

Kajian Pengembangan Sistem Nanokapsul untuk Senyawa Flavonoid yang Memiliki Aktivitas Antioksidan

Farha Fadila*, Aulia Fikri Hidayat, Ratih Aryani

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

*farhafadila2019@gmail.com, aulia.fikri.h@gmail.com, ratih_aryani@ymail.com,

Abstract. The clinical use of flavonoid compounds is limited because their activity decreases during storage which is influenced by temperature, light, pH and oxygen. The nanocapsule system can be chosen to protect the compound from being rapidly degraded. The success of the nanocapsule formulation is influenced by the type of coating material and the manufacturing method used. This study aims to examine the effect of the nanoencapsulation in the nanocapsule system on antioxidant activity, and also to examine the types of coating materials and manufacturing methods that can be used in nanocapsule formulations for flavonoid compounds that have antioxidant activity. The study was conducted systematically on a number of international articles from reputable publishers. The results showed that nanoencapsulation in the nanocapsule system was able to increase the value of antioxidant activity in the range of 1,1-31 fold. The nanocapsule formulation of flavonoid compounds can be carried out using phase inversion, nanoprecipitation, double emulsion and layer-by-layer methods using coatings, such as PLGA, PCL, ethyl cellulose, PEG-lecithin, PCL-PEG, PLGA-PEG, and chitosan-lecithin. It can be concluded that the development of nanocapsules is able to increase antioxidant activity by using appropriate coating materials and methods.

Keywords: *Nanocapsule, Antioxidant, Flavonoid, Review.*

Abstrak. Penggunaan klinis senyawa flavonoid terbatas karena mengalami penurunan aktivitasnya selama penyimpanan yang dipengaruhi suhu, cahaya, pH dan oksigen. Sistem nanokapsul dapat dipilih untuk melindungi senyawa supaya tidak cepat terdegradasi. Keberhasilan formulasi nanokapsul dipengaruhi oleh jenis bahan penyalut dan metode pembuatan yang digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh nanoenkapsulasi pada sistem nanokapsul terhadap aktivitas antioksidan, dan juga mengkaji jenis bahan penyalut serta metode pembuatan yang dapat digunakan pada formulasi nanokapsul untuk senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan. Kajian dilakukan secara sistematis terhadap sejumlah artikel internasional dari penerbit bereputasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nanoenkapsulasi pada sistem nanokapsul mampu meningkatkan nilai aktivitas antioksidan dengan rentang 1,1 – 31 kali lipat. Formulasi nanokapsul senyawa flavonoid dapat dilakukan dengan metode inversi fasa, nanopresipitasi, double emulsion dan layer-by-layer) dengan menggunakan penyalut, seperti PLGA, PCL, etil selulosa, PEG-lesitin, PCL-PEG, PLGA-PEG, dan kitosan-lesitin. Dapat disimpulkan bahwa pengembangan sediaan nanokapsul mampu meningkatkan aktivitas antioksidan dengan menggunakan bahan penyalut dan metode yang sesuai.

Kata Kunci: *Nanokapsul, Antioksidan, Flavonoid, Kajian.*

A. Pendahuluan

Senyawa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan karena terdapat gugus hidroksil (-OH) yang terikat pada karbon cincin aromatik sehingga dapat menangkap radikal bebas. Senyawa flavonoid sebagai antioksidan ini akan menetralkan radikal bebas dengan mendonorkan atom hidrogennya sehingga menjadi senyawa radikal yang stabil (Hamid *et al.*, 2010). Senyawa radikal bebas merupakan atom atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan dimana bersifat tidak stabil dan sangat reaktif dalam penarikan elektron molekul lain di dalam tubuh. Untuk mencapai stabilitas dengan cara merusak sel, protein, dan DNA yang mengarah kepada peningkatan stres oksidatif seperti penyakit diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, bahkan kanker (Phaniendra *et al.*, 2015). Untuk mencegah terjadinya akumulasi dari radikal bebas diperlukan senyawa antioksidan.

Menurut Maesaroh *et al.* (2018) flavonoid memiliki aktivitas antioksidan dimana senyawa kuersetin yang merupakan salah satu golongan senyawa flavonoid memiliki nilai IC₅₀ kuersetin 2,44 ppm. Namun, penggunaan klinis beberapa senyawa flavonoid terbatas karena sering kali mengalami penurunan aktivitasnya selama penyimpanan yang dipengaruhi suhu, cahaya, pH (Ader *et al.*, 2000; Bell *et al.*, 2001). Seperti contohnya, berdasarkan penelitian Schulze *et al.* (2014) senyawa kuersetin pada masa penyimpanan 40°C selama 12 bulan mengalami degradasi sebanyak 70%. Oleh karena itu, perlu dilakukan perlindungan terhadap senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan, dalam mengatasi hal tersebut salah satunya dapat dikembangkan sistem nanokapsul menggunakan teknik nanoenkapsulasi (Rumengan *et al.*, 2015; Mappamasing *et al.*, 2015; Martien *et al.*, 2012).

