



Optimasi Mentol dan Polietilenglikol Pada Formulasi Patch Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle L.*)

Setyawan, E.I¹., Wijayanti, N.L.P.D¹., Samirana, P.O¹., Sarasmitha, M.A¹., Warditiani, N.K¹., Padmanaba, I.G.P¹., Dewi, P.E.M.U¹, Indyayani, I.G.A¹.

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

Ekstrak daun sirih memiliki khasiat sebagai antibakteri yang dapat menimbulkan radang pada gusi. Ekstrak daun sirih diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch* mukoadhesif. Telah dilakukan penelitian optimasi mentol dan polietilenglikol pada formulasi *patch* daun sirih (*Piper betle L.*) menggunakan metode *Simplex Lattice Design*, uji disolusi dan transpor membran menggunakan sel difusi Franz. Hasil optimasi menunjukkan formula optimal dihasilkan dengan perbandingan mentol dan polietilenglikol (1,864:0,136) dan diprediksikan menghasilkan bobot 0,703 gr, ketebalan 0,306 mm, LOD 0,08%, ketahanan lipatan 489 lipatan, Disolusi Efisiensi 9,34% dan jumlah polifenol tertranspor sebesar 7,71 mgGAE/2,4cm².

Kata kunci: *patch*, sirih, mentol, politelinglikol

PENDAHULUAN

Patch mukoadhesif adalah sistem penghantaran obat menuju sirkulasi sistemik dengan cara menempelkannya pada mukosa gusi atau membran pipi bagian dalam. Sediaan ini kelebihan antara lain, mampu menempel pada mukosa mulut selama beberapa jam, pelepasan obat dapat dikontrol, obat dengan mudah dapat dilepaskan dari mukosa (Pradmokumar *et al*, 2010). Beberapa proses pembuatan dan formula dapat mempengaruhi sifat fisik, pelepasan obat dan transpornya. Pemakaian bahan tambahan seperti mentol dan polietilenglikol mampu meningkatkan permeabilitas film dan kelarutan bahan aktif (Jinghua *et al*, 2001). Penelitian ini

bertujuan untuk mengoptimasi jumlah pemakaian mentol dan polietilenglikol pada formulasi *patch* ekstrak daun sirih.

BAHAN DAN METODE

Bahan Penelitian

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

Metode Penelitian

Pembuatan ekstrak etanol daun sirih

Daun sirih yang telah kering diserbuk, ditimbang sebanyak 300 gr dan diekstraksi dengan etanol 96% hingga volume 1000 mL.

a. Uji senyawa polifenol

Sebanyak 5 mL ekstrak dimasukan ke dalam tabung reaksi ditambahkan 3 tetes FeCl_3 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).

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 $\mu\text{g/mL}$ ditambah reagen *Folin Ciocalteau* 1,25 mL didiamkan selama 4 menit. Kemudian ditambah 1 mL larutan Na_2CO_3 7,5% digojog homogen dan didiamkan selama 30 menit. Absorbansi diukur pada panjang gelombang 700-800 nm.

b. Penentuan operating time asam galat

Larutan asam galat sebanyak 250 μL dengan konsentrasi 30 $\mu\text{g/mL}$ ditambah reagen *Folin Ciocalteau* 1,25 mL didiamkan selama 4 menit. Kemudian ditambah 1 mL larutan Na_2CO_3 7,5% digojog homogen (larutan uji). Absorbansi diukur dalam 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 $\mu\text{g/mL}$ sebanyak 250 μL ditambah reagen *Folin Ciocalteau* 1,25 mL didiamkan selama 4 menit. Kemudian 1 mL larutan Na_2CO_3 7,5% ditambahkan, digojog homogen, didiamkan pada operating time 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 μL ditambahkan reagen *Folin Ciocalteau* 1,25 mL didiamkan selama 4 menit. Kemudian ditambah 1 mL larutan Na_2CO_3 7,5% digojog homogen dan didiamkan pada operating time dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum hasil pengukuran dengan spekrofotometer UV-Vis. Penentuan kadar total polifenol ditentukan dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi asam galat.

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.

