

Optimasi dan Karakterisasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.)

Wa Ode Ida Fitriah*, Zakrawan Ananda Putra Pratama, Rina Andriani, Rismayanti Fauziah, Muhammad Isrul

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Mandala Waluya

Sitasi: Fitriah, W. O. I., Pratama, Z. A. P., Andriani, R., Fauziah, R. & Isrul, M. (2023). Optimasi dan Karakterisasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 9(2), 383-395. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v9i2.397>

Submitted: 16 Oktober 2023
Accepted: 15 November 2023
Published: 25 Desember 2023

*Penulis Korespondensi:
Wa Ode Ida Fitriah
Email:
waodeidafitriah1395@gmail.com



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

ABSTRAK

Daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) mengandung senyawa seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, fenolik dan steroid. Senyawa flavonoid merupakan suatu senyawa yang dapat memberikan efek anti-inflamasi. Senyawa flavonoid memiliki kelarutan dalam air dan oral bioavailabilitas yang rendah dalam kisaran 2-20%. Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan adalah dengan membuatnya dalam bentuk sediaan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). Tujuan dari penelitian ini adalah memperoleh formula optimum dan mengetahui karakteristik SNEDDS ekstrak etanol daun kirinyuh. Optimasi SNEDDS ekstrak etanol daun kirinyuh dilakukan menggunakan software D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5, kemudian formula optimal yang diperoleh dilakukan pengukuran karakteristik waktu emulsifikasi, % transmittan, ukuran partikel dan indeks polidispersitas (IP). Analisis data diperoleh dari analisis statistik ANOVA yang ada pada *software D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5*. SNEDDS ekstrak etanol daun kirinyuh menggunakan olive oil sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan. Hasil optimasi formula SNEDDS ekstrak etanol daun kirinyuh yaitu olive oil 11,1%, tween 80 72,16% dan PEG 400 16,74%. Karakteristik formula optimal SNEDDS ekstrak etanol daun kirinyuh yang diperoleh yaitu waktu emulsifikasi 36 ± 2 detik, % transmittan $97,6 \pm 0,41\%$, ukuran partikel 200 nm dan indeks polidispersitas (IP) 0,38. Berdasarkan karakteristik yang diperoleh pada semua pengamatan, sediaan SNEDDS daun kirinyuh memenuhi karakteristik SNEDDS yang baik dan berpotensi untuk dikembangkan menjadi sediaan obat.

Kata Kunci : *Chromolaena odorata* L., SNEDDS, D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5

ABSTRACT

Kirinyuh leaves (*Chromolaena odorata* L.) contain compounds such as alkaloids, flavonoids, tannins, saponins, phenolics and steroids. Flavonoid are compounds that can provide anti-inflammatory effects. Flavonoid compounds have low water solubility and oral bioavailability in the 2-20% range. One of the ways to increase solubility is to make it in the form of a *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). This study aimed to obtain the optimum formula and determine the characteristics of SNEDDS from ethanol extract from kirinyuh leaves. The SNEDDS optimization of kirinyuh leaf ethanol extract was done using the D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5 software, then the optimal formula obtained was measured by measuring the characteristics of emulsification time, % transmittance, particle size and polydispersity index (PI). The data analysis was obtained from ANOVA statistical analysis in the D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5 software. The SNEDDS ethanol extract from kirinyuh leaves used olive oil as oil phase, tween 80 as surfactant and PEG 400 as co-surfactant. The results of the optimization of the SNEDDS formula for the ethanol extract from kirinyuh leaves were olive oil 11.1%, tween 80 72.16% and PEG 400 16.74%. The characteristics of the optimal formula of SNEDDS for the ethanol extract from kirinyuh leaves obtained were an emulsification time of 36 ± 2 seconds, % transmittance of $97.6 \pm 0.41\%$, particle size of 200 nm and polydispersity index (PI) of 0.38. based on the characteristics of good SNEDDS and had the potential to be developed into a medicinal preparation.

Keywords : *Chromolaena odorata* L., SNEDDS, D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5

PENDAHULUAN

Daun kirinyuh mengandung senyawa seperti flavonoid, fenolik, alkaloid, saponin, terpenoid, dan minyak atsiri (Nuning dkk, 2022). Flavonoid merupakan senyawa yang memberikan efek antiinflamasi dengan cara menghambat mediator proinflamasi yang menyebabkan makrofag melepaskan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, dan IL-12 (Nuning dkk, 2022). Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun kirinyuh memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan cenderung tidak stabil (Pravitasari dkk, 2021). Diperkirakan 40% atau lebih senyawa alami memiliki kelarutan yang rendah dalam air (Ramadon dan Mun'im, 2017). Secara umum, bioavailabilitas flavonoid oral rendah, berkisar 2-20% (Li dkk, 2019). Kelarutan dalam air yang rendah dan kurangnya daya tembus untuk menembus *barier* absorpsi dapat mempengaruhi bioavailabilitas senyawa alami dalam tubuh. Oleh karena itu, nanopartikel dinilai dapat memberikan solusi yang baik dalam situasi tersebut, yaitu kestabilan senyawa aktif, dan nanopartikel mampu memberikan efek farmakologis pada dosis yang lebih kecil (Ramadon dan Mun'im, 2017). Salah satu teknologi yang memanfaatkan kombinasi nanopartikel adalah *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS).

SNEDDS digunakan sebagai strategi penghantaran obat yang efektif untuk zat dengan kelarutan dalam air yang rendah. SNEDDS adalah campuran isotropik minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang, ketika dicampur secara spontan dengan air, membentuk nanoemulsi minyak dalam air hanya dengan pengadukan lembut (Ulhaqi, 2020). SNEDDS memiliki kemampuan untuk membentuk nanoemulsi dengan ukuran tetesan ≤ 200 nm secara spontan setelah terjadi kontak dengan cairan gastrointestinal sehingga pelepasan dan penyerapan obat meningkat yang mengakibatkan meningkatnya bioavailabilitas. SNEDDS dapat menghasilkan sediaan yang lebih stabil baik secara biologis dan kimia tanpa adanya air. Karena kemampuannya membentuk

tetesan pada kisaran ≤ 200 nm, dapat meningkatkan kelarutan obat yang tidak larut dalam air dan stabilitas fisiknya. Selain itu, peningkatan permeabilitas usus meningkatkan bioavailabilitas (Wulandari dkk, 2016).

