



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SERTIFIKAT PATEN

Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia atas nama Negara Republik Indonesia berdasarkan Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten, memberikan hak atas Paten kepada:

Nama dan Alamat Pemegang Paten : UNIVERSITAS AIRLANGGA
Kampus C Unair, Mulyorejo, Surabaya

Untuk Inovasi dengan Judul : PROSES PEMBUATAN EKSTRAK ETANOL DAUN BENALU
DUKU (*DENDROPHTHOE PENTANDRA L. MIQ*) SEBAGAI
PENINGKAT HORMON PROGESTERON PADA SAPI

Inventor : Prof. Dr. M. Lazuardi., MSi

Tanggal Penerimaan : 26 April 2017

Nomor Paten : IDP000063522

Tanggal Pemberian : 15 Oktober 2019

Perlindungan Paten untuk inovasi tersebut diberikan untuk selama 20 tahun terhitung sejak Tanggal Penerimaan (Pasal 22 Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten).

Sertifikat Paten ini dilampiri dengan deskripsi, klaim, abstrak dan gambar (jika ada) dari inovasi yang tidak terpisahkan dari sertifikat ini.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

Deskripsi

EKSTRAK ETANOL DAUN BENALU DUKU (*DENDROPHTHOE PENTANDRA L. MIQ*) YANG TUMBUH PADA POHON BENALU (*LANSIUM DOMESTICUM*) SEBAGAI OBAT HEWAN ALAMI PROGESTERON KOMPOSITUM PENINGKAT HORMON PEROGESTERONE DAN PROSES PEMBUATANNYA

Bidang Teknik Inveansi

Invensi ini *berhubungan dengan produk ekstrak daun benalu duku sebagai obat hewan alami progesterone kompositum peningkat hormon progesterone untuk ternak jantan dan betina untuk penderita penurunan hormon progesterone serta proses pembuatan produk tersebut.*

Latar Belakang Invensi

Persoalan rendahnya kadar normal tubuh hormone progesteron pada ternak menyebabkan berbagai persoalan fisiologis pada tubuh. Pada ternak betina akan menyebabkan munculnya kanker pada indung telur sedangkan pada ternak jantan akan menurunkan keinginan mengawini (libido) pada ternak betina. Sementara diketahui bahwa obat-obat asal tumbuhan yang memiliki kandungan seperti progesteron kompositum diketahui adalah daun benalu duku hasil perkolasi menggunakan pelarut metanol. Progesteron kompositum yang dimaksud adalah (1) progesteron, (2) medroksi progesteron asetat, (3) megestrol asetat, (4) dyderogesteron. Data tersebut dapat ditemukan di *Universa Medicina*, 2015: 33(2), 100-108 dan di *Pakistan Journal of Nutrition*, 2016: 15 (3), 274-282. Sementara itu diduga penggunaan metanol sebagai bahan penyari obat asal tumbuhan baik daun, batang maupun bagian tumbuhan lainnya, dapat

mengganggu fisiologis tubuh hewan sebab bersifat toksik. Dengan demikian cara perolehan sari dari bagian daun tumbuhan benalu duku dilakukan perbaikan dengan metode baru yaitu penyarian menggunakan pelarut organik etanol.

5 Pelarut etanol sebagai penyari daun benalu duku ditetapkan dengan kadar absolut yaitu mendekati kemurnian tinggi yaitu 99,9% dan atau pada tingkat pro analysis. Dengan demikian bioaktif yang tersari menjadi lebih murni dan mengurangi senyawa pengotor mungkin ditemukan pada
10 larutan penyari etanol.

Hasil perolehan proses penyarian (perkolasi) menggunakan pelarut etanol akan memperoleh ke 4 komponen-komponen progesteron *like-effect* antara 1 hingga maksimum 10 kali lebih banyak dibandingkan temuan yang dilaporkan di
15 *Universa Medicina*, 2015: 33(2), 100-108 dan di *Pakistan Journal of Nutrition*, 2016: 15 (3), 274-282. Selanjutnya kelebihan utama lain adalah ekstrak kasar hasil penyarian mudah dihilangkan dari bahan penyari yaitu etanol sebab penghilangan etanol lebih mudah dibandingkan methanol
20 akibat mudah putusny ikatan etil alcohol alkana. Dengan demikian resiko toksisitas penggunaan ekstrak dapat dihindari.

