



Pengembangan *Self-Nano Emulsifying System (SNES)* Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*): Formulasi, Karakterisasi, dan Stabilitas

(Development of temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) extract-loaded Self Nano Emulsifying System (SNES): formulation, characterization and stability)

Hannie Fitriani¹, Annisa Fitria¹, Isnatin Miladiyah² & Yandi Syukri^{1*}

¹Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia, Jl. Kaliurang No.Km. 14,5, Krawitan, Umbulmartani, Kab. Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta

²Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jl. Kaliurang No.Km. 14,5, Krawitan, Umbulmartani, Kab. Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta

ABSTRACT: The poorly-water soluble temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) extract has been widely studied and has potential for the treatment of diseases. Self-Nano Emulsifying System (SNES) is a method to increase the solubility of a poorly-water soluble extract by mixing it into a suitable vehicle. This research aimed to prepare, characterize, and test the stability of the SNES *Curcuma xanthorrhiza* extract. The selection of oil, surfactant, and cosurfactant components for screening of SNES formulation was determined by solubility study of *Curcuma xanthorrhiza* extract in various vehicles. *Curcuma xanthorrhiza* extract-loaded SNES was evaluated, including transmittance, particle size, polydispersity index (PI), zeta potential, thermodynamic stability, robustness to dilution, and accelerated stability test. The optimal formula for *Curcuma xanthorrhiza* extract-loaded-SNES was a combination of Labrasol (20%), Tween 20 (60%), and propyleneglycol (20%), with drug loading of *Curcuma xanthorrhiza* extract was 23%. The characterization of *Curcuma xanthorrhiza* extract-loaded SNES showed that 100.1±0.0% of transmittance; 13.0±1.4 nm of particle size; 0.3±0.1 of PI; and -42.4±0.6 mV of zeta potential. The thermodynamic stability test demonstrated no phase separation. The robustness to the dilution showed that the particle size was stable during the dilution process. *Curcuma xanthorrhiza* extract-loaded SNES was also stable during the accelerated stability test. Conclusion, *Curcuma xanthorrhiza* extract-loaded-SNES obtained a stable preparation with high drug loading.

Keywords: *Curcuma xanthorrhiza*; SNES; optimization; characterization; stability.

ABSTRAK: Ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang sukar larut dalam air sudah banyak dikaji dan potensial untuk pengobatan berbagai penyakit. Pembuatan *Self-Nano Emulsifying System* (SNES) merupakan salah satu metode yang mampu meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati suatu zat aktif obat dengan mencampurkannya ke dalam pembawa yang sesuai. Penelitian bertujuan untuk memformulasi, karakterisasi dan menguji stabilitas SNES ekstrak temulawak. Pembuatan SNES dimulai dari skrining dan optimasi pembawa ekstrak temulawak yang terdiri beberapa minyak, surfaktan dan kosurfaktan. SNES ekstrak temulawak dikarakterisasi meliputi pengukuran transmisi, ukuran partikel, indeks polidispersi (IP), potensial zeta, penentuan stabilitas termodinamika, uji ketahanan dan uji stabilitas dipercepat. Formula optimal SNES ekstrak temulawak adalah kombinasi Labrasol (20%), Tween 20 (60%), dan propilenglikol (20%), dengan *drug loading* ekstrak temulawak adalah 23%. Nilai parameter karakterisasi yang didapatkan adalah transmisi 100,2 ± 0,0%, ukuran partikel 13,0±1,4 nm dengan IP 0,3 ± 0,1, dan potensial zeta -42,4 ± 0,6 mV. Uji stabilitas termodinamika menunjukkan tidak terjadi pemisahan fase. Uji ketahanan menunjukkan bahwa ukuran partikel stabil selama proses pengenceran. Selain itu, SNES ekstrak temulawak stabil selama uji stabilitas dipercepat selama 3 bulan. Disimpulkan bahwa, SNES ekstrak temulawak menghasilkan sediaan yang stabil dengan *drug loading* yang tinggi.

Kata kunci: temulawak; SNES; optimasi; karakterisasi; stabilitas.

Pendahuluan

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) banyak tumbuh di Indonesia, Thailand, dan Malaysia yang secara turun temurun atau empirik telah digunakan sebagai obat tradisional dengan berbagai macam manfaat dan efek klinis seperti sebagai antibakteri, antioksidan, dan juga

antiinflamasi [1]. Metabolit sekunder yang terdapat di tanaman temulawak juga sangat beragam, beberapa diantaranya adalah alkaloid, senyawa fenolik, flavonoid, triterpen, dan glikosida [2]. Rasa pahit dan pedas serta

Article history

Received: 19 Nov 2021
Accepted: 22 Des 2021
Published: 26 Des 2021

Access this article



*Corresponding Author: Yandi Syukri

Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia, Jl. Kaliurang No.Km. 14,5, Krawitan, Umbulmartani, Kec. Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta, 55584 | Email: yandisyukri@uii.ac.id

bau yang tajam dari temulawak mengakibatkan banyak masyarakat yang menghindari mengonsumsi temulawak [3].

