

**FORMULASI SEDIAAN SNEDDS (*SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY*
SYSYTEM) FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus L.*) dengan
Virgin Coconut Oil (VCO) SEBAGAI FASE PEMBAWA**



KARYA TULIS ILMIAH

**OLEH
DEWI ROHMAWATI YUNIA IRIYANTI
NIM. 2172052**

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

FORMULASI SEDIAAN SNEDDS (*SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM*) FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus L.*) dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) SEBAGAI FASE PEMBAWA

**SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM
FORMULATION OF KENIKIR LEAF (*Cosmos caudatus L.*) ETYHL
ACETATE FRACTION WITH *Virgin Coconut Oil* (VCO) AS
CARRIER PHASE**



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

**OLEH
DEWI ROHMAWATI YUNIA IRIYANTI
NIM. 2172052**

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

KARYA TULIS ILMIAH

FORMULASI SEDIAAN SNEDDS (*SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM*) FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus L.*) dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) SEBAGAI FASE PEMBAWA

Disusun Oleh :
DEWI ROHMAWATI YUNIA IRIYANTI
NIM.2172052

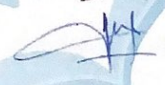
Telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji
dan telah dinyatakan memenuhi syarat / sah

Pada tanggal 19 Februari 2020

Tim Penguji :

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

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

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

Menyetujui,
Pembimbing Utama



Dwi Saryanti, M.Sc.,Apt

Mengetahui,
**Ketua Program Studi
DII Farmasi**



Iwan Setiawan, M.Sc.,Apt

PERSYARATAN KEASLIAN KTI

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

FORMULASI SEDIAAN SNEDDS (*SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM*) FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus L.*) dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) SEBAGAI FASE PEMBAWA

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

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

Surakarta, 19 Februari 2020



Dewi Rohmawati Yunia Iriyanti

NIM. 2172052

MOTTO

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan (Al-
Insyirah : 6)

Allah tidak membebani seseorang itu melainkan sesuai dengan
kesanggupannya (Al-Baqarah : 286)

Anda mungkin bisa menunda, tapi waktu tidak akan menunggu
(Benjamin Franklin)

PERSEMBAHAN

Tiada yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selain Engkau Ya Allah, syukur alhamdulillah berkat rahmat dan karunia-Mu Ya Allah, saya bisa menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Karya Tulis Ilmiah ini ku persembahkan:

1. Kedua orang tuaku tercinta, Bapak Danang Untung Mulyadi dan Ibu Tutik Mardiningsih terima kasih telah menjadi motivator terbesar dalam hidupku yang tak pernah jemu mendoakan dan menyayangiku.
2. Almamater tercinta Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.

PRAKATA

Puji syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkat rahmat, taufik dan hidayah-Nya, penyusunan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul **“Formulasi Sediaan SNEDDS (*Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System*) Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus L.*) dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) Sebagai Fase Pembawa”** dapat diselesaikan dengan baik. Tak lupa penulis mengirimkan shalawat beserta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad shalallahu alaihi wa sallam beserta sahabat dan keluarganya. Untuk itu pada kesempatan ini perkenalkan penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang membantu, mendukung, serta membimbing penulis, sehingga terselsaikannya karya tulis ilmiah ini terutama kepada :

1. Bapak Hartono, M.Si., Apt selaku Ketua STIKES Nasional
2. Bapak Iwan Setiawan, M.Sc., Apt selaku kepala program studi DIII Farmasi STIKES Nasional dan selaku dewan tim penguji yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk membimbing serta memberi arahan kepada penulis dalam karya tulis ini.
3. Ibu Dwi Saryanti, M.Sc., Apt selaku Dosen pembimbing yang telah memberikan dukungan, meluangkan waktu, dan tenaga untuk membimbing serta memberikan arahan kepada penulis dalam penyusunan karya tulis ini.
4. Ibu Solichah Rohmani, 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 Instruktur Laboratorium yang telah memberikan bimbingan selama pelaksanaan praktikum.
6. Bapak dan Ibu Dosen serta Staff pengajar Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta yang telah memberikan bekal ilmu kepada penulis.

7. Keluarga terutama Bapak, Ibu, Adik yang memberikan dukungan, doa dan semangat yang luar biasa selama penyusunan Karya Tulis Ilmiah
8. Alfiandy, yang telah memberikan semangat dan doa mulai dari awal sampai akhir sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah.
9. Laboran di laboratorium Teknologi Farmasi Bapak Ratriandani, A.Md dan Bahan Alam bapak Wibowo, A.Md di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta yang senantiasa membantu dan menemani selama proses praktikum.
10. Sahabat-sahabatku Rifka, Firda. Terima kasih selalu ada dalam senang dan susah yang kita lewati bersama-sama , selalu memberikan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
11. Teman-teman Sekoalh Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta atas dukungan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini ada banyak kekurangan, sehingga saran dan kritik yang membangun sangat penulis harapkan demi sempurnanya Karya Tulis Ilmiah ini. Semoga keberadaan Karya Tulis Ilmiah ini berguna bagi mahasiswa Farmasi dan semua orang yang membacanya.

