

**OPTIMASI *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM*  
(SNEDDS) BERBASIS EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU  
METE (*Anacardium occidentale L.*) DENGAN VARIASI  
KONSENTRASI SMIX MENGGUNAKAN METODE  
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***

**(Skripsi)**

**Oleh  
Triana Anggraini  
2218031028**



**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2026**

**OPTIMASI *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM*  
(SNEDDS) BERBASIS EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU  
METE (*Anacardium occidentale L.*) DENGAN VARIASI  
KONSENTRASI SMIX MENGGUNAKAN METODE  
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***

Oleh  
**Triana Anggraini**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA FARMASI**

**Pada**

**Program Studi Farmasi  
Fakultas Kedokteran Univerasi Lampung**



**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2026**

**Judul Skripsi**

**: OPTIMASI *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) BERBASIS EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU METE (*Anacardium occidentale L.*) DENGAN VARIASI KONSENTRASI SMIX MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

**Nama Mahasiswa**

**: Triana Anggraini**

**No. Pokok Mahasiswa**

**: 2218031028**

**Program Studi**

**: Farmasi**

**Fakultas**

**: Kedokteran**



**Pembimbing 1**

**Afriyani, S.Farm., M.Farm**  
NIP. 199504172022032022

**Pembimbing 2**

**Atri Sri Ulandari, S.Si., M.Farm**  
NIP. 199407022025062008

**Dekan Fakultas Kedokteran**



**Dr. dr. Evi Kurniawati, S.Ked., M.Sc.**  
NIP. 19760120200312200

**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

Ketua

: Afriyani, S.Farm., M.Farm

Sekretaris

: Atri Sri Ulandari, S.Si., M.Farm

Penguji

Bukan Pembimbing

: apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm



2. Dekan Fakultas Kedokteran

**Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.**

NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 22 April 2026

## LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Triana Anggraini  
Nomor Pokok Mahasiswa : 2218031028  
Tempat Tanggal Lahir : Kalianda, 11 Agustus 2004  
Alamat : Jl. Raya Kesugihan, Kec. Kalianda, Kab. Lampung  
Selatan

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul "**OPTIMASI SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) BERBASIS EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU METE (*Anacardium occidentale* L.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI SMIX MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme.
2. Hal intelektual atas karya ilmiah ini disertakan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 22 April 2026

Pembuat Pernyataan



Triana Anggraini

NPM. 2218031028

## **RIWAYAT HDUP**

Penulis dilahirkan di Kalianda pada tanggal 11 Agustus 2004 sebagai anak ketiga dari tiga bersaudara, pasangan Bapak Johansyah, S.Pd., dan Ibu Mardiana. Pendidikan dasar ditempuh di SD Negeri 2 Kalianda, kemudian melanjutkan pendidikan di SMP Negeri 1 Kalianda dan SMA Negeri 1 Kalianda hingga lulus pada tahun 2022.

Pada tahun 2022, penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menempuh pendidikan tinggi, penulis aktif dalam organisasi kemahasiswaan. Di Himpunan Mahasiswa Farmasi (Himafarsi), penulis pernah menjabat sebagai Anggota Aktif Departemen Pengembangan Sumber Daya Manusia (PSDM) pada tahun 2024 serta sebagai Wakil Ketua Himpunan pada tahun 2025. Selain itu, penulis juga berperan sebagai anggota Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Kedokteran (BEM FK) selama 2023-2025.

Dalam bidang akademik, penulis dipercaya sebagai Asisten Praktikum Farmasetika Dasar dan Teknologi Formulasi Sediaan Solid pada tahun 2025, serta Asisten Praktikum Teknologi Formulasi Sediaan Steril pada tahun 2026. Penulis juga berpartisipasi dalam Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) dan berhasil memperoleh pendanaan pada tahun 2024. Selain kegiatan akademik, penulis turut terlibat dalam kepanitiaan, di antaranya sebagai Sekretaris Umum Dies Natalis FK Unila ke-21 dan Wakil Ketua Pelaksana Pharmalation 2024.

وَأَنْ لَّيْسَ لِلْإِنْسَانِ إِلَّا مَا سَعَىٰ ﴿٣٩﴾ وَأَنَّ سَعْيَهُ سَوْفَ يُرَىٰ ﴿٤٠﴾

ثُمَّ يُجْزَاهُ الْجَزَاءَ الْأَوْفَىٰ ﴿٤١﴾

Manusia tidak akan memperoleh selain dari apa yang diusahakannya. Usahamu akan diperlihatkan, lalu dibalas dengan balasan yang sempurna

[Q.S. Al-Najm: 39 - 41]

## SANWACANA

Puji Syukur penulis sampaikan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat, nikmat, serta berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“OPTIMASI SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) BERBASIS EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU METE (*Anacardium occidentale* L.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI SMIX MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*”**. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad *Shalallahu 'Alaihi Wasallam*, dengan harapan kita semua kelak mendapatkan syafaatnya di yaumul akhir.

Dengan segala kerendahan hati dan rasa cinta yang mendalam, penulis menghaturkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Ibu dan Ayah tercinta atas kesabaran, ketulusan, serta pengorbanan yang tiada henti dalam membesarkan dan mendidik penulis. Terimakasih atas doa yang tak pernah putus, nasihat yang menuntun setiap langkah, serta dukungan yang selalu menguatkan dalam setiap proses kehidupan. Segala usaha dan kasih sayang yang diberikan demi pendidikan penulis merupakan anugerah yang tak ternilai. Semoga Allah SWT senantiasa membalas setiap kebaikan dengan rahmat, keberkahan, dan kebahagiaan yang berlipat ganda.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis memperoleh banyak bimbingan, arahan, pembelajaran, serta dukungan yang sangat berarti dari berbagai pihak. Setiap masukan, kritik dan saran menjadi bagian penting dalam proses penyempurnaan karya ilmiah ini.

Dengan penuh rasa hormat dan ketulusan, penulis menyampaikan terimakasih kepada:

1. Allah SWT, atas segala rahmat, ridho dan karunia-Nya yang senantiasa memberikan kekuatan serta kemudahan kepada penulis dalam menyelesaikan masa perkuliahan dan penyusunan skripsi ini dengan baik;
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku rektor Universitas Lampung;
3. Dr. dr Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Oktafany, M.Pd.Ked., selaku Wakil Dekan I Bidang Akademik dan Kerja Sama;
5. dr. Roro Rukmi, M.Kes., Sp.A(K)., selaku Wakil Dekan II Bidang Umum dan Keuangan;
6. dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, S.Ked., M.Farm., selaku Wakil dekan III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni;
7. dr. Rani Himayani, S.Ked., Sp.M., selaku Ketua Program Studi Farmasi;
8. Afriyani, S.Farm., M.Farm., selaku Pembimbing I yang telah berkenan memberikan bimbingan, arahan, dukungan, dan motivasi bagi penulis. Penulis mengucapkan terimakasih atas ilmu, saran, dan perhatian yang diberikan selama proses penyusunan skripsi. Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan dengan tulus memohon maaf atas segala keterbatasan yang ada;
9. Atri Sri Ulandari, S.Si., M.Farm., selaku Pembimbing II yang dengan penuh kesabaran telah memberikan masukan dan arahan pada proses penyusunan skripsi ini. Terimakasih atas waktu, perhatian dan ketelitian yang diberikan, sehingga penulis dapat memahami setiap kekurangan. Penulis juga memohon maaf atas segala kekurangan yang ada;
10. apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm., selaku Penguji yang telah memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam penyempurnaan skripsi ini. Setiap evaluasi dan pertanyaan yang diberikan menjadi pembelajaran berharga bagi penulis dalam memperluas pemahaman. Penulis juga memohon maaf atas segala bentuk keterbatasan yang ada;

11. apt. Ihsanti Dwi Rahayu, S.Farm, M.Farm., selaku Pembimbing akademik yang berkenan memberikan waktu, motivasi dan bimbingan selama penulis menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penulis memohon maaf atas segala kekurangan yang ada;
12. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang berkenan memberikan ilmu, arahan dan pembelajaran selama masa perkuliahan penulis, baik dalam kegiatan akademik maupun di luar lingkungan akademik. Terimakasih atas segala bentuk pemahaman, wawasan dan pengalaman yang berharga bagi penulis;
13. Seluruh staff dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu penulis selama menempuh pendidikan hingga proses penyelesaian skripsi;
14. Keluarga tersayang, Bang Ardi dan Bang Firman, Kak Dheevi dan Kak Angie, serta Ponakan tersayang Arletta, Zamzam dan Zizi, terimakasih atas doa, dukungan dan kebersamaan yang selalu diberikan. Kehadiran kalian menjadi sumber semangat dan penguat dalam menjalani setiap proses hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
15. Seluruh keluarga besar yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terimakasih atas doa dan dukungan yang senantiasa menguatkan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
16. Keluarga selama di tanah rantau, Dina, Tira, Melda, Kak Nabila, Fira, Rosa dan Kak Nisa. Terimakasih atas kebersamaan yang tak tergantikan, dukungan, serta kesediaan berbagi suka dan duka sejak awal perkuliahan hingga penulis menyelesaikan studi ini. Empat tahun perjalanan ini terasa lebih ringan dan bermakna;
17. Keenam sahabat tersayang yang senantiasa hadir sejak masa SMP, SMA hingga sekarang. Ellisya, Dinda, Sekar, Atha, Dyanita dan Nurul, terimakasih selalu membersamai dan menghadirkan dukungan satu sama lain. Semoga di masa depan kita mampu meraih impian masing-masing dan tetap kekal;
18. Sobat seperjuangan, Loisa Noprativity Reza. Terimakasih sudah bersedia untuk bekerjasama dan saling mendukung dalam setiap proses penelitian ini. Proses yang kita jalani memang tidak selalu mudah, tapi pada akhirnya kita berhasil

mencapai tahap ini. Semoga kelak kita dapat menjadi teman sejawat yang saling menguatkan dalam dunia professional;

19. Teman-teman yang selalu berbagi suka dan duka dalam menjalani penelitian, Claresta, Vanesya, Ariza dan Nadine. Terimakasih atas peran dalam berdiskusi, berbagi ilmu serta pengalaman, sehingga jalannya penelitian ini dapat terasa lebih ringan. Semoga kelak kita dapat kembali berbagi sebagai teman sejawat;
20. Segenap keluarga besar Himpunan Mahasiswa Farmasi Kabinet Andromeda, penulis ucapkan terimakasih atas segala bentuk pengalaman dan pembelajaran yang berharga selama masa perkuliahan. Setiap proses dan dinamika organisasi menjadi pengalaman yang sangat berharga dalam membentuk penulis hingga pada tahap ini;
21. Keluarga besar Farmasi Angkatan 2022 (TROPOMYOSIN), terimakasih atas kebersamaan dan perjuangan yang telah dilalui selama kurang lebih empat tahun menempuh studi ini;
22. Serta terimakasih kepada seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan serta dukungan kepada penulis:

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna dan memiliki berbagai keterbatasan. Oleh sebab itu, penulis dengan terbuka menerima segala kritik dan saran yang membangun sebagai bahan refleksi dalam penyempurnaan di kemudian hari. Besar harapan penulis agar skripsi ini dapat memberikan kontribusi ilmiah, memperluas wawasan pembaca, serta menjadi rujukan bagi penelitian selanjutnya. Pada akhirnya, penulis menyampaikan apresiasi dan terimakasih yang setulus-tulusnya kepada seluruh pihak yang telah memberikan dukungan dan kontribusi dalam penyusunan skripsi ini.

Bandar Lampung, 22 April 2026

Penulis,

Triana Anggraini

## ABSTRACT

### OPTIMASI *SELF NANO EMULSIFYING* *DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) BERBASIS EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU METE (*Anacardium occidentale* L.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI *SMIX* MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX* *LATTICE DESIGN*

By :

TRIANA ANGGRAINI

**Background:** Cashew leaves (*Anacardium occidentale* L.) possess antibacterial, antioxidant, and anti-inflammatory activities. However, the development of cashew leaf extract is limited by the poor aqueous solubility of its bioactive compounds. Therefore, one approach to enhance bioavailability is the formulation of a *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS).

**Objective:** This study aimed to optimize the SNEDDS formula based on 96% ethanol extract of cashew leaves with varying concentrations of *Smix* (Tween 80 and PEG 400) using the *Simplex Lattice Design* (SLD) method.

**Methods:** The experimental study used *Design-Expert* version 13. Evaluation parameters included % transmittance, emulsification time, pH, and viscosity. The optimal formula was determined based on desirability values, followed by verification and characterization tests for particle size, polydispersity index (PDI), and zeta potential.

