

## OPTIMASI FORMULA MATRIKS *PATCH* KETOPROFEN TRANSDERMAL MENGGUNAKAN KOMBINASI ASAM OLEAT DAN MINYAK ATSIRI BUNGA CEMPAKA PUTIH (*Michelia alba*) SEBAGAI *PERMEATION ENHANCER*

Setyawan, E.I.<sup>1</sup>, Pratama, P.Y.A.<sup>1</sup>, Budiputra, D.K.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Jurusan 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: 703837

Email: indrasetyawan@ymail.com

### ABSTRAK

Ketoprofen merupakan obat antiinflamasi non-steroid. Obat golongan ini dapat menimbulkan efek samping pada saluran pencernaan, sehingga diperlukan alternatif lain pemberian ketoprofen yaitu dengan *patch* transdermal. Penelitian ini dilakukan dengan membuat 8 formula dengan perbandingan kombinasi asam oleat dan minyak atsiri bunga cempaka putih sebesar 1:0; 1:0; 0:1; 0:1; 0,5:0,5; 0,5:0,5; 0,75:0,25 dan 0,25:0,75. Pengujian karakter fisik matriks *patch* meliputi uji bobot, ketebalan, persentase susut pengeringan dan ketahanan lipatan. Data hasil uji karakter fisik dalam pemilihan formula optimal ditentukan oleh *software Design Expert* versi 7 menggunakan *simplex lattice design*. Uji *T-test* dari *single simple test* pada *software OpenStat* digunakan untuk mengkonfirmasi data dari formula optimal yang dihasilkan oleh *simplex lattice design* dengan data hasil observasi. Penentuan mekanisme dan kecepatan pelepasan (fluks) ketoprofen dianalisis menggunakan *Solver*. Dari hasil analisis, diketahui komposisi asam oleat dan minyak atsiri bunga cempaka putih (*Michelia alba*) dengan perbandingan 0,549:0,451 menghasilkan karakter fisik matriks *patch* yang optimal dari hasil prediksi *simplex lattice design* pada *software Design Expert* versi 7. Matriks *patch* formula optimal menghasilkan profil pelepasan ketoprofen dengan total ketoprofen terlepas sebanyak 0,81 mg pada menit ke-300 dan nilai disolusi efisiensi sebesar 18,96% selama 300 menit. Kecepatan pelepasan (fluks) ketoprofen sebesar 0,478 mg/jam.cm<sup>2</sup> dengan mekanisme pelepasan ketoprofen mengikuti persamaan Korsmeyer Peppas dengan difusi *Fickian*, yaitu laju difusi lebih kecil dari relaksasi.

---

Kata Kunci: Ketoprofen, asam oleat, minyak atsiri bunga cempaka putih (*Michelia alba*), matriks *patch* transdermal.

### 1. PENDAHULUAN

Ketoprofen merupakan salah satu obat turunan asam propionat yang memiliki efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik (Rençber *et al.*, 2009). Dalam pemakaian per oral, ketoprofen memiliki waktu paruh eliminasi 1-4 jam, sehingga menyebabkan frekuensi pemakaian obat menjadi lebih sering. Seperti obat antiinflamasi non-steroid pada umumnya, ketoprofen dapat menyebabkan gangguan pada saluran pencernaan jika diberikan per oral (Green, 2001). Dibandingkan golongan antiinflamasi non-steroid lainnya, ketoprofen

memiliki efek samping yang lebih besar terhadap saluran cerna, mulai dari dispepsia sampai pendarahan (Mycek *et al.*, 2001). Oleh karena itu, untuk mengurangi frekuensi pemakaian obat dan mengurangi efek samping yang ditimbulkan oleh pemakaian ketoprofen secara per oral, maka perlu dilakukan upaya untuk mencari alternatif pemberian ketoprofen, salah satunya dengan pemberian secara transdermal.

Sistem penghantaran obat transdermal atau *transdermal drug delivery system* (TDDS)

merupakan cara penghantaran obat secara topikal yang dapat memberikan efek sistemik yang terkontrol. Bentuk sediaan dalam sistem penghantaran transdermal adalah *patch*. Pemberian ketoprofen dalam bentuk *patch* diharapkan dapat mengurangi frekuensi pemakaian dan mengurangi efek samping ketoprofen yang ditimbulkan akibat pemberian per oral.