Ekstrak temulawak memiliki kandungan utama xantorizol sering dimanfaatkan untuk diformulasikan menjadi berbagai bentuk sediaan farmasi [4]. *Self-Nano emulsifying system (SNES)* merupakan salah satu bentuk sediaan terbaru yang mampu meningkatkan kelarutan, ketersediaan hayati suatu obat di dalam tubuh, sehingga diharapkan dengan dosis yang rendah sudah mampu memberikan efek farmakologis yang sama dengan sediaan non SNES [5].

SNES dibuat dari campuran antara minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang bersifat isotropik, serta akan secara spontan membentuk nanoemulsi ketika kontak dengan cairan lambung [6]. SNES membantu meningkatkan kelarutan ekstrak temulawak dengan pembawa minyak, dibantu oleh surfaktan dan kosurfaktan yang akan menurunkan tegangan permukaan antara minyak dan air dengan membentuk misel sehingga dapat membentuk emulsi [7,8]. Karakteristik dari SNES adalah sediaan jernih seperti air ditandai dengan transmittan mendekati 100%

dengan ukuran partikel kurang dari 100 nm [9,10].

SNES telah dikaji dan efektif untuk meningkatkan kelarutan dan khasiat dari ekstrak propolis [11,12], *Sonchus oleraceus*[13] dan jahe [14]. Pengembangan ekstrak temulawak dalam bentuk SNES sangat prospek untuk dikaji dalam upaya peningkatan kelarutan dan efek farmakologinya. Sementara di pasaran telah tersedia berbagai macam bentuk sediaan dari temulawak dalam bentuk serbuk, minuman bahkan makanan untuk meningkatkan daya tarik serta konsumsi temulawak di masyarakat [15,16]. Sediaan tersebut memiliki kekurangan, yaitu membutuhkan ekstrak temulawak yang cukup banyak, rasa dan bau yang masih cukup tajam. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan sediaan ekstrak temulawak dalam bentuk SNES melalui pengkajian terhadap formulasi, karakterisasi dan studi stabilitasnya.

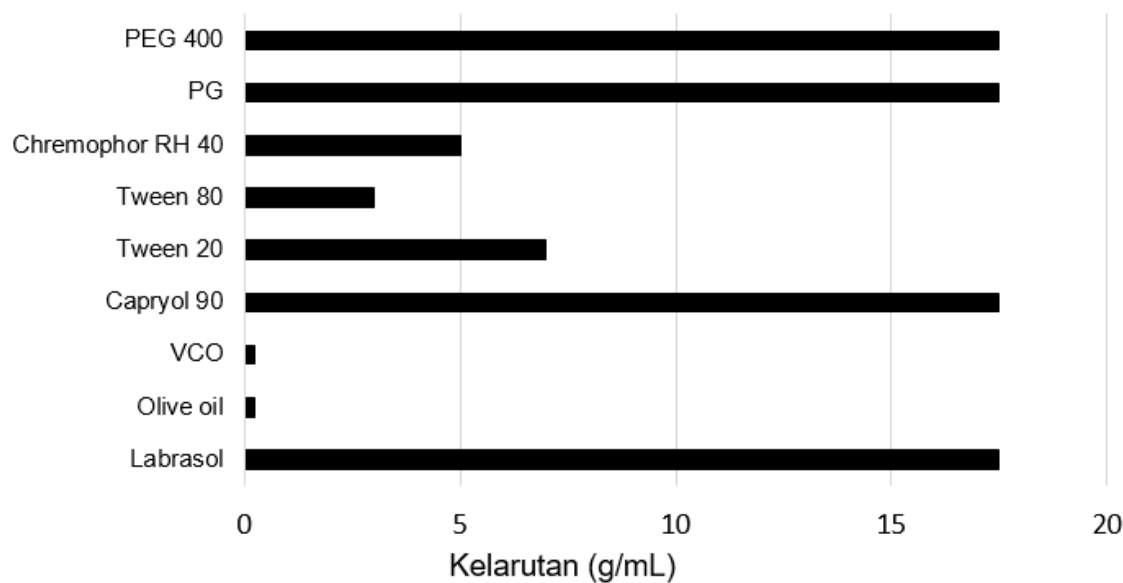
Metode Penelitian

Bahan

Ekstrak temulawak (Konimex, Indonesia), Labrasol (Gattefose, Prancis), minyak zaitun (Brataco, Indonesia),

Tabel 1. Desain formula untuk diagram fase terner

Formula	Minyak: Smix	Minyak (%)	Surfaktan (%)	Kosurfaktan (%)
F1	1:9	10	80	10
F2		10	70	20
F3		10	60	30
F4		10	50	40
F5	2:8	20	70	10
F6		20	60	20
F7		20	50	30
F8		20	40	40
F9	3:7	30	60	10
F10		30	50	20
F11		30	40	30
F12		30	30	40
F13	4:6	40	50	10
F14		40	40	20
F15		40	30	30
F16		40	20	40
F17	5:5	50	40	10
F18		50	30	20
F19		50	20	30
F20		50	10	40



Gambar 1. Kelarutan ekstrak temulawak dalam pembawa

VCO (Brataco, Indonesia), *propylene glycol monocaprylate* (Capryol 90) (Gattefose, Prancis), *polysorbate 20* (Tween 20) (Brataco, Indonesia), *polysorbate 80* (Tween 80) (Brataco, Indonesia), Cremophor RH 40 (BASF, Indonesia), polietilenglikol (PEG) 400 (Brataco, Indonesia), dan propilenglikol (Brataco, Indonesia).