**Result:** Variations in *Smix* in the initial formula significantly affected all evaluation parameters ( $p < 0.05$ ). The optimal formula had a desirability value of 0.876 with a transmittance of  $>98\%$ , an emulsification time of  $<1$  minute, a pH of  $\pm 5.05$  to  $\pm 5.22$ , and a viscosity of  $\pm 72$  to  $\pm 76$  cPs. Verification tests showed no significant difference between the predicted and actual results ( $p > 0.05$ ). Characterization showed a particle size of 67 nm, a PDI of 0.191, and a zeta potential of  $-32,56$  mV, and the ability to form a stable SNEDDS system.

**Conclusion :** The SLD method is effective in determining the optimal SNEDDS formula with physical characteristics and stability that meet the criteria for a nanoemulsion.

## ABSTRAK

### OPTIMASI *SELF NANO EMULSIFYING* *DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) BERBASIS EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU METE (*Anacardium occidentale* L.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI *SMIX* MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX* *LATTICE DESIGN*

Oleh :

TRIANA ANGGRAINI

**Latar Belakang:** Daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) memiliki aktivitas antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi, namun pemanfaatannya masih terbatas akibat kelarutan senyawa bioaktif yang rendah. Salah satu strategi peningkatan bioavailabilitas adalah melalui formulasi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS).

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengoptimasi formula SNEDDS berbasis ekstrak etanol 96% daun jambu mete dengan variasi konsentrasi *Smix* (Tween 80 dan PEG 400) menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD).

**Metode:** Penelitian eksperimental menggunakan *Design-Expert* versi 13. Parameter evaluasi meliputi % transmitansi, waktu emulsifikasi, pH, dan viskositas. Formula optimal ditentukan berdasarkan nilai desirabilitas, dilanjutkan uji verifikasi dan karakterisasi ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), dan potensial zeta.

**Hasil:** Variasi *Smix* pada formula awal berpengaruh signifikan terhadap seluruh parameter evaluasi ( $p < 0,05$ ). Formula optimal memiliki nilai desirabilitas 0,876 dengan %transmitansi  $> 98\%$ , waktu emulsifikasi  $< 1$  menit, pH  $\pm 5,05$  sampai  $\pm 5,22$ , dan viskositas  $\pm 72$  sampai  $\pm 76$  cPs. Uji verifikasi menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara prediksi dan hasil aktual ( $p > 0,05$ ). Karakterisasi menunjukkan ukuran partikel 67 nm, PDI 0,191 dan potensial zeta -32,56 mV serta mampu membentuk sistem SNEDDS yang stabil.

**Simpulan:** Metode SLD efektif dalam menentukan formula SNEDDS optimal dengan karakteristik fisik dan stabilitas yang memenuhi kriteria nanoemulsi.

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	i
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	iv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	v
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	vi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	4
1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti .....	5
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi .....	5
1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Tanaman Jambu Mete.....	6
2.1.1 Taksonomi Tanaman Jambu Mete.....	7
2.1.2 Morfologi.....	7
2.1.3 Kandungan dan Khasiat Farmakologis.....	8
2.1.4 Etnofarmasi Tanaman Jambu Mete .....	9
2.2 Metabolit Sekunder.....	10
2.2.1 Flavonoid.....	10
2.2.2 Alkaloid .....	11
2.2.3 Tanin.....	12
2.2.4 Saponin .....	12
2.2.5 Terpenoid.....	13
2.3 Ekstraksi .....	14
2.3.1 Maserasi.....	15
2.3.2 <i>Soxhletasi</i> .....	16
2.3.3 Refluks.....	17
2.3.4 Perkolasi .....	18
2.4 Nanoemulsi.....	19
2.4.1 Metode Pembuatan Nanoemulsi .....	20
2.5 <i>Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i> .....	23

2.5.1 Fase Minyak .....	23
2.5.2 Surfaktan (Tween 80) .....	24
2.5.3 Ko-surfaktan (PEG 400) .....	25
2.6 Optimasi Formula .....	26
2.6.1 <i>Design-Expert</i> .....	26
2.7 <i>Simplex Lattice Design</i> (SLD) .....	29
2.8 Kerangka Penelitian .....	30
2.8.1 Kerangka Teori .....	30
2.8.2 Kerangka Konsep .....	31
2.9 Hipotesis .....	32
2.9.1 Hipotesis Null ( $H_0$ ) .....	32
2.9.2 Hipotesis Alternatif ( $H_a$ ) .....	32
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Desain Penelitian .....	33
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	33
3.2.1 Tempat Penelitian .....	33
3.2.2 Waktu Penelitian .....	33
3.3 Alat dan Bahan .....	34
3.3.1 Alat .....	34
3.3.2 Bahan .....	34
3.4 Variabel Penelitian .....	34
3.4.1 Variabel Bebas .....	34
3.4.2 Variabel Terikat .....	34
3.5 Definisi Operasional .....	35
3.6 Sampel Penelitian .....	36
3.7 Prosedur dan Alur Penelitian .....	37
3.7.1 Determinasi .....	37
3.7.2 Preparasi Sampel .....	38
3.7.3 Penapisan Fitokimia .....	40
3.7.4 Uji Parameter Non Spesifik .....	41
3.7.5 Rancangan Optimasi SNEDDS .....	43
3.7.6 Penentuan Batas Atas dan Batas Bawah <i>Smix</i> .....	44
3.7.7 Formula Awal SNEDDS .....	46
3.7.8 Metode Pembuatan .....	47
3.7.9 Evaluasi Formula SNEDDS .....	47
3.7.10 Penentuan Formula Optimal SNEDDS .....	50
3.7.11 Verifikasi Formula Optimal SNEDDS .....	50
3.7.12 Karakterisasi Nanoemulsi .....	51
3.8 Alur Penelitian .....	53
3.9 Rencana Pengolahan dan Analisis Data .....	54
3.10 Etika Penelitian .....	54
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Hasil .....	55
4.1.1 Determinasi Tanaman .....	55
4.1.2 Hasil Ekstrak Etanol 96% Daun Jambu Mete .....	56
4.1.3 Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Jambu Mete .....	57
4.1.4 Hasil Uji Parameter Non Spesifik Daun Jambu Mete .....	58
4.1.5 Hasil Formulasi Awal SNEDDS .....	58

4.1.6 Hasil Evaluasi Formula Awal SNEDDS .....	59
4.1.7 Hasil Formula Optimal SNEDDS.....	68
4.1.8 Hasil Evaluasi Formula Optimal SNEDDS.....	70
4.1.9 Hasil Verifikasi Formula Optimal SNEDDS.....	72
4.1.10 Hasil Karakterisasi Nanoemulsi .....	74
4.2 Pembahasan .....	75
4.2.1 Ekstraksi Daun Jambu Mete .....	75
4.2.2 Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Jambu Mete .....	76
4.2.3 Parameter Non Spesifik Daun Jambu Mete.....	78
4.2.4 Formulasi Awal SNEDDS.....	80
4.2.5 Evaluasi Formula Awal SNEDDS.....	80
4.2.6 Formula Optimal SNEDDS .....	85
4.2.7 Evaluasi Formula Optimal SNEDDS .....	87
4.2.8 Verifikasi Formula Optimal SNEDDS .....	91
4.2.9 Karakterisasi Nanoemulsi.....	93
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Kesimpulan.....	95
5.2 Saran .....	96
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>97</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>110</b>

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<b>Gambar 2.1</b> Tanaman jambu mete ( <i>Anacardium occidentale</i> L.) .....	6
<b>Gambar 2.2</b> Daun Jambu mete ( <i>Anacardium occidentale</i> L.) .....	8
<b>Gambar 2.3</b> Struktur Senyawa Flavonoid.....	10
<b>Gambar 2.4</b> Struktur Senyawa Alkaloid.....	11
<b>Gambar 2.5</b> Struktur Senyawa Tanin .....	12
<b>Gambar 2.6</b> Struktur Senyawa Saponin.....	13
<b>Gambar 2.7</b> Struktur Senyawa Terpenoid .....	14
<b>Gambar 2.8</b> Metode Maserasi.....	16
<b>Gambar 2.9</b> Metode <i>Soxhletasi</i> .....	16
<b>Gambar 2.10</b> Metode Refluks.....	17
<b>Gambar 2.11</b> Metode Perkolasi .....	18
<b>Gambar 2.12</b> Kerangka Teori .....	30
<b>Gambar 2.13</b> Kerangka Konsep.....	31
<b>Gambar 3.2</b> Bagan Alur Penelitian.....	53
<b>Gambar 4.1</b> Hasil Organoleptik Simplisia Daun Jambu Mete .....	56
<b>Gambar 4.2</b> Hasil Organoleptik Ekstrak Etanol 96% Daun Jambu Mete .....	56
<b>Gambar 4.3</b> Grafik Hubungan antara Proporsi Tween 80 dan PEG 400 terhadap Waktu Emulsifikasi.....	61
<b>Gambar 4.4</b> Grafik Hubungan antara Tween 80 dan PEG 400 terhadap % Transmittansi.....	63
<b>Gambar 4.5</b> Grafik Hubungan antara Tween 80 dan PEG 400 terhadap pH.....	65
<b>Gambar 4.6</b> Grafik Hubungan antara Tween 80 dan PEG 400 terhadap Viskositas .....	67
<b>Gambar 4.7</b> Grafik Hubungan antara Masing-Masing Respon Uji .....	69
<b>Gambar 4.8</b> Grafik Perubahan Nilai pH Selama Uji Stabilitas .....	71
<b>Gambar 4.9</b> Grafik Perubahan Nilai Viskositas Selama Uji Stabilitas.....	72

## DAFTAR TABEL

	Halaman
<b>Tabel 2.1</b> Taksonomi jambu mete ( <i>Anacardium occidentale</i> L.).....	7
<b>Tabel 3.1</b> Definisi Operasional.....	35
<b>Tabel 3.2</b> Hasil Pencarian dalam Menentukan Batas Atas dan Batas Bawah .....	44
<b>Tabel 3.3</b> Batas Atas Bawah Bahan dan Nilai Respon.....	46
<b>Tabel 3.4</b> Formulasi sediaan SNEDDS .....	46
<b>Tabel 4.1</b> Hasil Determinasi Tanaman Jambu Mete .....	55
<b>Tabel 4.2</b> Hasil Rendemen Ekstrak Etanol 96% Daun Jambu Mete .....	57
<b>Tabel 4.3</b> Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Jambu Mete .....	57
<b>Tabel 4.4</b> Hasil Uji Parameter Non Spesifik Daun Jambu Mete.....	58
<b>Tabel 4.5</b> Hasil Formula Awal SNEDDS Ekstrak Daun Jambu Mete .....	59
<b>Tabel 4.6</b> Hasil Evaluasi SNEDDS Ekstrak Daun Jambu Mete.....	59
<b>Tabel 4.7</b> Kriteria Penentuan Formula Optimal Sediaan SNEDDS Ekstrak.....	68
<b>Tabel 4.8</b> Hasil Evaluasi Formula Optimal .....	70
<b>Tabel 4.9</b> Hasil Uji Stabilitas Formula Optimal .....	71
<b>Tabel 4.10</b> Hasil Verifikasi Formula Optimal .....	73
<b>Tabel 4.11</b> Hasil Uji Normalitas.....	73
<b>Tabel 4.12</b> Hasil Uji <i>One Sample T-Test</i> dan <i>Wilcoxon signed-rank test</i> .....	74
<b>Tabel 4.13</b> Hasil Uji Ukuran Partikel Formula Optimal .....	74
<b>Tabel 4.14</b> Hasil Uji Indeks Polidispersitas Formula Optimal.....	75
<b>Tabel. 4.15</b> Hasil Uji Potensial Zeta Formula Optimal .....	75

**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
<b>Lampiran 1</b> Persetujuan Etik .....	111
<b>Lampiran 2</b> Hasil Determinasi Tanaman Jambu Mete .....	111
<b>Lampiran 3</b> Hasil Rendemen Ekstrak Daun Jambu Mete .....	114
<b>Lampiran 4</b> Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Jambu Mete .....	115
<b>Lampiran 5</b> Uji Parameter Non Spesifik Ekstrak Daun Jambu Mete.....	118
<b>Lampiran 6</b> Formula Awal SNEDDS Ekstrak Daun Jambu Mete .....	120
<b>Lampiran 7</b> Evaluasi Formula Awal SNEDDS .....	122
<b>Lampiran 8</b> Analisis Statistik Parameter Formula Awal SNEDDS .....	124
<b>Lampiran 9</b> Formula Optimal SNEDDS .....	126
<b>Lampiran 10</b> Evaluasi Formula Optimal SNEDDS .....	128
<b>Lampiran 11</b> Uji Stabilitas Formula Optimal SNEDDS .....	129
<b>Lampiran 12</b> Analisis Statistik Verifikasi Formula Optimal.....	133
<b>Lampiran 13</b> Karakterisasi Formula Optimal.....	136

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tanaman jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) adalah tanaman yang berpotensi dikembangkan sebagai sumber bahan obat alami. Bagian yang banyak digunakan untuk pengobatan tradisional meliputi kulit kayu, daun, biji, minyak biji, kulit biji, buah, hingga akar (Agustin *et al.*, 2023). Jambu mete memiliki aktivitas antibakteri yang disebabkan oleh kandungan senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin (Maria *et al.*, 2024). Pada tanaman ini juga terdapat aktivitas antioksidan karena kandungan Vitamin C didalamnya yang mampu menangkap radikal bebas. Selain itu, berkat kandungan polifenol, yang merupakan salah satu senyawa fenolik membuat jambu mete memiliki aktivitas antiinflamasi yang kuat (Khotimah & Muhtadi, 2016). Penggunaan ekstrak daun jambu mete dalam bentuk konvensional masih memiliki keterbatasan, khususnya terkait dengan kelarutan senyawa bioaktif yang rendah dalam air serta bioavailabilitas yang tidak optimal (Budiman *et al.*, 2024).

