

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI *SELF*
NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)
EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.)**

SKRIPSI



Oleh :

WELDA OCTAVIANNI

12613249

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2016**

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI *SELF*
NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)
EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.)**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh :

WELDA OCTAVIANNI

12613249

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2016**

SKRIPSI

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI SELF
NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)
EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya L.*)**

Yang diajukan Oleh:

WELDA OCTAVIANNI

12613249

Telah disetujui Oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Bambang Hernawan Nugroho, M.Sc., Apt

Arde Toga Nugraha, S.Farm., M.Sc., Apt

SKRIPSI

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI *SELF*
NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)
EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.)**

Oleh:

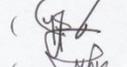
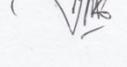
WELDA OCTAVIANNI

12613249

Telah lolos uji etik penelitian dan dipertahankan dihadapan panitia penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

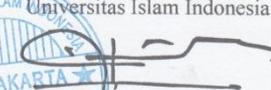
Tanggal : 13 Oktober 2016

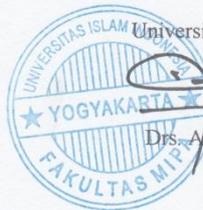
Ketua penguji : Bambang Hernawan Nugroho, M.Sc., Apt ()
Anggota penguji : 1. Arde Toga Nugraha, S.Farm., M.Sc., Apt ()
2. Yandi Syukri, M.Si., Apt ()
3. Oktavia Indrati, M.Sc., Apt ()

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia


Drs. Allwar, M.Sc., Ph.D



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 13 Oktober 2016

Penulis,



Welda Octavianni



KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirobbilalamin, segala puji bagi Allah SWT berkat rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“OPTIMASI DAN KARAKTERISASI SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) ”** Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat bagi mahasiswa untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini, banyak pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh sebab itu, dengan segala kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar besarnya kepada :

1. Bapak Drs. Allwar, M., Sc., Ph.D selaku dekan Fakultas Mipa Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga penelitian ini dapat berjalan.
2. Bapak Bambang Hernawan Nugroho, M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Arde Toga Nugraha, S.Farm., M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing pendamping, yang telah bersedia memberikan waktunya untuk membimbing, mendukung, memberikan masukan dan memberikan kemudahan kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
3. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt dan ibu Oktavia Indrati, M.Sc., Apt selaku dosen penguji yang telah bersedia memberikan waktunya untuk menguji dan memberikan arahan pada penulis demi terciptanya naskah skripsi yang baik

4. Kepada Bapak/ibu Laboran di Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang telah banyak memberikan bantuan dan masukan selama proses pelaksanaan penelitian.
5. Kepada sahabat terbaik saya Diki Pauji Ramadon yang selalu memberikan dukungan, semangat, serta do'a dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Annur Riska Eka Putri AZ, Evi Purnamasari, Dewi Nur Eka Sari, Atri Ratna sari, Nur khasanah, Ika Octavia W, teman-teman farmasi D 2012 dan teman-teman injectio 2012 terimakasih atas do'a, semangat dan bantuannya dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Kepada semua pihak yang turut membantu dan tidak dapat disebutkan satu per satu, penulis ucapkan sebanyak banyaknya terimakasih.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak yang harus diperbaiki. Oleh karena itu kritikan dan saran dari pembaca akan sangat membantu sebagai bahan perbaikan. Akhir kata, penulis ucapkan terimakasih banyak atas kesediaanya meluangkan waktu untuk membaca skripsi yang penulis susun. Semoga memberi manfaat kepada pembaca.

Wassalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Yogyakarta, 13 Oktober 2016

Penulis,

Welda Octavianni

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
وَوَصَّيْنَا الْإِنْسَانَ بِوَالِدَيْهِ حَمَلَتْهُ أُمُّهُ وَهْنًا عَلَى وَهْنٍ وَفِصَالَهُ
فِي عَامَيْنِ أَنْ اشْكُرْ لِي وَلِوَالِدَيْكَ إِلَى الْمَصِيرِ ﴿١٤﴾

Artinya : “Bersyukurlah kepada Ku dan kepada kedua orang tuamu,
karena hanya kepada Ku lah kembalimu.” (Qs. Luqman: 14).

Saya persembahkan hadiah kecil ini untuk :

Allah SWT atas segala syukurku

Ayah Elliardi AB dan Ibu Dismawani

Sebagai rasa cinta, sayang, hormat dan baktiku

Adikku-adik ku tercinta (Gita Angelina, Annanda Aulia
Erica, Afdelia Valina Permata (Alm), R.Umurizazzam PP,
Ulwan Muhazdzib Khafadi)

Keluarga besarku

Sahabat-sahabat ku dan Almamaterku

“Alhamdulillah ‘Ala Kulli Haal”
“Segala Puji Bagi Allah Atas Segala Sesuatu”

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR PERSAMAAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
INTISARI.....	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	2
1.4. Manfaat Penelitian.....	2
BAB II STUDI PUSTAKA	4
2.1. Tinjauan Pustaka	4
2.1.1. Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.).....	5
2.1.2. Flavonoid.....	5
2.1.3. Metode ekstraksi.....	6
2.1.4. <i>Self Nano Emulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS).....	7
2.1.5. Minyak.....	8
2.1.6. Surfaktan.....	9
2.1.7. Ko-Surfaktan	10
2.2. Landasan Teori.....	11
2.3. Hipotesis.....	12

BAB III METODE PENELITIAN	13
3.1. Bahan dan Alat	13
3.1.1. Bahan	13
3.1.2. Alat	13
3.2. Cara Penelitian	13
3.2.1. Tempat penelitian	13
3.2.2. Waktu penelitian.....	13
3.2.3. Skema penelitian.....	14
3.2.4. Preparasi ekstrak etanol daun pepaya.....	14
3.2.4.1 Determinasi sampel.....	14
3.2.4.2 Pembuatan simplisia daun pepaya	14
3.2.4.3 Ekstraksi daun pepaya.....	14
3.2.5. Spesifikasi ekstrak etanol daun pepaya	15
3.2.5.1. Uji organoleptis.....	15
3.2.5.2. Uji kadar air.....	15
3.2.5.3. Pembuatan kurva baku kuersetin	15
3.2.5.4. Penetapan kadar total flavonoid.....	15
3.2.6. Optimasi formula SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya.....	15
3.2.6.1. Skrining bahan SNEDDS	17
3.2.6.2. Pembuatan diagram fase (<i>pseudoternarydiagram</i>)	17
3.2.6.3. Optimasi formula menggunakan <i>D-Optimal</i>	18
3.2.7. Formulasi SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya	19
3.2.8. Karakterisasi formula SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya	19
3.2.8.1. Transmitan.....	19
3.2.8.2. Analisis ukuran partikel, zeta potensial, dan PDI	19
3.2.9. Penetapan kadar total flavonoid SNEDDS	20
3.2.10. Analisis hasil.....	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	21
4.1. Preparasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya.....	21

4.1.1. Determinasi sampel	21
4.1.2. Ekstraksi	21
4.1.2. Spesifikasi ekstrak etanon daun pepaya	22
4.1.2.1. Uji organoleptis.....	22
4.1.2.2. Uji kadar air.....	23
4.1.2.3. Uji kadar total flavonoid	23
4.2. Optimasi Formula SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Pepaya	25
4.2.1. Skrining bahan SNEDDS	25
4.2.2. Pembuatan diagram fase (<i>pseudoternarydiagram</i>).....	26
4.2.3. Optimasi formula menggunakan <i>D-Optimal</i>	27
4.2.4. Analisis hasil respon.....	30
4.2.4.1. Transmitan.....	30
4.2.4.2. Ukuran partikel.....	31
4.2.4.3. Zeta potensial	32
4.2.4.4. <i>Polydispersity Index (PDI)</i>	32
4.2.5. Penentuan formula optimal.....	33
4.2.6. Pengukuran respon yang signifikan.....	34
4.2.7. Karakterisasi formula SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya	35
4.2.7.1. Transmitan.....	35
4.2.7.2. Ukuran partikel.....	36
4.2.7.3. Zeta potensial	37
4.2.7.4. <i>Polydispertive Index (PDI)</i>	38
4.2.7.5. Uji kadar flavonoid total SNEDDS.....	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	40
5.1. Kesimpulan	40
5.2. Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN.....	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.).....	5
Gambar 2.2	Struktur flavonoid.....	5
Gambar 2.3	Struktur isopropil miristat.....	8
Gambar 2.4	Struktur tween 20.....	9
Gambar 2.5	Struktur propilen glikol	10
Gambar 3.1	Skema penelitian.....	16
Gambar 4.1	Gambar ekstrak etanol daun pepaya.....	22
Gambar 4.2	Kurva baku kuersetin.....	24
Gambar 4.3	Diagram fase IPM : tween 20 : PG.....	27
Gambar 4.4	Grafik 2D respon % transmittan	30
Gambar 4.5	Grafik 2D respon ukuran partikel.....	31



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Perbandingan konsentrasi minyak : smix	17
Tabel 4.1	Hasil uji organoleptis.....	23
Tabel 4.2	Hasil uji kadar air	23
Tabel 4.3	Nilai absorbansi larutan standar kuersetin.....	24
Tabel 4.4	Hasil kelarutan obat	25
Tabel 4.5	Batas minimal dan maksimal komponen yang diperoleh dari diagram fase	26
Tabel 4.6	Hasil <i>run</i> formula dan pengukuran respon	28
Tabel 4.7	Hasil uji statistik ANOVA masing – masing respon	29
Tabel 4.8	Nilai <i>range, goal</i> , batas minimal dan maksimal komponen dan respon signifikan SNEDDS	33
Tabel 4.9	Rekomendasi formula optimal SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya yang prediksi <i>Design Expert</i>	34
Tabel 4.10	Hasil pengukuran % transmittan dan ukuran partikel.....	34
Tabel 4.11	Perbandingan prediski <i>Design Expert</i> dan percobaan	35
Tabel 4.12	Hasil pengukuran zeta potensial	37
Tabel 4.13	Hasil pengukuran <i>Polydispersity Index</i> (PDI)	38
Tabel 3.14	Kadar awal dan akhir uji total flavonoid	38

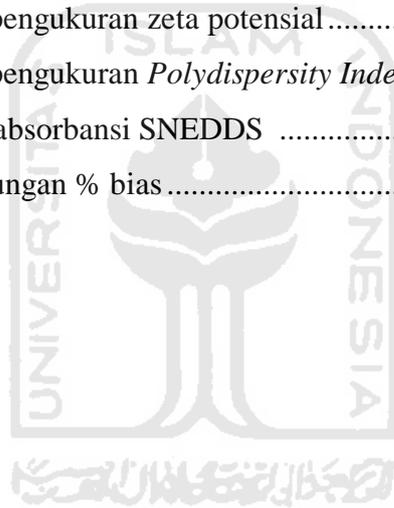
DAFTAR PERSAMAAN

Persamaan 4.1	Persamaan <i>Coefficient</i> % transmitan.....	31
Persamaan 4.2	Persamaan <i>Coefficient</i> ukuran partikel	32



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Hasil determinasi sampel.....	44
Lampiran 2	Hasil uji kadar air	45
Lampiran 3	Perhitungan kurva baku kuersetin	46
Lampiran 5	Tabel absorbansi Sampel ekstrak etanol daun pepaya....	47
Lampiran 4	Tabel hasil diagram fase (<i>pseudoternarydiagram</i>).....	48
Lampiran 6	Gambar SNEDD ekstrak etanol daun pepaya.....	49
Lampiran 7	Hasil pengukuran % transmittan.....	50
Lampiran 8	Hasil pengukuran ukuran partikel.....	51
Lampiran 9	Hasil pengukuran zeta potensial	52
Lampiran 10	Hasil pengukuran <i>Polydispersity Index</i> (PDI)	53
Lampiran 11	Tabel absorbansi SNEDDS	54
Lampiran 12	Perhitungan % bias	56



**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI *SELF*
NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)
EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya L.*)**

**Welda Octavianni
Prodi Farmasi**

INTISARI

Daun pepaya (*Carica papaya L.*) merupakan salah satu tanaman obat yang memiliki efek antiinflamasi karena mengandung flavonoid. Tujuan dari penelitian ini adalah membuat formulasi (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya menggunakan isopropil miristat (IPM) sebagai fase minyak, tween 20 sebagai surfaktan dan propilen glikol (PG) sebagai ko-surfaktan sebagai alternatif terapi pada pengobatan antiinflamasi. Optimasi SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya dilakukan menggunakan *Design Expert*, kemudian formula optimal yang diperoleh dilakukan pengukuran karakteristik % transmittan, ukuran partikel, zeta potensial, *Polydispersity Index* (PDI) dan kadar total flavonoid. Optimasi SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya menggunakan *Design Expert* menghasilkan dua formulasi optimum yaitu F1 dan F2. Hasil yang diperoleh dari perbandingan isopropil miristat : tween 20 : propilen glikol pada F1 adalah 10% : 63,02% : 26,97% dan F2 adalah 10% : 60% : 30%. Hasil karakteristik SNEDDS pada F1 diperoleh % transmittan $97,613 \pm 0,050$, ukuran partikel $76,100 \pm 1,779$ nm, zeta potensial $-27,722 \pm 1,503$ mV, PDI $0,263 \pm 0,140$ dan kadar total flavonoid $166,777$ mg QE/ gram sedangkan pada F2 diperoleh hasil % transmittan $94,151 \pm 1,869$ % ukuran partikel $80,333 \pm 2,521$ nm, zeta potensial $-33,367 \pm 0,907$ mV, PDI $0,295 \pm 0,128$ dan kadar total flavonoid $108,520$ mg QE/ gram. Hasil formula optimum yang diperoleh bahwa sediaan SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya memenuhi karakteristik SNEDDS yang baik.

Kata kunci : Optimasi, *Carica papaya L.*, SNEDDS

**OPTIMIZATION AND CHARACTERIZATION OF EXTRACT
ETHANOL PAPAYA LEAF (*Carica papaya* L.) SELF
NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)**

**Welda Octavianni
Departement of Pharmacy**

ABSTRACT

Carica papaya (*Carica papaya* L.) is one of the herbs that have anti-inflammatory effect because it contains flavonoids. The purpose of this research is to create formulations (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) SNEDDS of ethanol extract papaya leaf using isopropyl myristate (IPM) as an oil phase, tween 20 as surfactant and propylene glycol (PG) as a co-surfactant as an alternative therapy in the treatment of inflammatory. Optimization SNEDDS of ethanol extract papaya leaf is done using *Design Expert*, the optimal formula was characterized to % transmittance, particle size, zeta potential, *Polydispersity Index* (PDI) and total of flavonoids. Optimization SNEDDS of ethanol extract papaya leaf using *Design Expert* two produced optimum formulations that F1 and F2. Results obtained from the comparison of isopropyl myristate: tween 20: propylene glycol in F1 is 10%: 63.02%: 26.97% in F2 is 10%: 60%: 30%. Results SNEDDS characteristics in F1 % transmittance 97.613 ± 0.050 %, particle size 76.100 ± 1.779 nm, zeta potential -27.722 ± 1.503 mV, PDI 0.263 ± 0.140 and total flavonoid 166.777 mg QE / gram whereas F2 result transmittance 94.151 ± 1.869 %, particle size 80.333 ± 2.521 nm, zeta potential -33.367 ± 0.907 mV, PDI 0.295 ± 0.128 and total flavonoid 108.520 mg QE / gram. It can be concluded of SNEDDS carica papaya leaf can form a good character and optimal nanoemulsion.

