

PREPARASI DAN FORMULASI KRIM LIPOSOM EKSTRAK ETANOL BUNGA ROSELLA (HIBISCUS SABDARIFFA)

Ahmad Sahlan Baniu^{1*}, Audia Trianii Olii²

¹Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Buleleng, Jl. Raya Air Sanih, Km.11 Bungkulan, Sawan, Buleleng, Bali 81171, Indonesia

²Universitas Muslim Indonesia, Jalan Urip Sumohardjo Km. 5 Makassar, Sulawesi Selatan 90231, Indonesia

[*alanlowus@gmail.com](mailto:alanlowus@gmail.com)

ABSTRAK

Bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) merupakan tanaman yang bermanfaat untuk kulit karena memiliki kandungan vitamin c dan antioksidan yang cukup tinggi. Namun, ekstrak etanol bunga rosella (EEBR) mengandung beberapa senyawa polar dan senyawa asam yang dapat mengiritasi kulit dan laju permeasi kulit yang lambat. Liposom telah digunakan sebagai sistem penghantaran obat secara topikal yang dapat meningkatkan laju permease dan serta kestabilan zat aktif yang dapat mengatasi masalah pada EEBR. Tujuan penelitian ini melakukan preparasi dan formulasi krim liposom dari EEBR. Preparasi liposom EEBR pada penelitian ini menggunakan metode hidrasi lapis tipis yang dikembangkan menjadi formulasi krim liposom. Hasil optimasi ukuran partikel dari 4 formula diperoleh 2 formula yang memiliki ukuran partikel terkecil yakni 126,05 nm dan 161,91 nm dengan rata-rata hasil penyerapan secara beruntun 82,05% dan 88,27%. Pada penelitian ini dilakukan evaluasi kestabilan krim liposom EEBR dengan kondisi dipercepat, menunjukkan tidak ada perubahan signifikan. Krim Liposom EEBR memiliki karakteristik liposom yang baik dan stabil dalam bentuk sediaan krim.

Kata kunci: ekstrak etanol bunga rosella; liposom; krim; vitamin c

PREPARATION AND FORMULATION OF CREAM LIPOSOME FROM ETHANOL EXTRACT OF ROSELLA FLOWERS (HIBISCUS SABDARIFFA)

ABSTRACT

Rosella flowers (Hibiscus sabdariffa) are plants that are beneficial for the skin because Rosella flowers have a high content of vitamin C and antioxidants. However, rosella flower ethanol extract (EEBR) contains some polar compounds and acidic compounds that irritate the skin and slow skin permeation rate. Liposomes have been used as a topical drug delivery system that can increase the rate of permease and as well as the stability of active substances that can overcome problems in EEBR. The aim of this study was to prepare and formulate liposomal cream from EEBR. EEBR liposome preparation in this study uses a thin-layer hydration method developed into a liposome cream formulation. The results of particle size optimization from 4 formulas obtained 2 formulas that have the smallest particle sizes, namely 126.05 nm and 161.91 nm with an average absorption result of 82.05% and 88.27% respectively. In this study, the stability of EEBR liposome cream was evaluated under accelerated conditions, showing no significant changes, showing no significant changes. EEBR Liposome Cream has good liposome characteristics and is stable in the dosage form of cream.

Keywords: cream; liposomes; rosella flower ethanol extract; vitamin c

PENDAHULUAN

Dunia pengobatan sering menghadapi masalah dalam sistem penghantaran obat. Hal ini sering dihubungkan dengan sifat fisika kimia yang kurang ideal dari bahan aktif, seperti kelarutan dalam air dan kemampuannya penetrasi yang buruk. Salah satu cara untuk mengatasi masalah diatas dengan menggunakan sistem penghantaran liposom. Liposom digunakan secara luas sebagai pembawa untuk beragam senyawa kimia dan telah digunakan untuk sistem penghantaran obat secara topikal. Liposom tidak hanya meningkatkan permeasi kulit, tetapi

juga kelembaban kulit. Komposisi dan sifat dari liposom berperan penting dalam hukum interaksinya dan kemungkinan penetrasi kedalam epidermis (Pinsuwan et al., 2010).

