

**OPTIMASI FORMULA SEDIAAN SNEDDS (*SELF-NANOEMULSIFYING
DRUG DELIVERY SYSTEM*) DARI EKSTRAK KLOOROFORM DAUN
SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) DENGAN *VIRGIN
COCONUT OIL* SEBAGAI MINYAK PEMBAWA**

TUGAS AKHIR

**Diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan
memperoleh gelar Ahli Madya D3 Farmasi**



Oleh :

SYAHNIDAR ZUHRA NAZILA

NIM. M3513053

DIPLOMA 3 FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SEBELAS MARET

SURAKARTA

2016

**OPTIMASI FORMULA SEDIAAN SNEDDS (*SELF-NANOEMULSIFYING
DRUG DELIVERY SYSTEM*) DARI EKSTRAK KLOROFORM DAUN
SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) DENGAN *VIRGIN
COCONUT OIL* SEBAGAI MINYAK PEMBAWA**

TUGAS AKHIR

**Diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan
memperoleh gelar Ahli Madya D3 Farmasi**



Oleh :

SYAHNIDAR ZUHRA NAZILA

NIM. M3513053

DIPLOMA 3 FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SEBELAS MARET

SURAKARTA

2016

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

OPTIMASI FORMULA SEDIAAN SNEDDS (*SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM*) DARI EKSTRAK KLOOROFORM DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) DENGAN *VIRGIN COCONUT OIL* SEBAGAI MINYAK PEMBAWA

SYAHNIDAR ZUHRA NAZILA

NIM. M3513053

Tugas Akhir ini dibimbing oleh :

Pembimbing

Fea Prihapsara, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIK. 1987060620140401

Dipertahankan di depan Tim Penguji Tugas Akhir pada :

Hari : Rabu
Tanggal : 15 Juni 2016

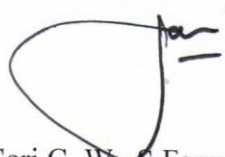
Anggota Tim Penguji

Penguji I



Sholichah Rohmani, S.Farm., M.Sc., Apt
NIK. 1983112420130201

Penguji II



Dinar Sari C. W., S.Farm., M.Si., Apt.
NIP. 198005202005012002

Disahkan pada tanggal **25 JUL 2016**, oleh

Kepala Program Studi D3 Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Sebelas Maret Surakarta



Estu Retnaningtyas N, S/TP., M.Si.
NIP. 196807092005012001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tugas akhir dengan judul Optimasi Formula Sediaan SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) dari Ekstrak Kloroform Daun Salam (*Syzygium Polyanthum* (Wight) Walp.) dengan *Virgin Coconut Oil* sebagai Minyak Pembawa ini adalah hasil penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar apapun di suatu perguruan tinggi, serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari dapat ditemukan adanya unsur penjiplakan maka gelar yang telah diperoleh dapat ditinjau dan / atau dicabut.

Surakarta,



Syahnidar Zuhra Nazila
NIM. M3513053

OPTIMASI FORMULA SEDIAAN SNEDDS (*SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM*) DARI EKSTRAK KLOROFORM DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) DENGAN *VIRGIN COCONUT OIL* SEBAGAI MINYAK PEMBAWA

Syahnidar Zuhra Nazila

Jurusan D3 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Sebelas Maret

INTISARI

Daun salam merupakan salah satu bahan alam yang dipercaya memiliki banyak manfaat untuk kesehatan sehingga banyak digunakan sebagai pengobatan alternatif. Akan tetapi ekstrak daun salam memiliki bioavailabilitas yang rendah, dan tidak larut dalam air. Maka tujuan dari penelitian ini yaitu memformulasikan ekstrak daun salam dalam sediaan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS), yaitu prekonsentrat nanoemulsi yang terdiri dari campuran obat, minyak pembawa, surfaktan dan kosurfaktan.

Metode penelitian ini menggunakan metode eksperimental dilakukan dengan mengekstraksi daun salam dengan metode maserasi menggunakan pelarut kloroform. Kemudian dilakukan optimasi formula sediaan SNEDDS untuk menentukan sediaan yang homogen. Dari semua sediaan yang homogen kemudian dilakukan pengamatan terhadap nilai transmitannya untuk memilih sediaan yang terbaik. Setelah itu dilakukan beberapa uji terhadap formula yang optimal untuk mengetahui kualitasnya. Serangkaian uji tersebut meliputi penghitungan *emulsification time*, pengamatan ukuran dan distribusi ukuran partikel, potensial zeta, serta morfologi partikelnya.

Hasil sediaan SNEDDS yang optimal memiliki perbandingan tween 80 (surfaktan) : PEG 400 (kosurfaktan) : *virgin coconut oil* (minyak pembawa) = 2,4: 1,6 : 1. Nilai transmitansinya sebesar 83,86% dengan *emulsification time* kurang dari 5 menit. Sediaan SNEDDS tersebut dapat membentuk nano emulsi dalam air dengan ukuran partikel yang berada dalam rentang 50-500 nm dan memiliki distribusi partikel yang cukup baik sehingga memenuhi kriteria sebagai nanoemulsi. Sedangkan potensial zetanya sebesar -2 mV.

Kata kunci : Ekstrak kloroform daun salam, *Virgin Coconut Oil* (VCO), *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

**FORMULA OPTIMIZATION OF SNEDDS (SELF-NANOEMULSIFYING
DRUG DELIVERY SYSTEM) DOSAGE FROM BAY LEAF (*Syzygium
Polyanthum* (Wight) Walp.) CLOROFORM EKSTRAKT WITH VIRGIN
COCONUT OIL AS A CARRIER**

Syahnidar Zuhra Nazila

Diploma 3 Pharmacy, Faculty of Mathematic and Science
Sebelas Maret University

ABSTRACT

Bay leaf is one natural substance that is believed to have many health benefits, so widely used as an alternative treatment. But the bay leaf extract has low bioavailability, and does not dissolve in water. So the purpose of these research is to formulating bay leaf chloroform extract in Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) dosage form, a nanoemulsion preconsetrate consisting of drugs, oil as a carrier, surfactant and cosurfactant

The method of the research used experimental methods by extracting the leaves by maceration method using chloroform. Then do the formula optimization of SNEDDS to get a homogenous preparaation. Of all the homogeneous preparation observed the transmittance value to pick the best preparation. After that there were several tests on the optimal formula to determine its quality. The test series include counting emulsification time, observations of the particle size and these distribution, zeta potential, and the particles morphology.

SNEDDS optimal dosage had a ratio of tween 80 (surfactant) : PEG 400 (cosurfactant) : virgin coconut oil (carrier) = 2,4: 1,6 : 1. These transmittance values is 83,86% and the emulsification time was less than 5 minutes. SNEDDS preparations can form nanoemulsion in water with particle sizes were in the range from 50-500 nm and had a good enough particle distribution, so that met the criteria as nanoemultion. And the zeta potential was -0,2 mV.

Keywords : bay leaf chloroform extract, Virgin Coconut Oil (VCO), Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

MOTTO

Orang bijak adalah dia yang hari ini mengerjakan apa yang orang bodoh kerjakan
tiga hari kemudian (Abdullah Ibnu Mubarak)

Saya tak pernah menjumpai seseorang yang menderita karena terlalu banyak
bekerja. Lebih banyak orang menderita karena terlalu banyak ambisi tapi tidak
cukup berusaha (Dr. James Mantague)

Berangkatlah, baik kamu merasa ringan atau berat, dan berjihadlah dengan harta
dan jiwamu (QS. At-Taubah : 41)

PERSEMBAHAN

Tugas Akhir ini saya persembahkan untuk

Muhammad Arief Thoha dan Fauziah Indri Hapsari selaku kedua orang tua yang telah memberikan dukungan penuh baik moril maupun materiil

Kedua saudara saya

Addina Aufa Ayasofia dan Arief Sulthon Al Faruq

Dosen pembimbing Tugas Akhir saya

Fea Prihapsara, S.Farm., M.Sc., Apt.

Serta para partner terbaik saya Augusta Amanda Putri

Meylana Intan Wardhani dan Atmim Nurona

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'alamin penulis panjatkan puji syukur dan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian tugas akhir hingga akhir penyusunan laporan tugas akhir berjudul Optimasi Formula Sediaan SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) dari Ekstrak Kloroform Daun Salam (*Syzygium Polyanthum* (Wight) Walp.) dengan *Virgin Coconut Oil* sebagai Minyak Pembawa dengan baik dan lancar. Penelitian tugas akhir dan penyusunan laporannya merupakan salah satu syarat untuk dapat memperoleh gelar Ahli Madya Farmasi di Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam melaksanakan penelitian tugas akhir dan penyusunan laporan ini, penulis telah mendapatkan dorongan, bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penyusun ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Ir. Ari Handono Ramelan, M.Sc.(Hons), Ph.D, selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret.
2. Estu Retnaningtyas Nugraheni S.TP.,M.Si selaku kepala program studi D3 Farmasi FMIPA Universitas Sebelas Maret
3. Fea Prihapsara, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing tugas akhir
4. Kedua orang tua yang selalu memberikan do'a restunya dan dukungan baik secara moril maupun materil.
5. Teman-teman D3 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret angkatan 2013.

6. Berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, yang telah memberikan segala bantuan dan dukungannya.

Penyusun menyadari sepenuhnya bahwa laporan ini masih jauh dari sempurna, maka penyusun sangat mengharapkan kritik dan saran demi tersusunnya laporan Kuliah Magang Mahasiswa yang lebih baik di masa yang akan datang. Namun meskipun demikian penyusun tetap berharap laporan ini dapat bermanfaat bagi pembaca yang membutuhkan.

