

Formulasi Nanoenkapsulasi dari Ekstrak Etanol Daun Bidara Arab (*Ziziphus spina-christi* L.) dengan Variasi Bahan Penyalut

Reka Rian Wandani, Fitrianti Darusman, Sani Ega Priani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: rekawandani7@gmail.com, efit.bien@gmail.com, egapriani@gmail.com.

ABSTRACT: One of the herbal plants that can be used as a treatment is the Arabic bidara plant which has the scientific name *Ziziphus spina-christi* L. One part of the Arabic bidara plant that can be used is the leaves. One of the compounds contained in Arabic bidara leaves is a flavonoid that has the potential to be anticancer, antioxidant, antipyretic, and antibacterial. However, flavonoids are easily oxidized so that it can cause changes in their structure. This study aims to determine the optimum nanoencapsulation formula for the ethanol extract of Arabic bidara leaves that can protect flavonoid compounds from the effects of oxidation, light and chemical changes based on % transmittance and organoleptic using a variety of coating materials. The nanoencapsulation was made using the ionic gelation method. The nanoencapsulation formula is formulated with extracts in all three formulas. The nanoencapsulation of the ethanol extract of Arabic bidara leaves was formulated using a variety of coating materials with a combination of chitosan: sodium alginate, chitosan: sodium tripolyphosphate, and chitosan: sodium alginate: CaCl₂. The three nanoencapsulation formulas were evaluated for % transmittance and organoleptic. The resulting F2 and F3 meet the % transmittance requirements, namely 90.9% and 96.9%. Meanwhile, the physically stable formula is F3 which results in less turbidity and sedimentation.

Keywords: Arabian bidara leaf, Flavonoid, Nanoencapsulation.

ABSTRAK: Salah satu tanaman herbal yang dapat digunakan sebagai pengobatan adalah tanaman bidara arab yang memiliki nama ilmiah *Ziziphus spina-christi* L. Bagian tanaman bidara arab yang dapat digunakan salah satunya adalah bagian daun. Salah satu senyawa yang terdapat dalam daun bidara arab adalah flavonoid yang berpotensi sebagai antikanker, antioksidan, antipiretik dan antibakteri. Namun flavonoid mudah teroksidasi sehingga dapat menyebabkan perubahan pada strukturnya. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan formula optimum nanoenkapsulasi ekstrak etanol daun bidara arab yang dapat melindungi senyawa flavonoid dari pengaruh oksidasi, cahaya dan perubahan kimia berdasarkan % transmittansi dan organoleptis menggunakan variasi bahan penyalut. Pembuatan nanoenkapsulasi dilakukan dengan menggunakan metode gelasi ionik. Formula nanoenkapsulasi diformulasikan dengan ekstrak pada ketiga formula. Nanoenkapsulasi ekstrak etanol daun bidara arab diformulasikan menggunakan variasi bahan penyalut dengan kombinasi kitosan:Natrium Alginat, kitosan:Natrium Tripolifosfat, dan kitosan:Natrium Alginat:CaCl₂. Ketiga formula nanoenkapsulasi dilakukan evaluasi % transmittansi dan organoleptis. Dihasilkan F2 dan F3 yang memenuhi syarat % transmittansi yaitu 90,9% dan 96,9%. Sedangkan formula yang stabil secara fisik yaitu F3 yang menghasilkan kekeruhan dan endapan yang sedikit.

Kata kunci: Daun bidara arab, Flavonoid, Nanoenkapsulasi.

1 PENDAHULUAN

Salah satu tanaman herbal yang dapat digunakan sebagai pengobatan adalah tanaman bidara arab yang memiliki nama ilmiah *Ziziphus spina-christi* L. Khasiat dari tanaman bidara arab telah dibuktikan pada penelitian sebelumnya dan telah disebutkan pula dalam Al-Qur'an. Bagian

tanaman bidara arab yang dapat digunakan salah satunya adalah bagian daun. Pada bagian daun mengandung flavonoid yang telah dibuktikan pada penelitian sebelumnya bahwa flavonoid pada ekstrak etanol daun bidara arab memiliki aktivitas antikanker. Selain dapat digunakan sebagai antikanker, flavonoid juga memiliki berbagai khasiat lain yaitu sebagai antioksidan, antipiretik

dan antibakteri (Soeka dan Sulisty, 2007).