Dalam formulasi SNEDDS, perlu dilakukan penyesuaian untuk menemukan formula yang paling optimal dengan memanfaatkan hasil evaluasi dari SNEDDS yang telah diproduksi. Optimasi dapat dijelaskan sebagai pendekatan yang bertujuan untuk mencari kombinasi terbaik dari suatu produk atau karakteristik proses di bawah kondisi tertentu. Pengolahan data dapat menjadi lebih sederhana dengan menggunakan perangkat lunak computer (Hidayat et al., 2020). Salah satu perangkat lunak yang sering digunakan adalah *Design-Expert*. Selain digunakan dalam formulasi obat-obatan konvensional, *Design-Expert* juga dapat digunakan dalam pengembangan sistem pengiriman obat ber-target (*targeted drug delivery*) dan nano partikel. Memanfaatkan *Design-Expert* dalam proses formulasi memberikan keunggulan yang signifikan karena dalam tahapannya telah tersedia panduan yang memberikan petunjuk yang sesuai dengan tujuan dari desain eksperimental (DOE) yang akan dilakukan (Hidayat dkk, 2021). Sebaliknya, karakterisasi SNEDDS dilaksanakan untuk menilai ciri-ciri khusus dari SNEDDS guna memastikan bahwa hasil yang diperoleh memenuhi standar yang telah ditetapkan (Su'aida dkk, 2017). Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh formula optimum dan mengetahui karakteristik dari *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.).

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan yaitu timbangan analitik (Ohaus®), gelas ukur (pyrex), gelas kimia (Pyrex®), batang pengaduk, *rotatory vacuum evaporator* (Biobase® RE- 100-Pro), *waterbath* (Mettmert®), tabung reaksi

(Pyrex®), pipet tetes, pipet volume (Pyrex®), vial, micropipet (DLAB®), vortex mixer (VM-300), Ultrasonicator (Elma®), Hot plate (IKA® C-MAG SH 7), pH universal (Nesco®), Dissolution tester (Biobase® RC-1), Spektrofotometri UV-Vis (Perkin-Elmer®), Particle Size Analyser (PSA) (Horiba Scientific®), dan Design Expert® Version 7.1.5.

Bahan

Bahan yang digunakan yaitu sampel daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.), pelarut etanol 96% (Merck®), kertas saring (Whatman®), aquadest (Merck®), pereaksi mayer (LabChem®), pereaksi dragendorff (LabChem®), NaOH (Merck®), FeCl₃ 1% (Merck®), asam asetat anhidrat (Merck®), H₂SO₄ (Merck®), NaCl (Merck®), HCl (Merck®), minyak pembawa: VCO (Forestwise®), olive oil (Sovena®), surfaktan: tween 20 (Merck®), tween 80 (Merck®), kosurfaktan: PEG 400 (Petronas®), propilen glikol (Merck®).

Analisis Data

Data yang diperoleh berupa data kualitatif dan data kuantitatif. Data kualitatif diperoleh dari pengujian skrining fitokimia dan ketercampuran ekstrak. Sedangkan data kuantitatif diperoleh dari uji ketercampuran basis, analisis statistik ANOVA yang ada pada software D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5, ukuran partikel dan indeks polidispersitas (IP).

Pengambilan Sampel

Sampel daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) diperoleh di Desa Kota Bangun, Kecamatan Ranomeeto, Kabupaten Konawe Selatan, Sulawesi Tenggara. Pengambilan sampel dilakukan dipagi hari pada pukul 07.00 WITA.

Determinasi Tanaman

Dilakukan determinasi tanaman dengan tujuan untuk menetapkan kebenaran mengenai daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.). Tanaman yang diperoleh dilakukan determinasi di Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia Universitas Mandala Waluya.

Pengolahan Sampel

Daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) sebanyak 2 kg disortasi basah, dicuci dengan air mengalir, dirajang lalu dikeringkan dengan cara diangin-anginkan ditempat yang tidak terkena sinar matahari. Setelah kering, sampel diserbukkan dan siap untuk diekstraksikan dengan secara maserasi.

Ekstraksi Sampel

Serbuk simplisia yang telah dihaluskan, kemudian diekstraksi dengan metode maserasi metode maserasi dengan pelarut etanol 96% menggunakan perbandingan sampel dan pelarut 1 : 2 (Fратиwi et al., 2022). Langkah-langkah maserasi yaitu serbuk daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) sebanyak 1 kg direndam menggunakan etanol 96% dengan perbandingan 1:2 selama 3x24 jam dengan sesekali pengadukan. Selanjutnya filtrat disaring melalui corong yang sudah dilengkapi dengan kertas saring. Masing-masing filtrat disatukan, kemudian diuapkan dengan rotary evaporator dan dipekatkan kembali dengan waterbath sampai diperoleh ekstrak kental (Nuning dkk, 2022).

Uji Ketercampuran Ekstrak dalam Minyak, Surfaktan, dan Ko-surfaktan

Pada pengujian kelarutan ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dalam memilih fase minyak (*Virgin Coconut Oil* dan *Olive Oil*), surfaktan (Tween 20 dan Tween 80), dan ko-surfaktan (Propilen Glikol dan PEG 400) yang sesuai dengan menggunakan perbandingan rasio (1:1, 1:2 dan 1:3) (Nugroho dan Nilam, 2018). Masing-masing bahan sesuai rasio perbandingan kemudian dihomogenkan dengan vortex selama 5 menit. Pengujian dihentikan bila sudah diperoleh perbandingan yang mampu melarutkan ekstrak dengan sempurna. Penambahan komponen dengan kadar yang paling rendah artinya memiliki ketercampuran yang paling tinggi dan akan digunakan untuk optimasi formula SNEDDS (Nugroho dan Nilam, 2018).