25 **Uraian Singkat Invensi**

Invensi yang diusulkan ini pada prinsipnya adalah pemanfaatan tanaman tradisional yaitu ekstrak etanol daun benalu duku (*Dendrophthoe pentandra L. Miq*) yang tumbuh di pohon benalu (*Lancium domesticum*) sebagai komponen alami

untuk menanggulangi penurunan hormone progesteron pada ternak jantan maupun betina.

Daun benalu duku dibersihkan dan diangin-anginkan hingga warna dari hijau tua menjadi coklat tua. Selanjutnya
5 400 g daun dilakukan pulverisasi dengan jalan di gerus, dan di ayak dengan mesh no. 80 (ukuran lubang 180 mm). Selanjutnya dilakukan perkolasi bertingkat selama 3 hari dengan penambahan 2.5 l etanol. Selanjutnya dilakukan pengumpulan hasil perkolasi dengan menyaring menggunakan corong Buchner dan dilakukan pengeringan dengan menguapkan
10 menggunakan uap Nitrogen dalam penangas 50 °C. Selanjutnya dikeringbekukan menggunakan perangkat kering beku hingga diperoleh ekstrak kental etanol. Tahap selanjutnya dilakukan penimbangan hasil yang didapat dan dilakukan
15 pengujian kandungan progesteron *like-effect*, yaitu progesteron, medroxy progesteron asetat, megestrol asetat dan dydrogesteron secara kualitatif menggunakan perangkat LC ESI-MS.

Untuk mendapatkan ekstrak progesteron kompositum yang siap dijadikan obat hewan alami dilakukan serangkaian
20 tahapan sebagai berikut. Ekstrak kental dilakukan penimbangan dan pembebasamaan dengan memaparkan pada sinar lembayung ultra 10 menit. Selanjutnya dilakukan pemisahan komponen progesterone kompositum dari bagian ekstrak kental
25 menggunakan perangkat kromatografi cair kinerja tinggi jenis preparasi. Hasil pemisahan dilakukan penampungan dan pengkeringbekuan. Selanjutnya dilakukan penetapan kadar progesterone, medroxy progesterone asetat, megestrol asetat, dydrogesteron secara kuantitaif menggunakan LC ESI-MS.
30 Persyaratan minimum yaitu harus diperoleh kandungan

progesteron *like-effect* total minimum 500 µg/ml. Selanjutnya dilakukan identifikasi gugus fungsi bahan aktif (progesterone, medroksi progesterone asetat, megestrol asetat, dydrogesteron) menggunakan FT-IR. Dilanjutkan pemeriksaan *melting point*. Bila diketahui terdapat kemiripan 95% dari baku murni progesterone, medroksi progesterone asetat, megestrol asetat, dydrogesteron, maka produk akhir ekstrak progesteron kompositum sebagai peningkat hormon progesterone pada ternak jantan dan betina siap diproses lebih lanjut. Sediaan keringbeku progesterone kompositum dilakukan pencucian dengan NaCl fisiologis sebanyak 3 x dan dilanjutkan penambahan 0,01 M NaOH sedikit demi sedikit hingga dicapai pH sediaan 6,8. Kemasan dalam bentuk sachet dosis tunggal sekali minum sampai habis mengandung sedikitnya 1500 µg/ml total kandungan progesteron, medroxy progesteron asetat, megestro asetat, dydrogesteron.

Uraian Lengkap Invensi

Sebagaimana yang telah dikemukakan pada latar belakang invensi bahwa serbuk daun benalu duku 400 g dilakukan perkolasi menggunakan etanol p.a., sehingga menghasilkan kandungan bioaktif sebagai berikut. Progesteron ditemukan 66% sampai dengan 66,6% dari total berat ekstrak kental, medroksi progesterone asetat 30% sampai dengan 30,3% dari total ekstrak kental, megestrol asetat 3% sampai dengan 3,3% dari total ekstrak kental, dydrogesteron 1% sampai dengan 1,1% dari total ekstrak kental.

