

STUDI PELEPASAN SENYAWA POLIFENOL EKSTRAK DAUN SIRIH (*Piper betle* L.) Matrik Patch Mukoadesif Methocel® A15

Eka Indra Setyawan*, Putu Oka Samirana, Putu Eka Masmita Utami Dewi, I Gusti Ngurah
Agung Dewantara Putra

Program Studi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Udayana Bali

Corresponding author. Email: indrasetyawan@gmail.com

Received : 12 Mei Accepted : 12 Juni Published : 28 Juli

Abstract Mucoadhesive patch is systemic circulation drug delivery system. The drug is placed on gingival or buccal. The drug release is controlled by the polymer. This research was aimed to determine the effect of PEG 400 as a plasticizer and Menthol as a permeation enhancer to release of polyphenol compound. Simplex Lattice Design (SLD) was used to determine the effect of PEG 400 and Menthol by placed the Efficiency Dissolution percent (%DE) as a response. The result showed a special cubic equation, $y=4,40674(A) +5,05156(B)+4,92658(AB)+4,01144AB(A-B)$. PEG 400 and Menthol component both synergistic gave a positive effect to the polyphenol release of the mucoadhesive patch. ANOVA test showed the probability value of its equation of 0,0223 ($p<0,05$). It means the response of each formula is significantly different. The formula was generated by composition of PEG 400 and Menthol (1,5:0,5) exhibit the highest %DE of 15,23%. The coefficient correlation value (R) of formula that generated from Korsmeyer-Peppas equation is 0.985 and the flux of 0.997 mg/jam.cm². The release mechanism is following *Fickian*, which the diffusion is slower than relaxation.

Keyword : PEG, menthol, drug release, polyphenol

Intisari Patch mukoadesif adalah sistem penghantaran zat aktif menuju sirkulasi sistemik dengan cara peletakkan obat pada mukosa gusi atau membran pipi bagian dalam. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi pemakaian PEG 400 sebagai *plasticizer* dan mentol sebagai *permeation enhancer* terhadap pelepasan senyawa polifenol ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) yang terkandung dalam patch mukoadesif berbahan *Methocel*® A15. Pengaruh tersebut dapat digambarkan melalui persamaan *special cubic* yang dihasilkan dari *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan cara memasukkan persen disolusi efisiensi (% DE) sebagai respon. Persamaan yang dihasilkan yaitu $y=4,40674(A) +5,05156(B) +4,92658(AB) +4,01144AB(A-B)$ yang bermakna bahwa komponen PEG 400 dan mentol bekerja sinergis memberikan pengaruh yang positif terhadap pelepasan senyawa polifenol dari patch mukoadesif. Hasil perhitungan ANOVA menyatakan bahwa masing-masing formula berbeda secara signifikan dengan nilai probabilitas sebesar 0,0223 ($p<0,05$). Formula dengan perbandingan PEG 400 dan mentol (1,5:0,5) memperlihatkan hasil pelepasan senyawa polifenol yang paling besar dengan nilai %DE sebesar 15,23% dan nilai koefisien korelasi (R) sebesar 0.985 yang dihasilkan oleh persamaan *Korsmeyer-Peppas* dengan kecepatan pelepasan (*fluks*) sebesar 0.997 mg/jam.cm². Hasil analisis data tersebut menunjukkan bahwa mekanisme pelepasan zat mengikuti *Fickian*, dimana laju difusi lebih kecil dari relaksasi.

Kata kunci : PEG, mentol, pelepasan obat, polifenol

1. PENDAHULUAN

Sediaan *patch* diketahui mampu menjaga bioavailabilitas suatu obat karena dapat memperpanjang waktu kontak dan waktu tinggal obat pada tempat aplikasi atau absorpsinya setelah pemakaian, sehingga dapat mengurangi frekuensi pemakaian serta dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Patel, dkk., 2012; Kakar, dkk., 2016; Pastore, dkk., 2015). Salah satu tanaman yang potensial untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch* adalah daun salam (Setyawan, 2016; Setyawan, dkk., 2016; Setyawan, 2014). Daun sirih diketahui memiliki manfaat untuk mengobati penyakit seperti gingivitis (Suwondo, dkk., 1992)

Bahan tambahan dalam formula sangat berpengaruh terhadap kualitas sediaan. PEG 400 adalah salah satu *plasticizer* yang mampu meningkatkan elastisitas film melalui peningkatan permeabilitas dan pembasahan film, sehingga film menjadi lebih hidrofilik. Bertambahnya hidrofilitas film, akan berdampak pada peningkatan *fluks* dan jumlah obat yang terlepas dari film (Yuan, dkk., 2001). *Permeation enhancer* yang dapat digunakan dalam formulasi suatu *patch* salah satunya adalah mentol. Mentol digunakan sebagai *permeation enhancer* karena mentol dapat meningkatkan pelapasan zat aktif di dalam matriks *patch*. Mentol diketahui memiliki kemampuan sebagai *co-enhancer* ((Sapra, dkk., 2008; Ramani, dkk., 2013; Williams & Barry, 2012).