Key Words : Optimization, *Carica Papaya* L, SNEDDS

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Indonesia merupakan negara yang kaya akan sumber tanaman obat yang secara turun temurun telah digunakan sebagai ramuan obat tradisional⁽¹⁾. Daun pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu tanaman obat yang sering dijumpai di Indonesia. Daun pepaya diduga memiliki efek antiinflamasi karena mengandung flavonoid. Beberapa penelitian juga menjelaskan bahwa kandungan flavonoid daun pepaya dapat menyebabkan pengurangan rasa nyeri, dilihat dari berkurangnya geliat pada tikus⁽²⁾. Daun pepaya sebagai obat biasanya digunakan melalui rute pemberian secara oral. Kekurangan dari pemberian oral adalah mengalami metabolisme lintas pertama⁽³⁾.

Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) merupakan bentuk anhidrat dari nanoemulsi yang terdiri dari campuran minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. SNEDDS dalam fase air dengan pengadukan yang ringan secara spontan akan membentuk nanoemulsi (ukuran tetes < 200). Pembentukan nanoemulsi memiliki kemampuan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat oral yang memiliki kelarutan rendah. Ukuran tetes kecil akan menyebabkan luas permukaan semakin besar sehingga penyerapan obat akan semakin cepat⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾. Keuntungan lain dari SNEDDS adalah dapat mengurangi efek metabolisme lintas pertama melalui penyerapan obat pada sistem limfatik⁽⁴⁾.

Penelitian SNEDDS menggunakan bahan alam sudah banyak dilakukan, salah satunya adalah menggunakan ekstrak etanolik akar purwoceng gunung sebagai alternatif terapi untuk pengobatan disfungsi seksual. Hasil formulasi SNEDDS ekstrak etanolik akar purwoceng gunung mampu membentuk nanoemulsi yang homogen dengan *emulsification time* dalam (*Artificial Gastric Fluid*) AGF < 5 menit⁽⁶⁾. Selain menggunakan ekstrak etanolik akar purwoceng gunung, penelitian SNEDDS dari bahan alam yang pernah dilakukan adalah menggunakan meniran (*Phyllanthus niruri* L.) untuk meningkatkan daya tahan

tubuh dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) yang digunakan untuk terapi kardiovaskuler sebagai antikolesterol telah berhasil membentuk nanoemulsi yang homogen dan jernih ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾. Tetapi belum pernah dilakukan penelitian formulasi SNEDDS menggunakan ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai zat aktif untuk pengobatan antiinflamasi.

Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan memanfaatkan sistem penghantaran obat baru berupa SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya sebagai alternatif terapi untuk pengobatan antiinflamasi. Formulasi SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya yang terdiri dari isopropil miristat sebagai fase minyak, tween 20 sebagai surfaktan dan propilen glikol sebagai ko-surfaktan akan diamati % transmitan, ukuran partikel, zeta potensial dan *Polydispersity Index* (PDI) untuk mengetahui karakteristik SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana optimasi dan karakterisasi sediaan SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan komposisi isopropil miristat sebagai fase minyak, tween 20 sebagai surfaktan dan propilen glikol sebagai ko-surfaktan yang optimal menggunakan *Design Expert* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengkaji optimasi sediaan SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan komposisi isopropil miristat sebagai fase minyak, tween 20 sebagai surfaktan dan propilen glikol sebagai ko-surfaktan menggunakan *Design Expert* ?

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai formulasi SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan menggunakan isopropil miristat sebagai fase minyak, tween 20 sebagai surfaktan dan propilen glikol sebagai ko-surfaktan sehingga dapat menjadi alternatif terapi pada

pengobatan antiinflamasi serta dapat menjadi acuan dalam pengembangan penelitian selanjutnya.



BAB II STUDI PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Pepaya (*Carica Papaya L.*)

Buah pepaya (*Carica papaya L.*) termasuk dalam klasifikasi kingdom plantae (tumbuh-tumbuhan), divisi spermathophyta (tanaman berbiji), kelas Dicotyledonae (biji berkeping dua), ordo *Cistales*, famili *Caricaceae*, genus *carica* merupakan tanaman yang banyak diteliti saat ini. Tanaman pepaya memiliki manfaat dalam pengobatan yang sangat beragam karena kandungan senyawa aktif yang kaya dalam tanaman pepaya⁽¹⁾⁽⁹⁾.

Pepaya berasal dari Amerika Tengah Tanaman buah menahun ini tumbuh pada tanah lembab yang subur dan tidak tergenang air, dapat ditemui di dataran rendah sampai ketinggian 1000 mdpl. Sesungguhnya tanaman pepaya merupakan semak yang berbentuk pohon, bergetah, tumbuh tegak, tinggi 2,5-10 m, batangnya bulat berongga, tangkai dibagian atas kadang dapat bercabang. Pada kulit batang terdapat tanda bekas tangkai daun yang terlepas. Daun berkumpul di ujung batang dan ujung percabangan, tangkainya bulat silindris, berongga, panjang 25-100 cm. Helaian daun memiliki diameter 25-75 cm, berbagi menjari ujung runcing, pangkal berbentuk jantung warna permukaan atas hijau tua, permukaan bawah warnanya hijau muda, tulang daun menonjol dipermukaan bawah. Cuping-cuping daun menyirip. Bunga jantan berkumpul dalam tandan, mahkota bermacam macam bentuk, warna, ataupun rasa daging buahnya. Bijinya banyak dan berwarna hitam. Tanaman ini dapat berbuah sepanjang tahun dimulai pada umur 6-7 bulan dan mulai berkurang setelah berumur 4 tahun⁽¹⁰⁾.

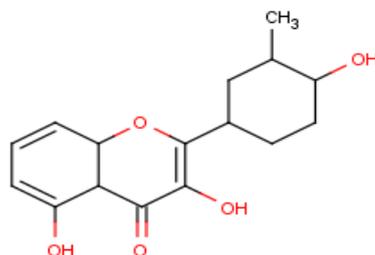
Hasil analisis fitokimia daun pepaya (*Carica papaya L.*) pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa daun pepaya positif mengandung alkaloid, triterpenoid, steroid, flavonoid, saponin dan tannin⁽¹¹⁾. Beberapa penelitian yang lain juga menegaskan bahwa daun pepaya mengandung fenol, triterpenoid, flavonoid dan alkaloid⁽¹²⁾. Kandungan Flavonoid dalam daun pepaya dapat memberikan aktifitas sebagai anti-inflamasi⁽²⁾.



Gambar 2.1 : Pepaya (*Carica papaya* L.)

2.1.2 Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam senyawa phenolik dengan struktur kimia $C_6-C_3-C_6$ ⁽¹³⁾.



Gambar 2.2 : Struktur flavonoid

Ditinjau dari hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) memberikan aktifitas sebagai analgetik

melalui kemampuannya menghambat dan mengurangi jumlah geliatan pada mencit. Hal ini disebabkan ekstrak etanol daun pepaya mengandung flavonoid yang diketahui mampu menghambat pembentukan radang penyebab nyeri. Flavonoid menghambat enzim siklooksigenase 1 (COX-1) yang berperan dalam biosintesa prostaglandin sebagai mediator pembentukan rasa nyeri, sehingga penghambatan COX-1 ini akan menyebabkan penghambatan timbulnya rasa nyeri⁽²⁾.

2.1.3 Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Simplisia yang diekstraksi mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak dapat larut seperti serat, karbohidrat, protein dan lain-lain. Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, alkaloid, flavonoid dan lain-lain. Struktur kimia yang berbeda-beda akan mempengaruhi kelarutan serta stabilitas senyawa-senyawa tersebut terhadap pemanasan, udara, cahaya, logam berat dan derajat keasaman. Dengan diketahuinya senyawa aktif yang dikandung simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat. Simplisia yang lunak seperti rimpang dan daun mudah diserap oleh pelarut, karena itu pada proses ekstraksi tidak perlu diserbuk sampai halus. Simplisia yang keras seperti biji, kulit kayu dan kulit akar susah diserap oleh pelarut, karena itu perlu diserbuk sampai halus. Di samping memperhatikan sifat fisik dan senyawa aktif dari simplisia harus juga diperhatikan senyawa-senyawa lain yang terdapat dalam simplisia seperti protein, karbohidrat, lemak dan gula karena senyawa ini akan mempengaruhi tingkat kejenuhan pelarut sehingga akan berpengaruh pula pada proses pelarutan senyawa aktif. Ekstraksi dapat dilakukan dengan berbagai cara yaitu: Maserasi, perkolasi, refluks, Soxhletasi, digesti, infudasi dan dekokta⁽¹⁴⁾.

Maserasi merupakan proses pengekstrakan simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian

konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan secara terus menerus. Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya⁽¹⁴⁾.

2.1.4 *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*

Nanoemulsi merupakan kelas baru dari emulsi yang dapat di definisikan sebagai emulsi dengan ukuran droplet sangat kecil, biasanya kisaran antara 20-200 nm. Penampilan fisik nanoemulsi terlihat jernih dan transparan karena memiliki ukuran yang kecil. Ukuran tetes yang kecil dapat memberikan stabilitas yang lebih baik sehingga tidak mudah membentuk agregasi antar partikel dalam jangka waktu yang lama. Penggunaan nanoemulsi dalam bentuk sediaan oral dapat meningkatkan efektivitas obat di tempat target serta meningkatkan bioavailabilitas obat⁽⁴⁾.

Self Nano Emulsifying Delivery System (SNEDDS) merupakan campuran yang terdiri dari minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang akan membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w) ketika ditambahkan ke dalam fase air dengan pengadukan yang lembut. Sistem ini, apabila bersentuhan dengan fase air di saluran pencernaan akan membentuk nanoemulsi minyak dalam air dengan bantuan motilitas pencernaan. Pembentukan nanoemulsi secara spontan di saluran pencernaan akan membuat obat lebih larut dalam minyak. Tetesan-tetesan yang kecil akan memperbesar luas permukaan untuk meningkatkan absorpsi dan pelepasan obat^{(15) (16)}. Karakteristik SNEDDS ditandai dengan penampilan fisik yang jernih serta memiliki ukuran 5-200 nm⁽¹⁷⁾. Formulasi SNEDDS dapat meningkatkan jumlah obat yang terlarut dan lebih praktis karena volumenya tidak besar dibandingkan dengan nanoemulsi biasa⁽¹⁸⁾.

Salah satu penelitian SNEDDS yang banyak dilakukan adalah menggunakan bahan alam misalnya SNEDDS dari ekstrak etanolik akar purwoceng gunung (*Artemisia lactiflora* Wall. ex DC.). Berdasarkan penelitian tersebut ekstrak etanolik akar purwoceng gunung berhasil membentuk nanoemulsi yang homogen dan memiliki karakteristik SNEDDS yang baik⁽⁶⁾. Selain itu penelitian lain yang dapat membuktikan bahwa SNEDDS dapat

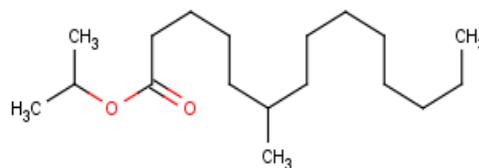
meningkatkan kelarutan dari bahan alam adalah menggunakan ekstrak etanolik buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L) yang menghasilkan SNEDDS dengan ukuran tetes 18,3 nm⁽⁷⁾.

2.1.5 Minyak

Fase minyak dalam formulasi SNEDDS memiliki peran penting karena minyak memiliki sifat fisikokimia (berat moleku, polaritas dan viskositas) secara signifikan mempengaruhi spontanitas nanoemulsifikasi, ukuran tetes nanoemulsi, kelarutan obat dan nasib biologis nanoemulsi dan obat. Minyak yang dipilih dalam formulasi SNEDDS adalah minyak yang dapat melarutkan obat secara maksimal serta mampu menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran tetesan kecil⁽¹⁹⁾.

Minyak yang digunakan dalam penelitian ini adalah isopropil miristat (C₁₇H₃₄O₂) dengan bobot mol 270,5. Pemerian dari isopropil miristat adalah tidak berwarna, cairan, praktis tidak berbau, dan viskositas rendah. Kelarutan dari isopropil miristat larut dalam aseton, kloroform, etanol 95%, etil asetat, lemak dan toluen. Praktis tidak larut dalam gliserin, glikol, dan air. Isopropil miristat merupakan *emollien* yang mudah diserap kulit. Hal ini digunakan sebagai komponen dasar pada sediaan semi padat dan sebagai pelarut dalam sediaan topikal⁽²⁰⁾.

Struktur isopropil miristat adalah sebagai berikut:



Gambar 2.3 : Struktur isopropil miristat

Berdasarkan penelitian sebelumnya yaitu merancang sistem baru nanoemulsi *Bovine Serum Albumin* (BSA) menggunakan isopropil miristat sebagai fase minyak berhasil menunjukkan karakteristik yang baik serta mampu meningkatkan stabilitas dari BSA⁽²¹⁾.

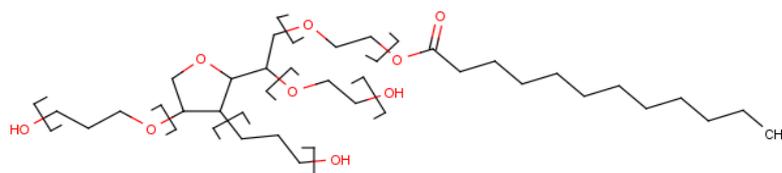
2.1.6 Surfaktan

Surfaktan adalah senyawa yang memiliki bobot molekul rendah sampai sedang pada umumnya mudah larut dalam minyak, tetapi hanya sedikit yang larut dalam air atau tidak larut dalam air⁽²²⁾. Pemilihan surfaktan merupakan hal yang penting dalam formulasi SNEDDS. Sifat-sifat surfaktan seperti HLB (dalam minyak), viskositas dan afinitas memiliki pengaruh besar pada proses pembentukan nanoemulsi, dan ukuran tetesan nanoemulsi. Penggunaan surfaktan dalam formulasi SNEDDS bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas⁽²³⁾. Meningkatnya konsentrasi surfaktan akan menyebabkan ukuran tetes semakin kecil⁽²⁴⁾. Penggunaan surfaktan yang terlalu tinggi juga harus dipertimbangkan karena hal ini dapat menyebabkan beberapa efek samping seperti terjadinya iritasi pada mukosa GI dan kulit⁽²⁵⁾.

Surfaktan yang sering digunakan adalah surfaktan non-ionik dengan *Hydrophylic-Lipophylic Balance* (HLB) relatif tinggi untuk membantu pembentukan emulsi (o/w)⁽¹⁹⁾. Beberapa surfaktan yang termasuk dalam surfaktan non-ionik misalnya tween, labrosol, span dan chremophore. Terbentuknya nanoemulsi dapat terjadi karena surfaktan memiliki kemampun untuk menstabilkan tegangan permukaan secara spontan antara fase minyak dan fase air⁽²⁶⁾. Pada penelitian ini surfaktan yang digunakan adalah tween 20 yang memiliki HLB 16,7⁽²⁷⁾.

