

Pengaruh Kombinasi Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Kamboja Cendana (*Plumeria alba*) sebagai *Permeation Enhancer* terhadap Karakter Fisik dan Pelepasan Ketoprofen dari Matriks *Patch* Transdermal

Setyawan, E.I.¹, Triani, N.A.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

Jalam Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364 Telp/Fax: 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 bunga kamboja cendana (*Plumeria alba*) sebagai *permeation enhancer* terhadap karakter fisik dan pelepasan ketoprofen dari matriks *patch* transdermal. Penelitian ini dilakukan dengan menguji delapan formula yang diperoleh dari *software Design Expert* versi 7 menggunakan *simplex lattice design* dengan perbandingan asam oleat:minyak atsiri bunga kamboja cendana sebesar 0:1; 0:1; 0,75:0,25; 0,5:0,5; 1:0; 1:0; 0,25:0,75 dan 0,5:0,5. 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 ketoprofen dianalisis menggunakan *Solver*. Hasil uji yang diperoleh dari kedelapan formula untuk bobot, ketebalan, susut pengeringan dan efisiensi disolusi adalah berbeda signifikan secara statistik ($p < 0,05$), namun tidak berbeda signifikan pada uji ketahanan lipatan matriks *patch* ($p > 0,05$). Formula optimal yang diperoleh yaitu perbandingan komposisi asam oleat:minyak atsiri bunga kamboja cendana sebesar 0:1 dengan bobot sebesar 1,729 gram, tebal 0,414 mm, persentase susut pengeringan sebesar 7,88% dan nilai efisiensi disolusi sebesar 81,18% selama 300 menit. Mekanisme pelepasan ketoprofen dari matriks *patch* mengikuti kinetika Kosmeyer Peppas dengan nilai R^2 sebesar 0,97. Nilai konstanta kecepatan disolusi (k) yang diperoleh adalah sebesar 2,24 mg/jam.cm² dengan nilai eksponensial difusi (n) sebesar 0,21.

Kata Kunci: Ketoprofen, asam oleat, minyak atsiri bunga kamboja cendana (*Plumeria alba*), matriks *patch* transdermal.

1. Pendahuluan

Ketoprofen [(3-benzophenyl)-propionic acid] adalah turunan asam propionat yang mempunyai aktivitas antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik (Moffat *et al.*, 2004). Ketoprofen biasa digunakan dalam terapi *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan kram perut yang terkait dengan nyeri saat menstruasi (Rençber *et al.*, 2009). Pemberian ketoprofen secara peroral memiliki beberapa kekurangan, diantaranya:

Ketoprofen cepat dieliminasi dari dalam tubuh yang dibuktikan oleh $t_{1/2}$ eliminasi 2-4 jam sehingga diperlukan pemberian ketoprofen yang lebih sering untuk dapat menjaga konsentrasi terapetiknya dalam darah (Vergote dkk., 2002); ketoprofen dapat mengiritasi lambung; dan seperti obat peroral lainnya ketoprofen mengalami *first pass metabolism* sehingga akan mempengaruhi bioavailabilitas obat dalam plasma (Shargel dan Yu, 2005). Selain itu

diketahui bahwa bioavailabilitas ketoprofen yang diberikan secara peroral hanya sebesar 85% (Mustonen, 2012), sehingga diperlukan jalur pemberian alternatif yang mampu meningkatkan bioavailabilitas ketoprofen.

Salah satu alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan sistem penghantaran obat secara transdermal. Sistem penghantaran obat secara transdermal didefinisikan sebagai suatu sistem yang menghantarkan obat melewati kulit menuju sirkulasi sistemik dengan kecepatan yang terkontrol (Ansel dkk., 2005). Sistem ini memiliki beberapa kelebihan dibandingkan dengan sediaan peroral yakni mampu mengontrol laju pelepasan obat; obat tidak mengalami degradasi pada saluran gastrointestinal; dan obat tidak mengalami *first pass metabolism* sehingga bioavailabilitas obat dalam plasma dapat dijaga (Ansel, 2005).