Surakarta, Juni 2016

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
INTISARI	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
MOTTO	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka.....	6
1. Salam (<i>Syzygium polyanthum</i> (Wight) Walp.)	6
a. Klasifikasi dan deskripsi salam	6
b. Kandungan kimia daun salam	7
c. Manfaat daun salam	7
2. Metode penyarian	7
3. Nanoemulsi	8
4. <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems</i> (SNEDDS)	11
a. Minyak ..	12

b. Surfaktan	13
c. Kosurfaktan	14
5. <i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO)	16
B. Kerangka Pemikiran	16
C. Hipotesis.....	18
BAB III. METODE PENELITIAN	
A. Metode Penelitian	20
B. Waktu dan Tempat Penelitian	20
C. Alat dan Bahan	21
D. Prosedur Penelitian	21
1. Pembuatan ekstrak kloroform daun salam (<i>Syzygium polyanthum</i> (Wight) Walp.).....	21
2. Pembuatan nanoemulsi ekstrak kloroform daun salam	22
a. Optimasi formulasi komposisi surfaktan dan Kosurfaktan	22
b. Optimasi formulasi komposisi surfaktan dan kosurfaktan serta minyak pembawa	23
c. Pemilihan formula SNEDDS	23
d. Pengamatan <i>emulsification time</i>	24
e. Karakterisasi tetesan nanoemulsi	24
f. Uji visualisasi morfologi nanoemulsi	25
E. Variabel Penelitian	25
1. Variabel bebas	25
2. Variabel tergantung	25
3. Variabel terkontrol	25
F. Analisis Data	26
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Determinasi Tanaman	27
B. Pembuatan Ekstrak Daun Salam	27
C. Pembuatan Nanoemulsi Ekstrak Kloroform Daun Salam	28
1. Optimasi formulasi komposisi surfaktan dan kosurfaktan.....	28

2. Optimasi formulasi komposisi surfaktan, kosurfaktan, dan minyak	29
3. Pemilihan formula SNEDDS	31
4. Pengamatan <i>emulsification time</i>	32
5. Karakterisasi tetesan nanoemulsi	33
a) Ukuran dan distribusi tetesan nanoemulsi	33
b) Potensial zeta tetesan nanoemulsi	34
c) Uji Visualisasi Morfologi Nanoemulsi	35
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	37
B. Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

Tabel I.	Rasio Surfaktan dan Kosurfaktan	22
Tabel II.	Formula <i>Artificial Gastric Fluid</i> (AGF) dan <i>Artificial Intestinal Fluid</i> (AIF)	24
Tabel III.	Hasil Optimasi Komposisi Surfaktan dan Kosurfaktan.....	29
Tabel IV.	Hasil Optimasi Komposisi Surfaktan, Kosurfaktan dan Minyak	30
Tabel V.	Hasil Uji Transmittansi Calon Formula Optimal.....	32
Tabel VI.	Hasil Perhitungan <i>Emulsification Time</i>	32
Tabel VII.	Ukuran dan Nilai <i>Polydispersity Index</i> Tetesan Nanoemulsi	33
Tabel VIII.	Potensial Zeta Tetesan Nanoemulsi.....	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Daun Salam	7
Gambar 2. Struktur Trigliserida Rantai Menengah	12
Gambar 3. Struktur Tween 20	14
Gambar 4. Struktur Tween 80	14
Gambar 5. Struktur Propylene Glycol dan Polyethylene Glycol 400.....	15
Gambar 6. Struktur Asam Laurat	16
Gambar 7. Hasil Pengamatan dengan <i>Transmission Electron Microscope</i> (TEM)	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Determinasi Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i> (Wight) Walp.)	43
Lampiran 2.	Perhitungan Randemen Ekstrak Kloroform Daun Salam...	44
Lampiran 3.	Rincian Hasil Perhitungan <i>Emulsification Time</i>	45
Lampiran 4.	Rincian Hasil Pengamatan Nilai Transmittansi	46
Lampiran 5.	Hasil Pengukuran Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel...	47
Lampiran 6.	Hasil pengukuran potensial zeta	48
Lampiran 7.	Proses Ekstraksi Dengan Metode Maserasi.....	49
Lampiran 8.	Optimasi Komposisi SNEDDS	50
Lampiran 9.	Pengamatan Nilai Transmittansi	51
Lampiran 10.	Pengujian <i>Emulsification Time</i>	52

DAFTAR SINGKATAN

AGF	<i>Artificial Gastric Fluid</i>
AIF	<i>Artificial Intestinal Fluid</i>
PEG 400	Polyethylene glycol 400
PG	Propylene glycol
PSA	<i>Particle Size Analyzer</i>
SNEDDS	<i>Self - Nanoemulsifying Drug Delivery Systems</i>
T20	Tween 20
T80	Tween 80
TEM	<i>Transmission Electron Microscope</i>
VCO	<i>Virgin Coconut Oil</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pola hidup masyarakat Indonesia belum dapat dikatakan sebagai pola hidup yang ideal karena masyarakat Indonesia masih cenderung kurang memperhatikan pola makan maupun aktivitas yang sehat. Sehingga masih banyak masyarakat Indonesia yang mengalami beberapa masalah kesehatan. Untuk mengatasi permasalahan tersebut kebanyakan masyarakat Indonesia cenderung menggunakan obat sintetik yang banyak beredar di pasaran, namun seiring dengan itu muncul kekhawatiran terkait dengan efek samping yang mungkin ditimbulkan oleh obat-obat sintetik tersebut. Oleh karena itu muncul pola pikir dari masyarakat untuk menggunakan obat-obatan yang berasal dari bahan alam, khususnya tanaman karena dianggap memiliki efek samping minimal dibandingkan obat-obatan sintetik.

Tanaman merupakan salah satu sumber obat-obatan alami yang memiliki efek samping minimal dibandingkan obat-obatan sintetik, namun ekstrak tanaman umumnya memiliki kelarutan yang rendah dan berakibat pada bioavailabilitas oral yang kurang maksimal, serta memerlukan dosis yang cukup besar dalam penggunaannya untuk mencapai efektivitas terapi (Bansal dkk., 2010). Formuladalam bentuk nanoemulsi menjadi pilihan yang diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas oral dari ekstrak kloroform daun salam. Nanoemulsi dapat diformulasikan melalui *Self-Nanoemulsifying Drug*

Delivery System (SNEDDS). Secara substansial SNEDDS terbukti meningkatkan bioavailabilitas obat lipofilik melalui pemberian oral. Sediaan dalam bentuk SNEDDS dapat memecahkan masalah terkait penghantaran obat dengan kelarutan dalam air yang buruk (Makadia dkk., 2013).

Daun salam sebagai salah satu tanaman obat memiliki beberapa efek terapi, yaitu menurunkan kadar glukosa darah sehingga dapat digunakan sebagai antidiabetes (Taufiqurrohman, 2015), menurunkan kadar asam urat dalam tubuh (Sinaga dkk., 2014), dan juga sebagai antihipertensi (Ismiyati, 2013). Beberapa senyawa dalam daun salam yang berkhasiat untuk menurunkan kadar glukosa darah yaitu eugenol, tanin dan flavonoid (Taufiqurrohman, 2015).

Virgin Coconut Oil (VCO) adalah minyak dengan kandungan asam laurat yang cukup tinggi. Asam laurat merupakan asam lemak jenuh rantai sedang atau dalam istilah kesehatan lebih dikenal dengan *medium chain fatty acid* (MCFA), sehingga VCO merupakan minyak dengan komposisi asam lemak rantai menengah yang tinggi. Selain itu VCO juga memiliki berat molekul yang rendah (Darmoyuwono, 2006).

Minyak merupakan salah satu komponen penting dalam formulasi SNEDDS. Menurut Patel dkk. (2010) minyak yang sesuai untuk digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah minyak dengan kandungan asam lemak rantai menengah yang tinggi. Maka dari itu dalam penelitian ini digunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai komponen minyak. Menurut Enig (2004) *Virgin Coconut Oil* (VCO) merupakan minyak yang sesuai untuk pembuatan nanoemulsi. Penggunaan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dalam SNEDDS diharapkan

dapat menghasilkan emulsi berukuran nanometer sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas ekstrak kloroform daun salam apabila diberikan secara oral.

Ekstrak kloroform daun salam digunakan sebagai model dalam penelitian ini karena kelarutannya yang rendah dalam tubuh. Pada penelitian ini, dilakukan optimasi formula sediaan SNEDDS ekstrak kloroform daun salam menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO). Kemudian formula diamati nilai transmitansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk mengetahui sediaan yang memiliki nilai transmitansi mendekati akuades. Formula hasil optimasi tersebut kemudian dianalisis untuk mengetahui ukuran dan distribusi ukuran partikelnya, serta nilai potensial zeta. Analisis tersebut berfungsi untuk mengetahui kualitas sediaan SNEDDS yang dihasilkan sudah memenuhi kriteria sebagai nanoemulsi atau belum. Keberhasilan penelitian ini diharapkan dapat menjadi inovasi terbaru bagi sediaan nanoemulsi ekstrak kloroform daun salam serta menjadi produk yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan herbal untuk diabetes melitus dengan bioavailabilitas yang tinggi.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah hasil optimasi komposisi surfaktan dan kosurfaktan dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) mampu menghasilkan fase yang homogen?

2. Apakah hasil optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan, dan minyak (*Virgin Coconut Oil*) dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) mampu menghasilkan fase yang homogen?
3. Apakah hasil optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan, dan minyak (*Virgin Coconut Oil*) dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) memenuhi kriteria sebagai sediaan nanoemulsi?

C. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang ingin dicapai berdasarkan rumusan masalah tersebut yaitu :

1. Mengetahui apakah hasil optimasi komposisi surfaktan dan kosurfaktan dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) mampu menghasilkan fase yang homogen.
2. Mengetahui apakah hasil optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan, dan minyak (*Virgin Coconut Oil*) dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) mampu menghasilkan fase yang homogen.
3. Mengetahui apakah hasil optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan, dan minyak (*Virgin Coconut Oil*) dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) memenuhi kriteria sebagai sediaan nanoemulsi.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini diantaranya yaitu :

1. Bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang teknologi farmasi, penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dalam hal formulasi sediaan SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.).
2. Bagi industri farmasi, penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan produk baru berupa sediaan SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) menggunakan minyak pembawa *Virgin Coconut Oil*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight)Walp.)

a. Klasifikasi dan deskripsi salam

Klasifikasi tumbuhan salam menurut Van Steenis (2003) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Superdivisi	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Myrtales
Family	: Myrtaceae
Genus	: <i>Syzygium</i>
Spesies	: <i>Syzygium polyanthum</i> (Wight) Walp.