Untuk mengatasi kendala tersebut, salah satu strategi yang banyak dikembangkan adalah formulasi dalam bentuk nanoemulsi. Nanoemulsi adalah sistem dispersi koloid yang terdiri dari fase minyak dan air dengan bantuan surfaktan dan ko-surfaktan. Nanoemulsi memiliki ukuran partikel yang kecil yaitu dalam rentang 20-200 nm, karena ukuran partikelnya yang kecil membuat nanoemulsi memiliki keunggulan sebagai bentuk sediaan yang stabil. Sehingga dapat menurunkan risiko *creaming*, flokulasi dan koalesensi dibandingkan

dengan emulsi konvensional (Putri *et al.*, 2022). Salah satu sistem penghantaran nanoemulsi secara spontan yaitu *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). SNEDDS merupakan pendekatan efektif dalam meningkatkan kelarutan senyawa yang sukar larut dalam air. Sistem ini merupakan campuran isotropik antara minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang dikombinasikan dengan bahan aktif. SNEDDS dapat menghasilkan nanoemulsi secara spontan ketika bercampur dengan media berair disertai pengadukan ringan (Kusumawati *et al.*, 2024).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, kombinasi surfaktan dan ko-surfaktan terbukti efektif dalam menghasilkan sistem nanoemulsi yang stabil serta memiliki karakteristik fisik yang baik yaitu Tween 80 dan PEG 400. Syukri *et al* (2020), melaporkan bahwa hasil optimasi formula SNEDDS menggunakan kombinasi tersebut menghasilkan ukuran partikel sebesar  $190,3 \pm 1,18$  nm dengan PDI  $0,469 \pm 0,03$  dan potensial zeta  $-44,1 \pm 1,69$  mV. Selain itu, penelitian oleh Wulandari *et al* (2016) dengan kombinasi yang sama menghasilkan ukuran partikel 42,6 nm dengan PDI 0,608 dan potensial zeta -38,7 mV. Berdasarkan kedua penelitian tersebut menunjukkan ukuran partikel yang seragam dan stabilitas elektrostatik sistem yang baik, ini menjadi alasan peneliti memilih penggunaan Tween 80 dan PEG 400 dalam penelitian ini karena keduanya mampu menurunkan tegangan antarmuka secara efektif, meningkatkan kestabilan sistem, serta berpotensi menghasilkan ukuran partikel dengan distribusi homogen yang sesuai untuk formulasi SNEDDS.

Dalam pengembangan sistem nanoemulsi, diperlukan proses penyesuaian formulasi untuk memperoleh kombinasi yang paling optimal, dilihat dari hasil evaluasi sediaan yang telah dibuat. Optimasi merupakan sebuah metode yang bertujuan untuk menentukan komposisi maupun kondisi terbaik dari suatu produk atau proses formulasi. Agar analisis lebih efisien, data biasanya diolah dengan bantuan perangkat lunak komputer. Salah satu perangkat lunak yang banyak dimanfaatkan yaitu *Design-Expert*, bukan hanya digunakan pada formulasi sediaan farmasi konvensional, tetapi juga dalam pengembangan

sistem penghantaran terarah (*targeted drug delivery*) serta nanopartikel. Penggunaan *Design-Expert* memberikan keuntungan karena didukung oleh rancangan eksperimen yang jelas dan sistematis sesuai tujuan penelitian (Fitriah *et al.*, 2023).

Berdasarkan uraian tersebut peneliti tertarik melakukan penelitian yang mengeksplorasi pengaruh variasi surfaktan dan ko-surfaktan (*Smix*) terhadap karakteristik fisik nanoemulsi berbasis ekstrak daun jambu mete dengan bantuan perangkat lunak *Design-Expert*. Proses optimasi dilakukan menggunakan *mixture design*, sedangkan metode spesifik yang ditetapkan yaitu *Simplex Lattice Design* untuk menentukan kombinasi komponen *Smix* yang paling optimal dalam formulasi. Sehingga dapat dihasilkan formula yang paling stabil, jernih dan sesuai standar mutu farmasi dalam SNEDDS.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi *Smix* terhadap proses optimasi SNEDDS berbasis ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) berdasarkan rancangan SLD?
2. Apakah kombinasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan mampu membentuk SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.)?
3. Bagaimana kesesuaian antara hasil prediksi SLD dengan hasil verifikasi eksperimental terhadap formula optimal SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) yang diperoleh dari hasil optimasi?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini memiliki tujuan umum untuk mengetahui dan memahami proses optimasi SNEDDS berbasis ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) melalui variasi *Smix* menggunakan metode SLD serta mengevaluasi karakteristik fisiko-kimia formula optimal yang dihasilkan.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi *Smix* terhadap proses optimasi SNEDDS berbasis ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) berdasarkan rancangan SLD.
2. Mengetahui apakah kombinasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan mampu membentuk SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.).
3. Mengetahui kesesuaian antara hasil prediksi SLD dengan hasil verifikasi eksperimental terhadap formula optimal SNEEDS daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) yang diperoleh dari hasil optimasi.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan sumber ilmu pengetahuan dalam bidang farmasi dan kesehatan, khususnya dalam pemanfaatan ekstrak etanol 96% daun jambu mete dalam bentuk SNEDDS. Selain itu, hasil penelitian ini juga dapat menambah literatur mengenai penerapan metode SLD dalam optimasi sistem penghantaran obat berbasis ekstrak tanaman.

#### **1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti**

Peneliti mendapatkan pengalaman langsung dalam melakukan proses ekstraksi tanaman, penapisan fitokimia, merancang dan melakukan optimasi formulasi SNEDDS. Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan keterampilan peneliti serta memperdalam pemahaman mengenai analisis respon, interpretasi hasil SLD serta evaluasi karakteristik fisik sediaan sehingga dapat meningkatkan kompetensi dalam bidang formulasi dan teknologi farmasi.

#### **1.4.3 Manfaat Bagi Institusi**

Penelitian ini memberikan kontribusi nyata berupa data ilmiah yang dapat menambah koleksi karya ilmiah di bidang kesehatan dan pemanfaatan bahan alam. Hasil penelitian mendukung visi Program Studi Farmasi Universitas Lampung yang berfokus terhadap kekhususan *Agromedicine*.

#### **1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi dari daun jambu mete sebagai bahan alami dalam bentuk sediaan SNEDDS yang stabil dan mudah terabsorpsi oleh tubuh. Masyarakat juga bisa memperoleh pengetahuan terkait peluang dalam pengembangan produk berbasis bahan alam yang lebih aman, efektif dan efek samping minim.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tanaman Jambu Mete

*Anacardium occidentale* L. atau jambu mete berasal dari Brazil yang kaya akan senyawa lipid fenolik. Tanaman ini juga banyak dijumpai di beberapa wilayah tropis seperti Kenya, Nigeria, Mozambik dan Tanzania. Pertumbuhan daun jambu mete bisa mencapai ketinggian hingga 15 meter dengan batang yang kokoh, berliku, serta cabang-cabang yang berkayu. Selain itu, sebagian besar dari tanaman ini dapat dimanfaatkan karena memiliki nilai ekonomi dan farmakologis yang tinggi (Kunjumon & M, 2022).



**Gambar 2.1** Tanaman jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) (Purwaningsih *et al.*, 2019).

Secara fitokimia, jambu mete mengandung beragam senyawa bioaktif seperti antosianin, karotenoid, asam askorbat (vitamin C), flavonoid, dan polifenol, disertai dengan komponen mineral penting lainnya. Beberapa penelitian terdahulu melaporkan bahwa terdapat aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan

antibakteri pada tanaman ini (Kunjumon & M, 2022). Tanaman ini banyak dimanfaatkan oleh masyarakat karena hampir seluruh bagiannya, batang, daun hingga buah memiliki nilai ekonomis maupun farmakologis (Sambodo & Astriani, 2023). Selain berperan sebagai tanaman penghasil kacang mete yang bernilai tinggi, daun dan bagian lainnya juga mengandung beberapa senyawa bioaktif yang dapat berpotensi sebagai bahan aktif (Maria *et al.*, 2024).

### 2.1.1 Taksonomi Tanaman Jambu Mete

Berdasarkan klasifikasi taksonomi, tanaman jambu mete dikenal dengan nama ilmiah *Anacardium occidentale* L. Adapun taksonomi tanaman jambu mete menurut Muljohardjo *et al.*, (1978) sebagaimana dikutip dalam Hasibuan, (2022) pada **Tabel 2.1**.

**Tabel 2.1** Taksonomi jambu mete (*Anacardium occidentale* L.).

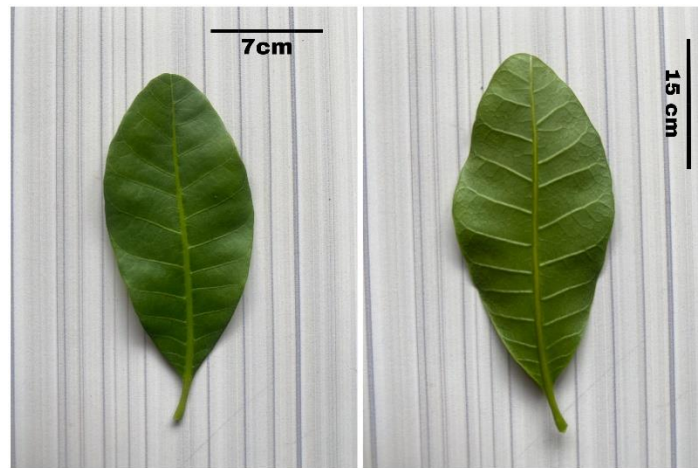
<b>Tingkatan Taksonomi</b>	<b>Nama Ilmiah</b>
<b>Kerajaan</b>	Plantae
<b>Divisi</b>	<i>Magnoliophyta</i>
<b>Kelas</b>	<i>Magnoliopsida</i>
<b>Ordo</b>	<i>Sapindales</i>
<b>Famili</b>	<i>Anacardiaceae</i>
<b>Marga</b>	<i>Anacardium</i>
<b>Spesies</b>	<i>Anacardium occidentale</i>
<b>Nama umum</b>	Jambu mete

Sumber : (Muljohardjo *et al.*, 1978 sebagaimana dikutip dalam Hasibuan, 2022).

### 2.1.2 Morfologi

Daun jambu mete berbentuk helaian tunggal dengan variasi bentuk bulat telur memanjang hingga bulat telur terbalik, memiliki pangkal daun runcing, tepi daun rata, serta ujung daun membulat hingga tumpul. Pertulangan daun bertipe menyirip dengan ibu tulang daun yang terlihat jelas. Permukaan atas dan bawah daun halus, berwarna hijau kekuningan hingga hijau tua kecokelatan, memiliki bau khas, serta rasa kelat

(Kemenkes RI, 2017). Ukuran daun pada tanaman ini bervariasi, namun umumnya mencapai panjang sekitar 15 cm dan lebar sekitar 8 cm (Ramos *et al.*, 2022).