Liposom, pertama kali digambarkan pada tahun 1965 dan awalnya digunakan sebagai model untuk mempelajari membran biologi, yang telah dipertimbangkan lebih sebagai pembawa obat dalam waktu kurang dari 15 tahun. Liposom telah digunakan sebagai pembawa obat untuk mengurangi toksisitas atau untuk menghantarkan obat ke sel target (Betageri et al., 1993). Tanaman rosella (*Hibiscus sabdariffa*) termasuk salah satu anggota famili Malvaceae (tanaman penghasil serat). Rosella merupakan tanaman yang sudah banyak dikenal oleh masyarakat, karena hampir seluruh bagian tanaman ini bermanfaat bagi kesehatan. Manfaat tanaman rosella diantaranya dapat digunakan sebagai obat dan perawatan tubuh. Karena tanaman ini memiliki kandungan vitamin c yang tinggi. Tanaman ini juga dapat dimanfaatkan sebagai bahan salad, saus, sup, teh, kopi, asinan, pudding, permen, sirup dan jel.

Suyono (2008) menyatakan bahwa dalam kelopak bunga rosella juga mengandung vitamin C, vitamin A, dan asam amino termasuk arginin dan lignin yang berperan dalam proses peremajaan sel tubuh. Kandungan vitamin C pada kelopak rosella tiap 100 gram adalah 260 – 280 mg vitamin C. Dengan kandungan vitamin c yang tinggi dari bunga rosella maka ekstrak tanaman ini dapat digunakan secara topikal ke dalam produk kosmetik untuk perlindungan pada kulit manusia (Suyono, 2008). Ekstrak bunga rosella mengandung beberapa senyawa polar dan senyawa asam, sifat kimia ini dapat menghambat penggunaan ekstrak bunga rosella ini sebagai produk kulit, karena dapat mengiritasi kulit dan laju permeasi kulit yang lambat (Hjorth, 1965). Oleh karena itu, peneliti bertujuan untuk membuat preparasi dan formulasi krim ekstrak etanol bunga rosella untuk meningkatkan laju permeasi dan mengurangi iritasi kulit.

METODE

Liposom

Liposom dibuat dengan menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Optimasi dilakukan untuk mencari perbandingan lipid terbaik dalam pembuatan liposom. Liposom dibuat dengan melarutkan ekstrak rosella, lesitin dan kolesterol dalam etanol, dalam labu alas bulat. Campuran tersebut diuapkan atau dikeringkan menggunakan rotavapor selama 90 menit dengan kecepatan 200 rpm. Lapisan tipis yang terbentuk akan dispersikan air dengan suhu 60°C dan kemudian distirer dengan kecepatan 200 rpm selama 30 menit. Vesikel Kecil diperoleh setelah sonikasi vesikel besar selama 4 jam, menggunakan sonikator. Sampel dispersi liposom disimpan pada suhu 4°C dan terlindung dari cahaya, sebelum digunakan.

Krim Liposom

Bahan-bahan fase minyak (asam stearat, setil alkohol, trietanolamin, dan propil paraben) dan fase air (propilen glikol, metil paraben, dan aquades) dipisahkan. Fase minyak dipanaskan hingga suhu 70°C, sedangkan fase air dipanaskan 75°C lebih tinggi dari fase minyak. Setelah semuanya melebur, fase air dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam gelas kimia yang berisi fase minyak, kemudian dikocok dengan menggunakan teknik intermitten shaking hingga terbentuk basis krim. Dimasukkan suspensi liposom rosella sedikit demi sedikit ke dalam basis krim, lalu dikocok hingga homogen.

