

FORMULASI SEDIAAN *SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* L) DENGAN ASAM OLEAT SEBAGAI FASE MINYAK



KARYA TULIS ILMIAH

**OLEH
RIFKA ANISA SURYA WARDANI
2172076**

**PROGRAM STUDI DIII FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA
2020**

FORMULASI SEDIAAN *SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* L) DENGAN ASAM OLEAT SEBAGAI FASE MINYAK

SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM FORMULATION OF KENIKIR LEAF (*Cosmos caudatus* L) ETHYL ACETATE FRACTION WITH OLEIC ACID AS OIL PHASE



**KARYA TULIS ILMIAH
DIAJUKAN SEBAGAI PERSYARATAN MENYELESAIKAN
JENJANG PENDIDIKAN DIPLOMA III FARMASI**

**OLEH
RIFKA ANISA SURYA WARDANI
NIM. 2172076**

**PROGRAM STUDI DIII FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA
2020**

KARYA TULIS ILMIAH

FORMULASI SEDIAAN *SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KENIKIR (*Cosmo caudatus* L) DENGAN ASAM OLEAT SEBAGAI FASE MINYAK

Disusun oleh :

Rifka Anisa Surya Wardani

NIM. 2172076

Telah disetujui untuk diajukan pada ujian Karya Tulis Ilmiah

Pembimbing Utama

Dwi Saryanti ,S.Farm.,M.Sc.Apt

KARYA TULIS ILMIAH
FORMULASI SEDIAAN *SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM*
(SNEDDS) FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus L.*)
DENGAN ASAM OLEAT SEBAGAI FASE MINYAK

Disusun Oleh :

RIFKA ANISA SURYA WARDANI

NIM. 2172076

Telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji dan telah dinyatakan memenuhi syarat/ sah

Pada tanggal 11 Oktober 2019

Tim Penguji :

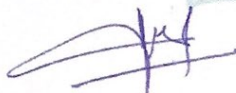
Iwan Setiawan, M.Sc., Apt (Ketua)

Solichah Rohmani, M.Sc., Apt (Penguji 1)

Dwi Saryanti, M.Sc., Apt (Penguji 2)

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dwi Saryanti, M.Sc., Apt

Mengetahui,

Ketua Program Studi

DIII Farmasi



Iwan Setiawan, M.Sc., Apt

PERNYATAAN KEASLIAN KTI

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Karya Tulis Ilmiah, dengan judul :

FORMULASI SEDIAAN *SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KENIKIR (*Cosmo caudatus* L) DENGAN ASAM OLEAT SEBAGAI FASE MINYAK

yang dibuat untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan Jenjang Pendidikan Diploma III Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta, sejauh saya ketahui bukan merupakan tiruan ataupun duplikasi dari Karya Tulis Ilmiah yang sudah dipublikasikan dan atau pernah dipakai untuk mendapatkan gelar dilingkungan Program Studi DIII Farmasi Stikes Nasional maupun di Perguruan Tinggi atau Instansi manapun, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebut dalam daftar pustaka.

Apabila terdapat bukti tiruan atau duplikasi pada KTI, maka penulis bersedia untuk menerima pencabutan gelar akademik yang telah diperoleh.

Surakarta, 19 Februari 2020


Rifka Anis

NIM.2172076

PERSEMBAHAN

Puji dan Syukur penulis panjatkan atas berkat dan karunia Tuhan Yang Maha Esa hingga terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini yang penulis persembahkan kepada: Orang tua yang saya hormati, ibu saya Tutik Sugiyarti yang selalu membimbing saya, Terima kasih pula untuk Yuli Widjanarko yang selalu memberikan semangat dalam menyusun karya tulis ilmiah ini.

Almamater yang penulis banggakan

PRAKATA

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas karunia dan segala nikmat yang telah dilimpahkan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah (KTI) yang berjudul *FORMULASI SEDIAAN SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KENIKIR (Cosmo caudatus L) DENGAN ASAM OLEAT SEBAGAI FASE MINYAK*. Tujuan dari penulisan laporan ini yaitu sebagai syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Diploma III Farmasi di SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL . Pada kesempatan ini perkenankan penulis menyampaikan rasa terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu penulis untuk dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Ucapan terimakasih penulis kepada:

1. Hartono, M.Si., Apt selaku ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional
2. Iwan Setiawan, M.Sc., Apt selaku ketua Program Studi DIII Farmasi dan selaku dewan penguji yang telah memberikan pengarahan dan masukan-masukan yang berguna bagi sempurnanya karya tulis ini.
3. Dwi Saryanti, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan saran sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Sholichah Rohmani, S.Farm., M.Sc., Apt selaku dewan penguji yang telah memberikan pengarahan dan masukan-masukan yang berguna bagi sempurnanya karya tulis ini.

