

KATA PENGANTAR

Dengan penuh rasa syukur kehadiran Allah SWT, Media Farmasi Vol. 11 No.2 Tahun 2014 telah terbit.

Pada edisi ini, Jurnal Media Farmasi menyajikan artikel yang semuanya merupakan hasil penelitian. Sembilan artikel dari luar Fakultas Farmasi UAD membahas, (1) Studi pengguna spektrofometri inframerah dan kemometrika (2) Optimasi formula matrik *patch* mukoadhesif ekstrak daun sirih (*Piper batle L.*) (3) Pengembangan *basic cold cream* ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) (4) Aktivitas antioksidan ekstrak etanolik berbagai jenis sayuran (5) Layanan pesan singkat pengingat (6) Pola persepan antiemetik pada penderita dispepsia pasien dewasa dan lansia (7) Evaluasi kepatuhan pasien diabetes melitus tipe 2 (8) Pengaruh pengetahuan dan sikap orang tua terhadap swamedikasi obat demam pada anak. Tiga artikel dari penelitian Fakultas Farmasi UAD yang membahas tentang : (1) Penggunaan antibiotik pada pasien leukemia akut dewasa (2) Formula granul kombinasi ekstrak terpurifikasi herba pegagan (*Centella asiatica (L) Urban*) dan herba sambiloto (*Andrographis paniculata (Burm.f.)Ness*) (3) efek ekstrak etanol kelopak rosela (*Hibiscus sabdariffa L.*).

Harapan kami, jurnal ini dapat bermanfaat bagi pembaca atau menjadi referensi peneliti lain. Kritik dan saran membangun, senantiasa kami terima dengan tangan terbuka.

Dewan editor

**OPTIMASI FORMULA MATRIK *PATCH* MUKOADHESIF
EKSTRAK DAUN SIRIH (*Piper betle L.*) MENGGUNAKAN
MENTOL DAN PEG 400 SEBAGAI *PERMEATION*
ENHANCER DAN *PLASTICIZER***

**OPTIMATION MUCOADHESIVE MATRIX PATCH
CONTAINING BETEL LEAF EXTRACT (*Piper betle L.*)
USING MENTHOL AND PEG 400 AS A *PERMEATION*
ENHANCER AND *PLASTICIZER***

Eka Indra Setyawan , I Gusti Ngurah Agung Dewantara I Made Dharma Dwi Putra

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan
Pengetahuan Alam Universitas Udayana
Email : indrasetyawan@ymail.com

ABSTRAK

Daun sirih (*Piper betle L*) adalah tanaman obat tradisional yang secara empirik dimanfaatkan masyarakat untuk pengobatan antiinflamasi gusi. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi ekstrak etanol daun sirih ke dalam sistem penghantaran obat baru yakni *patch* mukoadhesif. Ekstrak daun sirih sebagai bahan aktif dibuat dengan teknik maserasi sedangkan formulasi *patch* dibuat menggunakan sistem *matrix controlled*. Bahan tambahan yang dipergunakan dalam pembuatan *patch* antara lain; hidroksipropil metilselulosa, polietilenglikol 400, dan mentol. Komposisi pemakaian polietilenglikol 400 dan mentol dalam formula ditentukan dengan menggunakan metode *simplex lattice design*. Evaluasi matrik *patch* meliputi; bobot matrik *patch*, ketebalan matrik *patch*, *folding endurance* dan *loss on drying*. Hasil penelitian memperlihatkan bobot matrik berkisar antara 0,510 - 2,837 g, tebal matrik antara 0,28 – 1,00 mm, *folding endurance* antara 60 - > 500 lipatan dan *loss on drying* antara 0,063% - 0,099%. Formula optimal dihasilkan oleh kombinasi mentol dan PEG 400 dengan perbandingan 2:0 atau dengan nilai *desirability* 0,931.

Kata kunci : ekstrak daun sirih, mentol, PEG 400, mukoadhesif matrik *patch*

ABSTRACT

Betel leaf (Piper betle L) is a traditional medicinal plant that used empirically for the treatment of inflammatory gum. This study was aimed to formulate the ethanol extract of betel leaf into a new drug delivery system such as mucoadhesive patches. Betel leaf extract as an active ingredient was made by maceration technique and the matrix formulations was made by the controlled matrix system. An exipient materials are used in the matrix preparation are hydroxypropyl methylcellulose, polyethyleneglycol 400, and menthol. The composition between polyethyleneglycol 400 and menthol in the formula was determined by the simplex lattice design method. Evaluation of the matrix includes; matrix weight, matrix thickness, folding endurance and loss on drying. The results showed a weight matrix of 0.510 to 2.837 g, the matrix thickness of 0.28 to 1.00 mm, folding endurance of 60 - >500 folds and loss on drying of 0.063% - 0.099%. Optimal formula was generated by the combination of menthol and PEG 400 in the ratio 2:0 with a desirability value of 0.931.

