

**PENGARUH PEMAKAIAN PEG 400 DAN MENTOL DALAM
PATCH MUKOADHESIF EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH
(*Piper betle* L.)
TERHADAP TRANSPOR SENYAWA POLIFENOL**

**EFFECT OF PEG 400 AND MENTHOL TO THE POLYPHENOL
COMPOUND TRANSPORT OF BETLE LEAF (*Piper betle* L.)
EXTRACT FROM MUCOADHESIVE PATCH**

Setyawan, E.I., P. O. Samirana, I G. A. Indayani

Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana
Email: indrasetyawan@ymail.com

ABSTRAK

Patch bukal merupakan sediaan obat dengan sistem penghantaran transmukosa. Kemampuan absorpsi zat aktif sediaan *Patch* bukal dapat dimodifikasi dengan penambahan suatu *plasticizers* dan *permeation enhancer*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemakaian PEG 400 dan mentol terhadap transpor serta mengetahui proporsi PEG 400 dan mentol yang dapat memberikan transpor optimum senyawa polifenol ekstrak daun sirih (*Piper bitle* L.) dari *patch* bukal secara *in vitro*. Metode yang digunakan untuk menentukan perbandingan jumlah PEG 400 dan mentol adalah dengan metode *Simplex Lattice Design (SLD)*. Uji transpor senyawa polifenol dari *patch* dilakukan selama 23 jam dengan menggunakan sel difusi *Franz* dengan membran *Whatmann No. 1*. Jumlah senyawa yang tertranspor ditetapkan kadarnya dengan instrumen Spektrofotometer-UV. Verifikasi formula optimum dilakukan sebanyak 3 kali dengan *Single Simple Test*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan PEG 400 dan mentol dapat meningkatkan jumlah polifenol yang tertranspor. Hubungan pengaruh PEG 400 dan mentol dapat digambarkan melalui persamaan *special cubic*, $y = 3,26071 (A) + 4,31372 (B) + 2,80876 (A)(B) + 0,64912 (A)(B)(A-B)$. Verifikasi formula optimum menghasilkan *p-value* 0,503(>0,05). Permodelan transpor polifenol melalui membran dapat digambarkan dengan model 4 kompartemen dan menghasilkan kecepatan masing-masing L(2,1) sebesar 0,013 mgEAG/cm²/jam, L(3,2) sebesar 0,050 mgEAG/cm²/jam, L(4,1) sebesar 0,089 mgEAG/cm²/jam, dan L(3,4) sebesar 0,027 mgEAG/cm²/jam.

Kata kunci: *Piper betle*, mentol, *Patch* bukal, PEG 400, polifenol.

ABSTRACT

Buccal patch is one of the transmucosal delivery system. The ability of drug absorption could modify by using plasticizer and permeation enhancer. This research is aim to find the effect of PEG 400 and Menthol to polyphenol transport and to find the proportion of each substance that could give the optimum polyphenol transport. The comparison of PEG 400 and Menthol is determined by using Simplex Lattice Design (SLD) Method. Transport test was performed by Franz Diffusion Cell with Membrane Whatman No.1 for 23 hours. The number of compounds that are transported set by using Spectrophotometer-UV. Optimization of the formula is performed by SLD and the verification of its performed by Single Simple Test. The result show that by using PEG 400 and Menthol could increasing the transport of Polyphenol compound. The relation of its could be conceived by special cubic equation, $y = 3.26071 (A) + 4.31372 (B) + 2.80876 (A)(B) + 0.64912 (A)(B) (A-B)$. The verification of formula optimum have p -value $0.511 (>0.05)$. Modeling of the polyphenol transport through the membrane could be conceived by 4-Compartment model and the speed of transport are $L(2.1)=0.013 \text{ mgGAE/cm}^2/\text{h}$, $L(3.2)=0.050 \text{ mgGAE/cm}^2/\text{h}$, $L(4.1)=0.089 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, and $L(3.4)=0.027 \text{ mgGAE/cm}^2/\text{h}$.