Menurut Dalimartha (2000), salam merupakan pohon bertajuk rimbun dengan tinggi mencapai 25 m, memiliki batang bulat dengan permukaan licin. Akar yang dimiliki pohon salam yaitu akar tunggang. Daun salam berbentuk lonjong dan elips dengan sistem pertulangan yang menyirip, letaknya berhadapan, dan tunggal. Bunga salam majemuk bersusun, berwarna putih, dan baunya harum. Buahnya berbentuk bulat, rasanya sepat, berwarna hijau saat muda, dan merah gelap saat masak. Biji salam berwarna cokelat dan bentuknya bulat.



Gambar 1. Daun Salam

b. Kandungan kimia daun salam

Dalam beberapa studi, *Syzygium polyanthum* (Wight)Walp.memiliki banyak kandungan kimia seperti tanin, flavonoid dan minyak esensial (0,05%), asam sitrat dan eugenol (Winarto, 2004). Selain itu daun salam juga mengandung alkaloid (Bnouham dkk., 2006). Kandungan daun salam lainnya berupa kumarin dan asamferulat (termasuk senyawa fenolik)(Tankodkk., 2007).

c. Manfaat daun salam

Daun salam memiliki manfaat farmakologis untuk mengobati beberapa macam penyakit. Secara empirik daun salam biasa digunakan untuk menghentikan diare, gastritis, diabetes melitus, gatal, dan skabies (Wijayakusuma, 1995). Ekstrak daun salam memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat sintetik(Limawan, 1998).

2. Metode penyarian

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan cara mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut

kemudiandiupkan hingga diperoleh ekstrak kering. Metode penyarian yang akan digunakan tergantung dari wujud dan kandungan dari bahan yang akan disari. Beberapa metode penyarian antara lain: maserasi, perkolasi, refluks, infundasi dan sokhletasi. Pemilihan terhadap metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik (Anonim, 1986).

Maserasi merupakan proses perendaman sampel menggunakan pelarut organik pada suhu ruangan. Ekstraksi terjadi ketika proses perendaman berlangsung, karena pada saat perendaman sampel tumbuhan akan terjadi pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam dan di luar sel sehingga metabolit sekunder yang ada dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut organik. Ekstraksi senyawa dapat berlangsung sempurna karena dapat diatur lama perendaman yang dilakukan. Pemilihan pelarut untuk proses maserasi akan memberikan efektifitas yang tinggi melalui cara memerhatikan kelarutan senyawa bahan alam dalam pelaruttersebut(Darwis, 2000).

3. Nanoemulsi

Nanoemulsi merupakan wujud dispersi minyak dan air dengan ukuran partikel dispers 50 - 500 nm (Shakeeldkk., 2008). Nanoemulsi memiliki penampakan yang transparan dan *translucent*. Ada empat komponen penting penyusun nanoemulsi yaitu fase minyak, fase air, surfaktan, dan kosurfaktan. Tegangan muka antara minyak dan air menjadi semakin kecil dengan penambahan kosurfaktan sehingga nanoemulsi lebih stabil baik secara kinetik maupun fisik dibandingkan dengan makroemulsi. Implikasi dari

kestabilan nanoemulsi akan meminimalkan proses *creaming*, flokulasi, koalesens, dan sedimentasi (Gupta, dkk.,2010).

Daya tarik utama dari formulasi nanoemulsi minyak dalam air adalah kemampuan membawa obat yang hidrofobik dalam minyak sehingga dapat teremulsi di dalam air dan akhirnya meningkatkan kelarutan obat ketika berada dalam tubuh (Shafiq-un-Nabi dkk., 2007). Keunggulan partikel berukuran nanometer yakni kemudahan penetrasi melalui kapiler sehingga ketersediaan obat pada sel target lebih maksimal. Nanopartikel dapat menghantarkan obat dengan lebih baik ke unit yang lebih kecil dalam tubuh, mengatasi resistensi akibat barrier fisiologi tubuh, dapat ditargetkan sehingga mengurangi toksisitas dan meningkatkan efisiensi distribusi obat, peningkatan ketersediaan hayati obat yang absorpsinya rendah, mengurangi risiko efek samping akibat penggunaan obat yang mengiritasi saluran cerna, percepatan waktu disolusi obat, dan meningkatkan dispersi obat (Pinto dkk., 2006).

Proses emulsifikasi nanoemulsi memerlukan energi yang lebih tinggi dibandingkan pembuatan emulsi pada umumnya. Salah satu metode yang efisien yaitu ultrasonikasi, namun metode ini hanya sesuai untuk ukuran volume yang kecil. Lama proses ultrasonikasi mempengaruhi hasil yang diperoleh. Apabila monomer semakin hidrofobik maka dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk proses ultrasonikasi (Gupta dkk., 2010).

Karakterisasi tetesan nanoemulsi umumnya dilakukan dengan meninjau ukuran partikel dan sifat permukaan partikel. Penentuan ukuran dan distribusi ukuran partikel biasanya dilakukan menggunakan spektrofotometer korelasi

foton atau *Particle Size Analyzer*(PSA), dan dilanjutkan dengan konfirmasi ukuran serta pengamatan morfologi partikel menggunakan *Transmission Electron Microscope* (TEM) (Mohanraj dan Chen, 2006). Karakterisasi permukaan nanopartikel umumnya menggunakan pengukuran potensial zeta. Nanopartikel dengan nilai potensial zeta melebihi +30 mV atau kurang dari -30 mV menunjukkan kestabilan, karena muatan listrik dari droplet cukup kuat untuk menolak antara droplet yang dominan dalam sistem nanoemulsi (Diba dkk., 2014).

Keberhasilan pembentukan nanoemulsi dapat dilihat dari ukuran diameter tetesan dan distribusi ukurannya. Sebagai pengujian awal, keberhasilan pembentukan nanoemulsi dapat dilihat dari nilai transmitansi yang mendekati transmitansi akuades. Kecepatan SNEDDS membentuk nanoemulsi dikarakterisasi melalui uji *emulsification time*. SNEDDS yang baik akan memiliki *emulsification time* yang sebentar atau cepat mendispersikan fase minyak di dalam air.

Menurut Haritha dkk. (2003) faktor-faktor yang harus dipertimbangkan selama persiapan nanoemulsi antara lain :

- a. Persyaratan utama dalam produksi nanoemulsi adalah tegangan antarmuka ultra rendah harus dicapai pada antarmuka air-minyak, sehingga surfaktan harus dipilih dengan hati-hati.
- b. Konsentrasi surfaktan harus cukup tinggi untuk menyediakan jumlah molekul surfaktan yang diperlukan untuk menstabilkan tetesan nano.

c. Antarmuka harus fleksibel untuk mempromosikan pembentukan nanoemulsi.

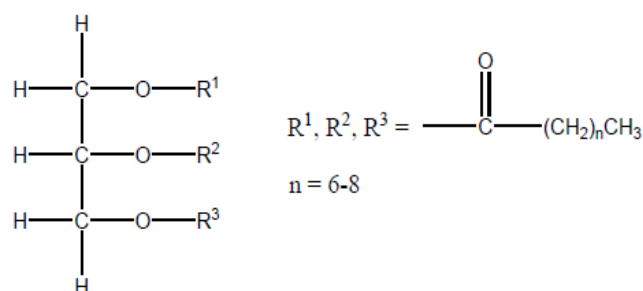
4. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS)*

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) adalah prekonsentrat nanoemulsi atau bentuk anhidrat nanoemulsi berupa campuran isotropik obat, minyak, dan surfaktan yang ketika digabungkan dengan fase air pada kondisi agitasi perlahan akan membentuk nanoemulsi fase minyak dalam air (M/A) secara spontan (Date dkk., 2010). 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 untuk meningkatkan penggabungan obat atau memfasilitasi nanoemulsifikasi dalam SNEDDS. Karakteristik formula SNEDDS dipengaruhi oleh rasio minyak dan surfaktan, kepolaran serta muatan tetesan emulsi. Formula SNEDDS juga dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan, rasio masing-masing komponen, pH dan suhu saat emulsifikasi terjadi, serta sifat fisikokimia obat.

Dibandingkan dengan sediaan nanoemulsi yang siap digunakan, SNEDDS memiliki beberapa keuntungan, antara lain: memiliki kestabilan fisik dan/atau kimia yang lebih tinggi pada penyimpanan jangka panjang, memiliki kemungkinan diisi dalam bentuk dosis satuan seperti kapsul hidroksipropilmetilselulosa atau gelatin lunak maupun keras, meningkatkan kepatuhan pasien (Date dkk., 2010).

a. Minyak

Pemilihan minyak yang tepat merupakan faktor penting dalam formulasi SNEDDS karena dapat menentukan spontanitas emulsifikasi, kelarutan obat, dan ukuran tetesan emulsi. Selain membantu *self-emulsification* dari SNEDDS juga mampu meningkatkan fraksi obat hidrofobik yang tertransport melalui sistem intestinal limfatik sehingga meningkatkan absorpsi pada saluran gastrointestinal (Gursoy dan Benita, 2004). Minyak yang biasa digunakan dalam membuat formulasi SNEDDS adalah minyak yang dapat melarutkan obat dengan maksimal serta harus mampu menghasilkan ukuran tetesan yang kecil sehingga dapat terbentuk nanoemulsi. Minyak yang banyak mengandung trigliserida rantai menengah lebih mudah teremulsi dibandingkan dengan trigliserida rantai panjang, sehingga minyak yang banyak mengandung trigliserida rantai menengah merupakan komponen yang sesuai dalam formulasi SNEDDS (Sadurni dkk., 2005). Penggunaan lebih dari satu komponen minyak contohnya campuran minyak nabati dan trigliserida rantai menengah dapat menjadi alternatif untuk meningkatkan *drug loading* dan *emulsification time* (Date dkk., 2010).



