



EFEK PEG 400 DAN MENTOL PADA FORMULASI *PATCH* EKSTRAK
DAUN SIRIH (*Piper betle* L.) TERHADAP PELEPASAN SENYAWA
POLIFENOL

Setyawan, E.I.¹, P. O. Samirana¹, Padmanaba, I.G.P¹, Mahamuni, L.P.K¹.

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: 703837

Email: indrasetyawan@gmail.com

ABSTRAK

Tanaman sirih hijau (*Piper betle* L.) digunakan pada pengobatan penyakit gingivitis secara empiris yang diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch*. Tujuan penelitian ini mengetahui pengaruh PEG 400 dan mentol dalam *patch* ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap pelepasan senyawa polifenol serta mengetahui formula optimal yang menghasilkan pelepasan polifenol yang maksimal.

Uji pelepasan senyawa polifenol dari *patch* menggunakan sel difusi Franz tanpa menggunakan membran yang dimodifikasi. Untuk mengetahui pelepasan senyawa polifenol menggunakan prinsip *Folin-Ciocalteu*, kadarnya diukur dengan menggunakan metode Spektrofometri UV-Vis.

Hubungan antara PEG 400 dan mentol didalam formula yang berpengaruh dapat meningkatkan pelepasan polifenol dapat digambarkan melalui persamaan kuadrat yaitu $y=2.39039(A)+4.42733(B)+3.00796(A)(B)$. Hasil disolusi efisiensi memperlihatkan nilai yang bervariasi, berkisar antara 4,44 % hingga 10,16 % selama 360 menit. Diperoleh formula optimum dengan perbandingan PEG 400 dan mentol (0,650:1,350) nilai disolusi efisiensi yang dihasilkan sebesar 10,14% selama 360 menit. Kecepatan pelepasan (fluks) polifenol yang diperoleh sebesar 1,412 mg/jam.cm² dengan mekanisme pelepasan polifenol mengikuti persamaan Korsmeyer Peppas dengan difusi *non-Fickian* ($1 > n > 0,5$) yaitu laju difusi dan erosi polimer berjalan seimbang.

Kata kunci : *Patch*, Polifenol, daun sirih (*Piper betle* L.)

1. PENDAHULUAN

Sediaan *patch* merupakan sediaan obat yang menggunakan polimer untuk mengontrol pelepasan obat. Sediaan *patch* memiliki kelebihan yang dapat menutupi kekurangan bentuk sediaan obat peroral diantaranya, menghindari kesulitan absorpsi obat melalui saluran cerna akibat interaksi obat dengan makanan ketidaksesuaian pH saluran cerna, aktifitas enzim, sehingga mampu menjaga bioavailabilitas obat, dan

menghindari *first-pass metabolism* (Patel *et al.*, 2009).

Untuk menjamin bioavailabilitas obat yang diberikan secara transmukosa bukal diperlukan bahan tambahan yaitu dengan menambahkan bahan yang berfungsi sebagai *plasticizer* dan *permeation enhancer*. Jenis bahan yang berfungsi sebagai *plasticizer* salah satunya adalah PEG 400 dan mentol sebagai *permeation enhancer*. Mentol

sebagai *permeation enhancer* memiliki keuntungan diantaranya, mentol mampu memperbesar lubang pori pada lapisan stratum corneum kulit, sehingga dapat meningkatkan transport percutan obat dan juga akan meningkatkan pelepasan obat dari sediaan serta mampu meningkatkan solubilitas dari bahan obat. PEG 400 memiliki keuntungan sebagai *plasticizer* yaitu, PEG 400 mampu meningkatkan hidrofilitas film yang mana dengan bertambahnya hidrofilitas film, akan berdampak pada peningkatan *fluks* dan jumlah obat yang terlepas. (Jinghua *et al*, 2001).

Tanaman sirih hijau (*Piper betle* L.) digunakan pada pengobatan penyakit gingivitis sebagai antibakteri dan mencegah inflamasi secara empiris. Daun sirih (*Piper betle* L.) mengandung minyak atsiri dan polifenol seperti flavonoid, tanin, katekin, dan hidroksikavikol (Chakraborty and Shah, 2011). Senyawa polifenol pada ekstrak etanol daun sirih telah dibuktikan memiliki aktivitas sebagai antibakteri dan anti-inflamasi (Subashkumar *et al*, 2013 ; Inayanti, 2010).

Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemakaian bahan tambahan PEG 400 dan mentol dalam matriks *patch* ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap pelepasan senyawa polifenol dari matriks *patch*.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Bahan Penelitian

FeCl₃, Na₂CO₃, KCl, NaCl, Na₂HPO₄, KH₂PO₄, Na₂CO₃, PEG 400, Mentol diperoleh dari PT. Bratachemdenganderajat teknis, *Folin Ciocalteu*, Asam galat diperoleh dari PT. Sigma-Aldrichdenganderajat pro analisis, Pharmacoat 615 (Menjangan Sakti), Daun sirih (*Piper betle* L.).

2.2 Metode Penelitian

2.2.1 Pembuatan ekstrak etanol daun sirih

Daun sirih dikumpulkan dari wilayah Desa Buduk, Kecamatan Mengwi,

Kabupaten Badung, Bali dikeringkan dan diserbuk, ditimbang sebanyak 300 gr dan diekstraksi dengan etanol 96% hingga volume 1000 mL.

a. Uji senyawa polifenol

Sebanyak 5 mL ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi ditambahkan 3 tetes FeCl₃ 1% kemudian didiamkan selama beberapa saat. Terjadinya perubahan warna menjadi hijau kehitaman, menandakan adanya senyawa fenol dan tanin yang terkandung dalam sampel tersebut. (DepKes RI, 1989).

2.2.2 Penetapan Kadar Total Polifenol

Metode ini diadaptasi dari penelitian yang dilakukan Alfian dan Susanti (2012)

a. Pengukuran panjang gelombang maksimum asam galat

Larutan asam galat sebanyak 250 µL dengan konsentrasi 30 µg/mL ditambah reagen *Folin Ciocalteu* 1,25 mL didiamkan selama 4 menit. Kemudian ditambah 1 mL larutan Na₂CO₃ 7,5% selama 30 menit didiamkan. Diukur absorbansi pada panjang gelombang 700-800 nm.

b. Penentuan *operating time* asam galat

Larutan asam galat sebanyak 250 µL dengan konsentrasi 30 µg/mL ditambah reagen *Folin Ciocalteu* 1,25 mL didiamkan selama 4 menit. Kemudian ditambah 1 mL larutan Na₂CO₃ 7,5% (larutan uji). Diukur absorbansi pada rentang waktu 0-90 menit pada panjang gelombang 765 nm.

c. Pembuatan kurva baku polifenol asam galat

Dibuat seri kadar asam galat 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 dan 40 µg/mL sebanyak 250 µL ditambah reagen *Folin Ciocalteu* 1,25 mL didiamkan selama 4 menit. Kemudian 1 mL larutan Na₂CO₃ 7,5% ditambahkan, pada *operating time* didiamkan dan diukur pada panjang gelombang maksimum hasil pengukuran. Kemudian dibuat kurva

kalibrasi sehingga diperoleh persamaan regresi untuk menghitung kadar total polifenol selanjutnya.

- d. Penetapan polifenol total pada ekstrak etanol daun sirih
Dilarutkan 10 mg ekstrak etanol daun sirih sampai volume 10 mL dengan etanol, dipipet sebanyak 250 μ L ditambahkan reagen *Folin Ciocalteu* 1,25 mL didiamkan selama 4 menit. Kemudian ditambah 1 mL larutan Na_2CO_3 7,5% pada *operating time* didiamkan dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum hasil pengukuran dengan spektrofotometer UV-Vis. Penentuan kadar total polifenol ditentukan dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi asam galat.

2.2.3 Pembuatan matrik *patch*

Matrik *patch* dibuat dengan sistem matrik di dalam cawan petri dengan diameter 6 cm dan dibiarkan mengering pada permukaan yang datar pada suhu ruang. Masing-masing formula dibuat 17 mL.

2.2.4 Uji Pelepasan Senyawa Polifenol

Uji Pelepasan Senyawa Polifenol dilakukan menggunakan sel difusi *Franz* dengan medium dapar fosfat salin pH 7,4. Uji disolusi dilakukan pada suhu 31°C dengan kecepatan putar pengaduk 65 rpm. Sebanyak 1 mL sampel diambil pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300. Kekurangan dari volume kompartemen reseptor digantikan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak 1 mL. Sampel yang telah diambil kemudian ditetapkan kadarnya dengan metode kolorimetri

dan diukur dengan spektrofotometer UV-Vis.

5. Penentuan formula optimal

Formula optimal ditentukan dengan melihat pada masing-masing formula hasil uji pelepasannya dimana matriks *patch* yang menghasilkan jumlah kumulatif senyawa fenolik yang terlepas paling besar melalui bantuan *software Design Expert* versi 7.