Tween 20 atau nama lainnya adalah *polyoxyethylene-20-sorbitan monolaurate* (C₅₈H₁₁₄O₂₆) merupakan suatu ester asam lemak berasal dari sorbitol. Tween 20 memiliki bobot molekul 1128 g/mol, berwujud cairan minyak berwarna kuning, larut air, alkohol dan etil asetat namun praktis tidak larut dalam petroleum dan parafin cair⁽²⁰⁾.

Struktur tween 20 adalah sebagai berikut :



Gambar 2.4 : Struktur tween 20

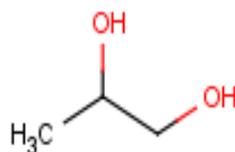
Penelitian yang dilakukan sebelumnya dalam formulasi SNEDDS valsartan menjelaskan bahwa penggunaan tween 20 dalam formulasi SNEDDS menghasilkan karakteristik yang baik serta dapat meningkatkan bioavailabilitas dari valsartan⁽²⁸⁾.

2.1.7 Ko-surfaktan

Penggunaan ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS berfungsi untuk meningkatkan emulsifikasi surfaktan⁽²⁵⁾. Ko-surfaktan yang sering digunakan adalah solven organik dan alkohol rantai pendek (etanol sampai butanol), alkohol rantai medium (propilen glikol dan amida). Ko-surfaktan atau pelarut biasanya digunakan dalam SNEDDS dengan tujuan meningkatkan jumlah obat yang terlarut dalam SNEDDS, memodulasi waktu *self-nanoemulsification* dan memodulasi ukuran tetesan nanoemulsi. Penambahan ko-surfaktan atau pelarut di dalam SNEDDS dapat menyebabkan wilayah *self-nanoemulsification* meluas di diagram fase⁽¹⁵⁾.

Ko-surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah propilen glikol dengan rumus molekul $C_3H_8O_2$. Pemerian dari propilen glikol adalah tidak berwarna, kental, praktis tidak berbau, rasa sedikit pedas menyerupai gliserin. Propilen glikol cenderung stabil di suhu dingin dan di tempat tertutup sedangkan pada suhu tinggi dan di tempat terbuka propilen glikol cenderung untuk teroksidasi sehingga menghasilkan produk seperti propionaldehida, asam laktat, asam piruvat dan asam asetat. Propilen glikol secara kimiawi stabil saat dicampur dengan etanol 95% gliserin dan air⁽²⁰⁾.

Struktur propilen glikol adalah sebagai berikut :



Gambar 2.5 : Struktur propilen glikol

Berdasarkan penelitian sebelumnya yaitu formulasi SNEDDS avanavil (AVA) dengan memanfaatkan isopropil miristat sebagai ko-surfaktan pada konsentrasi 20% berhasil meningkatkan kelarutan dari AVA (lebih dari 80% dalam waktu 30 menit) serta menghasilkan ukuran tetes dari 65-190 nm⁽²⁹⁾.

2.2 Landasan Teori

Tujuan dilakukan optimasi dan karakterisasi *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) ekstrak etanol daun pepaya adalah untuk mendapatkan formula optimum yang mampu menghasilkan SNEDDS dengan karakteristik yang baik. SNEDDS (*Self Nanoemulsifying Drug Delivery System*) merupakan suatu pengembangan baru di dunia teknologi farmasi khususnya dalam bidang nanoemulsi yang terdiri dari komponen minyak, surfakta, ko-surfaktan dan obat. SNEDDS yang baik memiliki karakteristik ukuran partikel 5 - 200 nm, sehingga larutan terlihat jernih dan transparan. Ukuran partikel yang kecil akan menyebabkan luas permukaan melebar sehingga dapat meningkatkan pelepasan obat.

Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu tanaman obat yang sering dijumpai di Indonesia. Daun pepaya merupakan bagian yang banyak digunakan sebagai obat. Salah satu manfaat daun pepaya adalah bisa digunakan sebagai antiinflamasi karena mengandung flavonoid. Mekanisme terjadinya antiinflamasi daun pepaya diduga dengan cara menghambat enzim siklooksigenase 1 (COX-1) yang berperan dalam pembentukan mediator inflamasi salah satunya adalah prostagladin. Dimana apabila tidak terjadi pembentukan prostagladin maka inflamasi tidak terjadi.

Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) terdiri dari komponen minyak, surfaktan, ko-surfaktan dan obat. Minyak yang digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah minyak yang mampu melarutkan obat dengan baik serta mampu menghasilkan ukuran tetes nanoemulsi yang kecil. Isopropil miristat merupakan salah satu minyak yang sering digunakan dalam formulasi SNEDDS. Isopropil miristat menunjukkan karakteristik yang baik dalam formulasi

nanoemulsi dan digunakan sebagai pelarut dalam sediaan topikal. Surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah surfaktan tween 20, dimana tween 20 merupakan kelompok surfaktan non-ionik dengan tingkat toksisitas rendah serta tidak mengiritasi mukosa lambung apabila digunakan dalam sediaan oral. Tween 20 memiliki nilai HLB yang relatif tinggi yang akan membantu dalam pembentukan emulsi o/w. Fungsi dari surfaktan dapat ditingkatkan dengan menambahkan ko-surfaktan. Salah satu contoh ko-surfaktan yang sering digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah propilen glikol. Dimana propilen glikol sebagai ko-surfaktan dapat memperluas daerah *self-nanoemulsification* di diagram fase dan meningkatkan jumlah obat yang terlarut dalam SNEDDS. Formulasi SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya yang terdiri dari isopropil miristat sebagai fase minyak, tween 20 sebagai surfaktan dan propilen glikol sebagai ko-surfaktan diharapkan mampu menghasilkan SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya dengan karakteristik SNEDDS yang baik.

2.3 Hipotesis

Formulasi SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang terdiri dari isopropil miristat sebagai fase minyak, tween 20 sebagai surfaktan, propilen glikol sebagai ko-surfaktan dengan perbandingan formula optimum yang diperoleh dari *Design Expert* mampu menghasilkan karakteristik SNEDDS yang baik.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Bahan dan Alat

3.1.1 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah AlCl_3 , aquadest, *aqua pro injectio*, asam oleat (PT. Brataco), etanol 96%, daun pepaya (*Carica papaya* L.) segar yang diperoleh dari perkebunan pepaya di Jalan Kaliurang Km 13 Sleman Yogyakarta, isopropil miristat (E-Merck), labrosol (Gatefosse, Prancis), metanol p.a (E-Merck), minyak zaitun, potasium asetat, *Virgin Coconut Oil* (VCO), solven vol KF 2, titran vol KF 2, tween 20, tween 80, PEG 400 (KAO, Jepang), dan propilen gliko (PT. Brataco).

3.1.2 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas (Pirex), *karl fischer*, neraca analitik (Metler Toledo xs205), *magnetic stirrer* (Heidolph Mr Hei – Tec), mesin pengering (IL-80EN), mesin penyerbuk (Miller Machine), mikropipet transpette (100-1000 μL) (25-250 μL), *particle size analyzer* (PSA)(Horiba Scientific Nano Partica SZ 100), rotary evaporator (Heidolph), *software Design Exper* dan *tripplot*, spektrofotometer UV – 1800 Shimadzu, ultrasonikator homogenizer (Biologic Inc Model 300VT), dan vortex (Maxi Mix).

3.2 Cara Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi, Laboratorium Kimia Farmasi, Laboratorium Pengujian Obat, Makanan dan Kosmetik (LPOMK), dan Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni-Agustus 2016.

3.2.3 Skema Penelitian

Penelitian secara umum yang dilakukan adalah meliputi pengumpulan sampel, determinasi sampel, pembuatan simplisia, pembuatan ekstrak etanol daun pepaya. Ekstrak kental yang sudah jadi diamati spesifikasi ekstrak yang meliputi uji organoleptis, uji kadar air dan uji total flavonoid. Proses selanjutnya adalah dilakukan pembuatan SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya dengan langkah awal melakukan penentuan komponen (minyak, surfaktan dan ko-surfaktan) dilihat secara visual, pembuatan diagram fase, optimasi menggunakan *software Design Expert* kemudian dilakukan pengamatan terhadap karakterisasi SNEDDS yang meliputi % transmisi, ukuran partikel, zeta potensial dan *Polydispersity Index* (PDI). Formulasi optimum SNEDDS yang diperoleh dilakukan uji total flavonoid kembali. Secara singkat penelitian yang dilakukan dapat dilihat pada gambar 3.1

3.2.4 Preparasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya

3.2.4.1 Determinasi Sampel

Determinasi sampel dilakukan di Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada (UGM). Bagian yang digunakan untuk determinasi adalah daun dan bunga.

3.2.4.2 Pembuatan Simplisia Daun Pepaya

Daun pepaya yang di ambil dari perkebunan pepaya di Jalan Kaliurang Km 13 Sleman Yogyakarta yang masih segar sebanyak 3 Kg dicuci hingga bersih. Daun pepaya yang sudah bersih dipotong-potong selanjutnya dilakukan pengeringan menggunakan mesin pengering di Laboratorium Biologi Farmasi Universitas Islam Indonesia. Simplisia yang sudah jadi dilakukan penyerbukan menggunakan mesin penyerbuk, hingga terbentuk serbuk halus yang seragam.

3.2.4.3 Ekstraksi Daun Pepaya

Serbuk simplisia yang telah jadi kemudian diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Langkah-langkah maserasi yaitu serbuk daun pepaya yang dihasilkan pada tahap sebelumnya sebanyak 200 gram direndam menggunakan etanol 96% sebanyak 2 L selama satu hari, kemudian

ampasnya disaring dan dimaserasi kembali dengan 2 L etanol 96% selama satu hari, lalu disaring. Ampas kembali dimaserasi dengan 2 L etanol 96% selama satu hari, lalu disaring. Filtrat yang diperoleh dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C, kecepatan 60 rpm, dan tekanan 175 mbar dengan tujuan untuk mendapatkan ekstrak kental. Ekstrak pekat yang sudah jadi diletakan di *waterbath* sampai terbentuk ekstrak kental.

3.2.5 Spesifikasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya

3.2.5.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan menggunakan panca indra untuk melihat karakteristik (Bau, warna, bentuk dan rasa) dari ekstrak etanol daun pepaya.

3.2.5.2 Uji Kadar Air

Pengukuran kadar air dilakukan menggunakan alat *karl fischer* dengan metode titrasi. Sebelum dilakukan pengukuran menggunakan alat *karl fischer*, dilakukan pengenceran ekstrak terlebih dahulu, kemudian ditimbang bobot dari volume ekstrak dan diatur dalam alat *karl fischer*. Ekstrak dimasukkan dalam *karl fischer* dan dilihat persentasi kadar airnya. Pengukuran kadar air dilakukan sebanyak 3x replikasi untuk memperoleh hasil yang maksimal.

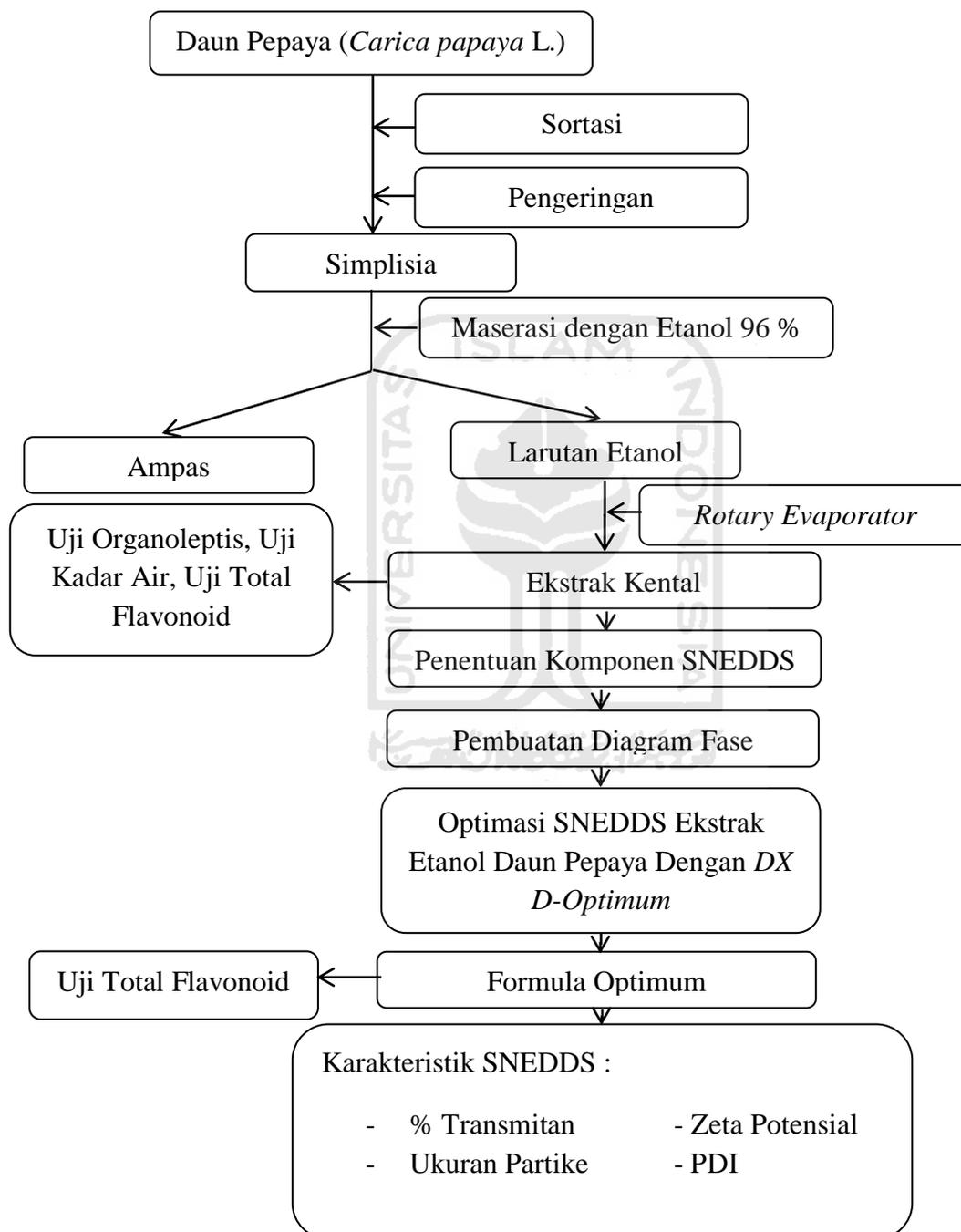
3.2.5.3 Pembuatan Kurva Baku Kuersetin

Langkah awal dalam pembuatan kurva baku kuersetin adalah membuat larutan stok kuersetin dengan cara melarutkan 20 mg kuersetin pada 100 mL metanol. Dibuat seri kadar 6,25 ppm, 12,5 ppm, 25 ppm, 50 ppm dan 100 ppm, dari larutan stok kuersetin. Seri kadar yang sudah dibuat dibaca absorbansinya pada λ 415 nm. Regresi linear yang diperoleh dari kurva baku akan digunakan untuk menghitung kadar total flavonoid sampel ekstrak etanol daun pepaya.