Evaluasi matrik patch

a. Ketebalan matrik

Pengukuran ketebalan matrik dilakukan dengan menggunakan jangka sorong pada ketiga titik yang berbeda (Parivesh *et al.*, 2010).

b. Bobot matrik

Matrik ditimbang satu-persatu dengan neraca analitik (Parivesh *et al.*, 2010)

c. Loss on drying (LOD)

Matrik ditimbang satu persatu dan dimasukkan ke dalam *moisture balance* pada suhu 105°C hingga layar menunjukkan angka susut pengeringan (Patel, 2009).

d. Ketahanan lipatan

Dilakukan dengan melipat berkali-kali matrik tersebut pada lokasi yang sama hingga patah (Parivesh *et al.*, 2010).

e. Uji disolusi

Uji disolusi 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 fospat salin pH 7,4 sebanyak 1 mL. Sampel yang telah diambil kemudian ditetapkan kadarnya dengan metode kolorimetri dan diukur dengan spektrofotometer UV-Vis.

f. Uji transpor

Uji transpor dilakukan menggunakan sel difusi Franz dengan medium dapar fosfat salin pH 7,4 dan kertas Whatmann No.1 sebagai membran. Uji transpor dilakukan pada suhu 31°C dengan kecepatan putar pengaduk 65 rpm. Pengamatan dilakukan selama 23 jam, dengan pengambilan sampel masing-masing 1 mL pada menit ke-15, 30, 45 dan dilanjutkan pada 7 jam pertama dan 3 jam terakhir. Sampel yang telah diambil kemudian ditetapkan kadarnya dengan metode kolorimetri dan diukur dengan spektrofotometer UV-Vis.

Optimasi formula

Optimasi formula dilakukan dengan metode Simplex Lattice Design (SLD) berdasarkan kriteria ketebalan, bobot, *loss on drying* yang minimal dan ketahanan lipatan, disolusi dan transpor yang maksimal.

PEMBAHASAN

Proses ekstraksi pada percobaan ini menghasilkan rendemen sebesar 10,69% dari 300 gr serbuk. Pemakaian etanol sebagai cairan penyari dikarenakan etanol memiliki sifat tidak toksik sehingga aman digunakan untuk proses formulasi (*International Conference on Harmonisation*, 2012).

Hasil uji kualitatif senyawa polifenol menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) positif mengandung senyawa polifenol (tabel 1).

Tabel 1. Uji Kualitatif Senyawa Polifenol Total

Pengujian	Reagen	Hasil	
		FHI	Percobaan
Polifenol	FeCl ₃	Hijau, ungu, biru gelap	Biru gelap

FHI : Farmakope Herbal Indonesia

Warna biru gelap yang dihasilkan tersebut merupakan hasil reaksi dari gugus fenol pada senyawa dengan pereagen FeCl₃ (Andriyani dkk., 2010).

Senyawa total polifenol yang terkandung dalam ekstrak daun sirih adalah sebesar 57,2 mgGAE/gr ekstrak. Hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Kusmati dkk. (2010) memperlihatkan bahwa jumlah senyawa polifenol total ekstrak etanol daun sirih yang diperoleh adalah sebesar 210 mgGAE/gr ekstrak. Perbedaan lokasi geografis tempat tumbuh tanaman usia tanaman, ketebalan daun, cara pengolahan terutama proses pengeringan (suhu, aktivitas UV, kelembapan) juga mempengaruhi kandungan metabolit sekunder suatu tanaman (Rostiana, dkk., 1992; Hernani dan Nurdjanah, 2009; Kridati, dkk., 2012).

Hasil evaluasi matrik patch memperlihatkan bahwa matrik yang

HASIL

Jurnal Farmasi Udayana Vol 5, No 2, 42-48
Tabel 2. Formula dan hasil evaluasi fisik matrik

<i>RU N</i>	<i>Ekstra k Etanol Daun Siri 10% b/v (mL)</i>	<i>Pharmacoa t 615 3% b/v (mL)</i>	<i>Menth l 1% b/v (mL)</i>	<i>PEG (mL)</i>	<i>Bobo patch (gr)</i>	<i>Teba patc h (mm)</i>	<i>LOD (%)</i>	<i>Lipata n</i>	<i>Disolusi Efisiensi (%)</i>	<i>Jumlah kumulatif total polifenol tertranspor (mgGAE/2, 4 cm²)</i>
1	5,0	10,0	0,0	2,0	2,818	0,96	0,07 3	80	4,44	8,57
2	5,0	10,0	0,0	2,0	2,837	1,00	0,06 3	60	5,04	8,67
3	5,0	10,0	1,0	1,0	1,645	0,52	0,08 3	350	10,16	10,25
4	5,0	10,0	1,5	0,5	1,101	0,36	0,09 9	>500	9,38	9,79
5	5,0	10,0	1,0	1,0	1,531	0,68	0,09 6	100	10,03	10,42
6	5,0	10,0	0,5	1,5	2,512	0,81	0,07 2	>500	8,02	9,71
7	5,0	10,0	2,0	0,0	0,650	0,28	0,06 9	>500	8,98	6,37
8	5,0	10,0	2,0	0,0	0,510	0,30	0,07 4	>500	8,98	6,66

dihasilkan memiliki ketebalan sebesar 0,30 mm hingga 1 mm, bobot sebesar 0,510 gr hingga 2,837 gr, *loss on drying* sebesar 0,063% hingga 0,099%, ketahanan lipatan 60 lipatan hingga lebih dari 500 lipatan, efisiensi disolusi sebesar 5,04% hingga 10,16, jumlah kumulatif total polifenol tertranspor sebesar 6,37 mgGAE/2,4 cm² hingga 10,42 mgGAE/2,4 cm² (tabel 2).