Keywords: *Piper betle, Menthol, Buccal patch, PEG 400, Polyphenol.*

PENDAHULUAN

Patch bukal merupakan sediaan obat dengan sistem penghantaran transmukosa. Kelebihan *patch* bukal dibandingkan bentuk sediaan obat lain adalah tidak melalui tahap *first pass metabolism*, penggunaannya dapat dihentikan hanya dengan melepaskan sediaan dari tempat permukaan mukosa, penghantaran obat dapat dikontrol lebih lama, serta kemampuan absorpsi zat aktif dapat dimodifikasi dengan penambahan suatu *plasticizers* dan *permeation enhancer* (Pathan and Setti, 2009). Ditinjau dari cara pembuatannya terdapat dua jenis *patch* yaitu, *membrane controlled* dan *matrix controlled*. Sistem matriks memiliki beberapa keuntungan, yaitu memiliki bentuk yang lebih kecil dan lebih tipis, serta dapat mengurangi resiko overdosis dibandingkan *patch* dengan sistem *membrane* (Margetts and Sawyer, 2007).

Sediaan *patch* dapat bekerja secara efektif jika zat aktifnya dapat berpenetrasi ke bagian bawah mukosa, sehingga diperlukan *plasticizer* dan *permeation enhancer* untuk memperbaiki bioavailabilitas obat yang sulit menembus lapisan

mukosa bukal. PEG 400 dapat digunakan sebagai *plasticizer* karena mampu meningkatkan pelepasan obat dengan mengubah permeabilitas membran menjadi lebih hidrofilik (Jinghua *et al.*, 2001). Mentol dapat digunakan sebagai *permeation enhancer* dikarenakan mentol mampu meningkatkan solubilitas dari bahan obat serta mampu meningkatkan difusi obat dengan mengganggu urutan konformasi lipid *intercellular* pada lapisan bilayer mukosa (Wu *et al.*, 2012). Hasil penelitian Jia *et al.* (2007) menunjukkan, penggunaan senyawa terpen seperti mentol mampu menghantarkan senyawa polifenol seperti katekin dengan *fluks* sebesar 216,24 nmol/cm²/jam, sehingga penggunaan PEG 400 sebagai *plasticizer* dan mentol sebagai *permeation enhancer* dalam *patch* bukal dapat meningkatkan transpor obat ke dalam mukosa bukal.

Patch bukal dapat diaplikasikan untuk mengatasi salah satu masalah kesehatan di dalam mulut yaitu, gingivitis. Senyawa polifenol pada ekstrak *P. betle* dapat berfungsi sebagai antibakteri dan antiinflamasi yang merupakan penyebab dari penyakit gingivitis akut (ANUG) dengan *symptoms lymphadenopathy* atau demam, sehingga sediaan *patch* bukal ekstrak etanol daun sirih dimanfaatkan untuk tujuan sistemik (Subashkumar *et al.*, 2013; Palaska *et al.*, 2013). Berdasarkan hal tersebut penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan kombinasi PEG 400 sebagai *plasticizer* dengan mentol sebagai *permeation enhancer* terhadap transpor polifenol dari matriks sediaan *patch* ekstrak etanol *P. betle*.

METODE PENELITIAN

Bahan-bahan tambahan yang digunakan dalam formula *patch* berderajat teknis dan pereaksi yang digunakan berderajat pro-analisis.

Pembuatan Ekstrak *P. betle*

Ekstraksi *P. betle* dilakukan dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% selama 24 jam. Filtrat kemudian diuapkan dengan bantuan *rotary evaporator* berkecepatan 60 rpm pada suhu 50°C - 60°C.

Uji Kandungan Polifenol

Uji kandungan polifenol dilakukan dengan menambahkan 5 tetes NaCl 10% ke dalam ekstrak, kemudian larutan dibagi menjadi 2 bagian ke dalam tabung reaksi yang berbeda. Tabung reaksi pertama ditambahkan 3 tetes FeCl₃ 1%, kemudian didiamkan selama beberapa saat. Terjadinya perubahan warna menjadi warna hijau kehitaman, menandakan adanya senyawa fenolik dan tanin yang terkandung dalam sampel tersebut.