Gambar 2. Struktur Trigliserida Rantai Menengah

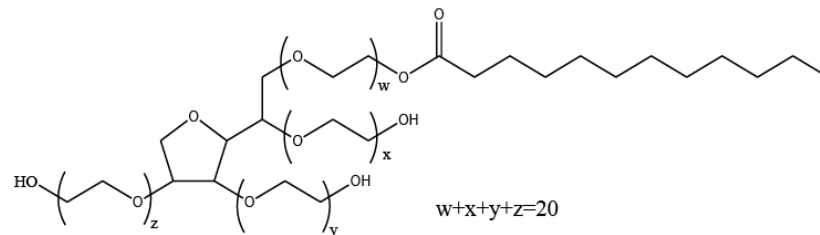
b. Surfaktan

Surfaktan adalah zat yang dalam struktur molekulnya memiliki bagian lipofil dan hidrofil (Fudholi, 2013). Molekul surfaktan memiliki bagian polar yang suka akan air (hidrofilik) dan bagian non polar yang suka dengan minyak/lemak (lipofilik). Surfaktan dalam SNEDDS berperan dalam pembentukan tetesan berukuran nanometer (Dixit dan Nagarsenker, 2008). Surfaktan nonionik lebih sering digunakan dibandingkan dengan surfaktan ionik karena tidak terlalu dipengaruhi oleh pH media, aman, dan biokompatibel untuk penggunaan secara oral (Azeem dkk., 2009). Penambahan surfaktan dapat mengurangi tegangan antarmuka sehingga dapat menghasilkan tetesan nanoemulsi yang stabil (Costa dkk., 2012).

Kemampuan SNEDDS terdispersi secara cepat dalam kondisi pengadukan ringan ditentukan oleh kemampuan emulsifikasi surfaktan (Patel dkk., 2011^b). Surfaktan dalam SNEDDS dapat berupa sebagai surfaktan tunggal atau kombinasi beberapa surfaktan (Date dkk., 2010). Surfaktan yang berbeda diskriminasi untuk melihat kemampuan emulsifikasi fase minyak yang dipilih. Surfaktan dipilih berdasarkan transparansi dan kemudahan emulsifikasi (Patel dkk., 2011^a).

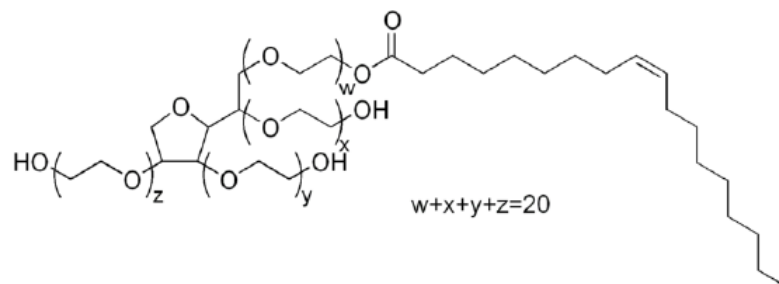
Secara umum, surfaktan untuk SNEDDS memiliki nilai HLB berkisar antara 15-21 (Date dkk., 2010). Surfaktan yang sering digunakan dalam pembuatan SNEDDS yakni tween 20 dan tween 80 yang termasuk dalam jenis surfaktan nonionik. Tween 20 (*Polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate*) memiliki nilai HLB 16,7 (Sigma, 2014). Tween 20 merupakan

surfaktan nonionik hidrofilik yang secara luas digunakan sebagai pengemulsi dalam sediaan farmasetik emulsi stabil minyak dalam air (Rowe dkk., 2009).



Gambar 3. Struktur Tween 20

Tween 80 atau *polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate* ($C_{64}H_{124}O_{26}$) memiliki HLB 15 dan dikategorikan sebagai *generally regarded as nontoxic and Nonirritant* (Rowe dkk., 2009). Struktur rantai alkil pada tween 80 memiliki efek dalam penetrasi minyak ke lapisan surfaktan yang memungkinkan pembentukan nanoemulsi (Rao dan Shao, 2008).

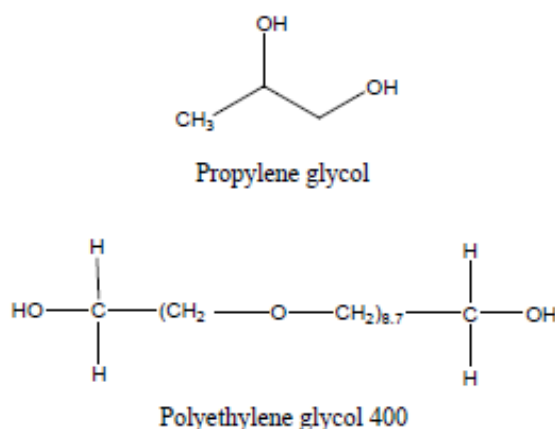


Gambar 4. Struktur Tween 80

c. Kosurfaktan

Penggunaankosurfaktan pada SNEDDS bertujuan untuk meningkatkan *drug loading*, mempercepat *self-emulsification*, dan mengatur ukuran *droplet* nanoemulsi (Date dkk., 2010). Senyawa ampifilik kosurfaktan memiliki afinitas terhadap air dan minyak. Secara umum, kosurfaktan yang

dipilih berupa alkohol rantai pendek karena mampu mengurangi tegangan antarmuka, meningkatkan fluiditas antarmuka, dan mampu meningkatkan pencampuran air dan minyak karena partisipasinya diantara dua fase tersebut (Azeem dkk., 2009).



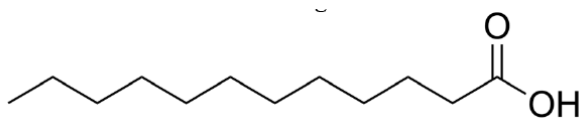
Gambar 5. Struktur Propylene Glycol dan Polyethylene Glycol 400

Kosurfaktan yang umum digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah PEG 400 dan propilen glikol, keduanya berupa cairan kental, tidak berwarna dan transparan. PEG 400 termasuk dalam kategori *generally regarded as nontoxic and nonirritant material*, selain itu PEG 400 juga termasuk dalam alkohol rantai pendek. Sedangkan propilen glikol termasuk dalam kategori *generally regarded as a relatively nontoxic material* (Rowe dkk., 2009). Pelarut organik seperti etanol, gliserol, propilen glikol (PG), polietilen glikol (PEG) cocok untuk pemberian oral dan memungkinkan disolusi dalam jumlah besar, baik kosurfaktan dengan surfaktan hidrofilik maupun dengan obat dalam basis lipid dan membuat lingkungan lebih hidrofobik dengan mengurangi konstanta dielektrik air (Debnath dkk., 2011).

5. *Virgin Coconut Oil*(VCO)

Virgin Coconut Oil (VCO) adalah minyak yang tidak mengalami proses pemanasan. Dibandingkan dengan minyak nabati lainnya misalnya seperti minyak sawit, minyak kedelai, minyak jagung dan minyak bunga matahari, VCO memiliki beberapa keunggulan yaitu kandungan asam laurat tinggi, komposisi asam lemak rantai mediumnya tinggi dan berat molekulnya rendah. Asam laurat merupakan asam lemak jenuh rantai sedang atau dalam istilah kesehatan lebih dikenal dengan *medium chain fatty acid* (MCFA) (Darmoyuwono, 2006). Kandungan asam lemak rantai sedang dalam VCO mencapai 60% dari total kandungan minyak (Norulaini dkk., 2009).

Beberapa asam lemak rantai sedang yang terkandung didalam VCO yaitu asam kaprilat (C8), asam caprat (C10), dan asam laurat (C12). Sekitar 50% dari asam lemak dalam minyak kelapa murni adalah asam laurat. *Virgin Coconut Oil* (VCO) merupakan minyak yang sesuai untuk pembuatan nanoemulsi (Enig, 2004).



Gambar 6. Struktur Asam Laurat

B. Kerangka Pemikiran

Bahan alam yang digunakan sebagai obat herbal yang dipercaya memiliki efek samping rendah sehingga biasanya lebih dapat diterima oleh masyarakat. Salah satu bahan alam yang dipercaya memiliki banyak manfaat untuk kesehatan yaitu daun salam, sehingga dalam penelitian ini digunakan ekstrak daun salam

sebagai zat aktif. Ekstraksi daun salam dilakukan dengan pelarut kloroform menggunakan metode maserasi sehingga diperoleh ekstrak kloroform daun salam. Ekstrak kloroform daun salam sebagai zat aktif memiliki bioavailabilitas yang rendah karena kelarutannya dalam air yang merupakan komponen utama dalam tubuh cukup rendah, maka untuk mengatasinya obat diformulasikan dalam bentuk SNEDDS. SNEDDS memiliki komponen utama berupa minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai pengemulsi minyak ke dalam air melalui pembentukan lapisan film antarmuka dan menjaga stabilitas, dan kosurfaktan untuk meningkatkan penggabungan obat atau memfasilitasi nanoemulsifikasi dalam SNEDDS (Date dkk., 2010).

Minyak yang dipilih dalam percobaan ini yaitu *Virgin Coconut Oil* (VCO). Minyak yang sesuai dalam formulasi SNEDDS yaitu minyak dengan kandungan asam lemak rantai menengah yang tinggi karena asam lemak rantai menengah lebih mudah diemulsikan dari pada asam lemak rantai panjang. Hal tersebut sesuai dengan komposisi *Virgin Coconut Oil* (VCO). *Virgin Coconut Oil* (VCO) memiliki kandungan asam laurat yang tinggi, sedangkan asam laurat itu sendiri merupakan asam lemak jenuh rantai menengah, maka kandungan asam lemak rantai menengah dalam *Virgin Coconut Oil* (VCO) merupakan minyak yang sesuai untuk pembuatan nanoemulsi (Enig, 2004).