Keyword: *betel leaf extract, menthol, PEG 400, mucoadhesive patch matrix*

PENDAHULUAN

Daun sirih secara empirik telah banyak dimanfaatkan untuk berbagai macam pengobatan khususnya yang berkaitan dengan gangguan mulut seperti, radang gusi dan telah terbukti memberikan efek antiinflamasi dengan dosis sebesar 108 mg/kkBB dalam bentuk ekstrak (Inayanti, 2010). Hal tersebut dikarenakan daun sirih mengandung minyak atsiri, tanin, saponin, dan flavonoid yang berfungsi sebagai antiseptik, antiinflamasi, antihemolitik dan antioksidan (Moeljanto dan Mulyono, 2003; Chakraborty dan Shah 2011). Pemakaian daun sirih yang terkait dengan pengobatan tersebut masih sebatas berupa infus (rebusan), sehingga timbul permasalahan seperti stabilitas bahan aktif, bioavailabilitas dan sebagainya. Oleh karena itu, diperlukan sebuah

desain sediaan farmasi yang mampu menjaga stabilitas, bioavailabilitas, serta nyaman digunakan tanpa mengganggu aktivitas pasien seperti sediaan *patch* mukoadhesif

Patch mukoadhesif adalah salah satu bentuk sediaan farmasi dimana cara pemakaiannya ditempel pada dinding mukosa mulut dan mampu memberikan efek sistemik (Shargel dan Yu, 2005). Sediaan *patch* memiliki berbagai macam keunggulan dibandingkan dengan bentuk sediaan obat konvensional lainnya seperti tidak invasif, efek samping minimal, mampu menjaga bioavailabilitas obat (William, 2003) sehingga pasien tidak perlu sering-sering meminum obat dan mampu meningkatkan *patient compliant*

Efektifitas *patch* dipengaruhi oleh tehnik pembuatan yang akan memberikan perbedaan terhadap profil pelepasan obat yang akan

berdampak terhadap bioavailabilitas obat. Selain teknik pembuatan, efektifitas *patch* juga ditentukan oleh jumlah dan jenis bahan tambahan yang digunakan. Bahan tambahan akan mempengaruhi sifat fisik *patch*, stabilitas obat serta pelepasan dan penetrasi obat. Bahan obat yang terdapat dalam matrik harus mampu terlepas dari sediaan dan berpenetrasi melewati membran biologis hingga masuk kedalam sirkulasi sistemik (Lizelle dkk., 2011). Oleh karena itu teknik pembuatan serta pemilihan dan jumlah komposisi bahan tambahan harus tepat sehingga akan dihasilkan sediaan *patch* yang baik.

Bahan tambahan yang dipilih dalam penelitian ini adalah mentol sebagai *permeation enhancer* dan PEG 400 sebagai *plasticizer*. Setyawan (2013), dalam penelitiannya memperlihatkan pemakaian mentol sebanyak 1 % mampu menghasilkan pelepasan ketoprofen sebesar 23,2% selama 24 jam. Hal tersebut disebabkan karena mentol mempunyai kemampuan untuk meningkatkan partisi obat, bertindak sebagai *coenhancer*, dan solven sehingga obat lebih mudah menembus kedalam stratum korneum (Singla dkk., 2011; Inayat dan Mallikarjuna, 2009). Sedangkan pemakaian PEG 400 sebagai *plasticizer* karena mampu menghasilkan matrik *patch* dengan ketahanan lipatan lebih dari 300 lipatan (Setyawan, 2013) dan

meningkatkan % elongasi matrik (Jinghua dkk, 2001).

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti ingin memformulasikan ekstrak daun sirih kedalam matrik *patch*. Mengetahui pengaruh penambahan mentol dan PEG 400 terhadap sifat fisik matrik *patch*, sekaligus mengetahui berapa jumlah pemakaian mentol dan PEG 400 yang menghasilkan formula yang optimal.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan alat *Rotary evaporator* untuk menghasilkan ekstrak kental daun sirih dan bahan-bahan seperti hidroksipropil metilselulosa, mentol, PEG 400 dengan *grade* teknis serta berbagai macam pereaksi yang digunakan untuk skrining fitokimia dengan *grade* pro-analisis.