Diketahui bahwa sari infus daun benalu duku dan atau perkolasi menggunakan pelarut methanol, etil asetat dan chloroform dapat digunakan sebagai bahan alternatif untuk

anti kanker. Fakta tersebut dapat diikuti publikasi pada Dental Journal (2008), 41(1): 4-9. Manfaat lain daun benalu duku adalah dapat digunakan untuk asupan asam amino seperti publikasi Ratna et al., (2011) dalam Majalah Obat Tradisional volume 2.

Klaim patent dalam hal ini adalah dimanfaatkan untuk terapi hormonal pada ternak penderita penurunan progesteron. Demikian pula untuk memperoleh sediaan progesteron kompositum menggunakan pelarut organik etanol absolut p.a dengan perolehan bioaktif lebih banyak 10 % dibanding perkolasi menggunakan methanol seperti telah dibuktikan Pakistan Journal of Nutrition, 2016: 15 (3), 274-282.

Penggunaan etanol sebagai pelarut didasarkan atas fakta bahwa etil alkohol yang terkandung dalam etanol mudah distruksi sehingga dampak toksik terhadap ternak tidak terjadi. Adapun dosis yang digunakan untuk sapi jantan dan betina adalah 1500 µg/ml ekstrak dalam bentuk sediaan mixtura agitanda setiap 8 jam secara oral.

Metode pembuatan ekstrak daun benalu duku, sebagai berikut: daun benalu duku (*Dendrophthoe pentandra L.MIq*) segar berasal dari pohon duku (*Lancium domesticum*) segar dilakukan identifikasi Pusat penelitian Biologi LIPI bagian Botani, Jl. Raya Jakarta-Bogor Km 46 Cibinong 16911 Bogor-Indonesia. Selanjutnya dicuci bersih dan dikeringkan diletakkan diatas nampan kemudian diangin-angin selama 2 hari. Daun yang telah kering dimasukkan ke dalam alat penghancur (blender) dan dihaluskan. Selanjutnya dilakukan pengayakan dengan pengayak no. mesh 80. Hasil pengayakan dilakukan penimbangan dan seberat 400 g dimasukkan dalam labu perkolator 1 L. Selanjutnya ditambahkan etanol

absolut p.a sebanyak 1000 ml, lalu dikocok-kocok selama 24 jam, kemudian disaring dengan corong Buchner. Filtrat hasil penyaringan dikumpulkan dalam wadah khusus inaktif. Selanjutnya ampas serbuk daun benalu duku diperlakukan
5 ulang dengan penambahan 1000 ml etanol dan dilakukan pengocokan selama 24. Selanjutnya filtrat dikumulasi dengan filtrat pertama. Cara perkolasi dilakukan sekali lagi dengan penambahan 500 ml etanol p.a. selama 24 jam pada ampas daun benalu duku. Selanjutnya dilakukan penyaringan
10 menggunakan corong Buchner dan filtrat yang didapat dari perkolasi I, II dan III dikumpulkan. Selanjutnya seluruh filtrat hasil penampungan dilakukan pengeringan menggunakan uap nitrogen dengan bantuan *waterbath* yang diatur pada suhu 50°C. Dilanjutkan dengan pengeringan menggunakan perangkat
15 keringbeku sehingga didapatkan ekstrak kental daun benalu duku. Ekstrak kental yang didapat secara keseluruhan selanjutnya dilakukan penimbangan dan dilakukan penyinaran lembayung ultra selama 10 menit. Selanjutnya semua pekerjaan yang membutuhkan ruang steril dilakukan di *clean*
20 *bench*.

Lebih lanjut ekstrak kental daun benalu duku dilakukan isolasi komponen progesteron *like-effect* dengan penambahan 1 ml aqua pro chromatograph setiap 1000 µg ekstrak kental. Selanjutnya dilakukan pemisahan menggunakan kromatografi
25 cair kinerja tinggi preparatif metode gradient program dengan kolom analitik ODS C18 reverse phase dan larutan fase mobil A₁ asetonitril - B₁ air (mengandung 0.1% asam format) setiap lima menit diatur 100:70, 70:30, 30:70 pada akhir 30 menit dan kecepatan alir 0.5 ml/menit dengan suhu
30 ruang kolom 25 °C. Selanjutnya dilakukan penampungan zat