5. Pratiwi Maharani, A.Md selaku Asisten Dosen yang telah memberikan bimbingan selama pelaksanaan praktikum.
6. Bapak dan Ibu Dosen serta Staf pengajar Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta yang telah memberikan bekal ilmu kepada penulis.
7. Laboran di laboratorium OT , Teknologi Farmasi , dan Kimia Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional yang senantiasa membantu dan menemani selama proses praktikum
8. Keluarga yang slalu memberikan dukungan selama menyusun Karya Tulis Ilmiah ini.
9. Teman teman saya Rida, Nia, Dewi. Terima kasih untuk selalu ada dalam senang maupun susah, yang telah kita lewati bersama-sama yang selalu memberikan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Teman-teman Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional atas dukungan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan menambah pengetahuan di bidang Farmasi.

Surakarta, 19 Februari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Sampul	i
Halaman Judul.....	ii
Halaman pengesahan.....	iii
Halaman pernyataan.....	iv
Persembahan	v
Prakata.....	vi
Daftar isi.....	viii
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Lampiran	xii
Intisari	xiii
<i>Abstract</i>	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJUAN PUSTAKA	
A. Landasan Teori.....	6
B. Kerangka Pikir.....	23
C. Hipotesis	24
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian.....	25
B. Tempat dan waktu penelitian.....	25
C. Instrumen Penelitian.....	25
D. Identifikasi Variabel Penelitian.....	26
E. Alur Penelitian.....	27
F. Analisis Data Penelitian.....	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Preparasi Sampel.....	34
C. Formulasi SNEDDS Fraksi etil asetat kenikir.....	37
D. Uji Sediaan	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	43

B. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	47

DAFTAR TABEL

Tabel I	Senyawa Fitokimia Tanaman	15
Tabel II	Formula SNEDDS	30
Tabel III	Formula AGF dan AIF	31
Tabel IV	Hasil Uji Sediaan	38
Tabel V	Hasil Uji Stabilitas Transmitan	40
Tabel VI	Hasil Uji Stabilitas Emulsification Time	40
Tabel VII	Hasil Uji Stabilitas Emulsification Time	41
Tabel VIII	Hasil Uji Drug Loading	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Daun Kenikir.....	12
Gambar 2 Kerangka Pikir.....	23
Gambar 3 Alur Kerja.....	27

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran I	Preparasi sampel daun kenikir.....	47
Lampiran II	Ekstraksi dan Fraksinasi daun kenikir	48
Lampiran III	Pengujian Flavonoid	49
Lampiran IV	Perhitungan Randemen.....	50
Lampiran V	Formulasi SNEDDS.....	51

INTISARI

Daun kenikir (*Cosmos caudatus* L) merupakan tanaman asli Indonesia yang berkhasiat sebagai hepatoprotektor. Untuk mendapatkan efek terapi yang optimal perlu inovasi untuk membuatnya menjadi sediaan nano herbal. Kandungan senyawa metabolit sekunder daun kenikir antara lain quercetin, yang bersifat nonpolar dimana mempunyai kekurangan yaitu kelarutan dalam air yang rendah sehingga proses absorpsi dalam tubuh menjadi terbatas sehingga di buat dalam sediaan SNEDDS yang mampu meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas oral yang sukar larut dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui berapa komposisi surfaktan, ko-surfaktan, fraksi etil asetat kenikir dari formulasi *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dapat menghasilkan sediaan yang paling baik. Metode pembuatan SNEDDS menggunakan perbandingan formula antara surfaktan tween 20, ko-surfaktan propilenglikol dan asam oleat sebagai fase minyak (2,25:2,25:0,5 ; 3:1,5: 0,5 ; 3,38:1,12:0,5). Dari hasil formulasi dilakukan pengujian sediaan meliputi uji transmitan, *emulsification time*, uji stabilitas dan *drug loading*. Dari formulasi SNEDDS fraksi etil asetat kenikir diperoleh hasil yang paling baik adalah formula II dengan perbandingan Tween 20 : Propilenglikol : Asam Oleat (3 : 1,5 : 0,5) dengan hasil rata-rata uji transmitan 92,90 % \pm 0,37 ; rata-rata hasil uji *emulsification time* pada media AIF (*artificial intestinal fluid*) 08,54 detik \pm 0,15 , pada media AGF (*artificial gastric fluid*) 16,27 detik \pm 0,11. dan hasil uji stabilitas dari SNEEDS sediaan stabil. Dari uji *drug loading* diperoleh hasil yang paling tinggi pada SNEEDS formula II dengan ekstrak sebanyak 100 mg.

Kata kunci : Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* L.), *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) , Asam Oleat , Surfaktan , Ko-surfaktan.

