

Isolasi Piperin dari Lada Hitam (*Piper nigrum* L) dan Uji Kemurniannya

Maria Dona Octavia^{1*}, Erizal Zaini², Hasmiwati Hasmiwati³, Gusti Revila⁴

¹Departemen Teknologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFSRM) Padang, 25147, Sumatera Barat, Indonesia

²Departemen Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, 25163, Sumatera Barat, Indonesia.

³Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, 25129, Sumatera Barat, Indonesia West Sumatra, Indonesia.

⁴Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, 25163, Sumatera Barat, Indonesia.

*E-mail: dhonaoctavia@gmail.com

Abstrak

Piperin merupakan senyawa alkaloid yang terdapat di dalam lada hitam (*Piper nigrum* L). Piperin diisolasi dari lada hitam dengan menggunakan metode sokletasi. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan piperin hasil isolasi yang memiliki kemurnian tinggi. Uji kemurnian dilakukan secara kualitatif dan kuantitatif, meliputi monografi, kelarutan, analisa morfologi dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy*, KLT, panjang gelombang maksimum piperin, *differential scanning calorimetry* (DSC), *x-ray difraction* (XRD), *fourier transform-infra red* (FT-IR), kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dan penetapan kadar. Hasil isolasi piperin dibandingkan dengan piperin murni. Hasil rendemen piperin hasil isolasi diperoleh sebesar 2,156%. Hasil morfologi piperin isolasi menunjukkan serbuk kristal berbentuk batang berwarna kuning. Hasil analisis KLT diperoleh nilai R_f 0,314. Hasil Identifikasi λ serapan maksimum adalah 341,40 nm. Hasil pemeriksaan titik lebur dengan DSC sebesar 132,579 °C. Hasil difraktogram menunjukkan pola difraktogram yang berbeda pada rentang sudut 2θ , namun masih menunjukkan sifat kristal yang sama. Analisis spektrum FT- IR menunjukkan puncak transmitan yang sama pada bilangan gelombang. Hasil KCKT dengan fase gerak asetonitril: air (90:10) menunjukkan pola kromatogram yang sama dengan waktu retensi sebesar 3,967 menit dan memiliki kadar 100,686 $\pm$ 2,636. Hasil uji kemurnian piperin isolasi secara kualitatif dan kuantitatif menunjukkan piperin isolasi memiliki kemurnian yang tinggi yang sama dengan piperin murni sebagai pembandingnya.

Keyword: piperin, lada hitam, uji kemurnian, sokletasi

Abstract

Piperine is an alkaloid compound found in black pepper (*Piper nigrum* L). Piperin was isolated from black pepper using the soxhletation method. This research aims to obtain isolated piperine that has high purity. Purity tests are carried out qualitatively and quantitatively, including monography, solubility, morphological analysis using Scanning Electron Microscopy, TLC, maximum wavelength of piperine, differential scanning calorimetry (DSC), x-ray difraction (XRD), Fourier transform-infra red (FT -IR), high performance liquid chromatography (HPLC) and assay. The piperine isolation results were compared with pure piperine. The yield of isolated piperine was 2.156%. The morphology results of the isolated piperine showed a yellow rod-shaped crystalline powder. The results of the TLC analysis obtained an R_f value of 0.314. Identification Results The maximum absorption is 341.40 nm. The results of the melting point examination with DSC were 132.579 OC. The diffractogram results show a different diffractogram pattern in the 2θ angle range, but still show the same crystal properties. FT-IR spectrum analysis shows the same transmittance peaks at wave numbers. HPLC results with the mobile phase acetonitrile: water (90:10) showed the same chromatogram pattern with a retention time of 3.967 minutes and a concentration of 100.686 $\pm$ 2.636. The qualitative and quantitative purity test results of isolated piperine show that isolated piperine has the same high purity as pure piperine as a comparison.

Keywords: piperine, black pepper, purity test, soxhletation

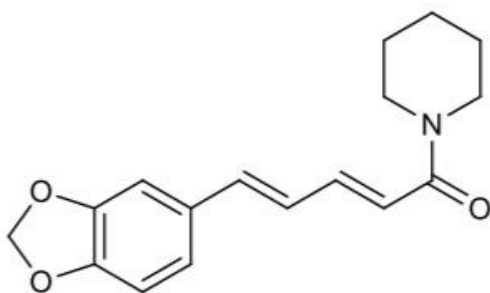
PENDAHULUAN

Piperin merupakan senyawa alkaloid dan komponen bioaktif utama dari lada hitam yang memberikan rasa pedas (Gorgani *et al.*, 2017; Parthasarathy *et al.*, 2008). Jumlah piperin bervariasi pada tanaman *Piperaceae*, berkisar antara 2% sampai 7,4% (Parthasarathy *et al.*,

2008), namun pada lada hitam kandungan piperin mencapai 9% (Raman & Gaikar, 2002). Beberapa laporan menunjukkan kandungan piperin pada lada hitam hingga 9% (Raman dan Gaikar, 2002), 4% pada buah cabai panjang (*Piper longum* L.), dan 4,5% pada buah cabai Bali (*Piper retrofractum* Vahl (Raman & Gaikar, 2002). Kandungan ini dapat

dipengaruhi oleh banyak faktor lingkungan seperti iklim, kondisi tumbuh, & tempat asalnya (Parthasarathy *et al.*, 2008).