Penetapan Kadar Total Polifenol

Penetapan kadar polifenol dalam ekstrak dilakukan dengan menggunakan senyawa pembanding asam galat dan pereaksi *Folin-Ciocalteu*. Kadar ditetapkan dengan menggunakan metode Spektrofotometri *UV-Vis*. Absorbansi maksimum senyawa polifenol ditentukan pada panjang gelombang 742 nm, dengan *operating time* 20 menit. Kurva baku ditentukan dengan mereaksikan larutan asam galat konsentrasi 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 dan 40 µg/mL dengan reagen *Folin-Ciocalteu* (1:10) dan digojog dan didiamkan selama 3 menit. Masing-masing larutan ditambahkan 1 mL larutan Na₂CO₃ 7,5%. Didiamkan selama *operating time* pada suhu kamar. Absorbansi diukur pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kalibrasi hubungan antara konsentrasi asam galat dengan absorbansi. Ekstrak etanol *P. betle* diambil sebanyak 10,0 mg dan dilarutkan dengan etanol hingga volume 10,0 mL. Larutan ekstrak yang diperoleh dilakukan pipetasi 250 µL diperlakukan sama dengan cara penentuan kurva kalibrasi. Data yang diperoleh dari hasil pengukuran adalah berupa absorbansi, yang kemudian kadar senyawa fenolik dalam sampel dihitung dengan bantuan persamaan yang diperoleh dari pembuatan kurva baku dengan standar asam galat yang telah dilakukan sebelumnya.

Formulasi Matriks *Patch*

Pembuatan matriks *patch* dilakukan dengan sistem matriks. Masing-masing *Run* dibuat dengan volume 17 mL (Tabel I).

Tabel I. Formula matriks *patch*

<i>Run</i>	Ekstrak Etanol Daun Sirih (mL)	HPMC 3% b/v (mL)	Menthol 1% (mL)	PEG 400 (mL)
1	5,0*	10,0	0,0	2,0
2	5,0*	10,0	0,0	2,0
3	5,0*	10,0	1,0	1,0
4	5,0*	10,0	1,5	0,5
5	5,0*	10,0	1,0	1,0
6	5,0*	10,0	0,5	1,5
7	5,0*	10,0	2,0	0,0
8	5,0*	10,0	2,0	0,0

*Dosis diambil dari penelitian yang dilakukan sebelumnya (Setyawan dkk., 2014)

Uji Transpor Senyawa Polifenol dari Matriks *Patch* Bukal

Uji transpor *patch* dilakukan secara *in-vitro* dilakukan dengan alat *Franz Difusion Cell*. Kertas *Whatman No. 1* yang telah direndam di dalam larutan dapar fosfat salin (PBS) diletakkan di antara kompartemen donor dan reseptor. Kompartemen reseptor diisi larutan PBS 0,1 M pH 7,4 sebesar 50,0 mL. *Patch* diletakkan diantara kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Pada kompartemen reseptor dilakukan pengadukan menggunakan *magnetic bar* dengan kecepatan 60 rpm dan dipertahankan pada suhu 31°C.

Pengamatan dilakukan selama 23 jam, dengan pengambilan sampel masing-masing 1,0 mL pada menit ke-15, 30, 45 dan dilanjutkan pada 7 jam pertama dan 3 jam terakhir. Setiap pengambilan sampel, kekurangan volume reseptor diganti dengan larutan PBS pH 7,4 yang baru sebanyak sampel yang diambil dengan suhu yang sama. Prosedur yang dilakukan untuk menetapkan kadar polifenol yang tertransport sama seperti yang dilakukan pada prosedur penetapan kadar fenolik total dalam ekstrak.

Optimasi Jumlah PEG 400 dan Mentol

Penentuan jumlah PEG 400 dan mentol yang optimal dilakukan dengan melihat hasil uji transport senyawa polifenol matriks *patch* bukal pada masing-masing formula dimana dalam uji transpor senyawa polifenol matriks *patch* bukal tersebut ditentukan formula yang menghasilkan jumlah kumulatif senyawa fenolik

yang terlepas paling besar. Metode yang digunakan adalah *Simplex Lattice Design*. Data yang diperoleh berupa nilai prediksi jumlah kumulatif senyawa polifenol yang tertransportasi paling besar.

