



Formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) yang Memanfaatkan Tanaman Obat: *Narrative Review*

(Formulation of self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) utilizing medicinal plants: narrative review)

Nur Asita¹, Muhammad Sulaiman Zubair², & Yandi Syukri*¹

¹Program Studi Magister Farmasi Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

²Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako, Sulawesi Tengah, Indonesia

ABSTRACT: Medicinal plants as a therapeutic drug has obstacles to getting to the target of action due to the low solubility and bioavailability of active substances in the air. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) is a method developed to increase the solubility and bioavailability of active substances including extracts from plants. This literature study aims to examine the SNEDDS formula that utilizes medicinal plants by reviewing information gathered from the relevant original articles. Reference searches were conducted on websites such as Google Scholar, Pub-Med and ScienceDirect. Several medicinal plants were formulated into SNEDDS preparations, namely soursop, grapefruit, beets, turmeric, propolis, bay leaves, ant nests, papaya leaves, parijoto fruit, gotu kola, temulawak, kelor, ketepeng and mangosteen which produced good characteristics. The SNEDDS preparations from these herbal plants have transmittance values ranging from 72.74% to 100%, the emulsification time of the preparations is less than 5 minutes, and the zeta potential is -0.2 mV to -56 mV. The polydispersity index value is less than 0.4 and the particle size is less than 100 nm. SNEDDS has the ability to improve the bioavailability and solubility of compounds resulting in better pharmacological activity compared to extracts or fractions. The SNEDDS formulation can increase the activity of compounds in medicinal plants, this is indicated by an increase in drug bioavailability so that SNEDDS can be an alternative to increase the efficiency of healing a disease.

Keywords: self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS); medicinal plants; extract; solubility.

ABSTRAK: Pemanfaatan tanaman obat sebagai terapi pengobatan memiliki hambatan untuk sampai ke target aksi karena rendahnya kelarutan dan bioavailabilitas zat aktif dalam air. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) merupakan salah satu metode yang dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas zat aktif termasuk ekstrak dari tanaman. Studi literatur ini bertujuan untuk mengkaji formula SNEDDS yang memanfaatkan tanaman obat dengan mengulas informasi yang dikumpulkan dari *original article* yang relevan. Penelusuran referensi dilakukan pada website seperti *Google Scholar*, *Pub-Med* dan *ScienceDirect*. Beberapa tanaman obat yang diformulasikan menjadi sediaan SNEDDS yaitu sirsak, grapefruits, beetroot, kunyit, propolis, daun salam, sarang semut, daun papaya, buah parijoto, pegagan, temulawak, kelor, ketepeng dan manggis menghasilkan karakteristik yang baik. Sediaan SNEDDS dari tanaman herbal tersebut memiliki nilai transmisi dari rentang 72,74% hingga 100%, waktu emulsifikasi pada sediaan kurang dari 5 menit, zeta potensial -0,2 mV hingga -56 mV. Nilai *polydispersity index* kurang dari 0,4 dan ukuran partikel yang kurang dari 100 nm. SNEDDS memiliki kemampuan untuk memperbaiki bioavailabilitas dan kelarutan dari senyawa sehingga menghasilkan aktivitas farmakologis yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian ekstrak, fraksi maupun senyawa aktif yang tanpa menggunakan sistem penghantaran. Kemampuan SNEDDS dalam meningkatkan bioavailabilitas serta kelarutan senyawa dalam air yang menyebabkan aktivitas farmakologis menjadi semakin tinggi. Formulasi SNEDDS dapat meningkatkan aktivitas senyawa pada tanaman obat hal ini ditandai dengan peningkatan bioavailabilitas obat sehingga SNEDDS dapat menjadi alternatif untuk meningkatkan efisiensi penyembuhan suatu penyakit.

Kata kunci: self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS); tanaman obat; ekstrak; kelarutan.

Pendahuluan

Pemanfaatan tanaman obat sebagai terapi pengobatan banyak diterapkan oleh masyarakat global. Persentase negara yang telah memiliki peraturan tentang obat-obat herbal dari beberapa benua diantaranya adalah Asia Tenggara (91%), Mediterania Timur (86%), Eropa (85%), Amerika (51%), Wilayah Pasifik Barat (48%) dan Wilayah

Afrika (43%) [1]. Tanaman obat sebagai obat herbal yang berupa jamu atau ramuan telah banyak dikembangkan karena kurangnya tingkat ketoksikan dan efek samping dibandingkan dengan obat sintetik [2].

Berdasarkan penelitian secara ilmiah yang telah dilakukan

Article history

Received: 14 Jan 2023
Accepted: 06 Juli 2023
Published: 24 Agustus 2023

Access this article



*Corresponding Author: Yandi Syukri

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

terdapat senyawa metabolit sekunder didalam tanaman obat yang memiliki efek farmakologi dapat menyembuhkan suatu penyakit seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tannin, steroid, fenolik, dan triterpenoid sebagai antimikroba, antioksidan, imunostimulator, anti-kanker, dan anti-inflamasi [3–9]. Salah satu senyawa yang terdapat di dalam ekstrak tanaman yang memiliki tingkat kelarutan yang rendah adalah quercetin. Senyawa flavonoid mengandung quercetin sekitar 60-75% [10,11]. Quercetin sukar larut dalam air (0,3 µg/mL) yang menyebabkan penyerapannya dalam pemberian oral terbatas [12–14]. Saat ini metode yang dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi, absorpsi, efek terapeutik, dan bioavailabilitas obat adalah dengan menggunakan sistem penghantaran *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) [15].

Sediaan SNEDDS terdiri dari campuran minyak, surfaktan, ko-surfaktan, dan obat yang stabil secara termodinamika. Sediaan ini secara spontan akan membentuk nanoemulsi minyak dalam air (O/W), ketika dicampur dengan air di bawah pengadukan ringan [16,17]. Formula SNEDDS memiliki karakteristik sediaan dengan ukuran droplet di bawah 100 nm, jernih dan stabil [18,19]. Sistem penghantaran ini banyak digunakan dalam pengembangan produk herbal. Berdasarkan penelitian sebelumnya pada ekstrak propolis telah dibuktikan bahwa formulasi SNEDDS memiliki karakteristik yang sangat baik sehingga dapat menghasilkan sediaan yang stabil hal tersebut ditandai dengan tidak adanya pengendapan atau pemisahan fase selama uji stabilitas [20,21]. Oleh karena itu literatur review ini mengkaji formula SNEDDS yang

memanfaatkan tanaman obat.