Uji Ketercampuran Basis SNEDDS

Pada pengujian ketercampuran basis SNEDDS, campuran *olive oil* : tween 80 : PEG 400 sesuai rasio perbandingan kemudian dihomogenkan dengan *vortex* selama 5 menit, selanjutnya disonikasi selama 15 menit, dan

kemudian dikondisikan pada *waterbath* pada suhu 37°C selama 10 menit kemudian dilakukan pengujian waktu emulsifikasi dan % transmittan (Sulkhan dkk, 2018). Rasio perbandingan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rasio perbandingan komponen basis (Ujilestari dkk, 2018)

No.	Perbandingan Komponen Basis		
	<i>Olive Oil</i> (mL)	Tween 80 (mL)	PEG 400 (mL)
1	1	3	1
2	1	4	1
3	1	5	1
4	1	6	1
5	1	7	1

Optimasi Formula Menggunakan Software D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5

Optimasi formula SNEDDS dilakukan dengan menggunakan bantuan desain D-Optimal. Campuran komponen yang digunakan dirancang dengan menggunakan basis terpilih yaitu *olive oil* : tween 80 : PEG 400. Adapun batas bawah dan atas yang didapatkan dari uji ketercampuran basis dimasukkan kedalam desain ini untuk menjadi acuan dalam pembuatan SNEDDS (Ujilestari dkk, 2018).

Formulasi SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh

SNEDDS ekstrak etanol daun kirinyuh dibuat sebanyak 5 mL dengan cara mencampurkan 1,75 gram ekstrak etanol daun kirinyuh dengan fase minyak (*olive oil*) 0,55 mL yang dimasukkan kedalam flakon pertama. Pada flakon kedua dicampurkan surfaktan (tween 80) 3,6 mL dan ko-surfaktan (PEG 400) 0,83 mL. Larutan pada flakon pertama dan kedua dicampurkan kedalam flakon ketiga. Campuran kemudian divortex selama 5 menit, selanjutnya disonikasi selama 15 menit, dan kemudian

dikondisikan pada *waterbath* pada suhu 40°C selama 10 menit (Sulkhan dkk, 2018).

Karakterisasi Formula Optimum SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh

1. Waktu Emulsifikasi

Perhitungan waktu emulsifikasi SNEDDS ekstrak etanol daun kirinyuh dilakukan dengan menggunakan seperangkat alat disolusi mengacu pada *dispersibility test standard* USP XXII menggunakan *apparatus* tipe II, dengan kecepatan putaran 100 rpm pada suhu 37±0,5°C. SNEDDS ekstrak etanol daun kirinyuh diteteskan sebanyak 100 µL pada media yang berisi *Artificial Gastric Fluid* (AGF) sebanyak 500 mL. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan sejak awal penetesan hingga terbentuk nanoemulsi. Pengamatan visual dilakukan dengan melihat efisiensi nanoemulsi dan transparansi. Nanoemulsi yang terbentuk, ditandai dengan terlarutnya SNEDDS secara sempurna dalam media (Winarti dkk, 2016). Formula untuk cairan lambung buatan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Formula Komposisi Cairan Lambung Buatan / *Artificial Gastric Fluid* (AGF) (Depkes RI, 2020)

No.	Komposisi cairan lambung buatan / <i>Artificial Gastric Fluid</i> (AGF)	
1	NaCl	1 g
2	HCl	3,5 mL
3	Aquadest	ad 500 mL
4	pH	1,2

Pembuatan cairan AGF dengan cara melarutkan 1 gram NaCl dalam 3,5 mL HCl dan dicukupkan volumenya dengan aquadest hingga 500 mL. pH larutan lebih kurang 1,2 (Depkes RI, 2020).

2. % Transmittan

Pengujian % transmittan menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis. Pengukuran % transmittan dilakukan dengan cara mengambil sebanyak 2 mL SNEDDS yang telah terlarut dalam media *Artificial Gastric Fluid* (AGF) kemudian dimasukan ke dalam kuvet. Nilai % transmittan diukur menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada λ 650 dengan aquadest sebagai blanko (Pratiwi dkk, 2018).

3. Penentuan Ukuran dan Indeks Polidispersitas (IP)

Penentuan ukuran dan indeks polidispersitas (IP) dilakukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Formula SNEDDS ekstrak daun kirinyuh didispersikan dalam media *Artificial Gastric Fluid* (AGF), kemudian larutan nanoemulsi dimasukan ke dalam kuvet, lalu dibaca ukuran partikel dan indeks polidispersitas dengan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Data ukuran partikel dan indeks polidispersitas yang diperoleh dalam bentuk grafik (Nugroho dan Nilam, 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, sampel yang digunakan yaitu daun kirinyuh segar sebanyak 2 kg yang diperoleh di Desa Kota Bangun, Kecamatan Ranomeeto, Kabupaten Konawe Selatan, Sulawesi Tenggara. Tanaman ini dideterminasi terlebih dahulu untuk mendapatkan kebenaran identitas dari tanaman sehingga dapat menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan dasar dalam melakukan penelitian. Pada penelitian hasil determinasi tanaman membuktikan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah benar daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.).