6. Verifikasi formula optimal

Verifikasi formula optimal dilakukan dengan membandingkan jumlah kumulatif senyawa fenolik yang terlepas dari formula optimal hasil percobaan terhadap hasil prediksi dari model yang dihasilkan dengan metode *simplex lattice design* dan dengan uji *T-test*.

3. HASIL

3.1 Hasil Disolusi Efisiensi Senyawa Polifenol Dari Matriks *Patch* Ekstrak Daun Sirih (*Piper batle* L.) Sampai Menit ke-360

Hasil yang diperoleh untuk uji pelepasan senyawa polifenol dari matriks *patch* ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) dalam bentuk disolusi efisiensi (DE) sampai menit ke-360 tersaji pada tabel 1.

3.2 Hasil Penentuan Mekanisme Pelepasan Senyawa Polifenol Dari Matriks *Patch* Ekstrak Daun Sirih (*Piper batle* L.)

Hasil nilai koefisien korelasi dalam penentuan mekanisme pelepasan senyawa polifenol dari matriks *patch* ekstrak daun sirih (*Piper batle* L.) tersaji pada tabel 2.

Tabel 1. Disolusi Efisiensi Sampai Menit ke-360

Run	Komponen 1 PEG 400 (mL)	Komponen 2 Mentol 1% (mL)	Respon DE %
1	2,0	0,0	4.44
2	2,0	0,0	5.04
3	1,0	1,0	10.16
4	0,5	1,5	9.38
5	1,0	1,0	10.03
6	1,5	0,5	8.02
7	0,0	2,0	8.98
8	0,0	2,0	8.98

Tabel 2. Nilai r^2 Model Persamaan Pelepasan Senyawa Polifenol dari Matriks *Patch* Daun Sirih (*Piper betle* L.)

Model Persamaan	r^2
Orde nol	0,96
Orde satu	0,93
Higuchi	0,95
Korsmeyer Peppas	0,98

Keterangan: Nilai r^2 diperoleh dengan menggunakan *Solver*

4. PEMBAHASAN

4.1 Ekstraksi daun sirih (*Piper betle* L.)

Dalam proses ekstraksi daun sirih (*Piper betle* L.) menggunakan metode maserasi dengan cairan penyari etanol 96% yang merupakan campuran hidroalkohol. Diperoleh ekstrak kental sejumlah 6,02 g dari 50 g serbuk daun sirih. Hasil rendemen ekstrak yang diperoleh sebesar 12,04%, memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Indonesia dengan total rendemen ekstrak daun sirih lebih dari 5%.

4.2 Uji pendahuluan polifenol pada ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.)

Pada uji pendahuluan diperoleh hasil terjadi perubahan warna menjadi hijau kehitaman yang menandakan adanya senyawa polifenol pada ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.). Warna hijau kehitaman yang terbentuk pada sampel dikarenakan fenol yang terdapat pada sampel dengan ion Fe^{3+} akan membentuk senyawa kompleks (Depkes RI, 1989).

4.3 Penetapan kadar total polifenol ekstrak daun sirih (*piper betle* l.)

Penetapan kadar total polifenol dilakukan dengan prinsip reaksi kolorimetri, reagen *Folin-Ciocalteu* akan mengoksidasi gugus hidroksil pada senyawa fenolik menjadi senyawa kompleks molibdenum-tungsten berwarna biru yang dapat diukur dengan menggunakan metode Spektrofotometri UV-Visibel (Alfian dan Susanti, 2012).

4.3.1 Penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum dari asam galat adalah 742 nm yang memberikan absorbansi yang paling tinggi.

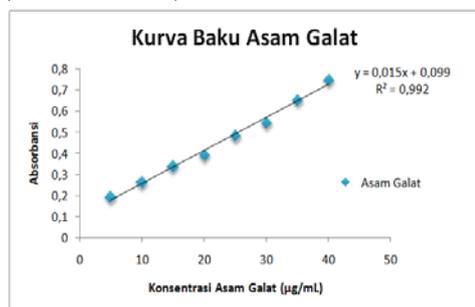
4.3.2 Penentuan *operating time*

Hasil *operating time* asam galat adalah selama 20 menit yang menunjukkan absorbansi yang paling tinggi dan stabil.