yang telah keluar bersama eluen fase mobil. Akhir dari pekerjaan pemisahan adalah pengkeringbekuan hasil pemisahan. Selanjutnya dilakukan penimbangan hasil pengkeringbekuan komponen yang telah didapat dan dilakukan pengukuran kadar progesteron, medroksi progesteron asetat, megestrol asetat dan dydrogesteron menggunakan perangkat LC ESI-MS. Dilakukan kalkulasi dengan catatan minimum harus didapatkan ke empat unsur progesteron like-effect paling sedikit 500 µg/ml setiap komponen. Selanjutnya dilakukan analisis gugus spesifik pada daerah bilangan gelombang 2000 cm^{-1} dan 1000 cm^{-1} . Hasil yang didapat harus menunjukkan puncak % transmitsen identik dengan baku ke empat komponen tersebut. Selanjutnya dilakukan uji titik leleh menggunakan termal analisis dan diharapkan ekstrak kental daun benalu duku memiliki nilai titik leleh setara dengan ke empat komponen progesterone *like-effect*.

Selanjutnya dilakukan pencucian menggunakan larutan NaCl fisiologis sebanyak tiga kali dan pada langkah terakhir ditambahkan sedikit demi sedikit 0.01 M larutan NaOH bebas CO_2 hingga pH diperoleh 6.8. Langkah akhir yaitu sediaan progesteron kompositum yang mengandung NaOH selanjutnya dilakukan pengkocokan selama 10 menit. Dengan demikian bentuk sediaan progesteron kompositum setelah penambahan dengan lar. NaOH menjadi seperti mixtura agitanda.

Penggunaan progesteron kompositum keperluan terapi dilakukan dengan cara memasukkan sediaan mixtura agitanda dalam sachet dosis tunggal. Dosis tunggal yang dimaksud adalah dalam satu kemasan mengandung maksimum 1500 µg/ml mixtura agitanda. Dengan demikian bila membutuhkan

pemberian setiap 8 jam maka dalam satu hari diperlukan 3 buah sachet yang mengandung 1500 µg/ml mixtura agitanda. Dalam kemasan luar ditambahkan penggunaan harus dikocok terlebih dahulu dan diminumkan sampai habis.

5

10

15

20

25

30 **Klaim**

1. Proses pembuatan ekstraksi etanol daun benalu duku (*Dendrophthoe pentandra* L. Miq).

- 5 a. Daun benlu duku (*dendrophthoe pentandra* L. Miq) dilakukan standarisasi di Pusat Penelitian Biologi LIPI Bagian Botani, Jl raya Jakarta -Bogor Km 46 Cibinong 16911, Bogor-Indonesia.
- b. Dilakukan pencucian dan di angin-anginkan serta dipisahkan dari bahan-bahan pengotor lainnya
- 10 c. Dilakukan pengeringan dengan mengangin-anginkan (tanpa terkena sinar matahari langsung) selama 2 hari.
- d. Dilakukan pulverisasi dengan menggerus hingga halus
- e. Dilakukan pengayakan menggunakan ukuran mesh no. 80 (ukuran lubang 180 mm).
- 15 f. Dilakukan penimbangan 400 g serbuk daun benalu duku dan dimasukkan dalam labu perkolator 1 L dan ditambahkan 1 L etanol p.a segera dikocok-kocok selama 24 jam. Selanjutnya filtrat di saring menggunakan corong Buchner. Ditampung dalam suatu botol kaca bersih inaktinis (kaca berwarna coklat)
- 20 g. Selanjutnya ampas ekstrak daun benalu duku ditambahkan lagi 1 L etanol p.a dalam labu perkolator dan dikocok-kocok selama 24 jam. Filtrat disaring dengan corong Buchner dan dimasukkan dalam botol penampung.
- 25 h. Sari ekstrak kembali di tambahkan etanol p.a 500 mL dalam labu perkolator dan dikocok-kocok selama 24 jam dan filtrat disaring dengan corong buchner.
- 30 i. Seluruh tampungan filtrat dikeringkan dengan uap nitrogen pada *waterbath* yang telah diatur suhunya 50 °C hingga filtrat mencapai 50 ml. Dilanjutkan pengeringbekuan hingga diperoleh ekstrak kental daun benalu duku.

