

PENGEMBANGAN *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) EKSTRAK DAUN SENGGUGU (*Clerodendron serratum* [L.]Spr.)

Submitted : 10 Desember 2020

Edited : 22 Mei 2020

Accepted : 29 Mei 2021

Erna Kusumawati, Iis Wahyuningsih, Nur Khasnah

Pascasarjana Farmasi, Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan

Email : 2020iiswahyuningsih@gmail.com

ABSTRACT

Senggugu leaf (Clerodendron serratum [L.] Spr.) is one of the natural ingredients that has a pharmacological effect in overcoming cancer since it contains flavonoid compounds that prevents the development of cancer cells. However, the application of senggugu leaf extract through oral is not acceptable. Therefore, it requires the development of SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System). Objectives: This study aims to formulate SNEDDS of senggugu leaf extract by using tween 80 surfactant and PEG 400 cosurfactant and Virgin Coconut Oil Phase in order for the optimal SNEDDS character to be obtained. Before making the DX 12 formula, a formula trial was made to determine the lower and upper values of each component. After that, a formula was made based on the DX12. In order to make the optimal formula characterization, it is carried out of the optimal formula of SNEDDS, including particle size, zeta potential, and nanoemulsion stability in the artificial digestive system for 4 hours. The optimal characteristics that have been obtained has a transmittance percentage of $97,99 \pm 0,39$ % within the emulsification time of $23,57 \pm 1,06$ seconds, a droplet size of $12,5 \pm 0,436$ nm, a polydispersity index of $0,320 \pm 0,005$, a zeta potential value of $-30,6 \pm 0,3$ mV, and a stable nanoemulsion formed in the artificial digestive tract. The results showed that the proportion of VCO 10,55%, tween 68%, and 21,45% PEG400 and 200 mg/mL extract was able to form a good formula for senggugu leaf extract SNEDDS.

Keywords : SNEDDS, senggugu leaf extract, VCO, tween 80, PEG 400

PENDAHULUAN

Salah satu sumber alam lokal yang berpotensi sebagai antikanker adalah ekstrak daun senggugu (*Clerodendron serratum* [L.]Spr.). Kandungan kimia dalam tanaman genus *Clerodendrum* terdiri atas golongan steroid, terpen, flavonoid, konsisten volatil, glikosida cyanogenik, fenolik, karbohidrat, *ribosum-inactivating protein*, pheophorbide sitotoksik⁽¹⁾. Daun senggugu ini banyak mengandung senyawa aktif antara lain kalium, sedikit natrium, alkaloid dan flavonoid. Lima senyawa yang berhasil diidentifikasi pada tanaman

senggugu yaitu apigenin 7-glucoside, hispidulin, scutellarein-7O-D-glucuronate, acteoside dan verbascoside. Lima senyawa tersebut menunjukkan interaksi dengan protein kanker dan berpotensi menimbulkan efek terapi⁽²⁾. Masing-masing senyawa tersebut mempunyai efek sebagai antioksidan sehingga mampu sebagai antikanker⁽²⁾. Pengujian ekstrak daun senggugu terhadap antikanker telah dilakukan pada sel kanker payudara T47D. Aktivitas antikanker dari ekstrak daun senggugu ini ternyata lebih besar dibandingkan agen kemoterapi

doxorubin⁽⁵⁾. Pemberian ekstrak daun senggugu secara langsung per oral dipandang tidak *acceptable* oleh masyarakat karena dirasa kurang nyaman. Diperlukan penghantaran ekstrak daun senggugu yang lebih *acceptable*.

Salah satu sistem penghantaran obat yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah di atas adalah SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug delivery System*). SNEDDS memiliki komponen utama berupa minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai pengemulsi minyak ke dalam air melalui pembentukan dan penjagaan stabilitas lapisan film antarmuka, dan kosurfaktan berfungsi meningkatkan penggabungan obat atau memfasilitasi nanoemulsifikasi dalam SNEDDS. Karakteristik SNEDDS dipengaruhi oleh rasio minyak dan surfaktan, kepolaran serta muatan tetesan emulsi. Karakter SNEDDS juga dipengaruhi oleh jenis dan konsentrasi fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan, pH, suhu saat emulsifikasi terjadi dan sifat fisikokimia obat^(3,4). Dalam penelitian ini fase minyak yang akan diseleksi kemampuan melarutkan ekstrak daun senggugu adalah VCO, minyak jagung dan minyak kedelai. Surfaktan yang digunakan adalah tween 80, sedangkan kosurfaktan yang akan diseleksi adalah propilenglikol dan PEG 400.