Piperin merupakan senyawa alkaloid yang terdapat di dalam lada. Diisolasi pertama kali dari ekstrak lada oleh *Hans Christian Orsted* pada tahun 1819. Piperin berbentuk kristal, berwarna kuning dengan titik leleh 128°C hingga 130°C. Struktur kimia piperin kemudian diidentifikasi sebagai *piperoylpiperidine*, dengan rumus kimia $C_{17}H_{19}NO_3$, dengan berat molekul 285, 343 g/mol, memiliki nama IUPAC 1-(5-[1,3-benzodioxol-5-yl]-1-oxo-2,4-pentadienyl)piperidin. Piperin ditemukan sebagai basa yang sangat lemah, jika dihidrolisis dalam suasana asam atau alkali akan terurai menjadi piperidin ($C_5H_{11}N$), dan asam piperat ($C_{12}H_{10}O_4$) (Agarwal., 2010). Struktur piperin seperti yang terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Kimia Piperin (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017)

Piperin merupakan alkaloid golongan piperidin yang dapat diisolasi dari lada hitam (*Piper nigrum* L.) dapat juga diperoleh dari *P. longum* L., *P. retrofractum* Vahl. (*P. officinarum* C.D.C.), dan *P. clusii* C.D.C., dalam kulit akar dari *Piper geniculatum* Sw., *Piperaceae* (Windholz., 1983; Octavia *et al.*, 2023a). Piperin memiliki bentuk kristal prisma monosiklik, memiliki rasa hambar pada awalnya namun terasa terbakar setelahnya. Piperin memiliki nilai pKa 12,22, sedikit larut air (40 mg/L pada 18°), dalam petroleum eter, satu gram larut dalam 15 mL alkohol; 1,7 mL kloroform, 36 mL eter, larut dalam benzen, dan

asam asetat (Windholz, 1983; Octavia *et al.*, 2022a).

Nilai kepedasan dan rasa lada dikaitkan dengan kandungan alkaloid yang dikenal sebagai piperin, serta minyak atsiri yang mudah menguap. Kandungan minyak atsiri dari lada hitam sekitar 0,4% hingga 7%, bertanggung jawab atas aroma lada dan piperin, sebagai konstituen utama oleoresin lada memberikan rasa pedas (Parthasarathy *et al.*, 2008).

Dalam pengobatan Cina dan India kuno, lada hitam digunakan sebagai bahan obat alami untuk pengobatan seperti, mengurangi rasa sakit, rematik, influenza, nyeri otot, dan demam. Dalam bentuk teh, lada hitam juga dipercaya dapat meredakan sakit kepala migrain, radang tenggorokan, dan mengatasi masalah pencernaan (Parthasarathy *et al.*, 2008). Piperin juga memiliki berbagai aktivitas farmakologi seperti antioksidan (Vijayakumar *et al.*, 2004), hepatoprotektiv (Sabina *et al.*, 2010), anti kanker & antitumor (Sunila & Kuttan 2004), antiinflamasi (Tasleem *et al.* 2014), *bio-enhancer* (Patil *et al.*, 2011) dan aktivitas antiulkus (Bai & Xu, 2000), dan penelitian terbaru diketahui piperin berperan penting dalam penurunan kadar kolesterol darah, trigliserida, dan glukosa (Kim *et al.*, 2011).

Dalam penelitian ini dilakukan isolasi piperin dari lada hitam (*Piper nigrum* L.). Piperin hasil isolasi dilakukan uji kemurnian secara kualitatif dan kuantitatif meliputi monografi, kelarutan, analisa morfologi dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy*, KLT, panjang gelombang maksimum piperin, *differensial scanning calorimetry* (DSC), *x-ray difraction* (XRD), *fourier transform-infra red* (FT-IR), kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dan penetapan kadar.

METODE

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah alat sokletasi, *rotary evaporator* (IKA), desikator, timbangan analitik digital, plat KLT, *Differential*

Scanning Calorimetry (DSC) (Setaram DSC 131 Evo, Prancis), difraktometer sinar-X (Philips X'Pert Powder, Belanda), *Scanning Electron Microscopy* (Phenom World, Belanda), *Fourier transformation infrared spektrofotometer* (Perkin Elmer, Amerika), Spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu UV 1800, Japan), Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (Hitachi, Japan).

Bahan yang digunakan adalah Lada hitam (*Piper nigrum* L), Piperin (Sigma Aldric), etanol, KOH, etil asetat, heksana, asetonitril (KCKT grade), metanol (KCKT grade), *aquadest*.