Pembuatan ekstrak daun sirih

Proses ekstraksi menggunakan metode maserasi dengan etanol 96% selama 24 jam dan dilakukan remaserasi sebanyak tiga kali. Ekstrak kental diperoleh dengan menguapkan pelarut menggunakan *Rotary evaporator*.

Skrining fitokimia (DepKesRI, 1986).

Uji minyak atsiri

Uji minyak atsiri dilakukan dengan menguapkan ekstrak daun sirih pada kertas saring. Hasil positif

minyak atisiri ditandai dengan terbentuknya noda transparan pada kertas saring.

Uji saponin

Uji saponin dilakukan dengan meneteskan ekstrak kental dengan larutan HCl 2N. Hasil positif ditandai dengan terbentuknya busa pada percobaan.

Uji alkaloid

Uji alkaloid dilakukan dengan melarutkan residu ekstrak daun sirih dengan HCl 2N. Hasil positif ditandai dengan terbentuknya endapan berwarna jingga setelah residu ditetesi dengan HCl 1N, endapan putih setelah residu ditetesi dengan reagen Dragendorf, endapan kuning setelah ditetesi dengan reagen Mayer, endapan merah setelah ditetesi dengan reagen Hagen dan endapan kecokelatan setelah ditetesi dengan reagen Wagner.

Uji glikosida

Uji glikosida dilakukan dengan melarutkan residu ekstrak daun sirih dengan asam sulfat P. Hasil positif diperlihatkan dengan timbulnya warna hijau setelah ditetesi dengan pereaksi Liebermann-Burchard.

Uji flavanoid

Uji flavanoid dilakukan dengan menambahkan serbuk asam borat kedalam residu ekstrak daun sirih, kemudian ditambah eter P dan diamati di bawah lampu UV 366nm.

Hasil positif ditandai dengan fluoresensi kuning intensif.

Uji steroid/triterpenoid

Uji steroid/triterpenoid dilakukan dengan melarutkan residu dengan kloroform kemudian ditambahkan asam asetat anhidrat melalui dinding tabung reaksi. Hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya cincin violet atau biru kehijauan.

Uji tannin

Uji tannin dilakukan dengan mereaksikan larutan ekstrak daun sirih dengan larutan FeCl₃ 10%. Hasil positif ditandai dengan terbentuknya warna biru tua pada larutan uji.

Perhitungan jumlah ekstrak daun sirih dalam formula

Hasil penelitian Inayanti (2010), bahwa ekstrak etanol daun sirih dengan dosis 108 mg/kgBB mencit mampu memperlihatkan efek antiinflamasi. Dari dosis tersebut kemudian dilakukan konversi dosis dari mencit ke manusia (70 kgBB). Adapun proses perhitungan adalah sebagai berikut (dihitung berdasarkan *Surface Area Equivalence*):

Dosis mencit peroral (20 gram): 108 mg/kg atau 108 mg/1000 gram.

$108 \text{ mg} \times 20/1000: 2,16 \text{ mg}/0,008 \text{ m}^2$

Surface Area manusia (70 kg): 1,85 m²

$2,16 \text{ mg} \times 1,85/0,008: 499,5 \text{ mg}/70 \text{ kg}$

atau 7,14 mg/kg

Dosis yang dipergunakan dalam formula sebesar 500 mg, walaupun pada kenyataan dosis transmukosal biasanya lebih kecil dengan pertimbangan jalur tersebut terhindar dari *first pass effect*. Akan tetapi konversi dosis peroral menjadi transmukosal tidak dilakukan karena penelitian ini masih terbatas pada proses formulasi dan belum sampai pada perhitungan efektifitas dosis transmukosal.

Formulasi matrik *patch*

Masing-masing formula (*Run*) dibuat sebanyak 17 mL dengan komposisi seperti tersaji pada tabel I.

Evaluasi *patch*

Tebal *patch*

Pengujian ketebalan *patch* masing-masing formula dilakukan dengan mengukur ketebalan *patch* satu persatu menggunakan jangka sorong dan dilakukan pada 3 titik yang berbeda dari masing-masing *patch* (Parivesh dkk., 2010).

Bobot *patch*

Pengujian variasi bobot *patch* pada tiap formula dilakukan dengan cara menimbang satu persatu *patch*. Penimbangan dilakukan replikasi 3 kali pada *patch* yang berbeda dari formula yang sama, kemudian dihitung bobot rata-ratanya (Parivesh dkk., 2010).