Surakarta, 19 Februari 2020

Penulis.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KTI.....	iii
MOTTO	iii
PERSEMBAHAN.....	vii
PRAKATA.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
<i>ABSTARCT</i>	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan	4
D. Manfaat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Landasan Teori	6
B. Kerangka Pikir	17
C. Hipotesis	18
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	19
B. Tempat Dan Waktu Penelitian	19
C. Instrumen Penelitian	19
1. Alat.....	19
2. Bahan	20

	10
D. Identifikasi Variabel Penelitian	20
E. Alur Penelitian.....	22
1. Bagan	22
2. Cara Kerja	23
F. Analisis Data Penelitian	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHSAN	
A. Preparasi Sampel	29
B. Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Kenikir	31
C. Uji Flavonoid	31
D. Formulasi SNEDDS Fraksi Etil Asetat Daun Kenikir	32
E. Uji Sediaan SNEEDS	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	41
B. Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA	42

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Senyawa Fitokimia Daun Kenikir.....	13
Tabel 2. Formula SNEDDS Etil Asetat Daun Kenikir.....	25
Tabel 3. Formula AGF dan AIF.....	26
Tabel 4. Hasil Uji sediaan SNEDDS Fraksi Etil Asetat Daun Kenikir.....	35
Tabel 5. Uji Stabilitas <i>Cycling test</i> % Transmittan	38
Tabel 6. Uji Emulsifikasi AGF sebelum dan sesudah <i>Cycling Test</i>	39
Tabel 7. Uji Emulsifikasi AIF sebelum dan sesudah <i>Cycling Test</i>	39
Tabel 5. Uji Hasil Uji <i>Drug loading</i> Fraksi Etil Asetat	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia tween 80	9
Gambar 2. Simplisia kimia PEG 400	9
Gambar 3. Struktur kimia asam laurat	11
Gambar 4. Daun Kenikir (<i>Cosmos caudatus L.</i>).....	11
Gambar 5. SNEDDS Fraksi Etil Asetat Daun Kenikir	34

LAMPIRAN

Lampiran 1. Preparasi Sampel Daun Kenikir	47
Lampiran 2. Uji Fraksi Etil Asetat Daun Kenikir	50
Lampiran 3. Perhitungan (%) Randemen dan Fraksi Etil Asetat daun Kenikir	51
Lampiran 4. Uji Flavonoid Fraksi Etil Asetat Daun Kenikir	52
Lampiran 5. Uji Fraksi Etil Asetat Daun Kenikir	53
Lampiran 6. Uji Sediaan SNEDDS Fraksi Etil Asetat Daun Kenikir	54

INTISARI

Daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*) digunakan masyarakat sebagai penambah nafsu makan dan mempunyai khasiat sebagai obat, tetapi ekstrak daun kenikir memiliki kelarutan yang rendah dan pada bioavailabilitas oral yang kurang maksimal. Pada penelitian ini bertujuan untuk mengatasi kelarutan fraksi etil asetat daun kenikir dengan dibuat sediaan SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*). Ekstraksi daun kenikir dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70 %, kemudian dilakukan dengan menggunakan fraksinasi etil asetat daun kenikir menggunakan tiga pelarut (Air, N-heksana dan Etil Asetat) yang berbeda dan dilakukan formulasi antara komposisi surfaktan, ko-surfaktan dan minyak pembawa untuk menghasilkan formula sediaan SNEDDS yang homogen. Sediaan yang homogen kemudian dilakukan pengamatan nilai % transmittan untuk dapat memilih sediaan yang terbaik dengan % transmittan > 90% , setelah itu dilakukan beberapa uji terhadap formula meliputi waktu emulsifikasi syarat kurang 1 menit, uji stabilitas (*Cycling Test*) dan uji *drug loading*. Hasil sediaan SNEDDS yang paling baik memiliki perbandingan surfaktan (Tween 80), Ko-surfaktan (PEG 400) dan fase minyak (VCO) = (3 : 1 : 1). Sediaan tersebut memiliki nilai transmittan 94,42 % ±0,40 ; uji waktu emulsifikasi (AIF) 6,90 detik ±0,09 ; (AGF) 16,70 detik ±0,11, hasil uji stabilitas sediaan SNEDDS tidak stabil dan uji *drug loading* diperoleh hasil 100 mg pada formula 1 dengan Tween 80, PEG 400 dan Minyak VCO (3 : 1 :1) fraksi etil asetat daun kenikir yang paling baik.

Kata kunci : Daun Kenikir, SNEDDS, fraksi etil asetat, Surfaktan, Ko-surfaktatn, Fase minyak.