Metode yang digunakan untuk menentukan formula optimal SNEDDS adalah *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan bantuan software Design Expert (DX) 12. Metode SLD dapat digunakan untuk mengoptimasi suatu formula lebih mudah, cepat dan efisien dibanding metode *Trial* ⁽⁵⁾. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk menentukan jenis dan proporsi fase minyak, surfaktan, kosurfaktan dan ekstrak daun senggugu yang membentuk formula SNEDDS ekstrak daun senggugu dengan karakter yang optimal.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analisis digital (Ohaus), alat-alat gelas, mikro pipet Socorex (100- 1000 μ l), stopwatch, sentrifus, vortex, mixer, ultrasonicator (J.P. Selecta), waterbath, sentrifugator, pH meter (HANNA), spektrofotometer Uv-Vis (Shimadzu UV 1800), *particel size analyzer* (PSA).

Bahan dalam penelitian ini adalah daun senggugu (diperoleh dari Desa Wukirsari, Imogiri, Bantul) pada bulan Agustus 2020, Virgin Coconut Oil, tween 80 (PT Brataco), PEG 400 (PT Brataco), aquades, magnesium klorida (Merck), kalsium klorida (Merck), kalium klorida (Merck), natrium klorida (Merck), natrium hidrogen karbonat (Merck), asam klorida (Merck).

Determinasi Tanaman dan ekstraksi daun senggugu.

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biologi Universitas Ahmad Dahlan. Ekstraksi dilakukan menggunakan 50 gram serbuk simplisia kering dimaserasi dengan pelarut etanol 70% sebanyak 1,5 L. Ekstraksi dilakukan selama 3 hari, selanjutnya disaring dan dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator pada suhu 55°C dan kecepatan 65 rpm hingga didapatkan ekstrak kental ⁽⁶⁾.

Penentuan fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan

Ekstrak daun senggugu 100 mg dilarutkan ke dalam 10 mL pembawa : VCO, minyak jagung, minyak kedelai, tween 80, PEG 400 dan propilenglikol. Campuran pembawa dan ekstrak dikondisikan dalam *waterbath* pada suhu 40°C selama 10 menit, pelarutan dimaksimalkan dengan *ultra sonicator* selama 15 menit, dibiarkan selama dua hari dalam udara terbuka. Dipisahkan ekstrak yang tidak terlarut melalui sentrifugasi

3000 rpm selama 20 menit. Sisa ekstrak berupa endapan, dipisahkan dari supernatan, diekstraksi dengan etanol sebanyak 10 mL. Larutan diambil 1 mL ditambahkan 1 mL larutan AlCl_3 2% dan ditambah kalium asetat 120 nM kemudian diinkubasi selama 1 jam pada suhu kamar dan dibaca absorbannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 435 nm. Konsentrasi flavonoid dihitung menggunakan standar kuisertin. Konsentrasi flavonoid yang terlarut dalam pembawa ditentukan dari konsentrasi flavonoid dalam ekstrak mula-mula dikurangi konsentrasi flavonoid yang ada dalam endapan ⁽⁷⁾.

Penentuan lower dan upper pada metode trial

Setelah diperoleh fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan, maka selanjutnya ditentukan proporsi masing-masing komponen dengan menggunakan formula orientasi. Proporsi terendah dan tertinggi dari formula orientasi dibuat seperti tersaji pada Tabel 1. Formula orientasi tersebut dipilih yang paling jernih setelah dicampur dengan akuades dan transmitan yang dihasilkan lebih dari 90%.