**Gambar 2.2** Daun Jambu mete (*Anacardium occidentale* L.)  
(Dokumentasi Pribadi).

### 2.1.3 Kandungan dan Khasiat Farmakologis

Jambu mete memiliki khasiat farmakologis yang berasal dari kandungan senyawa bioaktif dan nutrisi penting, seperti protein, karbohidrat, mineral, lemak, kalsium, zat besi, fosfor, serta vitamin A, B dan C. Vitamin C berperan sebagai antioksidan larut air yang mampu menangkap radikal bebas, terutama *Reactive Oxygen Species* (ROS) secara intraseluler maupun ekstraseluler. Secara intraseluler, vitamin C menetralkan ROS pada sel neutrofil, monosit, protein lensa dan retina, serta berinteraksi dengan Fe-ferritin. Secara ekstraseluler, vitamin C mencegah oksidasi *Low-Density Lipoprotein* (LDL) dan meregenerasi tokoferol teroksidasi (Maryanti., 2022).

Selain aktivitas antioksidan, kulit batang jambu mete memiliki khasiat antiinflamasi yang terutama berasal dari kandungan senyawa fenolik. Senyawa fenolik berperan menetralkan radikal bebas yang dapat merusak jaringan serta memicu konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin sebagai mediator inflamasi. Polifenol merupakan salah satu senyawa fenolik dapat berikatan dengan rantai polipeptida penyusun enzim, Enzim

tersebut meliputi tirosin, valin dan leusin, sehingga memengaruhi struktur enzim dan memperkuat efek antiinflamasi (Khotimah & Muhtadi, 2016).

Daun jambu mete juga diketahui memiliki sifat antibakteri yang kuat karena kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin (Maria *et al.*, 2024). Senyawa – senyawa ini berfungsi melalui beragam mekanisme kerja, termasuk merusak dinding sel bakteri, mengubah permeabilitas membran, menghambat aktivitas enzim, serta mengganggu sintesis protein dan asam nukleat. Adanya interaksi membuat fosfolipid terurai menjadi gliserol, asam karboksilat dan asam fosfat, sehingga menyebabkan membran sel kehilangan integritasnya. Akibatnya, akan terjadi kebocoran membran, metabolisme sel yang terganggu dan bakteri sel mengalami kerusakan. Berdasarkan aktivitas antibakterinya, daun jambu mete dimanfaatkan sebagai obat tradisional untuk pengobatan infeksi kulit, luka dan diare (Maria *et al.*, 2024).

#### **2.1.4 Etnofarmasi Tanaman Jambu Mete**

Jambu mete dikenal sebagai salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional, baik di Indonesia maupun diberbagai negara lain. Di Afrika dan Ayurveda daun jambu mete digunakan secara tradisional untuk mengatasi masalah gusi dan sakit gigi, sementara kuncup dan daun mudanya dimanfaatkan dalam pengobatan herbal untuk penyakit kulit. Di Nigeria, daun digunakan untuk rematik atau radang sendi, di Venezuela rebusan daun digunakan untuk diare dan diabetes, dan di Haiti digunakan untuk amenore serta disentri (Aponjolosun & Fasola, 2020).

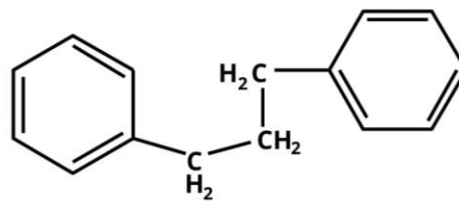
Kulit kayunya yang dihaluskan digunakan di Kolombia untuk diabetes, di Kuba untuk flu, dan di Brasil sari buahnya digunakan sebagai diuretik, diare, dan sakit tenggorokan. Getahnya dioleskan untuk infeksi jamur, mata ikan, dan kusta, sedangkan daunnya digunakan untuk eksim, psoriasis, dispepsia, skrofula, batuk, bronkitis, kolik usus, leishmaniasis,

gangguan kulit terkait sifilis, impotensi, serta penyakit genital dan kelamin. Minyak kulit kacangnya diketahui memiliki efek antidiabetes, analgesik, antiinflamasi, dan membantu penyembuhan luka kusta (Aponjolosun & Fasola, 2020).

## 2.2 Metabolit Sekunder

### 2.2.1 Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu golongan utama metabolit sekunder pada tumbuhan dan termasuk ke dalam kelompok senyawa polifenol dengan bobot molekul yang relatif rendah. Senyawa ini tersebar luas dalam berbagai sayuran, buah-buahan serta berbagai jenis minuman. Dalam sistem fisiologis dan ekologi tumbuhan, flavonoid mempunyai peran penting dalam memberikan aroma dan warna pada bunga maupun buah yang berperan menarik agen penyerbuk, serta membantu sebaran biji. Selain itu, flavonoid juga berfungsi melindungi tumbuhan dari tekanan biotik maupun abiotik dengan cara bertindak sebagai penyaring sinar UV, molekul sinyal, senyawa alelopatik, fitoaleksin, agen detoksifikasi serta pertahanan antimikroba (Panche *et al.*, 2016). Struktur senyawa flavonoid dapat dilihat pada **Gambar 2.3**.

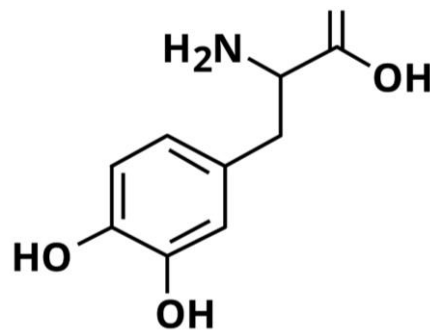


**Gambar 2.3** Struktur Senyawa Flavonoid (Noer *et al.*, 2018).

Senyawa flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimutagenik, antikarsinogenik, antibakteri serta mampu memodulasi aktivitas berbagai enzim seluler penting. Sehingga, senyawa ini banyak dikaji dalam pengembangan aplikasi di bidang nutrasetikal, farmasi, medis, hingga kosmetik (Panche *et al.*, 2016).

### 2.2.2 Alkaloid

Alkaloid merupakan kelompok metabolit sekunder yang dicirikan dengan adanya atom nitrogen, baik satu atau lebih dalam struktur molekulnya. Senyawa ini umumnya tidak dijumpai sebagai senyawa tunggal di alam, akan tetapi selalu ada bersamaan dengan komponen lain. Senyawa alkaloid terkandung didalam beberapa bagian yaitu pada daun biji, buah, ranting, hingga kulit batang. Kandungan alkaloid dalam tanaman bisa mencapai 10% hingga 15%. Alkaloid merupakan senyawa yang tidak memiliki warna dengan sifat optik aktif, umumnya berbentuk kristal, meskipun ada pula yang berupa cairan (Alzanado & Yusuf, 2022). Struktur senyawa alkaloid dapat dilihat pada **Gambar 2.4**.

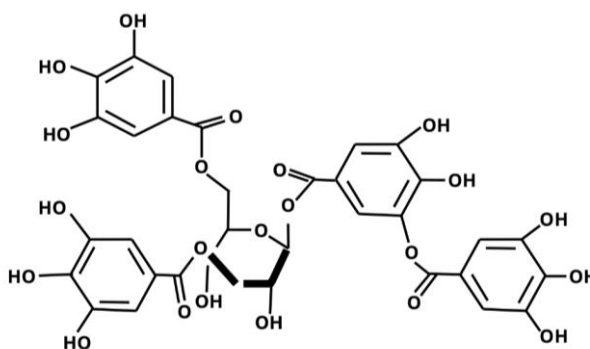


**Gambar 2.4** Struktur Senyawa Alkaloid (Susetyarini & Nurrohman, 2022).

Alkaloid dikelompokkan menjadi alkaloid *isoquinolines*, *quinolines*, *indoles*, *piperidine* alkaloid, dan lain-lain. Penelitian terdahulu menunjukkan alkaloid memiliki aktivitas antibakteri, diantaranya alkaloid *indoles* dan alkaloid *isoquinolines*. Alkaloid *isoquinolines* (*benzylisoquinolin*) merupakan kelompok alkaloid terbesar yang banyak ditemukan pada famili *Papaveraceae*, *Barberidaceae*, *Ranunculaceae*, dan *Menispermaceae*, serta memiliki aktivitas biologis penting termasuk antibakteri. Begitupun dengan alkaloid *indoles* yang berasal dari turunan triptofan dan tersebar luas pada *Loganaceae*, *Apocynaceae*, dan *Rubiaceae* juga menunjukkan potensi yang serupa (Yan *et al.*, 2021).

### 2.2.3 Tanin

Tanin digolongkan sebagai senyawa polifenol yang kaya akan gugus hidroksil dengan struktur yang kompleks dan bervariasi. Senyawa ini memiliki keragaman bentuk serta termasuk dalam golongan biomolekul berukuran besar dengan rentang berat molekul sekitar 500 sampai 20.000 dalton (Elgailani & Ishak, 2016). Struktur senyawa tanin dapat dilihat pada **Gambar 2.5**.



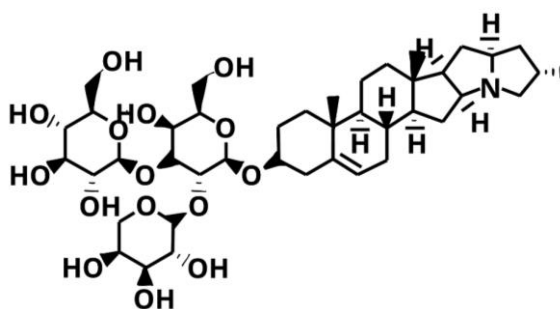
**Gambar 2.5** Struktur Senyawa Tanin (Elgailani & Ishak, 2016).

Tanin diketahui bersifat toksik terhadap bakteri, jamur, bahkan menunjukkan potensi sebagai antivirus. Senyawa ini termasuk polifenol polar yang bekerja sebagai antibakteri melalui beberapa mekanisme, diantaranya dengan menginhibisi enzim ekstraseluler dan merusak membran sel. Memiliki sifat astringen yang memicu pembentukan kompleks dengan enzim atau substrat mikroba, serta kemampuannya membentuk ikatan dengan ion logam yang meningkatkan daya toksik tanin. Efek ini dapat menyebabkan pengerutan membran atau dinding sel sehingga permeabilitasnya terganggu, metabolisme bakteri terhambat, dan akhirnya sel mengalami pertumbuhan terhambat atau kematian (Sadiah *et al.*, 2022).

### 2.2.4 Saponin

Senyawa saponin tergolong metabolit sekunder yang tersebar luas di beragam jenis tumbuhan. Ciri khas senyawa ini dapat dikenali melalui kemampuannya membentuk busa yang stabil saat dikocok dalam air. Secara kimia, saponin tergolong glikosida yang tersusun atas gugus gula

dengan dua tipe aglikon utama, yaitu steroid (C-27) dan triterpenoid (C-30). Dari sisi farmakologi, saponin dengan kerangka steroid diketahui bermanfaat dalam terapi berbagai penyakit seperti rematik, anemia, diabetes, sifilis, impotensi, serta memiliki aktivitas antijamur. Sementara itu, saponin triterpenoid memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antijamur, antiinflamasi, serta berfungsi sebagai ekspektoran (Darma & Marpaung, 2020). Struktur senyawa saponin dapat dilihat pada **Gambar 2.6**.



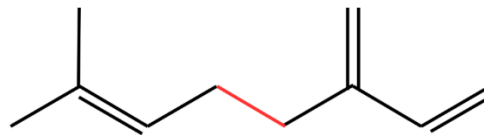
**Gambar 2.6** Struktur Senyawa Saponin (Noer *et al.*, 2018).

Saponin memiliki gugus hidrofilik sekaligus lipofilik yang mampu menurunkan tegangan permukaan sehingga mengganggu stabilitas dinding sel bakteri serta merusak permeabilitas membrannya. Perubahan yang terjadi pada tegangan permukaan memungkinkan senyawa antibakteri menjadi lebih mudah menembus sel, menurunkan permeabilitas membran dan mengganggu keberlangsungan hidup sel bakteri. Saponin juga dapat menyebabkan terganggunya integritas membran sel sehingga protein dan enzim mengalami kebocoran (Sadiah *et al.*, 2022).

### 2.2.5 Terpenoid

Terpenoid merupakan salah satu kelompok senyawa fitokimia yang memiliki spektrum luas. Strukturnya bervariasi, mulai dari rantai lurus hingga posiklik dan jumlah atom karbonnya juga berbeda-beda, mulai dari lima atom karbon pada hemiterpen hingga molekul kompleks yang terdiri dari ribuan unit isoprene. Berdasarkan database *Dictionary of Natural Products* Buckingham, (1993) lebih dari 139.000 senyawa terpenoid telah

tercatat, sebagian besar berasal dari tumbuhan. Senyawa ini berperan memberikan aroma, bertindak sebagai antibiotik atau hormon, menjadi komponen lipid membran sel, menarik atau mengusir serangga, serta terlibat dalam proses transfer elektron yang penting untuk respirasi dan fotosintesis (Nugroho, 2017). Struktur senyawa terpenoid dapat dilihat pada **Gambar 2.7**.