Nanoenkapsulasi adalah suatu teknik untuk menyalut suatu bahan aktif dengan lapisan dinding sehingga menghasilkan partikel kecil berukuran nano dengan diameter antara 100-1000 nm (Satriyasa, 2018). Penyalutan ini dapat melindungi bahan aktif dari kondisi lingkungan sekitar seperti cahaya, suhu, kelembapan, dan dari interaksi dengan zat lainnya (Ozkan *et al.*, 2014).

Nanokapsul sebagai sistem penghantaran senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan dengan menggunakan teknik nanoenkapsulasi ini terbukti dalam jurnal yaitu berdasarkan penelitian Hao *et al.* (2017) dimana sebelum dienkapsulasi pada masa penyimpanan 37°C selama 24 hari kuersetin bebas mengalami degradasi sebanyak 30% dengan aktivitas peredaman radikal bebas sebanyak 72,38%. Keberhasilan formulasi sediaan nanokapsul dipengaruhi oleh jenis bahan penyalut, serta metode pembuatan yang digunakan. Beberapa bahan penyalut yang dapat digunakan adalah polietilen glikol (PEG), poli asam laktat glikolat (PLGA), polikaprolakton (PCL), kitosan, dan selulosa. Pembuatannya dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti inversi fasa, nanopresipitasi, *layer-by-layer*, serta *double emulsion-solvent evaporation* (Wang *et al.*, 2016; Deng *et al.*, 2020).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah pada *Systematic Literature Review* (SLR) ini sebagai berikut: “Bagaimana jenis bahan penyalut dan metode pembuatan yang dapat digunakan pada formulasi nanokapsul senyawa flavonoid sebagai antioksidan, serta bagaimana pengaruh teknik nanoenkapsulasi pada sistem nanokapsul terhadap aktivitas senyawa flavonoid?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui bagaimana jenis bahan penyalut dan metode pembuatan yang dapat digunakan pada formulasi nanokapsul senyawa flavonoid sebagai antioksidan
2. Untuk mengetahui bagaimana pengaruh teknik nanoenkapsulasi pada sistem nanokapsul terhadap aktivitas antioksidan senyawa flavonoid.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian SLR dilakukan secara sistematis dengan menggunakan diagram alir PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) untuk mengidentifikasi, menganalisis, mengevaluasi, dan menginterpretasi temuan dari berbagai studi penelitian pada sejumlah artikel internasional dari sejumlah penerbit bereputasi.

Pencarian dan pengambilan artikel dilakukan pada Science Direct (Elsevier), Springer Link, Taylor & Francis, PubMed. Kata kunci yang digunakan adalah “*nanocapsule*”, “*nanoencapsulation*”, “*antioxidant*”, “*IC₅₀*”, “*flavonoid*”. Dari kelima kata kunci tersebut, berhasil diunduh sebanyak 69 artikel yang menerangkan mengenai nanokapsul senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan.

Penyaringan dan penyortiran artikel dilakukan dengan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, sehingga diperoleh 14 artikel yang terpilih. Data-data yang diperoleh kemudian dianalisis, sehingga diperoleh hasil yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi bahan penyalut dan metode pembuatan yang digunakan pada formulasi nanokapsul untuk senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan disertai peningkatan nilai aktivitas antioksidannya.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Bahan Penyalut dan Metode Pembuatan Nanokapsul

Berikut adalah penelitian mengenai hubungan antara iklan Le Minerale dengan kesadaran merek, yang diuji menggunakan teknik analisis korelasi Rank Spearman. Hasil pengujian dijelaskan pada tabel 1.

Tabel III. 1 Hasil studi literatur jenis penyalut dan metode pembuatan sistem nanokapsul

No	Senyawa	Penyalut	Metode	Karakteristik				Pustaka
				Ukuran (nm)	PDI	Potensial Zeta (mV)	EE (%)	
1	Kuersetin	PEG-Lesitin	Inversi Fasa	54	0,17	-7,6	96	(Hatahet <i>et al.</i> , 2016)
2		PEG-Lesitin	Inversi Fasa	33,9	0,17	1,2	96	(Ding <i>et al.</i> , 2014)
3		PCL-PEG	Nanopresipitasi	222	1,8	-	-	(Batista <i>et al.</i> , 2017)
4		PCL	Nanopresipitasi	185	0,11	20,1	99	(Olivera <i>et al.</i> , 2017)
5		Kitosan-Lesitin	layer-by-layer	600	-	35,12	71	(Hao <i>et al.</i> , 2017)
6	Krisin	PLGA-PEG	double emulsion-evaporation solvent	70	-	-	99	(Mohammadian <i>et al.</i> , 2016)
7		PLGA	Nanopresipitasi	176	0,22	-6,23	87	(El - Hussien <i>et al.</i> , 2020)
8		PCL	Nanopresipitasi	368	-	-37,65	85	(Giancomeli <i>et al.</i> , 2020)
9	Apigenin	PEG-Lesitin	Inversi Fasa	46,1	-	28,18	96	(Ding <i>et al.</i> , 2013)
10	Cirsiliol	PCL-PEG	Nanopresipitasi	158	0,19	2,6	54	(Al-Shalabi <i>et al.</i> , 2020)
11	Baikalin	PLGA	Nanopresipitasi	169	0,21	36,9	94	(Riham <i>et al.</i> , 2019)
12	Silibinin	Etil Selulosa	Nanopresipitasi	160	0,09	14,1	96	(Marchiori <i>et al.</i> , 2017)
13		Etil Selulosa	Nanopresipitasi	118	0,14	-11,48	98	(Gehrcke <i>et al.</i> , 2020)
14	Fisetin	PCL	Nanopresipitasi	146	0,12	-	82	(Sechi <i>et al.</i> , 2016)