Akan tetapi senyawa flavonoid mengalami kekurangan, seperti sifatnya yang tidak stabil akibat adanya pengaruh oksidasi, cahaya, dan perubahan kimia. Salah satu cara untuk melindungi dan meningkatkan kestabilan senyawa flavonoid adalah dengan menggunakan teknik nanoenkapsulasi. Nanoenkapsulasi merupakan teknik penyalutan zat aktif dalam suatu rongga yang dikelilingi oleh polimer yang akan melindungi zat aktif dari pengaruh luar, mencegah perubahan warna dan bau sehingga stabilitas zat aktif akan terjaga (Parkford dan Burt, 2007). Pembuatan nanoenkapsulasi dapat dilakukan dengan metode gelasi ionik. Nanoenkapsulasi yang terbentuk dari gelasi ionik merupakan hasil spontan dari dua atau lebih polimer yang dapat membentuk kompleks (Park dan Yeo, 2007).

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana formulasi nanoenkapsulasi yang mengandung ekstrak etanol daun bidara arab dengan penggunaan variasi bahan penyalut. Penelitian ini bertujuan untuk menghasilkan formula nanoenkapsulasi ekstrak etanol daun bidara arab berdasarkan % transmittan dan organoleptis menggunakan variasi bahan penyalut.

2 LANDASAN TEORI

Ziziphus spina-christi L. atau bidara arab merupakan pohon tropis yang berasal dari Sudan, biasa disebut dengan “sidr”, “nebeg”, “nabg” di Arab Saudi. Tanaman bidara memiliki berbagai kandungan senyawa aktif yang dapat digunakan sebagai pengobatan diantaranya alkaloid, fenol, flavonoid, saponin, dan terpenoid (Hadizadeh, dkk., 2009). Dalam daun terdapat kandungan flavonoid tertinggi sebesar 0,66% dengan kandungan flavonoid utama berupa kuersetin 3-o-rhamnoglucoside 7-o-rhamnoside (Adzu, dkk., 2007). Sampai saat ini pemanfaatannya masih belum optimal, hal ini karena sifat dari flavonoid yang tidak stabil terhadap pengaruh oksidasi, cahaya dan perubahan kimia sehingga struktur yang teroksidasi akan menyebabkan perubahan pada struktur dan rendahnya efektivitas penggunaan (Kitao dan Sekine, 1993).

Enkapsulasi senyawa aktif berukuran nano telah dikembangkan untuk mengatasi masalah yang berhubungan dengan proses absorpsi dan

ketidakstabilan senyawa pada teknik mikroenkapsulasi. Enkapsulasi adalah suatu teknik untuk melapisi atau menyalut bahan aktif dengan suatu polimer yang dapat berukuran mikro ataupun nano (Ozkan dan Bilek, 2014). Nanoenkapsulasi dapat menyalut senyawa dalam polimer berukuran 10-1000nm. Keuntungan nanoenkapsulasi sebagai sistem penghantaran obat berukuran nano dapat dirasakan dengan mudah, yaitu dapat melindungi zat aktif dari pengaruh lingkungan, mencegah perubahan warna dan bau sehingga stabilitas zat aktif akan terjaga dan memperbaiki absorpsi senyawa dalam bentuk makromolekul sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas (Letchford dan Burt, 2007).

Formulasi nanoenkapsulasi menggunakan metode gelasi ionik didasarkan pada interaksi elektrostatik antara gugus bermuatan positif dengan gugus bermuatan negatif yang akan saling berikatan dan memperkuat kekuatan mekanis partikel yang terbentuk (Park dan Yeo, 2007). Polimer yang digunakan yaitu seperti kitosan. Kitosan memiliki sifat *bidegradable* sehingga mudah terdegradasi dalam tubuh, biokompatibel dengan jaringan, tidak toksik dan mampu mengatur pelepasan bahan obat (Sinha *et al*, 2004). Kitosan sebagai polimer kationik yang dapat berinteraksi dengan anion multivalent seperti natrium alginat. Dalam bidang farmasi, natrium alginat dapat digunakan sebagai pengikat dan disintegran dalam tablet, mengontrol pelepasan obat dalam tablet dan suspensi dalam air, dan untuk enkapsulasi obat (Rowe, *et al.*, 2009: 622). Penggunaan natrium tripolifosfat dapat digunakan sebagai polianion penyambung silang kitosan. Tripolifosfat merupakan penyambung silang nontoksik yang dapat berinteraksi dengan gugus kationik kitosan dengan gaya elektrosatik. Kalsium klorida memiliki kelarutan yang sangat mudah larut dalam air. Senyawa ini mudah terdisosiasi menjadi ion kalsium dan klorida di dalam air.

Maserasi merupakan proses pengekstrasian simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu ruang dengan waktu kontak yang cukup lama antara pelarut dan bahan yang diekstraksi. Prinsip maserasi adalah ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada kesetimbangan (Departemen Kesehatan RI, 2006).