Folding endurance

Uji *folding endurance* dilakukan dengan melipat *patch* berkali-kali pada tempat yang sama sampai *patch* tersebut patah. Jumlah pelipatan yang telah dilakukan dianggap sebagai nilai ketahanan lipatan (Parivesh dkk., 2010).

Loss on drying

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

Tabel I. Formula matrik *patch* mukoadhesif ekstrak daun sirih

<i>RUN</i>	Ekstrak Etanol Daun Sirih 10% b/v (mL)	HPMC 3% b/v (mL)	<i>Menthol</i> 1% b/v (mL)	PEG 400 (mL)
F1	5,0	10,0	0,0	2,0
F2	5,0	10,0	0,0	2,0
F3	5,0	10,0	1,0	1,0
F4	5,0	10,0	1,5	0,5
F5	5,0	10,0	1,0	1,0
F6	5,0	10,0	0,5	1,5
F7	5,0	10,0	2,0	0,0
F8	5,0	10,0	2,0	0,0

Analisis Data

Data hasil evaluasi fisik dianalisis dengan menggunakan *Anova* untuk melihat pengaruh variabel uji terhadap respon. Pemilihan formula optimal dilakukan dengan menggunakan metode *Simplex Lattice Design*. Verifikasi formula optimal dilakukan menggunakan metode *t-test single comparison*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi Serbuk Daun Sirih

Pemilihan etanol 96% dalam proses maserasi dikarenakan sifat etanol yang universal diharapkan mampu menarik senyawa penting yang terdapat di dalam ekstrak. Dari proses maserasi dan dilanjutkan dengan proses penguapan pelarut

dihasilkan sebanyak 37,16 gram ekstrak daun sirih kental.

Skrining Fitokimia

Hasil skrining fitokimia dari ekstrak etanol daun sirih memperlihatkan bahwa ekstrak tersebut positif mengandung minyak atsiri, glikosida, flavanoid, dan tanin. Adapun hasil uji skrining fitokimia dapat dilihat pada tabel II.

Evaluasi Fisik Patch

Setelah *patch* dikeringkan maka dihasilkan *pach* dengan nilai parameter fisik seperti bobot, ketebalan, *loss on drying* dan ketahanan lipatan disampaikan pada tabel III. Kedelapan formula tersebut memberikan tampilan *patch* yang tipis, elastis dengan warna hijau transparan dan tidak beraroma

Tabel II. Hasil uji skrining fitokima ekstrak daun sirih

Pengujian	Hasil	Keterangan
Uji minyak atsiri	(+)	Terbentuk noda transparan pada kertas saring
Uji saponin	(-)	Tidak terbentuk busa
Uji alkaloid	(-)	Tidak timbul endapan berwarna jingga, putih, kuning, merah dan kecokelatan dengan pereaksi HCl 2N, Dragendorf, Mayer, Hagen dan Wagner
Uji glikosida	(+)	Timbul warna hijau hasil reaksi Liebermann-Burchard
Uji flavanoid	(+)	Tampak flurosensi kuning intensif di bawah UV 366nm
Uji steroid	(-)	Tidak terbentuk cincin violet atau biru kehijauan pada permukaan larutan
Uji tanin	(+)	Terbentuk warna biru tua pada larutan uji

Tabel III. Formula dan hasil evaluasi fisik matrik *patch* mukoadhesif daun sirih

<i>RUN</i>	Ekstrak Etanol Daun Sirih 10% b/v (mL)	HPMC 3% b/v (mL)	<i>Menthol</i> 1% b/v (mL)	PEG 400 (mL)	Bobot <i>patch</i> (gr)	Tebal <i>patch</i> (mm)	LOD (%)	Lipatan
F1	5,0	10,0	0,0	2,0	2,818	0,96	0,073	80
F2	5,0	10,0	0,0	2,0	2,837	1,00	0,063	60
F3	5,0	10,0	1,0	1,0	1,645	0,52	0,083	350
F4	5,0	10,0	1,5	0,5	1,101	0,36	0,099	500
F5	5,0	10,0	1,0	1,0	1,531	0,68	0,096	100
F6	5,0	10,0	0,5	1,5	2,512	0,81	0,072	500
F7	5,0	10,0	2,0	0,0	0,650	0,28	0,069	500
F8	5,0	10,0	2,0	0,0	0,510	0,3	0,074	500