Prosedur Kerja

Isolasi piperin dari Lada Hitam (*Piper nigrum* L)

Serbuk simplisia lada hitam ditimbang 300 g disokletasi menggunakan pelarut metanol 900 mL sampai bening. Hasil sokletasi disaring kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* sampai tinggal 1/3 bagian, kemudian ditambahkan 20 mL larutan KOH 10% lalu biarkan selama 24 jam. Kristal yang terbentuk dipisahkan dari larutannya, kristal dicuci bersih dengan etil asetat, setelah bersih kemudian dilarutkan dengan bantuan pemanasan, kemudian direkristalisasi dengan penambahan beberapa tetes heksana. Larutan dibiarkan sampai terbentuk kristal, jika kristal yang sudah terbentuk masih belum bersih maka dilakukan lagi proses rekristalisasi. Jika kristal yang terbentuk sudah bersih, kristal dipisahkan dari larutan biarkan sampai kering. Kristal yang terbentuk disimpan di dalam desikator sebelum digunakan. Kristal murni yang didapat ditimbang, kemudian dihitung jumlah rendemen yang dihasilkan. Selanjutnya dilakukan identifikasi kualitatif dan kuantitatif terhadap kristal piperin isolasi (Sari *et al.*, 2019; Octavia *et al.*, 2023a).

Uji kemurnian Piperin Hasil Isolasi

Uji kemurnian dengan Kromatografi Lapis tipis.

Larutan uji dan larutan pembanding ditotolkan pada plat KLT dan dibiarkan mengering dan ditempatkan ke dalam bejana

kromatografi. Fase gerak n-Heksan P - etil asetat P (65:35) dibiarkan merambat sampai batas jarak rambat. Lempong dikeluarkan dan dikeringkan di udara, dan diamati bercak dengan pereaksi dragendorff LP. Jarak tiap bercak diukur dan dicatat dari titik penotolan dan ditentukan harga R_f , kemudian diamati dan dibandingkan kromatogram bahan uji dengan kromatogram pembanding (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Pemeriksaan titik leleh dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC).

Analisis termal diobservasi menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) Setaram DSC 131 Evo, France. Sampel ditimbang 5 mg dan dipanaskan pada panci alumunium pada temperatur 30 - 300 °C dengan kecepatan pemanasan sekitar 20 °C/menit. Analisis ini akan memperlihatkan pola titik lebur dari senyawa tunggal piperin isolasi dan piperin murni sebagai pembanding (Octavia *et al.*, 2023)

Identifikasi sifat kristal dengan *X-ray Difraction* (XRD).

Analisis dilakukan terhadap difraksi sinar-X pada sampel, dengan menggunakan logam target Cu, K α filter, voltase 40 Kv, arus 30 mA radiasi disebar dalam wilayah kristal sampel, yang diukur dengan goniometer vertikal. Pola-pola diperoleh dengan menggunakan lebar tahapan 0,04° dengan resolusi detektor pada sudut difraksi antara 10° dan 80° pada temperatur ruangan. Analisis ini akan memperlihatkan pola difraksi piperin isolasi dan piperin murni sebagai pembanding (Octavia *et al.*, 2015; Octavia *et al.*, 2022)

Identifikasi gugus fungsi dengan spektrofotometer FT- IR.

Uji dilakukan terhadap sampel yang telah disiapkan dengan metoda cakram KBr, dan dianalisa pada bilangan gelombang antara 400-4000 cm⁻¹ dengan spektrofotometer FT-IR. Sampel digerus sampai menjadi serbuk dengan KBr, lalu dipindahkan ke cetakan *die* dan sampel tersebut kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara.

Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} , dan diambil spektrum serapan IR sampel. Analisis ini akan memperlihatkan spektrum yang menggambarkan gugus fungsional dari senyawa piperin isolasi dan piperin murni sebagai pembanding (Octavia *et al.*, 2015).

Scanning Electron Microscopy

Analisa Morfologi dengan Menggunakan SEM (Phenom world, Belanda) dimana sampel serbuk diletakkan pada tempat sampel yang terbuat dari aluminium dan dilapisi dengan emas ketebalan 10 nm, voltase diatur pada 20 kV dan arus 12 mA dan sampel kemudian diamati pada berbagai pembesaran 400x. (Octavia *et al.*, 2015a).

Identifikasi λ serapan maksimum dengan spektrofotometer UV – Visible.

Larutan piperin dengan konsentrasi 5 $\mu\text{g/ml}$, diukur menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 200-400 nm sehingga diperoleh panjang gelombang serapan maksimum.

Identifikasi waktu retensi dengan menggunakan KCKT.

Piperin pembanding dan piperin isolasi dengan konsentrasi larutan analit piperin 10 $\mu\text{g/ml}$. Larutan sampel disaring dengan penyaring membrane menggunakan kertas saring whatman ukuran pori 0,45 μm . Kromatografi dikondisikan menggunakan