- j. Dilakukan penimbangan ekstrak kental dan hasil penimbangan dilakukan penyinaran dalam lembayung ultra selama 10 menit pada *clean bench*.
- k. Selanjutnya preparasi ekstrak kental menjadi sediaan progesteron kompositum dalam ruang *Clean Bench*.
- 5
2. Proses pembuatan sediaan progesteron kompositum.
- a. Dilakukan penambahan Aqua pro Chromatography 1 ml setiap 1000 µg ekstrak kental.
- b. Dilakukan pemisahan unsur progesteron like-effect menggunakan perangkat HPLC preparatif dengan kondisi metode gradient program dengan kolom analitik ODS C18 *reverse phase* dan larutan fase mobil A1 asetonitril - B1 air (mengandung 0.1% asam format) setiap lima 10 menit diatur 100:70, 70:30, 30:70 pada akhir 30 menit dan kecepatan alir 0.5 ml/menit dengan suhu ruang 15 kolom 25 °C. Selanjutnya dilakukan penampungan komponen progesterone *like-effect* yang telah keluar bersama eluen fase mobil.
- c. Komponen progesterone *like-effect* hasil penampungan dilakukan penimbangan dan penetapan kadar progesterone, medroksi progesteron asetat, megestrol asetat dan dydrogesteron menggunakan LC ESI-MS. 20
- d. Dilakukan analisis LC ESI-MS untuk memastikan kandungan (1) progesteron, (2) medroksi progesteron asetat, (3) megestrol asetat, (4) dydrogesteron. 25 Sehingga analisis LC ESI-MS hanya bersifat kualitatif.
- e. Dilakukan pemisahan komponen progesteron kompositum dari ekstrak kental daun benalu duku menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi preparasi.

- f. Hasil yang didapat dilakukan pengkeringbekuan dan penimbangan, dilanjutkan penetapan kadar progesteron, medroksi progesteron asetat, megestrol asetat dan dydrogesteron menggunakan LC ESI-MS.
- 5 g. Dilakukan analisis FT-IR ekstrak kental dau benalu duku dan dilakukan pembacaan diwilayah bilangan gelombang 2000 cm^{-1} dan 1000 cm^{-1} . Hasil yang didapat haru menunjukkan puncak % transmiten identik dengan baku ke empat komponen tersebut.
- 10 h. Dilakukan analisis termal dan dilakukan pembacaan didaerah melting poin Progesteron, medroksi progesterin asetat, megestrol asetat, dydrogesteron. Hasil pembacaan yaitu harus identik dengan nilai *melting point* baku.
- 15 i. Komponen progesterone *like-effect* hasil pemisahan dengan ekstrak daun benalu duku dilakukan pencucian menggunakan larutan NaCl fisiologis sebanyak 3 kali. Dengan cara dilakukan penambahan larutan NaCl 3 kali dari jumlah berat komponen keringbeku progesteron
- 20 kompositum. Dilakukan sentrifugasi 3000 g selama 10 menit. Supernatan dibuang dan diganti baru NaCl fisiologis dengan volume yang sama, demikian seterusnya hingga tiga kali.
- 25 j. Hasil pencucian ditambahkan 0,01 M NaOH sedikit demi sedikit hingga pH 6,8. Dengan demikian akan menjadi sediaan progesteron kompositum berupa *mixtura agitanda*.
- k. Selanjutnya dikumpulkan setiap 1500 $\mu\text{g/ml}$ *mixtura agitanda* dalam satu kemasan sachet tersendiri.

1. Penggunaan keperluan terapi berupa dosis tunggal setiap kemasan dan dikocok terlebih dahulu.

3. Produk ekstrak daun benalu duku progesteron compositum
 - 5 a. Setiap kemasan ekstrak kental kaya komponen progesteron *like-effect* mengandung 1500 µg/ml bentuk sediaan mixtura agitanda dalam kemasan tunggal (sekali teguk sampai habis).
 - 10 b. Diberikan untuk sapi dewasa (jantan dan betina) yang menderita penurunan kadar progsteron diberikan 3 kali sehari untuk sapi dengan berat badan rerata 700-800 kg.
 - 15 c. Pemakaian yaitu langsung diberikan melalui oral baik sebelum maupun setelah makan namun dikocok terlebih dahulu.