ABSTRACT

Kenikir leaf (*Cosmos caudatus L.*) is used by the community as an appetite enhancer and has medicinal properties, but kenikir leaf extract has low solubility and less optimal oral bioavailability. This study aims to overcome the solubility of the kenikir leaf ethyl acetate fraction by making a SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) preparation. Kenikir leaf extraction with maceration method using 70% ethanol solvent, then carried out using fractionation of ethyl acetate kenikir leaves using three different solvents (Water, N-hekasana and Ethyl Acetate) and formulation between surfactant composition, co-surfactant and carrier oil for produce homogeneous SNEDDS preparation formula. Homogeneous preparations were then observed for the value of % transmittance to be able to choose the best preparations with % transmittance > 90%, after which several tests were carried out on the formula including emulsification time requirements of less than 1 minute, stability test (*Cycling Test*) and drug loading test. The best SNEDDS preparation results have a ratio of surfactants (Tween 80), Co-surfactants (PEG 400) and oil phase (VCO) = (3: 1: 1). The preparation has a transmittance value of 94,42% ± 0,40; emulsification time test (AIF) 6,90 seconds ±0,09 ; (AGF) 16,70 seconds ±0,11, the results of the stability test of the unstable SNEDDS preparation and the drug loading test obtained 100 mg in formula 1 with Tween 80, PEG 400 and VCO Oil (3: 1: 1) ethyl acetate fraction of leaves kenikir the best.

Keywords: Kenikir leaves, SNEDDS, ethyl acetate fraction, Surfactant, Co-surfactant, Oil phase.

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Indonesia merupakan Negara yang memiliki kekayaan alam dengan berbagai jenis kekayaan alam berbagai jenis tanaman berkhasiat sebagai obat tradisional. Penggunaan bahan alam untuk kesehatan semakin meluas seiring dengan trend gaya hidup yang kembali ke alam (*back to nature*). Selain murah, mudah didapat dan dapat dijangkau masyarakat bahan alam memiliki efek samping yang jauh lebih rendah dari pada bahan kimia sintetik. Hasil penelitian secara ilmiah bahwa sediaan dari bahan alam memiliki kandungan senyawa yang terbukti secara klinis bermanfaat bagi kesehatan. Pada bahan alam yang pemanfaatannya masih terbatas pada ramuan tradisional yang sediaanannya masih kurang menarik. Dalam pengembangan bentuk sediaan yang berbeda dari ramuan tradisional untuk memperoleh sediaan dengan menarik konsumen.

Daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*) salah satu tanaman yang memiliki efek terapi yaitu secara tradisional digunakan untuk penambah nafsu makan, obat lambung lemah penguat tulang dan pengusir serangga (Abas dkk,2003). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Novianto dan Hartono (2016) daun kenikir menghasilkan efek hepatoprotektor pada tikus yang diinduksi parasetamol. Fraksi etil asetat daun kenikir dosis (1125 mg/kg BB) pada hewan uji tikus yang menunjukkan aktivitas hepatoprotektor yang ditandai dengan

penurunannya kadar SGOT dan SGPT pada hewan uji tikus putih, sehingga dibutuhkan dosis yang cukup besar jika digunakan pada manusia. Pada aktivitas hepatoprotektor daun kenikir dipicu adanya metabolit sekunder flavonoid yaitu quercetin, quercetin mempunyai efek hepatoprotektor pada hewan uji yang diinduksi hepatoksin (Jashinta, 2013).

Quercetin memiliki kekurangan yaitu kelarutan dalam air yang rendah, proses absorpsi dalam tubuh terbatas sehingga bioavailabilitas yang rendah menyebabkan penyerapan terbatas. Oleh karena itu perlu dilakukan pengembangan formula yang dapat meningkatkan bioavailabilitas oral yang sukar larut dalam air dari daun kenikir. Salah satu bentuk sediaan yang dapat meningkatkan bioavailabilitas adalah SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*).

Formula SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) merupakan sistem penghantar obat yang banyak dikembangkan pada saat ini yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan kelarutan obat dan bioavailabilitas oral. SNEDDS juga merupakan alternatif sebagai pengembangan obat pemberian obat dari pemberian oral dari senyawa-senyawa yang lipofilik. SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) dapat dijelaskan sebagai campuran larutan isotropic dari minyak, surfaktan, ko-surfaktan dengan obat yang membentuk satu emulsi minyak dalam air (m/a) apabila kontak dengan cairan saluran cerna akan membentuk emulsi yang secara spontan maka obat terlarut dengan ukuran partikel kecil sehingga dapat meningkatkan area permukaan untuk diabsorpsi (Balata dkk.,2016).

Dalam sediaan SNEDDS yang digunakan Surfakatan, Ko-surfaktan dan minyak perbandingan (3 : 1 : 1). Surfaktan dalam penelitian ini berperan untuk menurunkan

tegangan permukaan. Pada penggunaan surfaktan yang dipilih adalah Tween 80. Keunggulan dari Tween 80 yaitu memiliki nilai HLB 15 sesuai dengan karakter surfaktan yang diperlukan dalam SNEDDS, larut dalam etanol dan air, memiliki tegangan permukaan 42,5 (Rowe dkk.2009).