4.3.3 Pembuatan kurva baku asam galat

Diperoleh kurva baku asam galat dengan persamaan regresi $y = 0,015x + 0,099$, koefisien korelasi (r^2) sebesar

0,992. Hasil hubungan antara absorbansi dan konsentrasi asam galat tersebut linier dapat dilihat dari koefisien korelasi yang mendekati 1 yang berarti respon detektor yang baik, apabila terjadi peningkatan nilai konsentrasi maka nilai absorbansi juga meningkat (Harmita,2006).



Gambar 1. Kurva baku asam galat

4.3.4 Penetapan kadar total fenolik dalam ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.)

Penetapan kadar total fenolik dalam ekstrak digunakan untuk mengetahui kadar senyawa polifenol yang terlepas dari matriks *patch*. Hasil penetapan kadar total fenolik dalam ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) diperoleh kadar total senyawa polifenol dalam ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) adalah sebesar 57,2 mg EAG/g ekstrak. Penelitian yang dilakukan Hamidah, dkk (2013) diperoleh kadar total senyawa polifenol pada ekstrak daun sirih adalah sebesar 45,73 mg EAG/g. Perbedaan kadar total polifenol yang diperoleh pada penelitian ini dengan penelitian yang dilakukan oleh Hamidah, dkk (2013) diduga disebabkan oleh perbedaan daerah tumbuh dari tanaman sirih (*Piper betle* L.) karena perbedaan kandungan unsur hara sehingga mempengaruhi kandungan senyawa polifenol dari tanaman sirih (*Piper betle* L.).

4.4 Uji pelepasan senyawa polifenol pada matriks *patch*.

Pada uji pelepasan senyawa polifenol parameter yang diamati adalah *dissolution efficiency* (DE). Hasil perhitungan disolusi efisiensi dari data

yang diperoleh pada penelitian memperlihatkan nilai yang bervariasi, berkisar antara 4,44 % hingga 10,16 %. Hasil jumlah persentase disolusi efisiensi dapat dilihat pada tabel 1. Pengaruh komponen PEG 400 dan Mentol maupun kombinasi keduanya dapat digambarkan melalui persamaan kuadrat yaitu $y=2.39039(A)+4.42733(B)+3.00796(A)(B)$. Y adalah Disolusi Efisiensi, A adalah mentol, B adalah polietilenglikol dan AB adalah interaksi keduanya dengan probabilitas 0,0001 ($P<0,05$) yang diperoleh dari metode *simplex lattice design* (SLD). Dapat disimpulkan dari persamaan *quadratic* bahwa komponen tersebut baik mentol maupun PEG 400 beserta interaksi keduanya sama-sama memberikan pengaruh dalam peningkatan Disolusi Efisiensi. Pengaruh paling besar terhadap peningkatan disolusi efisiensi adalah komponen Mentol dengan nilai koefisien sebesar 4.42733, kemudian proporsi interaksi komponen PEG 400 dan Mentol dengan nilai koefisien sebesar 3.00796 dan proporsi komponen PEG 400 dengan nilai koefisien sebesar 2.39039 untuk setiap mL penambahan bahan.

4.5 Penentuan formula optimal

Penentuan formula optimum dari matriks *patch* yang menghasilkan disolusi efisiensi yang optimal menggunakan metode *simplex lattice design* (SLD) menunjukkan bahwa terdapat satu formula optimum yaitu *run* dengan perbandingan PEG 400 dan Mentol (0,650:1,350) dengan nilai *desirability* sebesar 1 diprediksikan menghasilkan disolusi efisiensi sebesar 10,17 %.

4.6 Verifikasi formula optimal

Verifikasi formula optimal dilakukan replikasi sebanyak tiga kali. Diperoleh hasil nilai disolusi efisiensi rata-rata sebesar $\pm 10,14$ % dengan nilai SD sebesar 0,097 dan nilai probabilitas respon yang diamati hasil observasi yaitu sebesar 0,711 ($P>0,05$) tidak ada

perbedaan yang signifikan antara hasil prediksi dengan hasil observasi percobaan.

4.7 Mekanisme pelepasan senyawa polifenol dari matriks *patch*.

Untuk mengetahui mekanisme pelepasan senyawa polifenol dapat menggunakan model persamaan kinetika pelepasan obat seperti, orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer Peppas. Penentuan model persamaan pelepasan senyawa polifenol dari matriks *patch* dilakukan berdasarkan nilai koefisien korelasi (r^2) yang dihasilkan paling mendekati 1, ini menunjukkan kedekatan dengan model persamaan kinetika pelepasan obat (Fudholi, 2013).