Efektifitas *patch* ditentukan oleh kemampuan pelepasan obat dari matriks *patch* dan berpenetrasi ke dalam stratum korneum. Partikel obat pertama-tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati matriks, kemudian obat akan berpenetrasi melewati kulit (Aiache, 1993). Karakter fisik, kemampuan pelepasan obat dari matriks *patch* serta kemampuan penetrasi obat ditentukan oleh komposisi matriks pembentuknya, sifat fisika kimia obat dan eksipien yang digunakan (Hendradi dkk., 2010). *Permeation enhancer* adalah eksipien yang ditambahkan ke dalam matriks *patch* yang memiliki fungsi untuk meningkatkan kemampuan penetrasi obat ke dalam kulit. Terdapat berbagai jenis *permeation enhancer* yang dapat digunakan sebagai eksipien dalam matriks *patch*, diantaranya adalah asam oleat dan minyak atsiri (Inayat and Setty, 2008).

Verma and Ram (2011) telah membuktikan bahwa dalam 0,3 mL asam oleat pada sediaan *patch* sebagai *permeation enhancer* mampu meningkatkan pelepasan ketoprofen sebesar 40,8%. Selain asam oleat, minyak atsiri juga dapat digunakan sebagai *permeation enhancer*. Minyak atsiri yang pernah digunakan sebelumnya sebagai *permeation enhancer* adalah minyak atsiri cengkeh, serai, mentol dan kayu putih (Setty *et al.*, 20010). Minyak atsiri diketahui dapat mengubah sifat pelarut stratum korneum sehingga meningkatkan partisi obat ke dalam jaringan di kulit (Inayat and Setty, 2008). Bunga cempaka putih (*Michelia alba*) merupakan tanaman yang banyak tumbuh di Indonesia, khususnya di Bali. Selama ini, pemakaian minyak atsiri bunga cempaka putih dalam teknik formulasi masih terbatas sebagai *corigen odoris* (penambah aroma). Oleh karena itu, pada kesempatan ini peneliti ingin mencoba

memanfaatkan minyak atsiri bunga cempaka putih sebagai *permeation enhancer*.

Berdasarkan hal tersebut, pada penelitian ini ingin diketahui komposisi asam oleat dan minyak atsiri bunga cempaka putih (*Michelia alba*) yang menghasilkan karakter fisik matriks *patch* yang optimal dan bagaimana profil pelepasan beserta mekanisme pelepasan ketoprofen yang dihasilkan dari matriks *patch* formula optimal.

## 2. BAHAN DAN METODE

### 2.1 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: ketoprofen pemberian Kalbe Farma dan minyak atsiri bunga cempaka putih (*Michelia alba*) (Lansida) berderajat pro analisis, *Pharmacoat*<sup>®</sup> 615 (Menjangan Sakti), PEG 400 (Bratachem) dan asam oleat (Bratachem) berderajat teknis.

### 2.2 Prosedur Penelitian

Tabel 1. Formula Matriks *Patch* Transdermal

F	Ketoprofen 2% b/v (mL)	Pharmacoat <sup>®</sup> 615 3% b/v (mL)	PEG 400 (mL)	Asam Oleat (mL)	Minyak Atsiri (mL)
1	1	7,5	0,5	0	1
2	1	7,5	0,5	0	1
3	1	7,5	0,5	0,75	0,25
4	1	7,5	0,5	0,5	0,5
5	1	7,5	0,5	1	0
6	1	7,5	0,5	1	0
7	1	7,5	0,5	0,25	0,75
8	1	7,5	0,5	0,5	0,5

Keterangan: F = formula.

Penentuan perbandingan komposisi *permeation enhancer* antara asam oleat dengan minyak atsiri pada masing-masing formula dilakukan dengan menggunakan *simplex lattice design* dari *software Design Expert* versi 7.

#### 2.2.1 Evaluasi Fisik Matriks *Patch* Transdermal

##### A. Uji Bobot Matriks *Patch*

Pengujian bobot matriks *patch* pada masing-masing formula dilakukan dengan cara menimbang matriks masing-masing formula (Parisvesh *et al.*, 2010).