Verifikasi Hasil

Verifikasi dilakukan dengan membandingkan jumlah rata-rata senyawa polifenol yang tertransportasi pada percobaan hasil optimasi dengan hasil prediksi oleh model. Proses verifikasi tersebut dilakukan dengan menggunakan uji *T-test* (*single simple test*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil ekstraksi dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% ekstrak kental yang diperoleh sebanyak 32,61 gram dari 300 gram serbuk simplisia. Rendemen yang diperoleh sebesar 10,69%. Etanol 96% digunakan sebagai pelarut karena memiliki resiko toksisitas rendah, sehingga dapat digunakan sebagai pelarut ekstrak pada sediaan *patch* bukal (*International Conference on Harmonisation, 2012*).

Ekstrak daun sirih pada percobaan ini dinyatakan mengandung senyawa polifenol. Hasil positif diperlihatkan dengan adanya perubahan warna menjadi semakin hijau kehitaman ketika setelah direaksikan dengan FeCl_3 1%. Pembentukan kompleks berwarna biru kehitaman tersebut diprediksikan terjadi reaksi kompleksasi pada C-3 dan C-5 gugus hidroksil pada cincin B dengan Fe(III) seperti yang terjadi pada senyawa polifenol golongan flavonoid (flavonols) (Anna and Krystyana, 2014).

Hasil penetapan kadar total senyawa polifenol dalam *P. betle* didapatkan kadar total fenoliknya sebesar 57,2 mg.GAE/g. Kadar total senyawa polifenol yang diperoleh berbeda dengan kadar yang dari penelitian Putri dan Farida (2013) yaitu sebesar 1,17%. Hal ini disebabkan oleh *P. betle* yang digunakan dari daerah yang berbeda akan menghasilkan jumlah metabolit sekunder yang berbeda pula. Kadar kandungan metabolit sekunder dapat dipengaruhi oleh daerah tumbuh

tanaman, usia tanaman, dan ketebalan daun. Selain itu, 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).

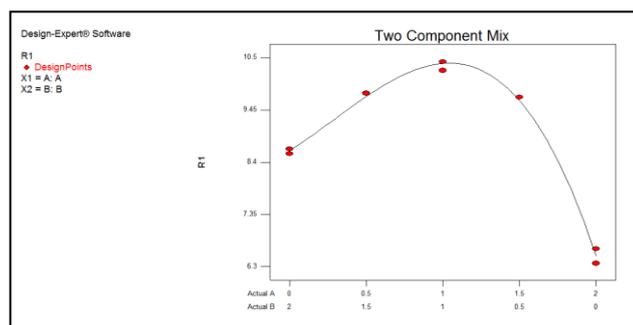
Uji Transpor Senyawa Polifenol dari Matriks *Patch* Bukal

Jumlah kumulatif senyawa polifenol yang tertranspor pada jam ke-23 tersaji pada Tabel II.

Tabel II. Jumlah kumulatif senyawa polifenol yang tertranspor pada jam ke-23 dengan penggunaan proporsi mentol dan PEG 400 yang berbeda

<i>Run</i>	Mentol 1% (mL)	PEG 400 (mL)	Jumlah kumulatif pada jam ke-23 (mgEAG/cm ²)
1	0,00	2,00	8,57
2	0,00	2,00	8,67
3	1,00	1,00	10,25
4	0,50	1,50	9,71
5	1,00	1,00	10,42
6	1,50	1,50	9,79
7	2,00	0,00	6,37
8	2,00	0,00	6,66

Hasil *fitting* kurva profil hubungan antara PEG 400 dan mentol terhadap transpor senyawa polifenol yang ditunjukkan oleh Gambar 1, terlihat bahwa terjadi peningkatan jumlah senyawa polifenol yang tertranspor ketika PEG 400 dan mentol dikombinasikan. Penurunan jumlah senyawa polifenol yang tertranspor terjadi seiring peningkatan jumlah komponen PEG 400 tanpa adanya penambahan mentol, serta penurunan jumlah senyawa polifenol juga terjadi karena adanya peningkatan jumlah komponen mentol tanpa kombinasi dengan PEG 400.



Gambar 1. Grafik Hubungan antara komposisi campuran PEG 400 dan mentol jumlah kumulatif senyawa polifenol yang tertransportasi dari matriks *patch* bukal.