Penggunaan Ko-surfaktan dalam sediaan SNEDDS digunakan untuk menurunkan tegangan antarmuka dan untuk membentuk nanoemulsi dengan spontan. Dalam penambahan Ko-surfaktan untuk membantu melarutkan jumlah obat dan meningkatkan stabilitas nanoemulsi dengan cara menyelipkan diri diantara surfaktan (Makadia dkk,2013). Ko-surfaktan yang digunakan PEG 400, keunggulan PEG 400 yaitu mudah terdegradasi dalam tubuh, toksisitasnya rendah, tidak mudah terbakar, mudah larut bersama solven organik dan larut dalam aseton, alkohol, dan gliserin. (Rowe dkk, 2009).

Minyak merupakan salah satu komponen penting dalam sediaan SNEDDS karena bias mempengaruhi kemampuan untuk membentuk nanoemulsi secara spontan dan ukuran tetesan nanoemulsi. Dalam penelitian ini menggunakan *VCO (Virgin Coconut Oil)* kandungan dari *VCO* yaitu asam lemak rantai menengah tinggi apabila digunakan didalam tubuh dapat meningkatkan daya tahan tubuh manusia terhadap penyakit. *VCO (Virgin Coconut Oil)* memiliki berat molekul rendah dan asam lemak rantai menengah berdampak pada bioavailabilitas didalam tubuh (Enig,2004).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka peneliti membuat sediaan *SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System)* ekstrak daun kenikir menggunakan *VCO (Virgin Coconut Oil)* sebagai fase minyak.

B. Rumusan Masalah

1. Berapakah perbandingan surfaktan dan ko-surfaktan dari formula SNEEDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) Ekstrak Fraksi Etil Asetat Daun Kenikir (*Cosmos Caudatus L.*) menghasilkan sediaan yang paling baik?
2. Berapakah konsentrasi daun kenikir (*Cosmos Caudatus L.*) yang paling tinggi yang dapat dibuat SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) ?

C. Tujuan Penelitian Formula SNEEDS

1. Untuk mengetahui komposisi surfaktan dan ko-surfaktan dari formulasi SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) fraksi etil asetat daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*) yang menghasilkan sediaan SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) yang baik
2. Untuk mengetahui konsentrasi ekstrak daun kenikir yang paling tinggi untuk dibuat sediaan SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*)

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian yaitu :

1. Membuat referensi peneliti dapat menambah pengetahuan mengenai sediaan SNEDDS ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*)

2. Penelitian ini diharapkan bisa menambah pengetahuan dalam formula sediaan SNEDDS khususnya untuk ekstrak fraksi etil asetat daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*) pada pengembangan teknologi farmasi masa kini.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Desain penelitian digunakan adalah penelitian laboratorium. Penelitian eksperimental yaitu suatu penelitian untuk mencari pengaruh variabel tertentu terhadap variabel lainnya dalam kondisi yang terkontrol secara ketat. Penelitian ini termasuk dalam penelitian eksperimental, adanya perlakuan formulasi SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) dengan beberapa konsentrasi Surfaktan Tween 80, Ko-surfaktan PEG 400 dan minyak VCO (*Virgin Coconut Oil*) yang dapat menghasilkan sediaan SNEDDS yang paling baik.

B. Tempat dan Waktu penelitian

1. Tempat

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bahan Alam dan Sintesis Obat dan di Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Padat dan Semi Padat, Sekolah Ilmu Tinggi Nasional Surakarta.

2. Waktu

Waktu Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2019 sampai Januari 2020.

C. Instrumen Penelitian

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah timbangan analitik (Ohaus, EP 214), mortir dan stamfer, pipet, stopwatch, batang pengaduk, botol flakon, cawan porselin, waterbath, erlenmayer (Pyrex), *magnetic stirrer*, sepektrofotometer (Shimadzu UV_1280), sonikator, blander (Philip), alat-alat gelas (Pyrex).

2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*) diperoleh dari persawahan di desa Sidowayah, Polanharjo, aquadest, etanol 70% (One med), Tween 80 (PT.Bratco), PEG 400 (PT.Brataco), minyak VCO (CV.Kharisma Food), n-hexana (E. Merck), etil asetat (E. Merck) Bahan pembuatan *artificial gastric fluid* (AGF) dan *artificial intestinal fluid* (AIF), Aquades, NaCl (PT.Brataco), asam sulfat, CaCl₂, KCl, NaHCO₃, Zn (E. Merck) dan HCl 2N (E. Merck)

D. Identifikasi Variabel Penelitian

1. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah formula sediaan SNEDDS dengan konsentrasi Surfaktan yaitu Tween 80 dan Ko-surfaktan yaitu PEG 400.