Parameter	Hasil (%)
Kadar Sari Larut Air	18,18
Kadar Sari Larut Etanol	15,69
Kadar Air	6,6
Kadar Abu Total	9,97
Kadar Abu Tidak Larut Asam	0,71
Susut Pengerangan	7,41

METODELOGI PENELITIAN

Bahan yang digunakan adalah daun bidara arab (*Ziziphus spina-christi* L.). Bahan yang diperoleh dilakukan tahap penyiapan bahan dan pengumpulan bahan, kemudian dilakukan determinasi bahan di Herbarium Jatinangor Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, Fakultas MIPA Universitas Padjajaran. Selanjutnya dilakukan persiapan bahan yaitu dari mulai bahan yang diperoleh dari kebun dan dilakukan tahap pembuatan simplisia. Dilakukan pemeriksaan parameter mutu simplisia, kemudian dilakukan ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 70%, selanjutnya dilakukan skrining fitokimia terhadap simplisia dan ekstrak. Formulasi nanoenkapsulasi dilakukan dengan metode gelasi ionik menggunakan variasi bahan penyalut yaitu kitosan-natrium alginat, kitosan-natrium tripolifosfat, dan kitosan-natrium alginat-CaCl₂. Kemudian dilakukan evaluasi formula nanoenkapsulasi yang meliputi % transmisi dan organoleptis.

Tabel 1. Data formulasi nanoenkapsulasi

Bahan	F1	F2	F3
Aquades (mL)	100	100	100
Asam Asetat 1% (mL)	100	100	100
CaCl ₂ 0,15 M (mL)	-	-	250
Ekstrak Daun Bidara Arab (%)	2	2	2
Natrium Alginat (%)	0,1	-	1
Natrium Tripolifosfat (%)	-	0,1	-
Kitosan (%)	0,2	0,2	0,5

3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan karakteristik simplisia bertujuan untuk memberikan pengenalan awal terhadap simplisia menggunakan panca indera dengan mengidentifikasi warna, bau dan bentuk. Tujuan dari standardisasi sendiri yaitu untuk menjamin standar mutu dan keamanan dari suatu tanaman obat. Penetapan standar mutu yang dilakukan terhadap suatu bahan tanaman obat meliputi parameter spesifik dan non spesifik.

Tabel 2. Hasil parameter standar simplisia daun bidara arab

Dari hasil parameter standar yang diperoleh, hanya kadar air yang diketahui telah memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan menurut DepKes RI tahun 2000, yaitu tidak lebih dari 10%. Sedangkan untuk hasil penetapan parameter standar lain pada daun bidara arab tidak ada batas yang dipersyaratkan pada FHI dan MMI sehingga hasil kadar sari belum dapat disimpulkan.

Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Metode maserasi dilakukan pada bahan yang bersifat lunak, seperti bahan yang digunakan yaitu daun bidara arab memiliki tekstur yang lunak dan pada prosesnya tidak dilakukan pemanasan, dimana pemanasan ini dapat membuat kadar flavonoid daun bidara arab berkurang. Metode maserasi dilakukan dengan 3x penggantian pelarut untuk menghindari efek jenuh pada pelarut. Pada hasil ekstraksi rendemen yang dihasilkan adalah sebanyak 20,02%. Skrining fitokimia merupakan pengujian yang dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa-senyawa kimia dalam tanaman. Hasil dari skrining fitokimia pada penelitian ini terbukti bahwa simplisia dan ekstrak etanol daun bidara arab mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan polifenolat.

Formulasi nanoenkapsulasi ekstrak etanol daun bidara arab dilakukan dengan metode gelasi ionik menggunakan *magnetic stirrer*. Pada formulasi dilakukan variasi jenis pengikat silang (*crosslinker*), dikarenakan bahwa salah satu faktor yang dapat mempengaruhi ukuran partikel yaitu jenis pengikat silang yang digunakan (Mohanraj dan Chen., 2006). Penggunaan natrium alginat yang dikombinasikan dengan kitosan pada nanoenkapsulasi sebagai *crosslinker* bertujuan untuk memperbaiki penyalutan pada nanoenkapsulasi. Natrium Alginat dan kitosan akan berinteraksi satu sama lain melalui gugus karboksil dari alginat dan gugus amino dari kitosan pada kondisi yang tepat (Cruz, dkk.,

2004). Pada formulasi ini dilakukan penggunaan natrium alginat dalam konsentrasi yang rendah. Hal ini disebabkan untuk menghindari peningkatan jumlah endapan jika dilakukan peningkatan konsentrasi natrium alginat. Interaksi yang terjadi antara kitosan dengan natrium tripolifosfat berlangsung ketika gugus amina (NH_3^+) dari kitosan yang bermuatan positif berikatan dengan ion fosfat (P_3O_{10}) dari NaTPP yang bermuatan negatif, sehingga mampu berinteraksi dengan gugus yang bermuatan negatif pada NaTPP. Pembentukan nanopartikel terjadi secara spontan akibat pengadukan mekanis pada suhu kamar (Agnihotri, *et al.*, 2004).