Dalam percobaan ini dipilih tween 20 dan tween 80 sebagai surfaktan. Hal ini dikarenakan tween merupakan surfaktan dengan struktur rantai alkil yang memiliki efek penetrasi minyak ke lapisan surfaktan sehingga memungkinkan terbentuknya nanoemulsi (Debnath dkk., 2011). Selain itu tween 20 dan tween 80

memiliki nilai HLB yang tinggi, yaitu 16,7 untuk tween 20 dan 15 untuk tween 80. Semakin tinggi nilai HLB maka akan semakin mudah terjadi penurunan tegangan permukaan antara minyak dengan air (Wakerley dkk., 1986). Sedangkan kosurfaktan yang dipilih yaitu propilen glikol dan poli etilen glikol 400 karena menurut Rowe, dkk (2009) kedua kosurfaktan tersebut merupakan kosurfaktan yang biasa digunakan dalam formulasi SNEDDS karena merupakan alkohol rantai pendek sehingga lebih efektif dalam menurunkan tegangan permukaan. Keduanya merupakan senyawa amfifilik yang memiliki afinitas terhadap fase air dan fase minyak (Makadia, dkk., 2013).

C. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah :

1. Hasil optimasi komposisi surfaktan dan kosurfaktan dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight)Walp.) mampu menghasilkan fase yang homogen.
2. Hasil optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan, dan minyak (*Virgin Coconut Oil*) dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) mampu menghasilkan fase yang homogen.
3. Hasil optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan, dan minyak (*Virgin Coconut Oil*) dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight)Walp.) memenuhi kriteria sebagai sediaan nanoemulsi, antara lain *emulsification time* kurang dari 5 menit, karakteristik nanoemulsi

dengan ukuran tetesan 50-500 nm, nilai *polydispersity index* kurang dari 1, dan nilai potensial zeta melebihi +30 mV atau kurang dari -30 mV.

BAB III

METODE PENELITIAN

A.

M

Metode Penelitian

Metode penelitian yang dilakukan adalah eksperimental laboratorium untuk memperoleh data hasil. Penelitian ini dilakukan dalam beberapa tahap yaitu ekstraksi daun salam, optimasi formula yang meliputi optimasi komposisi surfaktan dan kosurfaktan serta optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan dan minyak pembawa, dan analisis hasil optimasi formulasi SNEDDS yang meliputi pengamatan transmitansi, perhitungan *emulsification time*, pengamatan ukuran dan distribusi ukuran partikel, potensial zeta, serta pengamatan morfologi nanopartikel.

B.

W

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Mei hingga Desember 2015. Pembuatan nanoemulsi dilaksanakan di Laboratorium Farmasi dan Laboratorium Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta. Sedangkan untuk pengeringan dan penggilingan simplisia dilakukan di Laboratorium Universitas Setya Budi Surakarta. Pengujian ukuran partikel dan potensial zeta dilakukan di Laboratorium MIPA Terpadu Universitas Islam

Indonesia Yogyakarta dan pengamatan deskripsi morfologivisual nanopartikel di Laboratorium TEM Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

C. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain oven, blender, kain flanel, *stopwatch*, *rotary evaporator* (RVU 400 SD Boeco Germany), *waterbath* (Grant), *vortex* (*Maxi Mix II* Thermolyne), sonikator (Branson 1510), *magnetic stirrer* (Cimarec), *yellow tip* (Kan Jian), flakon, spektrofotometer UV/Vis (Perkin Elmer Lambda 25), pipet mikro 50-200 μ L, *particle size analyzer* (Horiba SZ-100), *Transmission Electron Microscopy*(TEM), neraca analitik (Metler Teledo) dan alat-alat gelas (Pyrex).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain daun salam, akuades, kloroform (Brataco), minyak pembawa : *Virgin Coconut Oil* (VCO), kosurfaktan: PEG 400 dan propilen glikol, surfaktan: tween 20 dan tween 80. Bahan pembuatan *artificial gastric fluid* (AGF) dan *artificial intestinal fluid* (AIF) terdiri dari akuades (General), NaCl, asam sulfat, MgCl₂, CaCl₂, NaHCO₃, dan KCl (E. Merck).

D.

P

rosedur Penelitian

1.

P

embuatan ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight)Walp.)

Serbuk simplisia daun salam diekstraksi menggunakan metode maserasi. Maserasi dilakukan dengan merendam 500 gram serbuk simplisia dengan pelarut kloroform sebanyak 4 L selama 5 hari. Selanjutnya maserat disaring melalui corong kaca yang sudah dilengkapi dengan kain flanel untuk memisahkan maserat dengan serbuk simplisia. Kemudian dilakukan penguapan kloroform menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 55° C dan kecepatan rotary 6 hingga volume maserat berkurang sekitar sepertiganya sehingga diperoleh maserat yang cukup pekat namun masih dapat dituang dengan mudah. Setelah itu maserat yang telah dievaporasi dengan *rotary evaporator* diuapkan diatas *waterbath* suhu 55°C hingga menjadi ekstrak kental.

2.

P

embuatan nanoemulsi ekstrak kloroform daun salam

Tahapan dalam pembuatan nanoemulsi ekstrak kloroform daun salam adalah sebagai berikut :

a. Optimasi komposisi surfaktan dan kosurfaktan

Ekstrak kloroform daun salam sebanyak 0,15 gr ditambahkan ke dalam masing-masing 5 ml campuran surfaktan dan kosurfaktan untuk semua perbandingan seperti yang tertera pada tabel I. Campuran dihomogenkan dengan bantuan *magnetic stirer* selama 30 menit, disonikasi selama 15 menit, dan dikondisikan pada suhu 45°C selama 10 menit. Hasil pencampuran didiamkan selama 24 jam pada suhu ruangan (tidak terkontrol) untuk dilihat homogenitasnya. Formula yang tetap

homogen (tidak memisah) merupakan formula yang dipilih untuk formulasi nanoemulsi selanjutnya.

Tabel I. Rasio Surfaktan dan Kosurfaktan (Meirista, 2014)

Rasio Komposisi	
Surfaktan	Kosurfaktan
1	1
1	2
1	3
2	3
3	2
2	1
3	1

b. Optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan, dan minyak

Ekstrak kloroform daun salam sebanyak 0,15 gr ditambahkan ke dalam 5 ml komponen pembawa (minyak pembawa: VCO, surfaktan: tween 20 dan/atau tween 80, serta kosurfaktan: PEG 400 atau propilen glikol) dengan komposisi surfaktan dan kosurfaktan yang optimal sesuai dengan hasil optimasi yang telah dilakukan. Kemudian perbandingan surfaktan dan kosurfaktan dengan minyak sebesar 4:1 (Meirista, 2014). Campuran tersebut dihomogenkan dengan *stirrer* selama 30 menit, disonikasi selama 15 menit, dikondisikan dalam *waterbath* pada suhu 45°C selama 10 menit, dan didiamkan selama 24 jam pada suhu ruang (tidak terkontrol) untuk dilihat homogenitasnya. Formula yang tetap homogen (tidak memisah) merupakan formula yang dipilih untuk dilakukan pemilihan formula SNEDDS.

c. Pemilihan formula SNEDDS

Sebanyak 100 µL calon formula SNEDDS ditambah akuades hingga volume akhir 50 ml (Patel dkk., 2011^a). Homogenisasi campuran

dilakukan dengan bantuan *vortex* selama 30 detik. Hasil pencampuran berupa emulsi yang homogen dan memberikan tampilan visual jernih menjadi tanda awal keberhasilan pembuatan nanoemulsi.

SNEDDS yang telah diemulsikan kemudian diukur transmitansinya menggunakan spektrofotometri pada panjang gelombang 650 nm dengan blanko akuades untuk mengetahui tingkat kejernihannya (Patel dkk., 2011^a). Semakin jernih atau transmitansi semakin mendekati transmitansi akuades maka diperkirakan tetesan emulsi telah mencapai ukuran nanometer.

d. Pengamatan *emulsification time*

Perhitungan *emulsification time* dilakukan terhadap nanoemulsi ekstrak herbal dalam tiga media yaitu akuades, *artificial gastric fluid* tanpa pepsin, dan *artificial intestinal fluid* tanpa pankreatin (tabel II). Media sebanyak 500 ml dikondisikan pada suhu 37°C diatas *magnetic stirrer* dengan kecepatan 120 rpm. SNEDDS yang berisi ekstrak herbal sejumlah 1 ml ditetaskan 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 (Patel dkk., 2011^a).

Tabel II. Formula *Artificial Gastric Fluid* (AGF) dan *Artificial Intestinal Fluid* (AIF) (Martien dkk., 2006)

Formula <i>artificial gastric fluid</i>	Formula <i>artificial intestinal fluid</i>
---	--

NaCl	200 mg	MgCl ₂	0,1523 g
HCl 37%	0,7 ml	CaCl ₂	0,1470 g
Akuades	Ad 100 ml	KCl	0,0931 g
*Kondisi pH1,2		NaCl	1,75850 g
		NaHCO ₃	0,4200 g
		Akuades bebas CO ₂	Ad 500 ml
		*Kondisi pH 7	

e. Karakterisasi tetesan nanoemulsi

Untuk mengetahui ukuran, distribusi ukuran dan potensial zeta partikel nanoemulsi dilakukan pengukuran menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA). Sebanyak 2 tetes sampel SNEDDS diemulsikan kedalam 5 ml akuades, diambil 3 ml dan dimasukkan ke dalam kuvet untuk dianalisis.

f. Uji visualisasi morfologi nanoemulsi

Uji ini dilakukan untuk mengetahui morfologi dari partikel nanoemulsi secara visual. Pengujian ini dilakukan dengan pengamatan menggunakan *Transmission Electron Microscope* (TEM).

E. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini yaitu perbandingan antar komponen dalam sediaan SNEDDS yang meliputi surfaktan, kosurfaktan dan VCO sebagai minyak pembawa.