Uji kelarutan untuk menentukan minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan

Minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dipilih sebagai pembawa berdasarkan kemampuannya untuk memberikan kelarutan tertinggi untuk ekstrak temulawak. Sejumlah 100 mg ekstrak dilarutkan dalam setiap pembawa, dimulai dengan volume terendah secara berurutan dari 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, hingga 1,5 mL. Pembawa dengan jumlah terkecil tetapi paling signifikan kemampuan melarutkan ekstrak temulawak menjadi pembawa yang dipilih [17].

Pembuatan Diagram Fase Ternern

Pembawa minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang terpilih dari uji kelarutan dibuat diagram fase ternern yang menggambarkan area SNES, dimana masing-masing puncak menunjukkan masing-masing pembawa SNES [18]. Campuran pembawa yang kemudian disebut dengan Smix dibuat dengan variasi komposisi secara berurutan 1-5; 1-8; dan 1-4 mL, telah diukur transmittan dengan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV 1800, Jepang) pada panjang gelombang 650 nm, ukuran partikel, indeks polidispersi, dan potensial zeta menggunakan *Particle Size Analyzer* (Horiba SZ 100, Jepang). Desain formula untuk membuat diagram ternern dapat dilihat pada tabel 1.

Pembuatan SNES Ekstrak Temulawak

Ekstrak temulawak sebanyak 1,5 gram ditambahkan ke dalam 5 mL Smix dan dicampurkan hingga homogen dengan ultrasonikator (model 300 V/T, USA) untuk membuat formula SNES ekstrak temulawak.

Uji Transmittan SNES Ekstrak Temulawak

SNE ekstrak temulawak diencerkan 100 kali menggunakan aquabidestilata, kemudian dibaca transmittan atau nilai yang menunjukkan kejernihan larutan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV 1800, Jepang) pada panjang gelombang 650 nm [19].