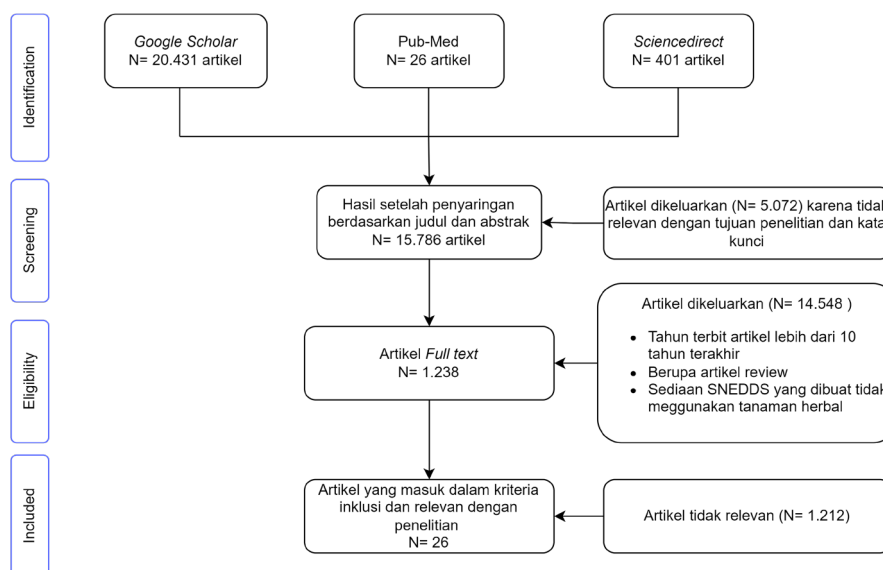
Metode Penelitian

Artikel ini dibuat dengan mengulas informasi yang dikumpulkan dari jurnal atau *original article* yang relevan dengan semua aspek mengenai formula SNEDDS yang memanfaatkan tanaman obat. Studi literatur dilakukan dengan penelusuran referensi pada beberapa website seperti *Google Scholar*, *Pub-Med* dan *Sciencedirect*. Kriteria inklusi yang digunakan adalah *original article* yang dipublikasi sejak 10 tahun terakhir (2012-2022). Terdapat 20.858 artikel yang diperoleh dari pencarian yang menggunakan kata kunci berupa “*self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS)”, “*medicinal plants*”, “*extract*” dan *herbal medicine*. Tahapan seleksi artikel dilakukan dengan menyesuaikan kriteria inklusi dan tujuan penelitian pada *full text* dari artikel sehingga diperoleh 26 artikel yang digunakan sebagai acuan penulisan artikel. Studi literatur selengkapny dapat dilihat pada [gambar 1](#).

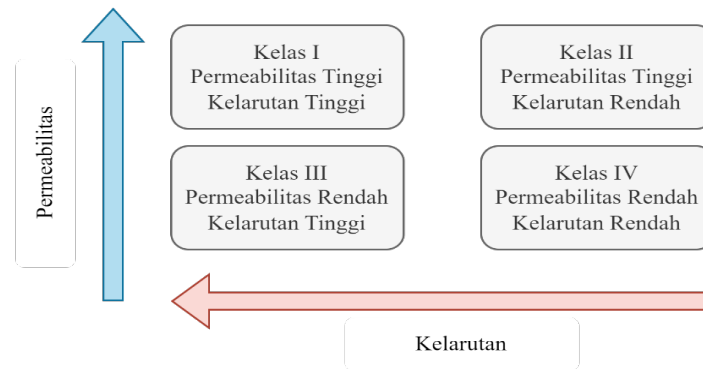
Hasil dan Diskusi

Metode Penyiapan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

SNEDDS merupakan suatu sistem penghantaran yang dapat meningkatkan kelarutan obat. Sediaan SNEDDS terdiri dari campuran isotropik minyak alami atau sintetik, surfaktan dan ko-surfaktan yang menghasilkan sediaan yang stabil dan jernih [22,23]. Nanoemulsi seperti SNEDDS



Gambar 1. Bagan alir penulisan review artikel



Gambar 2. Sistem klasifikasi biofarmasetika

banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi, absorpsi, efek terapeutik, permeabilitas usus dan bioavailabilitas obat [15]. Nanoemulsi yang terbentuk secara spontan ketika kontak dengan air memiliki ukuran droplet kurang dari 100 nm [18,24]. Sistem klasifikasi biofarmasetika menunjukkan bahwa kelarutan obat dalam air dapat dikategorikan menjadi empat kelas, yaitu kelas I, kelas II, kelas III, dan kelas IV. Obat kelas II dan kelas IV memiliki kelarutan yang lebih rendah dibandingkan obat kelas I dan kelas III. SNEDDS berperan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat dalam air terutama obat kelas II dan kelas IV dapat ditingkatkan [23,25–27]. Representasi skematis tentang system klasifikasi biofarmasetika berdasarkan analisis kelarutan dan permeabilitas dapat dilihat pada Gambar 2.

Sediaan farmasi yang menggunakan teknologi SNEDDS memiliki beberapa kelebihan dan keterbatasan [25]. Kelebihan SNEDDS yaitu, sediaan memiliki luas

permukaan yang besar, onset aksi yang cepat, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, memiliki kemampuan untuk melarutkan obat lipofilik dalam jumlah besar, dan dapat melindungi obat dari hidrolisis dan degradasi enzim, meningkatkan kapasitas tegangan antar muka pada obat yang memiliki tegangan antar muka yang rendah, sediaan SNEDDS telah diformulasikan dalam berbagai formulasi dalam bidang farmasi. Keterbatasan SNEDDS yaitu biaya produksi yang tinggi, stabilitas SNEDDS dapat dipengaruhi oleh suhu dan pH, memiliki masalah terkait kompatibilitas obat dengan komponen bahan lain, sediaan SNEDDS dikemas dalam kapsul keras atau lunak sehingga kebocoran dapat terjadi kapan saja.

Metode penyiapan SNEDDS terbagi menjadi 2 yaitu metode energi rendah dan metode energi tinggi.

Metode Energi Rendah

Metode energi rendah atau disebut sebagai proses

Tabel 1. Metode penyiapan Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

Tanaman Obat	Metode Penyiapan	Referensi
Ekstrak Daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L)	Sonikasi	[31]
Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	Sonikasi	[32]
Daun Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	Sonikasi	[33]
Parijoto (<i>Medinilla speciose</i> Blume)	Sonikasi	[34]
Pegagan (<i>Centella asiatica</i> L.)	Sonikasi	[35]
Temulawak (<i>Curcuma xanthorrhiza</i>)	Sonikasi	[36]
Kangkung (<i>Ipomoea reptans</i> , Poir)	Sonikasi	[37]
Jahe Merah (<i>Zingiber officinale</i> var. <i>Rubrum</i>)	Sonikasi	[38]
Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>) dan Daun Ketepeng (<i>Cassia alata</i> L.)	Sonikasi	[39]
Propolis	Sonikasi	[21]

kondensasi emulsifikasi yang terjadi akibat transisi fase. Metode ini digunakan untuk pembuatan nanoemulsi dan bergantung pada modulasi fenomena antar muka atau transisi fase dan sifat fisikokimia intrinsik dari surfaktan, ko-surfaktan dan minyak untuk menghasilkan emulsi berukuran nano [15,28]. Metode pembuatan SNEDDS menggunakan energi rendah terdiri dari:

1. Metode Phase Inversion Temperature (PIT)

Phase Inversion Temperature (PIT) adalah metode yang digunakan untuk membuat nanoemulsi atau mikroemulsi yang bergantung pada suhu untuk solubilisasi molekul air dan minyak dengan menggunakan surfaktan non-ionik seperti tipe polietoksilasi. Metode ini juga memanfaatkan perubahan pembentukan emulsi spontan. Surfaktan non-ionik dapat dicapai dengan mengubah suhu sistem. Gaya dalam bentuk transisi, nanoemulsi O/W pada suhu rendah dan nanoemulsi W/O pada suhu lebih tinggi [15,28].

2. Metode perpindahan pelarut

Teknik perpindahan pelarut adalah teknik nanoemulsifikasi spontan untuk menghasilkan nanopartikel polimer melalui konsep nanopresipitasi [15].