3.2.5.4 Penetapan Kadar Total Flavonoid

Ekstrak yang sudah dilakukan pengenceran diambil sebanyak 0,5 mL ditambahkan 1,5 mL etanol 96% kemudian ditambahkan 1 mL AlCl_3 anhidrat

10% ditambahkan 0,1 ml potasium anhidrat 1 M lalu ditambahkan aquadest sebanyak 2,8 mL. Biarkan selama 30 menit pada suhu ruangan. Absorbansi di baca pada λ 415 nm.



Gambar 3.1 : Skema penelitian dari proses pengumpulan bahan sampai dengan uji karakterisasi

3.2.6 Optimasi Formula SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Pepaya

3.2.6.1 Skrining Bahan SNEDDS

Diambil 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL hingga 10 mL minyak (VCO, asam oleat, zaitun, isopropil miristat), surfaktan (tween 20, tween 80 dan labrasol) dan ko-surfaktan (propilen glikol dan PEG 400) masing-masing bahan ditambahkan 10 mg ekstrak etanol daun pepaya dan diletakan pada flakon. Campuran kemudian dihomogenkan dengan vortex selama 3 menit, diultrasonik selama 3 menit dan dikondisikan dalam alat pemanas pada suhu 45°C selama 15 menit. Penambahan komponen dengan kadar yang paling rendah artinya memiliki kelarutan yang paling tinggi dan akan digunakan untuk optimasi formula.

3.2.6.2 Pembuatan Diagram Fase (*Pseudoternarydiagram*)

Pembuatan diagram fase dilakukan dengan mencampurkan fase minyak, surfaktan dan ko-surfaktan dengan perbandingan minyak : smix (1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5) pada volume total 5 mL. Jumlah masing-masing bahan dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3.1 : Perbandingan konsentrasi minyak : smix

No	Perbandingan	Minyak : Smix (%)		
		IPM	Tween 20	PEG 400
1	1:9	10	80	10
		10	70	20
		10	60	30
		20	70	10
2	2:8	20	60	20
		20	50	30
		30	60	10
3	3:7	30	50	20
		30	40	30
		40	50	10
4	4:6	40	40	20
		40	30	30
		50	40	10
5	5:5	50	30	20
		50	20	30

Keterangan : Volume total 5 mL

Selanjutnya perbandingan campuran smix : minyak dimasukkan kedalam flakon, dihomogenkan menggunakan vortex selama 3 menit kemudian diultrasonik selama 3 menit dan dikondisikan dalam alat pemanas pada suhu 45°C selama 15 menit. Campuran yang sudah jadi dilakukan pengenceran dengan mengambil 100 µL, ditambahkan *aqua pro injectio* sebanyak 10 mL sambil diaduk menggunakan pengaduk magnetik. Tujuan pengadukan menggunakan magnetik adalah untuk mengetahui apakah terbentuk nanoemulsi atau tidak dari campuran perbandingan minyak : smix yang sudah dibuat. Perbandingan minyak : smix diamati secara visual yang membentuk nanoemulsi jernih dan tidak memisah untuk selanjutnya akan dibuat diagram fase menggunakan *software Triplot*. Langkah awal pembuatan diagram fase menggunakan *software Triplot* yaitu dengan memasukan nilai perbandingan minyak : smix dari perbandingan 1:9, 2:8, 3:7, 4:6 dan 5:5, kemudian diberi tanda untuk membedakan campuran yang membentuk nanoemulsi dan tidak membentuk nanoemulsi untuk mempermudah dalam pembacaan. *Software* akan menampilkan gambar diagram fase dari nilai perbandingan yang telah dimasukan.

3.2.6.3 Optimasi Formula Menggunakan *D-Optimal*

Pada tahap sebelumnya dilakukan pembuatan diagram fase untuk memperoleh rentang konsentrasi yang akan digunakan pada optimasi formula menggunakan *software Design Expert*. Terdapat 3 variabel independen yang akan digunakan pada rancangan penelitian ini yaitu komposisi komponen X_1 (isopropil miristat) sebagai fase minyak, X_2 (tween 20) sebagai surfaktan dan X_3 (propilen glikol) sebagai ko-surfaktan, dengan total komposisi dari semua komponen adalah 100%. Respon yang digunakan sebagai variabel dependen meliputi Y_1 (% transmitan) Y_2 (ukuran partikel), Y_3 (zeta potensial) dan Y_4 (*Polydispersity Index* atau PDI) yang akan ditetapkan menggunakan *Design Expert. Software* akan merekomendasikan *run* formula yang akan dilakukan pengukuran respon untuk menghasilkan formula optimal.

Setelah dilakukan pengukuran respon *software* akan menganalisis sehingga menghasilkan nilai signifikan antara komponen SNEDDS dengan respon

yang diukur. Formula optimal yang diperoleh dari pengukuran respon akan dilakukan pengukuran kembali nilai % transmittan, ukuran partikel, zeta potensial dan PDI kemudian dibandingkan nilai yang diperoleh pada *Design Expert* dengan nilai sebenarnya untuk mengetahui % bias.

3.2.7 Formulasi SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Pepaya

Pembuatan SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya dilakukan dengan cara mencampurkan 10 Mg ekstrak etanol daun pepaya ke dalam fase minyak (isopropil miristat) yang dimasukkan kedalam flakon pertama, konsentrasi minyak berdasarkan pada % yang diperoleh dari *D-Optimal*. Selanjutnya pada flakon kedua dicampurkan surfaktan (tween 20) dan ko-surfaktan (propilen glikol), banyaknya surfaktan dan ko-surfaktan berdasarkan pada % yang diperoleh dari hasil *D-Optimal*. Larutan pada flakon pertama dan kedua dicampurkan kedalam flakon ketiga. Campuran kemudian di vortex selama 3 menit, diultrasonik larutan selama 3 menit, kemudian dipanaskan selama 15 menit dengan alat pemanas.

3.2.8 Karakterisasi Formula SNEDDS Ekstrak Daun Pepaya

3.2.8.1 Transmittan

Alat yang digunakan untuk mengukur % transmittan adalah menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis. Nilai % transmittan yang diharapkan yaitu 80% - 100%. Pengukuran % transmittan dapat dilakukan dengan cara mengambil sebanyak 100 µl SNEDDS kemudian dilarutkan dalam 10 mL *aqua pro injectio*, dimasukkan ke dalam flakon. Nilai % transmittan diukur menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada λ 650 dengan *aqua pro injectio* sebagai blanko.

3.2.8.2 Analisis Ukuran partikel, Zeta Potensial dan PDI

Analisis ukuran partikel, zeta potensial dan PDI dilakukan menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*). Pengukuran ukuran partikel, dan PDI dilakukan dengan cara mengambil 100 µl SNEDDS kemudian dilarutkan dalam 10 mL *aqua pro injectio*, dimasukkan ke dalam flakon. SNEDDS yang sudah dilarutkan dengan *aqua pro injectio* dilakukan analisis ukuran partikel dan PDI. Nilai pengukuran

ukuran partikel dan PDI yang diharapkan berturut-turut < 200 nm dan $0,2 - 0,7$. Pengukuran zeta potensial dilakukan dengan cara yang sama pada alat yang sama, yang berbeda hanya pada pengaturan menu analisis di alat PSA yang awalnya “*particle size*” menjadi “*zeta*”. Nilai zeta potensial yang diharapkan adalah $\pm 25-30$ mV.

3.2.8.3 Penetapan Kadar Total Flavonoid SNEDDS

Di ambil sebanyak 0,5 mL SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya yang sudah diencerkan, ditambahkan 1,5 mL etanol 96% kemudian direaksikan dengan 1 mL AlCl_3 anhidrat 10%. Setelah direaksikan dengan AlCl_3 anhidrat 10% ditambahkan 0,1 ml potasium anhidrat 1 M, terakhir ditambahkan aquadest sebanyak 2,8 mL. Diamkan selama 30 menit pada suhu ruangan. Kemudian di baca pada λ 415 nm.

3.2.9 Analisis Hasil

Analisis hasil dilakukan menggunakan analisis statistik ANOVA yang ada pada software *Design Expert*. Tujuan dilakukan analisis adalah untuk mengetahui nilai signifikansi antara komponen SNEDDS dengan respon yang di ukur.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Preparasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya

4.1.1 Determinasi Sampel

Tujuan dilakukan determinasi sampel pada penelitian ini adalah untuk memastikan sampel yang digunakan benar atau tidak. Bagian sampel yang digunakan untuk determinasi adalah daun dan bunga. Hasil determinasi yang dilakukan di Fakultas Biologi UGM diperoleh bahwa tumbuhan tersebut adalah *Carica papaya* L. yang termasuk dalam familia *Caricaceae* dan Genus *Carica* dengan nama daerah pepaya.

4.1.2 Ekstraksi

Daun pepaya yang masih segar dirajang terlebih dahulu sebelum dilakukan ekstraksi. Hal ini bertujuan untuk memperluas permukaan membran sel agar pelarut dapat berpenetrasi dengan mudah hingga tertarik optimal⁽²⁾. Pembuatan ekstrak daun pepaya pada penelitian ini dilakukan menggunakan metode maserasi karena maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana, cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif sehingga zat aktif akan larut. Adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam dengan di luar sel menyebabkan larutan yang terpekat keluar hingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di dalam dengan di luar sel⁽³⁰⁾. Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah Etanol 96%, digunakan etanol 96% karena sifatnya yang mampu melarutkan hampir semua zat, baik yang bersifat polar, semi polar, dan non polar⁽³¹⁾. Hasil persen rendemen ekstrak etanol daun pepaya yang yang diperoleh adalah :

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Ekstrak yang diperoleh}}{\text{Serbuk Awal}} \times 100\%$$

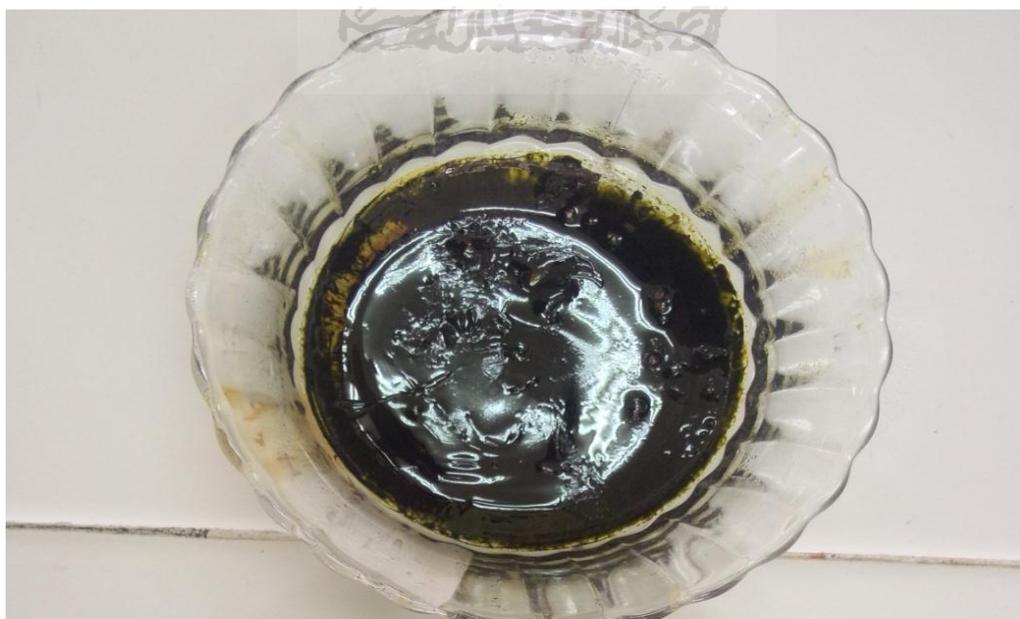
$$\% \text{ Rendemen} = \frac{20,143 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 100 \% = 10,071 \%$$

Hasil persen rendemen yang diperoleh berdasarkan perhitungan diatas adalah 10,071 %. Hasil persen rendemen tersebut tidak jauh berbeda dengan hasil persen rendemen yang diperoleh pada penelitian sebelumnya yaitu 10,55% yang menggunakan etanol sebagai pelarut⁽²⁾. Ekstrak etanol daun pepaya dilakukan spesifikasi ekstrak yang meliputi uji organoleptis, uji kadar air dan uji kadar total flavonoid.

4.1.2 Spesifikasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya

4.1.2.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis ini termasuk salah satu parameter spesifik yang ditentukan dengan menggunakan panca indra dan bertujuan untuk pengenalan awal secara sederhana dan subjektif⁽³¹⁾. Parameter yang diamati pada uji organoleptis ini adalah meliputi bentuk, warna, bau dan rasa. Hasil uji ekstrak etanol daun pepaya yang diperoleh dapat dilihat pada gambar 4.1. Berdasarkan gambar 4.1 diperoleh hasil uji organoleptis yang dapat dilihat pada tabel 4.1



Gambar 4.1 : Gambar ekstrak etanol daun pepaya

Tabel 4.1 : Hasil uji organoleptis

No	Parameter	Hasil
1	Bentuk	Ekstrak Kental
2	Warna	Hijau Tua
3	Bau	Berbau Khas
4	Rasa	Sepat

4.1.2.2 Uji Kadar Air

Pengukuran kadar air dilakukan menggunakan alat *karl fischer* dengan metode titrasi. Prinsip metode ini adalah melakukan titrasi sampel dengan larutan iodin dalam metanol dan piridin. Jika masih ada air dalam bahan maka iodin akan bereaksi, tetapi apabila iodin habis maka air akan bebas⁽³²⁾. Hasil yang diperoleh dari uji kadar air dapat dilihat pada tabel 4.2

Tabel 4.2 : Hasil uji kadar air

Rata-Rata Kada Air	SD
9,59 %	0,015

Hasil rata-rata yang diperoleh dari pengukuran kadar air berdasarkan tabel 4.2 adalah 9,59 %. Hasil tersebut masih dapat diterima karena menurut literatur kadar air dalam ekstrak tidak boleh lebih dari 10%. Hal tersebut bertujuan untuk menghindari cepatnya pertumbuhan jamur dalam ekstrak⁽³⁰⁾.