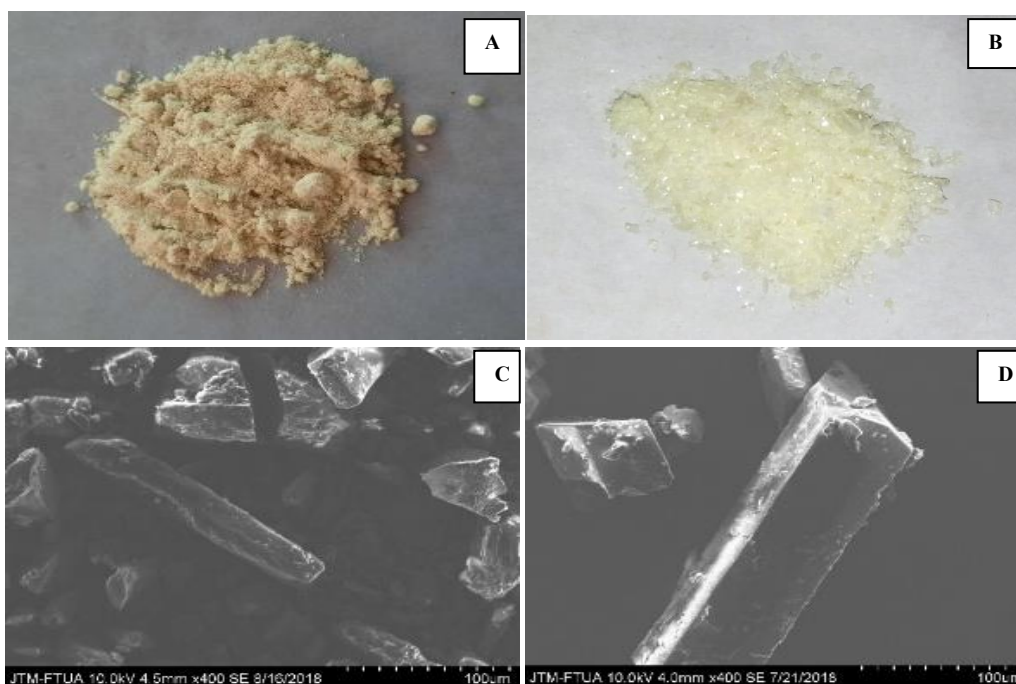
kolom *Phenomenex*/ODS- C_{18} dengan fase Gerak asetonitril: Air (90:10) (Rathod & Rathod, 2014), laju alir 0,5 ml/menit, detektor sinar UV pada λ_{maks} 342 nm. Sampel diukur dengan cara menginjeksikan 20 μL ke dalam KCKT dan kemudian data dibaca dari kromatogram dan dipilih waktu retensi terbaik yang sama antara piperin pembanding dengan piperin isolasi.

Penetapan kadar dengan menggunakan KCKT.

Piperin dan multikomponen kristal piperin asam nikotinat dengan konsentrasi 100 $\mu\text{g/ml}$ dianalisa menggunakan KCKT dengan fase gerak asetonitril:air (90:10), laju alir 0,5 ml/menit pada suhu 35°C dan diperoleh nilai luas areanya, kemudian dihitung kadar piperin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Piperin merupakan senyawa alam berbentuk kristal dan berwarna kuning. Piperin diisolasi dari *Piper nigrum* L dengan metode sokletasi, setelah dilakukan proses pemurnian dan rekristalisasi diperoleh kristal piperin dengan rendemen sebesar 2,156%. Hasil makroskopis piperin isolasi menunjukkan bentuk serbuk kristal berwarna kuning, begitu juga dengan piperin pembanding. Hasil menunjukkan bahwa piperin isolasi menunjukkan mikroskopis yang sama dengan dengan piperin pembanding. Hasil makroskopis dan mikroskopis piperin hasil isolasi tersaji pada Gambar 2.



Gambar 2. Foto morfologi makroskopis (A) piperin pembanding dan (B) piperin hasil isolasi dari *Piper nigrum* L. Foto mikroskopis (C) piperin pembanding dan (D) Piperin isolasi pada perbesaran 400x.

Identifikasi piperin hasil isolasi disesuaikan dengan piperin pembanding (Sigma), yang

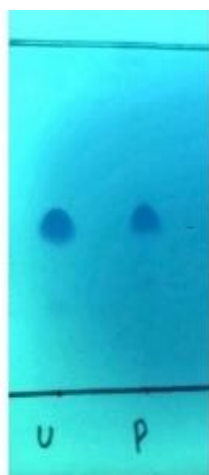
meliputi pemeriksaan kualitatif dan kuantitatif, yang dirangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Hasil identifikasi kualitatif dan kuantitatif piperin isolasi

No.	Pemeriksaan	Piperin Pembanding	Piperin Isolasi
1	Pemerian		
	Bentuk	Kristal	Kristal
	Warna	Kuning	Kuning
	Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
2	Kelarutan		
	Air	0,001: 250	0,001: 250
	Metanol	1: 20	1: 20
	Etanol	1: 20	1: 20
3	R _f pada KLT	0,314	0,314
4	Panjang Gelombang serapan maksimum dalam metanol	342 nm	341,40 nm
5	Titik lebur dengan DSC	131,382 °C	132,579 °C
6	Retention time dengan KCKT eluen asetronitril: air (90:10)	3,973 menit	3,967 menit

Hasil analisis uji kemurnian piperin isolasi dan piperin pembanding dengan kromatografi lapis tipis menunjukkan pola dan noda yang