Dari berbagai macam sediaan transdermal, *patch* merupakan salah satu sediaan transdermal yang diaplikasikan pada kulit, dimana zat aktif yang terkandung dalam *patch* akan dilepaskan dalam dosis tertentu dan berdifusi secara pasif melalui kulit yang selanjutnya akan masuk ke aliran darah (Patel, 2012). Syarat suatu obat dapat dibuat dalam bentuk *patch* yaitu memiliki waktu paruh pendek, tidak memberi efek toksik pada kulit, berat molekul kurang dari 500 Da (Aiache, 1993), serta memiliki koefisien partisi 1-3 (Kumar dan Phillip, 2007; William, 2003). Dalam penelitian Ramchandani dan Balakhrisnan tahun 2012, membuktikan bahwa pemberian ketoprofen melalui sediaan *patch* transdermal memberikan persentase bioavailabilitas sebesar 98%.

Efektivitas *patch* tidak hanya ditentukan oleh sifat fisika kimia bahan tetapi juga ditentukan oleh komposisi eksipien pembentuknya. Partikel obat pertama-tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati polimer, kemudian obat akan berpenetrasi melewati kulit. Salah satu eksipien yang umum digunakan dalam formulasi *patch* transdermal adalah *permeation enhancer*. *Permeation enhancer* digunakan dalam sediaan transdermal bertujuan untuk mempermudah penetrasi obat melewati kulit. Salah satu

mekanisme kerja dari *permeation enhancer* yakni mengganggu struktur lipid dari stratum korneum sehingga penetrasi obat melalui kulit dapat ditingkatkan (Aggarwal, 2013). Salah satu *permeation enhancer* yang dapat digunakan dalam *patch* adalah asam oleat. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Hendriati (2012) menyatakan bahwa dengan konsentrasi asam oleat sebesar 10% hanya mampu menghantarkan propanolol HCl sebesar 2,67%.

Selain asam oleat, minyak atsiri juga mampu berfungsi sebagai *permeation enhancer* (Swarbrick dan Boylan, 1995). Hal tersebut dibuktikan dalam penelitian Aggarwal *et al* (2013) yang menyatakan bahwa minyak atsiri kayu putih meningkatkan penetrasi klorheksidin (2% (b/v)) ke dalam dermis dan lapisan bawah epidermis. Ketika klorheksidin dikombinasikan dengan 70% (v/v) isopropil alkohol dan 10% (v/v) minyak kayu putih, penetrasi obat ke dalam kulit secara signifikan ditingkatkan 2 menit setelah aplikasi dibandingkan dengan larutan klorheksidin atau isopropil alkohol saja. Dalam penelitian ini digunakan minyak atsiri bunga kamboja cendana (*Plumeria alba*), dimana selama ini minyak atsiri bunga kamboja cendana hanya dimanfaatkan sebagai *corigen odoris* saja dan belum ada yang memanfaatkannya sebagai *permeation enhancer*. Minyak atsiri bunga kamboja cendana (*P. alba*) digunakan sebagai *permeation enhancer* karena mengandung minyak atsiri sebesar 12,24% (b/b) (Pitpiangchan *et al*, 2009). Berbagai penelitian mengenai asam oleat dan *patch* transdermal ketoprofen telah banyak dilakukan, tetapi belum ada penelitian yang mengkombinasikan asam oleat dan minyak atsiri ke dalam *patch* transdermal ketoprofen.

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin mengkombinasikan kedua asam oleat dengan minyak atsiri bunga kamboja cendana (*P. alba*) untuk mengetahui pengaruh kombinasi kedua bahan terhadap sifat fisik dan pelepasan dari formula matriks *patch* transdermal ketoprofen.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: ketoprofen pemberian Kalbe Farma dan minyak atsiri bunga kamboja cendana (*P. alba*) (Lansida) berderajat pro analisis, *Pharmacoat*[®] 615 (Menjangan Sakti), PEG 400 (Bratachem) dan asam oleat (Bratachem) berderajat teknis.

2.2 Metode Penelitian

Tabel 1 Formula Matriks *Patch* Transdermal

Formula (Run)	Ketoprofen 2% b/v (mL)	<i>Pharmacoat</i> [®] 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: 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* Transdermal

Pengujian bobot matriks *patch* pada tiap formula dilakukan dengan cara menimbang satu persatu matriks *patch*.

B. Uji Ketebalan Matriks *Patch* Transdermal

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*.

C. Persentase Susut Pengerinan (*Loss On Drying*) 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. Selanjutnya dihitung selisih bobot matriks sebelum dan sesudah dimasukkan ke dalam desikator. Hasil perhitungan tersebut dinyatakan sebagai angka persentase susut pengerinan.

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

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.