4.1.3.3 Uji Kadar Total Flavonoid

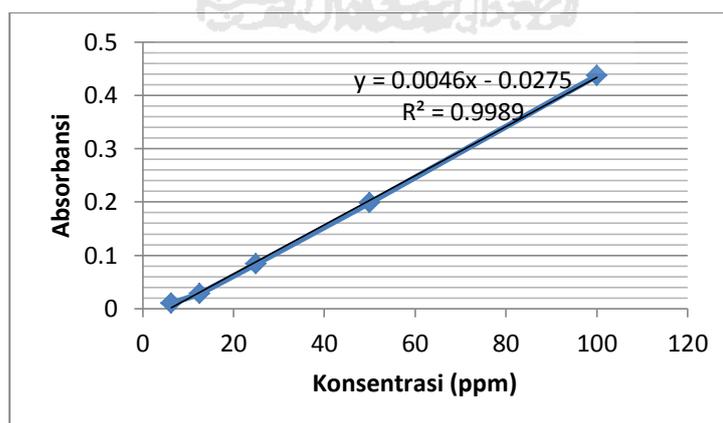
Tujuan dilakukan penetapan kadar total flavonoid pada penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar flavonoid ekstrak etanol daun pepaya. Sampel ekstrak etanol daun pepaya dibuat sebanyak 3 kali replikasi untuk dilakukan pengukuran agar hasil yang diperoleh lebih akura. Hasil yang diperoleh dari pengukuran kadar total flavonoid ekstrak kemudian dibandingkan dengan kadar total flavonoid setelah di formulasikan dalam bentuk SNEDDS. Penetapan kadar flavonoid total dilakukan dengan kompleks kolometri $AlCl_3$ yang dapat membentuk kompleks⁽³³⁾. Standar yang digunakan untuk menentukan kadar total flavonoid adalah kuersetin (QE). Larutan standar kuersetin diukur dengan konsentrasi 6,25

ppm, 12,5 ppm, 25 ppm, 50 ppm 100 ppm pada λ 415 nm. Nilai absorbansi larutan standar kuersetin yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 4.3

Tabel 4.3 : Nilai absorbansi larutan standar kuersetin λ 415 nm

Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi			Rata-Rata
	R1	R2	R3	
6,25	0,008	0,001	0,012	0,010
12,5	0,030	0,027	0,026	0,027
25	0,084	0,083	0,083	0,083
50	0,199	0,198	0,197	0,198
100	0,438	0,437	0,437	0,437

Nilai absorbansi yang diperoleh dari konsentrasi 6,25 ppm, 12,5 ppm, 25 ppm, 50 ppm dan 100 ppm digunakan untuk memperoleh persamaan garis linear yang akan digunakan untuk penetapan kadar total flavonoid ekstrak etanol daun pepaya. Persamaan garis linear yang diperoleh dari kurva baku dengan persamaan regresi absorbansi kuersetin pada konsentrasi 6,25 ppm, 12,5 ppm, 25 ppm, 50 ppm, dan 100 ppm adalah sebesar $y = 0,0046x - 0,0275$. Hubungan antara larutan standar flavonoid dengan nilai absorbansi diperoleh hubungan yang linear dapat dilihat pada gambar 4.2



Gambar 4.2 : Kurva baku kuersetin pada λ 415 nm

Berdasarkan gambar 4.1 dapat dilihat bahwa hubungan linear yang diperoleh dari standar flavonoid dengan nilai absorbansi ditunjukkan dengan nilai

koefisien korelasi atau r sebesar 0,999. Nilai koefisien korelasi atau r yang mendekati 1 menunjukkan bahwa persamaan regresi tersebut lineart. Hasil yang diperoleh dari pengukuran kadar total flavonoid ekstrak adalah 272,122 mg QE/gram.

4.2 Optimasi Formula SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Pepaya

4.2.1 Skrining Bahan SNEDDS

Penentuan komponen SNEDDS dilakukan dengan cara visual untuk melihat kelarutan obat terhadap masing-masing komponen. Dimana komponen dengan konsentrasi yang paling rendah yang dapat melarutkan obat akan dipilih sebagai komponen untuk preparasi SNEDDS. Minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang cocok pada sediaan SNEDDD harus memiliki kapasitas pelarut yang tinggi (*high solubilizing copacity*) pada obat yang dipilih dalam upaya untuk mendapatkan loading obat yang optimum⁽³⁴⁾. Hasil kelarutan obat terhadap masing-masing komponen SNEDDS yang dilihat secara visual dapat dilihat pada tabel 4.4

Tabel 4.4 : Hasil kelarutan obat terhadap masing-masing komponen SNEDDS dilihat secara visual

Penambahan komponen (mL)	Minyak				Surfaktan		Ko-surfaktan		
	Z	VCO	IPM	AO	T80	T20	L	PEG	PG
1	-	-	+	-	-	-	-	-	-
2	-	-	+	-	-	-	-	-	-
3	-	+	+	-	-	+	-	-	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Keterangan : Z : Minyak Zaitun, VCO : *Virgin Coconut Oil*, IPM: Isopropil Miristad, AO : Asam Oleat T80 : Tween 80 T20 : Tween 20 L : Labrosol PEG : PEG 400 PG : Propilen Glikol , +: Larut , - : Tidak Larut

Berdasarkan tabel 4.4 hasil skrining obat terhadap komponen SNEDDS dilihat secara visual yang dipilih sebagai minyak adalah isopropil miristat (IPM) karena pada konsentrasi 1 mL isopropil miristat bisa melarutkan ekstrak sebesar 10 mg. Sedangkan yang dipilih sebagai surfaktan dan ko-surfaktan secara berturut-turut adalah tween 20 (T20) dan propilen glikol (PG) dikarenakan pada konsentrasi 3 mL tween 20 (T20) dan propilen glikol (PG) dapat melarutkan ekstrak sebesar 10 mg.

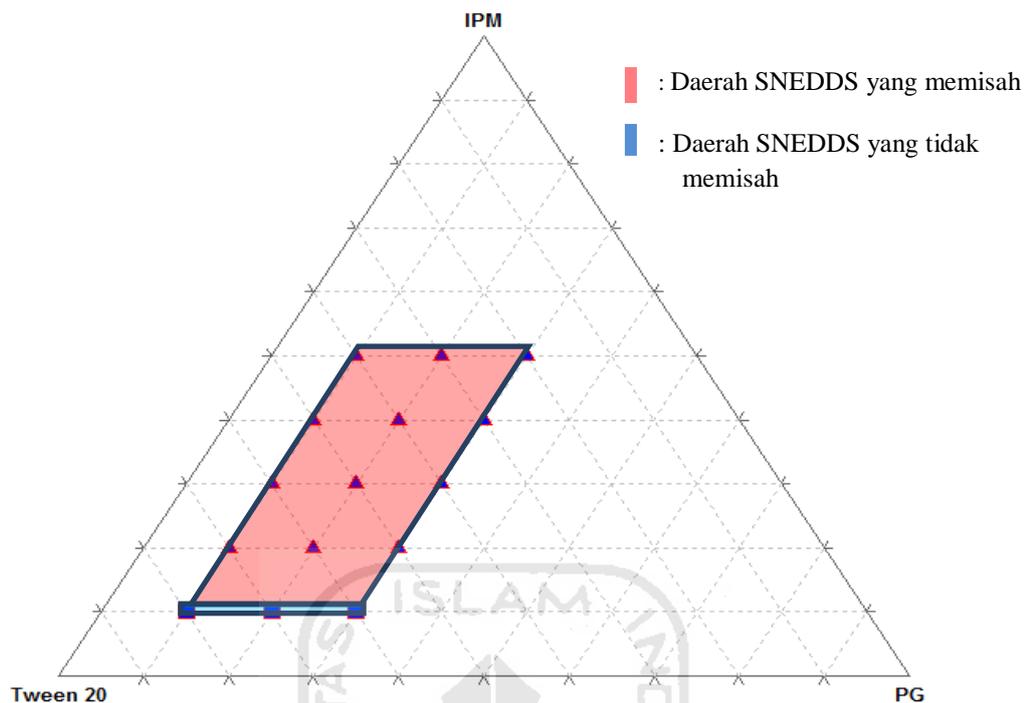
4.2.2 Pembuatan Diagram Fase (*Pseudoternarydiagram*)

Tujuan pembuatan diagram fase (*pseudoternarydiagram*) pada penelitian ini adalah untuk memperoleh batas minimal dan maksimal dari komponen SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya. Komponen SNEDDS yang digunakan adalah komponen SNEDDS yang diperoleh pada tahapan sebelumnya yaitu isopropil miristat sebagai fase minyak, tween 20 sebagai surfaktan dan propilen glikol sebagai ko-surfaktan. Hasil rentang konsentrasi masing-masing komponen yang diperoleh dari diagram fase dapat dilihat pada tabel 4.5

Tabel 4.5 : Batas minimal dan maksimal komponen yang diperoleh dari diagram fase yang akan dimasukkan ke *Design Expert*

Komponen	Batas Minimal	Batas Maksimal
IPM	10 %	10 %
Tween 20	60 %	80 %
PG	10 %	30 %

Pembuatan diagram fase dapat dilakukan menggunakan *software Triplot*. Tujuan dilakukan pembuatan diagram fase adalah untuk menyederhanakan tampilan perbandingan minyak : smix sehingga mempermudah dalam pembacaan. Pembuatan diagram fase dilakukan dengan cara memasukkan data perbandingan minyak : smix sesuai dengan data perbandingan yang sudah ditentukan sebelumnya. Selanjutnya diberi tanda pada perbandingan yang memisah dan tiak memisah kemudian *software* akan menyederhanakan bentuk tampilan perbandingan minyak : smix. Hasil diagram fase yang diperoleh dari *software Triplot* dapat dilihat pada gambar 4.3



Gambar 4.3 : Diagram fase IPM : tween 20 : PG

Berdasarkan gambar 4.3 dapat dilihat bahwa simbol segitiga berwarna merah merupakan daerah dimana komponen minyak : smix dengan perbandingan 2:8, 3:7, 4:6 dan 5:5 yang tidak membentuk nanoemulsi. Perbandingan yang tidak membentuk nanoemulsi dapat disebabkan karena komposisi surfaktan yang semakin rendah tidak mampu mengikat minyak yang komposisinya semakin tinggi. Sedangkan daerah dengan simbol persegi berwarna biru merupakan daerah dimana komponen minyak : smix dengan perbandingan 1:9 yang dapat membentuk nanoemulsi, ditandai dengan campuran yang jernih dan tidak memisah setelah dilakukan pengenceran 100 μ l dilarutkan dengan 10 mL *aqua pro injection*. Perbandingan yang mampu membentuk nanoemulsi pada diagram fase dimasukkan ke *Design Expert* untuk memperoleh *run* formula yang kemudian dilakukan pengukuran respon untuk memperoleh formula terbaik.

4.2.3 Optimasi Formula Menggunakan *D-Optimal*

Pada penelitian ini dilakukan optimasi formula SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya menggunakan *Design Expert*, sub menu yang digunakan adalah

Optimal Design Optimasi formula SNEDDS bertujuan untuk mendapatkan perbandingan *run* formula dari masing-masing komponen dengan memasukan nilai batas minimal dan maksimal yang diperoleh dari diagram fase di tahap sebelumnya. Kemudian tentukan respon yang diinginkan untuk dilakukan pengukuran respon. Data yang diperoleh dari pengukuran respon dimasukkan ke *software Design Expert* untuk memperoleh formula SNEEDS dengan karakteristik yang baik. Respon yang ditentukan berupa % transmitan, ukuran partikel, zeta potensial dan *polydispersity index* (PDI). Hasil *run* formula yang diperoleh dari *Design Expert* dan data pengukuran respon dapat dilihat pada tabel 4.6

Tabel 4.6. Hasil *run* formula yang diperoleh dari *Design Expert* dan hasil pengukuran respon yang telah dilakukan

Run	Komponen			Respon			
	IPM	Tween 20	PG	% Transmitan	Ukuran Partikel	Zeta Potensial	PDI
	%	%	%	%	Nm	mV	-
1	10	60	30	94,86	85,7	-38,30	0,18
2	10	70	20	97,09	56,5	-31,30	0,17
3	10	73,3	16,7	96,79	51,5	-27,06	0,24
4	10	70	20	95,81	57,6	-27,04	0,15
5	10	70	20	95,57	64,8	-33,7	0,13
6	10	80	10	96,16	45,7	-23,7	0,22
7	10	75	15	96,08	47,9	-22,9	0,13
8	10	60	30	91,14	83,2	-23,1	0,25
9	10	65	25	94,27	63,7	-40,70	0,13
10	10	80	10	96,29	22,7	-33,40	0,21
11	10	66,7	23,3	95,10	63,7	-27,40	0,28

Berdasarkan tabel 4.6 diperoleh 11 *run* formula optimal yang akan digunakan sebagai data optimasi SNEEDS ekstrak etanol daun pepaya. Setelah diperoleh *run* formula dan dilakukan pengukuran respon pada masing-masing respon dengan data optimasi yang berbeda-beda akan dilakukan analisis statistik ANOVA yang ada pada *software Design Expert*. Tujuan dilakukan analisis statistik ANOVA adalah untuk mengetahui nilai signifikansi pada masing-masing respon. Adapun hasil uji statistik ANOVA masing-masing respon dapat dilihat pada tabel 4.7

Tabel 4.7 : Hasil uji statistik ANOVA pada respon % transmitan, ukura partikel, zeta potensial dan PDI dari *Design Expert*

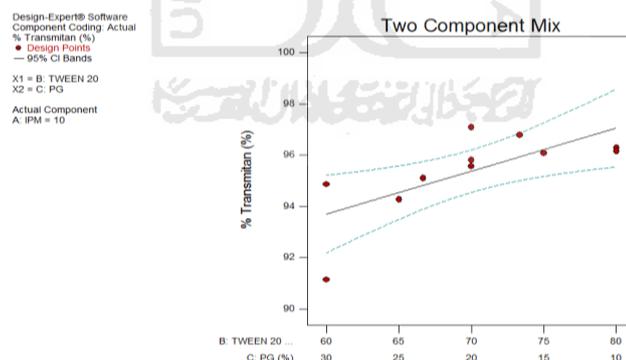
Parameter ANOVA	% Transmitan	Ukuran Partikel	Zeta Potensial	PDI
	(Y ₁)	(Y ₂)	(Y ₃)	(Y ₄)
Model (p<0,05)	0,0151 (signifikan)	< 0,0001 (Signifikan)	0,3412 (tidak signifikan)	-
Lack of fit (p>0,05)	0,7723 (tidak signifikan)	0,9571 (tidak signifikan)	0,6832 (tidak signifikan)	5,07 (tidak signifikan)
R- squared	0,4988	0,8767	0,1009	0,0000
Adj R- squared	0,4431	0,8630	0,0010	0,0000
Coefficient				
B (X₂)	+1,09720	+012024	-0,26927	+0,19000
C (X₃)	+0,92934	+2,50189	-0,55120	
BC (X₂X₃)				
Mixture Model	<i>Linear Mixture</i>	<i>Linear Mixture</i>	<i>Linear Mixture</i>	<i>Mean Mixture</i>

Berdasarkan tabel 4.7 dapat dilihat bahwa % transmitan dan ukuran partikel memiliki nilai signifikan. Parameter untuk mengetahui signifikan atau tidaknya adalah apabila nilai *p-value* <0,05. Makna signifikan dari % transmitan dan ukuran partikel bearti % transmitan dan ukuran partikel dipengaruhi oleh komponen yang terdapat pada formula di *software Design Expert*. Sedangkan respon lain seperti zeta potensial dan PDI menghasilkan nilai tidak signifikan. Makna tidak signifikan tersebut bearti zeta potensial dan PDI tidak dipengaruhi oleh komponen yang ada pada formula di *software Design Expert*. Nilai Respon yang signifikan akan ditentukan batas minimal dan maksimal untuk dimasukan ke *software Design Expert* agar memperoleh formula optimal SNEDDS dengan karakteristik yang baik.