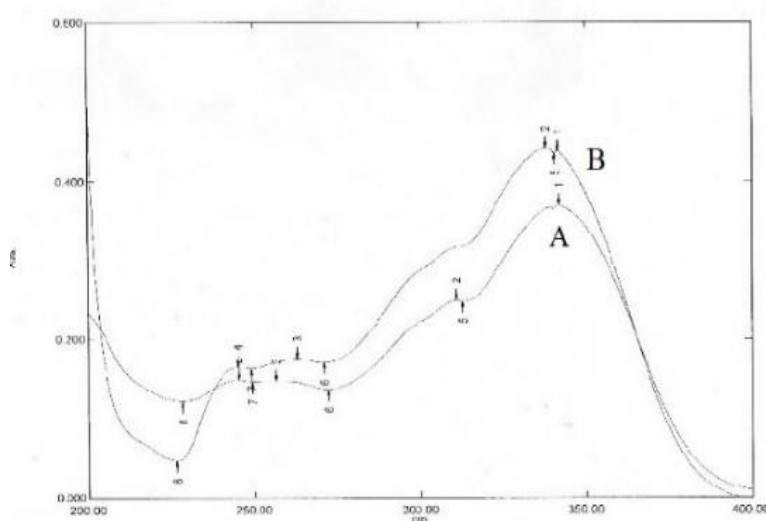
sama dengan nilai R_f 0,314, seperti yang terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Kromatogram lapis tipis piperin pembanding (P) dan piperin isolasi (U) dengan fase gerak heksana: asetil asetat (65:35) dengan nilai Rf sebesar 0,314

Hasil Identifikasi panjang gelombang serapan maksimum piperin pembanding adalah 342 nm dan piperin isolasi adalah 341,40 nm. Hasil spektrum menghasilkan pola

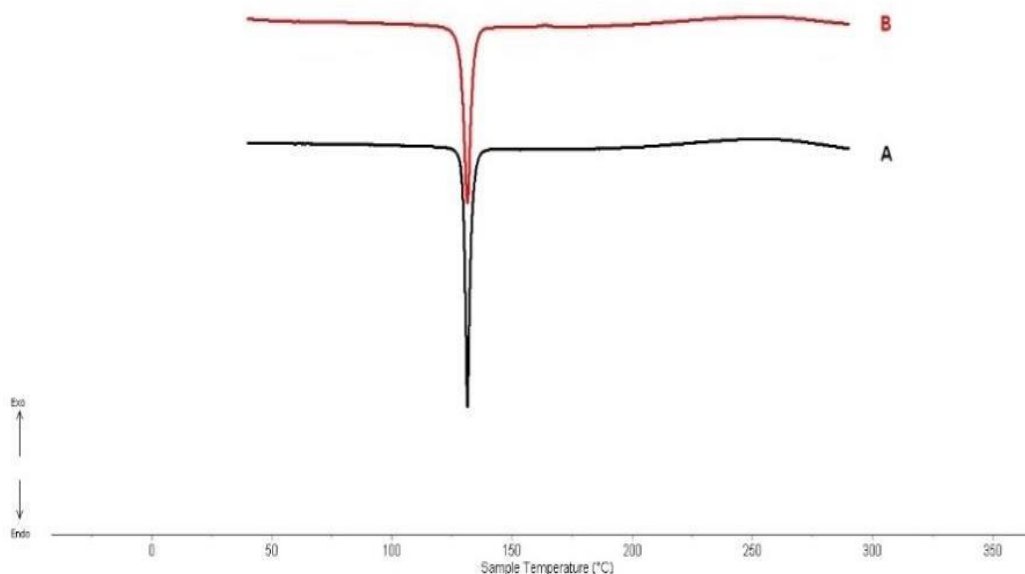
yang sama antara piperin pembanding dan piperin isolasi, menunjukkan bahwa piperin isolasi memenuhi syarat, seperti yang tersaji pada Gambar 4.



Gambar 4. Spektrum panjang gelombang maksimum (A) piperin pembanding pada λ_{maks} 342 nm, absorban 0,370 dan (B) piperin isolasi pada λ_{maks} 341,40 nm, absorban 0,438 dalam pelarut metanol dengan konsentrasi 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Hasil pemeriksaan titik lebur dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), menunjukkan titik lebur piperin pembanding sebesar 131,382°C dan piperin isolasi memiliki titik lebur 132,579°C. Termogram