ABSTRACT

Kenikir leaves (*Cosmos caudatus* L) are native plants of Indonesia which have the efficacy of being hepatoprotector. To get the optimal therapeutic effect, innovation is needed to make it a nano herbal preparation. The contents of kenikir leaf secondary metabolite compounds include quercetin, which is nonpolar which has the disadvantage of low water solubility so that the absorption process in the body is limited so that it is made in SNEDDS preparations that can increase absorption and oral bioavailability which is difficult to dissolve in water. This study aims to determine how the composition of surfactants, co-surfactants, ethyl acetate kenikir fractions from the formulation of Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) can produce the best preparations. The method for making SNEDDS uses a ratio formula between tween 20 surfactant, propylenglycol co-surfactant and oleic acid as the oil phase (2.25: 2.25: 0.5; 3: 1.5: 0.5; 3.38: 1, 12: 0.5). From the results of the formulation, testing of the preparation includes transmittance test, emulsification time, stability test and drug loading. From SNEDDS formulation of kenikir ethyl acetate fraction, the best result was formula II with Tween 20: Propilenglikol: Oleic Acid (3: 1.5: 0.5) with the average transmittance test $92,90\% \pm 0,37$; the average emulsification time test results on AIF (artificial intestinal fluid) media 08.54 seconds ± 0.15 , on AGF (artificial gastric fluid) media 16.27 seconds ± 0.11 . and the stability test results from SNEEDS preparations are stable. From the drug loading test obtained the highest results on SNEEDS formula II with extracts of 100 mg.

Keywords: Kenikir leaves (*Cosmos caudatus* L.), Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS), Oleic Acid, Surfactants, Co-surfactants.

BAB I

PENDAHULUAN

A.Latar Belakang

Indonesia termasuk negara yang mempunyai sekitar 3000 tanaman obat yang sudah diteliti dari 35000 tanaman obat yang ada, dimana baru berkisar 190 tanaman yang digunakan dalam pengobatan (Sumarny,et al.,2013). Pengobatan dengan menggunakan bahan alam memiliki banyak kelebihan salah satunya adalah efek samping yang terjadi dari penggunaan obat dari tanaman lebih kecil dibandingkan penggunaan obat dari bahan kimia (Krisynella, et al.,2009).

Tanaman kenikir (*Cosmos caudatus* L.) merupakan satu tanaman obat yang banyak ditemui dan tumbuh liar di lingkungan sekitar penduduk Indonesia. Ekstrak dari daun kenikir mengandung senyawa fitokimia seperti terpenoid, asam lemak, flavonoid, alkaloid, tannin dan saponin. (Yusoff, et al.,2015).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Novianto dan Hartono., (2016) Kandungan antioksidan fraksi etil asetat daun kenikir lebih tinggi di bandingkan dengan ekstrak etanol daun kenikir dimana pemberian fraksi etil asetat daun kenikir pada dosis 1125 mg/kgBB tikus menunjukkan efektifitas hepatoprotektor yang signifikan yang ditandai dengan penurunan kadar SGPT dan SGOT dari tikus yang diinduksi paracetamol.. Penelitian tersebut dilakukan terhadap tikus putih, sehingga dibutuhkan dosis yang cukup besar jika digunakan pada

manusia. Aktivitas hepatoprotektor kenikir dipicu oleh metabolit sekunder flavonoid yaitu quercetin.

Lide (1997) melaporkan bahwa quercetin dikategorikan dalam kelas 2 berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System (BCS)* karena mempunyai sifat kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Oleh karena itu, perlu adanya pendekatan formulasi untuk meningkatkan laju disolusi dan bioavaibilitasnya agar efek terapeutiknya tercapai. Beberapa tahun terakhir telah banyak dilakukan penelitian mengenai sistem penghantaran obat yang dapat meningkatkan absorpsi dan bioavaibilitas oral yang sukar larut di dalam air, dengan menggunakan formulasi obat yang berbasis lipida.

Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) merupakan sistem penghantaran obat yang banyak dikembangkan pada saat ini karena mempunyai kelebihan yaitu dapat meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati dari obat. SNEDDS juga dapat diartikan sebagai suatu campuran larutan isotropic dari minyak, surfaktan, ko-surfaktan dengan obat yang membentuk suatu emulsi minyak dalam air (m/a) yang apabila kontak dengan cairan saluran cerna akan membentuk suatu emulsi yang terjadi secara spontan sehingga obat terlarut dengan suatu ukuran partikel yang kecil sehingga meningkatkan area permukaan efektif untuk proses absorpsi (Balata,et al.,2016)

Komposisi minyak yang terdapat dalam formula SNEDDS akan menentukan ukuran nanoemulsi yang terbentuk, pemilihan jenis minyak didasarkan dari

kemampuannya untuk melarutkan obat. Selain pemilihan minyak, pemilihan surfaktan dalam penelitian ini berperan untuk menurunkan tegangan permukaan. Dalam pemilihan surfaktan pada sediaan SNEDDS didasarkan pada keamanan penggunaan dan nilai keseimbangan hidrofilik lipofilik (HLB), dimana surfaktan untuk sediaan SNEDDS harus sangat hidrofilik dengan HLB berkisar 15-21. Kosurfaktan merupakan senyawa yang dapat menentukan waktu emulsifikasi di dalam media serta ukuran dari nanoemulsi disebabkan molekul kosurfaktan akan menempatkan posisinya di antara surfaktan.(Makadia et al.,2013).