Evaluasi

Evaluasi dan Karakterisasi Liposom

Morfologi liposom dianalisis menggunakan TEM (Transmisi Electron Microscopy). Sedangkan Analisis ukuran dan distribusi vesikel liposom diukur dengan menggunakan Delta™ nano C Particles Size Analyzer (Beckman Coulter). Distribusi ukuran partikel dibaca dengan intensitas cahaya 3000–30000. Pemisahan ekstrak etanol bunga rosella yang tidak

terinkorporasi dilakukan dengan metode sentrifugasi. Sentrifugasi dilakukan pada 10 ml aliquot dengan kecepatan 5000 rpm selama 1 jam. Liposom yang terbentuk ada pada supernatan. Selanjutnya diukur serapannya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 570 nm. Jumlah ekstrak rosella yang terjerap didapatkan dengan mensubstitusikan serapan yang didapat kedalam persamaan regresi.

% Efisiensi inkorporasi =

$$\frac{\text{Jumlah ekstrak rosella dalam supernatan (mg/ml)}}{\text{Total ekstrak rosella yang ditambahkan (mg/ml)}} \times 100\%$$

Evaluasi Kestabilan Krim Berbasis Liposom

Untuk pengujian stabilitas dari krim dilakukan sebelum dan sesudah kondisi dipercepat yaitu kondisi penyimpanan selang seling pada suhu 5°C dan 35°C, masing-masing selama 12 jam sebanyak 10 siklus. Adapun pengujian organoleptik, viskositas, tipe aliran, pH, dan uji tipe emulsi menggunakan metode konduktivitas dan uji pewarna. Pada evaluasi kestabilan dilakukan analisis data menggunakan metode uji t berpasangan (*pair t-test*) karena terdapat 2 data kelompok yang berpasangan yang dilakukan dua kali pengujian sebelum dan sesudah kondisi dipercepat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data Optimasi dan Ukuran Partikel Liposom

Tabel 1.
Tabel Formulasi Liposom perbandingan mol 6 : 2

Formula	EEBR (mg)	Lesitin (mol)	Kolesterol (mol)	Ukuran Partikel
F1	10	6	2	653,1 nm
F2	25	6	2	542,1 nm
F3	50	6	2	126,05 nm
F4	75	6	2	161,91 nm

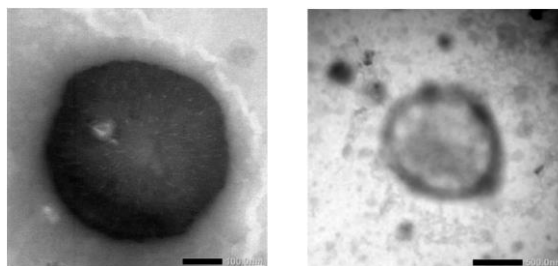
Ket : EEBR = Ekstrak Etanol Bunga Rosella

Efisiensi penjerapan Liposom

Tabel 2.
Tabel Efisiensi penjerapan Liposom EEBR

Formula	Replika	Efisiensi penjerapan	Rata-rata penjerapan
	R1	73,91 %	
	R1	88,42 %	

Morfologi Liposom



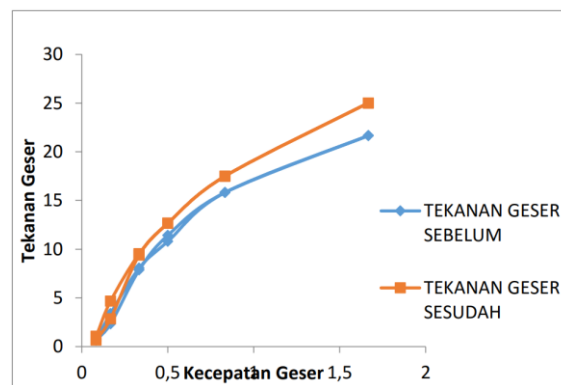
Gambar 1. Morfologi Liposom F4 menggunakan TEM (transmisi elektron microscopy)
Evaluasi Kestabilan Krim

OrganoleptikTabel 3.
Data Organoleptik

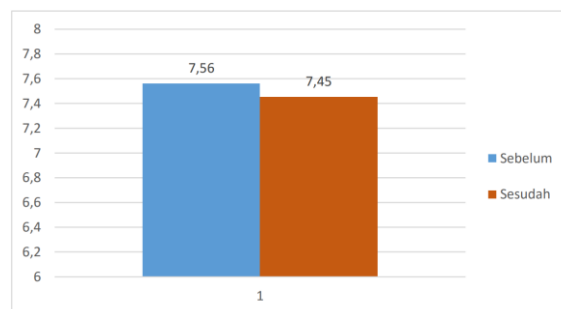
Karakteristik	Sebelum	Sesudah
Bau	Khas	Khas
Warna	Putih Kekuningan	Putih Kekuningan
Rasa	-	-