Bahan Penyalut Nanokapsul pada Senyawa Flavonoid

Pada Tabel 1, terdapat senyawa kuersetin (poin 1, 2) dan senyawa apigenin (poin 9) menggunakan PEG-lesitin sebagai bahan penyalut. PEG adalah polimer yang memiliki bagian

hidrofilik yang berfungsi untuk mencegah agregasi partikel (Shutava *et al.*, 2012). Sedangkan lesitin merupakan campuran lipid alami dari fosfolipid. Fosfolipid merupakan komponen penting dari membran sel yang dapat mempertahankan fluiditas membran sel sehingga senyawa aktif mudah diserap (Jin *et al.*, 2012).

Nanokapsul kuersetin (poin 4), krisin (poin 8) dan fisetin (poin 14) menggunakan bahan penyalut PCL. PCL adalah polimer *biodegradable* dan *biocompatible* yang telah banyak digunakan dalam penelitian biomedis (Le *et al.*, 2013; Pohlmann *et al.*, 2013). Nanokapsul senyawa kuersetin (poin 3), senyawa cirsiliol (poin 10) menggunakan kombinasi bahan penyalut PEG-PCL. Kombinasi PEG-PCL membentuk polimer amfifilik yang dapat meningkatkan kinerjanya dibandingkan dengan PCL murni. PEG akan meningkatkan farmakokinetik dan akan dieliminasi oleh hati dan ginjal (Gou *et al.*, 2011).

Nanokapsul krisin (poin 7) dan baicalin (poin 11) menggunakan PLGA sebagai bahan penyalut. PLGA merupakan polimer yang akan dihidrolisis di dalam tubuh menjadi monomer aslinya, yaitu asam laktat dan asam glikolat. Asam laktat dan asam glikolat merupakan produk hasil metabolisme di dalam tubuh pada kondisi fisiologis normal (Malik 2010; Siegel 2018).

Nanokapsul senyawa krisin (poin 6), menggunakan kombinasi bahan penyalut PLGA-PEG. Bagian PEG yang bersifat hidrofilik mengelilingi inti berfungsi sebagai penstabil. Dapat digunakan sebagai beberapa pembawa senyawa hidrofobik dan hidrofilik karena PLGA-PEG adalah polimer amfifilik. Kombinasi PLGA-PEG ini mengubah hidrofobitas, memperpanjang waktu sirkulasi *in vivo* dengan menghindari fagositosis sehingga dapat meningkatkan secara keseluruhan ketersediaan hayati Zhang *et al.*, 2014; Gref *et al.*, 1994; Jeong *et al.*, 2000).

Nanokapsul kuersetin (poin 5), menggunakan kombinasi bahan penyalut kitosan-lesitin. Kitosan merupakan polimer polisakarida yang berasal dari kitin. Kitosan sebagai komponen dari cangkang nanokapsul yang memiliki sifat *biocompatible*, *biodegradable* dan dapat meningkatkan permeabilitas. Dalam metode ini kitosan bermuatan positif yang berinteraksi secara elektrostatis dengan molekul lesitin bermuatan negatif akibatnya menghasilkan suatu nanokapsul (Tobio *et al.*, Moghimi *et al.*, 2001; Barrat *et al.*, 2003).

Nanokapsul silibinin (poin 12 dan 13), menggunakan penyalut turunan selulosa. Selulosa merupakan suatu polimer alam. Polimer turunan selulosa yang digunakan yaitu etil selulosa dimana digunakan sebagai beberapa pembawa senyawa hidrofobik. Etil selulosa bersifat *biocompatible*, tidak beracun, memiliki sifat mukoadhesif, stabil terhadap cahaya, panas, oksigen ataupun kelembapan (Chowdary *et al.*, 2004).

Metode Pembuatan Nanokapsul pada Senyawa Flavonoid

Pada Tabel 1 tertera hasil studi literatur nanokapsul untuk senyawa flavonoid, yakni inversi fasa. Metode inversi fasa adalah metode perubahan fase dimana terdiri dari 2 tahapan dengan melibatkan suhu (Valoppi *et al.*, 2017). Metode inversi fasa melibatkan campuran fase air, fase minyak, serta surfaktan. Metode ini digunakan untuk membuat nanokapsul kuersetin (poin 1 dan 2), nanokapsul apigenin (poin 9). Pembentukan nanokapsul menggunakan metode ini terjadi pada siklus saat suhu dinaikkan dan diturunkan. Pada satu titik, suhu akan mencapai suhu inversi fasa yaitu di mana kesetimbangan hidrofilik-lipofilik suatu surfaktan akan mengecilkan ukuran globul sehingga sistem nanokapsul dapat terbentuk (Valoppi *et al.*, 2017).