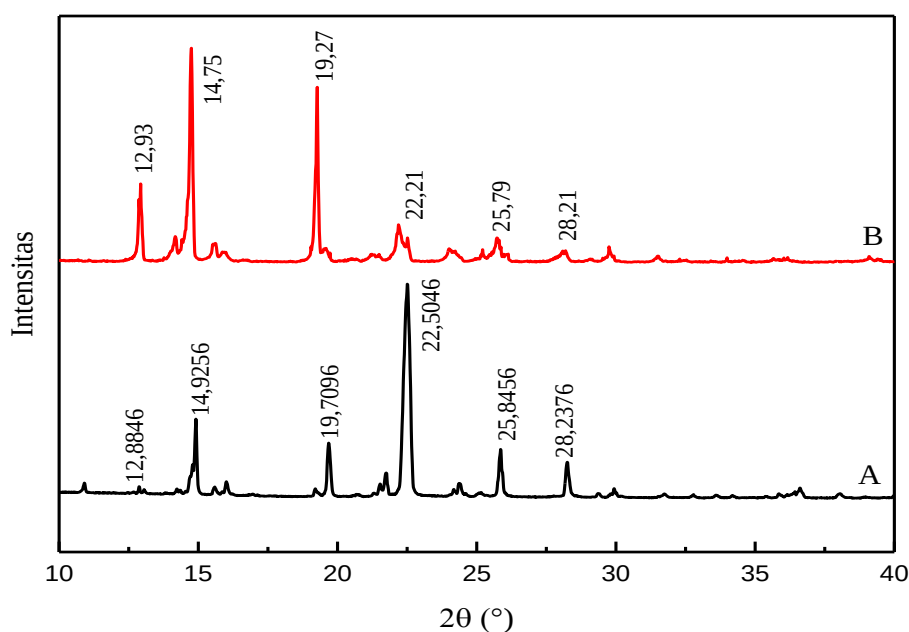
DSC piperin isolasi menunjukkan puncak endotermik dengan pola yang sama dan khas dengan piperin pembanding ini menunjukkan bahwa piperin memenuhi persyaratan seperti yang tersaji pada Gambar 5.



Gambar 5. Termogram (A) piperin pembanding dengan titik lebur 131,382 °C dan (B) piperin isolasi dengan titik lebur 132,579 °C

Hasil analisis sifat kristal dengan *X-ray Difraction* (XRD) piperin pembanding dan piperin isolasi menunjukkan pola difraktogram yang berbeda pada rentang sudut 2θ , namun

masih menunjukkan sifat kristal yang sama. Hasil difraktogram piperin pembanding dan piperin isolasi tersaji pada Gambar 6 dan Tabel 2.



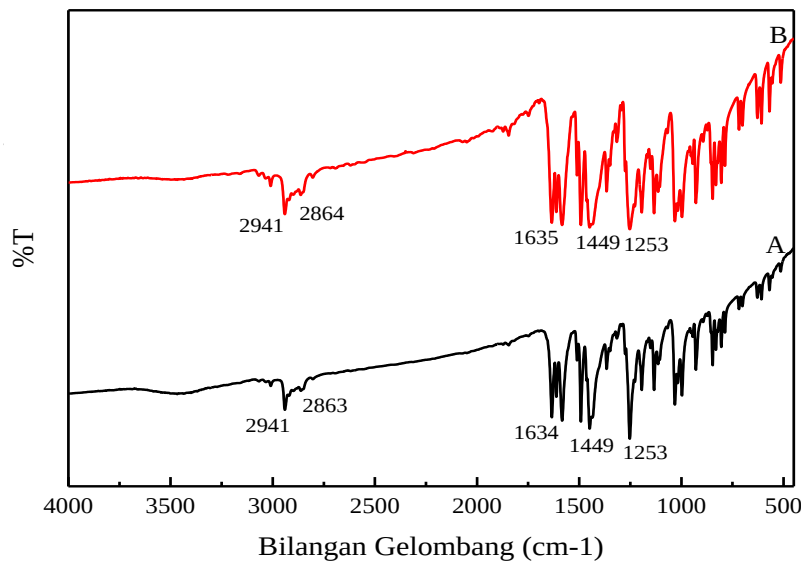
Gambar 6. Difraktogram difraksi sinar-X (A) piperin pembanding dan (B) piperin isolasi

Tabel 2. Hasil analisis difraktogram difraksi sinar x piperin pembanding dan piperin isolasi pada sudut 2 θ dan nilai intensitasnya.

Piperin pembanding		Piperin Isolasi	
Sudut 2 θ ($^{\circ}$)	Intensitas	Sudut 2 θ ($^{\circ}$)	Intensitas
12,8846	1397,178	12,93	32720,46
14,9256	7727,355	14,75	88185
19,7096	5291,471	19,27	72246,1
22,5046	21647,33	22,21	15382,23
25,8456	4767,167	25,79	9556,845
28,2376	3771,727	28,21	4770,462

Analisis spektrum FT- IR piperin isolasi menunjukkan puncak transmitan yang sama dengan piperin pembanding pada bilangan

gelombang yang menunjukkan gugus fungsi dari struktur piperin seperti yang terlihat pada Gambar 7 dan Tabel 3.



Gambar 7. Spektrum FT-IR (A) piperin pembanding dan (B) piperin isolasi

Tabel 3. Hasil analisis identifikasi gugus fungsi piperin pembanding dan piperin isolasi pada spektrum FT-IR.

