

## OPTIMASI KARBOPOL DAN HPMC DALAM FORMULASI GEL ANTIJERAWAT NANOPARTIKEL EKSTRAK DAUN SIRIH (*Piper betle* Linn)

Submitted : 17 September 2019

Edited : 20 Desember 2019

Accepted : 30 Desember 2019

Dwi Saryanti<sup>1</sup>, Dian Nugraheni<sup>2</sup>, Nisa Sindi Astuti<sup>3</sup>, Natasya Intania Pertiwi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Teknologi Farmasi, Program Studi DIII Farmasi, STIKES Nasional

<sup>2</sup>Departemen Farmasi Komunitas, Program Studi DIII Farmasi, STIKES Nasional

<sup>3</sup>Departemen Mikrobiologi, Program Studi DIII Farmasi, STIKES Nasional

Email : dwisary\_dws@yahoo.com

### ABSTRACT

*Gel is a semisolid preparation that is clear, translucent containing active ingredients, can provide a cool effect on the skin and good spread of the skin. The use of gelling agent in gel formulations greatly affects the physical properties of the resulting gel preparations. HPMC is a gel forming material that is neutral and can form a clear gel and can maintain the viscosity of the resulting gel, while carbopol are easily dispersed in water and produce preparations with sufficient viscosity. The research conducted aims to determine the comparison of carbopol and HPMC in the optimal gel formula of betel leaf extract nanoparticles with Simplex Lattice Design method. The response used was pH, viscosity, spreadability, adhesion and antibacterial activity against Staphylococcus aureus. The results obtained by carbopol concentration of 80.9% and HPMC 19.1% was the optimal gel formula of betel leaf extract nanoparticle. Based on the verification, an insignificant difference was obtained between the predictions of the software and the results of the tests performed. This shows that the method used was valid or can be trusted.*

**Keywords :** nanoparticles, optimization, antibacterial

### PENDAHULUAN

Jerawat merupakan kondisi gangguan pilosebacea yang banyak dialami remaja dan selalu terjadi peningkatan penderita setiap tahun<sup>(1)</sup>. Jerawat seringkali menimbulkan rasa nyeri yang disebabkan karena adanya peradangan karena pori-pori pada wajah tertutup debu dan minyak<sup>(2)</sup>. Bakteri yang dapat memicu terjadinya peradangan pada jerawat adalah *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus*<sup>(3)</sup>.

Penggunaan bahan alam semakin meningkat karena mudah diperoleh dan dinilai mempunyai keamanan yang lebih

tinggi daripada obat sintesis<sup>(4)</sup>. Salah satu bahan alam yang mempunyai aktivitas antibakteri adalah daun sirih (*Piper betle* Linn). Ekstrak etanol daun sirih mempunyai aktivitas terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* pada konsentrasi 2,5%<sup>(5)</sup>. Penggunaan dosis yang cukup besar ketika diformulasikan dalam sediaan akan menghasilkan warna sediaan yang kurang menarik.

Nanopartikel adalah bahan dengan ukuran pada skala nanometer. Nanopartikel banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat karena mempunyai keuntungan dapat mencegah hidrasi kulit, meningkatkan efek absorpsi,

meningkatkan penetrasi zat aktif dan dapat digunakan untuk sistem lepas terkendali<sup>(6)</sup>.

Gel adalah sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya yang mengandung bahan aktif, dapat memberikan efek dingin di kulit serta daya penyebaran di kulit yang baik sehingga dapat memberikan absorpsi yang lebih baik (gel niosom). Sediaan gel mempunyai beberapa kelebihan yaitu mudah dicuci dengan air dan tidak mengandung minyak<sup>(7)</sup>.

Penggunaan *gelling agent* dalam formulasi gel merupakan faktor yang sangat mempengaruhi terhadap sifat fisika gel yang dihasilkan. *Gelling agent* yang digunakan adalah kombinasi Hidroxy propyl methyl cellulose (HPMC) dan karbopol yang merupakan basis hidrogel. HPMC merupakan *gelling agent* yang bersifat netral dan dapat membentuk gel yang jernih serta dapat mempertahankan viskositas gel yang dihasilkan, sedangkan karbopol mudah terdispersi dalam air dan menghasilkan sediaan dengan viskositas yang cukup<sup>(8)</sup>. Penggunaan basis hidrogel dalam sediaan antijerawat sangat cocok untuk kulit dengan fungsi kelenjar sebaceous yang berlebih<sup>(9)</sup>.

Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan maka dilakukan penelitian optimasi penggunaan karbopol dan HPMC dalam formula gel nanopartikel ekstrak daun sirih.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Ayakan No 40, Rotary evaporator (IKA Basic 10), Alat gelas (Iwaki Pyrex),

mortir dan stamper, magnetic stirrer, viscometer RION VT 04, sentrifuge, lemari es, blue tip, cawan petri, inkubator

### Bahan

Daun sirih yang diambil dari kelurahan Giritirto, Wonogiri, etanol 70%, etanol p.a, natrium alginat, CaCl<sub>2</sub>, karbopol, HPMC, gliserin, metilparaben, Na metabisulfit, akuades, media Nutrien Agar, bakteri *Staphylococcus aureus*.

### Pembuatan Ekstrak Daun Sirih

Serbuk kering daun sirih sebanyak 500 gram dimaserasi dengan menggunakan 2,5 L etanol 70% (3x24 jam). Filtrat yang diperoleh ditampung dan ampas dimaserasi lagi dengan 1,25 L etanol 70% (1x24 jam). Filtrat ditampung dan ampas dimaserasi lagi dengan 1,25 L etanol 70%. Hasil maserasi disaring dan dipisahkan dengan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak kental.

### Pembuatan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Sirih

Ekstrak daun sirih sebanyak 1 gram dilarutkan dalam 3,5 mL etanol p.a dan ditambahkan 1,5 mL akuades. Ke dalam campuran ditambahkan larutan Na alginat 0,1% sebanyak 10 mL dan CaCl<sub>2</sub> 0,02% sebanyak 35 mL sedikit demi sedikit sambil diaduk dengan *magnetic stirrer*. Pengadukan dilanjutkan selama kurang lebih 2 jam sampai terbentuk koloid nanopartikel ekstrak daun sirih. Koloid yang terbentuk disentrifugasi dan diambil padatan terlarutnya kemudian dicuci dengan akuades dan dikeringkan dalam *freezer* selama kurang lebih 2 hari. Padatan disimpan dalam lemari pendingin sampai menjadi serbuk kering<sup>(10;11)</sup>.

**Optimasi Formula Gel Nanopartikel Ekstrak Daun Sirih****Tabel 1.** Formula gel nanopartikel ekstrak etanol daun sirih

Bahan	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Run 7	Run 8
Nanopartikel ekstrak	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Karbopol	2	1,5	0,5	0	0	1	2	1
HPMC	0	0,5	1,5	2	2	1	0	1
TEA	1	1	1	1	1	1	1	1
Gliserin	10	10	10	10	10	10	10	10
Na metabisulfit	1	1	1	1	1	1	1	1
Metil paraben	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Akuades ad	100	100	100	100	100	100	100	100

Pembuatan gel dengan mengembangkan basis gel yaitu karbopol atau HPMC dengan akuades panas (Campuran A). Na metabisulfit dan metil paraben dilarutkan dalam sebagian gliserin. Nanopartikel ekstrak daun sirih dilarutkan dalam akuades kemudian ditambahkan TEA dan sisa gliserin dan diaduk sampai homogen (Campuran B). Campuran B dimasukkan dalam campuran A dan ditambahkan akuades sambil diaduk sampai membentuk massa gel yang homogen.

Optimasi formula gel dengan menggunakan metode *Simplex Lattice Design*. Variabel yang dioptimasi adalah karbopol dan HPMC dengan parameter yang digunakan adalah pH, viskositas, daya sebar, daya lekat dan daya hambat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Formula optimal dinyatakan dengan nilai desirability dengan rentang 0-1.

**Verifikasi Formula Optimal Gel**

Verifikasi dilakukan untuk membandingkan antara prediksi dari software dengan hasil pengujian terhadap formulasi yang dilakukan. Verifikasi dilakukan dengan membuat formula sebanyak 3 kali replikasi dan dilakukan pengujian terhadap sifat fisik sediaan gel yang meliputi uji pH, viskositas, daya

sebar, daya lekat dan daya hambat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

**Uji pH**

Uji pH dilakukan dengan mengoleskan sediaan pada kertas pH indikator universal.