Fase minyak yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam oleat. Asam oleat dipilih sebagai fase minyak dalam formulasi SNEDDS karena asam oleat memiliki kemampuan *self-emulsifying* yang tinggi, selain itu asam oleat juga memiliki kapasitas *drug loading* yang besar. (Kurakula & Miryala., 2013 dalam Surya., 2014). Surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tween 20 yang memiliki nilai HLB tinggi yaitu 16,7, dimana nilai HLB yang tinggi akan mempermudah pembentukan nanoemulsi minyak dalam air.(Rowe dkk., 2009). Kosurfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah propilen glikol, karena penggunaan propilen glikol bersama sama dengan asam oleat diketahui dapat membantu dalam mempertinggi laju penetrasi bermacam macam senyawa (Barry, 1988).

Belum pernah dilakukannya penelitian mengenai formulasi sediaan SNEDDS fraksi etil asetat ekstrak daun kenikir, sehingga peneliti memutuskan untuk

melakukan penelitian formulasi sediaan SNEDDS fraksi etil asetat ekstrak daun kenikir dengan asam oleat sebagai fase minyak.

B.Rumusan masalah

Rumusan masalah berdasarkan permasalahan yang telah dijabarkan sebagai berikut :

1. Bagaimanakah hasil perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak dari formulasi fraksi etil asetat daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*), yang memenuhi kriteria sebagai sediaan SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) yang baik ?
2. Berapakah konsentrasi fraksi etil asetat daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*) yang paling tinggi yang mampu di buat sediaan SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) ?

C.Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian berdasarkan rumusan masalah :

1. Untuk mengetahui komposisi surfaktan ko-surfaktan dan minyak (asam oleat) dari formulasi SNEDDS fraksi etil asetat daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*) memenuhi kriteria sebagai sediaan SNEDDS

2. Untuk mengetahui pada konsentrasi berapa fraksi etil asetat daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*) yang paling tinggi yang mampu dibuat menjadi sediaan SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*)

D.Manfaat Penelitian

Manfaat dari hasil penelitian ini diantaranya yaitu :

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dalam hal formulasi sediaan SNEDDS khususnya fraksi etil asetat daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*), khususnya pada pengembangan teknologi farmasi masa kini
2. Bagi peneliti, diharapkan dapat memberikan informasi bahwa fraksi etil asetat daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*) dapat dikembangkan menjadi produk baru berupa sediaan SNEDDS fraksi etil asetat daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*) dengan asam oleat sebagai fase minyak

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Metode Penelitian

Metode yang akan digunakan adalah penelitian jenis eksperimental laboratorium dengan perbedaan surfaktan tween 20 dan ko-surfaktan propilen glikol. Penggunaan ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus* L) yang diformulasikan menjadi sediaan SNEDDS (*Self-nano Emulsifying Drug Delivery System*) dengan asam oleat sebagai fase minyak

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Obat Tradisional dan Laboratorium Teknologi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta. Waktu penelitian ini dilaksanakan dari bulan November 2019 hingga bulan Januari 2020.

C. Alat dan Bahan

Alat yang akan digunakan untuk pembuatan SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) adalah mortir, stamfer, sonikator, beaker glass (Pirex), erlemeyer (Pirex), pipet, stopwatch, cawan porselin, batang pengaduk, timbangan analitik, spektrofotometer (Shimadzu), botol flakon, magnetic stirrer

Bahan bahan pembuatan SNEDDS yang digunakan berupa daun kenikir (*Cosmos caudatus* L) yang diperoleh dari Desa Sidowayah, Polanharjo, aquadest, etanol 70% (Cipta Kimia), n-heksan (Brataco), etil asetat (Brataco), Tween 20 (Brataco), Propilen glikol (Brataco), asam oleat (Brataco), NaCl (Brataco) , HCL P.

D. Identifikasi Variabel Penelitian

1. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah formula sediaan SNEDDS dengan konsentrasi surfaktan yaitu tween 20 dan ko-surfaktan yaitu propilen glikol.