2. Variabel tergantung

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

3. Variabel terkontrol

Dalam proses preparasi sampel sampai proses formulasi ekstrak etil asetat daun kenikir (*Cosmos caudatus L.*) SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) menggunakan Surfaktan 80 dan Ko-surfaktan PEG 400, selain itu juga suhu dan jumlah sampel yang digunakan pada pembuatan sediaan SNEDDS.

E. Alur Penelitian

a) Alur kerja

Gambar 4. Alur kerja

2 . Prosedur Kerja

a. Pembuatan Serbuk daun kenikir

Daun kenikir yang sudah dipilih untuk dijadikan satu, bahan simplisia dilakukan pencucian untuk menghindari kotoran pada daun kenikir. Setelah pencucian dilakukan perajangan terhadap daun kenikir. Daun kenikir yang sudah dirajang dikeringkan dibawah sinar matahari yang ditutupi kain hitam. Daun kenikir dikatakan kering dan memenuhi syarat apabila tidak berjamur dan berbau khas menyerupai bahan segarnya. Daun kenikir yang sudah dikeringkan dihaluskan menggunakan blender, diayak menggunakan ayakan 60 untuk mendapatkan serbuk halus.

b. Pembuatan ekstrak etanol daun kenikir

Serbuk simplisia yang telah dikeringkan dan telah melalui proses pengayakan kemudain diekstraksi menggunakan metode maserasi. Ditimbang serbuk simplisia sebanyak 500 gram masukan dalam bejana, ditambahkan etanol 70% sebanyak 7,5 kali bobot serbuk dan diaduk, ditutup dibiarkan selama 5 hari dengan pengadukan tiap hari. Maserat dipisahkan dari enapan, enapan dibilas menggunakan sisa pelarut etanol 70% yaitu sebanyak 2,5 bagian. Maserat dipindahkan kedalam bejana tertutup, dibiarkan selama 2 hari ditempat yang sejuk dan terhindar dari cahaya matahari. Saring hasil ekstraksi, dipisahkan dari enapan dan maserat diuapkan

diatas watter bath pada suhu 40° C hingga memperoleh ekstrak yang kental (Depkes RI, 1979).

c. Pembuatan Fraksi Etil asetat

Ekstrak etanol 70% kental di fraksinasi menggunakan n-heksana untuk memperoleh fraksi n-heksana dan bagian yang tidak larut n-heksana, lakukan sebanyak 2x dengan jumlah n-heksana @15ml. Bagian yang tidak larut n-heksan ditambahkan dengan pelarut etil asetat untuk memperoleh fraksi etil asetat, dilakukan 2x dengan jumlah etil asetat @15 ml, fraksi etil asetat dikumpulkan dan dipekatkan dengan waterbath.

d. Uji Flavonoid

Tahap selanjutnya dilakukan pada ekstrak daun kenikir yaitu uji senyawa flavonoid menggunakan kolometri. Ekstrak daun kenikir ditambah aquades 5 ml disaring menggunakan kertas saring, masukkan dalam tabung rekasi ditambah Zn dan HCl 2N 5 tetes, digojog amati perubahan warna yang terjadi. Hasil yang diperoleh yaitu standar quercetin terjadi perubahan warna dari kuning menjadi warna merah muda (Anggraini, dkk.,2018).

e. Pembuatan SNEDDS

Fraksi etil asetat ekstrak daun kenikir sebanyak 100 ml ditambahkan kedalam 5 ml komponen pembawa yang berisi Surfaktan Tween 80, Ko-surfaktan PEG 400 dan VCO dengan perbandingan yang digunakan 4:1. Campuran yang telah

dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* selama 30 menit, sonikator selama 15 menit, dan dikondisikan dalam waterbath pada suhu 45° C selama 10 menit.

Tabel 2. Formula SNEDDS ekstrak daun kenikir dengan fase

Minyak VCO

Formula	Tween 80 (ml)	PEG 400 (ml)	VCO (ml)
1	3	1	1
2	2	2	1
3	1	3	1

f. Uji Sediaan SNEDDS

1. Uji Transmitan

Pengukuran transmitan menggunakan spektrofotometer UV-Visibel panjang gelombang 650 nm dengan larutan blanko berupa aquades untuk menentukan dan mengetahui tingkat kejernihan sediaan SNEDDS. Sebanyak 100 µL formula SNEDDS daun kenikir dimasukkan kedalam 5 ml aquades (Patel,.2011).