**Uji viskositas**

Uji viskositas dengan menggunakan viskometer Rion VT 04F dengan cara mencelupkan spindle ke dalam sediaan gel kemudian dibaca viskositasnya sesuai dengan rotor yang digunakan.

**Uji daya sebar**

Gel sebanyak 0,5 gram diletakkan di tengah kaca yang telah dialasi kertas milimeter blok dan ditutup dengan kaca lain yang telah ditimbang dan dидiamkan selama 1 menit. Diameter penyebarannya dicatat dan pengujian dilakukan 3 kali. Penambahan beban dilakukan dengan beban 50, 100 dan 150 gram.

**Uji daya lekat**

Gel sebanyak 0,5 gram diletakkan pada objek glass dan ditutup dengan objek glass yang lain kemudian diberikan beban 500 gram selama 5 menit. Beban seberat 80 gram dilepaskan dan dicatat waktu terlepasnya kedua objek glass. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali.

**Uji daya hambat**

Uji daya hambat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dilakukan dengan metode sumuran. Kultur bakteri dengan metode *pour plate* dengan memipet 500µL suspensi bakteri kemudian dimasukkan ke dalam cawan petri yang sudah diberikan media Nutrien Agar yang sudah dicairkan. Gel sebanyak 0,5 gram dimasukkan ke dalam media padat dibuat lubang sumuran sebesar 7 mm dan diinkubasi pada suhu 37° C selama 24 jam. Diukur diameter zona hambat yang terbentuk.

**Analisis Data**

Formula optimal ditentukan dengan menggunakan metode *simplex lattice design* menggunakan *software design expert* versi 10 (*trial*). Verifikasi formula optimal gel untuk membandingkan hasil prediksi metode optimasi dengan hasil pengujian yang dilakukan diuji dengan *one sample t-test*.

**HASIL DAN PEMBAHASAN  
Ekstraksi Daun Sirih**

Ekstraksi daun sirih dengan metode maserasi dan pelarut etanol 70%. Maserasi merupakan metode yang sederhana dan mudah untuk dilakukan. Rendemen ekstrak yang diperoleh sebesar 13,66%. Hasil ini lebih kecil dibandingkan penelitian Mufrod dkk<sup>(12)</sup> yaitu sebanyak 16,03% dengan menggunakan metode infundasi menggunakan pelarut air.

**Tabel 2.** Hasil uji sifat fisik gel

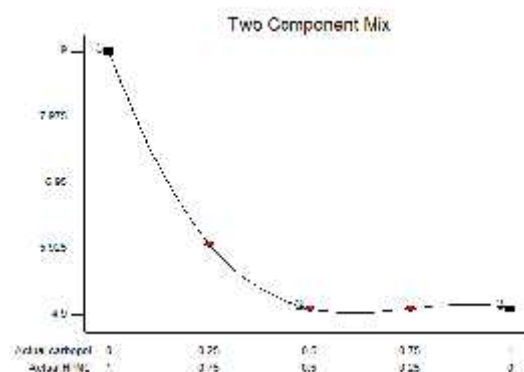
Parameter	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Run 7	Run 8
pH	5	5	6	9	9	5	5	5
Daya sebar (gcm/setik)	11,61	10,24	12,49	19,83	22,81	11,31	12,49	11,80
Daya lekat (detik)	4,01	2,43	1,06	0,43	0,92	17,13	4,08	12,94
Viskositas (dPas)	250	300	300	15	15	400	250	400
Daya hambat antibakteri (mm)	10,3	10,6	7,9	7,4	6,9	12,2	9,8	11,3

**Optimasi Formula Gel**

Hasil pengujian sifat fisik gel dapat dilihat pada tabel 2.

**Uji pH**

Gel yang diperoleh diuji pH untul mengetahui kesesuaian pH sediaan dengan pH kulit yaitu 4,5 – 6,5<sup>(2)</sup>. Gel yang terlalu asam atau terlalu basa dapat menimbulkan iritasi pada kulit ketika dioleskan. Kurva yang diperoleh dari metode Simplex Lattice Design adalah seperti pada gambar 1.