##### B. Uji Ketebalan Matriks *Patch*

Pengujian ketebalan matriks *patch* masing-masing formula diukur dengan menggunakan

jangka sorong pada 3 sisi matriks yang berbeda pada masing-masing formula matriks *patch*. Rata-rata pada 3 sisi matriks tersebut merupakan nilai ketebalan matriks *patch* (Parivesh *et al.*, 2010).

#### C. Persentase Susut Pengerinan Matriks *Patch*

Matriks ditimbang satu persatu dan dimasukkan ke dalam desikator selama 24 jam, kemudian matriks kembali ditimbang satu persatu setelah penyimpanan dalam desikator tersebut. Setelah itu dihitung selisih bobot matriks sebelum dan sesudah dimasukkan ke dalam desikator. Hasil perhitungan tersebut dinyatakan sebagai angka persentase susut pengerinan (Parisvesh *et al.*, 2010).

#### D. Uji Ketahanan Lipatan Matriks *Patch*

Uji ketahanan lipatan 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 (Parisvesh *et al.*, 2010).

### 2.2.2 Penentuan Formula Optimal

Penentuan formula optimal dilakukan dengan melihat hasil uji karakter fisik matriks *patch* pada masing-masing formula dimana dalam uji karakter fisik matriks *patch* tersebut dicari respon bobot, tebal, persentase susut pengerinan dan ketahanan lipatan yang minimal. Hasil respon masing-masing formula kemudian diolah menggunakan metode *simplex lattice design* pada *software Design Expert* versi 7. Formula optimal ditentukan oleh nilai *desirability* yang paling besar dari *simplex lattice design* pada *software Design Expert* versi 7.

### 2.2.3 Verifikasi Formula Optimal

Verifikasi dilakukan dengan membuat matriks formula optimal hasil prediksi *simplex lattice design* pada *software Design Expert* versi 7. Pembuatan matriks *patch* tersebut dilakukan replikasi 3 kali. Hasil observasi matriks tersebut dibandingkan dengan hasil respon prediksi yang dihasilkan formula optimal pada *simplex lattice design*. Verifikasi kemudian dilakukan dengan menggunakan uji *T-test* dari *single simple test* pada *software OpenStat*.

### 2.2.4 Uji Kandungan Ketoprofen (*DrugContent*) dari Matriks *Patch* Formula Optimal

Matriks *patch* formula optimal dilarutkan dalam 100 mL dapar fosfat salin pH 7,4. Lalu diambil 1 mL dari larutan tersebut dan diencerkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 hingga 10 mL pada labu ukur 10 mL. Dilakukan pengenceran kembali dengan mengambil 1 mL dari larutan tersebut, dilarutkan kembali hingga 10 mL dengan dapar fosfat salin pH 7,4.

Selanjutnya diukur serapan dari larutan tersebut dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum ketoprofen. Dilakukan replikasi 3 kali untuk memvalidasi metode yang digunakan dengan melihat akurasi dan presisinya.

### 2.2.5 Uji Pelepasan Ketoprofen dari Matriks *Patch* Formula Optimal

Uji pelepasan ketoprofen dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz tanpa menggunakan membran pembatas. Dalam hal ini matriks *patch* formula optimal 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 dengan volume 30 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 pH 7,4 hingga 10 mL. Setiap pengambilan cuplikan selalu diikuti dengan penambahan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak volume yang sama sewaktu pengambilan. Lalu diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum ketoprofen. Berdasarkan serapan yang diperoleh maka dapat dihitung konsentrasi ketoprofen dalam cuplikan dengan menggunakan persamaan regresi linear dari kurva baku ketoprofen.

#### A. Penentuan Jumlah Kumulatif Ketoprofen

Penentuan jumlah kumulatif ketoprofen yang terlepas dari basis per satuan luas membran setiap waktu dihitung dari konsentrasi yang diperoleh tiap waktu (mg/mL) dikalikan jumlah media disolusi yang digunakan.

## B. Penentuan Persen Disolusi Efisiensi Ketoprofen

Disolusi efisiensi ditentukan dari perbandingan luas di bawah kurva disolusi dengan luas segiempat seratus persen zat aktif larut dalam medium pada saat tertentu.