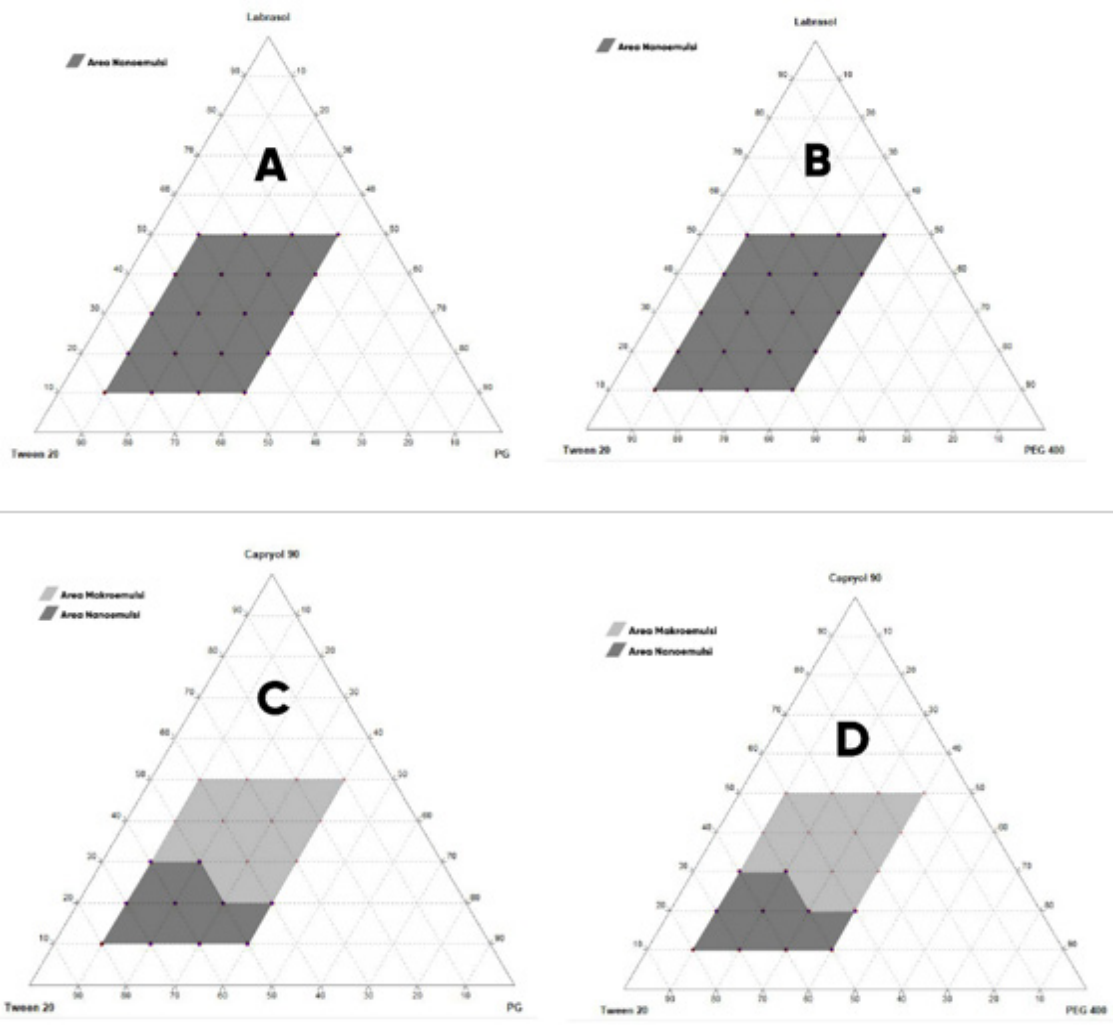
Ukuran Partikel dan Potensial zeta

Penentuan ukuran partikel dan potensial zeta dari SNES ekstrak temulawak menggunakan *Particle Size Analyzer* (Horiba SZ 100, Jepang), yang sebelumnya telah diencerkan 100 kali menggunakan aquabidestilata [20].

Uji Stabilitas Termodinamik

Uji Sentrifugasi

Uji sentrifugasi merupakan tahap pertama dari uji stabilitas termodinamik. Uji ini bertujuan untuk melihat pemisahan fase yang terjadi. SNES ekstrak temulawak diencerkan 100 kali dengan aquabidestilata dan disentrifugasi pada 3500 rpm selama 30 menit. Jika tidak ada pemisahan fase maka uji dapat dilanjutkan ke uji siklus panas dingin [21].



Gambar 2. Diagram fase terner yang menunjukkan daerah Nanoemulsi dan Makroemulsi o/w (A); Labrasol, Tween 20, PG (B); Labrasol, Tween 20, PEG (C); Capryol 90, Tween 20, PG (D); Capryol 90, Tween 20, PEG

Uji Siklus Panas Dingin

Uji siklus panas dingin dilakukan sebanyak 6 siklus pada suhu 4°C dan 40°C dengan penyimpanan minimal selama 48 jam, disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit, diamati ada tidaknya pemisahan fase. Jika tidak ada pemisahan fase maka uji dapat dilanjutkan ke uji siklus Beku Cair [22].

Uji Siklus Beku Cair

Uji siklus panas dingin dilakukan sebanyak 6 siklus pada suhu -20°C dan 25°C dengan penyimpanan minimal selama 48 jam, disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit, diamati ada tidaknya pemisahan fase. Jika tidak ada pemisahan fase maka uji dapat dilanjutkan ke uji ketahanan [23].

Uji Ketahanan

Uji ketahanan dilakukan dengan mengencerkan SNES temulawak sebanyak 25, 50, 100, dan 250 kali menggunakan aquabidestilata yang selanjutnya dilakukan evaluasi perubahan dari nilai %transmittan, ukuran partikel, indeks polidispersi, serta nilai potensial zeta [24].

Uji Stabilitas Dipercepat

Uji stabilitas dipercepat dilakukan setelah formula SNES temulawak terbukti stabil sampai uji ketahanan. Uji ini dilakukan dengan menyimpan formula SNES temulawak selama 1 bulan dengan kondisi penyimpanan 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH, kemudian dievaluasi transmittan, ukuran partikel, indeks polidispersi, dan nilai potensial zeta pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan 4 dengan pengenceran sebanyak 100 kali [25].

Tabel 2. Karakteristik formula SNES Ekstrak temulawak dan stabilitas termodinamika (N=3)

Parameter	Transmitan (%)	Ukuran partikel (nm)	Indeks polidispersi	Potensial zeta
Formula SNES ekstrak temulawak	100,18±0,00	13,0±1,4	0,3±0,1	-42,4±0,6
Stabilitas termodinamika	<i>Tidak ada pemisahan</i>	Tidak ada pemisahan	Tidak ada pemisahan	Tidak ada pemisahan

Hasil dan Diskusi

Uji kelarutan dalam menentukan pembawa SNES ekstrak temulawak dilakukan karena banyaknya formulasi yang tidak stabil, dan ketika obat atau ekstrak ditambahkan ke pembawa SNES akan menghasilkan larutan yang keruh dan ukurannya besar. SNES ekstrak temulawak yang dihasilkan harus jernih dan mampu melarutkan ekstrak temulawak dengan baik pada volume yang ditentukan [26].