2. Variabel tergantung

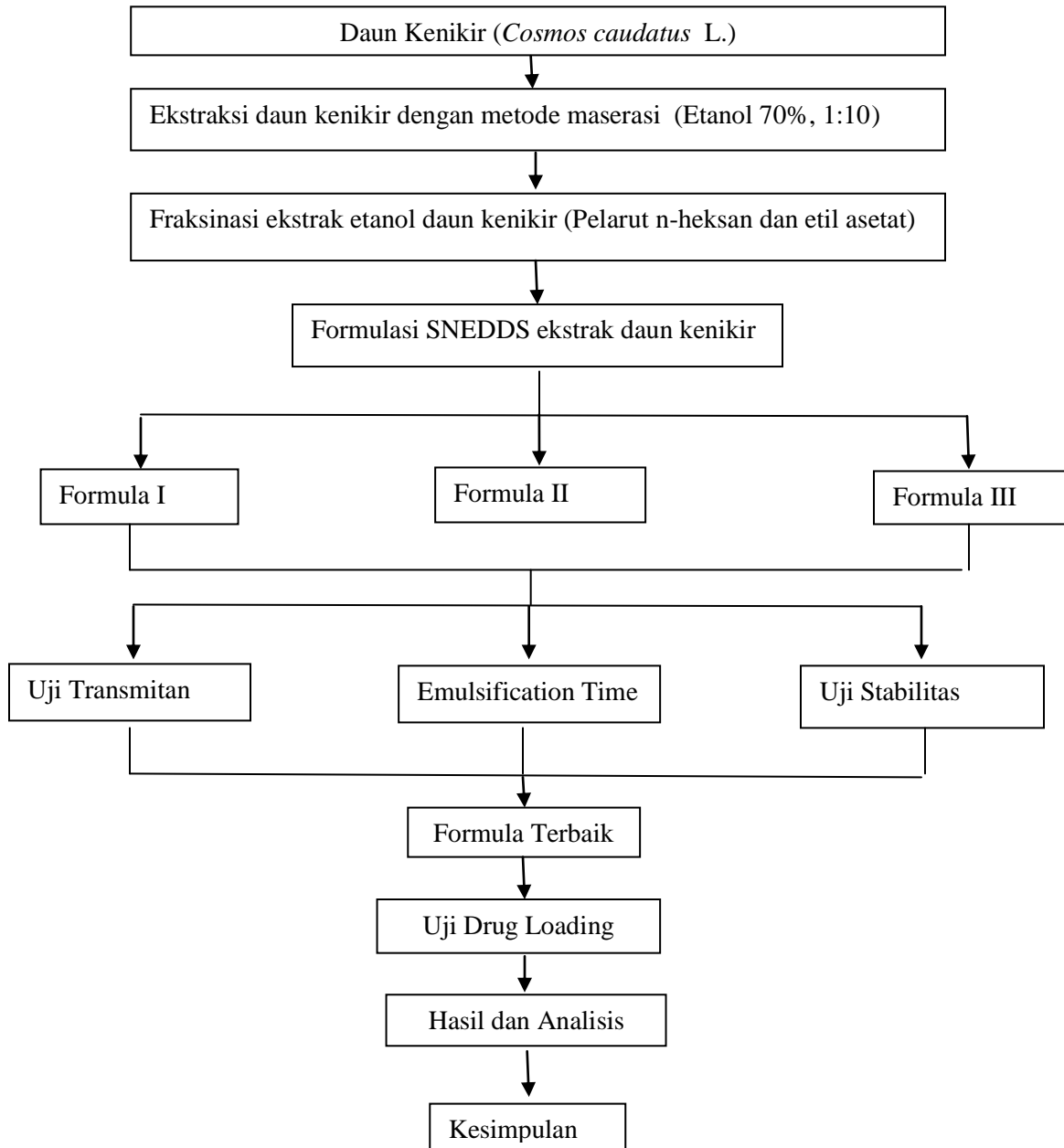
Variabel tergantung pada penelitian ini adalah karakteristik sediaan SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) yaitu hasil uji stabilitas emulsi, waktu emulsifikasi, dan % transmitan.

3. Variabel kendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah peralatan yang digunakan untuk penelitian, waktu yang digunakan untuk membuat sediaan SNEDDS, jumlah asam oleat, tween 20, propilenglikol untuk formula SNEDDS, suhu dan jumlah sampel yang digunakan pada pembuatan sediaan SNEDDS.

E. Alur Penelitian

1. Alur kerja



Gambar 6. Alur Kerja

2. Prosedur Penelitian

a. Pembuatan serbuk daun kenikir

Daun kenikir yang telah dipetik pisahkan antara batang dan daun, setelah itu dicuci bersih dengan air mengalir. Dikeringkan di bawah sinar matahari dengan ditutup menggunakan kain hitam. Setelah daun kenikir kering dihaluskan menggunakan blender kemudian diayak.

b. Pembuatan ekstrak etanol daun kenikir

Serbuk simplisia yang telah dikeringkan dan telah melalui proses pengayakan kemudian diekstraksi menggunakan metode maserasi. Ditimbang serbuk simplisia sebanyak 700 gram dimasukan dalam bejana, ditambahkan etanol 70% sebanyak 7,5 kali bobot serbuk dan diaduk. Maserasi serbuk dalam bejana selama 5 hari dengan intensitas pengadukan setiap hari. Maserat dipisahkan dari enapan, enapan dibilas menggunakan sisa pelarut etanol 70% yaitu sebanyak 2,5 bagian. Maserat dipindahkan ke dalam bejana tertutup, dibiarkan selama 2 hari di tempat yang sejuk dan terhindar dari cahaya matahari. Hasil ekstraksi disaring, dipisahkan dari enapan dan maserat diuapkan hingga memperoleh ekstrak yang kental.

c. Pembuatan fraksi etil asetat daun kenikir

Ekstrak etanol 70% kental disuspensikan dalam air panas, kemudian difraksinasi dengan *n*-heksan untuk mendapatkan fraksi *n*-heksan dan bagian yang tidak larut *n*-heksan. Bagian yang tidak larut dalam *n*-heksan ditambahkan dengan

pelarut etil asetat untuk mendapatkan fraksi etil asetat. Selanjutnya fraksi etil asetat dikumpulkan dan dipekatkan dengan waterbath pada $40\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ untuk mendapatkan fraksi etil asetat.