Keterangan : Sumbu y merupakan respon yang dihasilkan
Sumbu x merupakan komponen PEG 400 dan mentol

Pengaruh PEG 400 dan mentol terhadap transport senyawa polifenol dapat dirumuskan melalui persamaan bentuk *cubic* dari *simplex lattice design (actual component)*.

$$y = 3,26071 (A) + 4,31372 (B) + 2,80876 (A)(B) + 0,64912 (A)(B) (A-B)$$

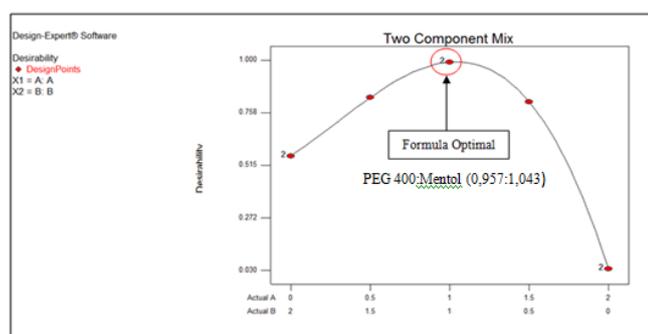
Keterangan : y = jumlah kumulatif senyawa polifenol yang tertransportasi (mg.EAG/g)
A= proporsi komponen mentol
B= proporsi komponen PEG 400

Persamaan tersebut memiliki nilai probabilitas *lack of fit* sebesar 0,463 ($p > 0,05$) dengan uji *ANOVA* sehingga perbedaan yang muncul antara model persamaan hasil prediksi dengan hasil observasi tidak berbeda signifikan. Nilai probabilitas 0,0001 ($p < 0,05$) menandakan bahwa model persamaan yang digunakan mampu menggambarkan kondisi aktual jumlah kumulatif senyawa polifenol dari matriks *patch*.

Pengaruh PEG 400 dalam peningkatan jumlah senyawa polifenol tertransportasi disebabkan oleh karena sifat PEG 400 yang dapat mengubah permeabilitas membran menjadi lebih hidrofilik (Jinghua *et al.*, 2001) sehingga pelepasan senyawa polifenol menjadi semakin besar. Selaras dengan PEG 400, mentol dapat meningkatkan solubilitas dari bahan obat serta mampu meningkatkan difusi obat dengan mengganggu urutan konformasi lipid *intercellular* pada lapisan bilayer mukosa (Wu *et al.*, 2012). Hasil tersebut diperkuat dengan hasil penelitian Jia *et al.* (2007), menunjukkan bahwa penggunaan senyawa terpen seperti mentol

mampu menghantarkan senyawa polifenol seperti katekin dengan *fluks* sebesar 216,24 nmol/cm²/jam jauh lebih besar dengan tanpa menggunakan *permeation enhancer*.

Hasil prediksi dihasilkan formula optimal dengan perbandingan mentol:PEG400 (1,043:0,957) yang memiliki nilai *desirability* sebesar 0,992 .



Gambar 2. Grafik Hubungan antara Komponen PEG 400 dan Mentol terhadap Nilai *Desirability*

Keterangan : Sumbu y merupakan nilai *desirability*
Sumbu x merupakan komponen PEG 400 dan mentol

Verifikasi Hasil

Berdasarkan hasil percobaan diperoleh nilai dari masing-masing respon seperti pada Tabel III. Respon yang diamati adalah jumlah kumulatif senyawa polifenol yang tertransportasi dari matriks *patch* (mgEAG/cm²).

Tabel III. Hasil verifikasi formula

Respon yang diamati	Hasil Observasi Rata-rata ±SD	Nilai Teoritis	<i>p-value</i>
Jumlah kumulatif senyawa polifenol tertransportasi (mgGAE/cm ²)	1042 ± 0,07	10,388	0,511

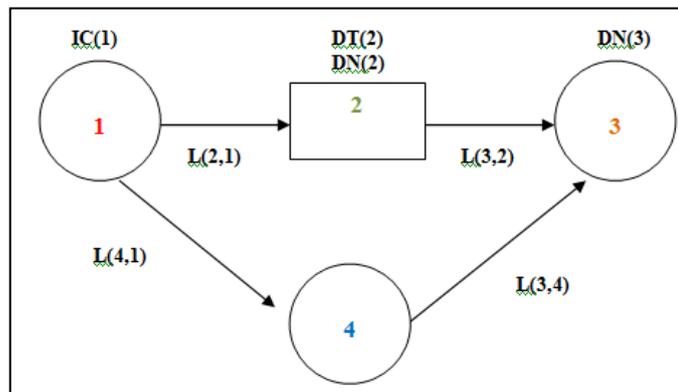
Keterangan : perhitungan *p-value* diperoleh dengan menggunakan *single simple test*

Nilai probabilitas respon yang lebih besar dari 0,05 berarti hasil prediksi dengan hasil observasi percobaan tidak ada perbedaan yang bermakna.