Formulasi SNEDDS

Formula optimal SNEDDS dilakukan dengan menggunakan metode SLD dengan software DX.12. Proporsi komponen SNEDDS ekstrak daun senggugu dari DX.12 diperoleh total *runs* (R) sebanyak 16 formula. Perbandingan VCO, tween 80 dan PEG 400 yang didapatkan dari 16 R selanjutnya dilakukan perhitungan proporsi (%) formula *real* berdasarkan nilai *lower* dan *upper* yang telah dibuat sebelumnya. Formula *real* dapat dilihat pada Tabel 2. Pembuatan SNEDDS ekstrak daun senggugu dilakukan dengan mencampurkan ekstrak senggugu, VCO, tween 80 dan PEG 400 kemudian divortex

selama 1 menit, selanjutnya disonikasi selama 15 menit pada suhu 45°C ⁽⁸⁾.

Karakterisasi SNEDDS

Run sebanyak 16 yang telah dibuat selanjutnya dibaca transmitannya dengan mengambil 100 μL masing-masing formula kemudian ditambahkan aquades sebanyak 5 mL dan divortex selama 30 detik. Pembacaan transmitan dilakukan pada λ 650 nm ^(9,10). Uji waktu emulsifikasi dilakukan dengan alat dissolution tester pada suhu 37°C. Sebanyak 1 mL SNEDDS ekstrak daun senggugu diteteskan bersamaan dengan berputarnya dayung pada kecepatan 100 rpm. Dicatat waktu yang dibutuhkan SNEDDS ekstrak daun senggugu sampai benar-benar terlarut pada medium akuades ⁽¹¹⁾.

Formula optimum didapatkan dengan menggunakan software DX.12. Data hasil pembacaan transmitan dan waktu emulsifikasi dimasukkan pada software DX.12 sebagai respon untuk menentukan formula optimum yang tepat. Setelah mendapatkan formula solusi dari DX.12 selanjutnya dilakukan pembuatan formula sesuai dengan formula solusi yang disarankan. Formula solusi yang telah dibuat diuji transmitan dan waktu emulsifikasinya.

Formula SNEDDS optimal yang telah dihasilkan dari analisis DX.12 dilakukan pengukuran ukuran droplet dan zeta potensial menggunakan *Particle Size Analyzer* (Horiba). Selanjutnya dilakukan uji stabilitas fisik nanoemulsi pada 3 medium yang berbeda yaitu akuades, *Artificial Gastric Fluid* (AGF), *Artificial Intestinal Fluid* (AIF). Sebanyak 100 μL SNEDDS ekstrak daun senggugu diambil kemudian ditambahkan media sampai 5 mL dan divortex selama 30 detik. Pengamatan dilakukan selama 4 jam pada suhu 25°C dan 37°C. Dilakukan pengamatan setiap jam apakah terjadi pemisahan atau pengendapan ⁽¹¹⁾.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi Tanaman dan ekstraksi daun senggugu

Determinasi tanaman senggugu bertujuan untuk memastikan kebenaran bahwa sampel yang digunakan benar-benar *Clerodendron serratum* untuk menghindari kesalahan dalam pengambilan bahan. Pertimbangan menggunakan etanol 70%, karena lebih mudah dan mampu melarutkan hampir semua zat baik yang bersifat polar, semipolar dan nonpolar. Ekstrak kental yang dihasilkan berwarna hijau gelap kehitaman dan berbau khas.

Penentuan fase minyak dan kosurfaktan

Minyak yang paling tinggi melarutkan ekstrak adalah VCO dan kosurfaktan yang lebih melarutkan ekstrak adalah PEG 400, hasil tersebut tersaji pada Tabel 1. Konsentrasi ekstrak yang larut paling tinggi dihasilkan dalam VCO, kemungkinan karena asam lemak yang dominan dalam VCO adalah asam laurat 40–50% ⁽¹²⁾ yang merupakan asam lemak rantai sedang (MCT). Trigliserida rantai menengah lebih mudah teremulsi daripada trigliserida rantai panjang ⁽¹³⁾.