2.2.2 Uji Kandungan Ketoprofen (*Drug Content*) dari Matriks *Patch* Transdermal

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 pada panjang gelombang maksimum ketoprofen. Dilakukan replikasi 3 kali untuk memvalidasi metode yang digunakan dengan melihat akurasi dan presisinya.

2.2.3 Uji Pelepasan Ketoprofen dari Matriks *Patch* Transdermal

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.

2.2.4 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.

2.2.5 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.

2.2.6 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, dan persentase susut pengeringan yang minimal, serta persentase efisiensi disolusi yang maksimal. 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.

2.2.7 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*.

2.2.8 Penentuan Profil Pelepasan Ketoprofen

Profil pelepasan ketoprofen merupakan kurva hubungan antara jumlah kumulatif ketoprofen yang terlepas dari matriks *patch* ketoprofen (mg) vs waktu (jam).

2.2.9 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).

2.2 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. Penentuan formula optimal dilakukan dengan memasukkan parameter-parameter seperti bobot, ketebalan, persentase susut pengeringan dan persentase efisiensi disolusi. 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*.

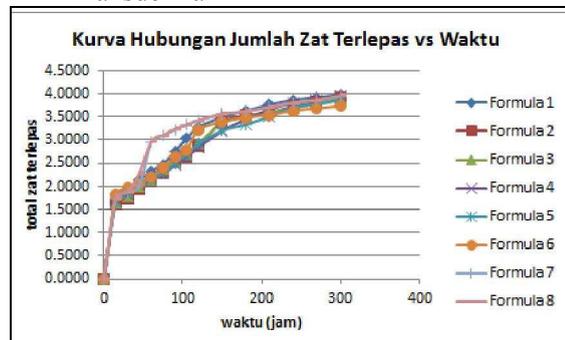
3. HASIL

3.1 Evaluasi Fisik Matriks *Patch* Transdermal

Tabel 2 Hasil Evaluasi Fisik dan %DE Matriks *Patch*

Formula (<i>Rum</i>)	Bobot (gram)	Tebal (mm)	Susut Pengeringan (%)	Ketahanan Lipatan	%DE
1	1,735	0,44	7,82	> 300	80,72
2	1,746	0,38	8,12	> 300	81,26
3	1,744	0,44	6,21	> 300	75,10
4	1,764	0,43	6,16	> 300	74,45
5	1,862	0,50	6,14	> 300	74,27
6	1,817	0,49	6,85	> 300	73,31
7	1,716	0,46	7,74	> 300	78,54
8	1,781	0,45	6,76	> 300	74,18

3.2 Pelepasan Ketoprofen dari Matriks Patch Transdermal



Gambar 3.1 Kurva hubungan antara Q (jumlah zat terlepas) dengan waktu dari kedelapan formula

3.3 Verifikasi Formula Optimal

Tabel 3 Hasil Verifikasi Formula Optimal

Respon yang diamati	Hasil Observasi Rata-rata ±SD	Nilai Prediksi	p-value
Bobot (gram)	1,729 ± 0,007	1,724	0,362
Tebal (mm)	0,414 ± 0,008	0,413	0,843
Susut pengeringan (%)	7,88 ± 0,411	7,80	0,763
Efisiensi disolusi (%)	81,21 ± 0,051	81,11	0,073

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

Tabel 4 Nilai R² Model Persamaan Pelepasan Ketoprofen

Model Persamaan	R ²
Orde nol	0,5796
Orde satu	0,869
Higuchi	0,8193
Korsmeyer Peppas	0,9747

Keterangan: Nilai R² diperoleh dengan menggunakan *Solver*

4. PEMBAHASAN

4.1 Evaluasi Fisik Matriks Patch Transdermal

Berdasarkan hasil analisis statistik *Anova* dalam *simplex lattice design* pada uji bobot, tebal dan persentase susut pengeringan dari kedelapan formula menunjukkan nilai probabilitas <0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa bobot, tebal dan persentase susut pengeringan 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.

$$y = 1,818 (A) + 1,724 (B)$$

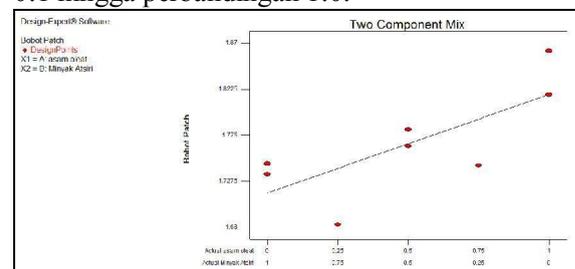
Keterangan: y = bobot matriks patch ketoprofen (gram)