Metode lainnya adalah nanopresipitasi, melibatkan pengendapan polimer dari larutan organik. Nanopresipitasi dapat digunakan untuk mengenkapsulasi senyawa yang bersifat hidrofobik (Nagavarma *et al.*, 2012). Metode ini digunakan untuk membuat nanokapsul kuersetin (poin 3 dan 4), nanokapsul krisin (poin 7 dan 8), nanokapsul cirsiliol (poin 10), nanokapsul baicalin (poin 11), nanokapsul silibinin (poin 12 dan 13), nanokapsul fisetin (poin 14). Proses penyalutan diawali dengan penambahan fase organik secara perlahan ke fase air, kemudian pelarut organik akan berdifusi dari fase organik ke fase air, menyisakan senyawa aktif di fase organik. Polimer yang berada di antarmuka akan membentuk nanokapsul (Ansari *et al.*, 2012; Fessi *et al.*, 1989).

Metode lainnya adalah *double emulsion-solvent evaporation*, metode yang membentuk nanokapsul melalui proses emulsi ganda, kemudian pelarutnya dihilangkan. Metode ini untuk

mengkapsulasi senyawa yang bersifat hidrofilik atau hidrofobik (Pagels *et al.*, 2015). Metode ini digunakan untuk membuat nanokapsul poin 6 yakni senyawa krisin. Metode *double emulsion* dilakukan dengan membuat emulsi ganda jenis W/O/W dengan menggunakan penambahan surfaktan *polyvinyl alcohol* (PVA) untuk menstabilkan antarmuka emulsi bagian dalam dan bagian luarnya (Jin *et al.*, 2016). Penguapan pelarut organik menyebabkan terbentuknya lapisan di sekeliling inti, sehingga membentuk nanokapsul.

Metode lainnya adalah *layer-by-layer*, metode yang membentuk nanokapsul melalui penambahan lapisan polimer yang memiliki perbedaan muatan. Metode ini sering kali digunakan untuk mengkapsulasi senyawa yang bersifat hidrofobik (Agarwal *et al.*, 2008). Metode ini digunakan untuk nanokapsul poin 5 yakni senyawa kuersetin. Mekanisme metode ini yaitu dengan interaksi elektrostatis antara muatan yang berlawanan secara berurutan pada inti anorganik (Martín *et al.*, 2015; Mundo *et al.*, 2005).

Pengaruh Nanoenkapsulasi terhadap Aktivitas Antioksidan

Teknik Nanoenkapsulasi pada sistem nanokapsul dapat meningkatkan efek terapi dan mengatasi permasalahan suatu antioksidan yang sering kali mengalami penurunan aktivitasnya selama penyimpanan yang dipengaruhi suhu, cahaya, pH (Ader *et al.* 2000; Bell *et al.* 2001). Nilai aktivitas antioksidan biasa dinyatakan dalam nilai IC_{50} dan persentase inhibisi (% inhibisi) (Molyneux, 2014). Dalam penelitian ini, akan dibahas mengenai pengaruh nanoenkapsulasi terhadap nilai aktivitas antioksidan senyawa flavonoid. Hasil penelusuran pustaka ditampilkan pada **Tabel III.2**.

Tabel III. 2 Hasil studi literatur pengaruh nanoenkapsulasi pada nilai aktivitas antioksidan

No	Senyawa	IC ₅₀ /%inhibisi		Pustaka
		Tanpa nanokapsul	Nanokapsul	
1	Kuersetin	64,52 µg/mL	13,07 µg/mL	(Ding <i>et al.</i> , 2014).
2		72,38%	75,62%	(Hao <i>et al.</i> , 2017).
3	Krisin	42,32 µM	36,8 µM	(Mohammadian <i>et al.</i> , 2016).
4	Baikalin	186 µg/mL	6 µg/mL	(Riham <i>et al.</i> , 2019).
5	Silibinin	80%	92%	(Marchiori <i>et al.</i> , 2017).
6	Fisetin	20,1 µg/mL	18,6 µg/mL	(Sechi <i>et al.</i> , 2016).

Kuersetin merupakan salah satu antioksidan golongan flavonoid (Gordon *et al.*, 1998). Pembuatan nanokapsul yang dikembangkan dengan metode inversi fasa dan menggunakan polimer PEG (**Tabel III.1** poin 1). Berdasarkan peneliti Ding *et al.* (2014) data aktivitas antioksidan (**Tabel III.1** poin 1) nanokapsul meningkatkan nilai aktivitas antioksidan lebih dari 5 kali lipat (nilai IC_{50} kuersetin bebas 64,52 mg/mL, tetapi dengan adanya nanokapsul menjadi 13,07 mg/mL). Nilai IC_{50} menunjukkan besarnya konsentrasi suatu senyawa yang dibutuhkan untuk menghambat atau meredam 50% radikal bebas. Semakin rendah nilai IC_{50} maka aktivitas antioksidannya semakin tinggi (Hardiyanti *et al.*, 2015).