Nilai koefisien korelasi (r^2) sebesar 0,98 (paling mendekati 1) (Tabel 2) adalah model persamaan Korsmeyer Peppas sehingga dapat disimpulkan mekanisme pelepasan senyawa polifenol dari matriks *patch* mengikuti model persamaan kinetika pelepasan obat Korsmeyer Peppas. Persamaan kinetika pelepasan obat Korsmeyer Peppas menggunakan nilai n untuk mengetahui karakteristik pelepasan obat dan digunakan ketika mekanisme pelepasan obat tersebut tidak diketahui atau memiliki mekanisme pelepasan lebih dari satu mekanisme.

Kecepatan pelepasan (fluks) diperoleh sebesar 1,412 mg/jam.cm². Sedangkan nilai eksponen difusi (n) yang diperoleh sebesar 0,819 sehingga mekanisme pelepasan senyawa polifenol matriks *patch* mengikuti difusi *non-Fickian* ($1 > n > 0,5$) yaitu laju difusi dan erosi polimer berjalan seimbang.

Mekanisme erosi disebabkan oleh karena penetrasi medium disolusi ke dalam pori-pori matriks *patch* yang dihasilkan oleh *Pharmacoat*[®] 615 (polimer hidrofilik) sehingga akan meluruhkan matriks *patch* dan melarutkan senyawa polifenol. Mekanisme difusi disebabkan medium tidak cukup untuk mengembangkan

polimer dari matriks *patch* sehingga tidak terjadi peluruhan pada matriks *patch* dan pelepasan senyawa polifenol terjadi secara difusi. Pada kondisi percobaan yang dilakukan, mekanisme pelepasan senyawa polifenol secara erosi dan difusi berjalan seimbang.

5. KESIMPULAN

Bahan tambahan PEG 400 dan mentol pada formulasi *patch* ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) memberikan pengaruh yaitu dapat meningkatkan disolusi efisiensi dan menghasilkan formula optimal dengan perbandingan komposisi PEG 400 dan Mentol (0,637:1,363) yang menghasilkan nilai disolusi efisiensi sebesar 10,14 %, kecepatan pelepasan (fluks) senyawa polifenol dari matriks *patch* diperoleh sebesar 1,412 mg/jam.cm² yang menunjukkan kedekatan dengan persamaan Korsmeyer Peppas dengan difusi *non-Fickian* yaitu laju difusi dan erosi polimer berjalan seimbang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Pasek Budiadnya, Anggi dan Dwi Ratna selaku laboran atas bantuannya dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alifian, R. dan Susanti, H.. 2012. Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak Metanol Kelopak Bunga Rosella Merah (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan Variasi Tempat Tumbuh Secara Spektrofotometri. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. Vol. 2 (1): 73-80.
- Depkes RI. 1989. *Materia Medika Indonesia Jilid V*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fudholi, A.. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. Hal. 110-112.

- Hamidah, T., Kumalaningsih S., Dewi I.A. 2013. Pembuatan Ekstrak Oleoresin Daun Sirih Hijau (*Piper Betle L.*) Sebagai Pengawet Alami (Kajian Suhu Dan Lama Waktu Ekstraksi). *Skripsi*. Malang : Jurusan Teknologi Industri Pertanian Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya.
- Harmita. 2006. *Analisis Kuantitatif Bahan Baku dan Sediaan Farmasi*. Jakarta: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Inayanti, A.. 2010. Uji Efek Analgesik dan Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Daun Sirih (*Piper Betle L*) Secara *In-vivo*.*Skripsi*. Jakarta: Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Jinghua, Y., Peter, S., and Stephen, H. 2001. Effect of PolyetilenglycolonMorphology Thermomechanical Properties and Water Vapor and Permeability Cellulose Acetate Film. *Pharm.Tech*.Vol.25(10): 62-74.
- Patel, D.P., Setty, C.M., Mistry., G.N., Patel , L.S., Patel, T.J., Mistry, P.C., Rana, A.K., Patel, P.K., dan Mishra, R.S., 2009. Development and Evaluation of Ethyl Cellulose-Based Transdermal Films of Furosemide for Improved In Vitro Skin Permeation. *Pharm. Sci. Tech*. Vol. 10(2) : 437-442.
- Subashkumar, R., M. Babu, andThayumanavan. 2013. Antibacterial Effect of Crude Aqueous Extract of *Piper betleL.* Agaist Pathogenic Bacteria. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*. Vol.4(1) : 42-46.