Data Pengujian Viskositas

Gambar 2. Histogram Viskositas

Data Pengujian Tipe Aliran

Gambar 3. Histogram Tipe Aliran

Data Pengujian pH

Gambar 4. Histogram Uji pH

Data Pengujian Tipe Emulsi

Tabel 4.
Pengujian Tipe Emulsi

Pengujian Tipe Emulsi	Sebelum	Sesudah
Uji Konduktivitas	m/a	m/a
Uji Pewarna	m/a	m/a

Liposom dianggap sebagai model ideal yang dapat meniru membran biologis, sehingga dapat digunakan untuk menghantarkan obat maupun senyawa aktif lainnya (Kaminski et al., 2016). Selama lima dekade terakhir, liposom telah secara luas menjadi perhatian sebagai sistem penghantaran untuk terapi senyawa aktif dalam banyak disiplin ilmu dan penerapannya dalam bidang farmasi, kosmetik, dan industri makanan sebagai terobosan produk baru yang menjanjikan (Li et al., 2003). Dalam penelitian ini, dilakukan beberapa optimasi konsentrasi ekstrak etanol bunga rosella yaitu 10 mg, 25 mg, 50 mg dan 75 mg, dan dengan perbandingan molar antara lesitin : kolestrol yaitu 6 : 2 atau sebesar 30 mmol/mL : 9,9956 mmol/mL atau 227,418 mg : 38,65 mg. Dewi Susana (2013) dalam formulasi krim anti aging menggunakan ekstrak etanol bunga rosella sebesar 0,75% yaitu 75 mg dalam 10 g krim (Susana, 2013). Metode yang digunakan dalam pembuatan liposom adalah metode hidrasi lapis tipis.

Stabilitas liposom tergantung pada penyediaan ukuran yang konstan dan distribusi ukuran pada masa penyimpanan (Endo-Takahashi et al., 2016). Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1 dalam menentukan ukuran dan distribusi ukuran partikel digunakan teknik hamburan cahaya yang memiliki kelebihan yaitu kemudahan dan kecepatan dalam pengukuran, teknik ini biasa diukur dengan instrumen particle size analyzer (Moyá et al., 2019). Dari hasil optimasi pada Tabel 1. diperoleh ukuran partikel terkecil yaitu pada F3 dengan konsentrasi ekstrak 50 mg dengan ukuran 126,05 nm dan F4 dengan konsentrasi ekstrak 75 mg, dengan ukuran 161,91 nm. Efisiensi penjerapan merupakan parameter penting dalam mengembangkan pengiriman berbasis liposom. Efisiensi penjerapan yang tinggi dapat mengurangi biaya dan meningkatkan kemanjuran (Shao et al., 2017). Pada pengujian penjerapan dipilih F3 dan F4 sebagai dua formula dengan ukuran partikel terkecil. Dan rata-rata hasil persentase penjerapan diperoleh dari F3 dan F4 yaitu secara beruntun 82,05% dan 88,27 %. Sehingga untuk selanjutnya maka dipilih F4 untuk dibuat dalam bentuk sediaan krim.

