2: Grafik hubungan antara komponen asam oleat dan minyak atsiri daun cengkeh terhadap nilai efisiensi disolusi

Adapun hasil dari *Design Expert* menunjukkan formula optimal yang diperoleh adalah formula dengan perbandingan asam oleat: minyak atsiri (0,379:0,621) dengan nilai *desirability* sebesar 0,787. Nilai *desirability* adalah nilai yang menunjukkan pencapaian suatu model yang digunakan dari target yang diharapkan. Besarnya nilai *desirability* berkisar antara 0 hingga 1, dimana hasil yang ideal adalah yang mendekati nilai 1. Dari formula optimal yang dihasilkan oleh *Design Expert*, diprediksikan bahwa formula tersebut akan menghasilkan *patch* dengan efisiensi disolusi sebesar 27,90%.

4.5 Mekanisme Pelepasan Ketoprofen dari Matriks Patch

Tabel 5. Model persamaan pelepasan obat (Fudholi, 2013)

Model Persamaan Pelepasan	
Orde-nol	$Q_t = Q_0 + K_0 t$
Orde-satu	$Q_t \text{ unreleased} = Q_0 \exp^{-k_1 t}$
Higuchi	$Q_t = K_h \sqrt{t}$
Korsmeyer-Peppas	$Q_t/Q_\infty = K t^n$

Keterangan: Q_t adalah jumlah kumulatif obat terlepas pada waktu tertentu, t adalah waktu (jam), K_0 adalah konstanta laju pelepasan orde-nol, K_1 adalah konstanta laju pelepasan Higuchi, K_1 adalah konstanta laju pelepasan orde-satu, Q_t/Q_∞ adalah fraksi obat terlepas dan n adalah eksponensial difusi.

Hasil dari delapan formula tersebut didapatkan kecepatan pelepasan (fluks) berkisar antara 0,42 mg/jam.cm² hingga 0,60 mg/jam.cm² yang diperoleh dari harga *slope* dari hasil *fitting curve* dan nilai eksponensial difusi (n) berkisar antara 0,45 hingga 0,79. Berdasarkan nilai eksponen difusi (n) mekanisme pelepasan ketoprofen *patch* pada formula mengikuti difusi non-Fickian yakni laju difusi dan erosi polimer berjalan seimbang.

5. KESIMPULAN

Kombinasi dari asam oleat dan minyak atsiri dari daun cengkeh sebagai *permeation enhancer* tidak memberikan pengaruh terhadap karakter fisik dari matriks *patch* akan tetapi memberikan pengaruh terhadap pelepasan dari matriks *patch* transdermal dengan hasil efisiensi disolusi yang diperoleh dari formula 1 sampai formula 8 sebesar 19,92% hingga 30,05%.

Perbandingan komposisi asam oleat dan minyak atsiri daun cengkeh yang optimal didapatkan sebesar 0,379:0,621 dan pelepasan dari hasil efisiensi disolusi pada matriks *patch* sebesar 27,90% selama 300 menit. Model persamaan pelepasan obat mengikuti model Korsmeyer Peppas dengan mekanisme pelepasan obat mengikuti difusi non-Fickian yakni laju difusi dan erosi polimer berjalan seimbang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Gede Pasek dan Dwi Ratna Sutriadi selaku laboran di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana atas bantuan, masukan, saran, dan motivasinya.

DAFTAR PUSTAKA

Ansel, H. C. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: UI-Press

- Fudholi, A. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat In-vitro*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar
- Harmita. 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian* Vol I, No.3, hal. 117-135.
- Hastutiningrum, N. O. 2010. *Efek Minyak Atsiri Daun Cengkeh (Syzygium aromaticum L.) Terhadap Mortalitas Larva Anopheles aconitus*. Skripsi. Universitas Sebelas Maret, Surakarta
- Heo, S. K., J. Cho, J. W. Cheon, M. K. Choi, D. S. Im, J. J. Kim, Y. G. Choi, D. Y. Jeon, S. J. Chung, C. K. Shim, and D. D. Kim. 2008. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ketoprofen Plasters. *Biopharm Drug Dispos* 29, p.37-44.
- Irfani, G. 2010. *Design and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System of Valsartan*. Karnataka: Rajiv Gandhi University, p. 17-19.
- Jadhav, J. K., and S. A. Screenivas. 2012. Review on Chemical Permeation Enhancer Used in Transdermal Drug Delivery System. *International Journal of Science Innovations and Discoveries*, Vol. 2, No. 6, p. 204-217.
- Ngawhirunpat, T., P. Opanasopit, T. Rojanarata, S. Panomsuk, and L. Chanchome. 2008. *Evaluation of simultaneous permeation and metabolism of methyl nicotinate in human, snake, and shed snake skin*. *Pharm Dev Tech* 2008; 13(1), p. 75- 80.
- Parivesh, S., D. Sumeet, and D. Abhishek. 2010. Design, Evaluation, Parameters and Marketed Products of transdermal patches: A Review, *Res. J. Pharm.* Vol. 3, p. 235-240.
- Pathan, I. B. and C. M. Setty. 2009. Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, p.173-179.
- Suprioto, Fenny. 2010. *Pengembangan Edible Film Komposit Pektik/ Kitosan dengan Polietilenglikol (PEG) sebagai Plasticizer*. Skripsi. Institut Pertanian Bogor, Bogor