Hubungan antara pemakaian mentol dan polietilenglikol terhadap ketebalan matrik dapat digambarkan dengan persamaan (1) berikut:

$\text{Y} = 0,25708(\text{A}) + 0,97042(\text{B}) \dots \dots \dots (1)$ Dimana Y adalah ketebalan matrik, A adalah mentol dan B adalah polietilenglikol.

Dari persamaan *linear* tersebut dapat disimpulkan bahwa kedua komponen tersebut baik mentol maupun polietilenglikol sama-sama memberikan pengaruh dalam peningkatan ketebalan matrik sebesar 0,25708 dan 0,97042 untuk tiap mL penambahan bahan.

Hubungan antara pemakaian mentol dan polietilenglikol terhadap bobot matrik dapat digambarkan dengan persamaan (2) berikut:

$$Y = 0,54483(A) + 2,85617(B) \dots \dots \dots (2)$$

Dimana Y adalah bobot matrik, A adalah mentol dan B adalah polietilenglikol. Dari persamaan *linear* tersebut dapat disimpulkan bahwa kedua komponen tersebut baik mentol maupun polietilenglikol sama-sama memberikan pengaruh dalam peningkatan bobot matrik sebesar 0,54483 dan 2,85617 untuk tiap mL penambahan bahan.

Hubungan antara pemakaian mentol dan polietilenglikol terhadap *loss on drying* matrik dapat digambarkan dengan persamaan (3) berikut:

$$Y = 0,071574(A) + 0,068074(B) + \\ 0,080471(AB) + 0,13647(AB)(A-B) \dots \dots \dots \quad (3)$$

Dimana Y adalah *loss on drying* matrik, A adalah mentol, B adalah polietilenglikol dan AB adalah interaksi keduanya. Dari persamaan *special cubic* tersebut dapat disimpulkan bahwa kedua komponen tersebut baik mentol maupun polietilenglikol beserta interaksi keduanya sama-sama memberikan pengaruh dalam peningkatan *loss on drying* matrik sebesar 0,0715714, 0,068074, 0,080471, dan 0,13647 untuk tiap mL penambahan bahan.

Hubungan antara pemakaian mentol dan polietilenglikol terhadap ketahanan lipatan matrik dapat digambarkan dengan persamaan (4) berikut:

$$Y = 507,92792(A) + 14,77458(B) \dots \dots \dots (4)$$

Dimana Y adalah ketahanan lipatan matrik, A adalah mentol dan B adalah polietilenglikol. Dari persamaan *linear* tersebut dapat disimpulkan bahwa kedua komponen tersebut baik mentol maupun polietilenglikol sama-sama memberikan pengaruh dalam peningkatan ketahanan lipatan matrik sebesar 507,92792 dan 14,77458 untuk tiap mL penambahan bahan.

Hubungan antara pemakaian mentol dan polietilenglikol terhadap Disolusi Efisiensi (DE) dapat digambarkan dengan persamaan (5) berikut:

$$Y = 4,42733(A) + 2,39039(B) + 3,00796(AB) \dots \dots \dots (5)$$

Dimana Y adalah Disolusi Efisiensi, A adalah mentol, B adalah polietilenglikol dan AB adalah interaksi keduanya. Dari persamaan *quadratic* tersebut dapat disimpulkan bahwa kedua komponen

tersebut baik mentol maupun polietenglikol beserta interaksi keduanya sama-sama memberikan pengaruh dalam peningkatan Disolusi Efisiensi sebesar 4,42733, 2,39039 dan 3,00796 untuk tiap mL penambahan bahan.

Hubungan antara pemakaian mentol dan polietenglikol terhadap jumlah kumulatif polifenol tetranspor (Q) dapat digambarkan dengan persamaan (6) berikut:

$$Y = 3,26071(A) + 4,31372(B) + 2,80876(AB) + 0,64912(AB)(A-B), \dots \quad (6)$$

Dimana Y adalah jumlah kumulatif polifenol tertranspor, A adalah mentol, B adalah polietilenglikol dan AB adalah interaksi keduanya. Dari persamaan *special cubic* tersebut dapat disimpulkan bahwa kedua komponen tersebut baik mentol maupun polietilenglikol beserta interaksi keduanya sama-sama memberikan pengaruh dalam peningkatan jumlah kumulatif polifenol tertranspor sebesar 3,26071, 4,31372, 2.80876 dan 0.64912 untuk tiap mL penambahan bahan.