Serbuk simplisia daun kirinyuh sebanyak 1 kg diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% dengan perbandingan sampel dan pelarut yakni 1 : 2. Metode ini dipilih karena termaksud sederhana yang tidak memerlukan peralatan sulit yaitu hanya dengan merendam simplisia dalam bejana dengan pelarut yang sesuai selama waktu tertentu. Selain itu maserasi cocok untuk mengekstrak senyawa yang tidak tahan terhadap pemanasan. Penggunaan etanol 96% sebagai pelarut dipilih karena kemampuannya yang lebih baik dalam melarutkan senyawa-senyawa yang memiliki sifat polar, semipolar, dan non-polar dalam bahan tanaman secara efektif. Dengan demikian, diharapkan senyawa-senyawa potensial dapat diekstraksi dengan efisien. Menurut Ilyas dkk (2021) pemilihan etanol sebagai pelarut didasarkan pada tingkat keamanan dan sifatnya yang mampu melarutkan hampir semua zat, baik yang bersifat polar, semipolar dan nonpolar serta dapat menarik senyawa flavonoid secara optimum. Etanol 96% dipilih sebagai pelarut dalam proses ekstraksi karena berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yuswi, (2017) menyatakan bahwa hasil uji perlakuan pelarut yang efektif dalam memperoleh ekstrak terbaik diperoleh pada perlakuan jenis pelarut etanol 96%. Metode tersebut dilakukan selama 3 hari dengan penggantian pelarut dan sesekali pengadukan yang bertujuan agar semua bagian simplisia dapat bercampur dengan pelarut. Didapatkan hasil rendemen sebesar 17,35%, dimana rendemen merupakan perbandingan antara hasil banyaknya metabolit yang didapatkan setelah proses ekstraksi dengan berat sampel yang digunakan. Syarat rendemen ekstrak kental daun kirinyuh yaitu tidak kurang dari 12,0% (Kemenkes RI, 2017). Hasil rendemen ekstrak daun kirinyuh dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Rendemen Ekstrak Daun Kirinyuh

Bobot Simplisia (g)	Bobot Ekstrak (g)	Rendemen Ekstrak (%)
1000	173,5	17,35

Formulasi SNEDDS ekstrak daun kirinyuh, dilakukan pengujian ketercampurannya dengan komponen minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Tujuan dari pengujian ini adalah untuk menentukan kombinasi yang optimal dari larutan pembawa minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dapat digunakan dalam

formulasi SNEDDS. Pemilihan larutan pembawa ini merupakan langkah penting dalam perancangan sediaan SNEDDS, dengan tujuan untuk mencegah terjadinya pengendapan obat (Wahyuningsih dan Widayarsi, 2015). Hasil uji ketercampuran dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Ketercampuran Ekstrak : Komponen SNEDDS

No.	Ekstrak : komponen SNEDDS	Fase minyak		Surfaktan		Ko-surfaktan	
		VCO (mL)	Olive Oil (mL)	Tween 20 (mL)	Tween 80 (mL)	PEG 400 (mL)	Propilen Glikol (mL)
1	1:1	–	–	–	+	–	–
2	1:2	–	+	+	+	+	–
3	1:3	–	+	+	+	+	–

Keterangan : (+) Tercampur; (–) Tidak tercampur

Uji ketercampuran ekstrak daun kirinyuh dengan masing-masing komponen SNEDDS dengan beberapa perbandingan yang dilakukan secara visual. Hasil uji ketercampuran menunjukkan pada fase minyak, *olive oil* lebih dapat melarutkan ekstrak daun kirinyuh pada perbandingan 1;1 dan 1;2. *Olive oil* mengandung asam oleat, yang merupakan jenis asam lemak tak jenuh dengan satu ikatan rangkap. Kemampuan meningkatkan kelarutan ini diyakini terjadi karena asam oleat memiliki sifat polar yang tinggi terhadap ekstrak daun kirinyuh (Indriani dkk, 2018). Pada pemilihan surfaktan, tween 80 dipilih karena dapat melarutkan ekstrak daun kirinyuh lebih baik

pada perbandingan 1;1, 1;2 dan 1;3. Hal ini membuktikan bahwa tween 80 lebih “*like dissolve like*” terhadap ekstrak daun kirinyuh (Indriani dkk, 2018). Kosurfaktan PEG 400 dipilih karena dapat melarutkan ekstrak daun kirinyuh lebih baik pada perbandingan 1;2 dan 1;3. Hal ini menunjukkan bahwa polaritas PEG 400 lebih menyamai polaritas ekstrak daun kirinyuh (Kusumawati dkk, 2021).

Uji ketercampuran basis yaitu *olive oil* : tween 80 : PEG 400 menghasilkan waktu emulsifikasi <1 menit dan % transmittan mendekati 100% yang memenuhi kriteria dari SNEDDS yang baik yang dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil Uji Ketercampuran Basis SNEDDS

No.	Perbandingan Komponen Basis			Waktu Emulsifikasi (Detik)	Transmittan (%)
	Olive Oil (mL)	Tween 80 (mL)	PEG 400 (mL)		
1	1	3	1	12,16	89,7
2	1	4	1	12,24	89,9
3	1	5	1	12,89	90,8
4	1	6	1	13	92,2
5	1	7	1	14	92,5

Uji ketercampuran basis dilakukan untuk menentukan nilai batas atas dan batas bawah dari komponen SNEDDS ekstrak daun kirinyuh yang akan dimasukkan ke dalam *software D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5*. *Design Expert* adalah sebuah perangkat lunak statistik dan berguna dalam membantu perancangan eksperimen, termasuk penentuan formula optimal untuk berbagai formulasi. Dalam *software* ini, pengguna

dapat memilih dari tiga opsi arah penelitian yang sesuai dengan jenis desain eksperimen yang ingin dijalankan, yaitu pilihan *screening*, karakterisasi, dan optimisasi. Nilai batas atas dan batas bawah digunakan untuk menentukan konsentrasi minimal dan maksimal dari komponen SNEDDS (Wiwiek dkk, 2017). Nilai batas bawah dan batas atas yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Persentase Batas Bawah dan Atas *Olive Oil* : Tween 80 : PEG 400

No.	Komponen	Batas Bawah	Batas Atas
1	<i>Olive Oil</i>	11,1%	20%
2	Tween 80	60%	77,7%
3	PEG 400	11,1%	20%

Pada hasil optimasi menggunakan *software D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5* merekomendasikan 16 *run* formula optimal yang akan digunakan sebagai data optimasi SNEEDS ekstrak daun kirinyuh dan dilakukan pengukuran respon waktu

emulsifikasi dan % transmittan yang dapat dilihat pada Tabel 7. Penggunaan analisis statistik ANOVA bertujuan untuk mengevaluasi tingkat signifikansi dari masing-masing respons.