Kelarutan ekstrak daun senggugu lebih besar dalam PEG 400 dibanding propilenglikol. Hal tersebut menunjukkan polaritas PEG 400 lebih mendekati polaritas kandungan ekstrak daun senggugu dibanding propilenglikol. Dari hasil di atas, maka fase minyak yang digunakan adalah VCO, sedangkan kosurfaktan yang digunakan adalah PEG 400.

Formula SNEDDS

Formulasi SNEDDS diawali dengan penentuan nilai *lower* dan *upper* dari desain Patel ⁽⁵⁾ yaitu antara surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 dengan berbagai perbandingan dan diperoleh hasil terbaik dari perbandingan antara T80:PEG 400 (3:1) seperti tersaji pada Tabel 2. Dari Tabel 2

terlihat dengan perbandingan surfaktan semakin tinggi maka semakin jernih campuran yang dihasilkan. Kejernihan campuran ini terjadi karena adanya interaksi antara gugus hidroksi, yaitu gugus hidroksi pada tween 80 ada tiga, sedangkan PEG 400 terdapat dua gugus hidroksi. Keseimbangan interaksi tercapai saat lebih tinggi jumlah tween 80 dari pada PEG 400.

Tabel 3 menunjukkan formula satu sampai formula 10 menghasilkan emulsi yang jernih dan memiliki nilai transmittan di atas 90%, sehingga formula tersebut lebih dipilih sebagai dasar penentuan *lower* dan *upper*. Rasio komposisi minyak dengan surfaktan dan kosurfaktan minimal pada perbandingan 1: 5,5 untuk membentuk nanodroplet. Pada perbandingan tersebut kombinasi surfaktan dan kosurfaktan dapat melingkupi tetesan minyak di dalam air saat terjadinya emulsi dan menghasilkan ukuran nanometer. Hasil tersebut juga menunjukkan jumlah antara surfaktan dan kosurfaktan minimal 5,5 kali lebih banyak dari jumlah fase minyaknya.

Setelah dilakukan perhitungan didapatkan nilai *lower* dan *upper* untuk VCO sebesar 11-17%, tween 80 sebesar 2,1-2,3 % dan PEG 400 sebesar 20-22%. Nilai *lower* dan *upper* yang telah didapat selanjutnya dijadikan dasar dalam perhitungan 16 *Runs* yang telah diperoleh dari DX.12 untuk diubah menjadi formula *real*. Formula *real* yang didapat merupakan formula SNEDDS ekstrak daun senggugu yang dibuat. Formula SNEDDS ekstrak daun senggugu yang telah dibuat selanjutnya dilakukan pembacaan transmittan dan waktu emulsifikasi. Hasil tersebut tersaji pada Tabel 4.

Transmittan merupakan salah satu parameter untuk menentukan keberhasilan pembentukan formula SNEDDS, semakin jernih atau persen transmittan mendekati 100% maka sistem emulsi yang terbentuk sudah berukuran nanometer ⁽³⁾.

Waktu emulsifikasi menunjukkan kecepatan suatu formula SNEDDS dalam membentuk nanoemulsi, formula SNEDDS harus cepat membentuk nanoemulsi ketika kontak langsung dengan cairan gastrik

dengan agitasi ringan ⁽¹⁴⁾. Semakin cepat waktu emulsifikasi maka semakin baik nanoemulsi yang terbentuk. Hasil dari nilai transmitan dan waktu emulsifikasi kemudian dimasukkan software DX.12.

Tabel 1. Konsentrasi flavonoid ekstrak daun senggugu yang terlarut pada berbagai fase minyak dan kosurfaktan

Jenis Pembawa	Pembawa	Kandungan flavonoid (mg/mL)
Kosurfaktan	Propylenglikol	11,500
	PEG 400	64,687
Fase minyak	Virgin Coconat oil (VCO)	38,583
	Corn Oil	20,976
	Soya Oil	26,086

Tabel 2. Visual hasil campuran tween 80 dan PEG 400 pada berbagai perbandingan

Rasio komposisi Tween 80 : PEG 400	Hasil pengamatan
1 :1	Terpisah
1:2	Terpisah
1:3	Terpisah
2:3	Terpisah
3:2	Terpisah
2:1	Terpisah
3:1	Stabil