4.2.4. Analisis Hasil Respon

4.2.4.1 Transmittan

Berdasarkan analisis statistik untuk % transmittan yang dapat dilihat pada tabel 4.7 menghasilkan *mixture model* berupa *Linear Mixture Model* dengan nilai *p-value* model 0,0151 ($p\text{-value} < 0,05$) dan *lack of fit* 0,7723 ($p\text{-value} > 0,05$). Model yang dihasilkan signifikan karena nilai model *p-value* $< 0,05$ dan *lack of fit* $> 0,05$. Nilai model *p-value* 0,0151 (signifikan) menunjukkan bahwa nilai % transmittan dipengaruhi oleh komponen SNEDDS (minyak, surfaktan dan ko-surfaktan) pada *Design Expert*. Sedangkan nilai *lack of fit* digunakan sebagai pemasti bahwa respon % transmittan benar mengikuti model *mixture* tertentu atau tidak⁽³⁵⁾. Nilai *lack of fit* 0,7723 (tidak signifikan) menjelaskan bahwa adanya kesesuaian antara data respon dengan model *Linear Mixture*. Dimana yang dimaksud dengan *Linear Mixture Model* adalah nilai % transmittan SNEDDS yang semakin besar disebabkan oleh semakin besar konsentrasi dari surfaktan dan semakin kecil konsentrasi dari ko-surfaktan. Seperti yang sudah dijelaskan pada grafik 2D respon ukuran partikel pada gambar 4.4



Gambar 4.4 : Hasil 2D % transmittan

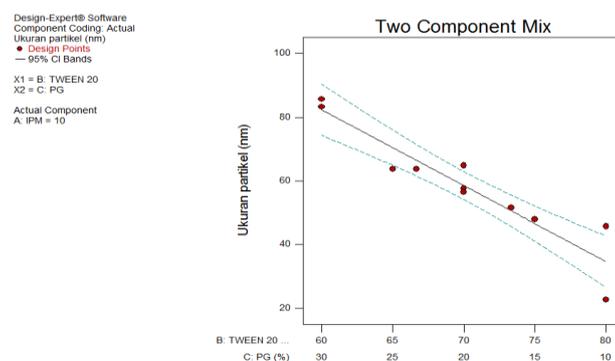
Parameter lain yang digunakan selain nilai model *p-value* dan *lack of fit* adalah *r squared* dan *coefficient*. Nilai *r* dan *adj r squared* menggambarkan antara komponen dengan respon benar mengikuti persamaan yang diperoleh, semakin nilai *r* mendekati 1 maka hasil yang diperoleh semakin baik. Dimana nilai *r squared* yang dihasilkan adalah 0,4988. Nilai *r squared* tersebut menjelaskan

bahwa hanya sebesar 49,88 % hubungan antara respon (variabel dependen) dengan konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan (variabel independen) . Parameter terakhir yang digunakan adalah *coefficient*, dimana nilai *coefficient* menggambarkan persamaan antara komponen dengan respon sehingga dapat dibentuk sebuah model *mixture*, adapun persamaan yang diperoleh adalah :

$$Y_1 = +1,09702 X_1 + 0,92934X_2 \dots \dots \dots (4.1)$$

4.2.4.2 Ukuran Partikel

Berdasarkan analisis statistik untuk ukuran partikel yang dapat dilihat pada tabel 4.7 menghasilkan *mixture model* berupa *Linear Mixture*. Model dengan nilai *p-value* model <0,0001 (*p-value* <0,05) dan *lack of fit* 0,9571 (*p-value* >0,05). Model yang dihasilkan signifikan karena nilai model *p-value* <0,05 dan *lack of fit* >0,05. Nilai model *p-value* <0,0001 (signifikan) menunjukkan bahwa nilai ukuran partikel dipengaruhi oleh komponen SNEDDS (minyak, surfaktan dan ko-surfaktan) pada *software*. Sedangkan nilai *lack of fit* digunakan sebagai pemasti bahwa respon ukuran partikel benar mengikuti model *mixture* tertentu atau tidak⁽³⁵⁾. Nilai *lack of fit* 0,9571 (tidak signifikan) menjelaskan bahwa adanya kesesuaian antara data respon dengan model *Linear Mixture*. Dimana yang dimaksud dengan *Linear Mixture Model* adalah semakin besar konsentrasi surfaktan dan semakin kecil konsentrasi ko-surfaktan menyebabkan ukuran partikel SNEDDS semakin kecil. Seperti yang sudah dijelaskan pada grafik 2D respon ukuran partikel pada gambar 4.5



Gambar 4.5 : Hasil 2D ukuran partikel

Parameter lain yang digunakan selain nilai model *p-value* dan *lack of fit* adalah *r squared* dan *coefficient*. Nilai *r* dan *adj r squared* menggambarkan antara komponen dengan respon benar mengikuti persamaan yang diperoleh, semakin nilai *r* mendekati 1 maka hasil yang diperoleh semakin baik. Dimana nilai *r squared* yang dihasilkan adalah 0,8767. Nilai *r squared* tersebut menjelaskan bahwa sebesar 87,67 % hubungan antara respon (variabel dependen) dengan konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan (variabel independen). Parameter terakhir yang digunakan adalah *coefficient*, dimana nilai *coefficient* menggambarkan persamaan antara komponen dengan respon sehingga dapat dibentuk sebuah model *mixture*, adapun persamaan yang diperoleh adalah :

$$Y_1 = +0,12024 X_1 + 2,50189X_2 \dots\dots\dots(4.2)$$

4.2.4.3 Zeta Potensial

Berdasarkan analisis statistik untuk zeta potensial yang dapat dilihat pada tabel 4.7 menghasilkan *mixture model* berupa *Linear Mixture Model* dengan nilai *p-value* model 0,3412 (*p-value* <0,05) dan *lack of fit* 0,6833 (*p-value* >0,05). Model yang dihasilkan tidak signifikan dikarekan nilai model *p-value* >0,05 dan *lack of fit* >0,05. Nilai model *p-value* 0,3412 (tidak signifikan) menunjukkan bahwa nilai zeta potensial tidak dipengaruhi oleh formulai SNEDDS pada *software*. Sedangkan nilai *lack of fit* digunakan sebagai pemasti bahwa respon % transmitan benar mengikuti model *mixture* tertentu atau tidak⁽³⁵⁾. Nilai *lack of fit* 0,6833 (tidak signifikan) menjelaskan bahwa adanya kesesuaian antara data respon dengan model *Linear Mixture*.

4.2.4.4 Polydispersity Index (PDI)

Berdasarkan analisis statistik *Polydispersity Index* (PDI) yang dapat dilihat pada tabel 4.7 menghasilkan *mixture model* berupa *Mean Mixture Model* dengan *lack of fit* 5,07 (*p-value* >0,05). Nilai *lack of fit* digunakan sebagai pemasti bahwa respon PDI benar mengikuti model *mixture* tertentu atau tidak. Nilai *lack of fit* 5,07 (tidak signifikan) menjelaskan bahwa adanya kesesuaian antara data respon dengan model *Mean Mixture*⁽³⁵⁾.

4.2.5. Penentuan Formula Optimal

Langkah awal dalam menentukan formula optimal SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya dengan memasukan respon yang signifikan yaitu % transmittan dan ukuran partikel ke dalam *software Design Expert*. Respon yang signifikan dan komponen SNEDDS kemudian ditentukan nilai *range*, *goal*, batas minimal dan maksimal. Nilai *range*, *goal*, batas minimal dan maksimal komponen dan respon signifikan SNEDDS dapat dilihat pada tabel 4.8

Tabel 4.8 : Nilai *range*, *goal*, batas minimal dan maksimal komponen dan respon signifikan SNEDDS

No	Respon / Komponen	Goal	Batas Minimal	Batas Maksimal
1	IPM	-	10 %	10 %
2	Tween 20	<i>Minimize</i>	60 %	80 %
3	PG	<i>In range</i>	10 %	30 %
4	% Transmittan	<i>Maximize</i>	90 %	100%
5	Ukuran Partikel	<i>Minimize</i>	10 nm	200 nm
6	Zeta Potensial	<i>None</i>	-	-
7	PDI	<i>None</i>	-	-

Berdasarkan uji ANOVA, dapat dilihat pada tabel 4.7 yang menghasilkan nilai signifikan adalah % transmittan, maka kriteria yang dipilih adalah *maximize* karena semakin mendekati 100% nilai transmittan akan semakin baik⁽³⁶⁾. Selain % transmittan yang menunjukkan nilai signifikan adalah ukuran partikel, maka kriteria yang dipilih adalah *minimize* karena ukuran partikel yang di inginkan pada formula optimal adalah sekecil mungkin. Hal tersebut sesuai dengan kriteria SNEDDS yang baik yaitu memiliki ukuran partikel <200 nm⁽¹⁷⁾. Sedangkan tween 20 dipilih kriteria *minimize* karena semakin tinggi konsentrasi tween 20 akan menyebabkan iritasi di saluran pencernaan⁽²⁵⁾. Sehingga konsentrasi tween 20 yang diharapkan adalah kecil.

Setelah ditentukan nilai *range*, *goal*, batas minimal dan maksimal respon signifikan (% transmittan dan ukuran partikel) dan komponen SNEDDS (isopropil miristat, tween 20 dan propilen glikol) *software* akan menampilkan formula optimal. Hasil formula optimal SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya yang ditampilkan *Design Expert* dapat dilihat pada tabel 4.9

Tabel 4.9: Rekomendasi formula optimal SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya yang di prediksi *Design Expert*

No	Komponen / Bahan	Jumlah	
		F1	F2
1	IPM (%)	10	10
2	Tween 20 (%)	63,02	60
3	PG (%)	26,97	30
4	<i>Desirability</i>	0,617	0,612

Berdasarkan tabel 4.9 dijelaskan bahwa untuk memperoleh SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya dengan karakteristik yang baik terdapat dua formula optimum yaitu formula 1 (F1) dan formula 2 (F2). Perbandingan masing-masing komponen yang direkomendasikan *Design Expert* pada F1 adalah isopropil miristat 10%, tween 20 63,02 % dan propilen glikol 26,97 % dengan target % transmittan dan ukuran partikel berturut-turut adalah 94,2 % dan 75,05 nm. Sedangkan pada F2 komposisi masing-masing komponen yang direkomendasikan *Design Expert* adalah isopropil miristat 10 %, tween 20 60 % dan propilen glikol 30% dengan rekomendasi target respon % transmittan dan ukuran partikel berturut-turut sebesar 93,70% dan 82,27 nm. Nilai *desirability* menunjukkan tingkat kepercayaan dari formula yang dibuat. Nilai *desirability* pada F1 adalah 0,617 dan F2 adalah 0,612.

4.2.6 Pengukuran Respon Signifikan

Berdasarkan tabel 4.7 yang menghasilkan nilai signifikan adalah % transmittan dan ukuran partikel. Ditahapan ini dilakukan pengukuran respon yang signifikan kemudian dibandingkan dengan target rekomendasi *Design Expert* untuk mengetahui % bias yang diperoleh. Hasil % transmittan dan ukuran partikel yang diperoleh setelah dilakukan pengukuran dapat dilihat pada tabel 4.10.

Tabel 4.10 : Hasil Pengukuran respon % transmittan dan ukuran partikel

Replikasi	% Transmittan (%)		Ukuran Partikel (nm)	
	F1	F2	F1	F2
Rata-Rata	97,613±0,447	94,151±1,869	76,100±1,779	80,333±2,521

Berdasarkan tabel 4.10 hasil pengukuran % transmittan pada F1 dan F2 diperoleh nilai rata-rata $97,613 \pm 0,447$ dan $94,151 \pm 1,869$ sedangkan pada pengukuran ukuran partikel untuk F1 dan F2 diperoleh nilai rata-rata $76,100 \pm 1,779$ dan $80,333 \pm 2,521$. Nilai % transmittan dan ukuran partikel yang diperoleh dari pengukuran respon dibandingkan dengan nilai prediksi pada *Design Expert* yang dapat dilihat pada tabel 4.11.

Tabel 4.11 : Hasil pengukuran perbandingan prediksi *Design Expert* dengan percobaan

Respon	Formula	Prediksi	Percobaan	% Bias
% Transmittan	F1	94,200 %	$97,603 \pm 0,447$	3,613 %
	F2	93,700 %	$94,151 \pm 1,869$	0,487 %
Ukuran Partikel	F1	75,050 nm	$76,100 \pm 1,779$	1,310 %
	F2	82,270 nm	$80,333 \pm 2,521$	2,345 %

Hasil perhitungan % bias pada tabel 4.11 yang diperoleh dari perbandingan nilai prediksi dan percobaan untuk % transmittan pada F1 adalah 3,613% sedangkan untuk F2 adalah 0,487%. Perhitungan % bias antara prediksi dan percobaan untuk ukuran partikel pada F1 adalah 1,310 % dan F2 adalah 2,345 %. Berdasarkan tabel 4.11 formula yang dihasilkan dapat dikatakan optimal karena nilai % bias yang diperoleh $< 10\%$. Dari tabel 4.11 formula 1 (F1) dipilih sebagai formula optimal karena berdasarkan % bias ukuran partikel yang dihasilkan lebih kecil yaitu 1,310% dibandingkan formula 2 (F2) yaitu 2,345% dan nilai % transmittan yang mendekati 100% yaitu $97,603 \pm 0,447$ % dibandingkan dengan formula 2 (F2) yaitu $94,151 \pm 1,869$ %.

4.2.7 Karakterisasi Formula SNEDDS Ekstrak Etanol Daun pepaya

4.2.7.1 Transmittan

Tujuan dilakukan pengukuran % transmittan pada penelitian ini adalah untuk mengetahui kejernihan formula SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya. Pengukuran % transmittan dapat dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-VIS pada λ 650 nm. Berdasarkan tabel 4.10 dapat dilihat bahwa untuk pengukuran % transmittan SDEDDES ekstrak etanol daun pepaya F1 dan F2

memperoleh nilai rata-rata $97,613 \pm 0,447$ dan $94,151 \pm 1,869$. Nilai % transmitan yang diperoleh untuk F1 dan F2 dapat diterima karena berdasarkan literatur apabila nilai % transmitan mendekati 100% maka akan semakin baik. Nilai % transmitan yang mendekati 100% menandakan bahwa formula yang dihasilkan jernih dan transparan. Selain menandakan formula yang jernih dan transparan, nilai persen transmitan mendekati 100% juga menunjukkan bahwa ukuran tetes dalam formula termasuk dalam rentang nanometer. Hal tersebut menunjukkan bahwa obat dalam formulasi memiliki luas permukaan besar untuk rilis⁽³⁶⁾.

Nilai % transmitan yang mendekati 100 % disebabkan karena adanya pengaruh HLB yang tinggi dari surfaktan. Semakin tinggi HLB menyebabkan % transmitan yang diperoleh semakin tinggi. Hal ini disebabkan karena dengan meningkatnya HLB akan mudah membentuk emulsi o/w saat bertemu dengan media, sehingga akan menurunkan ukuran tetes yang dihasilkan⁽³⁷⁾.