d. Uji kandungan flavonoid fraksi etil asetat daun kenikir

Fraksi etil asetat ekstrak daun kenikir ditimbang 100 mg, kemudian ditambah dengan aquades panas 5 ml dan disaring menggunakan kertas saring. Larutan dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan 10 butir MgCl_2 dan HCl pekat sebanyak 5 tetes, digojog dan diamati perubahan warna yang terjadi, jika menghasilkan warna jingga maka ekstrak dikatakan positif mengandung flavonoid.

e. Pembuatan SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*)

Fraksi etil asetat ekstrak daun kenikir sebanyak 100 ml ditambahkan ke dalam 5 mL komponen pembawa yang berisi surfaktan tween 20, ko-surfaktan propilen glikol dan asam oleat sebagai fase minyak. Perbandingan yang digunakan pada formulasi antara surfaktan dan ko-surfaktan dengan minyak sebesar 9:1 (Laode,et al., 2018). Campuran yang telah terbentuk dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* selama 30 menit, sonikator selama 15 menit, dan dikondisikan dalam *waterbath* pada suhu 45°C selama 10 menit.

Tabel II. Formula SNEDDS ekstrak fraksi etil asetat daun kenikir dengan fase minyak asam oleat

Formula	Tween 20 (ml)	Propilen glikol (ml)	Oleic acid (ml)
1	2,25	2,25	0,5
2	3	1,5	0,5
3	3,38	1,12	0,5

f. Uji Sediaan SNEDDS

(a) Pengukuran nilai transmitansi

Pengukuran transmittan dilakukan terhadap ketiga formula menggunakan spektrofotometer UV-Visible pada panjang gelombang 650 nm dengan blanko berupa aquades untuk menentukan dan mengetahui tingkat kejernihan sediaan SNEDDS. Sebanyak 100 μ L formula SNEDDS daun kenikir dimasukkan kedalam 5 ml aquades (Bali dkk., 2010)

Nilai trnsmitan di peroleh dengan melakukan pengamatan secara turbidimetri (kekeruhan) dengan replikasi sebanyak 3 kali. Suatu formula nanoemulsi yang baik akan memiliki visual yang terlihat jernih dengan transmitansi >90% dimana jika nilai transmitansinya mendekati angka 100% maka sediaan tersebut memiliki ukuran tetesan nanometer (Costa et al., 2012)

(b) Emulsification time

Perhitungan *emulsification time* dilakukan terhadap nanoemulsi ekstrak herbal dalam media *artificial gastric fluid* tanpa pepsin, dilakukan terhadap ketiga formula. Sebanyak 500 mL media dikondisikan diatas *magnetic stirrer* dengan kecepatan 120 rpm pada suhu 37°C. SNEDDS yang berisi ekstrak daun kenikir sejumlah 1 ml

diteteskan ke dalam media secara cepat. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan sejak awal penetesan hingga terbentuk nanoemulsi. Nanoemulsi yang terbentuk, ditandai dengan terlarutnya SNEDDS ekstrak herbal secara sempurna dalam media, dimana waktu yang diperlukan terbentuk nanoemulsi kurang dari 1 menit (Patel dkk., 2011a,2011b).

Tabel III. Formula *artificial gastric fluid* (AGF) dan *artificial intestinal fluid* (AIF)

<i>artificial gastric fluid</i> (AGF)		<i>artificial intestinal fluid</i> (AIF)	
Nacl	200mg	MgCl ₂	0,1523g
HCL	0,7	CaCl ₂	0,1470 g
Akuades ad	100 ml	KCl	0,0931 g
*Kondisi pH 1,2		NaCl	1,75850 g
		NaHCO ₃	0,4200 g
		Akuades bebas CO ₂	Ad 50
		*Kondisi pH 1,2	*Kondisi pH

(c) Uji Stabilitas

Pemanasan dan Pendinginan (*Uji Cycling test*)

Pengujian stabilitas sampel SNEDDS dengan cara sampel disimpan pada suhu - 4°C dan 40°C dengan lama penyimpanan selama 24 jam yang dihitung sebagai 1 siklus. Pada pengujian ini dilakukan sebanyak 6 siklus. Diamati parameter ketidakstabilan seperti terjadinya pemisahan, pengendapan, *creaming* atau *cracking* (Senapati dkk., 2016).

(d) Pemilihan Formula Terbaik

Pemilihan formula terbaik bertujuan untuk menentukan formula yang memenuhi kriteria sebagai SNEDDS, yaitu memiliki nilai transmitansi lebih dari

90%. Bila hasil yang didapatkan mendekati nilai 100% maka dapat dikatakan bahwa sediaan SNEDDS tersebut memiliki kejernihan seperti air (Yunani 2016). Pengamatan *emulsification time* yang terbentuk dapat ditandai dengan terlarutnya SNEDDS secara sempurna kedalam media dimana waktu yang diperlukan terbentuk nanoemulsi kurang dari satu menit (Patel *et al.* 2011). Dilakukan pengamatan stabilitas sediaan SNEDDS, dapat dikatakan memenuhi uji stabilitas jika tidak terjadi pemisahan, pengendapan ataupun creaming. Dari ketiga evaluasi dapat diperoleh satu formula terbaik yang memenuhi kriteria sebagai sediaan SNEDDS.

