

***Piper betle* LEAVES EXTRACT PATCH: EVALUATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY, RELEASE PROFILE OF EUGENOL, AND LOCAL TOLERANCE**

PATCH EKSTRAK DAUN SIRIH (*Piper betle* L.): EVALUASI AKTIVITAS ANTIBAKTERI, PROFIL PELEPASAN EUGENOL dan TOLERANSI LOKAL

Mufrod*, Suwaldi and Subagus Wahyuono

Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Jl Sekip Utara, 55281, Yogyakarta

ABSTRACT

Piper betle leaf in extract form is more effective than crude drug. Eugenol is a component in the extract that has antibacterial activity but irritate. Patch of *piper betle* leaf extract was used on the mucosa to make oral cavity hygiene. Antibacterial activity was influenced by the release of eugenol from the patch. Release enhancer substances (RES) such as glycerin, propylen glycol and tween 80 were added in patch formulation to increase the release of active substances. The aim of the research was to investigate the physicochemical properties, eugenol release profiles, and local tolerance test of the patch. Extract of *piper betle* leaf was made using infundation method. Patch was made according to the variation concentration of extract (1, 2 and 4%) and RES (glycerine, propylen glycol and tween 80) using chitosan as vehicle. Patch produced solvent casting method. Patch obtained was tested for swelling index, folding endurance, surface pH, antibacterial activity, release of eugenol, and local tolerance. Data obtained were analyzed descriptively. The result showed that the addition of RES did not affect the surface pH but increase the water absorption with in inconsistent way except patch with tween 80. The flexibility (folding endurance value) increased, and the highest amount of eugenol released was achieved by patch using propylen glycol. Patch with tween 80 and glycerin for all extract concentration and patch with 1% extract concentration using propylen glycol showed medium sensation (local tolerance), and patch with 2 and 4% extract using propylen glycol showed severe sensation.

Keywords: *piper betle* extract, patch extract, release enhancer substances, local tolerance.

ABSTRAK

Ekstrak daun sirih lebih efektif penggunaannya dibandingkan dalam bentuk simplisia. Eugenol merupakan komponen dalam ekstrak memiliki aktivitas antibakteri dan bersifat iritatif. Patch ekstrak daun sirih digunakan dengan ditempelkan pada mukosa untuk menjaga kebersihan rongga mulut. Aktivitas antibakteri dipengaruhi oleh lepasnya eugenol dari patch. Release enhancer substances (RES) gliserin, propilen glikol dan tween 80 ditambahkan pada formula patch untuk meningkatkan pelepasan zat aktif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sifat fisikokimia, pola pelepasan eugenol serta munculnya iritasi yang menunjukkan sifat toleransi lokal patch ekstrak daun sirih. Ekstrak daun sirih dibuat dengan cara infundasi kemudian dipekatkan dengan pemanasan. Patch dibuat berdasarkan konsentrasi ekstrak (1%, 2%, 4%) dan penambahan release enhancer substance (RES) gliserin, propilen glikol dan tween 80 menggunakan kitosan sebagai polimer matrik. Dilakukan uji aktivitas antibakteri menggunakan *S. mutans*, pengukuran surface pH, folding endurance, swelling index, pola pelepasan eugenol dan uji toleransi lokal terhadap patch yang diperoleh. Data hasil uji aktifitas antibakteri, swelling indeks, folding endurance, surface pH, pelepasan eugenol serta toleransi lokal dianalisis secara deskriptif. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa penambahan RES tidak berpengaruh terhadap nilai pH tetapi dapat meningkatkan daya serap air pada kadar ekstrak 1% dan daya tersebut menurun dengan naiknya kadar ekstrak kecuali pada patch dengan RES tween 80. Penambahan RES meningkatkan folding endurance. Jumlah pelepasan eugenol tertinggi dimiliki oleh patch dengan RES propilen glikol. Patch ekstrak daun sirih dengan RES tween 80 dan gliserin memiliki sensasi sedang sedangkan dengan RES propilen glikol memiliki sensasi berat.

Kata kunci: ekstrak daun sirih, patch buccal mucoadhesive, release enhancer substances, toleransi lokal.