4.2.7.2 Ukuran Partikel

Ukuran partikel merupakan faktor penting dalam kinerja SNEDDS karena menentukan tingkat pelepasan obat dan penyerapan obat. Beberapa penelitian juga telah menjelaskan bahwa semakin kecil ukuran partikel menyebabkan luas permukaan antar muka akan semakin besar sehingga penyerapan obat lebih cepat dan meningkatkan bioavailabilitas⁽¹⁶⁾. Pengukuran ukuran partikel dapat dilakukan menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*).

Berdasarkan tabel 4.10 dapat dilihat bahwa nilai rata-rata hasil pengukuran ukuran partikel F1 dan F2 adalah $76,100 \pm 1,779$ dan $80,333 \pm 2,521$. Hasil pengukuran rata-rata ukuran partikel yang diperoleh dari F1 (< 100 nm) dan F2 (< 100 nm) dapat diterima karena berdasarkan literatur apabila formula dengan ukuran partikel < 200 nm memenuhi kriteria SNEDDS⁽¹⁷⁾.

Ukuran partikel yang nano dipengaruhi oleh konsentrasi dari surfaktan yang ada pada sediaan SNEDDS. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya konsentrasi surfaktan mempengaruhi ukuran partikel melalui tegangan permukaan. Surfaktan menurunkan tegangan permukaan sehingga memperkecil ukuran partikel karena adanya energi yang memecah ukuran partikel pada emulsi. Ukuran

partikel yang nano selain dipengaruhi oleh surfaktan juga dipengaruhi oleh ko-surfaktan yang ada pada sediaan SNEDDS. Ko-surfaktan membantu tugas surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan dengan cara menembus ke dalam film surfaktan sehingga menghasilkan *space among* diantara molekul surfaktan⁽³⁸⁾.

4.2.7.3 Zeta Potensial

Pengukuran zeta potensial dilakukan untuk mengetahui stabilitas dari suatu sediaan. Polaritas droplet emulsi merupakan faktor yang sangat penting dalam menggambarkan efisiensi emulsifikasi. Zeta potensial menunjukkan gaya tolakan antara partikel bermuatan. Partikel atau molekul yang cukup kecil dan nilai zeta potensial tinggi akan memberikan stabilitas pada sediaan karena dispersi akan menolak agredasi. Apabila zeta potensial rendah menyebabkan tarikan semakin kuat sehingga dispersi akan beristirahat dan terflokulasi⁽³⁹⁾. Pengukuran zeta potensial dapat dilakukan menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*). Hasil pengukuran zeta potensial dapat dilihat pada tabel 4.14

Tabel 4.12 : Hasil pengukuran zeta potensial SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya

Formula	Rata-Rata ukuran partikl (nm)
F1	-27,722±1,503
F2	-34,222±5,335

Berdasarkan tabel 4.13 dapat dilihat bahwa nilai rata-rata pengukuran zeta potensial F1 dan F2 -27,722±1,503 dan -34,222±5,335. Berdasarkan penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa nilai zeta potensial 25-30 mV merupakan ciri-ciri SNEDDS yang stabil⁽⁴⁰⁾. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya nilai zeta potensial tinggi disebabkan karena adanya gaya tolak-menolak antar muatan partikel sehingga mencegah terjadinya agregasi. Nilai zeta potensial negative menandakan muatan dalam formula SNEDDS adalah negatif^{(41) (42)}.

4.2.7.4 Polydispersity Index (PDI)

Pengukuran *Polydispersity Index* (PDI) dapat dilakukan menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*) bersamaan dengan pengukuran ukuran partikel. Polidispersitas merupakan perbandingan standar deviasi ukuran partikel dalam formulasi⁽⁴³⁾. Hasil pengukuran PDI dapat dilihat pada tabel 4.15.

Tabel 4.15 : Hasil pengukuran *Polydispersity Index* (PDI) SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya

Formula	Rata-Rata ukuran partikl (nm)
F1	0,263±0,140
F2	0,295±0,128

Berdasarkan tabel 4.15 dapat dilihat hasil rata-rata pengukuran PDI F1 dan F2 adalah 0,263±0,140 dan 0,295±0,128. Nilai PDI menyatakan keseragaman dari ukuran partikel yang bervariasi antara 0,0-1,0. Sehingga nilai PDI yang dihasilkan dari kedua formulasi dapat dikatakan ukuran partikel yang ada di dalam SNEEDS tersebut seragam atau homogen⁽⁴³⁾. Nilai PDI yang kecil dapat disebabkan karena kemampuan surfaktan yang mampu membuat ukuran partikel seragam dan pengaruh pengadukan yang optimal.

4.2.8 Uji Kadar Total Flavonoid SNEDDS

Tujuan dilakukan pengukuran total flavonoid pada SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya adalah untuk mengetahui kadar flavonoid sebelum dan setelah diformulasikan dalam bentuk SNEDDS. Hasil pengukuran kadar flavonoid untuk formula 1 (F1) dan formula 2 (F2) secara berturut turut adalah 166,777 mg QE/ gram dan 108,520 mg QE/ gram. Perbandingan hasil pengukuran kadar flavonoid sebelum dan sesudah diformulasikan SNEDDS dapat dilihat pada tabel 4.16

Tabel 4.16 : Kadar awal dan akhir uji total flavonoid

Kadar Flavonoid Ekstrak	Kadar Flavonoid SNEDDS	
	Formula 1 (F1)	Formula 2 (F2)
272,122 mg QE/ gram	166,777 mg QE/ gram	108,520 mg QE/ gram

Berdasarkan tabel 4.16 dapat dilihat bahwa terjadi penurunan kadar flavonoid sebelum dan setelah diformulasikan dalam bentuk SNEDDS. Penurunan kadar total flavonoid tersebut dapat disebabkan karena proses pemanasan pada saat pembuatan formulasi SNEDDS⁽⁴⁴⁾.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Optimasi sediaan SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) menggunakan *Design Expert* yang terdiri dari isopropil miristat sebagai fase minyak, tween 20 sebagai surfaktan, propilen glikol sebagai ko-surfaktan diperoleh dua formula optimum (F1 dan F2). Hasil yang diperoleh dari perbandingan isopropil miristat : tween 20 : propilen glikol pada F1 adalah 10% : 63,02% : 26,97% pada F2 adalah 10% : 60% : 30%. Hasil karakteristik SNEDDS pada F1 diperoleh % transmisi $97,613 \pm 0,050$, ukuran partikel $76,100 \pm 1,779$ nm, zeta potensial $-27,722 \pm 1,503$ mV, PDI $0,263 \pm 0,140$ dan kadar total flavonoid $166,777$ mg QE/ gram sedangkan pada F2 diperoleh hasil % transmisi $94,151 \pm 1,869$ % ukuran partikel $80,333 \pm 2,521$ nm, zeta potensial $-33,367 \pm 0,907$ mV, PDI $0,295 \pm 0,128$ dan kadar total flavonoid $108,520$ mg QE/ gram. Hasil formula optimum yang diperoleh bahwa sediaan SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya memenuhi karakteristik SNEDDS yang baik. Perbandingan komposisi komponen SNEDDS pada F1 menghasilkan karakteristik SNEDDS yang lebih baik dibandingkan dengan F2. Hal ini dapat dilihat dari nilai pengukuran % transmisi pada F1 lebih mendekati 100% dan nilai pengukuran ukuran partikel lebih kecil dibandingkan F2.

5.2 Saran

Perlu dilakukan uji antiinflamasi pada hewan uji untuk mengetahui efek SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.).

DAFTAR PUSTAKA

- (1). Cahyono WD, Wiraman S D, Askin. Kajian Sifat Fisik Buah pepaya (*Carica papaya* L.) Menggunakan Pengolahan Citra (Image Processing). *Berk Ilm Teknol Pertan.* 2015;1(1):1–7.
- (2). Afrianti R, Yenti R, Meustika D. Uji Aktifitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) pada Mencit Putih Jantan yang di Induksi Asam Asetat 1 %. *J Sains Farm Dan Klin.* 2014;1(1):54–60.
- (3). Shojaei AH, others. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J Pharm Pharm Sci.* 1998;1(1):15–30.
- (4). Soni GC, Prajapati SK, Chaudhari N. Self nanoemulsion: advance form of drug delivery system. *World J Pharm Pharm Sci.* 2014;3:410–36.
- (5). Avachat AM, Patel VG. Self nanoemulsifying drug delivery system of stabilized ellagic acid–phospholipid complex with improved dissolution and permeability. *Saudi Pharm J.* 2015 Jul;23(3):276–89.
- (6). Rizzy Fariz Aprian. Formulasi SNEDDS (Self-NANOemulsifying Drug Delivery System) Ekstrak Etanolik Akar Purwoceng Gunung (*Artemisia lactiflora* Wall. ex DC) Dengan VCO Sebagai Surfraktan Dan PEG 400 Sebagai Kosurfraktan [SKRIPSI]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2015.
- (7). Karima N. Formulasi SNEDDS (self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) Ekstrak Etanolik Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Menggunakan Minyak Nabati [SKRIPSI]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2015.
- (8). Andayani N. Formulasi SNEDDS (Self-Nano Emulsifying Drug delivery System) Ekstrak Etanolik dari Ekstrak Kering (*Phullanthus niruri* DE) Menggunakan fase Minyak Ikan Cucut Bobol, Surfraktan Tween 80 dan Kosurfraktan PEG 400 [SKRIPSI]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2015.
- (9). Rahayu S, Tjitraresmi A. Tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) dan Manfaatnya dalam Pengobatan. *Farmaka* [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 28];14(1). Available from: <http://journal.unpad.ac.id/farmaka/article/view/8588>
- (10). Dalimatha SH. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia.* 2003.
- (11). A'yun-Ainun Nikmati Laily Q. Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi, Kendalpayak, Malang. *Pros KPSDA* [Internet]. 2015 [cited 2016 Sep 20];1(1). Available from: <http://jurnal.fkip.uns.ac.id/index.php/kpsda/article/view/5362>
- (12). Yogiraj V, Goyal PK, Chauhan CS, Goyal A, Vyas B, others. *Carica papaya* Linn: an overview. *Int J Herb Med.* 2014;2(5):1–8.
- (13). Redha A. Flavonoid: struktur, sifat antioksidatif dan peranannya dalam sistem biologis. 2013 [cited 2016 Sep 20]; Available from: <http://www.repository.polnep.ac.id/xmlui/handle/123456789/144>
- (14). Dep Kesehatan. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat.* Jakarta; 2000.

- (15). Anonim. Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems: Formulation Insights, Applications and Advances. In: Medscape [Internet]. 2016. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/734501_6
- (16). Nasr AM, Gardouh AR, Ghonaim HM, Ghorab MM. Design Formulation and in-vitro Characterization of Irbesartan Solid Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) Prepared Using Spray Drying Techniqu. *J Chem Pharm Res.* 2016;8(2):159–83.
- (17). Nigade PM, Patil SL, Tiwari SS. Self Emulsifying drug delivery system (SEDDS): A review. *Int J Pharm Biol Sci.* 2012;2(2):42–52.
- (18). Taha EI, Al-Suwayeh SA, Anwer K. Preparation In Vitroo and In Vivo Evaluation of Solid-State Self-Nanoemulsiflying Drug Delivery System (SNEDDS) of Vitamin A Acetate. *J Drug Target.* 2009;17(6) : 468-73.
- (19). Tanvi G, Sanjay C, Kishor S, Sachin G, Snehal H. A review on Formulation Techniques of Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System. *J Adv Drug Deliv JADD.* 2016;3(3):34–41.
- (20). Rowe R., Sheskey P., Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Exipients. 6th editio. Washington D.C: *Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association*; 2009.
- (21). Sun H, Liu K, Wang W, Tang B, Gu J, Zhang J, et al. Development and characterization of a novel nanoemulsion drug-delivery system for potential application in oral delivery of protein drugs. *Int J Nanomedicine.* 2012
- (22). Agus G. *Pengembangan Sediaan Farmasi.* Bandung;
- (23). Singh G, Khinchi MP, Gupta MK, Agrawal D, Hussain A, Sharma N. Self Emulsifying Drug Delivery Systems (SEEDS): An Approach for Delivery of Poorly Water Soluble Drug. *Int J Pharm Life Sci.* 2012;3(9):1991–6.
- (24) Wadhwa J, Nair A, Kumria R. Self-emulsifying therapeutic system: a potential approach for delivery of lipophilic drugs. *Braz J Pharm Sci.* 2011;47(3):447–465.
- (25). M. US, Lobo F. JR, Uppuluri KB. Self Nano Emulsifying Drug Delivery Systems for Oral Delivery of Hydrophobic Drugs. *Biomed Pharmacol J.* 2013 Dec 30;6(2):355–62.
- (26). Chen Y, Mohanraj VJ BH. Designing Chitosan Dextran Sulfat Nanoparticles Using Charge Ratios. *PAAPS Ham Sci Tech.* 2007;8(4):78–9.
- (27). Jeevana JB. Design and Evaluation of Self-Nanoemulsfying Drug Delivery System of Flutamide. *J Young Pharm.* 3(1):5–8.
- (28). Beg S, Swain S, Singh HP, Patra CN, Rao MB. Development, Optimization, and Characterization of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems of Valsartan Using Porous Carriers. *AAPS PharmSciTech.* 2012 Dec;13(4):1416–27.
- (29). Fahmy UA, Ahmed OAA, Hosny KM. Development and Evaluation of Avanafil Self-nanoemulsifying Drug Delivery System with Rapid Onset of Action and Enhanced Bioavailability. *AAPS PharmSciTech.* 2015 Feb;16(1):53–8.
- (30). Pine a. T daeng, Alam G, Attamim F. Standardisasi Mutu Ekstrak Daun Gedi (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) dan Uji Efek Antioksidan dengan Metode DPPH.