A = proporsi komponen asam oleat

B = proporsi komponen minyak atsiri bunga kamboja cendana

Dari persamaan tersebut, diketahui bahwa kombinasi dari asam oleat dengan minyak atsiri bunga kamboja cendana menghasilkan bobot matriks patch yang semakin kecil dengan nilai koefisiensi sebesar 0,70. Proporsi komponen asam oleat memberikan pengaruh yang paling besar terhadap bobot matriks patch ketoprofen dengan nilai koefisiensi sebesar 1,818; sedangkan proporsi komponen minyak atsiri bunga kamboja cendana memiliki nilai koefisiensi sebesar 1,724.

Pada gambar 4.1 terlihat bahwa cenderung terjadi peningkatan bobot dari matriks patch dengan komposisi asam oleat dan minyak atsiri bunga kamboja cendana dengan perbandingan 0:1 hingga perbandingan 1:0.



Gambar 4.1 Grafik Hubungan antara Komposisi Campuran Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Kamboja Cendana terhadap Bobot Matriks Patch

Hal tersebut disebabkan karena densitas asam oleat yang lebih besar dari minyak atsiri bunga kamboja cendana yaitu sebesar 0,895 g/mL, sedangkan densitas dari minyak atsiri hanya 0,612 g/mL (Kamariah *et al.*, 1999).. 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.

$$y = 0,484 (A) + 0,413 (B)$$

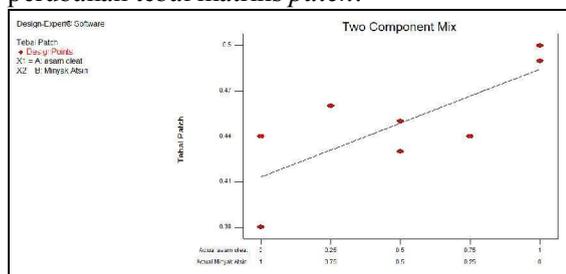
Keterangan: y = tebal matriks *patch* (mm)

A = proporsi komponen asam oleat

B = proporsi komponen minyak atsiri bunga kamboja cendana

Dari persamaan tersebut, diketahui bahwa kombinasi dari asam oleat dengan minyak atsiri bunga kamboja cendana menghasilkan tebal matriks *patch* yang semakin kecil dengan nilai koefisiensi sebesar 0,68. Proporsi komponen asam oleat memberikan pengaruh terhadap tebal matriks *patch* ketoprofen dengan nilai koefisiensi sebesar 0,484; sedangkan proporsi komponen minyak atsiri bunga kamboja cendana memiliki nilai koefisiensi sebesar 0,413.

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 Kamboja Cendana terhadap Tebal Matriks *Patch*

Pada gambar 4.2 di atas menunjukkan adanya peningkatan tebal matriks *patch* mulai dari perbandingan komponen asam oleat: minyak atsiri (0:1) hingga (1:0). Peningkatan ketebalan matriks *patch* ini berhubungan dengan adanya peningkatan bobot matriks *patch*. Terlihat bahwa dengan meningkatnya ketebalan matriks *patch* maka semakin meningkat pula bobot matriks *patch* tersebut.

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 Pengerinan

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

$$y = 6,148 (A) + 7,770 (B)$$

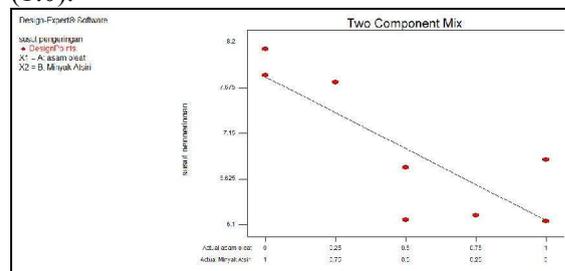
Keterangan: y = susut pengerinan matriks *patch* ketoprofen (%)

A = proporsi komponen asam oleat

B = proporsi komponen minyak atsiri bunga kamboja cendana

Dari persamaan tersebut, diketahui bahwa pengaruh paling besar dihasilkan oleh proporsi komponen minyak atsiri bunga kamboja cendana dengan nilai koefisiensi sebesar 7,770; sedangkan proporsi komponen asam oleat memiliki nilai koefisiensi sebesar 6,148.