Corresponding Author : Mufrod
Email : motfarmasiugm@gmail.com

PENDAHULUAN

Sirih (*Piper betle* L.) merupakan salah satu tanaman obat yang sudah dikenal dan sering digunakan. Tanaman ini memiliki kandungan senyawa aktif antibakteri antara lain eugenol (Gaysins *et al.*, 2005) dan senyawa ini bersifat iritatif. Daun sirih sering digunakan oleh masyarakat sebagai antibakteri untuk mengobati sakit radang mata, karies gigi, bau mulut, dan sariawan.

Patch ekstrak daun sirih dibuat berdasarkan konsentrasi ekstrak (1%, 2%, 3%) dan penambahan *release enhancer substance* (RES) dengan menggunakan kitosan sebagai polimer matrik (Figueras *et al.*, 2010). Kitosan merupakan polimer yang bersifat biokompatibel, *biodegradable* dan tidak toksis (Deshmane *et al.*, 2009). Aktivitas antibakteri dipengaruhi oleh terlepasnya eugenol dari *patch*. *Release enhancer substances* (RES) gliserin, propilen glikol dan tween 80 digunakan pada formula *patch* untuk meningkatkan pelepasan zat aktif.

Propilen glikol, gliserin dan tween 80 merupakan *release enhancer* yang tidak mengiritasi, namun eugenol yang terkandung dalam ekstrak daun sirih bersifat iritan berat (Adriaens, 2006; Rowe *et al.*, 2009). Metode SMI digunakan untuk memprediksi potensi terjadinya toleransi lokal pada membran mukosa menggunakan hewan *slug Arion lusitanicus*. Sensasi toleransi lokal ditunjukkan oleh hubungan antara peningkatan mukus dari *slug* dengan meningkatnya sensasi toleransi lokal. *Slug* dipilih sebagai hewan uji pada metode SMI karena memiliki membran mukosa yang terletak di bagian luar tubuhnya, sehingga efek suatu senyawa pada jaringan mukosa lebih mudah diamati serta karena histologi mukosa *slug* mirip dengan membran mukosa manusia (Adriaens, 2000).

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat ekstraksi, alat-alat gelas, Spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-2900), micropipet (Socorex®), inkubator (Sakura IF-2B), autoclave (Sakura AC-300 AE), microplate flat-bottom polystyrene 96 wells (IWAKI), magnetic stirrer (Sanke & Kunkel, IKA Labortechnik), pH-meter (Hanna Instrument HI 8314, Romania), neraca analitik (Sartorius BP 221& Inaba Seisakusho, Jepang), lemari pendingin, jangka sorong, Laminar Air Flow (Sander LAB), Oven (Memmert), alat disolusi vertical Franz-type cells (Laboratorium Proses Material, Departemen Teknik Fisika ITB), cetakan *patch* (Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi UGM).

Bahan yang digunakan meliputi daun sirih, aquades, biakan bakteri *Streptococcus mutans* (Fakultas Kedokteran Hewan UGM), media NA (Oxoid), media NB (Oxoid), filter 0,45 µm, asam asetat glasial, tween 80, gliserin, propilen glikol, kitosan, NaCl, standar McFarland II (6×10^8 CFU/mL), NaCl, Kalium dihidrogen fosfat, natrium hidroksida, BAC 1% (PT.Pfizer).

Jalannya Penelitian

Pembuatan Ekstrak Daun Sirih

Daun sirih segar diperoleh dari kebun di daerah Nangsri, Manisrenggo, Klaten, Jawa Tengah. Determinasi tanaman dilakukan di Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Setelah disortasi, daun segar dipotong kecil-kecil dan dilakukan infundasi. Infus yang diperoleh dipekatkan dengan cara diuapkan di atas penangas air sehingga didapatkan konsistensi yang kental.

Pembuatan Sediaan *Patch* Bukal Mukoadhesif Ekstrak Daun Sirih

Patch bukal mukoadhesif dibuat dalam tiga formula berdasarkan variasi RES gliserin, propilen glikol, dan tween 80. *Patch* dibuat dengan cara melarutkan 3g kitosan dengan asam asetat glasial, ditunggu hingga mengembang dan terbasahi sempurna hingga membentuk larutan kental. Sebanyak 2g ekstrak didispersikan pada sebagian akuades dan ditambah RES sebanyak 1g. Larutan kitosan dan campuran ekstrak daun sirih-RES ditambah dengan sisa akuades hingga 100 mL kemudian dicampur hingga homogen. *Patch* diperoleh dengan cara menuang 600 µL campuran pada lubang cetakan dengan diameter 2 cm dan dikeringkan selama 48 jam. *Patch* kering diambil dan dibungkus dengan aluminium foil.