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi PEG 400 sebagai bahan *plasticizer* dan mentol sebagai *permeation enhancer* terhadap pelepasan senyawa polifenol ekstrak daun sirih (*Piper betle L.*)

2. METODOLOGI PENELITIAN

2.1. Pembuatan ekstrak etanol daun sirih

Daun sirih yang diperoleh dikeringkan pada suhu kamar kemudian buat serbuk. Simplisia ditimbang sebanyak 400 g dan diekstraksi dengan etanol 96% hingga volume 1000 mL. Ekstrak cair kemudian diuapkan.

2.2. Uji kandungan 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.

2.3. Penetapan fenolik total pada ekstrak etanol daun sirih

Sebanyak 10 mg ekstrak etanol daun sirih dilarutkan sampai volume 10 mL dengan etanol. Larutan ekstrak yang diperoleh dipipet sebanyak 250 μL selanjutnya ditambah reagen *Folin Ciocalteu* 1,25 mL kemudian didiamkan selama 4 menit. Campuran tersebut kemudian ditambah 1 mL larutan Na_2CO_3 7,5%, digojog homogen dan didiamkan selama 20 menit (*operating time*) dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum 742 nm dengan spektrofotometer UV-VIS. Penentuan kadar total fenolik ditentukan dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi asam galat (Setyawan, dkk., 2016).

2.4. Pembuatan matriks patch

Sebanyak 8 *run* matriks *patch* mukoadesif (*Piper betle L.*) dibuat dengan menggunakan sistem matriks di dalam cawan petri berdiameter 6 cm dan dibiarkan mengering pada permukaan yang datar pada suhu ruang. Masing-masing formula dibuat sebanyak 17 mL. Komposisi campuran bahan sesuai dengan formula yang telah ditetapkan pada tabel 1.

2.5. Uji pelepasan senyawa polifenol

Pelepasan senyawa polifenol dari kedelapan *run patch* ditentukan profil disolusinya dengan 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*. Pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360 dilakukan sampling sebanyak 1 mL. Setiap pengambilan sampel, kekurangan dari volume

reseptor digantikan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak 1 mL. Langkah selanjutnya dilakukan seperti pada proses penetapan kadar polifenol total dalam ekstrak dan ditentukan jumlah kumulatif senyawa polifenol yang terlepas dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi asam galat (Setyawan, dkk., 2016)

Tabel 1. Formula Matriks *Patch* Mukoadesif Diolah Dengan Metode *Simplex Lattice Design*

RUN	Ekstrak etanol daun sirih (mL)	Methocel® A15 (mL)	PEG 400 (mL)	Mentol (mL)
F1	5	10	2	0
F2	5	10	2	0
F3	5	10	1	1
F4	5	10	0,5	1,5
F5	5	10	1	1
F6	5	10	1,5	0,5
F7	5	10	0	2
F8	5	10	0	2

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tujuan dilakukannya proses ekstraksi yaitu untuk menarik senyawa-senyawa aktif yang terkandung di dalam simplisia. Senyawa yang ingin diekstraksi dari daun sirih adalah senyawa turunan fenol yang bersifat polar sehingga dibutuhkan pelarut yang bersifat polar pula. Salah satu jenis pelarut polar tersebut adalah etanol. Etanol 96% digunakan sebagai cairan penyari karena etanol merupakan jenis pelarut yang bersifat universal sehingga dapat menarik senyawa polifenol. Hasil ekstraksi dengan metode maserasi berupa ekstrak kental sebanyak 55,5 g yang dihasilkan dari 400 g serbuk daun sirih dengan persentase rendemen sebesar 11,37%.

Uji senyawa polifenol bertujuan untuk memastikan adanya senyawa polifenol yang terkandung dalam ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.). Uji kualitatif polifenol dari ekstrak

etanol daun sirih dilakukan menggunakan pereaksi FeCl_3 1% karena proses pengujian dengan metode tersebut termasuk metode yang sederhana. Senyawa polifenol akan membentuk kompleks berwarna biru kehitaman sampai hijau kehitaman apabila dilakukan penambahan pereaksi FeCl_3 . Hal tersebut terjadi akibat terjadinya reaksi antara gugus fenol pada polifenol dengan reagen FeCl_3 .