Bobot *patch*

Hasil pengukuran bobot *patch* dianalisis dengan menggunakan bantuan *software Design Expert ver.7* dan hasil uji disampaikan pada tabel III. Bobot *patch* yang dihasilkan dari kedelapan formula tersebut memiliki bobot berkisar antara 0,510 gr hingga 2,837 g. Hasil analisis *Anova* memperlihatkan perbedaan yang signifikan dari kedelapan formula tersebut dengan nilai probabilitas sebesar 0,0001 (<0,05). Dengan metode *Simplex Lattice Design (SLD)* pengaruh penambahan mentol dan PEG 400 terhadap bobot matrik dapat digambarkan dengan persamaan sebagai berikut:

$$Y = 0,54483A + 2,85617B \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan:

Y = bobot *patch* (gram)

A = proporsi komponen *menthol*

B = proporsi komponen PEG 400

Dari persamaan matematik yang dihasilkan (persamaan 1), memperlihatkan bahwa semakin besar proporsi baik mentol maupun PEG 400 akan memberikan peningkatan terhadap bobot matrik tersebut. Pada persamaan 1 memperlihatkan bahwa proporsi komponen PEG memberikan pengaruh yang lebih besar dibandingkan dengan mentol. Hal tersebut disebabkan karena PEG memiliki kemampuan untuk meningkatkan proses pembasahan dengan mengikat air sehingga akan menyebabkan peningkatan bobot *patch* (Jinghua dkk., 2001). Hasil serupa juga diperlihatkan oleh Gowda dkk., (2012) yakni penambahan mentol pada matrik *patch* aklofenak mulai dari 1-5% memperlihatkan peningkatan bobot yang signifikan. Peningkatan bobot matrik oleh karena mentol disebabkan semakin besarnya nilai densitas dari mentol. Nilai densitas dinyatakan dengan satuan gr/mL dan

nilai densitas mentol sebesar 0,89 gr/mL (Anonim, 2014).

Tebal patch

Hasil pengukuran tebal patch dianalisis dengan menggunakan bantuan *software Design Expert ver.7* dan hasil uji disampaikan pada tabel III. Tebal patch yang dihasilkan dari kedelapan formula tersebut memiliki ketebalan berkisar antara 0,28 mm hingga 1,00 mm. Hasil analisis *Anova* memperlihatkan perbedaan yang signifikan dari kedelapan formula tersebut dengan nilai probabilitas sebesar 0,0001 (<0,05). Dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) pengaruh penambahan mentol dan PEG 400 terhadap tebal matrik dapat digambarkan dengan persamaan sebagai berikut:

$$Y = 0,25708A + 0,97042B \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan :

Y = tebal patch (mm)

A = proporsi komponen menthol

B = proporsi komponen PEG 400

Dari persamaan matematik yang dihasilkan (persamaan 2), memperlihatkan bahwa semakin besar proporsi baik mentol maupun PEG 400 akan memberikan peningkatan terhadap tebal matrik tersebut. Pada persamaan 2 memperlihatkan bahwa proporsi komponen PEG memberikan pengaruh yang lebih besar dibandingkan dengan mentol. Selaras

dengan hasil pengujian bobot patch, terlihat bahwa semakin besar bobot matrik juga akan memberikan dampak terhadap peningkatan ketebalan matrik. Gowda dkk., (2012), pada penelitiannya juga memberikan hasil yang serupa. Peningkatan bobot matrik cenderung diikuti dengan peningkatan ketebalan matrik. Penambahan mentol dan PEG 400 akan berpengaruh terhadap viskositas dan hidrofobitas matrik. Matrik menjadi cenderung lebih kental seiring bertambahnya jumlah PEG 400 dan menjadi cenderung lebih hidrofobik oleh karena adanya penambahan mentol. Hal tersebut akan berdampak pada proses kehilangan air selama pengeringan matrik. Air yang berada di dalam matrik akan sulit keluar sehingga tertahan di dalam matrik dan menyebabkan matrik bertambah berat dan tebal.

Loss on drying (LOD)

Hasil perhitungan LOD patch dianalisis dengan menggunakan bantuan *software Design Expert ver.7* dan hasil uji disampaikan pada tabel III. LOD patch yang dihasilkan dari kedelapan formula tersebut memiliki nilai %LOD berkisar antara 0,063% hingga 0,099% mm. Hasil analisis *Anova* memperlihatkan perbedaan yang signifikan dari kedelapan formula tersebut dengan nilai probabilitas sebesar 0,0288 (<0,05). Dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) pengaruh