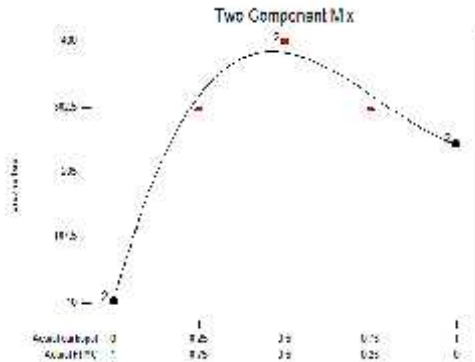


**Gambar 1.** Kurva hasil uji pH gel

Berdasarkan gambar 1 dapat terlihat bahwa kurva yang terbentuk adalah semakin rendah penggunaan karbopol maka pH sediaan semakin besar. Hal ini disebabkan karena karbopol mempunyai sifat asam sehingga karbopol dikombinasikan dengan HPMC sehingga pH yang dibutuhkan untuk pembentukan gel tidak terlalu asam<sup>(13)</sup>.

**Uji viskositas**

Uji viskositas bertujuan untuk mengetahui kekentalan dari sediaan yang berkaitan dengan kemudahan ketika dioleskan di kulit. Kurva hasil pengujian viskositas dapat dilihat pada gambar 2.

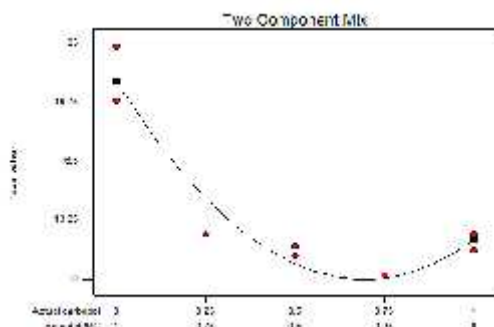


**Gambar 2.** Kurva hasil uji viskositas gel

Berdasarkan gambar 2 dapat terlihat bahwa penggunaan karbopol yang semakin tinggi akan meningkatkan viskositas dan peningkatan HPMC akan menurunkan viskositas. HPMC dapat membentuk basis gel dengan cara mengabsorpsi pelarut sehingga cairan tertahan dan meningkatkan tahanan cairan dengan membentuk massa cairan yang kompak. Semakin tinggi konsentrasi HPMC yang terlarut maka semakin banyak juga cairan yang tertahan dan diikat oleh agen pembentuk gel<sup>(8)</sup>.

**Uji daya sebar**

Pengujian daya sebar untuk mengetahui kemampuan penyebaran gel pada kulit sehingga dapat menimbulkan efek terapi yang diinginkan. Kurva hasil uji daya sebar dapat dilihat pada gambar 3.

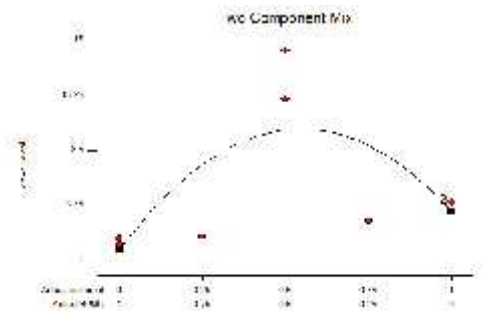


**Gambar 3.** Kurva hasil uji daya sebar gel

Dari gambar 3 dapat dijelaskan bahwa penggunaan karbopol yang semakin tinggi dapat menurunkan daya sebar dan peningkatan konsentrasi HPMC dapat meningkatkan daya sebar sediaan gel. Daya sebar sediaan dipengaruhi oleh viskositas sediaan dimana viskositas gel berbanding terbalik dengan daya sebar yang dihasilkan. Semakin tinggi konsentrasi gelling agent yang digunakan maka akan meningkatnya tahanan gel untuk mengalir dan menyebar<sup>(9)</sup>.