**Gambar 2.7** Struktur Senyawa Terpenoid (Nugroho, 2017).

Semua terpenoid terbentuk melalui kondensasi unit isoprene (C5), senyawa ini diklasifikasikan berdasarkan jumlah unit isoprena pada inti strukturnya. Contohnya, senyawa aromatik seperti *menthol*, *linalool*, *geraniol*, *myrcene*, dan *caryophyllene* berasal dari monoterpene (C10) yang memiliki dua unit isoprena, serta sesquiterpene (C15) dengan tiga unit isoprene. Golongan lainnya mencakup diterpene (C20), triterpene (C30), dan tetraterpen (C40), masing-masing menunjukkan sifat fisik dan kimia yang berbeda sesuai komposisinya (Nugroho, 2017).

### 2.3 Ekstraksi

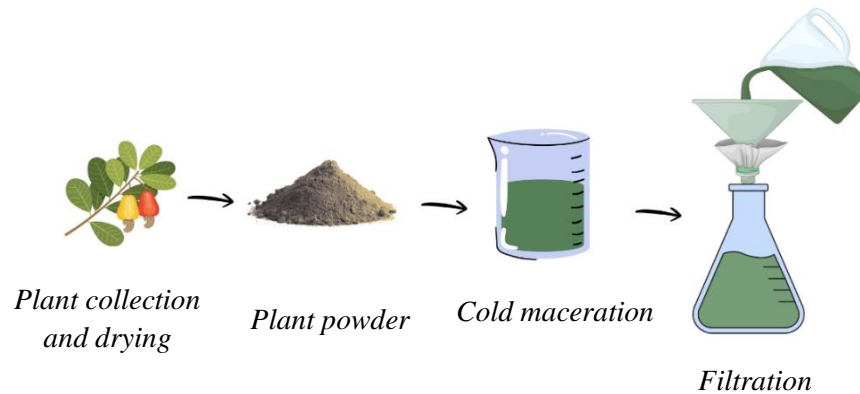
Ekstraksi dilakukan dengan cara penarikan senyawa yang ditargetkan menggunakan pelarut dengan prinsip berdasarkan kedekatan sifat kepolaran dari senyawa dan pelarutnya. Pada proses ini dapat digunakan berbagai macam pelarut organik maupun air. Terdapat beberapa metode dalam melakukan ekstraksi yaitu berdasarkan dengan prinsip kerja serta alat yang digunakan. Pemilihan metode ini dapat disesuaikan dengan kebutuhan senyawa metabolit yang akan di ekstrak. Metode ekstraksi yang sering kali digunakan antara lain maserasi, *soxhletasi*, refluks dan perkolasi (Nugroho, 2017).

### 2.3.1 Maserasi

Metode maserasi termasuk teknik ekstraksi konvensional dan sudah digunakan sejak lama. Maserasi masih banyak dipakai hingga saat ini karena memiliki beberapa keunggulan yaitu biaya relatif rendah, peralatan sederhana, tidak melibatkan pemanasan sehingga sesuai untuk mengekstraksi senyawa aktif yang bersifat termolabil (Nugroho, 2017). Kelemahan dari metode ini yaitu terletak pada efisiensi waktu, karena prosesnya yang memerlukan waktu panjang yaitu antara satu hari hingga satu minggu, tergantung pada jenis dan kekuatan jaringan bahan (Nugroho, 2017).

Proses maserasi dilakukan melalui perendaman simplisia kering hasil penggilingan ke dalam pelarut yang sesuai di suhu kamar dalam waktu tertentu. Dilakukan pengadukan secara berkala agar proses difusi senyawa aktif ke dalam pelarut berlangsung lebih cepat. Ekstraksi dapat dinyatakan selesai ketika telah mencapai titik jenuh, yaitu kesetimbangan dengan konsentrasi metabolit antara bahan dan larutan ekstrak. Proses dilanjutkan dengan penyaringan hasil ekstraksi melalui kertas saring untuk memisahkan pelarut dan ampas bahan (Nugroho, 2017).

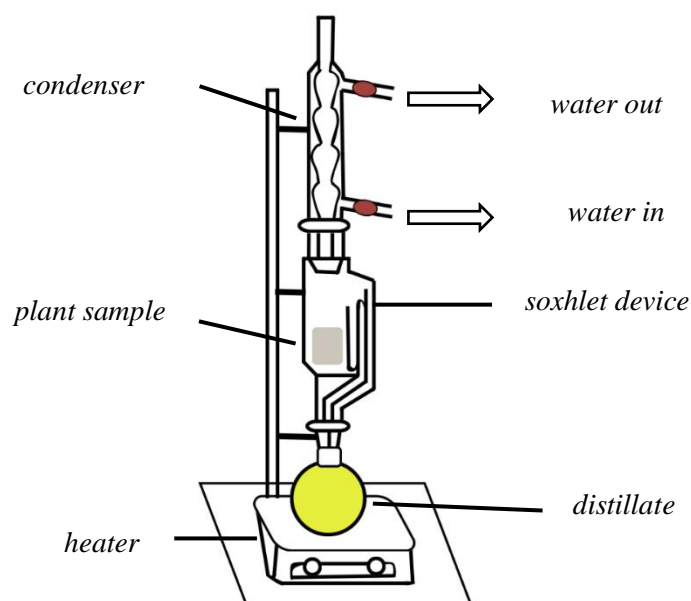
Prosedur maserasi dapat diulang hingga dua sampai tiga kali dengan menggunakan ampas yang sama dari proses sebelumnya. Hal ini dilakukan karena pada tahap pertama, meskipun titik jenuh sudah tercapai, masih terdapat sisa senyawa metabolit yang tertinggal di dalam bahan. Dengan melakukan pengulangan, senyawa yang belum terekstraksi dapat dimanfaatkan kembali sehingga rendemen total yang diperoleh menjadi lebih tinggi (Nugroho, 2017).



**Gambar 2.8** Metode Maserasi (Kumar *et al.*, 2023).

### 2.3.2 Soxhletasi

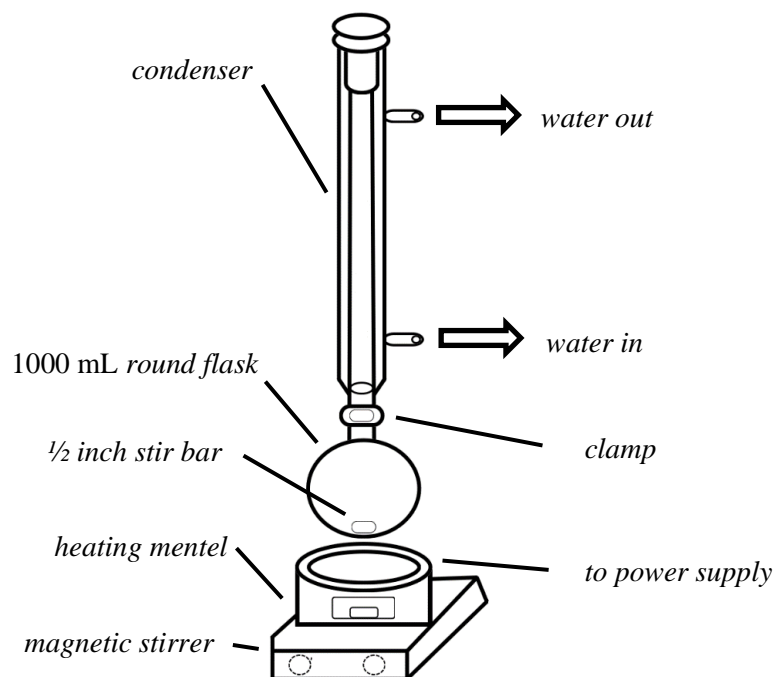
Metode *soxhletasi* memiliki prinsip kerja dengan menempatkan sampel yang dibungkus ke dalam alat *soxhlet* dengan pelarut berada di labu bagian bawah. Pelarut akan menguap, terkondensasi dibagian atas, lalu menetes kembali ke sampel sehingga senyawa aktif larut. Setelah mencapai volume tertentu, larutan ekstrak mengalir kembali ke labu, meninggalkan metabolit di dalamnya. Proses ini berlangsung berulang secara otomatis dan cepat tanpa perlu penambahan pelarut manual. Kelebihan utama dari metode *soxhletasi* adalah sistem ekstraksinya yang berlangsung secara kontinu. Proses pemisahan senyawa dilakukan lebih cepat dan efisien, serta penggunaan pelarut menjadi lebih hemat (Nugroho, 2017).



**Gambar 2.9** Metode Soxhletasi (VEREP *et al.*, 2023).

### 2.3.3 Refluks

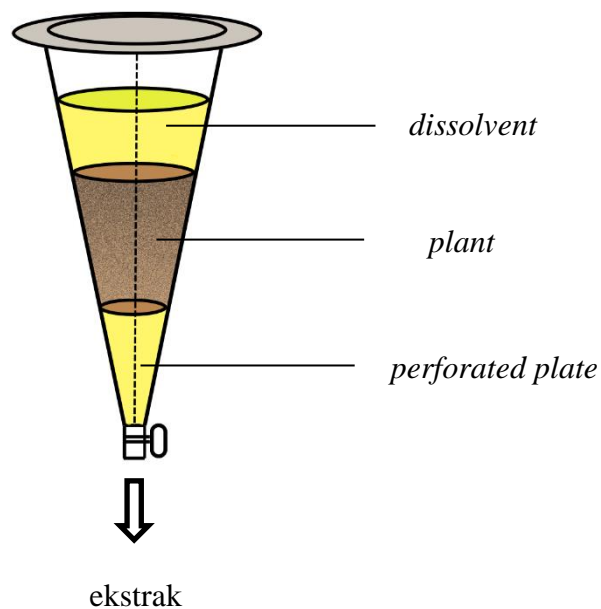
Metode refluks banyak digunakan dalam ekstraksi karena dianggap sederhana, ekonomis, dan mampu menghasilkan rendemen yang tinggi dibandingkan maserasi maupun perkolasi. Prinsip kerjanya dengan memanaskan pelarut di dalam labu ekstraksi hingga mendidih dan uap pelarut naik ke kondensor, mengalami pendinginan, dan kembali menetes ke dalam labu. Proses sirkulasi ini berlangsung terus-menerus sehingga jaringan dan dinding sel bahan lebih cepat rusak, senyawa aktif lebih mudah larut, serta penggunaan pelarut menjadi lebih efisien. Keunggulan utama metode ini terletak pada ekstraksi yang berkesinambungan, sehingga mempercepat pelepasan metabolit dari bahan dan menghasilkan rendemen tinggi. Namun, kekurangannya adalah penggunaan temperatur tinggi yang dapat menurunkan stabilitas senyawa yang tidak tahan pada panas (termolabil), serta membutuhkan energi lebih besar untuk proses pemanasan dan pendinginan (Nugroho, 2017).



**Gambar 2.10** Metode Refluks (Hidayat *et al.*, 2019).

### 2.3.4 Perkolasi

Metode perkolasi tidak memerlukan panas dalam proses ekstraksi. Pada perkolasi, alat yang digunakan adalah perkolator, berupa bejana silindris atau kerucut terbalik dengan kran di bagian bawah. Prinsip kerjanya dilakukan dengan melarutkan senyawa metabolit dalam bahan melalui aliran pelarut yang sesuai pada matriks sampel yang telah dipadatkan di dalam perkolator. Senyawa terlarut kemudian ikut terbawa bersama pelarut dan keluar melalui kran untuk ditampung. Proses ini dapat diulang beberapa kali hingga senyawa yang diekstraksi semakin sedikit, biasanya terlihat dari perubahan warna ekstrak atau hasil uji kimia menggunakan pereaksi tertentu. Metode ini tidak lagi memerlukan proses penyaringan tambahan karena perkolator sudah berfungsi sebagai penyaring (Nugroho, 2017).