## C. Penentuan Kecepatan Pelepasan (Fluks) dan Mekanisme Pelepasan 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. Mekanisme pelepasan ketoprofen ditentukan dari kurva baku hubungan antara jumlah kumulatif ketoprofen yang terlepas dari *patch* ketoprofen (mg) vs waktu (jam).

## 2.3 Analisis Data

Metode uji ANOVA digunakan untuk mengetahui adanya pengaruh masing-masing faktor yaitu jumlah asam oleat dan minyak atsiri dalam formula terhadap masing-masing uji. Verifikasi formula optimal dilakukan dengan menggunakan uji T-test dari *single simple test* pada *software OpenStat*. Mekanisme pelepasan dan kecepatan pelepasan (fluks) ketoprofen ditentukan berdasarkan model persamaan orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer Peppas menggunakan *Solver*.

## 3. HASIL

### 3.1. Evaluasi Fisik Matriks Patch

Tabel 2. Hasil Respon Karakter Fisik Matriks Patch

F	Bobot (gram)	Tebal (mm) ± SD	Susut Pengerangan (%)	Lipatan
1	1,79	0,42 ± 0,01	8,02	> 300
2	1,82	0,46 ± 0,01	8,15	> 300
3	1,57	0,20 ± 0,01	7,64	> 300
4	1,56	0,21 ± 0,01	7,34	> 300
5	1,66	0,30 ± 0,01	7,98	> 300
6	1,65	0,29 ± 0,01	7,79	> 300
7	1,60	0,24 ± 0,01	7,73	> 300
8	1,57	0,21 ± 0,01	7,53	> 300

Keterangan: F = formula.

### 3.2 Verifikasi Formula Optimal

Tabel 3. Hasil Verifikasi Formula Optimal

Respon yang diamati	Hasil Observasi Rata-rata ±SD	Nilai Prediksi	p-value
Bobot	1,55 gram ± 0,015	1,55 gram	0,83
Tebal	0,19 mm ± 0,008	0,19 mm	0,70
Susut Pengerangan	7,50% ± 0,321	7,48%	0,90

Keterangan: Hasil verifikasi formula optimal diolah menggunakan uji T-test dari *single simple test* pada *software OpenStat*

### 3.3 Uji Pelepasan Matriks Patch Formula Optimal (0,6:0,4)

Tabel 4. Persen Disolusi Efisiensi Sampai Menit ke-300 dan Nilai R<sup>2</sup>

AUC	Waktu sampling (menit)	Jumlah obat dalam matriks patch (mg)	Respon Disolusi Efisiensi (%)	Korsmeyer Peppas (R <sup>2</sup> )
181,86	300	3,19	18,96	0,98

Keterangan: Diameter kontak = 2,4 cm  
Luas kontak = 4,52 cm<sup>2</sup>  
Jumlah obat/cm<sup>2</sup> = 0,70 mg  
Nilai R<sup>2</sup> diperoleh dengan menggunakan *Solver*

## 4. PEMBAHASAN

### 4.1 Evaluasi Fisik Matriks Patch

Berdasarkan hasil analisis statistik *Anova* dalam *simplex lattice design* pada uji bobot, tebal dan persentase susut pengerangan dari kedelapan formula menunjukkan nilai probabilitas < 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa bobot, tebal dan persentase susut pengerangan matriks *patch* kedelapan formula tersebut berbeda signifikan antara satu dengan yang lainnya sehingga dapat dijadikan respon ke dalam desain eksperimen yang akan digunakan untuk menentukan formula optimal. Namun pada uji ketahanan lipatan matriks *patch* pada masing-masing formula tidak berbeda signifikan sehingga tidak dimasukkan ke dalam desain eksperimental.

#### 4.1.1 Uji Bobot

Dari hasil respon bobot matriks *patch*, diperoleh model persamaan yang sesuai dengan hasil observasi menggunakan *simplex lattice design*, sehingga menghasilkan persamaan di bawah ini.