Evaluasi Sifat Fisikokimia *Patch*

Folding endurance

Patch dilipat ditempat yang sama hingga rusak atau hingga lipatan lebih dari 300 dan dilakukan tiga kali replikasi (Kumar *et al.*, 2011)

Surface pH

Patch dimasukkan dalam flakon yang berisi aquades sebanyak 1 mL dan didiamkan selama 2 jam kemudian pH dicek dengan menggunakan pH meter. Dilakukan tiga kali replikasi (Patel *et al.*, 2009)

Swelling Index

Sebanyak tiga buah *patch* untuk masing-masing formula ditimbang (W_1) kemudian dimasukkan masing-masing ke dalam cawan petri yang berisi 20 mL dapar fosfat pH 6,8. Dilakukan inkubasi selama tiga jam dengan interval waktu satu jam selanjutnya *patch* ditimbang lagi (W_2).

Indeks pengembangan atau *swelling index* dapat dihitung dengan persamaan:

$$\% \text{ Swelling Index} = \frac{(W_2 - W_1)}{W_1} \times 100$$

.....(3) (Kaur dan Kaur, 2011).

Uji Aktivitas Antibakteri *in vitro*

Media nutrisi agar (NA) sebanyak 15 mL dituangkan ke dalam cawan petri, selanjutnya ditambahkan sebanyak 500 µL suspensi bakteri *S.mutans* dengan konsentrasi 6×10^8 CFU yang telah disamakan kekeruhannya dengan larutan standar McFarland II. *Patch* diletakkan di atas media, kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Aktivitas anti bakteri ditunjukkan dari besarnya diameter hambat pertumbuhan mikroba dengan mengukur zona jernih yang terbentuk di sekitar *patch*.

Uji Toleransi lokal

Pengujian toleransi lokal dilakukan melalui beberapa tahapan. Digunakan lima hewan uji yang dipuaskan selama dua hari dan ditempatkan dalam kotak plastik, diletakkan di atas tisu yang dibasahi dengan larutan *Phosphat buffer saline* (PBS). Sekali dalam sehari selama dua hari penyimpanan hewan uji dibasahi dengan larutan PBS; Hewan uji ditimbang dan dianggap sebagai bobot awal (W_1), kemudian dimasukkan ke dalam *petri dish*-pretimbang; Hewan uji diletakkan di atas *patch* uji dalam petri selama 30 menit, kemudian ditimbang jumlah mukus yang dihasilkan; Hewan uji dipindahkan ke *petri dish* lain, ditambah dengan 1 mL PBS lalu ditunggu hingga 1 jam; Hewan uji dipindahkan ke *petri dish* baru, ditambah dengan 1 mL PBS, ditunggu selama 1 jam; Mukus yang dihasilkan pada tahap 4 dan 5 dikumpulkan, selanjutnya dianalisis terhadap jumlah mukus dan protein yang dilepaskan (Adriaens, 2006).

Uji Pelepasan eugenol dari *patch*

Vertical Franz-type cells digunakan untuk uji pelepasan eugenol dengan larutan fosfat bufer sebagai medium disolusi. *Patch* dipasang pada bagian atas reseptor yang diisi bufer fosfat pada suhu 37°C, *patch* dijaga agar tetap dengan cara dijepit, kemudian medium diputar dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan diatur pada skala 2 *magnetic plate*. Sampling dilakukan pada menit ke-2, 5, 10, 15, 20 dan 25 masing-masing sebanyak 3,0 mL. Volume medium dijaga konstan. Jumlah eugenol yang terlepas ditentukan berdasarkan absorbansi pada spektrofotometer UV. Dilakukan replikasi tiga kali.

Analisis dan Pengolahan Data

Data hasil uji sifat fisikokimia dan aktifitas antibakteri dan pelepasan dianalisis secara deskriptif. Data hasil uji toleransi lokal nilainya dibandingkan dengan standar.

HASIL DAN PEMBAHASAN Determinasi Tanaman

Hasil determinasi yang dilakukan di Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta menunjukkan bahwa bahan yang digunakan adalah *Piper betle* L yang termasuk suku Piperaceae.