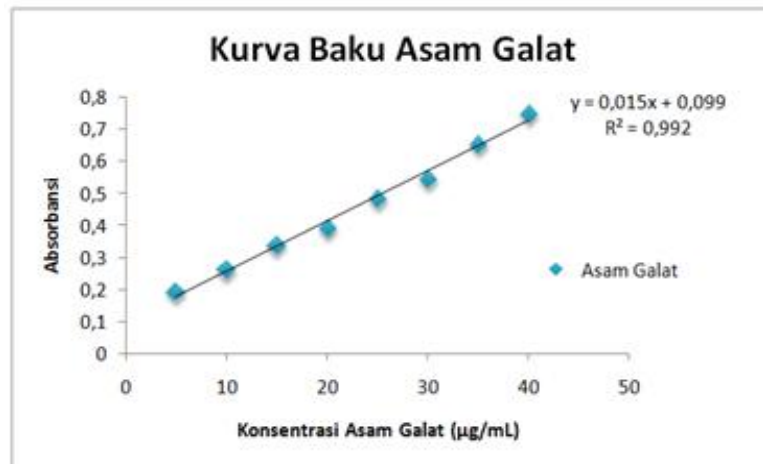
Penetapan kadar total polifenol dilakukan untuk mengetahui kadar senyawa polifenol pada sampel. Penetapan kadar total polifenol menggunakan senyawa asam galat sebagai pembanding. Asam galat digunakan sebagai senyawa pembanding karena merupakan suatu senyawa golongan fenolik yang stabil dan murni serta mudah diperoleh. Asam galat direaksikan dengan reagen *Folin-Ciocalteu*, kemudian ditambahkan dengan larutan Na_2CO_3 menghasilkan warna biru. Prinsip metode *Folin-Ciocalteu* adalah oksidasi gugus polifenol. *Folin-Ciocaltea* mengoksidasi

fenolat (garam alkali fenolik), serta agen pereduksi asam heteropolifosfat menjadi suatu kompleks molibdenum-tungsten. Adapun kurva baku asam galat yang digunakan pada penetapan kadar total fenolik dapat dilihat pada gambar 1.

Kandungan total polifenol dalam tumbuhan dinyatakan dalam EAG (ekivalen asam galat) yang merupakan satuan untuk menyatakan jumlah dari kesetaraan miligram senyawa asam galat dari 1 gram sampel. Hasil menunjukkan bahwa total polifenol dalam ekstrak yang diperoleh adalah sebesar 57,2 mgEAG/g ekstrak. Tinggi atau rendahnya total fenol dalam ekstrak dipengaruhi oleh lamanya waktu ekstraksi. Waktu ekstraksi yang lebih

lama menyebabkan solven yang bersifat polar masuk ke dalam dinding sel dan merusak dinding sel (*cell rupture*) sehingga senyawa fenol dapat keluar dan terlarut ke dalam solven.

Uji pelepasan senyawa polifenol dilakukan untuk mengetahui jumlah senyawa polifenol yang dapat dilepaskan dari matriks *patch* mukoadesif yang telah dibuat. Hasil uji pelepasan 8 *run patch* mukoadesif ekstrak etanol daun sirih menunjukkan nilai persen disolusi efisiensi (%DE) tertinggi, sebesar 15,23% yang diperoleh pada *run* ke-6 dan terendah sebesar 7,79% yang diperoleh pada *run* ke-1. Hasil uji pelepasan senyawa polifenol *patch* disajikan pada tabel 2.



Gambar 1. Kurva baku asam galat

Tabel 2. Persen Disolusi Efisiensi Total Polifenol Hasil Uji Pelepasan

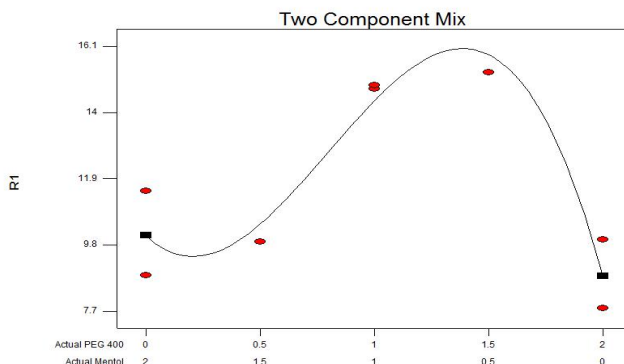
RUN	PEG 400 (mL)	Mentol (mL)	%DE
1	2	0	7.79
2	2	0	9.97
3	1	1	14.75
4	0,5	1,5	10.08
5	1	1	14.87
6	1,5	0,5	15.23
7	0	2	11.50
8	0	2	8.84

Disolusi efisiensi (DE) adalah perbandingan luas area dibawah kurva disolusi dengan luas segi empat seratus persen zat aktif yang larut didalam suatu medium pada saat tertentu.