Penggunaan CaCl_2 sebagai penyalut pada nanoenkapsulasi F3 sebagai pengikat silang yang berguna untuk membentuk kompleks polielektrolit dengan natrium alginat. Ketika larutan alginat dilakukan penetesan ke dalam larutan CaCl_2 terjadi repolimerisasi asam manuronat dan asam guluronat dengan agen pengikat silang (ion kalsium). Ion kalsium akan berdifusi ke dalam

droplet, bereaksi dengan gugus karboksilat dari residu asam guluronat pada permukaan tetesan *droplet* (biasa digambarkan dengan model “egg-box”) dan menggantikan ion natrium pada polimer sehingga membentuk reaksi Ca-Alginat (Liu, *et al.*, 2002). Penggunaan CaCl_2 membuat interaksinya dengan kitosan menjadi lebih kuat dan dapat melindungi zat aktif lebih baik sehingga dapat meningkatkan stabilitas zat aktif tersebut.

Pada ketiga formula dilakukan evaluasi % transmittan, dan organoleptis. Pengukuran nilai % transmittan merupakan salah satu faktor penting dalam melihat sifat fisik nanoenkapsulasi yang terbentuk. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm dengan menggunakan aquadest sebagai blanko (Thakkar, *et al.*, 2011). Pengamatan organoleptis dilakukan untuk mengetahui penampilan sediaan nanoenkapsulasi secara fisik melalui warna, kekeruhan, dan endapan.

Tabel 3. Data Hasil Evaluasi Formula Nanoenkapsulasi

Formula	% Transmittan	Organoleptis
F1	80,3%	Warna kuning muda, keruh, terdapat endapan
F2	90,9%	Warna bening sedikit kuning, agak keruh, terdapat sedikit endapan
F3	96,9%	Warna bening sangat sedikit kuning, agak keruh, terdapat sedikit endapan

Hasil dari ketiga formula hanya F2 dan F3 yang memasuki rentang 90-100% pada persen transmittan. Pada F1 diperoleh hasil yang tidak memasuki rentang persyaratan % transmittan, hal ini disebabkan karena adanya kekeruhan pada nanopartikel sehingga cahaya tidak mampu menembus partikel. Sehingga ketika dilakukan pengukuran uji transmittan menunjukkan nilai % transmittan yang jauh dari 100%.

Formula nanoenkapsulasi yang berhasil dibuat secara fisik berdasarkan pengujian organoleptis adalah nanoenkapsulasi F3 dengan kandungan kombinasi kitosan: CaCl_2 : Natrium alginat. Sementara sediaan F1 dengan peyalut kitosan:Natrium alginat terlihat bahwa sediaan tidak stabil secara fisik yang ditandai dengan adanya kekeruhan dan endapan yang lebih banyak dari yang lain. Kemungkinan perbedaan banyaknya endapan yang terbentuk disebabkan karena perbedaan jenis *crosslinker*. Hal yang membedakan dari ketiga *crosslinker* yang

digunakan adalah dari berat molekul. Berat molekul natrium alginat lebih besar dari berat molekul CaCl_2 dan natrium tripolifosfat, sehingga endapan yang dihasilkan lebih terlihat pada sediaan dengan *crosslinker* natrium alginat. Endapan yang terbentuk pada tiap formula juga dapat disebabkan karena proses formulasi yang hanya menggunakan *magnetic stirrer*. Tenaga yang dihasilkan dari *magnetic stirrer* terbilang kecil, sehingga ketika terjadi interaksi antara kitosan dengan masing-masing *crosslinker* dapat menyebabkan terjadinya partikel yang bergerombol dan beraglomerasi semakin banyak sehingga membentuk endapan dan agregat yang berukuran mikro (Wahyono, 2010).

Dari data yang dihasilkan, diduga bahwa % transmittan kemungkinan dapat berbanding terbalik dengan ukuran partikel. Dari data, terlihat bahwa semakin tinggi % transmittan maka kemungkinan ukuran partikel semakin kecil. Hal ini memungkinkan bahwa dispersi yang transparan menandakan ukuran partikel yang semakin kecil.