Evaluasi Sifat Fisikokimia *Patch* Ekstrak Daun Sirih

Swelling index

Swelling index memberikan gambaran kemampuan *patch* menyerap cairan. Masuknya cairan ke dalam *patch* dapat melarutkan obat yang terkandung dan pengembangan *patch* dapat memudahkan pelepasan obat melalui proses difusi. Penambahan RES pada umumnya berpengaruh terhadap nilai *swelling index*.

Folding endurance

Folding endurance ketiga formula *patch* memiliki nilai yang sama, yaitu lebih besar dari 300. Hal ini menunjukkan penggunaan RES menaikkan nilai *folding endurance*.

Surface pH

Nilai rerata *surface pH* untuk formula 1 adalah $6,44 \pm 0,10$, formula 2 adalah $6,62 \pm 0,28$ dan formula 3 adalah $6,43 \pm 0,17$. Nilai pH dapat berpengaruh terhadap kenyamanan penggunaan karena perbedaan pH yang besar dengan pH saliva dapat menyebabkan iritasi.

Uji Aktivitas Antibakteri *in vitro*

Penambahan RES berpengaruh terhadap aktivitas anti bakteri *patch* kecuali pada *patch* dengan penambahan RES tween 80. Penambahan propilen glikol menaikkan aktivitas antibakteri tertinggi diikuti dengan gliserin.

Uji Toleransi Lokal

Total mukus yang diproduksi oleh *slug* setelah kontak dengan *patch* dihitung persentase (%) total produksi mukus terhadap bobot awal *slug* seperti dibawah ini:

$$\text{Persentase (\%)} \text{ total mukus} = \frac{\text{total produksi mukus}}{\text{bobot awal slug}} \times 100\%$$

..... (5)

Menurut Lenoir *et al.* (2013) hasil uji SIB dibagi menjadi 4 kategori (Tabel VI).

Tabel I. Formula *Patch* Ekstrak Daun Sirih dengan Variasi Kadar Ekstrak Daun Sirih dan Penambahan RES (Gliserin, Tween 80, dan Propilen Glikol)

Komponen Bahan	Formulasi <i>Patch</i> Ekstrak Daun Sirih									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Eks.Daun Sirih(b/v)	1	2	4	1	2	4	1	3	4	0
Gliserin (v/v)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-
Propilen Glikol (v/v)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tween 80 (v/v)	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-
Asam asetat glasial (v/v)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Kitosan (b/v)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Aquades	10	10	10	1	10	10	10	100	10	10
	0	0	0	0	0	0	0		0	0

Tabel II. Data Hasil *Swelling Index* (%) *Patch* Ekstrak Daun Sirih Tanpa dan dengan penambahan RES

RES	Jam ke	Formula1 (1%)	Formula 2 (2%)	Formula3 (4%)
Tanpa RES	3	15,85	14,84	14,83
Gliserin	3	32,75	31,83	9,03
Propilen Glikol	3	38,04	13,83	11,93
Tween 80	3	28,40	15,98	54,00

Tabel III. Data Hasil Uji *Folding Endurance Patch* Ekstrak Daun Sirih Tanpa dan dengan penambahan RES

Formula <i>Patch</i>	Konsentrasi Ekstrak (%)		
	1	2	4
Tanpa RES	255	268	302
Gliserin	>300	>300	>300
Propilen Glikol	>300	>300	>300
Tween 80	>300	>300	>300

Tabel IV. Data Hasil Uji *Surface pH Patch* Ekstrak Daun Sirih Tanpa dan dengan penambahan RES

Formula <i>Patch</i>	Konsentrasi Ekstrak (%)		
	1	2	4
Tanpa RES	6,71	6,5	6,93
Gliserin	6,74	6,44	6,56
Propilen Glikol	6,74	6,77	6,47
Tween 80	6,69	6,71	6,59

Hasil uji SIB pada masing-masing formula yang dilakukan didapat hasil persentase total produksi mukus oleh *slug Laevicaulis alte* (Tabel VII).