**Gambar 2.11** Metode Perkolasi (VEREP *et al.*, 2023).

Perkolasi dinilai lebih efektif untuk bahan yang kandungan metabolitnya mudah larut dalam pelarut yang digunakan. Oleh sebab itu, pemilihan jenis pelarut menjadi faktor penting dalam skala lebih besar, misalnya di bidang industri. Untuk meningkatkan rendemen, penggunaan pelarut

panas dimungkinkan selama tidak merusak komponen aktif, khususnya senyawa yang rentan terhadap suhu tinggi. Dengan demikian, perkolasi dapat menjadi alternatif metode ekstraksi yang efisien dan praktis, terutama untuk bahan dengan kelarutan tinggi (Nugroho, 2017).

## 2.4 Nanoemulsi

Nanoemulsi merupakan sistem sediaan *disperse* yang banyak dikembangkan dalam bidang farmasi maupun pangan karena sifatnya yang relatif stabil, jernih atau transparan, serta memiliki ukuran partikel yang sangat kecil biasanya berada pada kisaran 20 hingga 200 nm. Karakteristik ini membuat nanoemulsi lebih unggul dibanding emulsi konvensional, baik dari segi kestabilan, efisiensi penghantaran zat aktif, maupun penampilan fisik. Secara umum, nanoemulsi dihasilkan melalui pencampuran antara fase air dan fase minyak, kemudian distabilkan menggunakan tambahan surfaktan dan ko-surfaktan yang berperan dalam mengurangi tegangan interfasial antara dua medium sehingga fase dapat bercampur dengan lebih baik (Putri *et al.*, 2022).

Nanoemulsi dikembangkan berdasarkan prinsip emulsi yang diatur dalam Farmakope Indonesia, dengan modifikasi ukuran tetesan menjadi *nanoscale* menggunakan *high energy method* dan *low energy method* untuk meningkatkan stabilitas bioavailabilitas. Apabila minyak berperan sebagai fase terdispersi dan fase air sebagai fase kontinu, maka sistem tersebut dikategorikan sebagai nanoemulsi *oil in water* (O/W). Sebaliknya, jika air yang berperan sebagai fase terdispersi dan fase minyak sebagai fase kontinu, maka sistem itu dikategorikan sebagai nanoemulsi *water in oil* (W/O). Kedua tipe ini memiliki perbedaan dalam susunan fase serta karakteristiknya yang akan mempengaruhi stabilitas, penyerapan, dan aplikasi sediaan nanoemulsi (Depkes RI, 2020).

## 2.4.1 Metode Pembuatan Nanoemulsi

### 2.4.1.1 *High-Energy Method*

Pada *high-energy method*, nanoemulsi biasanya dibuat dengan menggunakan alat mekanis seperti *homogenizer* bertekanan tinggi, *mikrofluidizer* atau ultrasonikator yang mampu menghasilkan gaya geser kuat yang memperluas area antarmuka minyak dan air, dan membantu pembentukan partikel berukuran kecil. Ukuran tetesan sangat bergantung pada intensitas energi, namun gesekan dari laju geser tinggi dapat menimbulkan panas sehingga suhu emulsi akan meningkat (Kaur *et al.*, 2024).

#### a. Ultrasonikasi

Teknik ultrasonikasi memanfaatkan gelombang suara berfrekuensi tinggi ( $\geq 20$  kHz) untuk memecah emulsi kasar minyak-air melalui mekanisme kavitasi. Gelombang akustik menciptakan siklus tekanan tinggi dan rendah yang memicu terbentuknya gelembung uap kecil. Gelembung ini membesar lalu pecah, melepaskan energi dalam bentuk gelombang, sehingga tetesan minyak besar terurai menjadi partikel yang berukuran lebih kecil dengan ukuran antara  $< 100$  nm. Stabilitas dan ukuran partikel dipengaruhi oleh kekuatan dan durasi sonikasi, konsentrasi surfaktan dan ko-surfaktan, serta fase minyak (Kaur *et al.*, 2024).

#### b. Mikrofluidisasi

Mikrofluidisasi merupakan metode modern yang digunakan untuk memperkecil ukuran partikel melalui berbagai mekanisme, seperti geseran hidrolis, tumbukan, kavitasi dan turbulensi. Teknik ini memanfaatkan alat bernama *mikrofluidizer*, yaitu alat bertekanan tinggi (500-20.000 psi) yang mendorong emulsi melewati saluran mikro berukuran 50-300  $\mu\text{m}$ . Saat melewati saluran tersebut dan mencapai titik tumbukan, emulsi kasar akan pecah menjadi partikel

yang jauh lebih halus. Proses biasanya diawali dengan mencampur fase minyak dan air hingga terbentuk emulsi kasar, lalu emulsi tersebut dialirkan berulang kali ke dalam *mikrofluidizer* sampai didapatkan nanoemulsi dengan ukuran yang diinginkan (Kaur *et al.*, 2024).

**c. *High Pressure Homogenization***

*High Pressure Homogenization* (HPH) tergolong teknik yang sering digunakan dalam pembuatan nanoemulsi karena memiliki kemudahan dalam penerapannya, fleksibel, serta dapat diterapkan pada skala besar. Prinsip kerjanya memanfaatkan gaya geser hidrolis dan kavitas untuk memecah emulsi kasar menjadi tetesan minyak berukuran nano. Proses ini dilakukan dengan melewati emulsi yang mengandung surfaktan dan ko-surfaktan melalui celah sempit pada *homogenizer piston* dengan tekanan sangat tinggi, biasanya 500-5000 psi. HPH efektif dalam menurunkan ukuran tetesan sekaligus mengurangi polidispersitas, sehingga menghasilkan nanoemulsi yang halus, stabil dan tahan lama (Kaur *et al.*, 2024).

**d. *Rotor-Stator Emulsification***

*Rotor-Stator Emulsification* (RSE) merupakan metode yang umum digunakan di industri untuk membentuk emulsi kasar sebelum diproses lebih lanjut dengan teknik seperti homogenisasi atau mikrofluidisasi. Prinsip kerjanya didasarkan pada gaya geser hidrodinamik, ukuran tetesan dipengaruhi oleh desain dan kecepatan, lebar celah, serta lama perlakuan. RSE dipasang pada tangka atau bejana yang sudah ada, biaya investasinya relatif rendah, serta cocok diterapkan pada skala besar karena prosesnya efisien (Kaur *et al.*, 2024).

### 2.4.1.2 *Low-Energy Method*

#### a. *Phase Inversi*

Metode inversi fase, meliputi *Phase Inversi Temperature* (PIT) dan *Emulsion Phase Inversi* (EPI) merupakan metode populer dalam dunia industri untuk menghasilkan nanoemulsi. Pada metode PIT, perubahan terjadi dari emulsi *oil in water* (O/W) menjadi *water in oil* (W/O) ketika surfaktan mengalami pergeseran sifat dari hidrofilik ke lipofilik atau sebaliknya akibat pengaruh suhu pada komposisi tetap. Pendekatan ini memungkinkan pembentukan nanoemulsi dengan energi rendah tanpa perlu gaya geser tinggi. Sementara itu, EPI merujuk pada proses transisi dinamis antara emulsi O/W dan W/O yang dipicu oleh perubahan kelengkungan surfaktan. Perubahan tersebut dapat diatur, salah satunya dengan memodifikasi sifat surfaktan nonionik melalui pengaturan suhu, sehingga proses emulsifikasi dapat berlangsung lebih efektif dan terkontrol (Kaur *et al.*, 2024).

#### b. *Spontaneous Emulsification*

*Spontaneous Emulsification* merupakan metode yang bekerja melalui mekanisme berbasis difusi. Proses ini terjadi ketika dua cairan yang saling tidak bercampur digabungkan dalam kondisi non-kesetimbangan akibat adanya perbedaan potensial kimia di antara kedua fase. Metode ini bisa diterapkan melalui dua pendekatan, yaitu mengubah suhu tanpa mengubah komposisi atau menjaga suhu tetap stabil sambil memodifikasi komposisi. Keunggulan dari metode ini adalah dapat dilakukan pada kondisi lingkungan biasa tanpa memerlukan peralatan khusus. Meski demikian, keterbatasannya terletak pada kebutuhan penggunaan pelarut serta jumlah fase minyak yang relatif kecil. Walaupun

penerapannya di industri masih terbatas, metode ini dinilai berpotensi efisien dari segi biaya dan mampu menghasilkan tetesan berukuran sangat kecil, sekitar 10 nm (Kaur *et al.*, 2024).

## **2.5 Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)**

SNEDDS merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang dirancang dalam bentuk campuran isotropik antara minyak, surfaktan dan ko surfaktan. Pada sistem penghantaran ini akan terbentuk nanoemulsi minyak dalam air secara spontan ketika berada disaluran pencernaan dengan ukuran partikel yang kurang dari 200 nanometer (Jaiswal *et al.*, 2015). Komponen utama penyusun SNEDDS meliputi minyak sebagai pembawa dari bahan aktif, serta surfaktan dan ko-surfaktan yang memiliki fungsi untuk memperkecil ukuran partikel, membantu proses emulsifikasi, dan menjaga kestabilan obat agar tetap berada pada area penyerapan tanpa mengalami pengendapan di saluran pencernaan (Kusumawati *et al.*, 2024).

SNEDDS secara umum dinilai dengan beberapa parameter untuk melihat kualitas dari sediaan tersebut, seperti ukuran partikel, %transmitansi, waktu emulsifikasi, kapasitas muat obat (*drug load*), potensial zeta, serta hasil uji disolusi *in vitro*. Sistem penghantaran ini memiliki keunggulan utama yang mampu meningkatkan bioavailabilitas zat aktif secara oral, memperluas luas permukaan penyerapan di saluran pencernaan, memiliki stabilitas yang tinggi, serta berpotensi menurunkan dosis maupun frekuensi pemberian obat karena peningkatan efisiensi penyerapan dalam tubuh (Kusumawati *et al.*, 2024).

### **2.5.1 Fase Minyak**

Fase minyak berperan sangat penting dalam formulasi sistem SNEDDS karena memiliki fungsi sebagai medium yang dapat melarutkan senyawa dengan sifat lipofilik. Senyawa yang memiliki sifat lipofilik ini umumnya diformulasikan dalam sistem nanoemulsi tipe O/W, sedangkan senyawa yang bersifat hidrofilik lebih sesuai dimasukkan ke dalam sistem W/O.

Tahapan preformulasi merupakan langkah penting dalam pengembangan sistem penghantaran obat berbasis nanoemulsi, terutama untuk obat yang sukar larut atau kelarutannya sangat dipengaruhi oleh komponen formulasi. Maka dari itu, dalam pemilihan jenis minyak harus berdasarkan dengan kemampuannya untuk mempertahankan kelarutan obat di dalam sistem (Kusumawati *et al.*, 2024).

### 2.5.2 Surfaktan (Tween 80)

Surfaktan termasuk komponen penting dalam suatu formulasi SNEDDS karena berperan untuk menurunkan tegangan permukaan antara dua fase yang berbeda, yaitu minyak dan air. Kemampuan surfaktan membantu pencampuran antara fase-fase yang tidak bisa saling bercampur. Sehingga, surfaktan menjadi komponen penting dalam proses pembentukan nanoemulsi. Berdasarkan nilai *Hydrophilic-Lipophilic Balance* (HLB). Surfaktan dikategorikan menjadi dua kelompok yaitu dengan nilai HLB dibawah 10 memiliki sifat lebih lipofilik atau hidrofobik yang cenderung membentuk sistem nanoemulsi tipe W/O. Sebaliknya, surfaktan yang nilai HLB di atas 10 memiliki karakteristik yang lebih hidrofilik, sehingga lebih sesuai digunakan untuk menghasilkan sistem nanoemulsi tipe O/W (Kusumawati *et al.*, 2024).

Berbagai jenis surfaktan dapat digunakan dalam sistem nanoemulsi, baik golongan nonionik, kationik, maupun anionik. Penggunaan surfaktan nonionik lebih banyak dipilih karena sifat toksisitasnya rendah. Salah satu surfaktan nonionik yang umum digunakan dalam sistem SNEDDS adalah Tween 80. Merupakan cairan minyak berwarna kuning dengan nilai asam 2.0%, hidroksil 65-80, kadar air 3%, saponifikasi 45-55, HLB 15, massa jenis  $1,08 \text{ g/cm}^3$  pada suhu  $25^\circ\text{C}$ , dan viskositas 425 cPs. Bahan ini larut dalam air dan etanol, namun tidak menunjukkan kelarutan dalam minyak mineral dan minyak nabati, serta memiliki tegangan permukaan 42,5 mN/m pada  $20^\circ\text{C}$ . Karena sifatnya yang hidrofilik, HLB yang tinggi, dan kemampuannya dalam menurunkan tegangan permukaan membuat

Tween 80 sangat cocok untuk digunakan sebagai surfaktan dalam sistem nanoemulsi O/W (Rowe *et al.*, 2009).