**Uji daya lekat**

Pengujian daya lekat untuk mengetahui kemampuan gel untuk melekat pada kulit sehingga dapat memberikan efek terapi. Kurva hasil uji daya lekat dapat dilihat pada gambar 4.

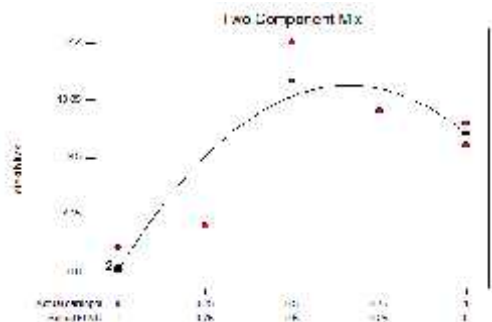


**Gambar 4.** Gambar kurva hasil uji daya lekat gel

Berdasarkan gambar 4 dapat dilihat bahwa peningkatan konsentrasi karbopol akan meningkatkan daya lekat dan peningkatan konsentrasi HPMC akan menurunkan daya lekat sediaan gel. Daya lekat sediaan gel berbanding lurus dengan viskositas sediaan gel.

**Uji daya hambat**

Pengujian aktivitas terhadap bakteri Staphylococcus aureus dilakukan dengan pengukuran zona hambat sediaan gel dengan metode sumuran. Kurva hasil uji daya hambat disajikan dalam gambar 5.



**Gambar 5.** Kurva hasil uji daya hambat sediaan gel

Berdasarkan gambar 5 dapat dilihat bahwa peningkatan konsentrasi karbopol akan meningkatkan daya hambat sediaan gel. Kombinasi penggunaan karbopol dan HPMC dapat meningkatkan daya hambat sediaan gel terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

**Penentuan Formula Optimal Gel**

Penentuan formula optimal pada penleitian dengan menggunakan pendekatan numerik. Sifat fisik yang meliputi pH, viskositas, daya sebar dan daya lekat digunakan sebagai respon. Parameter yang digunakan adalah pH dalam rentang 4-8, viskositas dalam rentang 100-300 dPas, daya sebar dalam rentang 10,239 – 20 g cm/detik, daya lekat

dalam rentang 1-17 detik dan daya hambat diinginkan maksimal. Kurva untuk penentuan formula optimal dapat dilihat pada gambar 6.



**Gambar 6.** Kurva formula optimal sediaan gel

Perbandingan karbopol dan HPMC sebagai gelling agent dalam formula gel adalah 80,9% dan 19,1% dengan nilai desirability 0,770. Solusi dan prediksi formula optimal gel nanopartikel ekstrak daun sirih yang diperoleh dari metode *Simplex lattice design* disajikan pada tabel 3.

Prediksi respon yang diperoleh dari software dibandingkan dengan respon yang diperoleh dari pengujian. Hasil verifikasi formula optimal dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 3.** Solusi dan Prediksi Formula Optimal Gel Nanopartikel Ekstrak Daun Sirih

No.	Karbopol	HPMC	pH	Viskositas	Daya Sebar	Daya Lekat	Aktivitas Daya hambat	Desirability
1	0,809	0,191	5,04	300	10,34	7,98	10,98	0,770
2	0,221	0,779	6,22	300	15,07	6,65	9,29	0,451

**Tabel 4.** Hasil verifikasi formula optimal gel nanopartikel ekstrak daun sirih

Parameter	Prediksi	Actual	P value	Keterangan
pH	5,04	5,0 ± 0,00	0,983	Tidak berbeda signifikan
Viskositas (dPas)	300	150,0 ± 0,00	0,111	Tidak berbeda signifikan
Daya sebar (gcm/detik)	10,34	11,50 ± 0,38	0,751	Tidak berbeda signifikan
Daya lekat (detik)	7,98	2,49 ± 0,47	0,033	Berbeda signifikan
Aktivitas antibakteri (mm)	10,98	11,55 ± 0,85	0,844	Tidak berbeda signifikan

Berdasar verifikasi yang dilakukan terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara prediksi dari software dengan hasil perlakuan yang dilakukan. Hal ini menunjukkan bahwa metode *Simplex Lattice Design* dapat digunakan untuk memprediksi sifat fisik dari sediaan<sup>(14)</sup>. Sifat fisik sediaan gel dalam penelitian ini adalah pH, viskositas, daya sebar dan aktivitas antibakteri. Perbedaan yang tidak signifikan ini juga menunjukkan bahwa metode tersebut valid atau dapat dipercaya<sup>(15)</sup>.