Uji Pelepasan Eugenol dari *Patch*

Patch dari formula 1, 2 dan 3 memiliki bobot yang bervariasi. Variasi bobot ini disebabkan karena perbedaan kadar ekstrak. *Patch* semua formula (1,2,3) memiliki nilai CV < 5% artinya proses pembuatan yang digunakan dapat menghasilkan *patch* yang memenuhi keseragaman bobot (Aulton, 2007). Penambahan gliserin, propilen glikol dan tween 80 menaikkan daya serap air pada konsentrasi ekstrak 1% tetapi

kemudian menurun dengan kenaikan kadar ekstrak kecuali pada penambahan RES tween 80 terjadi kenaikan penyerapan air dan jumlah air yang diserap berpengaruh pada nilai *swelling index*. Formula dengan penambahan gliserin dan propilen glikol dalam jumlah yang sama (1%) tapi dengan jumlah ekstrak yang bertambah menghasilkan massa *patch* dengan berkurangnya sifat hidrofilitas sehingga daya serap air berkurang. Pada formula dengan RES tween 80, kenaikan konsentrasi ekstrak menghasilkan massa *patch* yang masih memiliki aktivitas permukaan dari surfaktan sehingga masih memberikan sifat hidrofilitas dari massa *patch*.

Tabel V. Data hasil uji diameter hambat (mm) *patch* ekstrak daun sirih tanpa dan dengan penambahan RES

Formula <i>Patch</i>	Konsentrasi Ekstrak (%)		
	1	2	4
Tanpa RES	21,57	22,4	24,5
Gliserin	21,3	23,1	27,2
Propilen Glikol	21,6	23,9	31,8
Tween 80	21,1	21,6	22,8

Tabel VI. Klasifikasi persentase produksi mukus pada uji Toleransi Lokal (Lenoir *et al.*, 2011)

Persentase total mukus	Tingkat sensasi SIB
<5.5%	Tidak muncul sensasi SIB
5.5-10%	Muncul sensasi SIB ringan
10-17.5%	Muncul sensasi SIB sedang
>17.5%	Muncul sensasi SIB berat

Tabel VII. Persentase produksi mukus pada uji Toleransi Lokal

Kelompok	Produksi mukus (%)	Keterangan
KN	-4,46	Tidak muncul sensasi SIB
E4%+T80	17,4	muncul sensasi SIB sedang
E2%+T80	16,17	muncul sensasi SIB sedang
E1%+T80	14,6	muncul sensasi SIB sedang
E1%+G	10,55	muncul sensasi SIB sedang
E2%+G	10,45	muncul sensasi SIB sedang
E4%+G	16,19	muncul sensasi SIB sedang
E1%+PG	15,41	muncul sensasi SIB sedang
E2%+PG	20,02	muncul sensasi SIB berat
E4%+PG	19,37	muncul sensasi SIB berat
BAC 0,5%	26,75	muncul sensasi SIB parah
BAC 1%	23,92	muncul sensasi SIB parah

Tabel VIII. Data Hasil Uji Pelepasan Eugenol *Patch* Ekstrak Daun Sirih dengan RES Gliserin (μg)

Menit ke-	Kadar Ekstrak(%)		
	1	2	4
0	0,00	0,00	0,00
2	4,07	1,04	2,87
5	8,66	3,38	11,02
10	13,12	5,61	17,57
15	14,27	6,31	19,19
20	14,36	6,3	18,01
25	13,10	6,06	17,09

Patch harus fleksibel sehingga mudah digunakan dan menjamin tidak rusak saat dipakai. Fleksibilitas ini diperoleh dari nilai *folding endurance*. Penambahan RES (gliserin, propilen glikol dan tween 80) dapat menaikkan nilai *folding endurance* yang pada umumnya dipersyaratkan lebih dari 300 (Kaur and Kaur, 2011). Kenaikkan fleksibilitas ini dapat diperoleh karena baik gliserin, propilen glikol maupun tween 80 *miscible* dengan air sebagai bahan pelarut sehingga

selanjutnya dapat bercampur secara homogen dengan kitosan sebagai pembawa. RES yang ditambahkan pada formula menyebabkan air tidak bisa menguap (Mitsui, 1998) dan massa *patch* tidak bisa kering sehingga dapat menaikkan fleksibilitas atau nilai *folding endurance*.

Patch yang dihasilkan memiliki pH (6,44 – 6,93), merupakan nilai pH yang masih bisa diterima oleh mukosa sehingga tidak menimbulkan iritasi (Patel *et al.*, 2009).