Gugus Fungsi	Bilangan Gelombang (cm $^{-1}$)	
	Piperin pembanding	Piperin Isolasi
C-H aromatik	2941	2941
C-H alifatik	2863	2864
C=O	1634	1635
C=C aromatik	1449	1449
=C-O-C	1253	1253

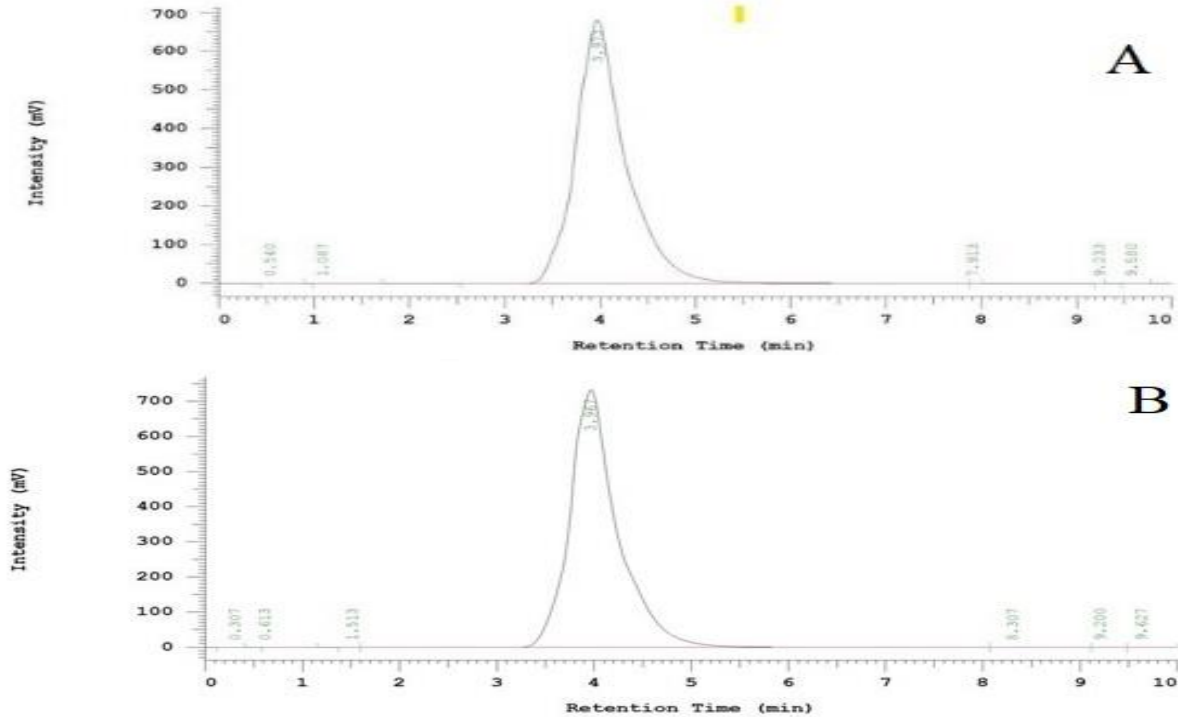
Pita karakteristik piperin pembanding dan piperin isolasi menunjukkan pola transmitan yang khas yaitu gugus fungsi regangan C-H aromatik, diamati pada bilangan gelombang 2941 cm $^{-1}$ untuk piperin pembanding dan piperin isolasi, regangan C-H alifatik pada

grup *methylenedioxy* diamati pada bilangan gelombang 2863 cm $^{-1}$ untuk piperin pembanding, dan 2864 cm $^{-1}$ untuk piperin isolasi. Regangan gugus fungsi C=O ditunjukkan pada bilangan gelombang 1634 cm $^{-1}$ untuk piperin pembanding dan 1635 cm $^{-1}$

untuk piperin isolasi. Gugus C=C aromatik ditunjukkan pada bilangan gelombang yang sama pada 1449 cm^{-1} dan regangan gugus =C-O-C diamati pada bilangan gelombang yang sama pada 1253 cm^{-1} untuk piperin pembanding dan piperin isolasi.

Hasil analisis menggunakan KCKT dengan fase gerak asetonitril: air (90:10) menunjukkan pola kromatogram yang sama

antara piperin isolasi dengan piperin pembanding. Waktu retensi piperin pembanding adalah 3,973 menit dan piperin isolasi adalah 3,967 menit dengan puncak tunggal. Ini menunjukkan bahwa piperin isolasi memenuhi persyaratan. Kromatogram piperin pembanding dan piperin isolasi disajikan pada Gambar 8.



Gambar 8. Kromatogram (A) piperin pembanding dengan waktu retensi 3,973 menit dan (B) kromatogram piperin dengan waktu retensi 3,967 menit menggunakan fase gerak asetonitril: air (90:10)

Hasil analisa kuantitatif piperin isolasi dengan KCKT menghasilkan kadar sebesar $100,686 \pm 2,636$, hasil selengkapnya seperti pada Tabel 4. Ini Berdasarkan hal di atas piperin isolasi yang diperoleh memiliki

kemurnian yang tinggi dan memenuhi persyaratan yaitu sehingga dapat digunakan dalam pengembangan bahan baku obat (AOAC, 2019).