### SIMPULAN

Penggunaan karbopol dan HPMC yang optimal pada formulasi gel nanopartikel ekstrak daun sirih diperoleh pada konsentrasi 80,9 % dan 19,1%.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada DRPM Kementerian Riset dan Teknologi DIKTI yang telah membiayai penelitian ini.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Nursetiani, A., dan Herdiana, Y., 2018, Potensi Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum* L.) Sebagai Alternatif Pengobatan Herbal: Review Jurnal, *Farmaka Suplemen*, Volume 16, No 2, 475-484.
2. Pratama, A.N.W, Pradipta, M.H, dan Machlaurin, A, 2017, Survei Pengetahuan dan Pilihan Pengobatan Jerawat di Kalangan Mahasiswa Kesehatan Universitas Jember, *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, Volume 5, No 2.
3. Kindangen, O.C., Yamlean, P.V.Y, Wewengkang, D.S, 2018, Formulasi Gel Antijerawat Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum Basilicum* L.) Dan Uji Aktivitasnya Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* Secara *In Vitro*, *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT*, Volume 7, Nomor 3.
4. Wasitaatmadja, S. M. 2007. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Universitas Indonesia. Jakarta.
5. Putri, Z.F., 2010. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) Terhadap *Propionibacterium acne* Dan *Staphylococcus aureus* Multiresisten, *Skripsi (S1)*, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
6. Risma, E., Kusumaningrum, S., Bunga, O., Nizar dan Marhamah, 2014, Pengujian Aktivitas Antiacne Nanopartikel Kitosan Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana*), *Media Litbangkes*, Volume 24, No 1, 19-27.
7. Anggraini, D., Rahmawati, N., Hafisah, S., 2013. Formulasi gel antijerawat dari ekstrak etil asetat gambir. *Penelit. Farm. Indones.* 1, 62–66.
8. Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quinn, M.E., 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Exipients*, 6th ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London,UK.
9. Arikumalasari, J., Dewantara, I., Wijayanti, N., 2013. Optimasi HPMC Sebagai Gelling Agent Dalam Formula Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.). *J. Farm. Udayana* 145–152.
10. Khakim, A.N., dan Atun, S., 2017, Pembuatan Nanopartikel Ekstrak Kunci Pepet (*Kaempferia rotunda*) Dengan Alginat Pada Berbagai Variasi Konsentrasi Ion Kalsium, *Jurnal Kimia Dasar*, Vol 6, No 1
11. Putri, G.M., dan Atun, S., 2017, Pembuatan dan Karakteristik Nanopartikel Ekstrak Etanol Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Alginat, *Jurnal Kimia Dasar*, Vol 5, No 1

12. Mufrod, Suwaldi, Wahyuono, S., 2016, Patch Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* Linn): Pengaruh Penambahan *Release Enhancer Substances* Terhadap Sifat Fisikokimia dan Aktivitas Antibakteri, *Majalah Farmaseutik*, Vol 12, No 2
13. Dewi, C.C., Saptarini, N.M., 2016, *Review Artikel: Hidroksi Propil Metil Selulosa Dan Karbomer Serta Sifat Fisikokimianya Sebagai Gelling Agent*, *Farmaka*, Volume 14, Nomor 3.
14. Elcistia, R. dan Zulkarnain, A.K. 2018. Optimasi Formula Sediaan Krim o/w Kombinasi Oksibenzon Titanium Dioksida Serta Uji Aktivitas Tabir Suryanya Secara In Vivo. *Majalah Farmaseutik*. Vol 14. No 2. 63-78
15. Senja, R.Y., Nugoho, A.K, Setyowati, E.P, 2016, Optimasi formula gel ekstrak kubis ungu (*Brassica oleracea L. var. capitata f. rubra*) menggunakan *simplex lattice design* dan pengujian aktivitas antioksidan secara *in vitro*, *Pharmaciana*, Volume 6, Nomor 2, 171-180