Pembuatan nanokapsul kuersetin dikembangkan dengan metode nanopresipitasi dengan bahan penyalut PCL. Berdasarkan peneliti Hao *et al.* (2017), pembuatan nanokapsul dikembangkan dengan metode *layer-by-layer* dengan penyalut lesitin-kitosan. Diperoleh data aktivitas (**Tabel III.1** poin 2) nanokapsul meningkatkan nilai aktivitas antioksidan lebih dari 1,05 kali lipat (dari 72,38% dalam bentuk bebasnya menjadi 75,62% dalam nanokapsul). Stabilitas penyimpanan kuersetin sebelum dan sesudah dienkapsulasi yaitu ketika disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam. Kuersetin dalam nanokapsul menunjukkan stabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan kuersetin bebas. Kuersetin menunjukkan perubahan yang dimana tingkat degradasi kuersetin bebas sebanyak 30% jauh lebih tinggi daripada kuersetin dalam nanokapsul hanya sebanyak 9%.

Selain kuersetin, terdapat krisin. Krisin merupakan flavonoid alami yang ditemukan dalam propolis dan madu yang memiliki aktivitas antioksidan (Kasala *et al.*, 2015; Mani *et al.*, 2018). Pembuatan nanokapsul dikembangkan dengan metode *double emulsion-evaporation*

solvent (w/o/w) dan bahan penyalut PLGA-PEG. Berdasarkan peneliti Mohammadian *et al.* (2016) data aktivitas antioksidan (**Tabel III.1** poin 3) nanokapsul meningkatkan nilai aktivitas antioksidan lebih dari 1,15 kali lipat (nilai IC_{50} kuersetin bebas 42,32 μ M, tetapi dengan adanya nanokapsul menjadi 36,8 μ M).

Selain krisin, terdapat baicalin. Baicalin merupakan senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan (Moore *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2015). Pembuatan nanokapsul dikembangkan dengan metode nanopresipitasi dan bahan penyalut PGLA. Berdasarkan peneliti Riham *et al.*, (2019) data aktivitas antioksidan (**Tabel III.1** poin 4) nanokapsul meningkatkan nilai aktivitas antioksidan lebih dari 31 kali lipat (nilai IC_{50} kuersetin bebas 186 μ g/mL, tetapi dengan adanya nanokapsul menjadi 6 μ g/mL).

Selain baicalin, terdapat silibinin. Silibinin merupakan salah satu tanaman flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan (Chhabra *et al.*, 2013; Vaid *et al.*, 2010). Pembuatan nanokapsul dikembangkan dengan metode nanopresipitasi dan penyalut PCL. Berdasarkan peneliti Marchiori *et al.* (2017), nanokapsul dapat meningkatkan aktivitas antioksidan dimana dalam data (**Tabel III.1** poin 5) nanokapsul meningkatkan nilai aktivitas antioksidan lebih dari 1,15 kali lipat (nilai %inhibisi kuersetin bebas 80%, tetapi dengan adanya nanokapsul menjadi 92%). Nanokapsul senyawa kuersetin memiliki %inhibisi yang lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk bebasnya yang menandakan bahwa nanokapsul mempengaruhi aktivitas antioksidan.

Selain silibinin, terdapat fisetin. Fisetin dapat menurunkan risiko kardiovaskular yang dikaitkan dengan kapasitas antioksidannya (Chou *et al.*, 2013). Pembuatan nanokapsul dikembangkan dengan metode nanopresipitasi dan bahan penyalut PCL. Berdasarkan peneliti Sechi *et al.*, (2016) data nilai aktivitas antioksidan (**Tabel III. 1** poin 6) nanokapsul meningkatkan nilai aktivitas antioksidan lebih dari 1,1 kali lipat (nilai IC_{50} kuersetin bebas 20,1 μ g/mL, tetapi dengan adanya nanokapsul menjadi 18,6 μ g/mL).

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam kajian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil kajian sebagai berikut:

1. Bahan penyalut yang dapat digunakan pada formulasi nanokapsul senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan yaitu PLGA, PCL, etil selulosa, kombinasi PEG-lesitin, PCL-PEG, PLGA-PEG, kitosan-lesitin yang memiliki sifat yang biodegradable, biokompatibel, tidak toksik dengan penyalut yang paling umum digunakan yaitu PEG. Adapun metode yang dapat digunakan pada pembuatan nanokapsul senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan yaitu inversi fasa, nanopresipitasi layer-by-layer serta double emulsion-solvent evaporation dengan metode pembuatan yang paling umum digunakan yaitu nanopresipitasi.
2. Nanoenkapsulasi memberikan pengaruh terhadap peningkatan aktivitas antioksidan senyawa flavonoid berdasarkan nilai IC_{50} dan persentase inhibisi (%). Senyawa flavonoid setelah dilakukan nanoenkapsulasi dapat meningkat aktivitasnya dengan rentang 1,1 – 31 kali lipat.