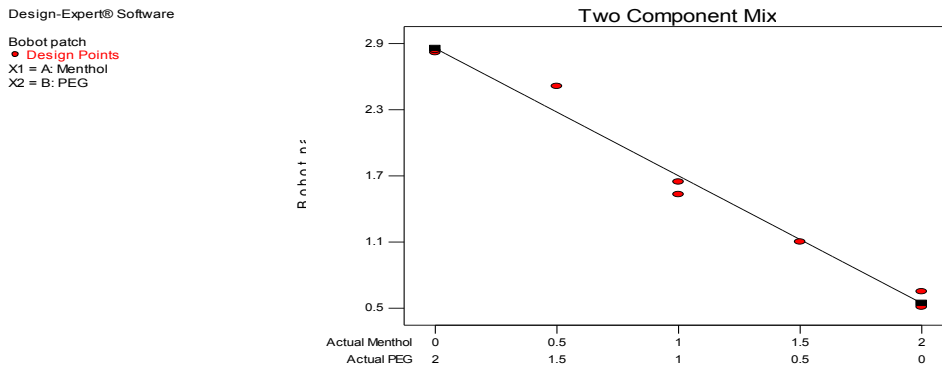
penambahan mentol dan PEG 400 terhadap %LOD matrik dapat digambarkan dengan persamaan sebagai berikut:

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

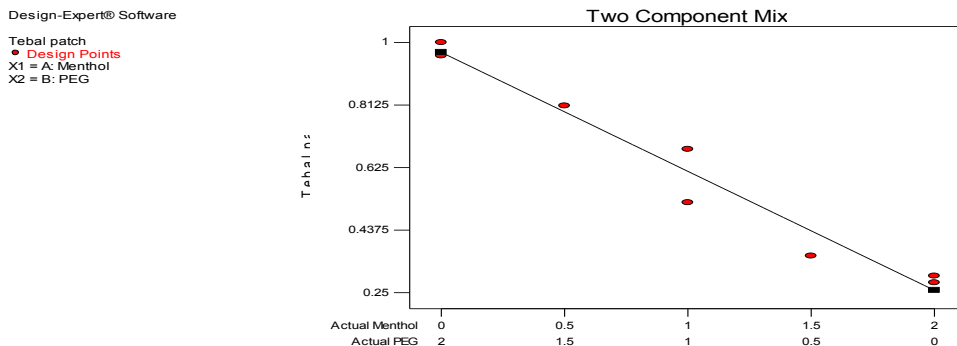
Keterangan :
 Y = LOD patch (%)
 A = proporsi komponen *menthol*
 B = proporsi komponen PEG 400

Dari persamaan matematik yang dihasilkan (persamaan 3), memperlihatkan bahwa semakin besar proporsi baik mentol maupun

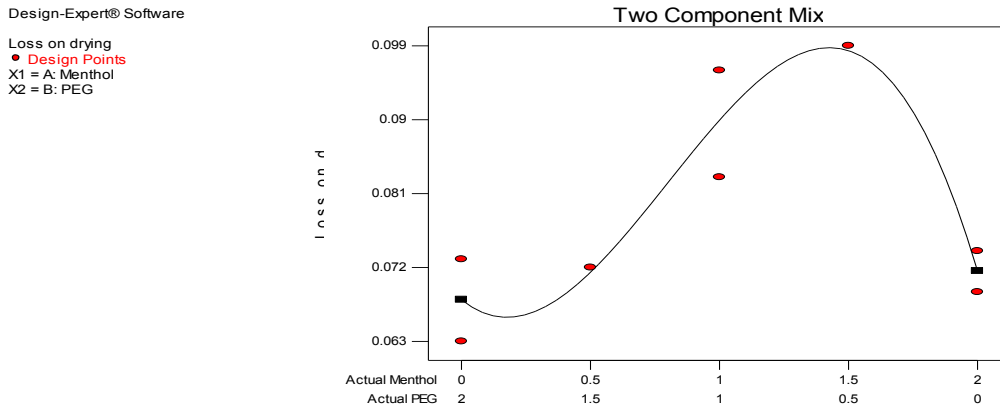
PEG 400 akan memberikan peningkatan terhadap %LOD matrik tersebut. Pada persamaan 3 memperlihatkan bahwa interaksi antar komponen mentol dengan PEG memberikan pengaruh yang lebih besar dibandingkan dengan faktor lainnya. Hal tersebut disebabkan oleh karena interaksi antara mentol dan PEG akan meningkatkan permeabilitas matrik sehingga selama proses pengeringan baik air dan komponen lain yang mudah menguap seperti mentol yang terkandung di dalam matrik akan lebih mudah menguap.