2. Variabel tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini yaitu homogenitas fase, ukuran dan distribusi tetesan nanoemulsi, nilai potensial zeta tetesan nanoemulsi, nilai transmitansi sediaan, *emulsification time*, serta morfologi nanoemulsi.

3. Variabel terkontrol

Variabel terkontrol pada penelitian ini adalah jenis minyak yaitu *Virgin Coconut Oil* (VCO), jenis surfaktan yaitu tween 80 dan tween 20, jenis kosurfaktan yaitu PEG 400 dan propilen glikol, serta kondisi percobaan yang meliputi suhu, kecepatan pencampuran, dan waktu pencampuran.

F. Analisis Hasil

1. Hasil optimasi komposisi surfaktan dan kosurfaktan dianalisis secara visual berdasarkan homogenitasnya.
2. Hasil optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan dan minyak dianalisis secara visual berdasarkan homogenitasnya.
3. Penentuan *emulsification time* dilakukan menggunakan *stopwatch*, nilai transmitansi diamati dengan spektrofotometer UV-Vis, ukuran, distribusi partikel, potensial zeta nanoemulsi diamati dengan *Particle Size Analyzer* (PSA), konfirmasi visualisasi morfologi nanoemulsi dilakukan menggunakan *Transmission Electron Microscope* (TEM).
4. Data hasil uji transmitansi, *emulsification time*, penentuan ukuran partikel dan potensial zeta dibandingkan dengan persyaratan dari beberapa sumber pustaka yang ada untuk menentukan formula yang optimal.

5. Data hasil pengamatan morfologi partikel nanoemulsi dianalisis secara deskriptif.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Determinasi Tanaman

Determinasi daun salam dilakukan di Laboratorium Biologi Universitas Sebelas Maret Surakarta. Hasil determinasi menunjukkan bahwa daun yang digunakan merupakan daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) seperti yang dapat dilihat pada lampiran 1.

B. Pembuatan Ekstrak Daun Salam

Pembuatan ekstrak ini bertujuan untuk memperoleh ekstrak kental daun salam yang kemudian akan digunakan sebagai zat aktif dalam sediaan SNEDDS. Serbuk simplisia daun salam diekstrak menggunakan pelarut kloroform sebanyak 8 ml

untuk setiap gram serbuk simplisia daun salam menggunakan metode maserasi (lampiran 7). Selama proses maserasi berlangsung perlu dilakukan pengadukan dengan tujuan untuk memastikan bahwa seluruh permukaan serbuk simplisia dapat kontak dengan pelarut. Dari proses ekstraksi tersebut akan diperoleh maserat yang kemudian dipanaskan dengan suhu 55°C sehingga dihasilkan ekstrak kental. Tujuan dari penggunaan suhu yang tidak melebihi 55°C adalah untuk menjaga metabolit sekunder dari daun salam yang tidak tahan pemanasan tinggi seperti flavonoid sehingga kualitasnya tetap terjaga (Gupita, 2012). Metabolit sekunder yang terekstrak memiliki kepolaran yang sama seperti kloroform, sesuai dengan prinsip *like dissolve like*, sehingga ekstrak yang diperoleh diharapkan memiliki senyawa dengan kepolaran yang sesuai terhadap kloroform.

Ekstraksi daun salam dilakukan menggunakan 500 gram serbuk simplisia daun salam yang dimaserasi menggunakan 4 liter kloroform. Dari hasil ekstraksi tersebut diperoleh 28,37 gram ekstrak kental. Rendemendari ekstrak yang diperoleh sebesar 5,647 % (lampiran 2).

C.

P

embuatan Nanoemulsi Ekstrak Kloroform Daun Salam

1. Optimasi komposisi surfaktan dan kosurfaktan

Optimasi ini bertujuan untuk menentukan komposisi surfaktan dan kosurfaktan yang dapat menghasilkan fase homogen yang ditandai dengan tidak memisahkannya komponen-komponen setelah proses pencampuran.

Optimasi ini dilakukan dengan mencampur surfaktan dan kosurfaktan menggunakan *magnetic stirer* selama 30 menit. Setelah itu campuran disonikasi menggunakan sonikator selama 15 menit. Tujuannya yaitu untuk meningkatkan homogenitas campuran dengan cara memperkecil ukuran partikelnya. Kemudian campuran dikondisikan dalam suhu 45°C selama 10 menit lalu didiamkan selama 24 jam pada suhu kamar sebelum diamati homogenitasnya (lampiran 8).

Dari hasil optimasi tersebut diketahui komposisi antara surfaktan dan kosurfaktan yang mampu menghasilkan fase homogen yaitu campuran antara tween 80 dengan PEG dalam perbandingan 1:1, 3:2, dan 2:3 dan campuran antara tween 20 dengan PG dalam perbandingan 1:1, 2:1, 3:1, 3:2, 2:3, dan 1:2. Sedangkan untuk kombinasi surfaktan tween 80 dan tween 20 yang dicampur dengan PG maupun PEG dalam berbagai perbandingan tidak mampu menghasilkan fase homogen (Tabel III).

Tabel III. Hasil Optimasi Komposisi Surfaktan dan Kosurfaktan

Surfaktan	Rasio komposisi surfaktan : Kosurfaktan	Hasil	
		Propilen Glikol	Poli Etilen Glikol 400
Tween 80	1 : 1	X	V
	2 : 1	X	X
	3 : 1	X	X
	3 : 2	X	V
	2 : 3	X	V
	1 : 3	X	X
	1 : 2	X	X
Tween 20	1 : 1	V	X
	2 : 1	V	X
	3 : 1	V	X
	3 : 2	V	X
	2 : 3	V	X

	1 : 3	X	X
	1 : 2	V	X
Tween 80- Tween 20	Rasio kombinasi Tween 80 : Tween 20	Propilen Glikol	Poli Etilen Glikol 400
	1 : 1	X	X
	2 : 1	X	X
	3 : 1	X	X
	3 : 2	X	X
	2 : 3	X	X
	1 : 3	X	X
	1 : 2	X	X

Keterangan : V = homogen; X = memisah

2. Optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan, dan minyak

Pada tahap optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan dan minyak dilakukan dengan mencampurkan setiap perbandingan surfaktan dan kosurfaktan yang homogen dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai minyak pembawa. Perbandingan yang digunakan yaitu surfaktan-kosurfaktan : minyak = 4 : 1. Optimasi ini bertujuan untuk menentukan rasio komposisi surfaktan dan kosurfaktan dengan minyak (VCO) yang dapat menghasilkan fase homogen ditandai dengan tidak memisahkannya komponen-komponen setelah proses pencampuran. Prosedur optimasi ini sama dengan prosedur yang dilakukan dalam optimasi komposisi surfaktan dan kosurfaktan.

Tabel IV. Hasil Optimasi Komposisi Surfaktan, Kosurfaktan dan Minyak

Surfaktan	Rasio komposisi surfaktan : kosurfaktan	Hasil komposisi surfaktan- kosurfaktan : VCO (4:1)	
		Propilen glikol	Poli etilen glikol 400
Tween 80	1 : 1	X	V*1
	3 : 2	X	V*2
	2 : 3	X	X
Tween 20	1 : 1	V*3	X

	2 : 1	X	X
	3 : 1	V*4	X
	3 : 2	X	X
	2 : 3	V*5	X
	1 : 2	V*6	X

Keterangan : V = homogen; X = memisah; *(angka) = kode formula.

Dari optimasi seperti yang dapat dilihat pada tabel IV diketahui bahwa komposisi surfaktan dan kosurfaktan dengan minyak yang mampu menghasilkan fase homogen yaitu campuran antara tween 80 dan PEG dengan perbandingan 1:1 dan 3:2 yang kemudian dicampur dengan VCO dalam perbandingan 4:1 (formula 1 dan 2). Selain itu campuran antara tween 20 dan PG dengan perbandingan 1:1, 3:1, 2:3 dan 1:2 yang kemudian dicampur dengan VCO dalam perbandingan 4:1 (formula 3, 4, 5, dan 6) juga menghasilkan campuran yang homogen.

3. Pemilihan formula SNEDDS

Pemilihan formula SNEDDS bertujuan untuk menentukan formula yang mampu menghasilkan emulsi yang memiliki tingkat kejernihan paling mendekati transmitansi akuades yaitu sebesar 100%. Nilai transmitansi (%) diperoleh melalui pengamatan secara turbidimetri (kekeruhan) menggunakan spektrofotometri (lampiran 9). Pemilihan ini dilakukan pada formula SNEDDS yang terpilih dari tahap optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan dan minyak yaitu formula 1, 2, 3, 4, 5 dan 6. 100 μ l sediaan SNEDDS diemulsikan ke dalam 50 ml akuades dengan bantuan *vortex* selama 30 detik. Tujuan dari penggunaan *vortex* ini yaitu membantu proses pengemulsian sehingga terbentuk emulsi yang homogen. Dalam air sediaan SNEDDS dapat membentuk emulsi yang

homogen karena terdapat kombinasi surfaktan-kosurfaktan yang berfungsi untuk menurunkan tegangan permukaan antara air dengan minyak.

Hasil pengamatan transmitansi (%) pada panjang gelombang 650 nm seperti yang dapat dilihat pada tabel V menunjukkan bahwa formula dengan transmitansi tertinggi yaitu formula 2 yang mencapai nilai rata-rata dari 3 kali pengujian transmitansi sebesar 83,53 (lampiran 4). Berdasarkan nilai transmitansi tersebut, emulsi yang semakin jernih dan memiliki nilai transmitansi yang semakin mendekati akuades menandakan tetesan yang terbentuk semakin kecil sehingga diperkirakan memiliki ukuran tetesan berkisar antara 50-500 nm. Kemudian dari hasil uji transmitansi tersebut, dipilih formula yang memiliki nilai transmitansi paling mendekati transmitansi akuades (diatas 75,00) untuk dilakukan *uji emulsification time*.