20

25

30

EKSTRAK ETANOL DAUN BENALU DUKU (DENDROPHTHOE PENTANDRA L. MIQ) YANG TUMBUH PADA POHON BENALU (LANSIUM DOMESTICUM) SEBAGAI OBAT HEWAN ALAMI PROGESTERON KOMPOSITUM PENINGKAT HORMON PEROGESTERONE DAN PROSES PEMBUATANNYA

Invensi ini berhubungan dengan komposisi ekstrak daun benalu duku yang mengandung unsur progesteron, medroksi progesteron asetat, megestrol asetat, dydrogesteron. Selanjutnya dibuat suatu produk obat alami berupa mixtura agitanda sekali minum sampai habis yang mengandung total progesterone like-effectu 1500 µg/ml. Bentuk sediaan sebagai obat alami dikemas dalam bentuk sachet sekali penggunaan dan harus dikocok dahulu sebelum diberikan. Klaim yang di daftarka adalah (1) Proses pembuat ekstraks etanol daun benalu duku (*Dendrophthoe pentandra L. Miq*) (2) proses pembuatan sediaan progesteron kompositum, (3) produk akhir berupa sediaan alami untuk hewan yang mengandung 1500 µg/ml sediaan mixtura agitanda. Sediaan alami tersebut ditujukan untuk ternak sapi jantan maupun betina dewasa (berat rerata 750-800 kg) yang menderita penurunan kadar progesteron secara alamiah. Aturan paakai dalam pemberian tersebut yaitu setiap 8 jam baik sebelum makan mauoun setelah makan.



(12) PATEN INDONESIA

(11) IDP000063522 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 15 Oktober 2019

(51) Klasifikasi IPC⁸ : A 61K 36/58, A 61K 127/00

(21) No. Permohonan Paten : P00201702665

(22) Tanggal Penerimaan: 26 April 2017

(30) Data Prioritas :
(31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara

(43) Tanggal Pengumuman: 30 November 2017

6) Dokumen Pembanding:
AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL DAUN BENALU
SAWO
proceeding.unisba.ac.id/index.php/kesehatan/article/view/1350 oleh
M Hasanah - 2015

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :
UNIVERSITAS AIRLANGGA
Kampus C Unair, Mulyorejo, Surabaya

(72) Nama Inventor :
Prof. Dr. M. Lazuardi., MSi, ID

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

Pemeriksa Paten : Dra. Ita Yukimartati, M.Si.

Jumlah Klaim : 1

Judul Invensi : PROSES PEMBUATAN EKSTRAK ETANOL DAUN BENALU DUKU (*DENDROPHTHOE PENTANDRA L. MIQ*) SEBAGAI
PENINGKAT HORMON PROGESTERON PADA SAPI

abstrak :

Invensi ini berhubungan dengan komposisi ekstrak daun benalu duku yang mengandung unsur progesteron, medroksi progesteron asetat, megesterol asetat, didrogesteron. Selanjutnya dibuat suatu produk obat alami berupa *mixtura agitanda* sekali minum sampai habis yang mengandung total komponen seperti efek progesteron 1500 µg/ml. Bentuk sediaan sebagai obat alami dikemas dalam bentuk sachet untuk penggunaan dan harus dikocok dahulu sebelum diberikan. Klaim yang di daftarka adalah (1) Proses pembuat ekstrak etanol daun benalu duku (*Dendrophthoe pentandra L. Miq*) (2) proses pembuatan sediaan progesteron kompositum, (3) produk akhir berupa sediaan untuk hewan yang mengandung 1500 µg/ ml sediaan *mixtura agitanda*. Sediaan alami tersebut ditujukan untuk ternak sapi jantan dan betina dewasa (berat rerata 750-800 kg) yang menderita penurunan kadar progesteron secara alamiah. Aturan paakai dalam pemberian tersebut yaitu setiap 8 jam baik sebelum makan maupun setelah makan.