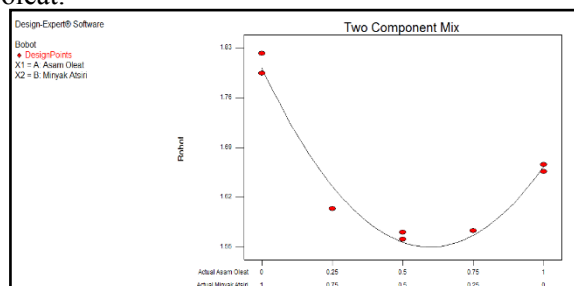
$$y = 1,66 (A) + 1,80 (B) - 0,70 (A)(B)$$

Keterangan: y = bobot matriks *patch* ketoprofen (gram)  
A = proporsi komponen asam oleat

B = proporsi komponen minyak atsiri bunga cempaka putih

Dari persamaan tersebut, diketahui bahwa kombinasi dari asam oleat dengan minyak atsiri bunga cempaka putih menghasilkan bobot matriks *patch* yang semakin kecil dengan nilai koefisiensi sebesar 0,70. Proporsi komponen minyak atsiri bunga cempaka putih memberikan pengaruh yang paling besar terhadap bobot matriks *patch* ketoprofen dengan nilai koefisiensi sebesar 1,80; sedangkan proporsi komponen asam oleat memiliki nilai koefisiensi sebesar 1,66.

Pada gambar 4.1 di bawah ini menunjukkan bahwa minyak atsiri bunga cempaka putih memiliki peran yang besar dalam meningkatkan bobot matriks *patch* dibandingkan dengan asam oleat.



Gambar 4.1 Grafik Hubungan antara Komposisi Campuran Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Cempaka Putih terhadap Bobot Matriks *Patch*

Hal tersebut disebabkan karena densitas yang lebih besar dari minyak atsiri bunga cempaka putih yaitu sebesar 1,25 g/mL, sedangkan asam oleat hanya sebesar 0,895 g/mL. Namun pada komposisi campuran antara asam oleat dan minyak atsiri bunga cempaka putih, bobot matriks *patch* semakin berkurang. Hal ini disebabkan karena campuran dari komponen tersebut akan mempengaruhi permeabilitas dari matriks *patch* sehingga kemampuan dari polimer untuk mengikat air akan berkurang.

Hal tersebut menyebabkan bobot matriks *patch* akan berkurang juga. Kenyamanan penggunaan *patch* transdermal ditentukan oleh bobot matriks *patch*. Semakin ringan matriks *patch* yang dihasilkan akan menyebabkan semakin nyaman *patch* tersebut digunakan, tidak mengganggu aktivitas dan memberikan tampilan *patch* yang indah secara estetika.

#### 4.1.2 Uji Tebal

Dari hasil respon tebal matriks *patch*, diperoleh model persamaan yang sesuai dengan hasil observasi menggunakan *simplex lattice design*, sehingga menghasilkan persamaan di bawah ini.

$$y = 0,30 (A) + 0,43 (B) - 0,68 (A)(B)$$

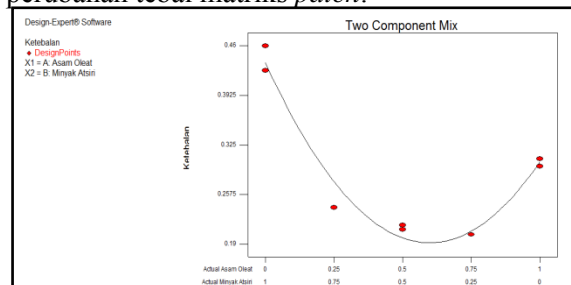
Keterangan: y = tebal matriks *patch* (mm)

A = proporsi komponen asam oleat

B = proporsi komponen minyak atsiri bunga cempaka putih

Dari persamaan tersebut, diketahui bahwa kombinasi dari asam oleat dengan minyak atsiri bunga cempaka putih menghasilkan tebal matriks *patch* yang semakin kecil dengan nilai koefisiensi sebesar 0,68. Proporsi komponen minyak atsiri bunga cempaka putih memberikan pengaruh terhadap tebal matriks *patch* ketoprofen dengan nilai koefisiensi sebesar 0,43; sedangkan proporsi komponen asam oleat memiliki nilai koefisiensi sebesar 0,30.

Gambar 4.2 di bawah ini menunjukkan hubungan antara dua komponen yakni asam oleat dan minyak atsiri bunga cempaka putih pada matriks *patch* ketoprofen terhadap perubahan tebal matriks *patch*.