Acknowledge

Terima kasih kepada Bapak Aulia Fikri Hidayat, M.Si dan Ibu apt. Ratih Aryani, M.Farm. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan waktu, bimbingan, semangat serta dukungan kepada penulis selama penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Ader, P., Wessmann, A. and Wolfram, S. (2000) 'Bioavailability and metabolism of the flavonol quercetin in the pig', *Free Radical Biology and Medicine*, 28(7), pp. 1056-1067.
- [2] Agarwal, A., Lvov, Y., Sawant, R. and Torchilin, V. (2008) 'Stable Nanocolloids of

- Poorly Soluble Drugs with High Drug Content Prepared Using the Combination of Sonication and Layer-by-Layer Technology', *Journal of Controlled Release*, 128(3), pp. 255-260.
- [3] Al-Shalabi., Alkhaldi. and Sunoqrot, S. (2020) 'Development and evaluation of polymeric nanocapsules for cirsiol isolated from Jordanian *Teucrium polium* L. as a potential anticancer nanomedicine', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56(January), p. 101544.
 - [4] Ansari, S.H., Islam, F. and Sameem, M. (2012) 'Influence of nanotechnology on herbal drugs: A Review', *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 3(3), pp. 142–146.
 - [5] Barratt, G. (2003) 'Colloidal drug carriers: Achievements and perspectives', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 60(1), pp. 21–37.
 - [6] Batista, A.J. (2017) 'Lipid-core nanocapsules increase the oral efficacy of quercetin in cutaneous leishmaniasis', *Parasitology*, 144(13), pp. 1769–1774.
 - [7] Bell. (2001) 'Stability testing of nutraceuticals and functional foods', in *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*, CRC Press, pp. 501.
 - [8] Chhabra, N., Buzarbaruah, S., Singh, R. and Kaur, J. (2013) 'Silibinin: A promising anti-neoplastic agent for the future? A critical reappraisal', *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 3(3), pp. 206.
 - [9] Chowdary, K. and Melathi. (2004) 'Ethylcellulose Microspheres of Glipizide: Characterization, In Vitro and In Vivo Evaluation', *Int. J. Pharma*, 66(4), pp. 412-416
 - [10] Deng, S., Gigliobianco, M.R., Censi, R. and Martino, P. D. (2020) Polymeric nanocapsules as nanotechnological alternative for drug delivery system: Current status, challenges and opportunities', *Nanomaterials*, 10(5), pp. 1-39.
 - [11] Ding, B. et al. (2013) 'Preparation and in vitro evaluation of apigenin loaded lipid nanocapsules', *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 13(10), pp. 6546–6552.
 - [12] Ding, B., Chen, P., Kong, Y., Zhai, Y., Pang, X., Dou, J. and Zhai G. (2014) 'Preparation and evaluation of folate-modified lipid nanocapsules for quercetin delivery', *Journal of Drug Targeting*, 22(1), pp. 67–75.
 - [13] El-Hussien, D., El-Zaafarany, G. M., Nasr, M. and Sammour, O. (2020) 'Chrysin nanocapsules with dual anti-glycemic and anti-hyperlipidemic effects: Chemometric optimization, physicochemical characterization and pharmacodynamic assessment', *International Journal of Pharmaceutics*, pp. 592.
 - [14] Fessi, H., Puisieux, F. and Devissaguet, J. (1989) 'Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement', *International Journal of Pharmaceutics*, 55(1), pp. 1–4.
 - [15] Gehrcke, M. et al. (2021) 'Incorporation of nanocapsules into gellan gum films: A strategy to improve the stability and prolong the cutaneous release of silibinin', *Materials Science and Engineering C*, 119, p. 111624.
 - [16] Giancomeli, R. et al. (2020) 'Chrysin loaded lipid-core nanocapsules ameliorates neurobehavioral alterations induced by β -amyloid1-42 in aged female mice', *Behavioural Brain Research*, 390(January), p. 112696.
 - [17] Gordon, M.H. and Roedig-Penman, A. (1998) 'Antioxidant activity of quercetin and myricetin in liposomes', *Chemistry and Physics of Lipids*, 97(1), pp. 79–85.
 - [18] Gou, X. Wei, K. Men, B. Wang, F. Luo, X. Zhao, Y. Wei, Z. Qian, PCL/PEG co-polymeric nanoparticles: potential nanoplatfroms for anticancer agent delivery, *Curr. Drug Targets* 12 (2011) 1131–1150.
 - [19] Gref, Y., Minamitake, M., Perracchia, V., Trubetskoy, V. and Torchilin R. (1994) 'Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres', *Science*, pp. 1600- 1603.
 - [20] Hamid, A. A., Aiyelaagbe, O. O., Usman, L. A, Ameen O. M. and Lawal, A. (2010) 'Antioxidant: its Medidal and Pharmacological Applications', *African Journal of pure*