Gambar 1. Grafik hubungan antara proporsi *menthol* dan PEG terhadap bobot patch



Gambar 2. Grafik hubungan antara proporsi *menthol* dan PEG terhadap tebal patch



Gambar 3. Grafik hubungan antara proporsi *menthol* dan PEG terhadap %LOD *patch*

Folding endurance

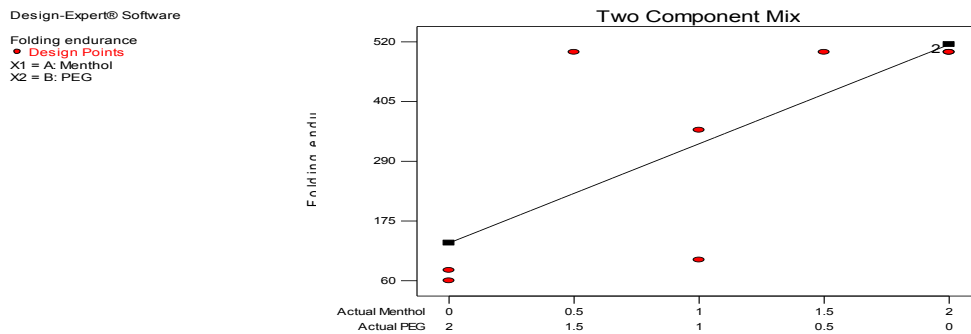
Hasil percobaan ketahanan lipatan *patch* dianalisis dengan menggunakan bantuan *software Design Expert ver.7* dan hasil uji disampaikan pada tabel 3. LOD *patch* yang dihasilkan dari kedelapan formula tersebut memiliki nilai berkisar antara 60 lipatan hingga lebih dari 500 lipatan. Hasil analisis *Anova* memperlihatkan perbedaan yang signifikan dari kedelapan formula tersebut dengan nilai probabilitas sebesar 0,0031 (<0,05). Dengan metode *Simplex Lattice Design (SLD)* pengaruh penambahan mentol dan PEG 400 terhadap *folding endurance* matrik dapat digambarkan dengan persamaan sebagai berikut:

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

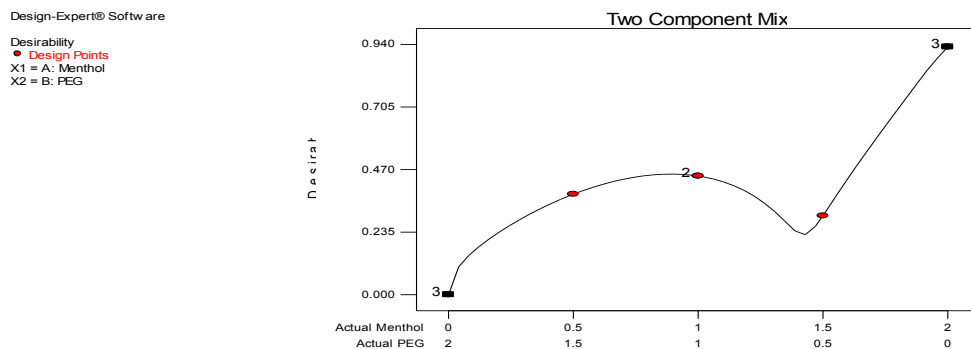
Keterangan:

- Y = ketahanan lipatan (jumlah lipatan)
- A = proporsi komponen *menthol*
- B = proporsi komponen PEG 400

Dari persamaan matematik yang dihasilkan (persamaan 4), memperlihatkan bahwa semakin besar proporsi baik mentol maupun PEG 400 akan memberikan peningkatan terhadap jumlah *folding endurance* matrik tersebut. Pada persamaan 4 memperlihatkan bahwa komponen mentol memberikan pengaruh yang lebih besar dibandingkan dengan PEG. Hal tersebut disebabkan mentol akan menurunkan kristalinitas polimer sehingga membuat matrik menjadi semakin elastis dan lentur (Sinko, 2006)



Gambar 4. Grafik hubungan antara proporsi *menthol* dan PEG terhadap ketahanan lipatan *patch*



Gambar 5. Grafik hubungan antara proporsi *menthol* dan PEG terhadap *desirability*

Optimasi Formula

Optimasi formula dilakukan dengan bantuan *software Design Expert ver.7*, Data dari masing-masing respon hasil observasi diolah dengan metode *Simplex Lattice Design*. Melalui metode tersebut dengan pendekatan optimasi secara numerik maka dihasilkan formula optimal sebanyak dua macam yakni formula dengan komposisi *menthol* dan PEG 400 (2:0) dengan nilai *desirability* 0,931 dan formula dengan komposisi *menthol* dan PEG 400 (0,892:1,108)

dengan nilai *desirability* 0,453. Diantara kedua formula tersebut dipilihlah formula dengan nilai *desirability* yang paling besar yakni mentol dan PEG 400 (2:0).