3. Metode Phase Inversion Composition (PIC)

Phase Inversion Composition (PIC) metode yang dapat menghasilkan nanoemulsi pada suhu kamar tanpa menggunakan pelarut organik dan panas. Metode

persiapan tertentu melibatkan penggabungan surfaktan yang mengandung fase air ke dalam fase minyak dengan pengadukan pada suhu konstan [15].

Metode Energi Tinggi

Pembuatan SNEDDS dengan menggunakan metode energi tinggi didasarkan pada komponen campuran yang dipilih, seperti senyawa aktif, minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Metode ini memanfaatkan energi kinetik yang tinggi melalui instrumen mekanik, energi tersebut diperlukan untuk mengecilkan ukuran partikel pada formula [15,25,28].

1. Homogenizer Tekanan Tinggi

Homogenizer tekanan tinggi biasa digunakan untuk pembuatan Self-Nanoemulsifying drug release system agar sediaan dapat tercampur dengan homogen. Homogenizer bertekanan tinggi dapat menghasilkan ukuran partikel hingga 1 nm. Homogenisasi dilakukan pada tekanan 500 hingga 5000 psi untuk menghasilkan nanoemulsi [29].

2. Mikrofluidisasi

Mikrofluidisasi adalah teknik lain yang digunakan untuk pembuatan nanoemulsi. Ini menerapkan tekanan sangat tinggi 20.000 psi untuk menghasilkan energi tinggi. Dalam proses ini, tetesan berukuran mikron (emulsi kasar) direduksi menjadi tetesan halus (berukuran nano) yang homogen, transparan dan stabil. [15,28].

Tabel 2. Formulasi SNEDDS yang memanfaatkan tanaman obat

Tanaman Obat	Bagian Herbal	Senyawa Aktif	Formula	Referensi
Daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L)	Ekstrak	Acetogenins annona-ceous	Minyak: VCO Surfaktan: Tween 80-Cremophor EL Ko-Surfaktan: Propilen glikol	[31]
Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	Fraksi	Acetogenins annona-ceous	Minyak: VCO Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	[19]
Grapefruits	Senyawa aktif	Naringenin	Minyak: Triacetin Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Transcutol HP	[43]
Beetroot (<i>Beta vulgaris</i> L)	Ekstrak	Betalains	Minyak: Linseed oil atau Olive oil Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: DMSO	[49]
Kunyit (<i>Curcuma longa</i>)	Ekstrak	Curcumin	Minyak: Ethyl oleat Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: PEG 600	[45]
Kunyit (<i>Curcuma longa</i>) dan Habbatussauda (<i>Nigella sativa</i> L)	Ekstrak	Curcumin dan Thymoquinone	Minyak: Black seed oil (BSO) dan Imwitor 988 Surfaktan: Cremophor RH40 Ko-Surfaktan: Transcutol	[22]
Propolis	Ekstrak	-	Minyak: Capryol-90 Surfaktan: Cremophor RH40 Ko-Surfaktan: PEG 400	[20]

Tanaman Obat	Bagian Herbal	Senyawa Aktif	Formula	Referensi
Propolis	Ekstrak	-	Minyak: Castor oil Surfaktan: Cremophor RH40 Ko-Surfaktan: PEG 400	[21]
Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	Ekstrak	-	Minyak: Oleic acid Surfaktan: Tween 20 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	[32]
<i>Plantago lanceolata</i> L	Ekstrak	Catalpol, Aucubin, dan Acteoside	Minyak: Isopropyl myristate Surfaktan: Labrasol atau Kolliphor RH 40 Ko-Surfaktan: Transcutol HP	[48]
Sarang Semut (<i>Myrcomedia pendans</i>)	Ekstrak	Tocopherol dan alpha-tocopherol	Minyak: Capryol 90 Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	[46]
Daun Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	Ekstrak	-	Minyak: Isopropil miristat Surfaktan: PEG 400 Ko-Surfaktan: Tween 80	[33]
Daun Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	Ekstrak	-	Minyak: VCO Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: PEG 400	[50]
Buah Parijoto (<i>Medinilla speciose</i> Blume)	Ekstrak	-	Minyak: VCO Surfaktan: Croduret® 50 Ko-Surfaktan: Span 80	[34]
Pegagan (<i>Centella asiatica</i> L.)	Ekstrak	-	Minyak: Capryol 90 Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: PEG 400	[35]
Temulawak (<i>Curcuma xanthorrhiza</i>)	Ekstrak	Xantorizol	Minyak: Labrasol Surfaktan: Tween 20 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	[36]
Kangkung (<i>Ipomoea reptans</i> , Poir)	Ekstrak	-	Minyak: Capryol-90 Sufaktan: Tween 20 Ko-Surfaktan: PEG 400	[37]
Jahe Merah (<i>Zingiber officinale</i> var. Rubrum)	Ekstrak	-	Minyak: VCO Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: PEG 400	[38]
Minyak Jintan Hitam dan Minyak Zaitun	Ekstrak	Thymoquinone dan Monounsaturated Fatty Acid (MUFA)	Minyak: Minyak Jintan hitam dan minyak Zaitun Surfaktan: Cremophor RH 40 Ko-Surfaktan: PEG 400	[18]
Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>) dan Daun Ketepeng (<i>Cassia alata</i> L.)	Ekstrak	-	Minyak: Corn oil Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	[39]
Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	Fraksi	α -mangostin	Minyak: VCO Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: PEG 400	[47]

3. Metode Sonikasi

Metode sonikasi menggunakan alat ultrasonicator pada gelombang ultrasonik (gaya kavitasi) untuk mengurangi ukuran droplet emulsi menjadi tetesan kecil. Ultrasonikasi menggunakan kavitasi dan turbulensi untuk mengecilkan ukuran partikel dan nanoemulsifikasi [15].

Kajian literatur yang diperoleh menunjukkan bahwa sebagian besar pembuatan SNEDDS menggunakan metode sonikasi. Sonikasi atau homogenisasi ultrasonik dapat digunakan untuk menghasilkan nanoemulsi yang

stabil secara kinetik namun pembuatan nanoemulsi menggunakan metode sonikasi banyak digunakan dalam produksi skala kecil dan keterbatasannya tidak memproduksi dalam skala besar [30]. Oleh sebab itu sebagian besar penelitian menggunakan metode tersebut karena masih berada didalam skala laboratorium. Metode penyiapan SNEDDS tersaji pada [tabel 1](#).

Formulasi Tanaman Obat Menjadi Sediaan Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

Tanaman secara empiris dimanfaatkan oleh manusia sebagai obat dan makanan karena potensinya yang digunakan untuk mencegah dan menyembuhkan penyakit serta menjaga dan meningkatkan kesehatan [40]. Metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman obat seperti fenol, alkaloid, terpenoid, senyawa yang mengandung unsur nitrogen. Molekul-molekul tersebut dapat larut dalam air (polar) maupun lemak (non-polar) merupakan senyawa organik yang berasal dari tanaman yang banyak digunakan sebagai obat. Kualitas dan kuantitas senyawa bergantung pada spesies botani, *chemotypes*, bagian tanaman, lokasi, suhu, kelembaban, tanah dan waktu panen. Hambatan utama dari beberapa sediaan obat herbal untuk sampai ke

target aksi adalah kelarutan yang buruk, bioavailabilitas oral yang buruk, permeasi rendah, dan stabilitas yang buruk [40,41]. Oleh karena itu sistem penghantaran diperlukan untuk memperbaiki kelarutan obat, mengurangi proses degradasi, mengurangi efek toksik, menutupi rasa tidak enak, dan dapat mengontrol ketersediaan biologis dari obat [42]. Sistem penghantaran yang saat ini dikembangkan adalah SNEDDS karena sistem penghantaran ini dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi, absorpsi, efek terapeutik, dan bioavailabilitas obat [15].