Gambar 4.2 Grafik Hubungan antara Komposisi Campuran Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Cempaka Putih terhadap Tebal Matriks *Patch*

Pada gambar 4.2 di atas menunjukkan bahwa minyak atsiri bunga cempaka putih memiliki peran yang besar dalam meningkatkan tebal matriks *patch* dibandingkan dengan asam oleat. Namun pada komposisi campuran antara asam oleat dan minyak atsiri bunga cempaka putih, tebal matriks *patch* semakin berkurang.

Hasil pengukuran tebal matriks *patch* ini berkaitan dengan pengukuran pada bobot matriks *patch* dimana seiring dengan menurunnya bobot matriks *patch* pada setiap formula, terjadi juga penurunan pada tebal



matriks *patch* dan begitu juga sebaliknya. Kenyamanan penggunaan *patch* transdermal dipengaruhi oleh karakter fisik matriks *patch* tersebut, salah satunya adalah ketebalan matriks *patch*. Semakin tipis matriks *patch* yang dihasilkan akan menyebabkan semakin nyaman *patch* tersebut digunakan, tidak mengganggu aktivitas dan memberikan tampilan *patch* yang indah secara estetika.

#### 4.1.3 Uji Persentase Susut Pengeringan

Dari hasil respon persentase susut pengeringan matriks *patch*, diperoleh model persamaan yang sesuai dengan hasil observasi menggunakan *simplex lattice design*, sehingga menghasilkan persamaan di bawah ini.

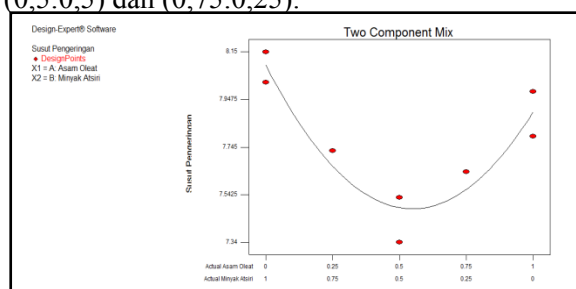
$$y = 7,89 (A) + 8,09 (B) - 2,02 (A)(B)$$

Keterangan: y = susut pengeringan matriks *patch* ketoprofen (%)

A = proporsi komponen asam oleat

B = proporsi komponen minyak atsiri bunga cempaka putih

Dari persamaan tersebut, diketahui bahwa kombinasi dari asam oleat dengan minyak atsiri bunga cempaka putih menghasilkan persentase susut pengeringan matriks *patch* yang semakin kecil dengan nilai koefisiensi sebesar 2,02. Pengaruh paling besar dihasilkan oleh proporsi komponen minyak atsiri bunga cempaka putih dengan nilai koefisiensi sebesar 8,09; sedangkan proporsi komponen asam oleat memiliki nilai koefisiensi sebesar 7,89. Pada gambar 4.3 di bawah ini terlihat bahwa terjadi penurunan persentase susut pengeringan matriks *patch* pada komposisi asam oleat: minyak atsiri (0,25:0,75), (0,5:0,5) dan (0,75:0,25).



Gambar 4.3 Grafik Hubungan antara Komposisi Campuran Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Cempaka Putih terhadap Persentase Susut Pengeringan Matriks *Patch*

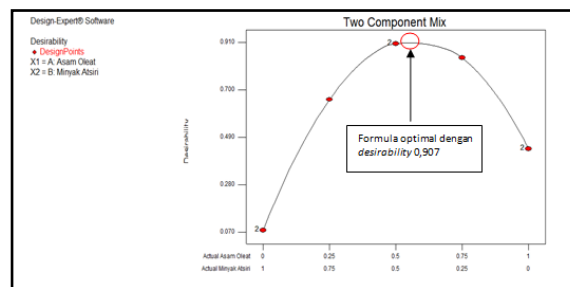
Penurunan persentase susut pengeringan terjadi seiring menurunnya jumlah proporsi komponen minyak atsiri. Hal ini disebabkan karena sifat minyak atsiri yang mudah menguap

sehingga semakin besar proporsi komponen minyak atsiri menyebabkan persentase susut pengeringan semakin besar.