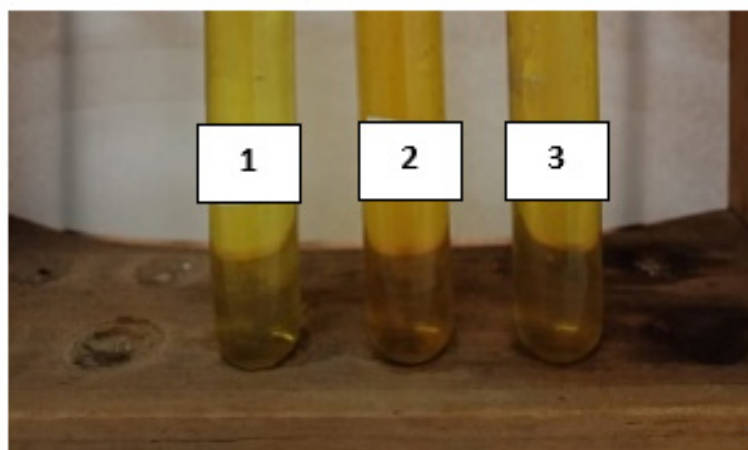
Pembawa SNES ekstrak temulawak dipilih berdasarkan kemampuan pembawa dalam melarutkan ekstrak kental temulawak pada masing-masing formulasi yang telah ditentukan, serta kemampuan dari SNES ekstrak temulawak dalam membentuk nanoemulsi ketika kontak dengan akuades, yaitu diencerkan 100 kali [27]. Hasil dari uji kelarutan pembawa SNES ekstrak temulawak dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambar 1 menunjukkan bahwa minyak labrasol (17,5 g/mL) dan capryol 90 (17,5 g/mL) memiliki nilai kelarutan terhadap ekstrak kental temulawak yang tinggi. Hal ini didukung data bahwa nilai HLB Labrasol adalah 12, dan capryol 90 adalah 15, sedangkan HLB dari minyak zaitun dan VCO adalah 7 dan 8 secara berturut-turut. Surfaktan Tween 20 (7 g/mL), serta kosurfaktan propilen glikol (PG) (17,5 g/mL) dan PEG 400 (17,5 g/mL) memiliki kemampuan melarutkan ekstrak kental temulawak paling

baik dibanding dengan surfaktan dan kosurfaktan yang lain [28].

Uji kelarutan mendapatkan 4 formula utama yaitu kombinasi Labrasol, Tween 20, PG; Labrasol, Tween 20, PEG 400; Capryol 90, Tween 20, PG; Capryol 90, Tween 20, PEG 400, kemudian masing-masing formula dievaluasi 4 parameternya yaitu transmittan, ukuran partikel, indeks polidispersi, dan nilai potensial zeta. Desain formula untuk diagram fase terner dapat dilihat pada tabel 1 dan area SNES dari ke 4 formula digambarkan pada Gambar 2. Formula terbaik dipilih berdasarkan luasnya area buram hitam pada diagram fase terner yang menunjukkan kemampuan formula dalam membentuk nanoemulsi secara spontan ketika kontak dengan aquabidestilata.

Kombinasi formula A dan B menunjukkan area nanoemulsi yang paling luas dibandingkan dengan formula C dan D. Formula A dan B secara berturut-turut yaitu Labrasol, Tween 20, PG dan Labrasol, Tween 20, PEG 400, menunjukkan desain formula 1 sampai formula 20 menunjukkan daerah nanonemulsi secara penuh. Sedangkan formula C dan D secara berturut-turut yaitu Capryol 90, Tween 20, PG dan Capryol 90, Tween 20, PEG 400 pada formula 1 sampai formula 10 menunjukkan area nanoemulsi, sedangkan formula 11 sampai formula 20 menunjukkan area makroemulsi yang ditandai dengan larutan putih keruh yang berkorelasi dengan peningkatan

**Gambar 3.** Stabilitas termodinamik sediaan snes ekstrak temulawak

Tabel 3. Uji ketahanan SNES ekstrak temulawak terhadap pengenceran (N=3)

Pengenceran	Transmittan (%)	Ukuran Partikel (nm)	Indeks polidispersi
25x	99,75 ± 0,07	9,0 ± 0,8	0,5 ± 0,1
50x	99,73 ± 0,07	11,4 ± 0,3	0,3 ± 0,1
100x	99,34 ± 0,49	8,4 ± 0,8	0,2 ± 0,2
250x	99,89 ± 0,03	8,4 ± 0,3	0,4 ± 0,1

konsentrasi Capryol 90 dan berkurangnya surfaktan Tween 20 yang ditambahkan, sehingga kemampuan untuk menurunkan tegangan permukaan juga berkurang [29].

Formula A dan B menunjukkan area nanoemulsi yang paling luas, adanya kesamaan pada panjang rantai karbon antara Labrasol dan Tween 20, sehingga mampu menurunkan tegangan permukaan dengan baik serta mampu secara seragam menggabungkan tetesan minyak Labrasol. Formula A dipilih untuk pembuatan SNES ekstrak temulawak dikarenakan penggunaan PG secara oral yang lebih aman dibandingkan dengan PEG 400.

SNES ekstrak temulawak dibuat dengan formula A dan didapatkan *drug loading* dari ekstrak temulawak pada SNES adalah sebesar 23% dengan penambahan ekstrak temulawak sebanyak 1,5 gram pada 5 mL pembawa, Labrasol 20%, Tween 20 60%, dan PG 20%. Hasil pengujian parameter-parameter yaitu transmittan, ukuran partikel, indeks polidispersi, potensial zeta dapat dilihat pada Tabel 2. Transmittan yang dihasilkan adalah 100,1±0,0%, yang mengindikasikan bahwa SNES terdispersi sempurna dengan ukuran nanometer (<100 nm), transparan dan jernih [30].