Tabel 2 menunjukkan bahwa ada banyak tanaman obat baik berupa ekstrak, fraksi maupun senyawa aktif yang dikembangkan menjadi sediaan SNEDDS. Tanaman obat seperti daun sirsak (*Annona muricata* L), memiliki kandungan senyawa *Acetogenins annonaceous*. Kandungan tersebut memiliki kelarutan yang lebih rendah yaitu sebesar

Tabel 3. Karakterisasi SNEDDS yang memanfaatkan tanaman obat

Tanaman Obat	Formula	Karakterisasi	Referensi
Ekstrak Daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L)	Minyak: VCO Surfaktan: Tween 80-Cremophor EL Ko-Surfaktan: Propilen glikol	% Transmitan: 84,64% Waktu emulsifikasi: 14,79 detik Polidispersity index: 0,37 Zeta potential:-27,43 mV Ukuran globul: 42,73 nm	[31]
Fraksi Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	Minyak: VCO Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	% Transmitan: 96,3% Waktu emulsifikasi: 53,6 detik Polidispersity index: 0.143 Zeta potential: -0.23 mV Ukuran globul: 13.83 nm	[19]
Grapefruits	Minyak: Triacetin Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Transcutol HP	% Transmitan: 96,21% Waktu emulsifikasi: 57,87 detik Polidispersity index: 0,381 Zeta potential:-23,33 mV Ukuran globul: 38,2 nm	[43]
Beetroot (<i>Beta vulgaris</i> L)	Minyak: Linseed oil atau Olive oil Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: DMSO	% Transmitan: 96.69% Waktu emulsifikasi:- Polidispersity index: 0.162 Zeta potential:-12.76 Ukuran globul: 16.06 nm	[49]
Propolis	Minyak: Capryol-90 Surfaktan: Cremophor RH40 Ko-Surfaktan: PEG 400	% Transmitan: 96.90% Waktu emulsifikasi:- Polidispersity index:- Zeta potential:-56.5 mV Ukuran globul: 28.7 nm	[20]
Propolis	Minyak: Castor oil Surfaktan: Cremophor RH40 Ko-Surfaktan: PEG 400	% Transmitan: 96-99% Waktu emulsifikasi:- Polidispersity index: 0,2-0,4 Zeta potential:-40 mV Ukuran globul: 10-40 nm	[21]
Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	Minyak: Oleic acid Surfaktan: Tween 20 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	% Transmitan: 83,81% Waktu emulsifikasi: kurang dari 5 menit Polidispersity index: 0,198 Zeta potential:-0,4 mV Ukuran globul: 165,5 nm	[32]

Tanaman Obat	Formula	Karakterisasi	Referensi
Sarang Semut (<i>Myrcomeidia pendans</i>)	Minyak: Capryol 90 Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	% Transmitan:- Waktu emulsifikasi:- Polidispersity index: 0,27 Zeta potential:-53,43 mV Ukuran globul: 12,53 nm	[46]
Daun Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	Minyak: Isopropil miristat Surfaktan: PEG 400 Ko-Surfaktan: Tween 80	% Transmitan: 94,492 % Waktu emulsifikasi:- Polidispersity index: 0,416 Zeta potential:- Ukuran globul: 77,1 nm	[33]
Buah Parijoto (<i>Medinilla speciose</i> Blume)	Minyak: VCO Surfaktan: Croduret® 50 Ko-Surfaktan: Span 80	% Transmitan: Mendekati 100% Waktu emulsifikasi: kurang dari 1 menit Polidispersity index:- Zeta potential:-29,2 mV Ukuran globul: 96,3 nm	[34]
Pegagan (<i>Centella asiatica</i> L.)	Minyak: Capryol 90 Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfak- tan: PEG 400	% Transmitan: 75.42% Waktu emulsifikasi:- Polidispersity index: 0.26 Zeta potential: -7.93 mV Ukuran globul: 100.6 nm	[35]
Temulawak (<i>Curcuma xanthorrhiza</i>)	Minyak: Labrasol Surfaktan: Tween 20 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	% Transmitan: 100% Waktu emulsifikasi:- Polidispersity index: 0,3 Zeta potential:-42,4 mV Ukuran globul: 13,0 nm	[36]
Kangkung (<i>Ipomoea reptans</i> , Poir)	Minyak: Capryol-90 Sufaktan: Tween 20 Ko-Surfaktan: PEG 400	% Transmitan:- Waktu emulsifikasi:- Polidispersity index:- Zeta potential:-24.6 mV Ukuran globul: 94.3 nm	[37]
Jahe Merah (<i>Zingiber officinale</i> var. Rubrum)	Minyak: VCO Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: PEG 400	% Transmitan: 99.7% Waktu emulsifikasi:- Polidispersity index: 0.173 Zeta potential:- Ukuran globul: 17.8 nm	[38]
Minyak Jintan Hitam dan Minyak Zaitun	Minyak: Minyak Jintan hitam dan minyak Zaitun Surfaktan: Cremophor RH 40 Ko-Surfaktan: PEG 400	% Transmitan: 97,27% Waktu emulsifikasi:- Polidispersity index:- Zeta potential:- Ukuran globul: 99 nm	[18]
Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>)	Minyak: Corn oil Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	% Transmitan: 90.09% Waktu emulsifikasi: 17 detik pada media AGF dan 24 detik pada media AIF Polidispersity index: 0.012 Zeta potential:-5.0 mV Ukuran globul: 10.7 nm	[39]
Daun Ketepeng (<i>Cassia alata</i> L.)	Minyak: Corn oil Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	% Transmitan: 88,03% Waktu emulsifikasi: 7,83 detik pada media AGF dan 10,98 detik pada media AIF Polidispersity index: 0,447 Zeta potential:-3,9 mV Ukuran globul: 20,2 nm	[39]
Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	Minyak: VCO Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: PEG 400	% Transmitan: 72.74% Waktu emulsifikasi: 4.83 detik Polidispersity index:- Zeta potential: -8.29 mV Ukuran globul: 77.3 nm	[47]

1µg/mL [31]. Grapefruit mengandung *naringenin*, tanaman beetroot mengandung Betalains, kunyit mengandung senyawa Curcumin, Propolis, sarang semut mengandung *Tocopherol* dan *alpha-tocopherol*, daun pepaya dan pegagan mengandung senyawa flavonoid, temulawak mengandung *Xantorizol*, jintan hitam mengandung *Thymoquinone* dari semua kandungan senyawa aktif yang terdapat pada tanaman obat tersebut memiliki tingkat kelarutan dalam air yang sangat rendah [18,19,21,31,36,43–47]. *Plantago lanceolata* L mengandung bioaktif Verbascoside (*Acteoside*), senyawa aktif tersebut memiliki stabilitas yang buruk karena adanya proses hidrolisis [48]. Penggunaan tanaman obat dalam pembuatan sediaan SNEDDS menggunakan ekstrak, fraksi dan senyawa aktif.