Morfologi obat dalam liposom penting karena memengaruhi stabilitas dan kinetika pelepasannya (Caddeo et al., 2018). Pengujian morfologi menggunakan transmission electron microscopy (TEM) menunjukkan partikel sepenuhnya sferis (bulat) yang dapat dilihat pada Gambar 1. Hal ini disebabkan liposom tersebut tersusun atas lesitin atau fosfatidilkolin yang memiliki dua bagian kepolaran yaitu pada bagian ekor bersifat lipofilik sedangkan pada bagian kepala bersifat hidrofilik. Pada saat fosfatidilkolin atau lesitin tersebut dihidrasi dengan pelarut berair yang bersifat polar, maka bagian lipofilik akan menjauh dari pelarut yang bersifat polar dan dengan bantuan ikatan Van der Waals, maka bagian lipofilik berikatan dengan bagian lipofilik lainnya yang membentuk seperti bulatan atau sferis. Selain TEM, dalam memvisualisasikan liposom dapat digunakan scanning electron microscopy (SEM) (Alshraim et al., 2019) yang memberikan informasi umum mengenai ukuran dan morfologi vesikel, namun memiliki kekurangan yaitu tidak dapat memberikan informasi terperinci mengenai lamellaritas dan struktur internal vesikel, dan struktur liposom dapat mengalami gangguan karena diperlukan kondisi vakum tinggi (Robson et al., 2018).

Setelah krim dibuat maka dilakukan pengujian kestabilan dilakukan dengan kondisi dipercepat yaitu dengan pemaparan suhu 50°C dan 350°C secara selang seling selama 12 jam sebanyak 12 siklus. Untuk hasil pengujian organoleptik sebelum dan sesudah kondisi dipercepat tidak ada perubahan signifikan dari warna dan bau yaitu bau khas, dan warna putih

kekuningan. Pada pengujian tipe aliran diperoleh tipe aliran pseudoplastis atau shear thickening sistem dimana jika sediaan didiamkan maka akan mengental dan jika diberi gaya maka akan menjadi encer. Dari pengujian aliran sebelum dan sesudah kondisi dipercepat, tidak ada perbedaan yang signifikan dari tipe aliran. Pada pengujian viskositas terjadi peningkatan viskositas dari 19,67 P menjadi 25,267 P. Hal ini sesuai dengan tipe aliran yang diperoleh, dimana pada proses penyimpanan pada kondisi dipercepat membuat viskositas meningkat atau semakin kental. Namun pada pengujian pH sebelum dan sesudah kondisi dipercepat tidak terjadi perubahan yang signifikan dari pH 7,54 menjadi 7,45, hal ini menunjukkan suatu kestabilan dimana kondisi dipercepat tidak memberikan perubahan pH yang signifikan.

Pada pengujian tipe emulsi dilakukan sebelum dan sesudah kondisi dipercepat dengan dua metode yaitu uji konduktivitas dan uji perwana. Pada uji konduktivitas diamati bahwa sediaan tersebut dapat menghantarkan listrik, hal ini disebabkan oleh fase luar dari sediaan krim ini adalah air yang dapat menghantarkan listrik, yang berarti tipe emulsi dari sediaan krim ini adalah minyak dalam air (a/m). Pada pengujian pewarna yang menggunakan sudan III sebagai pewarna yang larut minyak, dan pada saat pengamatan terlihat bahwa sudan III tidak dapat bercampur secara merata dengan sediaan krim atau fase luar dari sediaan krim ini. Hal ini dapat diartikan bahwa fase luar dari sediaan krim adalah air yang tidak dapat bercampur dengan sudan III sebagai pewarna larut minyak. Sehingga diperoleh tipe emulsi minyak dalam air (m/a). Dan pada pengujian sebelum dan sesudah kondisi dipercepat dari kedua metode menunjukkan tidak terjadi perubahan dari tipe emulsi yakni minyak dalam air (m/a). Tipe emulsi minyak dalam air dari sediaan krim ini membuat liposom yang tersusun dari fosfolipid masuk ke dalam sistem sebagai fase dalam yang dapat meningkatkan kestabilan liposom ekstrak bunga rosella. Dari semua pengujian kestabilan dapat disimpulkan bahwa sediaan krim berbasis liposom stabil selama kondisi dipercepat yang berarti stabil dibuat dalam bentuk sediaan krim yang berbasis liposom.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini Ekstrak etanol bunga rosella (*Hibiscus sabdarifa* L.) dapat dibuat dengan sistem penghantaran obat liposom dengan menggunakan metode hidrasi lapis tipis dengan ukuran partikel dan efisiensi penyerapan yang optimum adalah F4 yaitu 161,91 nm dan 88,27% serta stabil dibuat dalam bentuk sediaan krim