Ukuran partikel SNES ekstrak temulawak tersaji pada Tabel 2, dengan hasil 13,0±1,4 nm, menandakan formula SNES tersebut mampu meningkatkan kecepatan pelepasan ekstrak temulawak, serta mampu menurunkan tegangan permukaan sehingga diharapkan ekstrak temulawak akan terabsorpsi pada sistem pencernaan dengan cepat, dan meningkatkan ketersediaan hayatinya [31].

Nilai indeks polidispersi mengindikasikan distribusi

ukuran partikel dari sediaan SNES. Hasil yang didapatkan dari formula SNES ekstrak temulawak adalah 0,3±0,1, dengan nilai rujukan di bawah 0,7. Hal ini menunjukkan bahwa ukuran partikel SNES ekstrak temulawak terdistribusi dengan baik atau homogen [32].

Potensial zeta dengan nilai yang tinggi, lebih dari 30 mV atau kurang dari -30 mV menggambarkan sediaan cukup stabil yang mampu melawan terjadinya aggrasi partikel sediaan yang diakibatkan oleh gaya tolak menolak. Nilai potensial zeta yang negatif menunjukkan adanya asam lemak bebas pada sediaan dan menunjukkan sediaan bermuatan negatif (adanya gaya tolak menolak). Formulasi sediaan SNES ekstrak temulawak memiliki nilai potensial zeta -42,4±0,6 mV, dan berdasarkan penjelasannya sebelumnya, nilai potensial zeta yang didapatkan menunjukkan bahwa formula SNES ekstrak temulawak stabil [33].

Uji stabilitas termodinamika dilakukan untuk mengetahui stabilitas fisik suatu sediaan, yaitu presipitasi, creaming, dan koalesensi. Pengujian ini dilakukan dengan uji sentrifugasi, uji siklus panas dingin, dan uji siklus beku cair. Uji sentrifugasi menunjukkan stabilitas sediaan SNES terhadap adanya gaya gravitasi, didukung oleh ukuran partikel yang kecil mampu meminimalkannya, serta adanya gerak Brown partikel mampu mencegah creaming dan sedimentasi [34]. Uji stabilitas termodinamika diawali dengan pelarutan sediaan SNES temulawak agar terbentuk nanoemulsi. Hasil dari uji stabilitas termodinamika dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 3, tidak terjadi pemisahan fase dan perubahan fisik, sehingga dapat disimpulkan

Tabel 4. Pengujian stabilitas dipercepat SNES ekstrak temulawak (N=3)

Bulan ke-	Ukuran partikel (nm)	Indeks polidispersi
0	13,0 ± 1,4	0,3 ± 0,1
1	14,6 ± 0,2	0,4 ± 0,0
2	16,2 ± 0,6	0,3 ± 0,1
3	14,7 ± 0,5	0,3 ± 0,1

bahwa SNES temulawak bersifat stabil.

Uji ketahanan terhadap pengenceran dilakukan terhadap kemampuan sediaan pada berbagai tingkat pengenceran sehingga obat tidak akan membentuk endapan ketika diencerkan dengan faktor pengenceran yang lebih tinggi. Faktor ini secara signifikan dikhawatirkan mampu menghambat penyerapan dari obat, dikarenakan tingginya konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang bersifat hidrofilik atau yang mudah larut dalam air serta meningkatkan potensi kejenuhan, sehingga risiko obat mengendap sebelum masuk ke usus halus akan meningkat [35]. Nilai hasil pengukuran parameter uji ketahanan dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan nilai yang didapatkan, Formula SNES temulawak telah memenuhi syarat uji ketahanan dengan rentang nilai transmitten 99,3%-99,9%, ukuran partikel 8,4 nm–11,4 nm, indeks polidispersi 0,2 – 0,5.

Uji stabilitas dipercepat dilakukan selama 3 bulan (40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH) [36]. Uji stabilitas dipercepat dilakukan untuk mengetahui efek dari penyimpanan sediaan SNES ekstrak temulawak. Hasil dari uji stabilitas dipercepat SNES ekstrak temulawak dapat dilihat pada Tabel 4. Ukuran partikel dari SNES ekstrak temulawak dalam rentang 13,0 nm–16,2 nm dengan persebaran partikel atau indeks polidispersi direntang 0,3–0,4. Tidak ada perubahan secara visual, fisik (perubahan fase maupun warna), tidak ada endapan pada sediaan SNES ekstrak temulawak yang telah disimpan selama 3 bulan. Nilai indeks polidispersi yang didapatkan menunjukkan bahwa sediaan SNES ekstrak temulawak membentuk monodispers [37]. Berdasarkan hasil uji stabilitas dipercepat pada Tabel 4 dapat disimpulkan bahwa SNES temulawak memiliki stabilitas yang baik.