- and applied chemistry, 4(8), pp. 142-151.
- [21] Hao, J., Guo, B., Yu, S., Zhang, W., Zhang, D., Wang, J. and Wang Y. (2017) 'Encapsulation of the flavonoid quercetin with chitosan-coated nano-liposomes', *LWT - Food Science and Technology*, 85, pp. 37–44.
 - [22] Hardiyanthi, F. (2015). Pemanfaatan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Kelor
 - [23] (*Moringa oleifera*) dalam Sediaan Hand and Body Cream. [Skripsi]. Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah, Jakarta.
 - [24] Hatahet, T., Morille, M., Shamseddin, A., Aubert-Pouëssel A., Devoisselle J. M. and Bégu, S. (2017) 'Dermal quercetin lipid nanocapsules: Influence of the formulation on antioxidant activity and cellular protection against hydrogen peroxide' *International Journal of Pharmaceutics*, 518(1-2), pp. 167–176.
 - [25] Jeong, B., Bae, Y.H. and Kim, S.W. (2000) 'Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers', *Journal of Controlled Release*, 63(1–2), pp. 155–163.
 - [26] Jin, X., Zhang, Z., and Sun, E. (2012) 'Preparation of icariside II-phospholipid complex and its absorption across Caco-2 cell monolayers', *Pharmazie*, 67(4), pp. 293–298.
 - [27] Kasala, R., Bodduluru, N., Madana, M., Gogoi, R. and Barua C. (2015). 'Chemopreventive and therapeutic potential of chrysin in cancer: Mechanistic perspectives', *Toxicology Letters*, 233(2), pp. 214–225.
 - [28] Le, H., La, P., Le, P., and Pham. (2013) 'Docetaxel and curcumin-containing poly (ethylene glycol)-block-poly (ϵ -caprolactone) polymer micelles,' *Adv. Nat. Sci. Nanosci. Nanotechnol*, 4.
 - [29] Liu, Z. (2015) 'Effect of baicalin-loaded PEGylated cationic solid lipid nanoparticles modified by OX26 antibody on regulating the levels of baicalin and amino acids during cerebral ischemia-reperfusion in rats', *Int. J. Pharm*, 489, pp. 131–138.
 - [30] Maesaroh, K., Kurnia, D. and Anshori, J. (2018) 'Perbandingan Metode Uji Aktivitas Antioksidan DPPH, FRAP dan FIC Terhadap Asam Askorbat, Asam Galat dan Kuersetin', *Chimica et Natura Acta*, 6(2), pp. 93-100.
 - [31] Makris, D. P. and Rossiter J. (2000) 'Heat-induced, metal-catalyzed oxidative degradation of quercetin and rutin (quercetin 3-O-rhamnosylglucoside) in aqueous model systems', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(9), pp. 3830-3838.
 - [32] Malik, K., Singh, I. and Nagpal, M. (2010) 'Atrigel: A potential parenteral controlled drug delivery system', *Pelagiaresearchlibrary.Com*, 1(1), pp. 74–81.
 - [33] Mani, R. and Natesan, V. (2018) 'Chrysin: Sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action', *Phytochemistry*, 145, pp. 187–196.
 - [34] Mappamasing, F., Anwar, E. and Mun'im, A. (2015) 'Formulasi, Karakterisasi dan Uji Penetrasi In Vitro Resveratrol Solid Lipid Nanopartikel dalam Krim Topikal (Formulation, Characterization and In Vitro Penetration Study of Resveratrol Solid Lipid Nanoparticles in Topical Cream)', *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 13(2), pp. 137–144.
 - [35] Marchiori, C., Priscila, M., Michele, R. and Leticia, C. (2017) 'Nanoencapsulation Improves Scavenging Capacity and Decreases Cytotoxicity of Silibinin and Pomegranate Oil Association', *Pharm Sci Tech*, 23(6).
 - [36] Martín, E., Gharsallaoui, A., Pérez-Palacios, T., Carrascal, J. R. and Rojas, T. A. (2015) 'Suitability of using monolayered and multilayered emulsions for microencapsulation of ω -3 fatty acids by spray drying: Effect of storage at different temperatures', *Food and Bioprocess Technology*, 8(1), pp. 100–111.
 - [37] Martien, R., Adhyatmika, I. D. K., Farida, V., and Sari, D. P. (2012). 'Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Senyawa', *Majalah Farmaseutik*, 8(1), pp. 133-144.
 - [38] Marzuki, I. (2012) 'Controlled Release Of Potassium Chloride Drug in Chitosan