Tabel 4. Hasil analisa kuantitatif piperin isolasi

Sampel	AUC	Konsentrasi terukur ($\mu\text{g/mL}$)	Rata-Rata % Kadar $\pm$ SD
Piperin Isolasi	24980981	102,804	$100,686 \pm 2,636$
	24669194	101,521	
	23749017	97,734	

KESIMPULAN

Piperin hasil isolasi dari lada hitam (*Piper nigrum* L) diperoleh dengan metode sokletasi. Piperin hasil isolasi diuji kemurniannya secara kualitatif dan kuantitatif. Hasil uji kemurnian menunjukkan bahwa piperin isolasi memiliki sifat yang sama dengan piperin pembanding. Ini menandakan bahwa piperin isolasi

memiliki tingkat kemurnian yang tinggi dan dapat digunakan untuk pengembangan bahan obat. sifat yang sama dengan piperin pembanding. Ini menandakan bahwa piperin isolasi memiliki tingkat kemurnian yang tinggi dan dapat digunakan untuk pengembangan bahan obat.

DAFTAR RUJUKAN

- Agarwal, O.P. (2010). *Chemistry of Organic Natural Products*. Meerut, India: Goel Publishing House.
- AOAC, (2019). *AOAC Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals*, 18-19, 24-25.
- Bai, Y. F. & Xu, H. (2000). Protective action of piperine against experimental gastric ulcer. *Acta Pharmacologica Sinica*, 21(4), 357–359.
- Gorgani, L., Mohammadi, M., Najafpour, G. D., & Nikzad, M. (2017). Piperine-The Bioactive Compound of Black Pepper: From Isolation to Medicinal Formulations. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(1), 124–140.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia* (Edisi II). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kim, K.J., Lee, M.S., Jo, K. and Hwang, J.K. (2011). Piperidine alkaloids from *Piper retrofractum* Vahl: Protect against high-fat diet-induced obesity by regulating lipid metabolism and activating AMP-activated protein kinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 41(1): 219-225.
- Octavia, M. D., Halim, A., and Zaini., E. (2015). Karakterisasi Komplek Inklusi Simvastatin-Betasiklodektrin yang dibuat dengan Metode kneading. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(3), 149-156.
- Octavia, M. D., Halim, A., and Zaini, E. (2015a). Preparation of Simvastatin-Cyclodextrin inclusion complexes using co-evaporation technique, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(2), 740-747.
- Octavia, M. D., Hasmiwati, H., Revilla, G., Zaini., E. (2023). Multicomponent Crystals of Piperin-Nicotinic Acid: The Physicochemical and Dissolution Rate Properties. *Trop J Nat Prod Res*, 7(8), 3701-3705.
- Octavia, M. D., Hasmiwati, H., Revilla, G., Zaini, E. (2023a). Effect of multicomponent crystal of piperine-nicotinic acid on antihyperlipidemic activity in rats. *Pak. J. Pharm. Sci*, 36(6), 1777-1781.
- Octavia, M.D., Andini, F., Wahyuni, R., (2022). Characterization and Dissolution Rate Studies of Hydrochlorotiazide Cyclodextrin Inclusion Complex Using Co-Grinding Technique, *International Journal of Research Publications and Review*, 3(12), 1915-1919.
- Octavia, M. D., Yeni, N. S., Iyan, R. S., Muthia, F. (2022). The Formation and Characterization of Multicomponent Crystal Piperin-Urea Using the Solvent Drop Grinding Technique. *International Journal of Research Publications and Review*, 3(11), 3043-3047.
- Parthasarathy, V. A., Chempakam, B., and Zachariah, T. J. (2008). Chemistry of spices. In *Chemistry of Spices*.
- Patil, U.K., Singh, A., and Chakraborty, A.K. (2011). Role of piperine as a bioavailability enhancer. *Int J Recent Adv Pharmac Res* 4:16–23.
- Raman, G., and Gaikar, V. G. (2002). Microwave-assisted extraction of piperine from *Piper nigrum*. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 41(10), 2521–2528.
- Rathod, S. S., and Rathod, V. K. (2014). Extraction of piperine from *Piper longum* using ultrasound. *Industrial Crops and Products*, 58, 259–264.
- Sabina, E. P., Souriyani, A. D. H., Jackline, D., Rasool, M. K. (2010). Piperine, an active ingredient of black pepper attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Asian Pac J Trop Dis*, (3), 971–976
- Sari, Y. N., Zaini, E., & Ismed. F (2019). Peningkatan laju disolusi piperine dengan pembentukan multikomponen kristal menggunakan asam nikotinat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(2), 180.



- Sunila, E. and Kuttan, G. (2004). Immunomodulatory and antitumor activity of *Piper longum* Linn. and Piperine. *J. Ethnopharmacol.*, 90(2-3): 339-346.
- Tasleem, F., Azhar, I., Ali, S. N., Perveen, S., & Mahmood, Z. A. (2014). Analgesic and anti-inflammatory activities of *Piper nigrum* L. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(S1), S461–S468.
- Vijayakumar, R. S., Surya, D., and Nalini, N. (2004). Antioxidant efficacy of black pepper (*Piper nigrum* L.) and piperine in rats with high fat diet induced oxidative stress. *Redox Report*, 9(2), 105–110.
- Windholz, M. (Ed). (1983). *The Merck Index* 10th ed. Rahway, New Jersey USA, Merck & CO., Inc.