Sedangkan nanopartikel yang stabil ditandai dengan pengendapan yang lama karena berkurangnya masa tiap partikel dan luas permukaan yang besar. Adanya interaksi tolak menolak antar partikel yang besar menyebabkan resultan gaya gravitasi berkurang. Fenomena ini disebut dengan fenomena gerak brown.

4 KESIMPULAN

Dari hasil formulasi nanoenkapsulasi F1, F2, dan F3 dengan penggunaan variasi bahan penyalut yang berbeda, karakteristik fisik yang paling optimal berdasarkan pengamatan % transmisi dan organoleptis yaitu pada F3 dengan penyalut kitosan:na alginat:CaCl₂

SARAN

Perlu dilakukan percobaan formulasi menggunakan alat homogenizer lain seperti ultrasonik dan karakterisasi nanoenkapsulasi seperti ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, serta % efisiensi penjerapan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adzu, Bulus., Haruna, Abdul Kaita. (2007). Studied On The Use of *Ziziphus spina-christi* Against Pain In Rats And Mice, *African Journal of Biotechnology*, Vol.6(11).
- Agnihotri, Sunil A., Mallikarjuna, Nadagouda N., and Aminabhavi, Tetraj, M Aminabhavi. (2004). Recent advances on chitosan-based microand nanoparticles in drug delivery, *Journal of Controlled Release*, Vol.100: 5-28.
- Cruz, M.C.P., Sergio P. Ravagnani, Fabio M.S. Brogna. (2004). Evaluation of the Diffusion Coefficient for Controlled Release of Oxytetracycline from Alginate/Chitosan/Poly (Ethylene Glycol) Microbeads in Simulated Gastrointestinal Environments, *Biotechnologi. Appl. Biochem*, 40: 243– 253.
- Departemen Kesehatan. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Jakarta, Dirjen POM.
- Departemen Kesehatan. (2006). *Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia*, Jakarta, Depkes RI.
- Hadizadeh, I., Peivastegan, B., Kolahi, M. (2009). Antifungal activiti of nettle (*Urtica dioica*

- L.), colocynt (*Citrullus colocynthes* L. Schrad), oleasnde (*Nerium oleander* L.) and konar (*Ziziphus spina-christi* L.) extracts on plant pathogenic fungi, *Pakistan Journal of Biological Sciences*, Vol.12(1):58-63.
- Kitao, Satoshi., Hiroshi, Sekine. (1994). -D-Glucosyl Transfer to Phenolic Compounds by Sucrose Phosphorylase from *Leuconostoc Mesenteroides* and Production of Arbutin, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, Vol.58(1): 38-42.
- Letchford, Kevin., Burt, Helen. (2007). A Review of the formation and Classification of Amphiphilic Block Copolymer Nanoparticulate Structures; Micelled, Nanospheres, Nanocapsules And Polymersomers, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol.65:259-269.
- Liu, X.D., Yu, W.Y., Zhang, Y., Xue, W, m., Yu, W.T., Xiong, Y., et al. (2002). Characterization of structure and diffusion behavior of Ca-alginate beads prepared with external or internal calcium sources. *Journal microencapsulation*. Vol.19: 775-782.
- Mohanraj, V.J., Y. Chen. (2006). Nanoparticles-A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, Vol.5 (1): 561-573.
- Park, Kinam., Yeo, Yoon. (2007). *Microencapsulation Technology in: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd Edition Volume 1st*, Informa Healthcare USA, New York, Hal: 2316.
- Rowe, C. Raymond., Paul, J. Sheskey., Marian, E. Quinn. (2009). USA, Pharmaceutical Press.
- Sinha, V.R., Bansal, K., Kaushik, R., Kumria, R., Trehan, A. (2004). Poly-E-Caprolactone Microspheres and Nanospheres: An Overview, *International Journal Pharmaceutics*, Vol.278: 1-23.
- Soeka, Yati Sudaryati., Sulisty, Joko., Elidar, Naiola. (2007). Aktivitas Antimikroba Flavonoid - Glikosida Hasil Sintesis Secara Transglukosilasi Enzimatis, *Pusat Penelitian Biologi-LIPI*, Vol.8(6): 455-463.
- Thakkar, H., Parmar, M., Nangesh, J., & Patel, D. (2011). Formulation And Characterization Of Lipid-Based Drug Delivery System Of Raloxifene-Microemulsion And Self-Microemulsifying Drug Delivery System.

- Wahyono D. (2010). Ciri Nanopartikel Kitosan dan Pengaruhnya pada Ukuran partikel dan efisiensi penyalutan ketoprofen, [Tesis]. Program Studi Kimia Sekolah Pascasarjana, Institute Pertanian Bogor.