DAFTAR PUSTAKA

- Alshraim, M. O., Sangi, S., Harisa, G. I., Alomrani, A. H., Yusuf, O., & Badran, M. M. (2019). Chitosan-Coated Flexible Liposomes Magnify the Anticancer Activity and Bioavailability of Docetaxel: Impact on Composition. *Molecules*, 24(2), 250. <https://doi.org/10.3390/molecules24020250>
- Betageri, G. V., Jenkins, S. A., & Parsons, D. (1993). *Liposome Drug Delivery Systems* (1st Edition). CRC Press.
- Caddeo, C., Pucci, L., Gabriele, M., Carbone, C., Fernández-Busquets, X., Valenti, D., Pons, R., Vassallo, A., Fadda, A. M., & Manconi, M. (2018). Stability, biocompatibility and antioxidant activity of PEG-modified liposomes containing resveratrol. *International Journal of Pharmaceutics*, 538(1), 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.047>
- Endo-Takahashi, Y., Ooaku, K., Ishida, K., Suzuki, R., Maruyama, K., & Negishi, Y. (2016). Preparation of Angiopep-2 Peptide-Modified Bubble Liposomes for Delivery to the Brain. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 39(6), 977–983. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00994>

- Hjorth, N. (1965). Contact sensitivity to plants and balsams. In E. Skog (Ed.), *Symposium on allergic contact eczema in theory and practice* (pp. 65–79). European Congress of Allergology.
- Kaminski, G. A. T., Sierakowski, M. R., Pontarolo, R., Santos, L. A. dos, & Freitas, R. A. de. (2016). Layer-by-layer polysaccharide-coated liposomes for sustained delivery of epidermal growth factor. *Carbohydrate Polymers*, 140, 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.12.014>
- Li, H., Song, J.-H., Park, J.-S., & Han, K. (2003). Polyethylene glycol-coated liposomes for oral delivery of recombinant human epidermal growth factor. *International Journal of Pharmaceutics*, 258(1), 11–19. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(03\)00158-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(03)00158-3)
- Moyá, M. L., López-López, M., Lebrón, J. A., Ostos, F. J., Pérez, D., Camacho, V., Beck, I., Merino-Bohórquez, V., Camean, M., Madinabeitia, N., & López-Cornejo, P. (2019). Preparation and Characterization of New Liposomes. Bactericidal Activity of Cefepime Encapsulated into Cationic Liposomes. *Pharmaceutics*, 11(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020069>
- Pinsuwan, S., Amnuaikit, T., Ungphaiboon, S., & Itharat, A. (2010). Liposome-containing Hibiscus sabdariffa calyx extract formulations with increased antioxidant activity, improved dermal penetration and reduced dermal toxicity. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 93 Suppl 7, S216-226.
- Robson, A.-L., Dastoor, P. C., Flynn, J., Palmer, W., Martin, A., Smith, D. W., Woldu, A., & Hua, S. (2018). Advantages and Limitations of Current Imaging Techniques for Characterizing Liposome Morphology. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00080>
- Shao, X.-R., Wei, X.-Q., Zhang, S., Fu, N., Lin, Y.-F., Cai, X.-X., & Peng, Q. (2017). Effects of Micro-environmental pH of Liposome on Chemical Stability of Loaded Drug. *Nanoscale Research Letters*, 12, 504. <https://doi.org/10.1186/s11671-017-2256-9>
- Susana, D. (2013). *Formulasi dan Uji Efek Anti-Aging dari Krim Ekstrak Kelopak Bunga Rosella (Hibiscus sabdariffa L.)* [Thesis, Universitas Sumatera Utara]. <https://repository.usu.ac.id/handle/123456789/13139>
- Suyono, S. H. A. H. (2008). *Khasiat Herbal Berdasarkan Warna, Bentuk, Aroma & Sifat* (Jakarta). Flona. [//pustaka.ummulqurobogor.org%2Findex.php%3Fp%3Dshow_detail%26id%3D4477](http://pustaka.ummulqurobogor.org%2Findex.php%3Fp%3Dshow_detail%26id%3D4477)