Fakta bahwa absorpsi oral dari obat yang memiliki kelarutan buruk dapat ditingkatkan dengan pemberian makanan yang kaya lipid, hal tersebut telah membawa penggunaan formulasi berbasis lipid sebagai sarana untuk meningkatkan kelarutan dan absorpsi obat setelah pemberian oral. Formulasi berbasis lipid dianggap sebagai pendekatan yang menjanjikan untuk meningkatkan kelarutan dan penyerapan oral obat yang bersifat lipofilik [49]. Pada formulasi SNEDDS perlu memperhatikan komponen bahan yang digunakan untuk menghasilkan sediaan yang baik. Studi preformulasi seperti kelarutan, efisiensi dan emulsifikasi perlu dilakukan untuk menjadi dasar pemilihan bahan SNEDDS yang tepat. Terdapat 3 komponen utama pada sediaan SNEDDS yaitu minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Minyak berperan sebagai fase pendispersi atau melarutkan bahan aktif yang memiliki sifat hidrofilik. Tingkat kepolaran dan kekentalan dari minyak mempengaruhi kelarutan obat dan kemampuan untuk membentuk nanoemulsi secara spontan. Pemilihan minyak dilihat berdasarkan kemampuan melarutkan zat aktif dengan baik karena memiliki pengaruh pada kapasitas pemuatan formula dan penyerapan obat [49–51]. Adapun minyak yang digunakan dalam formulasi SNEDDS yang

menggunakan tanaman herbal yaitu VCO, Triacetin, *Olive oil*, *Ethyl oleat*, *Black seed oil*, Capryol 90, *Castor oil*, *Oleic acid*, *Isopropyl myristate*, Labrasol dan *Corn oil*.

Komponen berikutnya adalah surfaktan, karena sifat amfifiliknya, surfaktan berada diantara minyak dan air serta membantu stabilisasi nanoemulsi dengan cara mengurangi tegangan permukaan. Berdasarkan nilai HLB-nya, surfaktan dapat diklasifikasikan sebagai surfaktan lipofilik (HLB < 10) atau hidrofilik (HLB > 10). Surfaktan non-ionik dengan HLB > 12 adalah yang paling direkomendasikan, karena dapat membentuk nanoemulsi secara spontan dengan ukuran partikel kurang dari 200 nm setelah dispersi air [49]. Surfaktan yang digunakan yaitu Tween 80, Tween 20, Croduret® 50 dan Chremophor RH 40. Penambahan kosurfaktan pada sediaan SNEDDS karena keduanya dapat bekerja secara sinergis untuk meningkatkan kelarutan obat dan dispersibilitas surfaktan dalam minyak, sehingga meningkatkan stabilitas dan homogenitas nanoemulsi [49,50]. Beberapa kosurfaktan yang digunakan dalam pembuatan sediaan yaitu PEG 400, Propilen glikol, Span 80, Transcutol-HP, DMSO, dan PEG 600.

Evaluasi dan karakterisasi sediaan SNEDDS merupakan hal penting untuk dilakukan, karena berdasarkan hasil karakterisasi dan evaluasi dapat melihat karakter dan kualitas dari sediaan nanoemulsi yang diperoleh. Terdapat beberapa parameter yang dilakukan dalam proses karakterisasi dan evaluasi yaitu penentuan ukuran partikel, *polydispersity index*, *zeta potential*, waktu emulsifikasi, pengukuran persen transmitan dan uji stabilitas. Penetapan ukuran partikel adalah salah satu pemeriksaan yang paling penting untuk pengembangan SNEDDS karena ukuran partikel dapat secara langsung mempengaruhi pelepasan dan penyerapan obat. Ukuran partikel dan *polydispersity index* ditentukan dengan teknik spektroskopi korelasi foton yang menganalisis fluktuasi dalam difusi cahaya akibat gerakan partikel Brown, menggunakan *particle size*

Tabel 4. Pengaruh formulasi SNEDDS terhadap bioavailabilitas senyawa aktif tanaman obat

Tanaman Obat	Formula	Bioavailabilitas		Referensi
		Suspensi/Marketed product	SNEDDS	
Grapefruits	Minyak: Triacetin Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Transcutol HP	C_{max} (ng/ml): 5745.79	C_{max} (ng/ml): 28345,48	[43]
		T_{max} (jam): 0.50	T_{max} (jam): 0.25	
		AUC_{0-24} (ngh/ml): 33109.82	AUC_{0-24} (ngh/ml): 93237.94	
		AUC_{0-1} (ngh/ml): 37347.29	AUC_{0-1} (ngh/ml): 105911.1	
		$T_{1/2}$ (jam): 7.98	$T_{1/2}$ (jam): 7.59	
Kunyit (<i>Curcuma longa</i>)	Minyak: Ethyl oleat Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: PEG 600	C_{maks} (mg/mL): 0.2	C_{maks} (mg/mL): 0,79	[45]
		T_{maks} (menit): 480	T_{maks} (menit): 20	
		AUC_{0-10} (mg·h/mL): 1.04	AUC_{0-10} (mg·h/mL): 2.02	

analyzer. *Zeta potential* dilakukan untuk melihat muatan partikel dari sediaan yang memberikan informasi terkait stabilitas koloid. Laju transmisi formulasi SNEDDS diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Persen transmittan dapat dilakukan untuk melihat kejernihan sediaan setelah dilakukan pengenceran menggunakan aquadest. Penetapan waktu emulsifikasi dilakukan untuk melihat kemampuan SNEDDS membentuk nanoemulsi dengan sendirinya. Waktu emulsifikasi dapat diukur pada alat disolusi USP II. Stabilitas termodinamika merupakan indikator stabilitas kinetik suatu dispersi dan umumnya digunakan untuk mempelajari reaksi kimia yang terjadi antara komponen-komponen suatu dispersi. Umumnya, siklus sentrifugasi, panas-dingin, dan beku-cair. Berbagai aspek seperti pemisahan fasa, kekeruhan, dan ukuran partikel diamati selama proses uji stabilitas [25,29,49,51].

Pengembangan formulasi SNEDDS sangat berpotensi digunakan untuk mengatasi permasalahan kelarutan dan stabilitas dari suatu senyawa aktif yang terdapat pada tanaman obat.

Karakterisasi Sediaan Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) yang Memanfaatkan Tanaman Obat

Hasil karakterisasi sediaan SNEDDS yang memanfaatkan tanaman obat dapat dilihat pada [Tabel 3](#). Sediaan SNEDDS yang memanfaatkan tanaman obat memiliki karakteristik yang baik, telah dibuktikan dari beberapa literatur yang menyatakan bahwa transmittan yang diperoleh berkisar 72,74% hingga 100% yang menandakan bahwa formulasi bersifat isotropik dan berada dalam kisaran nanometer [44]. Waktu emulsifikasi pada sediaan SNEDDS kurang dari 5 menit, nilai *polydispersity index* (PDI) berada dalam rentang 0,01 hingga 0,4. Nilai PDI yang kurang dari 1 dapat menjadi indikator bahwa distribusi ukuran partikel yang ada dalam nanoemulsi berukuran homogen [32]. Zeta potensial dapat dikatakan stabil jika hasilnya lebih dari 30 mV atau kurang dari -30 mV yang menandakan bahwa sediaan SNEDDS mampu melawan agregasi partikel akibat gaya tolak menolak antar partikel. Nilai negatif pada hasil pengukuran zeta potensial