### 2.5.3 Ko-surfaktan (PEG 400)

Ko-surfaktan memiliki peran penting dalam mendukung kerja dari surfaktan yang menurunkan tegangan permukaan. Komponen ini dapat membantu memperkuat interaksi antar molekul surfaktan sehingga mampu membentuk lapisan antarmuka yang lebih stabil dan terorganisir. Selain itu, penggunaan ko-surfaktan juga memberikan kontribusi dalam meningkatkan kapasitas muatan obat, mempercepat proses emulsifikasi, serta membantu surfaktan dalam mengontrol ukuran partikel yang dihasilkan. Ko-surfaktan berbeda dengan surfaktan, yaitu tidak memiliki kemampuan dalam membentuk struktur misel secara mandiri. Molekul ko-surfaktan akan berada pada celah diantara molekul surfaktan sehingga menciptakan ruang yang lebih fleksibel dan meningkatkan fluiditas sistem. Dalam kondisi ini akan membentuk struktur campuran menjadi lebih dinamis, sehingga proses pembentukan nanoemulsi bisa berlangsung lebih cepat dan efisien (Kusumawati *et al.*, 2024).

Salah satu ko-surfaktan yang sering dipilih dalam formulasi nanoemulsi yaitu PEG 400, karena mampu meningkatkan kelarutan komponen lipofilik. PEG 400 berbentuk cairan dengan viskositas tinggi yang tidak berwarna sampai kuning pucat, massa jenis nya berkisar 1,11-1,14 g/cm<sup>3</sup> pada suhu 25°C. PEG 400 memiliki *flash point* 238°C dan titik beku antara 4-8°C, serta viskositas 90 cPs pada suhu ruang, bahan ini memiliki sifat yang sangat higroskopis. Kelarutan PEG 400 sempurna dalam air, serta larut dalam berbagai pelarut organik yaitu asetona, alkohol, benzena, gliserin dan glikol yang menunjukkan bahwa zat ini sangat bersifat hidrofilik. Tegangan permukaannya mencapai 44 mN/m. Sifat hidrofilik, viskositas rendah serta kelarutannya yang baik membuat PEG 400 cocok digunakan sebagai ko-surfaktan dalam formulasi nanoemulsi dan menunjang surfaktan utama menekan laju tegangan permukaan antara

minyak dan air dan mempermudah pembentukan fase kontinu dalam *oil in water* (Rowe *et al.*, 2009).

## 2.6 Optimasi Formula

### 2.6.1 *Design-Expert*

*Design-Expert* merupakan perangkat lunak dengan metode statistik yang diciptakan oleh *State Ease*. Pertama kali dirilis pada tahun 1996 dengan tujuan membantu pelaksanaan desain eksperimen yaitu seperti menentukan formula yang paling optimal untuk suatu sediaan. Selain itu, perangkat lunak ini dapat membantu menafsirkan pengaruh faktor-faktor yang digunakan dalam percobaan. Di dalam *Design-Expert* tersebut memiliki tiga arah penelitian utama yang dapat digunakan sesuai dengan rancangan penelitian yang akan dilakukan, yaitu *screening*, *characterization* dan *optimization* (Sopyan *et al.*, 2022).

Tahap *screening* digunakan di fase awal untuk menyaring faktor-faktor penting dari sejumlah besar variabel dengan jumlah percobaan yang relatif sedikit, namun tidak mempertimbangkan interaksi antar faktor. Kemudian, pada tahap *characterization* dilakukan saat jumlah faktor telah berkurang, hal ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh signifikan serta interaksi antar faktor terhadap respon dan termasuk mendeteksi kemungkinan adanya hubungan non-linear melalui penambahan titik tengah (*midpoint*). Pada tahap terakhir yaitu *optimization*, memerlukan jumlah percobaan yang paling banyak dengan memberikan informasi paling lengkap, karena tujuan dari *optimization* yaitu untuk menentukan kombinasi faktor yang menghasilkan respon optimum. Beberapa metode yang umum digunakan yaitu *factorial design*, *response surface methodology*, dan *mixture design* (Sopyan *et al.*, 2022).

### **2.6.1.1 Factorial Design**

*Factorial design* dikategorikan sebagai metode yang dapat diterapkan dalam perangkat lunak *Design-Expert* dengan memanfaatkan persamaan regresi membentuk model matematis yang mempresentasikan keterkaitan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Desain adalah rancangan yang banyak diterapkan dalam penelitian karena mampu menunjukkan pengaruh berbagai kondisi percobaan serta interaksi antar faktor yang terlibat. Dalam *factorial design* terdapat tiga komponen utama yaitu faktor, level dan juga efek. Faktor merupakan variabel bebas yang memengaruhi hasil atau variabel terikat, yang dimana sifatnya bisa kuantitatif ataupun kualitatif. Level merupakan nilai tertentu yang digunakan untuk mewakili setiap faktor, sedangkan efek menunjukkan perubahan respon akibat variasi pada level faktor tersebut (Sopyan *et al.*, 2022).

### **2.6.1.2 Respon Surface Methodology (RSM)**

RSM merupakan salah satu pendekatan statistik dan matematis untuk memodelkan serta menganalisis hubungan antara beberapa variabel *input* (faktor) terhadap variabel *output* (respon) dengan tujuan menentukan kondisi optimum dari suatu proses. Metode ini dikenal juga sebagai metodologi *Box-Wilson* dan sering diterapkan dalam penelitian untuk mengidentifikasi pengaruh faktor-faktor yang saling berinteraksi terhadap hasil respon tertentu. Pada dasarnya, RSM ini menggunakan model regresi linear berganda untuk menganalisis pengaruh variabel bebas terhadap variabel terikat. Melalui model ini, dapat diketahui bagaimana perubahan setiap variabel *input* memengaruhi respon yang dihasilkan dan setelah area optimum ditemukan, maka model diperluas menjadi model kuadratik untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat (Sopyan *et al.*, 2022).

Proses optimasi dijalankan dengan menganalisis permukaan respon agar diperoleh titik optimum, di mana parameter model di estimasi secara efektif berdasarkan rancangan percobaan yang sesuai. Keberhasilan penerapan RSM sangat dipengaruhi oleh rancangan eksperimen yang digunakan. Dalam metode ini, terdapat dua desain utama yang umum dipakai, yaitu Desain Komposit Sentral (*Central Composite Design/CCD*) dan Desain *Box-Behnken*, yang dimana keduanya berfungsi untuk menyesuaikan model matematis dengan data hasil percobaan secara tepat sehingga dapat mempresentasikan kondisi sistem yang sebenarnya (Sopyan *et al.*, 2022).

### 2.6.1.3 *Mixture Design*

*Mixture design* merupakan metode optimasi yang digunakan untuk menentukan formula terbaik dari beberapa komponen dalam formulasi. Pada metode ini, dilakukan variasi pada perbandingan antar komponen, bukan pada jumlah total campuran. Selain itu, pendekatan ini sangat sensitif terhadap perubahan komposisi, sehingga efektif digunakan untuk mencari formulasi yang paling optimal. Setiap faktor harus memiliki batas minimum dan maksimum yang akan digunakan sebagai area uji, kemudian dianalisis menggunakan perangkat lunak untuk menentukan titik paling optimum dan biasanya hasil dari pengujian akan divisualisasikan dalam bentuk *contour plot* yang menunjukkan hubungan antara komposisi bahan dan respon yang dihasilkan (Sopyan *et al.*, 2022).

Pada *mixture design*, analisis data dilakukan menggunakan model matematika, seperti linear, kuadrat, kubik, dan kubik khusus. Pemilihan model terbaik ditentukan dengan berdasarkan hasil analisis ANOVA, nilai signifikansi, kesesuaian model serta nilai *R*-kuadrat. Formula yang memiliki tingkat desirabilitas mendekati

1 dianggap sebagai formula paling optimal. Dengan memiliki tingkat keakuratan yang tinggi, *mixture design* ini sering digunakan dalam penelitian formulasi untuk menentukan hasil paling optimal (Sopyan *et al.*, 2022). Salah satu rancangan yang umum digunakan dalam *mixture design* untuk menentukan formulasi optimal secara efisien adalah *Simplex Lattice Design* (SLD).

### **2.7 Simplex Lattice Design (SLD)**

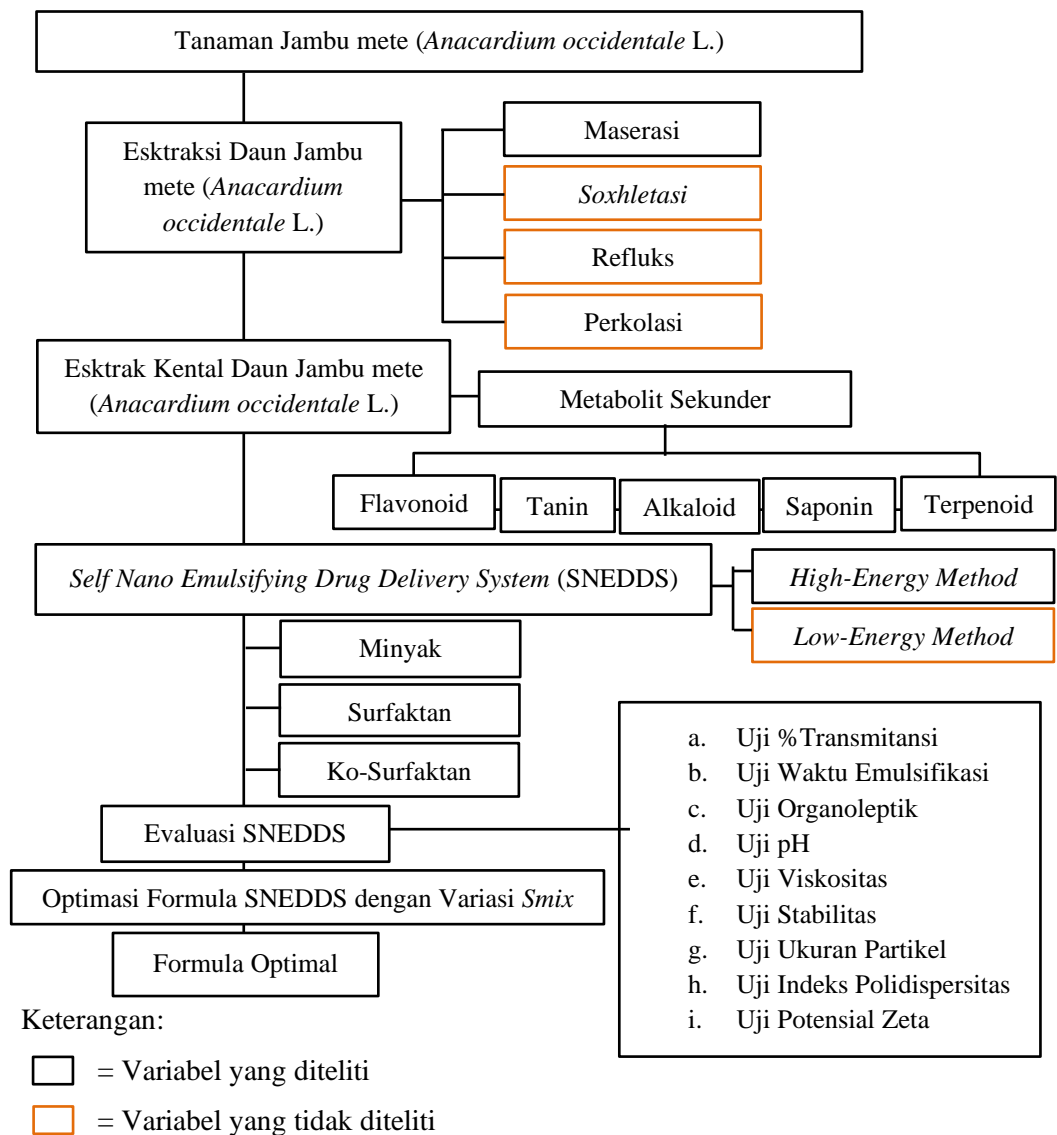
SLD adalah salah satu metode *mixture design* yang digunakan dalam optimasi formulasi, total komposisi bahan dalam formulasi harus tetap konstan. Metode ini dijalankan dengan bantuan perangkat lunak *Design-Expert*, dengan komponen yang digunakan dalam formulasi berperan sebagai variabel bebas. Melalui SLD, dapat dihasilkan sekitar 7-15 kombinasi formulasi yang melibatkan beberapa variabel bebas dan juga dua atau lebih respon. Selain itu, dalam pendekatan ini juga mengutamakan penentuan batas atas dan batas bawah dari setiap variabel bebas karena menjadi dasar dalam pembuatan berbagai variasi formula. Optimasi tersebut dilakukan dengan menganalisis kontribusi tiap variabel bebas terhadap respon yang dihasilkan, kemudian hasilnya divisualisasikan melalui model matematis, grafik permukaan respon tiga dimensi, dan persamaan polinomial (Akbar *et al.*, 2021).