Verifikasi Formula Optimal

Hasil verifikasi formula optimal dapat dilihat pada tabel IV. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna *p-value* > 0,05 antara hasil percobaan terhadap hasil prediksi model persamaan matematik.

Tabel IV . Verifikasi formula optimal

Parameter	Data Hasil Percobaan (Rata-rata ± SD)	Prediksi	<i>p-value</i>
Bobot matrik (gr)	0,53±0,008	0,545	0,163
Tebal matrik (mm)	0,266±0,015	0,257	0,408
%LOD	0,066±0,004	0,071	0,163
<i>Folding endurance</i>	511±5,567	514	0,449

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

- Formulasi *patch* mukoadhesif yang mengandung ekstrak daun sirih dapat dibuat dengan menggunakan sistem matrik dengan tehnik *solven casting*.
- Pengaruh penambahan mentol sebagai *permeation enhancer* dan PEG 400 sebagai *plasticizer* dan interaksi dari kedua komponen tersebut memberikan pengaruh positif dalam meningkatkan sifat fisik *patch* seperti bobot, tebal, *loss on drying* dan *folding endurance*.
- Formula optimum *patch* mukoadhesif ekstrak daun sirih dihasilkan dari jumlah perbandingan mentol dan PEG 400 (2:0).

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pelepasan zat aktif yang terdapat dalam ekstrak daun sirih dari sediaan *patch* dan mempelajari lebih lanjut kinetika pelepasannya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada PNBPU Universitas Udayana yang telah membiayai penelitian ini sehingga dapat terlaksana dengan baik dan seluruh pihak terkait dimana penulis tidak dapat sebutkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2014, Menthol, diakses tanggal 3 Desember 2014, (http://www.chemicalbook.com/ProductMSDSDetailCB7390694_EN.htm).
- Chakraborty D dan Shah B., 2011, Antimicrobial,antioxidative and antihemolytic activity of piper betle leaf extracts. *Int.J.Pharm. Sci.* Vol.3.pp.192-9.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1986, *Sediaan Galenik*. Jakarta: Depkes RI. Hal.6-7.
- Gowda, D.V., Rajesh, N., Somashekara, C.N., and Siddaramaiah, 2012, Development and Evaluation of Aceclofenac Loaded Transdermal Film,

- Int.J.Pharm.Tech.*, 2(4), p.2224-2233.
- Inayanti, A., 2010, Uji Efek Analgesik dan Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Daun Sirih (*Piper Betle L*) Secara *In-vitro*, *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Inayat, B.P., Mallikarjuna, C.S., 2009, Chemical Penetration Enhancer for Transdermal Drug Delivery System, *Trop.J.Pharm.Res.*, 8(2), p.173-179.
- Lizelle, T., Minja, G., Jeanetta, P., Josias, H., 2011, Transdermal Drug Delivery Enhancement by Compound of Natural Origin, *Molecules*, p.10507-10540.
- Jinghua, Y., Peter, S., dan Stephen, H., 2001, Effect of Polyetilenglycol on Morphology Thermomechanical Properties and Water Vapor and Permeability Cellulose Acetate Film, *Pharm.Tech.*, p.62-73.
- Moeljanto, R.D., dan Mulyono., 2003, *Khasiat & Manfaat Daun Sirih*, Jakarta: Agro Media Pustaka.
- Parivesh, S., Sumeet, D., and Abhishek, D., 2010, Design, Evaluation, Parameters and Marketed Products of transdermal patches: A Review, *J. Pharm. Res.*, 3(2), p. 235-240.
- 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.*, 10(2), p. 437-442.
- Setyawan, E.I., 2013, Pengaruh Kombinasi HPMC dan MC Terhadap Karakter Fisik dan Pelepasan Ketoprofen dari Matrik Patch Transdermal, *Tesis*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi kelima, Surabaya : Airlangga University Press, p. 88.
- Singla, V., Saini, S., Singh, G., Rana, A.C., Joshi B., 2011, Penetration Enhancer: A Novel Strategy for Enhancing Transdermal Drug Delivery, *Int.Res.J.Pharm.*, 2(12), p.32-36.
- Sinko, P.J., 2006, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 6th ed.*, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, p.223.
- William A., 2003, *Transdermal and Topical Drug Delivery from Theory to Clinical Practice*, Pharmaceutical Press, London, p.37-84