Tabel 7. Hasil *run* Formula Yang Diperoleh dari *Design Expert* dan Hasil Pengukuran Respon

Run	Komponen			Respon	
	<i>Olive Oil</i> (%)	Tween 80 (%)	PEG 400 (%)	Waktu Emulsifikasi (Detik)	Transmittan (%)
1	20	68,9	11,1	48	96,2
2	12,915	74,17	12,915	49	97,2
3	14,68	70,64	14,68	38	97
4	20	60	20	48	95
5	11,1	73,3	15,6	39	96,8
6	11,2	77,7	11,1	48	98,8
7	20	60	20	49	95,1
8	11,1	68,9	20	41	95
9	15,6	73,3	11,1	49	96,7
10	20	64,45	15,55	44	95,1
11	15,115	67,545	17,34	44	95,7
12	11,1	68,9	20	31	96,1
13	11,2	77,7	11,1	49	97,6
14	15,55	64,45	20	45	96,7
15	20	64,45	15,55	41	95
16	20	68,9	11,1	47	95,4

Data respon waktu emulsifikasi dan % transmittan akan dilakukan analisis statistik ANOVA pada *software D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5* yang hasilnya dapat dilihat pada Tabel 8. berdasarkan analisis statistik untuk waktu emulsifikasi dan % transmittan menghasilkan *mixture model* berupa *quadratic*

mixture dengan nilai *p-value* model signifikan dan *lack of fit* tidak signifikan. Model yang dihasilkan signifikan karena nilai model *p-value* <0,05 dan *lack of fit* >0,05. Ketika nilai model menunjukkan nilai signifikan, hal itu mengindikasikan bahwa waktu emulsifikasi dan % transmittan dipengaruhi oleh

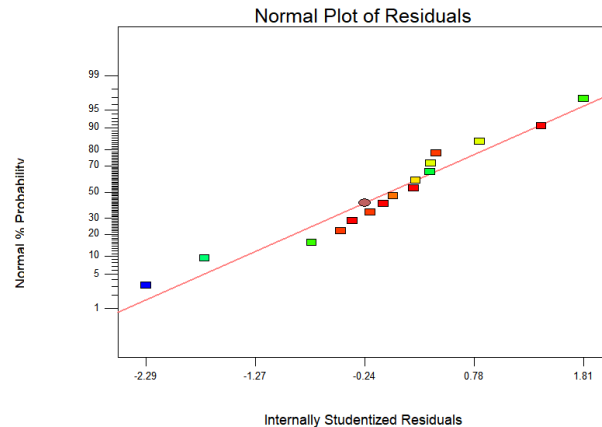
komponen SNEDDS (minyak, surfaktan, dan kosurfaktan) dalam *Desain Expert*.

Tabel 8. Data uji ANOVA dari *Software D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5*

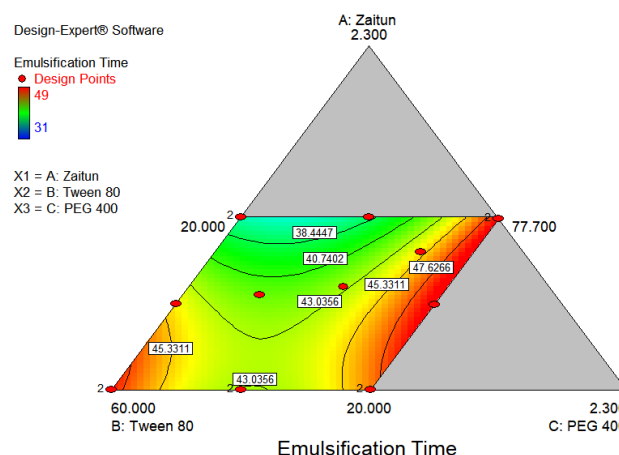
No.	Parameter ANOVA	Waktu Emulsifikasi	% Transmittan
1	Model ($p < 0,05$)	0,0100 (signifikan)	0,0013 (signifikan)
2	<i>Lack of fit</i> ($p > 0,05$)	0,5507 (tidak signifikan)	0,5255 (tidak signifikan)
3	<i>R-Squared</i>	0,7383	0,8296
4	<i>Adj R-Squared</i>	0,6074	0,7444
5	<i>Mixture Model</i>	<i>Quadratic Mixture</i>	<i>Quadratic Mixture</i>

Sementara itu, nilai *lack of fit* digunakan untuk menguji apakah respons waktu emulsifikasi dan % transmittan sesuai dengan model campuran tertentu atau tidak (Hadi dkk, 2014). Ketika nilai *lack of fit* menunjukkan nilai tidak signifikan, ini mengindikasikan bahwa terdapat kesesuaian antara data respon dan model yang digunakan. Parameter lain yang digunakan adalah *r-squared* dan *adj r-squared*. Nilai *r-*

squared waktu emulsifikasi 0,7383 dan % transmittan 0,8296. Nilai *adj r-squared* waktu emulsifikasi 0,6074 dan dan % transmittan 0,7444. Nilai *r* dan *adj r-squared* menggambarkan sejauh mana komponen dan respon mengikuti persamaan yang telah dihasilkan, semakin mendekati nilai 1 menunjukkan bahwa hasil yang diperoleh semakin baik (Hadi dkk, 2014).