Tabel 5. Pengaruh formulasi SNEDDS terhadap aktivitas senyawa aktif tanaman obat

Tanaman Obat	Formula	Metode Uji	Aktivitas	Nilai	Referensi
Fraksi Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	Minyak: VCO Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	In Vitro	Antioksidant	IC 50: 16.89 ppm	[19]
Beetroot (<i>Beta vulgaris</i> L)	Minyak: Linseed oil atau Olive oil Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: DMSO	In Vivo	Hepatoprotektif	AST (U/mL) SNEDDS: 156.3 Ekstrak: 221.1 ALT (U/mL) SNEDDS: 50.7 Ekstrak: 81.1 ALP (U/l) SNEDDS: 74.9 Ekstrak: 102.4 Bilirubin total (mg/dL) SNEDDS: 0.98 Ekstrak: 1.09	[49]
Propolis	Minyak: Capryol-90 Surfaktan: Cremophor RH40 Ko-Surfaktan: PEG 400	In Vitro	Imunostimulan	Leukosit (X10 ⁶ /mL) SNEDDS: 17 Ekstrak: 13 Limfosit (X10 ⁶ /mL) SNEDDS: 13 Ekstrak: 9 Neutrofil (X10 ⁶ /mL) SNEDDS: 4.5 Ekstrak 4	[20]

Tanaman Obat	Formula	Metode Uji	Aktivitas	Nilai	Referensi
Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	Minyak: Oleic acid Surfaktan: Tween 20 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	In Vitro	Sitotoksik	IC50: 138 µg/mL	[32]
Sarang Semut (<i>Myrcodia pendans</i>)	Minyak: Capryol 90 Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: Propilen glikol	In Vitro	Sitotoksik	IC50 (ppm) SNEDDS: 389.955 Ekstrak: 258.755	[46]
Daun Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	Minyak: Isopropil miristat Surfaktan: PEG 400 Ko-Surfaktan: Tween 80	In Vivo	Analgesik	% Inhibisi: 94,55%	[33]
Pegagan (<i>Centella asiatica</i> L.)	Minyak: Capryol 90 Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: PEG 400	In Vivo	Antihiperlikemik	Glukosa darah: 60.2 mg/dL %penurunan kadar gula: 72.20%	[35]
Kangkung (<i>Ipomoea reptans</i> , Poir)	Minyak: Capryol-90 Surfaktan: Tween 20 Ko-Surfaktan: PEG 400	In Vivo	Antihiperlikemik	%penurunan kadar gula SNEDDS: 69.03% Ekstrak: 43.3%	[37]
Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	Minyak: VCO Surfaktan: Tween 80 Ko-Surfaktan: PEG 400	In Vitro	Agen Antimikroba (Melawan Staphylococcus epidermidis)	Zona hambat SNEDDS: 11.13 mm Fraksi: 9.43 mm	[47]

menunjukkan sediaan yang dibuat bermuatan negatif yang mengakibatkan adanya gaya tolak menolak antar partikel [36]. Sediaan SNEDDS yang berasal dari tanaman obat memiliki bentuk ukuran kurang dari 100 nm sehingga memenuhi persyaratan ukuran droplet dari nanoemulsi [18,24].

Pengaruh Formulasi Sediaan Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Terhadap Bioavailabilitas Ekstrak Tanaman

Obat-obatan herbal dan produk alami semakin populer di seluruh dunia, tetapi keterbatasan dalam pengaplikasian secara klinis disebabkan oleh kelarutan dalam air rendah, bioavailabilitas oral yang buruk, permeasi rendah, dan ketidakstabilan, oleh karena itu pembuatan sediaan berbasis tanaman obat dilakukan dengan menggunakan sistem penghantaran yang dapat menjadi strategi alternatif untuk meningkatkan efisiensi penyembuhan berbagai penyakit. Nanoteknologi dapat digunakan sebagai pembawa obat untuk obat yang berasal dari tanaman, untuk meningkatkan bioavailabilitas rendah dan bioaktivitas yang buruk dari molekul alami aktif yang ada dalam bahan tanaman [41].

Literatur yang diperoleh menyatakan bahwa pelepasan senyawa naringenin yang berasal dari tanaman grapefruits dengan cepat diperoleh dari formulasi SNEDDS yang dioptimalkan yang secara signifikan lebih tinggi daripada suspensi naringenin, hal tersebut dapat dilihat dari nilai

C_{maks} , T_{maks} dan $T_{1/2}$ yang berturut-turut sebesar 28345,48 ng/mL, 0,25 jam dan 7,59 jam pada sediaan SNEDDS sedangkan pada suspensi naringenin berturut-turut sebesar 5745.79 ng/mL, 0.50 jam dan 7.98 jam. Selain itu, *area under curva* (AUC) konsentrasi naringenin yang diformulasi menjadi SNEDDS mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan suspensi naringenin yakni sebesar 93237.94 ngh/mL sedangkan pada suspensi naringenin sebesar 37347.29 ngh/mL. Dengan demikian, sistem penghantaran yang dikembangkan yang lebih efektif meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas naringenin flavonoid dari grapefruit yang kurang larut dalam air [43]. Literatur lain pun menyatakan bahwa sediaan SNEDDS dapat menyebabkan peningkatan C_{maks} dibandingkan dengan suspensi curcumin yaitu sebesar 0.79 mg/mL sedangkan pada suspensi sebesar 0.2 mg/mL. Pengembangan formulasi SNEDDS memiliki potensi besar sebagai alternatif yang digunakan untuk mempengaruhi kelarutan dan bioavailabilitas curcumin [45]. Nilai dari bioavailabilitas dari tanaman obat tersebut dapat dilihat pada tabel 4.

Pengaruh Formulasi Sediaan Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Terhadap Aktivitas Farmakologi Ekstrak Tanaman Obat

Efektivitas tanaman obat umumnya bergantung pada ketersediaan senyawa aktif. Hal ini dipengaruhi oleh pembawa yang digunakan selama masa pengobatan

yang langsung menuju target aksi dalam konsentrasi yang cukup yang tidak sepenuhnya diperoleh dari pengobatan konvensional [41]. Beberapa literatur yang diperoleh penggunaan sistem penghantaran SNEDDS dapat mempengaruhi aktivitas senyawa aktif pada tanaman menjadi lebih baik dibandingkan tanpa menggunakan sistem penghantaran. Pengaruh formulasi SNEDDS terhadap aktivitas senyawa dari tanaman obat dapat dilihat pada [Tabel 5](#).

Kajian literatur yang diperoleh menjelaskan bahwa beberapa tanaman obat yang dibuat menjadi sediaan SNEDDS seperti, pada tanaman Beetroot (*Beta vulgaris* L.) menunjukkan peningkatan potensi hepatoprotektifnya terhadap hepatotoksitas yang diinduksi *Thioacetamide* (TAA) pada tikus dibandingkan ekstrak [44]. Studi imunostimulan ekstrak propolis secara *in vitro* menunjukkan bahwa SNEDDS pada konsentrasi 6,25 secara efektif menginduksi aktivitas fagositik makrofag dan menghasilkan sel-sel ini untuk menghasilkan NO yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak propolis [51]. Hasil uji MTT Assay pada sarang semut diperoleh nilai 258,755 ppm dan 389,955 ppm termasuk dalam rentang cukup toksik karena IC50 berada pada konsentrasi kurang dari 1000 ppm. Dengan demikian SNEDDS sarang semut memiliki aktivitas antikanker dengan menghambat aktivitas sel Hela [46]. Sediaan SNEDDS ekstrak daun pepaya memiliki persentase menghambat nyeri pada mencit galur balb-c yang diinduksi asam asetat sebesar 94,55% sehingga dapat dikatakan bahwa sediaan SNEDDS dapat meningkatkan efek analgesik dari ekstrak [33]. Sediaan SNEDDS ekstrak etanol daun pegagan dapat menjadi agen antihiperlipidemia yang efektif pada ikan zebra bila diberikan pada konsentrasi 200 mg/2 L untuk menurunkan kadar glukosa darah puasa sebesar 72,20% [35].