Pada nilai transmitan dilakukan pengamatan secara kekeruhan (turbidimetri) dengan 3 kali replika. Formulasi nanoemulsi yang baik akan memiliki nilai tranmitan >90% dimana jika nilai transmitan mendekati angka 100% maka sediaan SNEDDS memiliki ukuran tetesan nanometer (Costa dkk,.2012)

2. Uji waktu emulsifikasi

Penentuan waktu emulsifikasi dilakukan terhadap nanoemulsi ekstrak herbal dalam media AGF tanpa pepsin, dilakukan terhadap ketiga formula. Sebanyak 500 ml dikondisikan suhu 37°C dikondisikan diatas *magnetic stirrer* dengan kecepatan 120 rpm. SNEDDS yang berisi ekstrak daun kenikir sejumlah 1 ml diteteskan kedalam media secara cepat. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan sejak awal penetesan hingga terbentuk nanoemulsi. Pengamatan dilakukan dengan melihat efisensi nanoemulsi, pemisahan fase, tetesan ekstrak dan transparansi. Syarat waktu emulsifikasi yang baik untuk SNEDDS yaitu kurang dari 1 menit. (Patel dkk.,2011).

Tabel 3. Formula *Artificial Gastric Fluid (AGF)* dan *Artificial Intestinal Fluid (AIF)*

<i>artificial gastric fluid (AGF)</i>		<i>artificial intestinal fluid (AIF)</i>	
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

4. Uji Stabilitas

Pendingan dan Pemanasan (Uji *freeze-thawing*)

Pengujian stabilitas sampel SNEDDS disimpan pada suhu -4° C dan 40° C selama 24 jam. Disimpan pada suhu ruangan 40° C selama 24 jam (1 siklus). Proses

diulang hingga 6 siklus. Amati perubahan fisik, uji % transmittansi dan waktu emulsifikasi. Formulasi yang tidak mengalami parameter ketidakstabilan misal terjadinya pemisahan, *creaming* atau *cracking* dan pengendapan (Senapati dkk.,2016).

g. Pemilihan Formula Terbaik

Pemilihan formula terbaik yaitu untuk menentukan formula yang memenuhi kriteria untuk sediaan SNEDDS. Memiliki nilai transmittansi lebih dari 90% apabila hasil yang didapatkan mendekati 100% maka sediaan SNEDDS memiliki kejernihan seperti air (Costa dkk.,2012). Pengamatan waktu emulsifikasi ditandai dengan terlarutnya SNEDDS secara sempurna kedalam media, waktu yang diperlukan terbentuk nanoemulsi kurang dari 1 menit (Patel dkk.,2011). Dilakukan pengamatan stabilitas sediaan SNEDDS dikatakan memenuhi uji stabilitas jika tidak terjadi pengendapan, pemisahan atau *creaming*.

Dari ketiga evaluasi dapat diperoleh satu formula yang terbaik yang memenuhi kriteria sebagai sediaan SNEDDS.

h. Pengujian Formula Terbaik

Pengujian formula terbaik dilakukan pengujian nilai transmittansi dan waktu emulsifikasi yang memenuhi kriteria sebagai sediaan SNEDDS. Formula terbaik selanjutnya dilakukan pengujian :

a. Drug Loading

Uji drug loading dilakukan dengan menambahkan ekstrak fraksi etil asetat daun kenikir sebanyak 100 mg, 150 mg, 200 mg pada formula SNEDDS. Ekstrak fraksi etil asetat daun kenikir yang ditambahkan kedalam 5 ml formula optimal SNEDDS dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* selama 5 menit, dengan menggunakan sonikator selama 5 menit, waterbath 45°C selama 5 menit (Shah dkk.,2010). Proses diulang dengan *magnetic stirrer* selama 5 menit dan sonikator selama 10 menit, dikondisikan dalam waterbath 45°C selama 5 menit dilanjutkan dengan sonikator selama 5 menit.

F. Analisis Data Penelitian

Hasil penelitian dianalisis menggunakan program SPSS 18. Data analisis yang telah diperoleh menggunakan *One Way Anova* untuk menganalisis pengaruh surfaktan dan ko-surfaktan pada ketiga formula sediaan SNEDDS.

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

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A KESIMPULAN

1. Pada formulasi sediaan SNEDDS fraksi etil asetat daun kenikir yang paling baik yaitu formula 1 dengan perbandingan Tween 80 : PEG 400 : Minyak VCO (3 : 1 : 1) dengan hasil uji % transmittan $94,42\% \pm 0,40$; rata-rata uji waktu emulsifikasi (AIF) $06,90 \text{ detik} \pm 0,09$; (AGF) $16,70 \text{ detik} \pm 0,11$ dan hasil uji stabilitas sediaan SNEDDS tidak stabil
2. Pada uji drug loading hasil yang diperoleh paling tinggi formula 1 dengan ekstrak 100 mg dengan perbandingan Tween 80, PEG 400 dan Minyak VCO (3 : 1 : 1). Hasil uji drug loading diperoleh uji waktu emulsifikasi (AIF) $0,12 \text{ detik} \pm 0,30$; (AGF) SD $0,16 \text{ detik} \pm 0,17$ dan uji % transmittan $99,61\% \pm 0,45$