Tabel 3. Hasil visual campuran pada berbagai perbandingan VCO, tween 80 dan PEG 400

Perbandingan komposisi		Keterangan visual
VCO	Tween 80: PEG 400 (3:1)	
1	10	stabil
1	9,5	stabil
1	9	stabil
1	8,5	stabil
1	8	stabil
1	7,5	stabil
1	7	stabil
1	6,5	stabil
1	6	stabil
1	5,5	stabil
1	5	terpisah
1	1	terpisah
1,5	1	terpisah
2	1	terpisah
3	1	terpisah

Tabel 4. Transmitan dan waktu emulsifikasi pada berbagai perbandingan VCO, tween 80 dan PEG 400

Formula	Perbandingan dalam %			rata-rata nilai % transmitan	waktu emulsifikasi (detik)
	VCO	Tween 80	PEG400		
1.	16,62	22,99	00		24,93
2.	10,71	67,30	22,99	62	22,02
3.	11,46	820,5	98,09		22,77
4.	14,79	65,21	20,99	65	22,17
5.	13,84	64,91	21,24	98,15	22,28
6.	13,64	66,36	20,98	19	31,00
7.	10,71	67,30	22,98	47	36,28
8.	11,50	68,20	50,98	89	25,63
9.	12,49	65,51	22,98	68	24,85
10.	13,84	64,91	21,24	97,32	20,79
11.	14,78	63,42	21,8	97,47	23,85
12.	17,62	420,6	98,47		23,81
13.	16,11	63,88	20,98	69	24,67
14.	17,62	420,6	98,72		23,92
15.	13,84	64,91	21,24	97,93	23,51
16.	12,40	66,69	20,90	98,63	21,74

Tabel 5. Hasil validasi transmitan dan waktu emulsifikasi formula optimum antara hasil prediksi dan hasil observasi

Parameter Optimasi	Hasil Prediksi	Hasil Observasi			Nilai Sig
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
Transmitan	98,18	97,85	98,43	97,69	0,305
Waktu Emulsifikasi (detik)	22,74	23,35	22,64	24,73	0,177

Tabel 6. Ukuran, PI dan zeta potensial rata-rata dari droplet yang dihasilkan SNEDSS ekstrak daun senggugu

Sampel	Ukuran droplet (nm)	PI	Zeta Potensial (mV)
1	13,0	0,324	-30,3
2	12,3	0,322	-30,6
3	12,2	0,313	-30,9
Mean±SD	12,5 ±0,436	0,320±0,005	-30,6 ± 0,3

Formula Optimal SNEDDS Ekstrak Daun Senggugu

Setelah memasukan nilai transmitan dan waktu emulsifikasi pada DX.12 didapatkan formula solusi yang terpilih dengan perbandingan tween 80 sebesar 65,20%, PEG 400 sebesar 21,07% dan VCO 13,73% dengan nilai transmitan dan waktu emulsifikasi yang diprediksi oleh DX.12 sebesar 98,18% dan 22,74 detik. Pemilihan formula optimum tersebut berdasarkan nilai *desirability* sebesar 0,870. Nilai *desirability* yang semakin mendekati 1 maka formula solusi yang disarankan dapat mencapai formula optimum sesuai dengan yang dikehendaki.

Untuk menunjukkan bahwa formula solusi yang dihasilkan dari DX.12 tersebut sesuai dengan prediksi maka dibuat formula observasi dengan perbandingan sesuai dengan formula yang disarankan oleh DX.12 selanjutnya dibaca transmitan dan waktu emulsifikasinya. Diperoleh rata-rata transmitannya adalah $97,99 \pm 0,39$ % serta rata-rata waktu emulsifikasinya $23,573 \pm 1,06$ detik. Hasil waktu emulsifikasi dari formula optimal masuk dalam kategori A karena kurang dari 60 detik dan menghasilkan nanoemulsi yang jernih sehingga dapat diterima sebagai formula SNEDDS ⁽⁴⁾.