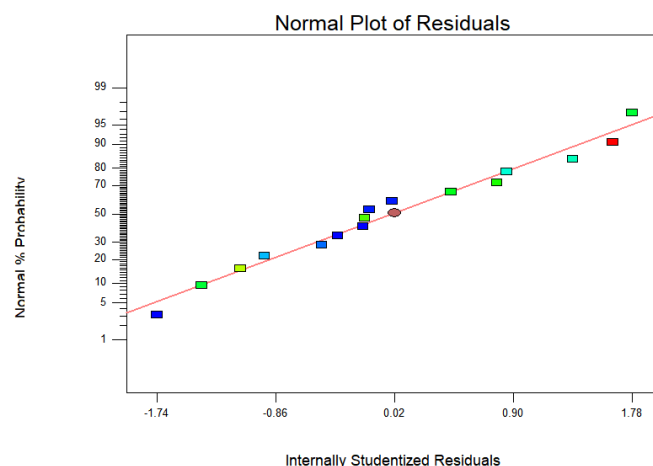
Gambar 1. Grafik Parameter Residual Waktu Emulsifikasi



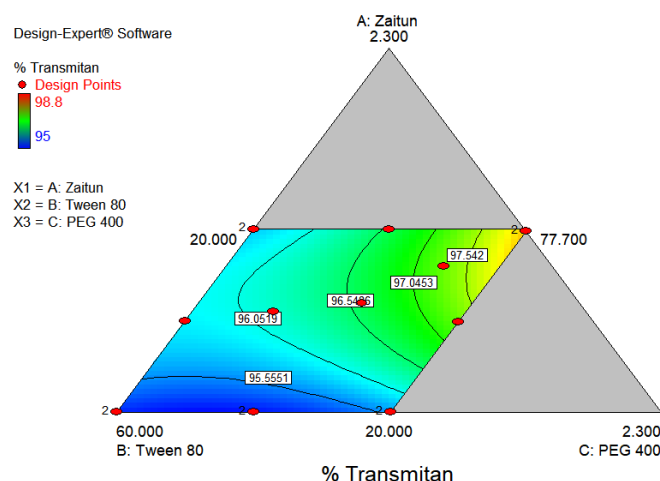
Gambar 2. Kubik Model Khusus Waktu Emulsifikasi

Uji waktu emulsifikasi pada Gambar 1, menunjukkan parameter residual dari waktu emulsifikasi yang mendekati garis lurus yang menunjukkan residu yang berdistribusi normal (Ujilestari dkk, 2018). Nilai waktu emulsifikasi diilustrasikan dengan warna yang mengikuti spektrum cahaya. Nilai waktu emulsifikasi yang semakin tinggi ditunjukkan dengan semakin mendekati ke arah warna merah (Ujilestari dkk, 2018). Pada Gambar 2 menunjukkan peningkatan waktu emulsifikasi yang dipengaruhi oleh meningkatnya konsentrasi tween 80 dan PEG 400 yang ditunjukkan pada area yang berwarna merah. Penggunaan tween 80 dan PEG 400 dapat meningkatkan viskositas. Hal ini yang menyebabkan formula SNEDDS memerlukan waktu yang cukup lama untuk terdispersi homogen dalam media AGF (Choironi dkk, 2022).

Uji % transmittan pada Gambar 3 menunjukkan parameter residual dari % transmittan yang mendekati garis lurus yang menunjukkan residu yang berdistribusi normal (Ujilestari dkk, 2018). Nilai % transmittan diilustrasikan dengan warna yang mengikuti spektrum cahaya. Nilai waktu emulsifikasi yang semakin tinggi ditunjukkan dengan semakin mendekati ke arah warna merah (Ujilestari dkk, 2018). Pada Gambar 4 menunjukkan peningkatan nilai % transmittan dipengaruhi oleh peningkatan konsentrasi tween 80 yang ditunjukkan pada area berwarna kuning kemerahan. Hal ini dikarenakan penggunaan tween 80 sebagai surfaktan yang dapat membentuk sistem nanoemulsi *o/w* ketika terdispersi dalam media *Artificial Gastric Fluid* (AGF), sehingga meningkatkan kejernihan fisik nanoemulsi (Huda dan Wahyuningsih, 2016).



Gambar 3. Grafik Parameter Residual % Transmittan



Gambar 4. Kubik Model Khusus % Transmittan

Hasil formula optimal SNEDDS ekstrak etanol daun kirinyuh dengan persentase komponen *olive oil* 11,1%, tween 80 72,15% dan PEG 400 16,74% dengan target respon yang diharapkan untuk waktu emulsifikasi 36,79 detik dan % transmittan 96,32% dengan nilai *desirability* sebesar 0,588 yang mencerminkan tingkat kepercayaan formula yang telah dibuat dengan hasil prediksi. Ketika nilai *desirability* mendekati 1, ini menunjukkan bahwa formula tersebut adalah yang terbaik atau optimal (Hidayat dkk, 2021). Adapun hasil formula optimal yang diperoleh dilakukan karakterisasi formula optimal SNEDDS ekstrak etanol daun kirinyuh. Dimana dilakukan tiga kali

replikasi terhadap pengujian waktu emulsifikasi dan persentase transmittan. Hasil pengujian karakteristik waktu emulsifikasi dan persen transmittan formula optimal dapat dilihat pada Tabel 9.

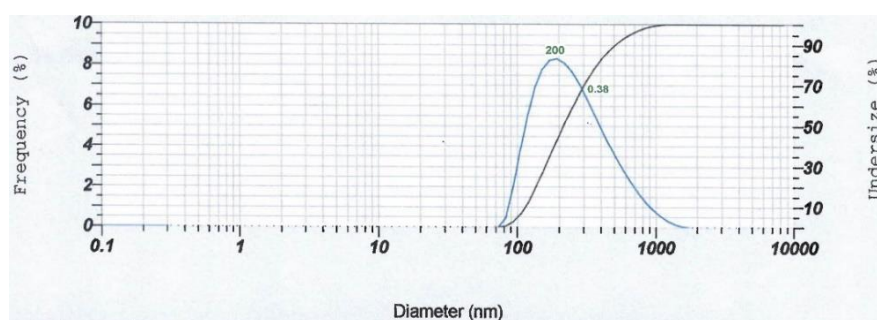
Uji karakterisasi formula optimal SNEDDS ekstrak daun kirinyuh yang dibuat *triplo* diperoleh hasil rata-rata waktu emulsifikasi yaitu 36 ± 2 detik yang memenuhi syarat waktu emulsifikasi SNEDDS *grade A* yaitu <1 menit dan memiliki penampilan yang jernih yang dilihat secara visual. Penentuan waktu emulsifikasi dilakukan untuk menilai sejauh mana SNEDDS dapat dengan mudah membentuk emulsi ketika berada dalam tubuh (Octavianni, 2016).