Tabel IX. Data Hasil Uji Pelepasan Eugenol *Patch* Ekstrak Daun Sirih dengan RES Tween 80(μg)

Menit ke-	Kadar Ekstrak		
	1 %	2 %	4 %
0	0,00	0,00	0,00
2	4,69	2,40	3,88
5	9,74	13,82	14,87
10	18,96	23,59	23,77
15	23,13	27,83	25,58
20	23,56	28,57	25,09
25	24,83	28,86	23,07

Tabel X. Data Hasil Uji Pelepasan Eugenol *Patch* Ekstrak Daun Sirih dengan RES Propilen Glikol

Menit ke-	Kadar Ekstrak		
	1 %	2 %	4 %
0	0,00	0,00	0,00
2	6,15	3,89	7,06
5	21,51	14,33	14,46
10	32,59	27,93	22,86
15	34,49	35,09	25,52
20	32,91	38,47	25,22
25	30,54	40,23	23,44

Tabel XI. Persamaan Regresi Linear, Nilai Koefisien Determinasi (R^2) dan Korelasi (r), Slope, dan Intersep pada Kinetika Pelepasan Korsmeier-Peppas

Form.	Persamaan Garis Regresi linier	R^2	(r)	Slope (n)	Intersep (k)	Mekanisme
1	$Y=0,755x+0,237$	0,86	0,926	0,75	0,237	Non-fickian
2	$Y=0,672x-0,013$	0,94	0,97	0,67	0,013	Non-fickian
3	$Y=0,899x+0,177$	0,89	0,94	0,899	0,177	Super case II transport
4	$Y=0,94x+0,135$	0,92	0,96	0,94	0,220	Super case II transport
5	$Y=1,09x+0,1207$	0,92	0,96	1,09	0,120	Super case II transport
6	$Y=0,96x+0,233$	0,88	0,94	0,97	0,230	Super case II transp.
7	$Y=1,00x+0,328$	0,83	0,91	1,001	0,328	Super case II transp.
8	$Y=1,13x+0,18$	0,95	0,97	1,13	0,182	Super case II transp
9	$Y=0,88x+0,33$	0,82	0,907	0,88	0,335	Case II transpot

Diameter daya hambat bakteri dipengaruhi oleh lepasnya komponen aktif dari *patch*. Macam RES yang ditambahkan berpengaruh terhadap pelepasan komponen aktif (eugenol) (Tabel 8,9 dan 10), juga berpengaruh terhadap daya hambat bakteri (Tabel 5) kecuali untuk tween 80. Kemampuan *patch* melepaskan eugenol secara berurutan adalah propilen glikol>tween 80>gliserin. Gliserin memiliki nilai dielektrik konstan (DK) lebih besar (40) dari propilen glikol (32). Nilai DK yang rendah pada umumnya dapat menaikkan kelarutan obat yang sukar larut sehingga dapat meningkatkan pelepasan (Seedher and Agarwal, 2009). *Patch* dengan RES propilen glikol dapat melepaskan eugenol dari lebih baik dibandingkan *patch* dengan RES gliserin. Tween 80 dapat menaikkan pelepasan eugenol dari *patch*

dengan kandungan ekstrak hingga 2% tapi terjadi penurunan pelepasan eugenol pada *patch* dengan kandungan ekstrak 4%. Hal ini kemungkinan disebabkan karena bertambahnya komponen aktif sehingga tween 80 tidak mampu menaikkan pelepasan zak aktif. Pelepasan komponen aktif pada formula 1 dan 2 berlangsung sebagai perpaduan antara peristiwa difusi dan erosi. Hal ini terjadi ketika matriks mengembang setelah terjadi kontak dengan medium, membentuk ruang yang memungkinkan pelarut berpenetrasi kedalam *patch*. Pada formula 5,7 dan 8 pelepasan obat terjadi melalui mekanisme erosi terkontrol. Pada formula 3,4, 6 dan 9, pelepasan komponen aktif terjadi dengan *mixed mechanism* yaitu melalui mekanisme difusi dan erosi.