Selanjutnya dilakukan uji t untuk melihat apakah ada perbedaan yang signifikan antara hasil prediksi dan hasil observasi. Hasil tersebut terlihat pada Tabel 5. Dari hasil analisis diperoleh nilai signifikansi kurang dari 0,05, maka dapat diartikan transmitan dan waktu emulsifikasi hasil prediksi dari solusi DX.12 tidak berbeda bermakna dengan nilai transmitan dan waktu emulsifikasi dari formula observasi, maka formula optimum yang diperoleh valid.

Selanjutnya formula optimal ditambahkan ekstrak daun senggugu dengan seri bobot 50; 75; 100; 150; 200; dan 250 mg dan diperoleh hasil batas ekstrak terlarut adalah 200 mg/mL SNEDDS.

Karakter SNEDDS

Hasil pengukuran droplet, PI dan zeta potensial SNEDDS ekstrak daun senggugu dari formula optimal terlihat pada Tabel 6. Ukuran droplet SNEDDS ekstrak daun senggugu yang dihasilkan rata-rata sebesar $12,5 \pm 0,436$ nm. Droplet minyak dari SNEDDS sebaiknya memiliki ukuran kurang dari 100 nm ^(3,4). Semakin kecil ukuran droplet maka akan semakin luas area permukaannya sehingga diharapkan akan meningkatkan disolusi zat aktif pada saluran cerna.

PI (*polidispersity index*) menggambarkan homogenitas partikel nanoemulsi. Nilai PI bervariasi dari 0,0 hingga 1,0 dan semakin mendekati nilai 0 maka distribusi ukuran droplet semakin homogen ⁽¹⁵⁾. Nilai PI dari SNEDDS ekstrak daun senggugu yang diperoleh rata-rata sebesar $0,320 \pm 0,005$ atau kurang dari 1 yang menandakan distribusi ukuran droplet yang homogen.

Nilai zeta potensial yang terbentuk dari formula optimal SNEDDS ekstrak daun senggugu rata-rata sebesar $-30,6 \pm 0,3$ mV. Semakin besar nilai zeta potensial sebuah emulsi maka akan semakin stabil sistem emulsi yang terbentuk sehingga mencegah terjadinya flokulasi pada SNEDDS yang dibuat ⁽⁸⁾. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sistem emulsi yang terbentuk memiliki kestabilan yang baik karena tidak terbentuk flokulasi atau membentuk agregat.

Sistem nanoemulsi o/w dalam SNEDDS ekstrak daun senggugu, distabilkan oleh surfaktan nonionik yaitu tween 80. Muatan permukaan sistem emulsi berasal dari adsorpsi ion-ion yang terdapat pada fase air ataupun akibat gesekan antara droplet dengan fase air ⁽¹⁶⁾. Ion yang teradsorpsi pada permukaan droplet membentuk *electric double layer* sehingga menghasilkan gaya tolak coulomb antar droplet yang mencegah agregasi ⁽¹⁷⁾.

Setelah dilakukan pengamatan tiap jam selama 4 jam menunjukkan bahwa nanoemulsi SNEDDS ekstrak daun senggugu dalam media akuades, AGF maupun AIF stabil secara fisik yang ditunjukkan dengan tidak terjadinya pemisahan fase atau kekeruhan. Terjadinya pemisahan fase atau kekeruhan merupakan tanda pecahnya nanoemulsi sehingga droplet minyak tidak lagi terlindungi surfaktan dan kosurfaktan. Hasil tersebut menunjukkan formulasi SNEDDS ekstrak daun senggugu yang diperoleh telah dapat menjaga kestabilan nanoemulsi di lingkungan pH asam, pH basa maupun pengaruh elektrolit di saluran cerna. Sistem nanoemulsi SNEDDS ekstrak daun senggugu terbentuk karena peran surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan. Tween 80 merupakan surfaktan nonionik⁽¹²⁾ yang tidak mudah dipengaruhi oleh lingkungan asam, basa dan elektrolit sehingga tetap aktif menjaga kestabilan di lapisan permukaan antara minyak dan air⁽¹²⁾. PEG 400 merupakan *midchain* hidrocarbon yang dapat ditempatkan di antara celah dari sistem nanoemulsi melalui pembentukan rantai hydrogen dan proses ini akan memaksimalkan kemampuan terbentuknya nanoemulsi⁽¹⁵⁾.