Disolusi efisiensi ini ditunjukkan dalam bentuk persentase ((Costa, 2001). Hubungan %DE terhadap masing-masing formula digambarkan pada gambar 2.

Gambar 2. memperlihatkan hasil *fitting* kurva profil hubungan antara PEG 400 dan mentol terhadap persen disolusi efisiensi (%DE). Hasil *fitting* pada kurva memperlihatkan peningkatan pelepasan senyawa polifenol terjadi pada saat jumlah kombinasi PEG 400 dan mentol (1,5:0,5) dengan %DE 15.23. Kombinasi PEG 400 dan mentol pada perbandingan (1:1) memperlihatkan sedikit penurunan pelepasan senyawa dengan %DE masing-masing sebesar 14.75 dan 14.87. Penurunan %DE juga terjadi ketika salah satu komponen ditingkatkan namun komponen yang lain ditiadakan seperti pada kombinasi perbandingan PEG 400 dan mentol (2:0) dan (0:2) dengan %DE masing-

masing 7.79 dan 9.97 serta 11.50 dan 8.84. Meningkatnya pelepasan atau peningkatan persen disolusi efisiensi (%DE) berhubungan dengan kombinasi PEG 400 dan mentol di dalam suatu formula *patch*. PEG 400 memiliki kemampuan dalam meningkatkan hidrofilisitas lapisan film sehingga membuat matrik menjadi lebih permeabel dan pelepasan obat menjadi meningkat (Yuan, dkk., 2001) Mentol memiliki peran dalam meningkatkan kelarutan senyawa aktif sehingga jumlah senyawa total polifenol terlarut dalam media disolusi semakin meningkat (Fox, dkk., 2011) (El-Kattan, dkk., 2001).



Gambar 2. Grafik hubungan antara %DE terhadap masing-masing formula dari hasil uji pelepasan polifenol total

Keterangan :sumbu y merupakan nilai respon %DE
sumbu x merupakan PEG 400 dan Mentol

Berdasarkan hasil *fitting* kurva hubungan antara PEG 400 dan mentol terhadap pelepasan senyawa polifenol diperoleh suatu model persamaan dengan menggunakan *Simplex Lattice Design* yang sesuai dengan hasil observasi, Hasil *fitting* kurva dapat dilihat pada persamaan berikut ini:

$$y = 4,40674 (A) + 5,05156 (B) + 4,92658 (AB) + 4,01144 AB (A-B)$$

Keterangan
y = Pelepasan senyawa polifenol

A = koefisien komponen PEG 400
B = koefisien komponen mentol

Berdasarkan persamaan di atas diketahui bahwa campuran masing-masing komponen memberikan pengaruh yang positif terhadap pelepasan matriks *patch* mukoadesif ekstrak etanol daun sirih. Proporsi komponen mentol memberikan pengaruh yang paling besar di dalam pelepasan yaitu dengan koefisien 5,05156 sedangkan proporsi komponen PEG 400 memiliki nilai koefisiensi 4,40674.

Penggunaan campuran komponen PEG 400 dan mentol mampu meningkatkan pelepasan senyawa polifenol dengan koefisien 4,92658 namun penggunaan campuran PEG 400 dan mentol dengan jumlah mentol lebih sedikit menghasilkan pelepasan senyawa polifenol dengan koefisien sebesar 4,01144. Nilai probabilitas *lack of fit* bertujuan untuk menentukan besarnya perbedaan antara model persamaan hasil prediksi dengan hasil observasi (Buxton, 2007). Adapun hasilnya tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan yakni 0,5230 ($p > 0,05$). Berdasarkan analisis statistik ANOVA hasil respon disolusi efisiensi (%DE) menunjukkan nilai probabilitas sebesar 0,0229 ($p < 0,05$).