B. SARAN

Dapat dilakukan penelitian formulasi sediaan SNEDDS selanjutnya dengan formulasi perbandingan surfaktan, ko-surfaktan, dan fase minyak yang lainnya sehingga dapat menghasilkan sediaan SNEDDS yang memiliki ukuran partikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Abas, (2003), *Antioxidative Radical Scavenging Properties of the Constituent Isolated from Cosmos caudatus*. *Natural Product Science* **9** (4) :245-248
- Agil, N., Hartono. 2016. Uji *Hepatoprotektor Fraksi Etil Asetat Kenikir (Cosmos caudatus) Terhadap Tikus Yang Diinduksi Parasetamol*. Akademi Farmasi Nasional. Surakarta.
- Anggraini, D. I. dan Nbillah, L.F., 2018, *Actuivity Test of Suji Leaf Extract (Dracaena angustifolia Roxb.) on In Vitro Cholestrol Lowerung*, *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 21,2, pp.54-58
- Astriana NWG, Astuti KW, Warditiani NK. 2013. *Skrining Fitokomia Ekstrak Metanol Rimpang Bangle*. *Jurnal Farmasi Udayana* 2 : 1-6
- Avachat, A.M dan patek, V.G. *Self nanoemulsifying drug delivery system of stabilized ellagic acid-phospholipid complex with improved dissolution and permeability*. *Saudi Pharm. J.* 23, 276-289
- APPC, 2004, *APPC Standards for VCO*, nik *VCOSTANDARS.pdf*, 09 Februari 2016.
- Ayu, P.N dan Etisa, M., 2016. *Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (Cosmos caudatus) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Diinduksi Stereptozotocin*. Universitas Diponegoro. Semarang
- Azemm, A., Rizwan, M. Ahmad F.J, Iqbal., Z., Khar, R.K, Aqil, M., dkk., 2009, *Nano Emulsion conpenets Nanomedicine : Nanotchenology, Biology and Medicine*, **2** : 8-21
- Balata G, Eassa E, Shamroo H, Zidan S, Abdo Rehab M. (2006). *Self Emulsifying Drug Delivery System as toll improve solubility and bioavailability of resveratrol*. *Drug des Devel Ther*, 117

- Cheng S.,M. Y.Barakatun-Nisak, J.Anthony dan A.Ismail.2015. *Potential Medicinal Benfits Of Cosmos Caudatus (Ulam Raja): A scoping review. Journal of Research in Medical Sciences* p.1000-1007
- Chintalapudi, R., Murthy, T. E. G., Lakshmi, R.K dan Manohar, G. G.2015. *Formulation, Optimization, and Evaluation of Self-Emulsifying Drug Delivery System of Nevirapine. International Journal of Pharmaceutical Investoiagtion: 5 (4) :205-213*
- Costa J., Lucas, E., Queiros, Y., dan Mansu., C, 2012. *Evaluation of Nanoemulsionsin the cleaning of Edition*, Pharmaceutical Press, London, UKA
- Depaartemen Kesehatan RI, 1979. *Farmakope Indonesia Edisis III*, 378, 536, 612. Jakarta
- Departemen Kesehatan RI, 1986. *Sediaan Gelanik*. 10-11, 16-19, 26. Jakarta.
- Djamal, R, 2010.*Kimia Bahan Alam Prinsip-prinsip dasar isolasi dan identifikasi*. Padang: Universitas Baiturrahman
- Enig, G.M.,2004., *Health and Nutritional Benfits From Coconut Oil and its Advantages Over Compenting For Oral Delivert Of Protein Drugs : Farmulation Development*, Int. J. Phram.,**362**
- Fauzzati, N, Sutarjadi, Dyatmiko, W.,Rahman, A., dan Hostetttmann, K.1995. *Phenylpropane derivatives froom roots of cosmos caudatus*, phytochemistry Vol : **39** No.2. Hal 409-412
- Gupta, P.K., Pandit, J.K.,Kumar, A., Swaroop, P., dan Gupta, S.,2011, *Pharmaceutical Nanotechnology Novel Nano Emulsion-High Energy Emulsification Preparation Evaluation and Application*. T. Ph, Res., :117-138
- Gursoy,R.N.,Benita.,2004. *Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) For Improved Oral Delivery Of Lipohilic Drug*. Biomid. Pharmaco. 173-182