Penentuan Kecepatan Transpor dengan WINSAAAM

WinSAAM (A Windows-Based Compartmental Modeling System) merupakan metode yang sesuai untuk menjelaskan farmakokinetika sistem kompartemen. Sebuah kompartemen harus terdiri dari senyawa yang homogen atau secara kinetika tidak dibedakan dari senyawa lain dalam kompartemen (Stefanovski *et al*, 2003).

Model kompartemen yang digunakan adalah model kompartemen yang sesuai dengan transpor senyawa polifenol yaitu model empat kompartemen, dengan skema model dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 3. Skema Model Transpor Transmukosa Menggunakan Pendekatan Empat Kompartemen

Keterangan IC(1) : jumlah obat yang siap untuk ditranspor dalam kompartemen (kompart)1

L(2,1) : konstanta kecepatan transpor dari kompart. 1 menuju ke kompart. 2

L(3,2) : konstanta kecepatan transpor dari kompart. 2 menuju ke kompart. 3

L(4,1) : konstanta kecepatan transpor dari kompart. 1 menuju ke kompart. 4

L(3,4) : konstanta kecepatan transpor dari kompart. 4 menuju ke kompart. 3

DT(2) : kompart. lag (lamanya obat tertahan pada kompart. 2)

DN(2) : Nilai yang menggambarkan berapa banyak kompart. lag yang ada pada sebuah model

Fitting kurva dilakukan dengan memodifikasi dari setiap parameter pada keterangan Gambar 3 hingga diperoleh kurva yang sesuai antara jumlah obat yang ditranspor hasil observasi dan jumlah obat yang ditranspor hasil prediksi. Model 4 kompartemen seperti pada Gambar 3 menggambarkan kompartemen 1 (IC) merupakan kompartemen obat yang siap untuk ditranspor, kompartemen 2 merupakan jalur transeluler, kompartemen 3 merupakan sirkulasi sistemik, dan

kompartemen 4 merupakan jalur paraseluler. Permodelan kompartemen digunakan karena dapat menggambarkan *fluks* sebagai fungsi dari waktu.

Tabel IV. Data parameter transpor senyawa polifenol dari matriks *patch* bukal

Parameter				
DT(2) (jam ⁻¹) ($X \pm SD$)	L(2,1) (mg/jam) ($X \pm SD$)	L(3,2) (mg/jam) ($X \pm SD$)	L(4,1) (mg/jam) ($X \pm SD$)	L(3,4) (mg/jam) ($X \pm SD$)
0,3215 ± 0,28	0,0133 ± 0,01	0,0500 ± 0,00	0,0897 ± 0,04	0,0269 ± 0,02

Proses *fitting* kurva (Gambar 3) menunjukkan bahwa terdapat dua kompartemen *lag* pada model transpor dari matriks *patch* bukal, yang artinya ada dua jalur umum yang dilewati oleh obat untuk menembus lapisan mukosa. Jalur tersebut adalah jalur *transcellular* (*intracellular*) dan jalur *paracellular* (*intercellular*), hal ini disebabkan karena senyawa polifenol ada yang bersifat hidrofobik dan ada yang bersifat hidrofilik. Ruang *intercellular* berperan sebagai barier utama dalam permeasi senyawa yang bersifat lipofilik dan membran sel berperan sebagai barier *intracellular* untuk senyawa yang bersifat hidrofilik. Jalur utama transpor senyawa polifenol adalah jalur paraseluler, hal ini dikarenakan jalur paraseluler tidak melalui *lag time* yang berarti, yang mana hal ini ditunjukkan oleh Tabel IV yang mencantumkan bahwa kecepatan terbesar terdapat jalur paraseluler yaitu sebesar 0,0897 mgEAG/cm²/jam.