Tabel 9. Hasil Pengujian Waktu Emulsifikasi dan % Transmittan Formula SNEDDS Daun Kirinyuh

No.	Replikasi	Waktu Emulsifikasi (Detik)	Transmittan (%)
1	I	34	98
2	II	36	97,2
3	III	38	97,8
4	Rata-rata \pm SD	36 ± 2	$97,6 \pm 0,41$

Hasil rata-rata % transmittan yaitu $97,6 \pm 0,41\%$ yang juga memenuhi syarat % transmittan SNEDDS yang baik dimana nilai transmittan 80%-100% menunjukkan bahwa nanoemulsi memiliki transparansi visual yang baik pada sediaan nanoemulsi (Octavianni, 2016). Nilai transmittan yang mendekati 100% menunjukan bahwa sampel menghasilkan dispersi yang jernih dan transparan dengan ukuran partikel yang diperkirakan mencapai ukuran nanometer. Ukuran fase terdispersi akan sangat mempengaruhi penampilan sediaan dimana jika ukuran partikel terdispersinya sangat

kecil, ketika dilewati cahaya, berkas cahaya akan diteruskan sehingga warna larutan terlihat transparan dan persen transmittan yang dihasilkan semakin besar (Wahyuningsih dan Widayarsi, 2015). Hasil tersebut tidak jauh berbeda dengan target respon formula optimal yang dikeluarkan *software D-Optimal Design Expert Ver. 7.1.5*. Pengukuran ukuran partikel dan indeks polidispersitas (IP) dilakukan pada formula optimal menggunakan alat *Particle Size Analyser (PSA)* yang ditunjukkan pada Gambar 5.



Gambar 5. Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas (IP) Nanoemulsi

Uji ukuran partikel dan indeks polidispersitas (IP) nanoemulsi yang

ditunjukkan pada grafik 3, dimana diperoleh ukuran partikel 200 nm. Jika ukuran tetesan

emulsi berada dalam kisaran ≤ 200 nm, maka akan menjadi stabil secara termodinamik, yang dapat meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas dari senyawa herbal (Beandrade, 2018). Nilai indeks polidispersitas yang diperoleh yaitu 0,38. Nilai ini menunjukkan hasil pembagian ukuran molekul rata-rata dengan jumlah molekul rata-rata. Ketika nilai ini semakin mendekati nol, itu menunjukkan bahwa distribusi molekul semakin baik (Nugroho dan Nilam, 2018). Distribusi ukuran partikel dikatakan sebagai monodispersi ketika indeks polidispersitas berada dalam kisaran 0,01-0,7 (Wahyuningsih dan Widyasari, 2015).

Berdasarkan karakteristik yang diperoleh pada semua pengamatan, sediaan SNEDDS daun kirinyuh memenuhi karakteristik SNEDDS yang baik dan berpotensi untuk dikembangkan menjadi sediaan obat dengan mengoptimalkan sediaan pada pengujian secara *in vivo* untuk mengetahui efektivitasnya sebagai anti-inflamasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat ditarik kesimpulan bahwa hasil optimasi formula *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) yaitu olive oil 11,1%, tween 80 72,16% dan PEG 400 16,74%.

Karakteristik formula optimal *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) yang diperoleh yaitu waktu emulsifikasi 36 ± 2 detik, % transmisi 97,6 \pm 0,41%, ukuran partikel 200 nm dan indeks polidispersitas (IP) 0,38.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan Terima Kasih diucapkan kepada Kepala Laboratorium Prodi Farmasi Universitas Mandala Waluya dan kepada semua pihak yang turut membantu dalam penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Beandrade, M. U. (2018). Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS Ekstrak Jinten Hitam (*Nigella Sativa*) dengan Fase Minyak Ikan Hiu Cucut Botol (*Centrophorus* Sp) serta Uji Aktivitas Imunostimulan. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 50. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.15506>
- Choironi, N. A., Pudyastuti, B., Gumelar, G., Fareza, M. S., Wijaya, T. H., & Setyono, J. (2022). Optimasi Formula Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Etil-p-metoksisinamat (EPMS). *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 18(2), 205. <https://doi.org/10.20961/alchemy.18.2.56847.205-213>
- Depkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia* (V). Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Desandi Y, A. (2014). *Ekstraksi dan Uji Fitokimia (sonneratia alba)*. Universitas padjajaran: Andalas.
- Dewi, I. S., Septawati, T., & Rachma, F. A. (2021). Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit dan Biji Terong Belanda (*Solanum betaceum* Cav.). *Prosiding Seminar Nasional UNIMUS*, 4, 1210–1218.
- Fратиwi, N., Saranani, S., Agastia, G., & Isrul, M. (2022). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dan Pengaruhnya Terhadap Kadar Interleukin 6 (IL-6) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Anti-inflammatory Activities of Kirinyuh (*chromolaena odorata* L.) Leaf Ethanol Extract a. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 1(2).
- Hadi, Y., Wahyudi, S., & Sugiono, S. (2014). Aplikasi Metode Objective Matrix Dan Response Surface Methodology Untuk Peningkatan Produktivitas. *Journal of Engineering and Management Industrial*