SIMPULAN

Proporsi VCO 13,73%, Tween 80 65,20% dan PEG 400 21,07% mampu membentuk formula optimal SNEDDS ekstrak daun senggugu.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Kemenristekdikti yang telah mendanai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Srivastava N., Patel T. 2007, *Clerodendrum* and heatcare: An Overview, *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*. 1:142-150.
2. Nagdeva, Katiyar, P.K & Singh, R., 2012, Anticancer Activity of Leaves of *Clerodendron serratum* Spreng. *Am. J. Pharm Tech Res*, 2(4) : 452-461.
3. Makadia, M.A., Bhatt, M.A. Y., Parmar, M.J.S., Tank, D.H.M., 2013, Self-nano Emulsifying Drug end delivery System (SNEDDS): *Futture Aspects. Int.J. Technol*. 3 (1):22.
4. Date, A.A., desai, N., Ddixit, R., Nagarsenker, M., 2010, Self-nanoemulsifying drug delivery sytem: formulation insights, applications and advances. *Nanomed*. 5: 1595-1616.
5. Patel M.D., Patel N.M., 2007, Gastroretentive Drug Delivery System of Carbamazepine : Formulation optimization using simplex lattice design, *Athechnical note, American Association of Pharmaceutical Scientist*. 8(1): E1.
6. Noha, Y. S., 2020, Formulasi Nanoekstrak Daun Senggugu dalam Sistem Penghantaran PLGA (Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid)) dengan Variasi Konsentrasi PVA, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.
7. Stankovic, M. S., 2011, Total phenolic content flavanoid concentration and antioxsidan activity of *Marrubium penegrium* L, extracts, *Fragujevac J Sci*, 33: 63-72.
8. Ranjit K., Ahmed A.A., 2013, Nanoparticle : An Overview of Preparation, Characterization and Application, *International Research Journal of Pharmacy*, 4(4) : 48-57.
9. Rawat S., Derle DV., Parve BS., Shinde PR, 2014, Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS): A Method For Bioavailability Enhancemen, *International Journal of Pharmaceutical. Chemical And Biological Sciences*. 4(3): 479-494.

10. Wankhade V, Kiran Tapar, Shrikant Pande and Nishant Bobade, 2010, Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for Gliclazide, *Der Pharmacia Lettre*. 2(4): 132-143.
11. Balakumar K., Raghavan C.V., Selvan N.T., Prasad R.H., and Abdu S., 2013, Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Rosuvastatin Calcium: Design, Formulation, Bioavailability and Pharmacokinetic Evaluation, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 11(2):337-343.
12. Rowe R.C., P.J. Sheskey, S.C Owen., 2009, Handbook of Pharmaceutic excipients 6th edition. London: Pharmaceutical press and American Pharmacists Association.
13. Sadurní, N., Solans, C., Azemar, N., & García-Celma, M. J, 2005, Studies on the formation of O/W nano-emulsions, by low-energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26(5), 438-445.
14. Feng J., Zeng Y., Ma C., Cai X., Zhang Q., Tong M., Yu B., and Xu P., 2006, The Surfactant Tween 80 Enhances Biodesulfurization, *Applied and Environmental Microbiology*. 72(11): 7390-7393.
15. Kurnia, F.A. 2015. Optimasi Formula Nanoemulsi untuk Formulasi Nanoemulgel Ketoprofen Menggunakan sunflower Oil, Tween80-Propilenglikol dan Air, Thesis. Yogyakarta. Universitas Gadjah Mada.
16. Wang L., Dong J., Chen J., Eastoe J., Li X., 2009, Design and optimization of a new self-nanoemulsifying drug delivery system. *J. Colloid Interface Sci*. 3(30) : 443–448.
17. Roux E., Stomp R., Giasson, S., Pezolet M., Moreau P., dan Leroux J. 2002, Steric Stabilization of Liposomes by pH-responsive N-isopropylacrylamide copolymer, *J.Pharm.Sci*. 91(8): 1795-1802.