Kenyamanan dan keamanan (*safety*) *patch* yang digunakan dapat mempengaruhi pengobatan dan penerimaan oleh pengguna. Keamanan *patch* dapat diketahui melalui uji toleransi menggunakan hewan uji slug *Laevicaulis altae* dengan cara mengukur mukus yang dikeluarkan oleh slug setelah ditemplei dengan *patch*. Eugenol yang bersifat iritatif dapat merangsang keluarnya mukus dari badan slug. Tabel 7 menunjukkan bahwa *patch* (1,2 dan 4%) dengan RES tween 80 (1,2 dan 4%), RES gliserin serta propilen glikol pada kadar ekstrak 1% memunculkan sensasi (toleransi) sedang (10 - 17,5%), sedangkan *patch* dengan kadar ekstrak 2 dan 4% memunculkan sensasi berat (>17,5). Hal ini sesuai dengan kemampuan propilen glikol yang mampu melepaskan eugenol lebih banyak dibandingkan gliserin dan tween.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa, penambahan RES berpengaruh terhadap *folding endurance*, pola pelepasan eugenol merupakan perpaduan antara difusi-erosi matrik dan erosi terkontrol dengan jumlah pelepasan tertinggi pada penggunaan RES propilen glikol, *Patch* ekstrak daun sirih dengan RES tween 80 dan gliserin memiliki sensasi sedang sedangkan dengan RES propilen glikol memiliki sensasi berat.

DAFTAR PUSTAKA

- Adriaens, E., 2000, De Ontwikkeling van een Alternatieve Mucosale Irritatie-test. *Thesis*, Ghent University, Belgium, 129 cit. Dhondt, M., 2005, Optimization and Validation of An Alternative Mucosal Irritation Test, *Thesis*, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Universiteit Gent
- Adriaens, E., 2006, The Slug Mucosal Irritation Assay: An Alternative Assay for Local Tolerance Testing, *National Center for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research*, 8, 1-9
- Aulton, M.E., 2007, The Design and Manufacture of Medicine, NY.
- Deshmane, S.V., Channawar, M. A., Chandewar, A.V., Joshi, U. M. & Biyani, K.R., 2009, Chitosan Based Sustained Release Mucoadhesive Buccal Patches Containing Verapamil HCl, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 1 (1), 216-229
- Figuer Figueiras, A., Pais, A. A. C. C., & Veiga, F. J. B., 2010, A Comprehensive Development Strategy in Buccal Drug Delivery, *AAPS Pharm.Sci.Tech*, 2(4), 1703-1712
- Hidayaningtyas, P., 2008, Perbandingan Efek Antibakteri Air Seduhan Daun Sirih (*Piper betle* Linn) terhadap *Streptococcus mutans* pada Waktu Kontak dan Konsentrasi yang Berbeda, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
- Kaur, A., Kaur, G., 2012, Mucoadhesive buccal patches based on interpolymer complexes chitosan-pectin for delivery of carvedilol, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20, 21-27
- Kumar, A., Phatarpekar, V., Pathak, N., Padhee K., Garg, M., and Sharma N., 2011, Formulation development and evaluation of carvedilol bioerodable buccal mucoadhesive patches, *International Journal of Comprehensive Pharmacy*, 3(07), 1-5.
- Lenoir, J., Veryser, L., Boonen, J., Brocke, N., Wynendack, E., Adraens, E., Nelis, H., Wever, B.D., Remon, J.P., and Spiegeleer, B.D., 2015, Evaluation of Local Tolerance of a plant extract by the slug mucosal irritation (SMI) assay, *J.tox.ed*, 3, 1-12
- Mitsui, T., (ed.), 1998, *New Cosmetic Science*, 132-135, Elsevier, NY.
- Nash, R. A. & Wachter, A. H., *Pharmaceutical Process Validation*, an International Third Edition, 551-556, Marcel Dekker, New York
- Niazi, S. K., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation Liquid Products*, 2nd Ed., 52, Informa Healthcare, New York
- Patel V.M., Prajapati, B.G., and Patel, M.M., 2009, Design and in vitro characterization of eudragit containing mucoadhesive buccal patches, *International Journal of PharmTech Research*, 1(3), 783-789
- Rowe, R. C., Sheskey P. J., & Quinn M. E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, VI Ed., 5-6, 159-162, 517-522, 549-553, 283-286, Pharmaceutical Press, London
- Seedher N, and Agarwal P., 2009, Various solvent systems for solubility enhancement of enrofloxacin, *Indian J.Pharm .Sci*, 71(1), 82-87.
- Towaha, J., 2012, Manfaat Eugenol dalam Berbagai Industri di Indonesia, *Perspektif*, 11 (2), 79-90