- Hakim, M. R.A dan M. Rahmadsuhartono. 2015. *Penentuan Masak Fisiologi dan Ketahanan benih kenikir (Cosmos caudatus) terhadap desikasi*. J. Horr. Indonesia 6 (2): 80-90
- Heyne,K,1987, *Tumbuhan Berguna. Indonesia Jilid III*. Jakarta : Badan Libang Kehutanan
- Indria, J, Praseyorini, Sri, W., 2015. *Toksisitas Ekstrak Daun Kenikir (Cosmos caudatus L.)*. Program Studi Farmasi, FMIPA. Universitas Pakuan
- Jashita, M., Chakraborty, M., dan Kamath, J.V, 2013, *Efected Of Quercetin On Hepatoprotective Acivity Of Silymarin Against Thioacetamide Intoxicated Rars*, *Int. Res. J. Phram*, 4 (7).
- Kelly, G. S. 2011. Gregory S. Kelly, ND. Quercetin. *Alternative Medicine Review* 16 (2), 172-194
- Lawrence, M, J dan Ress, G.2000. *Microemulsion-based Media as Novel Drug Delivery system*. *Advance Drug Delivery Reviews*. Ad. Drud. Del. Rev. 45 : 89-121
- Lina, N.W.M, Maharani. T.,Suhartini. M.R.,Wijayanti, N.P.A.D. *Nanoemulsi Ekstrak Kulit Manggis (Gracia mangostana L.)*. Jurnal Farmasi Udayana
- Makadia, H.A.,Bhatt, A.Y.,Parmar, R.B.,Paun, J.S., dan Tank, H.M.,2013, *Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) : Future Aswpects*. *Asian J. Pharm, Res.*, 3 : 21-27
- Marina,A.M., Man, Y.B.C dan Amin, I.2009.Virgin Coconut Oil: merging founctional food oil. *Journal of Food Science and Technology* 20: 1-7
- Nazzal, S., Khan, M. A.2002. *Response surface methodology for the optimization of ubiquione Oil*, Enig Associates Inc, Maryland USA

Nurul, H dan Iis W.2016. *Karateristik Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (Pandanus conoideus Lam.)*, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.

- Paini S, W., Tarsisus D, W, B., Fenny A,K., Evelyn L,W. 2019. *Difference of Solvent Polarity To Phytochemical Content and Antioxidant Activity of Pluchea indicia Less Leaves Extracts*. Universitas Widya Mandala catholic. Surabaya
- Patel J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., dan Sheth, N.,2011, *Design and Development of a Self-Nano Emulsifying Drug Delivery for Telmisartan for Oral Drug Delivery*, *Int J Pharm Investing*, 1: 112-118
- Pianto Reis, C., Naufeld, R.J., Reibeiro A.N.J., dan Veiga, F, 2006. *Nanoencapsulation I, Polymeric Resins, Colloids Surf. A. Physicochem. Eng. Asp.m* 415 :(2012), 112-118
- Pouton, C.W. Sahoo, S.K., dan Suhu, A.N.2016. *Formulation of lipid-based delivery system for oral administrasion: Material, methonds and strategies. Advanced Drug Delivery Reviews*,60: 652-637
- Pramono S. 2013. *Teknologi Farmasetika (Proses Produksi Ekstrak untuk Sediaan Obat Alam)*, Bahan Ajar Gelanik. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada
- Resi A.G.W. 2009. *Kimia Organik Bahan Alam Flavonoid (Quercetin)*. Makassar. Universitas Hasanuddin
- Robinson T. 1995. *Kemasan Organik Tumbuhan Tinggi. Edisi V*. Padmawinata K, Penerjemah: Bandung: ITB
- Rao, S.V.R, Shao, J,2008. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) For Oral Delivery of Protein Drugs* : 1. Formulation Development, *Inj Pharm*, 362 (2-3), 7-8
- Rowe,R.C.,Sheskey,P.J M.e, 2009, *Handbook of pharmaceutical Exipients, 6th Screening and Selction* : a Thecnical Note, *APPS PharmSciTech*,10 : 69-76
- Shah, P., Bhalodia, D., Shelat, 2010. *Nanoemulsion: A pharmaceutical review. Sys Rev Phar*, 1 (1), 24-32

- Senepati, P.C., Sahoo, S.K dan Sahu, A.N.,2016. *Mixed surfactant based (SNEDDS) self-nanoemulsifying drug delivery system presenting efavirenz for enhancement of oral bioavailability*. Biomedicine & Pharmacoterapy, 80: 42-51
- Setyawati, 2011, *Uji Efek Hepatoprotektor Ekstrak Daun Kenikir (Cosmos caudatus.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Dinduksi Parasetamol*, KTI, AKFAR Nasional.
- Shafiq-un-Nabi, S., Shakeel, F., Talengaonkar, L, Ali, T. Baboota, S.,Ahuja, A, dkk.,2007.*Formulation Development and Optimazation Using Nano Emulsion Technique* : Atechnical, Note. AAPS Pharms Citech, 8 :12-17
- Sigma, 2014, *Tween 80 Product Inforamtion*,ir 25 Februari 2016 *Methods for preparation of drugs-loaded polymeric nanoparticle*.
- Simpson, M.G.2006. *Plant Systemic*. Elsevier Academic Press. USA
- Susila, A, D.,M. Syukur, Heni P.,E. Gunawan.2012. *Koleksi dan Identifikasi Tanaman Sayuran Indigenous*.J.PHKT. IPB. Bogor
- Voigt, R, 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, UGM Press, Yogyakarta
- Yanuar, P. 2018. *Optimasi Formula SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) Hidroklotiazid Menggunakan Minyak Zaitun*. Uniersitas Setia Budi. Surakarta.