KESIMPULAN

Penggunaan PEG 400 dan mentol dapat meningkatkan jumlah senyawa polifenol yang tertranspor. Perbandingan komposisi PEG 400 dan mentol 0,957:1,043 menghasilkan transpor senyawa polifenol dari matriks *patch* bukal yang optimal dengan prediksi jumlah senyawa yang tertranspor sebesar 10,388 mgEAG/cm² dan kecepatan transpor melalui jalur transeluler sebesar 0,013 mgEAG/cm²/jam dan melalui jalur paraseluler sebesar 0,089 mgEAG/cm²/jam.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kepada Universitas Udayana melalui dana PNBP yang telah memberikan bantuan dana penelitian beserta segenap anggota penelitian yang ikut berkontribusi dalam penulisan karya tulis ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anna, P., and Krystyana, P., 2014, Evaluation of Aluminium Complexation Reaction for Flavonoid Content Assay, *Food Anal. Methods*, (7) : 1776-1782.
- Hernani dan R. Nurdjanah, 2009, Aspek Pengeringan dalam Mempertahankan Kandungan Metabolit Sekunder pada Tanaman Obat, *Perkembangan Teknologi TRO*, **21** (2) : 33-39.
- International Conference on Harmonisation, 2012, Guidance for Industry, International Conference on Harmonisation, USA : 3-7.
- Jia-You FANG, Tung-Hu TSAI, Yu-Ying LIN, Wen-Wen WONG, Meng-Nan WANG, and Jeng-Fen HUANG, 2007, Transdermal Delivery of Tea Catechins and Theophylline Enhanced by Terpenes: a Mechanistic Study, *Bio.Pharm. Bull.*, **30**(2), 343-349.
- Jinghua, Y., S. Peter, and H. Stephen, 2001, Effect of Polyethylen Glycol on Morphology Thermomechanical Properties and Water Vapor Permeability of Cellulose Acetate Free Film, *Pharm.Tech.*, **423** : 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*, **20** (1) : 1-17.
- Margetts, Lyn and R. Sawyer, 2007, Transdermal Drug Delivery: Principles and Opioid Therapy, *The Board of Management and Trustees of the British Journal of Anaesthesia*, **7** (5) : 171-175.
- Palaska, I., E. Papathanasiou, T. C. Theoharides, 2013, Use of polyphenol in Periodontal Inflammation, *Eur.J.Pharmacol.*, **720** : 77-83.
- Pathan, I.B. and C.M. Setty, 2009, Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Trop.J.Pharm.Res.*, **8**(2) : 173-179.

- Putri, T.A. dan Farida, Y., 2013, Total Phenolic, Flavonoids Content and Antioxidant Activity of The Ethanolic Extract of Betel Leaf (*Piper betle* L.), *The International Conference in Nanotechnology in Jakarta*.
- Rostiana, O., S.M. Rosita, dan D. Sitepu, 1992, Keanekaragaman Genotipa Sirih (*Piper betle* L.) Asal dan Penyebaran, *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*, **1** (1).
- Setyawan, E.I., Dewantara, I.G.N.A., Putra, I.M.D.D., 2014, Optimasi Formula Matrik Patch Mukoadhesif Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.) Menggunakan Mentol Dan PEG 400 Sebagai *Permeation Enhancer* Dan *Plasticizer*, *Media Farmasi UAD*, **11** (2) : 120-132.
- Stefanovski D. Peter J. M. dan Raymond C. B, 2003, WinSAAM: A Windows-Based Compartmental Modeling System, *Metabolism*, **52** (9) : 1153-1166.
- Subashkumar, R., Sureshkumar, M., Babu, S., and Thayumanavan, T., 2013, Antibacterial Effect of Crude Aqueous Extract of *Piper betle* L. Against Pathogenic Bacteria, *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.*, **4** (1) : 42-46.
- Wu, X., Desai, K.G.H., Mallery, S.R., Hulpoeh, A.S., Pelps, M.P., and Schwendeman, S.P., 2012, Mucoadhesive Fenretinide Patches for Site-specific Chemoprevention of Oral Cancer: Enhancement of Oral Mucosal Permeation of Fenretinide by Co-incorporation of Propylene Glycol and Menthol, *Mol. Pharm.*, **9** (4) : 937-945.