Kesimpulan

SNES ekstrak temulawak dengan pembawa Labrasol (20%), Tween 20 (60%), dan PG (20%) mampu meningkatkan kelarutan dengan *drug loading* 23% dan stabilitas dari ekstrak temulawak. Nilai parameter yang didapatkan adalah ukuran partikel 13,0±1,4 nm, indeks polidispersi 0,3±0,1, potensial zeta -42,4±0,6 mV, transmitten 100,1±0,0%. Uji stabilitas termodinamika menunjukkan tidak terjadi pemisahan fase pada kondisi penyimpanan yang ekstrem. Uji ketahanan dan uji stabilitas dipercepat juga menunjukkan SNES ekstrak temulawak tahan pada pengenceran dan stabil selama penyimpanan 3 bulan.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Pendidikan Kebudayaan Riset dan Teknologi yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi dengan nomor kontrak 009/DirDPPM/70/DPPM/PTUPT - KEMDIKBUDRISTEK/VII/2021.

Referensi

- [1]. Rahmat E, Lee J, Kang Y. Javanese Turmeric (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.): Ethnobotany, Phytochemistry, Biotechnology, and Pharmacological Activities. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2021;2021:9960813. <https://doi.org/10.1155/2021/9960813>
- [2]. Dosoky NS, Setzer WN. Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of *Curcuma* Species. *Nutrients*. 2018;10(9):1196. <https://doi.org/10.3390/nu10091196>
- [3]. Sharifi-Rad J, Rayess YE, Rizk AA, Sadaka C, Zgheib R, Zam W, et al. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Front Pharmacol*. 2020;11:01021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01021>
- [4]. Karthikeyan A, Senthil N, Min T. Nanocurcumin: A Promising Candidate for Therapeutic Applications. *Front Pharmacol*. 2020;11:487. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00487>
- [5]. Syukri Y, Fitriani H, Pandapotan H, Nugroho BH. Formulation, Characterization and Stability of Ibuprofen-Loaded Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Indones J Pharm*. 2019;30(2):105–13. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm30iss2pp105-113>
- [6]. Buya AB, Belouqui A, Memvanga PB, Pr eat V. Self-Nano-Emulsifying Drug-Delivery Systems: From the Development to the Current Applications and Challenges in Oral Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1194. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121194>
- [7]. Baloch J, Sohail MF, Sarwar HS, Kiani MH, Khan GM, Jahan S, et al. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Improved Oral Bioavailability of Chlorpromazine: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Medicina (Mex)*. 2019;55(5):210. <https://doi.org/10.3390/medicina55050210>
- [8]. Balakumar K, Vijaya Raghavan C, Tamil Selvan N, Habibur Rahman SM. Self emulsifying drug delivery system: Optimization and its prototype for various compositions of oils, surfactants and co-surfactants. *J Pharm Res*. 2013;6(5):510–4. <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2013.04.031>
- [9]. Villar AMS, Naveros BC, Campmany ACC, Trenchs MA, Rocabert CB, Bellowa LH. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for enhanced dissolution of gemfibrozil. *Int J Pharm*. 2012;431(1–2):161–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.001>
- [10]. Thomas N, Holm R, M ullertz A, Rades T. In vitro and in vivo performance of novel supersaturated self-nanoemulsifying drug delivery systems (super-SNEDDS). *J Controlled Release*. 2012;160(1):25–32. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.02.027>
- [11]. Fitria A, Hanifah S, Chabib L, Uno AM, Munawwarah H, Atsil N, et al. Design and characterization of propolis extract loaded self-nano emulsifying drug delivery system as immunostimulant. *Saudi Pharm J*. 2021;29(6):625–34. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.04.024>
- [12]. Syukri Y, Kholidah Z, Chabib L. Formulasi dan Studi Stabilitas Self-Nano Emulsifying Propolis menggunakan Minyak Kesturi, Cremophor RH 40 dan PEG 400 sebagai Pembawa. 2019;06(03):9.