Kesimpulan

Berdasarkan hasil kajian literatur yang dilakukan formulasi SNEDDS yang memanfaatkan tanaman obat seperti daun Sirsak (*Annona muricata* L.), beetroot (*Beta vulgaris* L.), daun salam (*Syzygium polyanthum*), propolis, *Plantago lanceolata* L., sarang semut (*Myrcomedia pendans*), daun pepaya (*Carica papaya* L.), kangkung (*Ipomoea reptans*, Poir), pegagan (*Centella asiatica* L.), dan manggis (*Garcinia mangostana* L.) dapat menghasilkan bioavailabilitas yang baik dibandingkan dengan ekstrak. Peningkatan bioavailabilitas dapat menyebabkan aktivitas senyawa pada tanaman obat lebih besar sehingga SNEDDS dapat menjadi alternatif untuk meningkatkan efisiensi penyembuhan suatu penyakit.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Republik Indonesia, atas dukungan dana melalui Hibah Riset Terapan Berdaya Saing Nasional tahun 2022 (No. 877.f/UN28.2/PL/2022) dan program Magister Farmasi Universitas Islam Indonesia yang telah berperan dalam proses penulisan artikel review ini.

Referensi

- [1]. WHO. WHO Global report on traditional and complementary medicine 2019. World Health Organization. 2019. Accessed: 18.12.2020.
- [2]. Nisar B, Sultan A, Rubab SL. Comparison of Medicinally Important Natural Products versus Synthetic Drugs-A Short Commentary. *Nat Prod Chem Res.* 2018;06(02). <https://doi.org/10.4172/2329-6836.1000308>
- [3]. Ruiz-Ruiz JC, Matus-Basto AJ, Acereto-Escoffé P, Segura-Campos MR. Antioxidant and anti-inflammatory activities of phenolic compounds isolated from *Melipona beecheii* honey. *Food Agric Immunol.* 2017;28(6):1424–37. <https://doi.org/10.1080/09540105.2017.1347148>
- [4]. Tagousop CN, Tamokou J de D, Kengne IC, Ngnokam D, Voutquen-Nazabadioko L. Antimicrobial activities of saponins from *Melanthera elliptica* and their synergistic effects with antibiotics against pathogenic phenotypes. *Chem Cent J.* 2018;12(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0466-6>
- [5]. Kuncoro H, Farabi K, Rijai L, Julaeha E, Supratman U, Shiono Y. Flavonoid compounds from krotok herb (*Lygodium microphyllum*) and their antioxidant activity against DPPH. *J Math Fundam Sci.* 2018;50(2):192–202. <https://doi.org/10.5614/j.math.fund.sci.2018.50.2.7>
- [6]. Nzogong RT, Ndjateu FST, Ekom SE, Fosso JAM, Awouafack MD, Tene M, et al. Antimicrobial and antioxidant activities of triterpenoid and phenolic derivatives from two Cameroonian Melastomataceae plants: *Dissotis senegambiensis* and *Amphiblemma monticola*. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2229-2>
- [7]. Rusli R, Ningsih BA, Rahmadani A, Febrina L, Maulidya V, Fadraersada J. Isolation and evaluation of antioxidant and antibacterial activity of flavonoid from *ficus variegata blume*. *Indones J Chem.* 2019;19(2):538–43. <https://doi.org/10.22146/ijc.23947>
- [8]. Dalimunthe A, Hasibuan PAZ, Silalahi J, Sinaga SF, Satria D. Antioxidant activity of alkaloid compounds from *litsea cubeba lour*. *Orient J Chem.* 2018;34(2):1149–52. <https://doi.org/10.13005/ojc/340270>
- [9]. Khumaidi A, Widodo A, Nugrahani AW, Sasmito E, Fakhruddin N. Profil Proliferasi Sel Limfosit Benalu Batu (*Begonia medicinalis*) Asal Kabupaten Morowali Utara Provinsi Sulawesi Tengah. *J Ilmu Kefarmasian Indones.* 2020;18(1):61–7.
- [10]. Candra GNH, Wijaya IMAP. Molecular Docking Kaempferol sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara *In Silico*. *J Ilm Medicam.* 2021;7(1):13–8. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v7i1.1497>
- [11]. Purwanto DS, Susanti H, Sugihartini N. Docking Molekuler Potensi Anti Inflamasi Quersetin Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan Autodock-Vina. *J Ilm Mns Dan Kesehat.* 2021;4(2):309–13.
- [12]. Setyawan D, Fadhil AA, Juwita D, Yusuf H, Sari R. Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Quercetin with Solid Dispersion System Formation Using Hydroxypropyl Methyl Cellulose Matrix. *Thai J Pharm Sci.* 2017;41(3):112–6.
- [13]. Kaur H, Kaur G. A Critical Appraisal of Solubility Enhancement Techniques of Polyphenols. *J Pharm.* 2014;2014:1–14. <https://doi.org/10.1155/2014/180845>