Model persamaan pelepasan polifenol dipilih dari hasil koefisien korelasi yang mendekati satu. Hasil solver memperlihatkan bahwa pada *run* ke-6 memiliki nilai koefisien korelasi (R) sebesar 0.985 yang merupakan model persamaan Korsmeyer-Peppas. Persamaan ini 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 (Costa & Sousa, 2001) (Costa, 2001). Hasil analisis menggunakan menggunakan *Solver* menghasilkan persamaan Korsmeyer-Peppas dengan konstanta kecepatan disolusi (k) yaitu 0.997 dan eksponensial difusi yang menunjukkan mekanisme pelepasan obat (n) sebesar 1.330. Nilai k tersebut merupakan nilai *slope* dari *fitting curve* yang menyatakan nilai dari fluks sehingga kecepatan pelepasan (fluks) dapat ditentukan yaitu sebesar 0.997 mg/jam.cm². Nilai n tersebut menggambarkan terjadinya pelepasan obat termasuk dalam model difusi *Fickian*, yang menyatakan bahwa kecepatan suatu difusi lebih kecil dari kecepatan relaksasi.

KESIMPULAN

Komponen PEG 400 dan mentol bekerja sinergis memberikan pengaruh yang positif terhadap peningkatan pelepasan senyawa polifenol pada patch mukoadhesif. Pemakaian

PEG 400 dan mentol (1,5:0,5) menghasilkan persentase pelepasan total polifenol yang maksimal. Mekanisme pelepasan senyawa polifenol dari matrik *patch* mengikuti persamaan Korsmeyer-Peppas yang berjalan mengikuti model difusi *Fickian* yaitu kecepatan pelepasan obat secara difusi lebih kecil dibandingkan dengan kecepatan secara pelepasan secara relaksasi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi atas bantuannya melalui dana Hibah Unggulan Program Studi sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

- Patel A, Trivedi D, Bhatt J, dan Shah D. (2012). Transdermal patch: technical note. *Int J Pharm Innov*, 2(2):23 - 33.
- Kakar S, Singh R, dan Rani P. A (2016). Review on Transdermal drug delivery. *Innoriginal. Int J Sci*. 3(4), 1 - 5.
- Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, dan Roberts MS. (2015). Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Br J Pharmacol*, 172(9), 2179 - 209.
- Setyawan E. (2016). Patch transdermal ekstrak daun sirih. *J Farm Udayana*, 1. 75 - 85.
- Setyawan EI, Samirana PO, dan Indayani IA. (2016). Pengaruh pemakaian PEG 400 dan mentol dalam patch mukoadhesif ekstrak etanol daun Sirih (*Piper betle* L.) terhadap transpor senyawa polifenol. *Media Farm*. 13(1). 1 - 13.
- Setyawan EI, Dewantara IA, dan Putra ID. (2014). Optimasi formula matrik patch mukoadhesif ekstrak daun sirih (piper betle l.) menggunakan mentol dan peg 400 sebagai permeation enhancer dan plasticizer. *Media Farm*. 11(2). 120 - 132.
- Suwondo S, Sidik S, S. SR, dan Soelarko RM. (1992). Aktivitas antibakteri daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap bakteri gingivitis dan bakteri pembentuk

- plak/karies gigi (*Streptococcus mutans*). War tumbuh obat Indonesia [Internet]. [cited 2017 May 10];1(1 Jan). Available from:
<http://ejournal.litbang.depkes.go.id/index.php/wtoi/article/view/2500>
- Yuan J, Shang PP, dan Wu SH. (2001). Effect of polyethylen glycol on morphology , thermomechanical properties and water vapor permeability of cellulose acetate free films. *Pharm Technol*, 25(10). 62 - 74.
- Sapra B, Jain S, dan Tiwary AK. (2008). Percutaneous permeation enhancement by terpenes: mechanistic view. *AAPS J*. 10(1).120.
- Ramani R, Pandya S, Motka U, Lakhani D, Ramanuj D, dan Sheth N. (2013). Drug penetration enhancement in transdermal drug delivery system by chemical penetration enhancers. *Int J Preclin Pharm Res*. 4(1).10 - 17.
- Williams AC, dan Barry BW. (2012). Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev*. 64, 128 - 137.
- Costa P, Sousa dan Lobo JM. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci*. 13(2).123 - 33.
- Costa P. (2001). An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. *Int J Pharm*. 220(1 - 2). 77 - 83.
- Fox LT, Gerber M, Plessis JD, dan Hamman JH. (2011). Transdermal drug delivery enhancement by compounds of natural origin. *Molecules*. 16(12):10507 - 105040.
- El-Kattan AF, Asbill CS, Kim N, dan Michniak BB. (2001). The effects of terpene enhancers on the percutaneous permeation of drugs with different lipophilicities. *Int J Pharm*.215(1 - 2). 229 - 2240.
- Buxton R. (2007). Design Expert 7. Mathematic Learning and Support Centre.