Pada data tersebut di atas secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa pemakaian mentol dan polietilenglikol akan meningkatkan respon dari masing-masing parameter yang diuji. Hal tersebut dikarenakan kemampuan dari polietilenglikol yang dapat meningkatkan permeabilitas matrik sehingga matrik menjadi lebih hidrofilik dan juga mentol yang mampu meningkatkan solubilitas bahan aktif sehingga bahan aktif menjadi mudah terlepas serta perannya sebagai *permeation enhancer* yang mampu mempengaruhi permeabilitas membran sehingga mempermudah proses transport membran.

Optimasi Formula

Hasil optimasi dari metode SLD diperoleh formula dengan perbandingan mentol dan propilenglikol (1,864:0,136) dengan nilai *desirability* 0,689. Nilai *desirability* menggambarkan kemampuan sebuah model dalam memprediksi besaran respon dari hasil percobaan. Besaran nilai *desirability* berkisar antara 0,1-1, semakin mendekati angka 1 maka kemampuan model dalam memprediksi hasil percobaan semakin baik. Formula optimal tersebut diprediksikan akan menghasilkan bobot 0,703 gr, ketebalan 0,306 mm, LOD 0,08%, ketahanan lipatan 489 lipatan, Disolusi Efisiensi 9,34% dan jumlah polifenol tertranspor sebesar 7,71 mgGAE/2,4cm²

Verifikasi Formula Optimum

Hasil verifikasi formula optimal dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Hasil Verifikasi Formula

Optimal			
Respon yang diamati	Hasil Observasi Rata-rata ± SD	Nilai Teoritis	p-value
Bobot matrik	0,704 ± 0,01	0,703	0,826
Ketabalan matrik	0,302 ± 0,01	0,306	0,201
LOD	0,083 ± 0,01	0,084	0,093
Ketahanan lipatan	487 ± 2,52	489	0,840
DE	9,33 ± 0,03	9,34	0,595
Jumlah kumulatif senyawa polifenol tertranspor (mg.GAE/g)	10,42 ± 0,07	10,388	0,511

Keterangan : perhitungan *p-value* diperoleh dengan menggunakan *Single Simple Test*

Nilai probabilitas respon yang lebih besar dari 0,05 memberikan makna bahwa nilai hasil prediksi model dengan nilai hasil percobaan tidak ada perbedaan yang bermakna.

KESIMPULAN

Formula optimal matrik *patch* daun sirih dihasilkan dengan perbandingan mentol dan polietilenglikol (1,864:0,136).

DAFTAR PUSTAKA

- Alifian, R. dan Susanti, H.. 2012. Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak Metanol Kelopak Bungan 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.
- Hernani dan R. Nurdjanah. 2009. Aspek Pengeringan dalam Mempertahankan Kandungan Metabolit Sekunder pada Tanaman Obat. *Perkembangan Teknologi TRO*. Vol. 21(2): 33-39.
- International Conference on Harmonisation. 2012. *Guidance for Industry*. USA: International Conference on Harmonisation. pp. 3-7.
- Jinghua, Y., Peter, S., dan Stephen, H. 2001. Effect of Polyethylenglycol on Morphology Thermomechanical Properties and Water Vapor and Permeability Cellulose Acetate Film. *Pharm.Tech.* pp: .62-73.
- Kridati, E. M., E. Prihastanti, dan S. Haryanti. 2012. Rendemen Minyak Atsiri dan Diameter Organ serta Ukuran Sel Minyak Tanaman Adas (*Foeniculum vulgare* Mill) yang Dibudidayakan di Kabupaten Semarang dan Kota Salatiga. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*. Vol. 20(1): 1-17.
- Parivesh, S., Sumeet, D., dan Abhishek, D., 2010, Design, Evaluation, Parameters and Marketed Products of transdermal patches: A Review, *J. Pharm. Res.*, 3(2):235-240.
- Patel, R.P., K. L. Ravi, J. K. Mehul, and T. V. Bhatt. 2009. Modern Optimization Techniques in Field of Pharmacy. *Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci.* Vol.1 (2) :148.
- Pramodkumar, 2010, T.M., Desai, K.G.H., Shivakumar, H.G. Buccal permeation enhancers. *Ind. J. Pharm. Edu..* Vol.36. pp :147-151.
- Rostiana, O., S.M. Rosita, dan D. Sitepu. 1992. Keanekaragaman Genotipa Sirih (*Piper betle* L.) Asal dan Penyebaran. *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*. Vol. 1(1).