- (31). Handayani D. Standarisasi Ekstrak Etanol Daun *Eugenia Cumini* Merr. *J Sains Tek Far.* 2016;11(2):88–93..
- (32). M. Legowo A, Nurwantoro, Sutaryo. *Buku ajar Analisis Pangan.* Semarang; 9 p.
- (33). Azizah DN, Faramayuda F. Penetapan Kadar Flavonoid Metode $AlCl_3$ pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.). *J Ilm Farm* [Internet]. 2014 [cited 2016 Sep 24];2(2). Available from: <http://kjif.unjani.ac.id/index.php/kjif/article/view/14>
- (34). Syukri Y, Nugroho AE, Martien R, Lukitaningsih E. Validasi Penetapan Kadar Isolat Andrografolid dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Menggunakan HPLC. *J Sains Farm Klin.* 2015;2(1):8–14.
- (35). Hadi Y, Wahyudi S. Aplikasi Metode Objektive Matrix dan Response Surface Methodology untuk Peningkatan Produktivitas. *JEMIS.* 2014;2(1):26–33.
- (36). Chavda H, Patel J, Chavada G, Dave S, Patel A, Patel C. Self-Nanoemulsifying Powder of Isotretinoin: Preparation and Characterization. *J Powder Technol.* 2013;2013:1–9.
- (37). Bouchemal K, Briançon S, Perrier E, Fessi H. Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation. *Int J Pharm.* 2004 Aug;280(1–2):241–51.
- (38). Vyas M. Development and Characterization of Self-nanoemulsifying Drug Delivery System Loaded with Fixed Oil of *Semecarpus anacardium* Linn. *Asian J Pharm AJP Free Full Text Artic Asian J Pharm* [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 20];10(2). Available from: <http://asiapharmaceutics.info/index.php/ajp/article/view/614>
- (39). Parmar N, Singla N, Amin S, Kohli K. Study of cosurfactant effect on nanoemulsifying area and development of lercanidipine loaded (SNEDDS) self nanoemulsifying drug delivery system. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011 Sep;86(2):327–38.
- (40). Shakeel F, Haq N, El-Badry M, Alanazi FK, Alsarra IA. Ultra fine super self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) enhanced solubility and dissolution of indomethacin. *J Mol Liq.* 2013 Apr;180:89–94.
- (41). T. Gershanik, Benita S. Self-Dispersing Lipid Formulations for Improving Oral Absorption of Lipophilic Drug. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005;50:430.
- (42). Gupta S, Chavhan S, Sawant KK. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Adefovir Dipivoxil : Design, Characterization, In Vitro and Ex Vivo Evaluation. *Colloid Surf Physicochem Eng Asp.* 2011;392:150–1.
- (43). Amrutkar C, Slaunkhe, Chaundhari. Study On Self nano Emulsiflying Drug Delivery System of Poorly Water Soluble Drug Rosuvastatin Calcium. *Word Journal of Pharmaceutical Research.* 2014;3(4): 2137-2152
- (44). Rahayu S, Kurniasih N, Amalia V. Ekstraksi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Limbah Kulit Bawang Merah Sebagai Antioksidan Alami. *Al Kim.* 2015;2(1):1–8.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil determinasi sampel



UNIVERSITAS GADJAH MADA
FAKULTAS BIOLOGI
LABORATORIUM SISTEMATIKA TUMBUHAN

Jalan Teknika Selatan Sekeloa Utara Yogyakarta 55281 Telpone (0274) 6402262/6402272; Fax: (0274) 550839

SURAT KETERANGAN

Nomor : 0936/ S.Tb. / IX / 2016

Yang bertanda tangan dibawah ini, Kepala Laboratorium Sistematika Tumbuhan Fakultas Biologi UGM, menerangkan dengan sesungguhnya bahwa,

Nama : Welda Octavianni
NIM : 12613249
Asal instansi : Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia Yogyakarta

telah melakukan identifikasi tumbuhan dengan hasil sebagai berikut,

SAMPEL	FAMILIA	GENUS	SPESES	NAMA DERAH
I	Caricaceae	<i>Carica</i>	<i>Carica papaya</i> L.	Pepaya

identifikasi tersebut dibantu oleh Dr. Purnomo, M.S.

Demikian surat keterangan ini diberikan untuk dapat dipergunakan seperlunya.

Mengetahui,
Dekan Fakultas Biologi
Universitas Gadjah Mada

Prof. Dr. Suwarno Hadikusanto, S.U.
NIP. 195411161983031002

Yogyakarta, 26 September 2016
Kepala Laboratorium
Sistematika Tumbuhan
Fakultas Biologi UGM

Dr. Purnomo, M.S.
NIP. 195504211982031005

Lampiran 2. Hasil uji kadar air

Replikasi	Kadar Air (%)
R1	9,58
R2	9,60
R3	9,61
Rata-Rata	9,59
SD	0,015



Lampiran 3. Perhitungan kurva baku kuersetin

Dibuat larutan stok standar kuersetin 200 ppm menggunakan labu ukur 100 mL. Kuersetin yang ditimbang 20 Mg.

✓ Perhitungan larutan stok kuersetin 200 ppm

$$\frac{20 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} = \frac{200}{1000 \text{ ml}} = 200 \text{ ppm}$$

Dari larutan stok kuersetin 200 ppm dibuat seri kadar 6,25 ppm, 12,5 ppm, 25 ppm, 50 ppm dan 100 ppm

Rumus Pengenceran = $M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$

$$200 \text{ ppm} \times V_1 = 100 \text{ ppm} \times 5 \text{ mL}$$

$$V_1 = 2,5 \text{ mL}$$

$$100 \text{ ppm} \times V_1 = 50 \text{ ppm} \times 5 \text{ mL}$$

$$V_1 = 2,5 \text{ mL}$$

$$50 \text{ ppm} \times V_1 = 25 \text{ ppm} \times 5 \text{ mL}$$

$$V_1 = 2,5 \text{ mL}$$

$$25 \text{ ppm} \times V_1 = 12,5 \text{ ppm} \times 5 \text{ mL}$$

$$V_1 = 2,5 \text{ mL}$$

$$12,5 \text{ ppm} \times V_1 = 6,25 \text{ ppm} \times 5 \text{ mL}$$

$$V_1 = 2,5 \text{ mL}$$

Lampiran 4. Tabel absorbansi ekstrak etanol daun pepaya

Perhitungan larutan stok sampel ekstrak etanol daun pepaya

$$\frac{10 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} = \frac{100 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 1000 \text{ ppm}$$

Sampel Ekstrak	Absorbansi (Abs)			Rata-Rata
Blanko	0,002	0,002	0,002	0,002
Sampel Ekstrak 1	0,386	0,386	0,386	0,386
Sampel Ekstrak 2	0,378	0,378	0,378	0,378
Sampel Ekstrak 3	0,396	0,396	0,397	0,396

Sampel Ekstak	Bobot Sampel (mg)	Volume Sampel (mL)	FP	Absorbansi Sampel	Ask-Ak	Konsentrasi Sampel	Total Flavonoid ($\mu\text{mol QE/g}$)	Rata-Rata Total Flavonoid ($\mu\text{mol QE/g}$)	Rata-Rata SD	Rata-Rata CV	Rata-Rata Total Flavonoid (mg QE/g)
E1	10	10	10	0,386	0,386	89,891	898,913				
E2	10	10	10	0,378	0,378	88,152	881,521	900,362	19,605	2,177	272,122
E3	10	10	10	0,396	0,396	920,652	920,652				

Lampiran 5. Tabel hasil diagram fase (*pseudoternarydiagram*)

Perbandingan	% Minyak : Smix			Volume (mL)			Keterangan
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₁	X ₂	X ₃	
1 : 9	10	80	10	0,5	4	0,5	Tidak Memisah
	10	70	20	0,5	3,5	1	Tidak Memisah
	10	60	30	0,5	3	1,5	Tidak Memisah
2 : 8	20	70	10	1	3,5	0,5	Memisah
	20	60	20	1	3	1	Memisah
	20	50	30	1	2,5	1,5	Memisah
3 : 7	30	60	10	1,5	3	0,5	Memisah
	30	50	20	1,5	2,5	1	Memisah
	30	40	30	1	2,5	1,5	Memisah
4 : 6	40	50	10	2	2,5	0,5	Memisah
	40	40	20	2	2	1	Memisah
	40	30	30	2	1,5	1,5	Memisah
5 : 5	50	40	10	2,5	2	0,5	Memisah
	50	30	20	2,5	1,5	1	Memisah
	50	20	30	2,5	1	1,5	Memisah

Lampiran 6. Gambar SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya

(a)



(b)



(c)



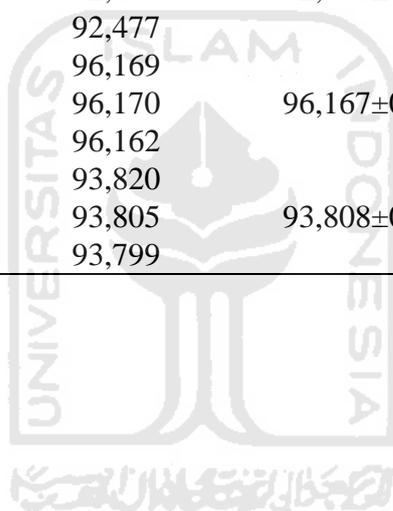
(d)

Keterangan :

- (a) : Gambar formula 1 SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya
- (b) : Gambar formula 2 SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya
- (c) : Gambar formula 1 + air
- (d) : Gambar formula 2 + air

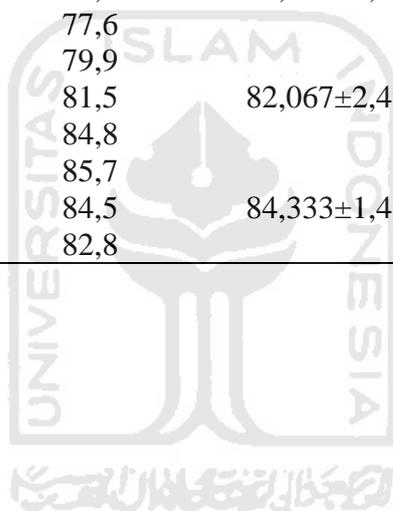
Lampiran 7. Hasil pengukuran % transmitan

Formula	Replikasi	%Transmitan (%)	Rata-rata±SD (%)	Rata-rata % Transmitan (%)
F1	R1	97,543	97,486±0,050	97,603±0,447
		97,453		
		97,461		
	R2	97,226	97,244±0,016	
		97,247		
		97,258		
	R3	98,102	98,110±0,008	
		98,112		
		98,117		
F2	R1	92,481	92,478±0,002	94,151±1,869
		92,477		
		92,477		
	R2	96,169	96,167±0,004	
		96,170		
		96,162		
	R3	93,820	93,808±0,010	
		93,805		
		93,799		



Lampiran 8. Hasil pengukuran ukuran partikel

Formula	Replikasi	Ukuran Partikel (nm)	Rata-rata±SD (nm)	Rata-rata Ukuran Partikel (nm)
F1	R1	77,9	78,067±0,289	76,100±1,779
		77,9		
		78,4		
	R2	71,7	74,600±3,061	
		77,8		
		74,3		
	R3	75,6	75,633±1,450	
		77,1		
		74,2		
F2	R1	81,0	79,300±1,700	80,333±2,521
		79,3		
		77,6		
	R2	79,9	82,067±2,499	
		81,5		
		84,8		
	R3	85,7	84,333±1,457	
		84,5		
		82,8		



Lampiran 9. Hasil Pengukuran zeta potensial

Formula	Replikasi	Zeta Potensial (mV)	Rata-rata±SD (mV)	Rata-rata Zeta Potensial (mV)
F1	R1	-24,0	-26,067±1,815	-27,722±1,503
		-27,4		
		-26,8		
	R2	-26,2	-28,100±1,952	
		-28,0		
		-30,10		
	R3	-31,0	-29,000±1,778	
		-28,4		
		-27,6		
F2	R1	-31,7	-29,367±2,082	-34,222±5,335
		-28,7		
		-27,7		
	R2	-40,0	-39,933±0,802	
		-40,7		
		-39,1		
	R3	-33,0	-33,367±0,907	
		-34,4		
		-32,7		

Lampiran 10. Hasil pengukuran PDI

Formula	Replikasi	PDI	Rata-rata	SD
F1	R1	0,107	0,163±0,049	0,263±0,140
		0,198		
		0,185		
	R2	0,315	0,202±0,115	
		0,086		
		0,206		
	R3	0,418	0,423±0,007	
		0,419		
		0,432		
F2	R1	0,119	0,170±0,146	0,295±0,128
		0,056		
		0,335		
	R2	0,433	0,289±0,180	
		0,346		
		0,087		
	R3	0,407	0,426±0,028	
		0,458		
		0,414		

Lampiran 11. Tabel absorbansi SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya

1. Absorbansi formula 1 (F1) SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya

Perhitungan larutan stok formula 1 (F1) SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya

$$\frac{10 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} = \frac{100 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 1000 \text{ ppm}$$

Sampel SNEDDS F1	Absorbansi (Abs)			Rata-Rata
Blanko	0,002	0,002	0,002	0,002
F1R1	0,226	0,227	0,227	0,227
F1R2	0,221	0,221	0,223	0,222
F1R3	0,229	0,228	0,229	0,229

Sampel SNEDDS	Bobot Sampel (mg)	Volume Sampel (mL)	FP	Absorbansi Sampel	Ask-Ak	Konsentrasi Sampel	Total Flavonoid (μmol QE/g)	Rata-Rata Total Flavonoid (μmol QE/g)	Rata-Rata SD	Rata-Rata CV	Rata-Rata Total Flavonoid (mg QE/g)
F1R1	10	10	10	0,277	0,227	55,326	553,261				
F1R2	10	10	10	0,223	0,223	544,565	544,457	551,812	6,641	1,204	166,777
F1R3	10	10	10	0,229	0,229	55,761	557,609				

2. Absorbansi formula 2 (F2) SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya

Perhitungan larutan stok formula 2 (F2) SNEDDS ekstrak etanol daun pepaya

$$\frac{10 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} = \frac{100 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 1000 \text{ ppm}$$

Sampel SNEDDS F1	Absorbansi (Abs)			Rata-Rata
Blanko	0,002	0,002	0,002	0,002
F1R1	0,141	0,141	0,141	0,141
F1R2	0,135	0,134	0,134	0,135
F1R3	0,138	0,138	0,139	0,138

Sampel SNEDDS	Bobot Sampel (mg)	Volume Sampel (mL)	FP	Absorbansi Sampel	Ask-Ak	Konsentrasi Sampel	Total Flavonoid ($\mu\text{mol QE/g}$)	Rata-Rata Total Flavonoid ($\mu\text{mol QE/g}$)	Rata-Rata SD	Rata-Rata CV	Rata-Rata Total Flavonoid (mg QE/g)
F2R1	10	10	10	0,141	0,141	36,603	366,304				
F2R2	10	10	10	0,134	0,134	35,109	351,087	359,058	7,635	2,126	108,520
F2R3	10	10	10	0,138	0,138	35,978	359,783				

Lampiran 12: Perhitungan % bias

Tabel Perbandingan Prediksi dan Respon

Respon	Formula	Prediksi	Percobaan	% Bias
% Transmitan	F1	94,200 %	97,603±0,447	3,613 %
	F2	93,700 %	94,151±1,869	0,487 %
Ukuran Partikel	F1	75,050 nm	76,100±1,779	1,310 %
	F2	82,270 nm	80,333±2,521	2,345 %

Rumus perhitungan :

$$\text{Perbedaan} = \frac{\text{Percobaan} - \text{Prediksi}}{\text{Prediksi}} \times 100 \%$$

Perhitungan % bias % transmitan

- Formula 1 (F1)

$$\begin{aligned} \text{Perbedaan} &= \frac{97,603 - 94,200}{94,200} \times 100 \% \\ &= 3,613 \% \end{aligned}$$

- Formula 2 (F2)

$$\begin{aligned} \text{Perbedaan} &= \frac{94,151 - 93,700}{93,700} \times 100 \% \\ &= 0,487 \% \end{aligned}$$

Perhitungan % bias ukuran partikel

- Formula 1 (F1)

$$\begin{aligned} \text{Perbedaan} &= \frac{76,100 - 75,050}{75,050} \times 100 \% \\ &= 1,310 \% \end{aligned}$$

- Formula 2 (F2)

$$\begin{aligned} \text{Perbedaan} &= \frac{80,333 - 82,270}{82,270} \times 100 \% \\ &= 2,345 \% \end{aligned}$$