- System*, 2(1), 26–33.
<https://doi.org/10.21776/ub.jemis.2014.02.01.4>
- Hidayat, I. R., Zuhrotun, A., & Iyan, S. (2021). Design-Expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 6(1), 99–120.
- Hidayat, I. R., Zuhrotun, A., & Sopyan, I. (2020). Design-Expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 6(1), 99–120.
<https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842>
- Huda, N., & Wahyuningsih, I. (2016). Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(2), 49–57.
<https://doi.org/10.20473/jfiki.v3i22016.49-57>
- Ilyas, M., Diantini, A., Ghozali, M., Sahidin, I., & Nurfinti, W. O. (2021). Aktivitas Imunostimulator Ekstrak Etanol Buah Etlingera Rubroloba A.D. Poulsen Terhadap Kadar Cd8 Model In Vivo Immunostimulatory Activity Of Etlingera Rubroloba A.D. Poulsen Fruit Ethanol Extract Against Cd8 Levels In Vivo Model. *Medical Sains*, 6(2), 123–132.
- Indriani, V., Tobing, N. E. K. P., & Rijai, L. (2018). Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Biji Ramania (*Bouea macrophylla* Griff) dengan Asam Oleat (Oleic Acid) sebagai Minyak Pembawa. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 8(November 2018), 276–284.
<https://doi.org/10.25026/mpc.v8i1.334>
- Kemenkes RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia* (II). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kusumawati, E., Wahyuningsih, I., & Khasnah, N. (2021). Pengembangan Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Daun Senggugu (*Clerodendron serratum* [L .] Spr .). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 7(1), 57–65.
- Li, J., Yang, Y., Ning, E., Peng, Y., & Zhang, J. (2019). Mechanisms of poor oral bioavailability of flavonoid Morin in rats: From physicochemical to biopharmaceutical evaluations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 128, 290–298.
- Nugroho, B. H., & Nilam. (2018). Formulation of Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Karamunting Leaf Extract (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1).
- Nuning, N. F., Saranani, S., Agastia, G., & Isrul, M. (2022). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dan Pengaruhnya Terhadap Kadar Interleukin 6 (IL-6) Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 1(2), 54–67.
<https://doi.org/10.54883/jpmw.v1i2.24>
- Octavianni, W. (2016). *Optimasi Dan Karakterisasi Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Etanol Daun Pepaya (Carica papaya L.)*. Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Pratiwi, L., Achmad F., Ronny M., dan S. P. (2018). Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System) dan Nanoemulsi Fraksi Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Traditional Medicine Journal*, 23(2).
- Pravitasari, D. O., Mardiyanto, M., & Solihah, I. (2021). *Preparasi Dan Karakterisasi Submikro Partikel Poly- (Lactic-Co-Glycolic Acid) Pembawa Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (Chromolaena odorata L.)*. Universitas Sriwijaya.

- Ramadon, D., & Mun'im, A. (2017). Pemanfaatan nanoteknologi dalam sistem penghantaran obat baru untuk produk bahan alam. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(2), 118–127.
- Sangi, M. S., Momuat, L. I., & Kumaunang, M. (2012). Uji Toksisitas Dan Skrining Fitokimia Tepung Gabah Pelepah Aren (*Arenga pinnata*). *Jurnal Ilmiah Sains*, 12(2), 127. <https://doi.org/10.35799/jis.12.2.2012.716>
- Soamole, H. H., Sanger, G., Harikedua, S. D., Dotulong, V., Mewengkang, H. W., & Montolalu, R. I. (2018). Kandungan Fitokimia Ekstrak Etanol Rumpun Laut Segar (*Turbinaria* sp., *Gracilaria* sp., dan *Halimeda macroloba*). *Media Teknologi Hasil Perikanan*, 6(3), 94. <https://doi.org/10.35800/mthp.6.3.2018.21259>
- Su'aida, N., Sari Indah, D., & Fitriana, M. (2017). Optimasi Sediaan Gel Fraksi Etil Asetat Buah Katurai (*Mangifera Casturi* Kosterm.) Dengan Kombinasi Basis CMC-Na Dan Basis Carbopol Menggunakan Metode Simplex Lattice Design. *Jurnal of Current Pharmaceutical Sciences*, 1(1), 19–24.
- Sulkhan, A. A. R., A.N., A., D.E., E., & F., P. (2018). Optimization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of *Annona muricata* L. leaves chloroform extract using VCO (Virgin Coconut Oil) as an oil phase. *International Conference on Advanced Materials for Better Future*, 578.
- Ujilestari, T., Martien, R., Ariyadi, B., Dono, N. D., & Zuprizal. (2018). Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of *Amomum compactum* essential oil: Design, formulation, and characterization. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(6), 14–21. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8603>
- Ulhaqi, T. D. (2020). *Formulasi dan Uji Karakteristik SNEDDS Ekstrak Umbi Bawang Dayak (Eleutherine palmifolia (L.) Merr.) dengan Variasi Perbandingan Minyak Kaprilat, Surfaktan dan Ko-surfaktan*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Wahyuningsih, I., & Widyasari, P. (2015). Optimasi Perbandingan Tween 80 dan Polietilenglikol 400 pada Formula Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 12(2).
- Winarti, L., Suwaldi, Martien, R., & Hakim, L. (2016). Formulation of self-nanoemulsifying drug delivery system of Bovine serum albumin using HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) approach. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 27(3), 117–127. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm27iss3pp117>
- Wiwiek, I. A., Martodihardjo, S., Soenardi, Jumina, Ngurah Budiana, I. G. M., & Mustofa. (2017). Preparation and In-Vitro characterization of Self-Nano emulsifying system of C- Phenylcalix-[4]-Resorcinaryl Octacinnamate and C-Methylcalix-[4]-Resorcinaryl Octabenzoate as ultraviolet absorbers. *Bali Medical Journal*, 6(3), 569. <https://doi.org/10.15562/bmj.v6i3.699>
- Wulandari, E., C.A, A., & M, R. (2016). SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) Formulation Of β -Carotene in Olive Oil (*Olea europaea*). *International Journal Advanced Research*, 4(14).
- Yuswi, R. N. C. (2017). Ekstraksi Antioksidan Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) dengan Metode Ultrasonic Bath (Kajian Jenis Pelarut dan Lama Ekstraksi). *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 5(1), 71–78. <https://jpa.ub.ac.id/index.php/jpa/article/view/499>