- Microsphere by Cross-Link Method', pp. 6–7.
- [39] Mundo, J., Zhou, H., Tan, Y., Liu, J. and Mc Clements, D., (2020) 'Stabilization of soybean oil-in-water emulsions using polypeptide multilayers: Cationic polylysine and anionic polyglutamic acid', *Food Research International*, 137, p 109304.
 - [40] Moghimi, S. and Hunter C. (2001) 'Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice', *Pharmacol Rev*, 53(2), pp. 283-318.
 - [41] Mohammadian, F., Pilehvar-Soltanahmadi, Yones, M., Mohsen., Dastani, H., Mehdi Z. and Nosratollah. (2016) 'Down regulation of miR-18a, miR-21 and miR-221 genes in gastric cancer cell line by chrysin-loaded PLGA-PEG nanoparticles', *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44(8), 1-7.
 - [42] Molyneux, P. (2004). 'The Use of the Stable Free Radical Diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity', *Songklanakarin Journal Science Technology*, 26(2), pp. 211-219
 - [43] Moore, A., Gao, Chen, Y., Brittain R. and Chen, Y., (2016) 'Te extraction, anticancer effect, bioavailability, and nanotechnology of baicalin', *J. Nutri. Med. Diet Care*, 2(1), pp. 11.
 - [44] Nagavarma, B., Yadav, H., Ayaz, A., Vasudha, S. and Shivakumar, H. (2012) 'Different Techniques for Preparation of Polymeric Nanoparticles – A Review', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 5(3), pp. 16–23.
 - [45] Olivera, A.I. et al. (2018) 'Development, characterization, antioxidant and hepatoprotective properties of poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles loaded with a neuroprotective fraction of *Hypericum perforatum*', *International Journal of Biological Macromolecules*, 110, pp. 185–196.
 - [46] Ozkan, G., and S. E. Bilek. (2014) 'Microencapsulation of natural food colourants', *International Journal of Nutrition and Food Sciences*, 3(3), 145–156.
 - [47] Pagels, R. (2015) 'Polymeric Nanoparticles and Microparticles for The Delivery of Peptides, Biologics, and Soluble Therapeutics', *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 219, pp. 519–535.
 - [48] Phaniendra, A., Jestadi, D.B. and Periyasamy, L. (2015) 'Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases', *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), pp. 11–26
 - [49] Pohlmann, F.N., Fonseca, K., Paese, C., Detoni, K., Coradini, R., Beck and Guterres. (2013) 'Poly (ϵ -caprolactone) microcapsules and nanocapsules in drug de- livery, *Expet Opin'*, *Drug Deliv*, 10, pp. 623–638.
 - [50] Riham., Gaber, S.A.A. and Nasr, M. (2019) 'Polymeric nanocapsular baicalin: Chemometric optimization, physicochemical characterization and mechanistic anticancer approaches on breast cancer cell lines', *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1-14.
 - [51] Rumengan, A. P. and Mantiri D.A. (2015) 'Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Alga *Dictyosphaeria cavernosa* dari Perairan Teluk Manado', *Jurnal LPPM Bidang Sains dan Teknologi*, 2(2), pp. 71-77.
 - [52] Satriyasa, B. K., Mahendra, A., Arijana, I. G. K. and Ruspawan, D. M. (2018) 'Unripe Papaya Seed Ethanol Extract (*Carica Papaya*, Linn.) Inhibits FSH and LH of Male Mice (*Mus Musculus*)', *Biomedical and Pharmacology Journal*, 11(2), pp. 979-984.
 - [53] Schulze, B., Hubbermann, E.M. and Schwarz, K. (2014) 'Stability of quercetin derivatives in vacuum impregnated apple slices after drying (microwave vacuum drying, air drying, freeze drying) and storage', *LWT - Food Science and Technology*, 57(1), pp. 426–433.
 - [54] Sechi, M., Syed., Deebe, N., Pala, N. and Mariani, A. (2016) Nanoencapsulation of dietary flavonoid fisetin: Formulation and in vitro antioxidant and α -glucosidase inhibition activities', *Materials Science and Engineering C*, 68, pp. 594–602.
 - [55] Shutava, T.G., Pattekari, P.P., Arapov, K.A. et al. (2012). 'Architectural Layer-by-

- Layer Assembly of Drug Nanocapsules with PEGylated Polyelectrolytes', *Soft Matter*, Vol. 8, pp. 9418-9427.
- [56] Siegel, R., Miller, K. and Jemal A. (2018) 'Cancer statistics', *Cancer J Clin*, 68(1), pp. 7-30.
- [57] Tobío., A Sánchez., A Vila., I Soriano., C Evora., Vila and Alonso. (2000) 'The role of PEG on the stability in digestive fluids and in vivo fate of PEG-PLA nanoparticles following oral administration', 18(3-4).
- [58] Vaid, M. and Katiyar S. (2010) 'Molecular mechanisms of inhibition of photocarcinogenesis by silymarin, a phytochemical from milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn)', *Int J Oncol*
- [59] Valoppi, F., Frisina, R. and Calligaris, S. (2017) 'Fabrication of Transparent Lemon Oil Loaded Microemulsions by Phase Inversion Temperature (PIT) Method: Effect of Oil Phase Composition and Stability after Dilution', *Food Biophysics*, 12(2), pp. 244–249.
- [60] Wang, Y., Li, P. and Tran, T. (2016) 'Review: Manufacturing Techniques
- [61] and Surface Engineering of Polymer Based Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Cancer', *Nanomaterials*, 6(2), pp. 26.
- [62] Xiao, R., Zeng Z., Zhou, G., Wang J., Li, F. Z. and Wang, A. (2010) Recent advances in PEG-PLA block copolymer nanoparticles', *International Journal of Nanomedicine*, 5(1), pp. 1057–1065.
- [63] Zhang, Y., Smuts, J. P., Doddiba, E., Rangarajan, R., Lang, J. C. and Armstrong D. W. (2012) 'Degradation study of carnosic acid, carnosol, rosmarinic acid, and rosemary extract (*rosmarinus officinalis* L.) assessed using HPLC', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(36), pp. 9305–9314.
- [64] Fauzi, Muhammad Nur, Santoso, Joko. (2021). Uji Kualitatif dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanolik Buah Maja (*Aegle Marmelos* (L.)Correa) dengan Metode DPPH. *Jurnal Riset Farmasi*. 1(1). 503-513.