Persentase susut pengeringan berperan dalam menjaga kestabilan fisik matriks *patch*, sebab persentase susut pengeringan yang kecil akan membuat fisik *patch* tersebut tetap lentur dan tidak rapuh sehingga *patch* masih nyaman saat digunakan.

#### 4.2 Penentuan Formula Optimal

Hasil formula optimal yang diperoleh dari *simplex lattice design* yaitu formula dengan perbandingan asam oleat: minyak atsiri bunga cempaka putih (0,549:0,451) dengan nilai *desirability* sebesar 0,907. Grafik hubungan antara komponen asam oleat dan minyak atsiri bunga cempaka putih terhadap nilai *desirability* dapat dilihat pada gambar 4.4 bawah ini.



Gambar 4.4 Grafik Hubungan antara Komponen Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Cempaka Putih terhadap Nilai *Desirability*

Dari formula optimal yang dihasilkan oleh *simplex lattice design* pada software *Design Expert* versi 7, diprediksikan bahwa formula tersebut akan menghasilkan matriks *patch* dengan bobot sebesar 1,55 gram, tebal matriks *patch* sebesar 0,19 mm dan susut pengeringan sebesar 7,48%.

#### 4.3 Verifikasi Formula Optimal

Verifikasi formula optimal dilakukan dengan membuat 3 matriks *patch* yang menggunakan kombinasi campuran asam oleat dan minyak atsiri dengan perbandingan 0,6:0,4.

Berdasarkan pada nilai probabilitas dari masing-masing respon, dimana nilai probabilitas masing-masing respon lebih besar dari 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara hasil prediksi

*simplex lattice design* pada *software Design Expert* versi 7 dengan hasil observasi percobaan.

#### 4.4 Uji Kandungan Ketoprofen (*Drug Content*) dari Matriks Patch Formula Optimal

Pengujian ini bertujuan untuk memastikan bahwa jumlah obat ketoprofen yang terkandung dalam *patch* berada pada jumlah yang semestinya atau berada pada rentang yang ditentukan. Pengukuran kandungan obat dalam matriks *patch* menggunakan matriks kosong sebagai blanko untuk menetapkan kadar ketoprofen dalam formula optimal. Panjang gelombang maksimal ketoprofen yang diperoleh terletak pada 260 nm.

Persamaan kurva baku yang diperoleh adalah  $y = 0,0746x + 0,0021$  dengan nilai koefisien determinasi ( $R^2$ ) sebesar 0,99. Pada hasil perhitungan dari persamaan kurva baku, maka diperoleh nilai LOD sebesar 0,28  $\mu\text{g/mL}$  dan LOQ sebesar 0,95  $\mu\text{g/mL}$ . Pada penelitian ini dilakukan pengukuran *drug content* terhadap formula optimal dengan replikasi sebanyak 3 kali. Hasil persen *recovery* berkisar antara 98,59% hingga 99,93% yang dapat dilihat pada lampiran 19. Menurut Harmita (2004), apabila jumlah analit dalam sampel  $> 10$  mg, maka rentang persen *recovery* yang dipersyaratkan berada pada rentang 98% hingga 102% sehingga dapat disimpulkan metode analisis yang dipergunakan memenuhi persyaratan dari aspek kecermatan (akurasi).

Keseksamaan diukur sebagai simpangan baku atau koefisien variasi (Harmita, 2004). Hasil pengukuran *drug content* terhadap formula optimal dengan replikasi sebanyak 3 kali tersebut diperoleh nilai koefisien variasi (CV) sebesar 0,67% ( $< 2\%$ ) dalam kadar  $> 10$  mg. Adapun hasil perhitungan dapat dilihat pada lampiran 19. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa metode analisis yang digunakan telah memenuhi persyaratan dari aspek keseksamaan (presisi).

#### 4.5 Uji Pelepasan Ketoprofen dari Matriks Patch Formula Optimal

Pada uji pelepasan ini menggunakan sel difusi Franz yang telah dimodifikasi tanpa

menggunakan membran, kemudian ditentukan profil pelepasan dan mekanisme pelepasan ketoprofen dari matriks *patch* formula optimal.