Tabel V. Hasil Uji Transmitansi Calon Formula Optimal

Formula	Surfaktan	Kosurfaktan	Rasio komposisi surfaktan : kosurfaktan	% transmittan ($x \pm sd$)
1	Tween 80	Poli etilen glikol 400	1:1	71,47667 \pm 0,371
2			3:2	83,8633 \pm 0,021*
3	Tween 20	Propilen glikol	1:1	80,32333 \pm 0,55*
4			3:1	44,59 \pm 0,907
5			2:3	58,83 \pm 2,49
6			1:2	73,37 \pm 0,21

Keterangan : * = formula terpilih

4. Perhitungan *emulsification time*

Perhitungan *emulsification time* bertujuan untuk memperoleh gambaran kemudahan SNEDDS membentuk emulsi ketika berada didalam tubuh akibat

gerak peristaltik di saluran cerna sehingga dilakukan dalam berbagai media yang pH nya sesuai dengan pH cairan di saluran cerna.

Dari hasil pengukuran *emulsification time* diketahui bahwa sediaan SNEDDS formula 2 lebih mudah membentuk emulsi dalam media dengan pH yang sesuai dengan cairan lambung (AGF) sedangkan sediaan SNEDDS formula 3 lebih mudah membentuk emulsi dalam median dengan pH yang sesuai dengan cairan usus (AIF) dan akuades (Tabel VI).

Tabel VI. Hasil Perhitungan *Emulsification Time*

Formula	Akuades (detik)	AGF (detik)	AIF (detik)
2	19,62 ± 0,441	19,87 ± 0,525	13,67 ± 0,682
3	10,45 ± 0,361	24,59 ± 1,463	12,31 ± 0,523

Keterangan : AGF = *Artificial Gastric Fluid*, AIF = *Artificial Intestinal Fluid*

Menurut penelitian yang dilakukan Meirista (2014) syarat *emulsification time* untuk sediaan SNEDDS yaitu kurang dari 5 menit. Dari perhitungan *emulsification time* yang telah dilakukan (lampiran 3), diketahui bahwa sediaan SNEDDS formula 2 dan formula 3 memiliki *emulsification time* kurang dari 5 menit. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua formula tersebut sudah memenuhi syarat sebagai sediaan SNEDDS. Formula yang dipilih sebagai formula yang paling optimal yaitu formula 2 dengan perbandingan Tween 80 : PEG 400 : VCO = 2,4 : 1,6 : 1, karena formula 2 dan formula 3 memiliki *emulsification time* kurang dari 5 menit namun nilai transmitansi dari formula 2 lebih tinggi daripada nilai transmitansi dari formula 3.

5. Karakterisasi tetesan nanoemulsi

a) Ukuran dan distribusi tetesan nanoemulsi

Karakterisasi ukuran tetesan dilakukan untuk mengetahui ukuran tetesan nanoemulsi. Syarat ukuran tetesan nanoemulsi sediaan SNEDDS yaitu antara 50 – 500 nm (Shakeeldkk., 2008). Sedangkan pengamatan distribusi ukuran tetesan digunakan sebagai parameter keseragaman dan reliabilitas metode pembuatan nanoemulsi.

Tabel VII. Ukuran dan Nilai *Polydispersity Index* Tetesan Nanoemulsi

Formula	Ukuran tetesan (nm)	<i>Polydispersity index</i> (PI) tetesan
2	141,4	0,254

Berdasarkan hasil yang tersaji pada tabel VII menunjukkan bahwa ukuran tetesan nanoemulsi telah berada dalam rentang 50 - 500 nm. Tetesan nanoemulsi terdistribusi pada rentang 118,74-193,48 nm (Lampiran 5). Perolehan ukuran tetesan nanoemulsi telah mencapai hasil yang diharapkan. Hal ini sesuai dengan hasil transmitansi sebelumnya yang memberikan gambaran awal perolehan ukuran tetesan nanoemulsi.

Sedangkan untuk nilai *Polydispersity Index* (PI) tetesan nanoemulsi diketahui kurang dari 1 yaitu 0,254. Distribusi ukuran atau *polydispersity index* merupakan nilai standar deviasi dari rata-rata ukuran partikel yang digunakan sebagai parameter keseragaman dan reliabilitas metode pembuatan nano emulsi. Nilai PI semakin di bawah 1 mengartikan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk. Nilai *polydispersity index* (PI) kurang dari satu (0,254) berfungsi sebagai indikator distribusi ukuran yang homogen. Hal ini menunjukkan bahwa metode pembuatan SNEDDS yang digunakan untuk preparasi nanoemulsi memiliki reliabilitas yang baik.

b) Potensial zeta tetesan nanoemulsi

Tujuan dari diamatinya potensial zeta dari tetesan nanoemulsi yaitu untuk mengetahui kestabilan sediaan tersebut. Hasil pengamatan potensial zeta dapat dilihat pada tabel VIII.

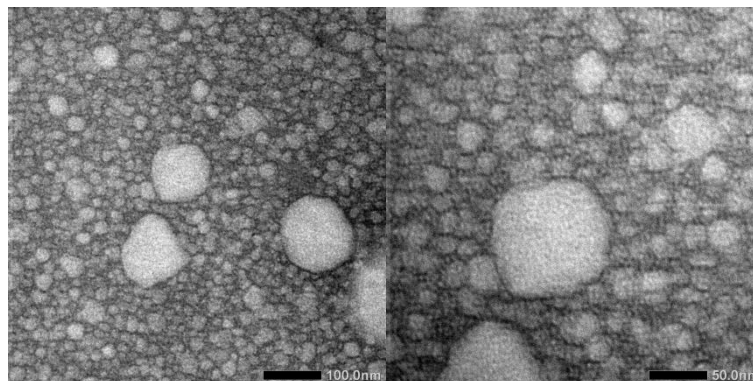
Tabel VIII. Potensial Zeta Tetesan Nanoemulsi

Formula	Potensial zeta tetesan nanoemulsi (mV)
2	-0,2 mV

Hasil analisis potensial zeta diatas menunjukkan bahwa SNEDDS formula 2 memiliki potensial zeta yang tidak melebihi +30 mV dan tidak kurang dari -30 mV (lampiran 6). Nilai potensial zeta tersebut mengindikasikan daya tarik menarik muatan antar partikel dispersi melebihi daya tolak menolaknya sehingga memungkinkan terjadinya flokulasi. Sediaan dibuat dalam bentuk SNEDDS dan hanya akan teremulsi ketika sediaan sudah dikonsumsi dan berinteraksi dengan cairan pencernaan, sehingga pembuatan sediaan dalam bentuk SNEDDS dirasa sudah tepat karena sediaan lebih stabil dibandingkan dalam bentuk nanoemulsi.

c) Uji visualisasi morfologi nanoemulsi

Dari pengamatan visual morfologi nanoemulsi sediaan SNEDDS formula 2 menggunakan *Transmission Electron Microscope* (TEM) diperoleh hasil seperti berikut :



Gambar 7. Hasil Pengamatan dengan *Transmission Electron Microscope* (TEM)

Hasil pengamatan tersebut menunjukkan partikel yang berbentuk sferis, meskipun masih ada sebagian kecil partikel yang bentuknya kurang sferis. Morfologi partikel penting karena bentuk partikel yang kurang sferis akan mempermudah kontak antar partikel yang akan berujung pada agregasi (Couvreur et al., 2002).

Formula 2 dengan perbandingan Tween 80 : PEG 400 : VCO = 2,4 : 1,6 : 1 dipilih sebagai formula yang optimal karena campurannya menghasilkan fase yang homogen dengan nilai transmitansi sebesar $83,8633 \pm 0,021$ dan memiliki *emulsification time* yang memenuhi syarat sebagai sediaan SNEDDS, yaitu kurang dari 5 menit. Syarat ukuran tetesan nanoemulsi sediaan SNEDDS yaitu antara 50 – 500 nm (Shakeel dkk., 2008). Berdasarkan pengamatan menggunakan *particle size analyzer* sediaan SNEDDS formula 2 memiliki ukuran tetesan sebesar 141,4 nm dengan nilai *Polydispersity Index* (PI) 0,254. Nilai PI kurang dari 1 mengindikasikan distribusi ukuran yang homogen. Nilai potensial zeta tetesan nanoemulsi dari sediaan SNEDDS formula 2 yaitu sebesar -0,2 mV yang mengindikasikan daya tarik menarik muatan antar partikel terdispersi melebihi daya tolak menolaknya sehingga memungkinkan terjadinya flokulasi. pembuatan

sediaan dalam bentuk SNEDDS dirasa sudah tepat karena lebih stabil dibandingkan dalam bentuk nanoemulsi. Pengamatan morfologi partikel menunjukkan partikel yang berbentuk sferis, meskipun masih ada sebagian kecil partikel yang bentuknya kurang sferis. Bentuk partikel yang kurang sferis dapat mempermudah kontak antar partikel yang akan berujung pada agregasi (Couvreur et al., 2002).

Dari seluruh pengamatan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa sediaan SNEDDS formula 2 memenuhi beberapa kriteria sebagai sediaan nanoemulsi. Sediaan ini diharapkan dapat menjadi alternatif pengobatan herbal dengan bioavailabilitas yang tinggi. Sediaan SNEDDS ekstrak kloroform ini dapat diaplikasikan dalam bentuk dosis satuan seperti kapsul hidroksipropilmetilselulosa atau gelatin lunak maupun keras (Date, dkk., 2010).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Optimasi komposisi surfaktan dan kosurfaktan dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight)Walp.) mampu menghasilkan fase yang homogen.

2. Optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan, dan minyak (*Virgin Coconut Oil*) dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight)Walp.) mampu menghasilkan fase yang homogen.
3. Optimasi komposisi surfaktan, kosurfaktan, dan minyak (*Virgin Coconut Oil*) dari SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight)Walp.) mampu menghasilkan formula sediaan yang optimal dengan perbandingan Tween 80 : PEG 400 : VCO = 2,4 : 1,6 : 1 yang memenuhi beberapa kriteria sebagai sediaan nanoemulsi antara lain *emulsification time* kurang dari 5 menit, karakteristik nanoemulsi dengan ukuran tetesan 50-500 nm, nilai *polydispersity index* kurang dari 1, meskipun sediaan tersebut kurang stabil dalam bentuk nanoemulsi ditandai dengan nilai potensial zeta tidak melebihi +30 mV dan tidak kurang dari -30 mV.