(e) Pengujian Formula Terbaik

Pengujian formula terbaik dilakukan terhadap pengujian transmittan dan *emulsification time*, selanjutnya formula terbaik dilakukan pengujian *drug loading*.

(a) Drug Loading

Uji *drug loading* dilakukan dengan cara menambahkan seri bobot ekstrak fraksi etil asetat daun kenikir terhadap formula SNEDDS. Uji *drug loading* dilakukan terhadap formula terbaik yang memenuhi kriteria sebagai SNEDDS. Fraksi etil asetat ekstrak daun kenikir yang ditambahkan ke dalam 5 ml formula optimal SNEDDS yaitu sebanyak 100 mg, 150 mg, 200 mg. Setelah ekstrak dimasukkan ke dalam formula SNEDDS. Ekstrak daun kenikir dalam SNEDDS kemudian dihomogenkan dengan magnetic stirrer selama 5 menit, dengan sonikator selama 5 menit, waterbath 45°C selama 5 menit. Proses diulangi kembali dengan *magnetic stirrer* selama 5 menit dan sonikator selama 10 menit kemudian dikondisikan dalam *waterbath* 45°C selama 5 menit dilanjutkan dengan sonikator selama 5 menit.

F. Analisis Data Penelitian

Data hasil dari penelitian dianalisis menggunakan program SPSS 18. Analisis data yang telah di peroleh menggunakan *One Way Anova* untuk menganalisis pengaruh antara surfaktan dan ko-surfaktan pada ketiga formula SNEDDS.

Dan untuk hasil uji stabilitas dari sediaan SNEDDS dianalisis menggunakan *pairedsample-test*

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Dari formulasi SNEDDS fraksi etil asetat daun kenikir diperoleh hasil yang paling baik adalah formula 2 dengan perbandingan Tween 20 : Propilenglikol :Asam Oleat (3 : 1,5 : 0,5) dengan hasil rata-rata uji transmittan $92,9 \pm 0,37$; rata-rata hasil uji *emulsification time* pada media AIF $8,54 \text{ detik} \pm 0,15$, rata rata hasil uji *emulsification time* pada media AGF $16,28 \text{ detik} \pm 0,12$ dan hasil uji stabilitas dari SNEEDS tidak stabil.
2. Dari uji drug loading diperoleh hasil yang paling tinggi pada SNEEDS formula 2 dengan ekstrak sebanyak 100 mg. Hasil uji dari *drug loading* diperoleh *emulsification time* $4,60 \text{ detik} \pm 0,24$ pada media AIF, uji *emulsification time* pada media AGF $15,65 \text{ detik} \pm 0,15$ dan uji transmittan sebesar $91,55\% \pm 0,07$.

B. SARAN

Dapat dilakukan penelitian formulasi sediaan SNEDDS selanjutnya dengan perbandingan surfaktan, ko-surfaktan, fase minyak yang lain sehingga dapat dihasilkan sediaan SNEDDS yang baik dan stabil .

DAFTAR PUSTAKA

- Arifin, A. S. 1986. Materi Pokok Organik Bahan Alam. Jakarta : Penerbit Karunia
- Ansel, H.C., 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, ed 4, Penerjemah Farida Ibrahim, Universitas Indonesia Press, Jakarta. Hal.155-164.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F.J., Iqbal, Z., Khar, R.K., Aqil, M., *et al.*, 2009, Nanoemulsion Components Screening and Selection: a Technical Note *AAPS PharmSciTech*, **10**: 69–76.
- Balata G, Eassa E, Shamrool H, Zidan S, Abdo Rehab M. (2016). *Self-emulsifying drug delivery systems as a tool to improve solubility and bioavailability of resveratrol*. *Drug Des Devel Ther*, 117
- Bandivadekar, M., Pancholi, S., Kaul-Ghanekar, R., Choudhari, A., Koppikar, S., 2013, Single Non-ionic Surfactant Based Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems: Formulation, Characterization, Cytotoxicity and Permeability Enhancement Study, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39 (5): 696-703.
- Batari Ratna 2007 Identifikasi Senyawa Flavonoid Pada Sayuran (SKRIPSI). Bogor: Fakultas Teknologi Pertanian Institut Pertanian Bogor
- Chang, C.C., et al., 2002. *Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis By Two Complementary Colorimetric Methods*. *J Food Drug Anal* 10: 178-182.
- Chintalapudi, R., Murthy, T. E. G., Lakshmi, R. K & Manohar, G. G. 2015. Formulation, Optimization, and Evaluation of Self-Emulsifying Drug Delivery System of Nevirapine. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*; 5(4); 205- 213.
- Costa, J.A., Lucas, E.F., Queiros, Y.G.C., dan Mansur, C.R.E. 2012, Evaluation of nanoemulsions in the cleanings of polymeric resins. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* 415, 112-118. Doi 10.1016/j.colsurfa.2012.10.0011
- Date, A., Desai, N., Dixit, R. & Nagarsenker, M. 2010. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine (Lond.)*; 5(10); 1595-1616.
- Depkes RI, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI, 1986, *Sediaan Galenik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