Gambar 4.3 di bawah ini terlihat bahwa terjadi penurunan persentase susut pengerinan matriks *patch* mulai dari perbandingan komponen asam oleat: minyak atsiri (0:1) hingga (1:0).



Gambar 4.3 Grafik Hubungan antara Komposisi Campuran Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Kamboja Cendana terhadap Persentase Susut Pengerinan Matriks *Patch*

Penurunan persentase susut pengerinan terjadi seiring menurunnya jumlah proporsi minyak atsiri dalam formula. Hal ini disebabkan karena sifat minyak atsiri yang mudah menguap sehingga semakin besar proporsi komponen minyak atsiri menyebabkan persentase susut pengerinan semakin besar. Selain itu minyak atsiri juga mampu mempengaruhi permeabilitas dari matriks *patch* sehingga kemampuan dari polimer untuk mengikat air akan berkurang.

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 Uji Pelepasan Ketoprofen dari Matriks Patch Transdermal

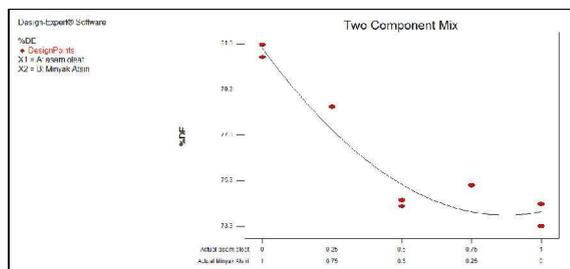
Dari hasil evaluasi efisiensi disolusi matriks *patch* kemudian diperoleh model persamaan yang sesuai dengan hasil observasi menggunakan *simplex lattice design*, sehingga menghasilkan persamaan sebagai berikut.

$$y = 73,944 (A) + 81,108 (B) - 9,576 (A)(B)$$

Keterangan: y = susut pengeringan matriks *patch* ketoprofen (%)
 A = proporsi komponen asam oleat
 B = proporsi komponen minyak atsiri bunga kamboja cendana

Dari persamaan di atas, diketahui bahwa penambahan kombinasi kedua komponen akan menurunkan nilai dari efisiensi disolusi. Proporsi komponen minyak atsiri bunga kamboja cendana memberikan pengaruh yang paling besar terhadap efisiensi disolusi ketoprofen dari matriks *patch* dengan nilai koefisien yang ditunjukkan dari persamaan nomor 7 sebesar 81,108. Sedangkan untuk komponen asam oleat memiliki nilai koefisien sebesar 73,944. Namun terdapat penurunan persentase efisiensi disolusi yang dihasilkan dari kombinasi asam oleat dan minyak atsiri bunga kamboja cendana yakni sebesar 9,576.

Gambar 4.4 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*.

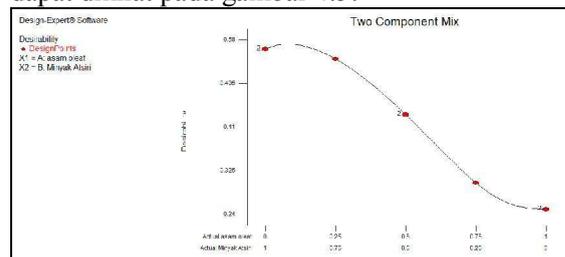


Gambar 4.4 Grafik Hubungan antara Komponen Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Kamboja Cendana terhadap Efisiensi Disolusi Matriks Patch Ketoprofen

Grafik tersebut menunjukkan bahwa minyak atsiri bunga kamboja cendana memiliki peran yang besar dalam meningkatkan efisiensi disolusi matriks *patch*. Terbukti bahwa ketika proporsi komponen minyak atsiri bunga kamboja cendana semakin banyak, efisiensi disolusi matriks *patch* semakin besar dan begitu juga sebaliknya. Hal tersebut disebabkan oleh kemampuan minyak atsiri untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen sehingga ketoprofen lebih mudah terlepas dari matriks *patch* transdermal (Sukmawati dan Suprpto, 2010).

4.3 Penentuan Formula Optimal

Hasil formula optimal yang diperoleh dari *simplex lattice design* yaitu formula dengan perbandingan asam oleat: minyak atsiri bunga kamboja cendana (0:1) dengan nilai *desirability* sebesar 0,562. Grafik hubungan antara komponen asam oleat dan minyak atsiri bunga kamboja cendana terhadap nilai *desirability* dapat dilihat pada gambar 4.5.