B. Saran

1. Perlu dilakukan uji stabilitas nanoemulsi dalam saluran cerna yang dapat dilakukan dengan pengujian stabilitas sediaan SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight)Walp.) dengan minyak pembawa *Virgin Coconut Oil* dalam media akuades, AIF dan AGF.
2. Perlu dilakukan uji stabilitas fisika dan kimia jangka panjang terhadap SNEDDS ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight)Walp.) dengan minyak pembawa *Virgin Coconut Oil*.

3. Perlu dilakukan penelitian terkait solidifikasi SNEDDS ekstrak kloroform daun salam, yaitu formulasi SNEDDS ekstrak kloroform daun salam dalam bentuk sediaan padat dengan tujuan untuk meningkatkan stabilitas sediaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1986, *Sediaan Galenik 5*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F.J., Iqbal, Z., Khar, R.K., Aqil, M., dkk., 2009, Nanoemulsion Components Screening and Selection: a Technical Note, *AAPS PharmSciTech*, **10**: 69–76.
- Bansal, A., Munjal, B., dan Patel, S., 2010. 'Self-Nano-Emulsifying Curcuminoids Composition with Enhanced Bioavailability'. WO/2010/010431.

- Bnouham M., Ziyat A., Mekhfi H., Tahri A., dan Legssyer A., 2006, Medicinal Plants with Potential Antidiabetic Activity-A Review of Ten Years of Herbal Medicine Research (1990-2000), *Int J Diabetes & Metabolism*, **14**:1-25.
- Costa, J., Lucas, E., Queiros, Y., dan Mansur, C., 2012, Evaluation of Nanoemulsions in the cleaning of polymeric resins, *Colloids Surf.A Physicochem.Eng. Asp.*, **415**:(2012), 112-118
- Couvreur, P., Barrat, G., Fattal, E., Legrand, P., dan Vauthier, C., 2002, Nanocapsule Technology: a Review, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys*, **19**:99-134
- Dalimartha, S., 2000, *Atlas tumbuhan obat Indonesia Jilid 2*, Niaga Swadaya, Jakarta.
- Darmoyuwono, W, 2006, *Gaya Hidup Sehat dengan Virgin Coconut Oil*, PT. Indeks Kelompok Gramedia, Jakarta.
- Darwis, D., 2000, Teknik Dasar Laboratorium Dalam Penelitian Senyawa Bahan Alam Hayati, *Workshop Pengembangan Sumber Daya Manusia Dalam Bidang Kimia Organik Bahan Alam Hayati*, FMIPA Universitas Andalas, Padang.
- Date, A.A., Desai, N., Dixit, R., dan Nagarsenker, M., 2010, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems: Formulation Insights, Applications and Advances, *Nanomedicine*, **5**: 1595–1616.
- Dixit, R. P., dan Nagarsenker, M. S., 2008, Formulation and in Vivo Evaluation of Self-Nanoemulsifying Granules for Oral Delivery of a Combination of Ezetimibe and Simvastatin, *Drug Dev. Ind. Pharm*, **34**: 1285-1296.
- Debnath, S., Satyanarayana, dan Kumar, G.V., 2011, Nanoemulsion-A Method to Improve The Solubility of Lipophilic Drugs, *Int. J. Adv. Pharm. Sci.*, **2**: 72–83.
- Diba, R.F., Yasni, S., dan Yuliani, S., 2014, Nanoemulsifikasi Spontan Ekstrak Jinten Hitam dan Karakteristik Produk Enkapsulasinya, *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, **25** (2) : 134 – 139.
- Enig, G.M., 2004., *Health and Nutritional Benefits from Coconut Oil and Its Advantages Over Competing Oils*, Enig Associates Inc, Maryland USA.
- Fudholi, A., 2013, *Disolusi dan Pelepasan Obat In-vitro*, 115, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.

- Gupita, C.N., dan A. Rahayuni, 2012, Pengaruh Berbagai pH Sari Buah dan Suhu Pasteurisasi terhadap Aktivitas Antioksidan dan Tingkat Penerimaan Sari Kulit Buah Manggis, *Journal of Nutrition College*, **1**: 67-79.
- Gupta, P.K., Pandit, J.K., Kumar, A., Swaroop, P., dan Gupta, S., 2010, Pharmaceutical Nanotechnology Novel Nanoemulsion–High Energy Emulsification Preparation, Evaluation and Application. *T. Ph. Res.*, **3**: 117–138.
- Gursoy, R.N., dan Benita, S., 2004, Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) for Improved Oral Delivery of Lipophilic Drugs, *Biomed and Pharmacother*, **58**: 173-182.
- Haritha, Basha, S.P., Rao P, K., dan Vedantham, C., 2003, A Brief Introduction to Methods of Preparation, Applications and Characterization of Nanoemulsion on Drug Delivery Systems, *Ind J Res Pham Biotech*, **1**: 25–28.
- Ismiyati, 2013, Aktivitas Antihipertensi Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.)Walp) pada Tikus Wistar Profil Kromatografi Lapis Tipis serta Penetapan Kandungan Fenolik Total dan Flavonoid Totalnya, *Tesis*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Limawan, P.H., 1998, Pemberian Infus Daun *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. Secara Oral terhadap Kadar Glukosa Darah Kelinci dengan Cara Uji Toleransi Gula, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- 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 Aspects. *Asian J. Pharm. Res.*, **3**: 21–27.
- Markham, K.R., 1988, *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*, diterjemahkan oleh Kosasi P., ITB Press, Bandung.
- Martien, R., Loretz, B., dan Schnürch, A.B., 2006, Oral Gene Delivery: Design of Polymeric Carrier Systems Shielding Toward Intestinal Enzymatic Attack. *Biopolymers*, **83**: 327–336.
- Meirista, Indri., 2014, Formulasi Dan Uji Aktivitas Nano-Herbal Anti-Hiperkolesterol Dari Kombinasi Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dan Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) Menggunakan Myritol318 sebagai Fase Minyak, *Tesis*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Mohanraj, V.J., dan Chen, Y., 2006, Nanoparticles - A review, *Trop J Pharm Res*, **5**: 561–573.

- Norulaini, N.A.N., Setiano, W.B., Zaidul, I.S.M., Nawi, A.H., Azizi, C.Y.M. dan Omar, A.K.M., 2009, Effect of Supercritical Carbon Dioxide Extraction Parameter on VCO Yield and MCR Content, *Food Chem.*, **116**: 193-197.
- Patel, M. J., Patel, N. M., Patel, R. B., dan Patel, R. P., 2010, Formulation and Evaluation of Self-Microemulsifying Drug Delivery System of Lovastatin, *Asian. J. Pharm. Sci.*, **5**: 266-267
- Patel, J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., dan Sheth, N., 2011^a, Design and Development of A Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Telmisartan for Oral Drug Delivery, *Int J Pharm Investig*, **1**: 112–118.
- Patel, J., Patel, A., Raval, M., dan Sheth, N., 2011^b, Formulation and Development of A Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Irbesartan. *J Adv Pharm Technol Res*, **2**: 9–16.
- Pinto Reis, C., Neufeld, R. J., Ribeiro, A. N. J., dan Veiga, F, 2006, Nanoencapsulation I, *Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **2**: 8-21.
- Rao, S.V.R., dan Shao, J., 2008, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Oral Delivery of Protein Drugs: Formulation Development, *Int. J. Pharm.*, **362**: 2-9.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition*, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Sadurní, N., Solans, C., Azemar, N. dan García-Celma, M.J., 2005, Studies on The Formation of O/W Nano-Emulsions, by Low-Energy Emulsification Methods, Suitable for Pharmaceutical Applications, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **26(5)**:438–445.
- Shafiq-un-Nabi, S., Shakeel, F., Talegaonkar, S., Ali, J., Baboota, S., Ahuja, A., dkk., 2007, Formulation Development and Optimization Using 65 Nanoemulsion Technique: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*, **8**: E12–E17.
- Shakeel F., Baboota S., Ahuja A., Ali J., Faisal M.S., dan Shafiq S., 2008, Stability Evaluation of Celecoxib Nanoemulsion Containing Tween 80, *Thai Journal Pharm. Sci.*, **32**: 4-9.
- Sigma, 2014, *Tween 20 Product Information*, <http://www.sigmaaldrich.com/life-science.html>
25 Februari 2016
- Sinaga, A.F., Bodhi, W., dan Lolo, W.A., 2014, Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzigium polyanthum* (Wight.) Walp) terhadap Penurunan Kadar

Asam Urat Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus novergicus* L.) yang Diinduksi Potasium Oksonat, *Pharmacon*, **3**: 141-145

Tanko Y., Yaro A.H., Isa A.I., Yerima M., Saleh M.I.A., dan Mohammed A., 2007, Toxicological and Hypoglycemic Studies on The Leaves of *Cissampelos mucronata* (Menispermaceae) on Blood Glucose Levels of Streptozocin-Induced Diabetic Wistar Rats, *J. Med. Plant Res.* **1**: 113-116.

Taufiqurrohman, 2015, Indonesian Bay Leaves as Antidiabetic for Type 2 Diabetes Mellitus, *J Majority*, **4**: 101-108.

Van Steenis, C.G.G.J., 2003, *Flora*, PT Pradya Paramita, Jakarta.

Wakerly, M.G., Pouton, C.W., Meakin, B.J., dan Morton, F.S., 1986, Selfemulsification of Vegetable Oil-non-ionic Surfactant Mixtures, *ACS Symp Series*, **311**: 242-255.

Wijayakusuma H., 1995, *Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia Jilid II*, Pustaka Kartini, Jakarta.

Winarto W.P., Tim Karyasari, 2004. *Memfaatkan Bumbu Dapur untuk Mengatasi Aneka Penyakit*, Agromedia Pustaka, Jakarta.