- Fudholi, A., 2013, *Disolusi dan Pelepasan Obat In-vitro*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Graefe, Eva U., et al., 2001. Pharmacokinetics and Bioavailability of Quercetin Glycosides in Human. *Herbal Medicine*; 41 : 492-499
- Gursoy, R.N. & Benita, S., 2004, *Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) for Improved Oral Delivery of Lipophilic Drugs, Biomed and Pharmacother*, 58:173- 182.
- Indratmoko, S. 2014. Pengembangan Nanopartikel Ekstrak temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza*, Roxb) dengan teknik Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Menggunakan Fase Minyak Ikan Cucut Botol (*Centrocygnus crepidater*) sebagai Obat Abtiinflamsi, Tesis, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Kibbe, A.H., 2000, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd ed, The Pharmaceutical Press, London
- Krisyanella, Dachriyanus, dan Marlina, 2009, *Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak serta Isolasi Senyawa Aktif Antibakteri dari Daun Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa (W.Ait) Hassk.)* Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Padang.
- Lide, D. 1997. CRC Handbook of Chemist and Physics. Boca Raton: CRC Press
- Liza, P., Achmad, F., Ronny M., Suwidjiyo P., 2018. Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan SNEDDS (*Self-nanoemulsifying Drug Delivery System*) dan Nanoemulsi Fraksi Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.). Skripsi; Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Londo, Nita, Eva Johannes, Hasnah Natsir, dan Sri Suhadiyah. 2015. Bioaktivitas Ekstrak Kasar Biji Gandaria (*Bouea macrophylla* Griff) sebagai Bahan Antioksidan. Jurusan Biologi FMIPA Universitas Hasanudin.
- Meirista, Indri., 2014, Formulasi dan Uji Aktivitas Nano-Herbal Anti-Hiperkolestrol dari Kombinasi Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) Dan Sambung Nyawa (*Gynura Procumbens* (Lour.) Merr.) Menggunakan Myritol 318 sebagai Fase Minyak. Tesis. Farmasi. Yogyakarta : UGM.
- Makaida H. A., Bhatt A. Y ., Parmar R. B., Paun J. S., dan Tank H. M., 2013. Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects, *Asian J Pharm Res*, 3(1) : 21-24.
- Nazzal, S., dan Khan, M.A. 2002. Response surface methodology for the optimization of ubiquinone self-nanoemulsified drug delivery system. *AAPS PharmSciTech*, 3:23–31.
- Novianto, Hartono, 20016. Jurnal Uji Aktivitas Hepatoprotektor Fraksi Etil Asetat Kenikir (*Cosmo caudatus* L) terhadap tikus yang diinduksi parasetamol berlebih Akademi Farmasi Nasional Surakarta.

- Patel J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., dan Sheth, N., 2011, Design and Development of a Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System for Telmisartan for Oral Drug Delivery, *Int J Pharm Investing*, 1 : 112-118.
- Pouton, C.W., 2000. Lipid formulations for oral administration of drugs: non emulsifying, self-emulsifying and self-microemulsifying drug delivery systems. *Eur. J. Pharm. Sci*, **11**: 93–98.
- Pouton, C.W. dan Porter, C.J.H., 2008. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60**: 625–637.
- Pramono S.2013. Teknologi Farmasetik (*Proses Produksi Ekstrak untuk Sediaan Obat Alam*), Bahan ajar Galenika. Yogyakarta :Universitas Gajah Mada
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Edisi V. Padmawinata K, penerjemah ; Bandung: ITB.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quin. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipient 6th Edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association
- Smith, A. D., et al. 2011. Cocrystal of Quercetin with Improved Solubility and Oral Bioavailability. *Mol Pharmaceutics* (8). P 1867-1876
- Sumarny, R., Prisoeryanto, B.P., dan Candra, S.M. 2013, Uji Penghambatan Proliferasi dari Beberapa Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap Sel Tumor MCA-B1 dan MCM-B2 secara *In Vitro*, Dipresentasikan dalam Seminar Nasional “Pengembangan dan Pemanfaatan Bahan Alam Indonesia untuk Meningkatkan Daya Saing Industri Farmasi Nasional”, 28-29 Juni 2013, Jakarta.
- Surya, E.R., 2014. Pembuatan SNEDDS Ketoprofen dengan Asam Oleat sebagai Fase Minyak, Tween 20 Sebagai Surfaktan, dan Propilenglikol sebagai Kosurfaktan Skripsi.Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Tanaman Obat Indonesia .2007 Aug 1 [cited 2008 Dec 20]; Available from: URL:<http://www.ipitek.net.id>
- Vinny I, Novita E.K.P.T., Laode R., 2018. Jurnal FORMULASI SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) EKSTRAK BIJI RAMANIA (*Bouea macrophylla* Griff) DENGAN ASAM OLEAT (OLEIC ACID) SEBAGAI MINYAK PEMBAWA. Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman: Samarinda.
- Voight, R. 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, UGM Press, Yogyakarta.