Gambar 4.5 Grafik Hubungan antara Komponen Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Kamboja Cendana 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%.

4.4 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.

4.5 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).

4.6 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.

4.6.1 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.

4.6.2 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%.

4.6.3 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 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

Kombinasi dari asam oleat dan minyak atsiri dari bunga kamboja cendana sebagai *permeation enhancer* memberikan pengaruh terhadap karakter fisik (bobot, tebal, dan susut pengeringan) dan pelepasan dari matriks *patch*

transdermal. Hasil evaluasi yang diperoleh untuk bobot matriks *patch* berkisar antara 1,716-1,862 gram, tebal dengan nilai 0,38-0,50 mm, persentase susut pengeringan antara 6,14-8,12%, dan persentase efisiensi disolusi yang bervariasi yakni berkisar antara 73,31% hingga 81,26%. Perbandingan komposisi asam oleat dan minyak atsiri bunga kamboja cendana yang menghasilkan matriks *patch* yang optimal yakni sebesar 0:1 dengan bobot sebesar 1,729 gram, tebal 0,414 mm, persentase susut pengeringan sebesar 7,88% dan nilai efisiensi disolusi sebesar 81,18% selama 300 menit.

UCAPAN TERIMAKASIH

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

- Aggarwal, S., S. Aggarwal and S. Jalhan. 2013. Essential Oils as Novel Human Skin Penetration Enhancer for Transdermal Drug Delivery. *Enhancement of Drug Delivery System*, 4(1):857-868.
- Aiache, J.M. 1993. *Farmasetika 2 Biofarmasi*. Edisi 2. Penerjemah: Dr. Widji Soeratri. Surabaya: Airlangga University. Press. p.7.
- Ansel, H.C., Popovich, N. G., and Allen, L.V. 2005. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Walkins. P.133-200.
- Harmita. 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(3) : 117-135.
- Kamariah, A. S., Linda B. L. Lim., K. H. C. Baser, T. Ozek and B. Demirci. 1999. Composition of the Essential Oil of *Plumeria obtuse* L. *Flavour and Fragrance Journal*. J., 14, 237-240 (1999).
- Kumar, R, dan Philip, A, 2007, Review Article: Modified Transdermal Technology ; Breaking The Barrier of Drug Permeation via The Skin, *Trop. J. Pharm. Res.* 6(1):633-644.
- Mustonen, K., Niemi, A., Raekallio, M., Heinonen, M., Peltoniemi, O., Palviainen, M., Siven, M., Peltoniemi, M., and Vainio, O. 2012. Enantiospecific Ketoprofen Concentrations in Plasma after Oral and Intramuscular administration in Growing Pigs. *Acta Veterinaria Scandinavica*.
- Patel, D. 2011. Transdermal Drug Delivery System. *International Journal of Biopharmaceutical and Toxicological Research*, 1(1) : 61-80.
- Pitpiangchan, P., Uraiwan, D., U. Sukkatta, S. Vajrodaya, V. Haruethaitanasan, P. Punjee, and P. Rukthaworn. 2009. Comparative Study Scented Compound Extraction from *Plumeria obtuse* L. *Kasetsart J. (Nat. Sci.)* 43: 189-196 (2009).
- Ramchandani, U. dan Balakhrisan, S., 2012, Development and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System of Ketoprofen Drug with Chitosan for Treatment of Arthritis, *E. J. Appl. Sci.*, 4(2):72-77.
- Rençber, S., Karavana, S.Y., and Özyazici, M. 2009. Bioavailability File: Ketoprofen. *FABAD J. Pharm*, 34:203-216.
- Shargel, L. & Andrew B.C.YU. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Sukmawati, A., dan Suprpto. 2010. Efek Berbagai Peningkat Penetrasi terhadap Penetrasi Perkutatan Gel Natrium Diklofenak secara *In Vitro*. *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, Vol. 11, No. 2, 2010: 117-125.
- Swarbrick, J., and Boylan, J. C., 1995. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*: Vol 20-Supplement 3.
- Vergote, A. 2002. *De sublimate: Een uitweg uit Freuds impasses* [Sublimation: A way out of Freud's impasses]. Amsterdam: SUN.