- [14]. Cadena PG, Pereira MA, Cordeiro RBS, Cavalcanti IMF, Barros Neto B, Pimentel MDCCB, et al. Nanoencapsulation of Quercetin and Resveratrol Into Elastic Liposomes. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 2013;1828(2):309–16. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2012.10.022>
- [15]. Harwansh RK, Deshmukh R, Rahman MA. Nanoemulsion: Promising Nanocarrier System for Delivery of Herbal Bioactives. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019;51(February):224–33. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.03.006>
- [16]. Mardiyanto, Untari B, Anjani R, Annuria NF. Solid Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (Solid Snedds) of Mefenamic Acid: Formula Optimization Using Aerosil®-200 and Avicel® Ph-101 With Factorial Design. *Int Res J Pharm.* 2020;11(2):25–31. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.110215>
- [17]. Qader AB, Abbas Hussein A. Novel Oral Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-Snedds) of Rosuvastatin Calcium: Formulation, Characterization, Bioavailability and Pharmacokinetic Study. *Syst Rev Pharm.* 2021;12(1):137–48.
- [18]. Priani SE, Somantri SY, Aryani R. Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS (Self Nanoemulsifying Drug Delivery System) Mengandung Minyak Jintan Hitam dan Minyak Zaitun. *J Sains Farm Klin.* 2020;7(1):31. <https://doi.org/10.25077/jsfk.7.1.31-38.2020>
- [19]. Saryanti D, Setiawan I, Tinggi S, Kesehatan I. Optimization of Selfnanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Formulation of Ethil Acetate Fraction Soursop Leaf as Antioxidant. *Indones J Glob Health Res.* 2019;4(3):559–66. <https://doi.org/10.37287/ijghr.v2i4.250>
- [20]. Fitria A, Hanifah S, Chabib L, Uno AM, Munawwarah H, Atsil N, et al. Design and Characterization of Propolis Extract Loaded Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System as Immunostimulant. *Saudi Pharm J.* 2021;29(6):625–34. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.04.024>
- [21]. Syukri Y, Kholidah Z, Chabib L. Formulasi dan Studi Stabilitas Self-Nano Emulsifying Propolis menggunakan Minyak Kesturi , Cremophor RH 40 dan PEG 400. *J Sains Farm Dan Klin.* 2019;6(3):265–73.
- [22]. Alwadei M, Kazi M, Alanazi FK. Novel Oral Dosage Regimen Based on Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems for Codelivery of Phytochemicals – Curcumin and Thymoquinone. *Saudi Pharm J.* 2019;27(6):866–76. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.05.008>
- [23]. Devireddy SK, Jonnalagadda LP. A Literature Review on Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2021;70(1):85–94. <https://doi.org/10.47583/ijpsr.2021.v70i01.011>
- [24]. Dokania S, Joshi AK. Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS)-Challenges and Road Ahead. *Drug Deliv.* 2015;22(6):675–90. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.896058>
- [25]. Maruti TS, Bobe K, Potnis DrV, Dhamane S, Suresh PV. A Review- Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *World J Pharm Res.* 2014;3(3):5041–8. <https://doi.org/10.20959/wjpr20207-17923>
- [26]. Singh B, Bandopadhyay S, Kapil R, Singh R, Katara OP. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): Formulation Development, Characterization, and Applications. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2009;26(5):427–521. <https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v26.i5.10>
- [27]. Pouton CW. Lipid Formulations for Oral Administration of Drugs: Non-Emulsifying, Self-Emulsifying and “Self-Microemulsifying” Drug Delivery Systems. *Eur J Pharm Sci.* 2000;11(SUPPL. 2):93–8. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(00\)00167-6](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(00)00167-6)
- [28]. Kuruvila FS, Mathew F, Kuppuswamy S. Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Development , Applications and Future Perspective : A Review. *Indo Am J Pharm Sci.* 2017;4(03):651–69.
- [29]. Anupam V, Rajesh A, Anil G. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System: An Updated Review. *Trop J Pharm Life Sci.* 2022;9(2):11–20.
- [30]. Jasmina H, Džana O, Alisa E, Edina V, Ognjenka R. Preparation of Nanoemulsions By High-Energy and Low- Energy Emulsification Methods. *Int Fed Med Biol Eng Proc.* 2017;62:317–22. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-4166-2>
- [31]. Sul Khan AAR, Artanti AN, Ermawati DE, Prihapsara F. Optimization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Annona muricata L. Leaves Chloroform Extract Using VCO (Virgin Coconut Oil) As an Oil Phase. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 2019;578(1). <https://doi.org/10.1088/1757-899X/578/1/012046>
- [32]. Artanti AN, Prihapsara F, Rohmani S. Cytotoxicity Effect of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System from Chloroform Extract of Bay Leaf (*Syzygium Polyanthum* (Wight) Walp.) with Oleic Acid as a Carrier. *Indones J Cancer Chemoprevention.* 2022;13(2):94–103.
- [33]. Nugroho BH, Citrariana S, Sari IN, Oktari RN, Munawwarah. Formulasi dan evaluasi SNEDDS (Self Nanoemulsifying Drug Delivery System) ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai analgesik. *J Ilm Farm.* 2017;13(2):77–85. <https://doi.org/10.20885/jif.vol13.iss2.art5>
- [34]. Hastuti ED, Sukarno. Formulasi Sediaan Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Etil Asetat Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) Serta Uji Stabilitas Fisik. *J Farm Cendekia.* 2020;4(2):131–7.
- [35]. Hayati F, Chabib L, Sekarraras FD, Faizah WS. Antihyperglycemic Activity of *Centella asiatica* (L.) Urb. Leaf Ethanol Extract SNEDDS in Zebrafish (*Danio rerio*). *Open Chem.* 2021;19(1):184–8. <https://doi.org/10.1515/chem-2021-0200>
- [36]. Fitriani H, Fitri A, Miladiyah I, Syukri Y. Pengembangan Self-Nano Emulsifying System (SNES) Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*): Formulasi, Karakterisasi, dan Stabilitas. *J Sains Farm Klin.* 2021;8(3):332. <https://doi.org/10.25077/jsfk.8.3.332-339.2021>
- [37]. Hayati F, Chabib L, Darma DD. Antihyperglycemia Activity of Self-Nanoemulsifying Drug-Delivery Systems (SNEDDS) of Ipomoea reptans, Poir Leaf Ethanolic Extract in Zebrafish (*Danio rerio*). *AIP Conf Proc.* 2018;2026(2018). <https://doi.org/10.1063/1.5064986>
- [38]. Erliyana M, Widyaningsih W, Wumu DA, Wulansari WF. Formulation of Self-Nano emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Red Ginger Extract (*Zingiber Officinale* var. *rubrum*). *Media Farm J Ilmu Farm.* 2022;19(2):133. <https://doi.org/10.12928/mf.v19i2.21655>
- [39]. Suryani, Zubaydah WOS, Sahumena MH, Adawia S, Wahyuni R, Adjeng ANT, et al. Preparation and Characterization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) from *Moringa oleifera* L. and *Cassia alata* L. Leaves Extracts. *AIP Conf Proc.* 2019;2199(2019). <https://doi.org/10.1063/1.5141325>
- [40]. Gunasekaran T, Haile T, Nigusse T, Dhanaraju MD. Nanotechnology: An Effective Tool for Enhancing Bioavailability and Bioactivity of Phytomedicine. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014;4(Suppl 1):S1–7. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C980>
- [41]. Ahmed HM, Nabavi S, Behzad S. Herbal Drugs and Natural Products in The Light of Nanotechnology and Nanomedicine for Developing Drug Formulations. *Mini-Rev Med Chem.* 2020;21(3):302–13. <https://doi.org/10.2174/1389557520666200916143240>
- [42]. Kesarwani K, Gupta R. Bioavailability Enhancers of Herbal Origin: An Overview. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013;3(4):253–66. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60060-X](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60060-X)
- [43]. 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>
- [44]. 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>
- [45]. Vanani RN, 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>
- [46]. Nugroho BH, Syafaudin MR, Fauzi LR, Anggraini E, Ritonga HO. Snedds (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System) Formulation of Sarang Semut Extract on Cervical Cancer Cells (HeLa) with MTT Assay Method. *J Phys Conf Ser.* 2020;1445(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1445/1/012020>

- [47]. Pratiwi L. Novel Antimicrobial Activities of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Ethyl Acetate Fraction from *Garcinia mangostana* L. peels Against *Staphylococcus epidermidis*: Design, Optimization, and In Vitro Studies. *J Appl Pharm Sci.* 2021;11(3):162–71. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2021.110313>
- [48]. Kalantari A, Kósa D, Nemes D, Ujhelyi Z, Fehér P, Vecsernyés M, et al. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems Containing *Plantago lanceolata*—An Assessment of Their Antioxidant and Antiinflammatory Effects. *Molecules.* 2017;22(10). <https://doi.org/10.3390/molecules22101773>
- [49]. Kassem AA, Abd El-Alim SH, Salman AM, Mohammed MA, Hassan NS, El-Gengaihi SE. Improved Hepatoprotective Activity of Beta vulgaris L. Leaf Extract Loaded Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): In Vitro and In Vivo Evaluation. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020;46(10):1589–603. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1811303>
- [50]. Anindhita MA, Oktaviani N. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Minyak Pembawa. *Pena Med J Kesehat.* 2016;6(2):103–11.
- [51]. 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>.



Copyright © 2023 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/>)