- [13]. Chen L, Lin X, Xu X, Chen Y, Li K, Fan X, et al. Self-nano-emulsifying formulation of *Sonchus oleraceus* Linn for improved stability: Implications for phenolics degradation under in vitro gastro-intestinal digestion: Food grade drug delivery system for crude extract but not single compound. *J Funct Foods*. 2019;53:28–35. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.12.009>
- [14]. Ogino M, Yakushiji K, Suzuki H, Shiokawa K, Kikuchi H, Seto Y, et al. Enhanced pharmacokinetic behavior and hepatoprotective function of ginger extract-loaded supersaturable self-emulsifying drug delivery systems. *J Funct Foods*. 2018;40:156–63. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.08.035>
- [15]. Salleh NAM, Ismail S, Ab Halim MR. Effects of Curcuma xanthorrhiza Extracts and Their Constituents on Phase II Drug-metabolizing Enzymes Activity. *Pharmacogn Res*. 2016;8(4):309–15. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.188873>
- [16]. Salea R, Widjojokusumo E, Veriansyah B, Tjandrawinata RR. Optimizing oil and xanthorrhizol extraction from Curcuma xanthorrhiza Roxb. rhizome by supercritical carbon dioxide. *J Food Sci Technol*. 2014;51(9):2197–203. <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1272-3>
- [17]. Syukri Y, Asmaliah S, Chabib L, Fitria A. Fabrication of Propolis Self-Nano Emulsifying Using Virgin Coconut Oil as Lipid-Based Vehicle. *Adv Mater Res*. 2021;1162:119–28. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.1162.119>
- [18]. Kassem AA, Mohsen AM, Ahmed RS, Essam TM. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced solubilization of nystatin for treatment of oral candidiasis: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *J Mol Liq*. 2016;218:219–32. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.02.081>
- [19]. Nagi A, Iqbal B, Kumar S, Sharma S, Ali J, Baboota S. Quality by design based silymarin nanoemulsion for enhancement of oral bioavailability. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2017;40:35–44. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.05.019>
- [20]. Mishra V, Bansal KK, Verma A, Yadav N, Thakur S, Sudhakar K, et al. Solid Lipid Nanoparticles: Emerging Colloidal Nano Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*. 2018;10(4):E191. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040191>
- [21]. Eltobshi AA, Mohamed EA, Abdelghani GM, Nouh AT. Self-nanoemulsifying drug-delivery systems for potentiated anti-inflammatory activity of diacerein. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:6585–602. <https://doi.org/10.2147/IJN.S178819>
- [22]. Senapati PC, Sahoo SK, Sahu AN. Mixed surfactant based (SNEDDS) self-nanoemulsifying drug delivery system presenting efavirenz for enhancement of oral bioavailability. *Biomed Pharmacother*. 2016;80:42–51. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.039>
- [23]. Gupta S, Chavhan S, Sawant K. Self-nanoemulsifying drug delivery system for adefovir dipivoxil: Design, characterization, in vitro and ex vivo evaluation. *Colloids Surf Physicochem Eng Asp*. 2011;392:145–55. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.09.048>
- [24]. Shukla M, Jaiswal S, Sharma A, Srivastava PK, Arya A, Dwivedi AK, et al. A combination of complexation and self-nanoemulsifying drug delivery system for enhancing oral bioavailability and anticancer efficacy of curcumin. *Drug Dev Ind Pharm*. 2017;43(5):847–61. <https://doi.org/10.1080/03639045.2016.1239732>
- [25]. Syukri Y, Fitria A, Hanifah S, Idrati M. Development of New Indonesian Propolis Extract-Loaded Self-emulsifying: Characterization, Stability and Antibacterial Activity. *Adv Pharm Bull*. 2021;11(1):120–9. <https://doi.org/10.34172/apb.2021.013>
- [26]. Khan AW, Kotta S, Ansari SH, Sharma RK, Ali J. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of the poorly water-soluble grapefruit flavonoid Naringenin: design, characterization, in vitro and in vivo evaluation. *Drug Deliv*. 2015;22(4):552–61. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.878003>
- [27]. Zhao G, Duan J, Xie Y, Lin G, Luo H, Li G, et al. Effects of solid dispersion and self-emulsifying formulations on the solubility, dissolution, permeability and pharmacokinetics of isorhamnetin, quercetin and kaempferol in total flavones of Hippophae rhamnoides L. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013;39(7):1037–45. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.699066>
- [28]. Nazari-Vanani R, Moezi L, Heli H. In vivo evaluation of a self-nanoemulsifying drug delivery system for curcumin. *Biomed Pharmacother*. 2017;88:715–20. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.102>
- [29]. Borkar N, Holm R, Yang M, Müllertz A, Mu H. In vivo evaluation of lipid-based formulations for oral delivery of apomorphine and its diester prodrugs. *Int J Pharm*. 2016;513(1):211–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.09.024>
- [30]. Mohd AB, Sanka K, Bandi S, Diwan PV, Shastri N. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) for oral delivery of glimepiride: development and antidiabetic activity in albino rabbits. *Drug Deliv*. 2015;22(4):499–508. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.879753>
- [31]. Syukri Y, Martien R, Lukitaningsih E, Nugroho A. Novel Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of andrographolide isolated from *Andrographis paniculata* Nees: Characterization, in-vitro and in-vivo assessment. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2018;47. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.06.014>
- [32]. Abdifetah O, Na-Bangchang K. Pharmacokinetic studies of nanoparticles as a delivery system for conventional drugs and herb-derived compounds for cancer therapy: a systematic review. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5659–77. <https://doi.org/10.2147/IJN.S213229>
- [33]. Gao Y, Qi X, Zheng Y, Ji H, Wu L, Zheng N, et al. Nanoemulsion enhances α -tocopherol succinate bioavailability in rats. *Int J Pharm*. 2016;515(1):506–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.026>
- [34]. Jumaryatno P, Chabib L, Hayati F, Awaluddin R. Stability Study of Ipomoea reptans Extract Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) as Anti-Diabetic Therapy. *J Appl Pharm Sci*. 2018;8:11–4. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8903>
- [35]. Prasad D, Chauhan H, Atef E. Studying the effect of lipid chain length on the precipitation of a poorly water soluble drug from self-emulsifying drug delivery system on dispersion into aqueous medium. *J Pharm Pharmacol*. 2013;65(8):1134–44. <https://doi.org/10.1111/jphp.12077>
- [36]. Fk A, Jg B, Johns G. B. A Review on Self Emulsifying Nanoemulsion. 2021;
- [37]. Date AA, Desai N, Dixit R, Nagarsenker M. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomed*. 2010;5(10):1595–616. <https://doi.org/10.2217/nnm.10.126>



Copyright © 2021 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)