##### 4.5.1 Penentuan Jumlah Kumulatif Ketoprofen

Penentuan jumlah kumulatif ketoprofen yang terlepas dari basis per satuan luas membran setiap waktu dihitung dari konsentrasi yang diperoleh tiap waktu (mg/mL) dikalikan jumlah media disolusi yang digunakan. Dari hasil perhitungan diketahui total ketoprofen yang terlepas sebanyak 0,81 mg pada menit ke-300.

##### 4.5.2 Penentuan Persen Disolusi Efisiensi Ketoprofen

Persen disolusi efisiensi merupakan perbandingan luas area di bawah kurva disolusi dengan seratus persen zat aktif larut dalam medium pada waktu tertentu. Hasil perhitungan pada komposisi asam oleat: minyak atsiri bunga cempaka putih (0,6:0,4) menghasilkan persen ketoprofen terdisolusi selama 300 menit sebesar 18,96%.

##### 4.5.3 Penentuan Kecepatan Pelepasan (Fluks) dan Mekanisme Pelepasan Ketoprofen

Pemilihan model persamaan pelepasan ketoprofen dilakukan berdasarkan hasil dari nilai koefisien determinasi ( $R^2$ ) yang paling mendekati 1. Nilai  $R^2$  yang paling mendekati 1 dihasilkan oleh model persamaan Korsmeyer Peppas dengan nilai  $R^2$  sebesar 0,98.

Dari hasil analisis menggunakan *Solver* pada model persamaan Korsmeyer Peppas diperoleh kecepatan pelepasan (fluks) ketoprofen dari matriks *patch* formula optimal sebesar 0,47  $\text{mg/jam.cm}^2$ . Berdasarkan nilai eksponen difusi ( $n$ ) mekanisme pelepasan ketoprofen dari matriks *patch* formula optimal mengikuti difusi *Fickian* yaitu laju difusi lebih kecil dari relaksasi. Hal ini disebabkan karena sifat dari *Pharmacoat 615* sebagai polimer yang digunakan adalah hidrofilik.

## 5. KESIMPULAN

Komposisi asam oleat dan minyak atsiri bunga cempaka putih (*Michelia alba*) dengan perbandingan 0,549:0,451 menghasilkan

karakter fisik matriks *patch* yang optimal dari hasil prediksi *simplex lattice design* pada *software Design Expert* versi 7.

Matriks *patch* formula optimal menghasilkan profil pelepasan dengan total ketoprofen terlepas sebanyak 0,81 mg pada menit ke-300, nilai disolusi efisiensi sebesar 18,96% selama 300 menit, kecepatan pelepasan (fluks) ketoprofen sebesar 0,478 mg/jam.cm<sup>2</sup> dengan mekanisme pelepasan ketoprofen mengikuti persamaan Korsmeyer Peppas dengan difusi *Fickian* yaitu laju difusi lebih kecil dari relaksasi.

#### 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

Aiache, J.M. 1993. *Farmasetika 2 Biofarmasi*. Edisi 2. Penerjemah: Dr. Widji Soeratri. Surabaya: Airlangga University. Press. p.7.  
Green, G.A. 2001. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone Sport Medical*, 3:50-59.

Hendradi, E., Isnaeni, Efrin P., dan Aditya F. 2010. *Optimasi Efektivitas Sediaan Transdermal Patch Natrium Diklofenak*. DIPA-RM STRATNAS. p.194-203.  
Inayat, B.P., and Setty, C.M. 2008. Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery System. *J.Pharm Res.*, 8(2):173.  
Mycek, M.J., Harvey, R.A., and Champe, C.C. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. Penerjemah Azwar Agoes. Edisi II. Jakarta. Widya Medika: p.259.  
Parisvesh, S., Sumeet, D., and Abhishek, D. 2010. Design, Evaluation, Parameters and Marketed Products of Transdermal Patches. *J. Pharm. Res.*, 3(2):235-240.  
Rençber, S., Karavana, S.Y., and Özyazici, M. 2009. Bioavailability File: Ketoprofen. *FABAD J. Pharm*, 34:203-216.  
Setty, C.M., Yogesh, J., and Inayat, B.P. 2010. Effect of essential oils as penetration enhancers on percutaneous penetration of furosemide through human cadaver skin. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 52:159-168.  
Verma, P., and Ram, A. 2011. Effect of Different Penetration Enhancers on Skin Permeation of Drug Using Ethosomal Carrier Systems. *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 5(1): 42-44.