Kelebihan utama dari metode SLD yaitu mampu mengoptimalkan formulasi dengan jumlah percobaan yang relatif sedikit apabila dibandingkan dengan desain *factorial* tiga level penuh maupun *Composite Central Design* (CCD), sehingga biaya yang dibutuhkan dalam penelitian lebih sedikit. Maka dari itu, penerapan metode SLD dalam optimasi formulasi berperan penting dalam meminimalkan jumlah percobaan sekaligus meningkatkan efisiensi waktu dan biaya penelitian (Akbar *et al.*, 2021).

## 2.8 Kerangka Penelitian

### 2.8.1 Kerangka Teori

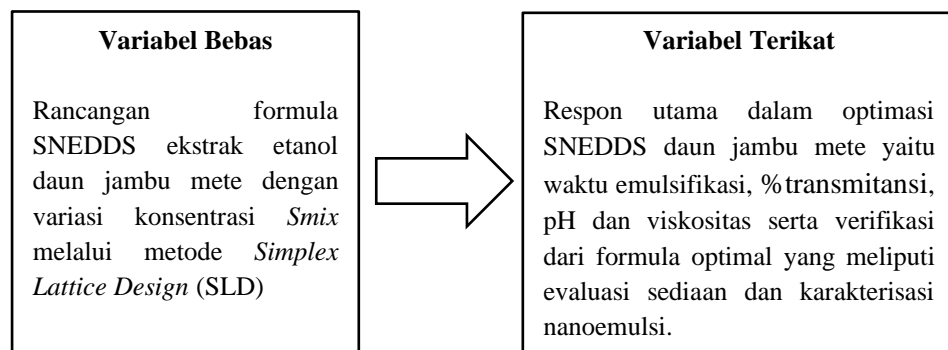
Penelitian ini didasari oleh pemanfaatan bahan alam sebagai sumber senyawa bioaktif yang berpotensi dikembangkan menjadi sediaan farmasi. Salah satu tanaman yang memiliki potensi adalah jambu mete (*Anacardium occidentale* L.). Daun jambu mete diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder yang berperan dalam aktivitas farmakologis. Namun demikian, sebagian senyawa tersebut memiliki kelarutan yang rendah dalam air, sehingga dapat membatasi efektivitasnya dalam sistem penghantaran obat. Adapun kerangka teori dapat dilihat sebagai berikut:



**Gambar 2.12** Kerangka Teori.

### 2.8.2 Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori pada penelitian yang telah disusun, dapat dibuat suatu kerangka konseptual yang melandasi penelitian ini untuk menggambarkan hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat. Variabel bebas pada penelitian ini adalah rancangan formula SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete yang dibuat dengan metode SLD menggunakan variasi konsentrasi *Smix*. Variasi komposisi *Smix* ini diharapkan dapat mempengaruhi karakteristik fisiko-kimia dari sediaan SNEDDS yang dihasilkan. Adapun variabel terikat dalam penelitian ini adalah respon utama dalam optimasi SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete yaitu waktu emulsifikasi, %transmitansi, pH dan viskositas serta verifikasi dari formula optimal yang meliputi evaluasi sediaan dan karakterisasi nanoemulsi. Dengan demikian, hubungan antara kedua variabel ini diharapkan dapat menunjukkan pengaruh variasi konsentrasi *Smix* terhadap kualitas dan kestabilan dari sediaan SNEDDS. Adapun kerangka konsep dapat dilihat sebagai berikut:



**Gambar 2.13** Kerangka Konsep.

## 2.9 Hipotesis

### 2.9.1 Hipotesis Null ( $H_0$ )

1. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap variasi konsentrasi *Smix* dengan respon SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale L.*) pada proses optimasi menggunakan metode SLD.
2. Kombinasi minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan tidak mampu membentuk SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale L.*).
3. Terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil prediksi model SLD dengan hasil verifikasi eksperimental formula optimal SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale L.*)

### 2.9.2 Hipotesis Alternatif ( $H_a$ )

1. Terdapat perbedaan yang signifikan terhadap variasi konsentrasi *Smix* dengan respon SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale L.*) pada proses optimasi menggunakan metode SLD.
2. Kombinasi minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan mampu membentuk SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale L.*).
3. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil prediksi model SLD verifikasi eksperimental formula optimal SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale L.*)

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Desain penelitian ini bersifat eksperimental dengan mengoptimalkan formula sediaan *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) berbasis ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) dengan variasi konsentrasi *Smix* yaitu Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD).

#### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

##### **3.2.1 Tempat Penelitian**

1. Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
2. Laboratorium Kimia Analisis Farmasi dan Laboratorium Farmasetika Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Laboratorium Karakterisasi Fakultas Teknik Universitas Indonesia.

##### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2025 – Februari 2026.

### 3.3 Alat dan Bahan

#### 3.3.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain blender, *rotary evaporator* (Buchi®), *hot plate*, *magnetic stirrer*, sonikator, *particle size analyzer*, *spektrofotometer UV-Vis*, *viscometer brookfield* (Ametek®), pH meter digital, timbangan analitik (Shimadzu®), gelas *beaker* (Iwaki®), *erlenmeyer* (Pyrex®), labu *evaporator* (Pyrex®), labu ukur (Pyrex®), pipet volume, tabung reaksi (Pyrex®), cawan porselen (Pyrex®), corong kaca, batang pengaduk (Iwaki®), pipet tetes (Pyrex®), rak statif dan klem, sudip, *Design-Expert* versi 13.

#### 3.3.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain daun jambu mete, Tween 80, PEG 400, *virgin coconut oil*, etanol 96%, *aquadest*, serbuk magnesium, asam asetat anhidrat, HCl pekat, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat, FeCl<sub>3</sub> 1%, kloroform, ammonia, reagen dragendorff, wagner dan mayer.

### 3.4 Variabel Penelitian

#### 3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dari penelitian ini variasi konsentrasi *Smix* yaitu kombinasi antara Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan sesuai dengan rancangan formula SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete yang ditentukan melalui metode SLD.

#### 3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dari penelitian ini adalah respon utama dalam optimasi SNEDDS ekstrak etanol 96% daun jambu mete yaitu meliputi waktu emulsifikasi, %transmitansi, pH, viskositas serta verifikasi dari formula optimal yang meliputi evaluasi sediaan dan karakterisasi nanoemulsi.

### 3.5 Definisi Operasional

**Tabel 3.1** Definisi Operasional.

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
<b>Variabel bebas</b> Variasi konsentrasi surfaktan dan ko-surfaktan <i>Smix</i> .	SNEDDS yang diformulasikan dengan variasi konsentrasi <i>Smix</i> , yaitu perbandingan Tween 80 dan PEG 400 yang dimodifikasi sesuai rancangan SLD Untuk mendapatkan hasil formula optimal.	Berdasarkan perangkat lunak <i>Design-Expert</i> dengan metode SLD.	SNEDDS berbasis ekstrak daun jambu mete yang paling optimal dengan memiliki nilai desirabilitas mendekati 1 atau 1 (Sopyan <i>et al.</i> , 2022).	Rasio
<b>Variabel Terikat</b> Evaluasi respon formula dan verifikasi nanoemulsi.	Proses penilaian terhadap pengaruh variasi komposisi bahan terhadap parameter respon sediaan, yaitu waktu emulsifikasi, %transmitansi, pH, viskositas. Sedangkan verifikasi nanoemulsi merupakan proses evaluasi terhadap formula optimum yang diperoleh dari hasil prediksi SLD kemudian dilakukan dengan membandingkannya melalui verifikasi secara eksperimental untuk memastikan kesesuaiannya dengan hasil yang diharapkan.	<i>Magnetic stirrer</i> , Spektrofotometer UV-Vis.	<b>Waktu Emulsifikasi</b> ditandai dengan tampilan jernih yang terjadi dalam waktu <1 menit (Andriyani <i>et al.</i> , 2024).  <b>%Transmitansi</b> lebih dari 90%, menunjukkan bahwa hasil nanoemulsi memiliki tingkat kejernihan dan <i>disperse</i> yang lebih baik (Andriyani <i>et al.</i> , 2024).  <b>Uji pH</b> , pH ideal dari sediaan nanoemulsi oral yaitu pada rentang 4-7 (Nasiro <i>et al.</i> , n.d.).  <b>Uji Viskositas</b> , Rentang viskositas	Rasio

Variabel Terikat	Uji karakteristik nanoemulsi ekstrak daun jambu mete untuk menentukan ukuran partikel, indeks polidispersitas dan potensial zeta (Ratnasari <i>et al.</i> , 2022).	<i>Particle analyzer.</i>	<i>size</i>	Standar ukuran partikel ada pada rentang 20-200 nm (Jaiswal <i>et al.</i> , 2015), nilai indeks polidispersitas yang baik yaitu <0.5 (Wijayanti <i>et al.</i> , 2024a), dan nilai potensial zeta yang ideal berada pada kisaran $\pm 30$ mV (Munawiroh <i>et al.</i> , 2020).	Rasio
Karakterisasi Nanoemulsi				sediaan nanoemulsi umumnya berada pada kisaran 10 hingga 2000 cP (Putri <i>et al.</i> , 2022).	

### 3.6 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini yaitu daun jambu mete yang diperoleh dari Desa Penengahan Pios, Kecamatan Kalianda, Kabupaten Lampung Selatan. Daun yang dipilih merupakan daun pada fase dewasa muda yang bebas dari kerusakan fisik maupun kontaminasi. Pemilihan daun pada fase dewasa muda dilakukan karena terdapat beberapa literatur yang menunjukkan bahwa metabolit primer dan sekunder berubah secara signifikan seiring perkembangan daun, metabolit primer seperti gula dan asam amino pada daun muda lebih tinggi, sementara profil metabolit sekunder seperti fenolik, flavonoid, dan senyawa bioaktif lain mengalami regulasi *ontogenetic* seiring maturitas daun (Kanojia *et al.*, 2021).

Oleh karena itu, daun pada fase dewasa muda dipilih karena diharapkan memiliki kandungan metabolit sekunder yang lebih stabil dan *representative* untuk keperluan ekstraksi serta analisis fitokimia dan aktivitas biologis. Pendekatan ini sejalan dengan prinsip bahwa distribusi metabolit sekunder pada daun tidak homogen sepanjang tahap perkembangan, sehingga penggunaan hanya daun muda atau daun tua berpotensi menimbulkan bias terhadap profil kimia yang dianalisis (Qaderi *et al.*, 2023).

Setelah dikumpulkan, dilakukan sortasi basah lalu pengeringan dan dilanjutkan dengan sortasi kering, daun yang telah kering diserbukkan dengan bantuan blender sampai memperoleh serbuk simplisia. Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% untuk memperoleh filtrat dalam bentuk ekstrak kental. Ekstrak daun jambu mete kemudian diformulasikan untuk membentuk SNEDDS. Optimasi formula dilakukan melalui variasi konsentrasi *Smix* yaitu Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan dengan parameter respon formula yaitu %transmitansi, waktu emulsifikasi, pH dan viskositas. Penentuan formula terbaik dilakukan dengan bantuan perangkat lunak *Design-Expert Stat-Ease* versi 13 menggunakan metode SLD.

### **3.7 Prosedur dan Alur Penelitian**

#### **3.7.1 Determinasi**

Determinasi dapat diartikan sebagai proses mengidentifikasi suatu tanaman dengan cara membandingkan ciri-ciri morfologinya dengan tanaman lain, kemudian mencocokkannya menggunakan kunci determinasi yang bersumber dari literatur ilmiah. Kegiatan determinasi bertujuan memastikan bahwa tanaman yang akan diteliti benar-benar sesuai, sehingga peneliti dapat menghindari kesalahan dalam pengumpulan sampel serta mencegah terjadinya kekeliruan akibat tercampurnya spesies tanaman yang satu dengan yang lain (Wijayanti, 2024b). Identifikasi tanaman daun jambu mete dilakukan dengan menyesuaikan karakter morfologi berdasarkan acuan pada literatur atau

kepastakaan yang tersedia. Proses determinasi tersebut dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Universitas Lampung.

### **3.7.2 Preparasi Sampel**

#### **3.7.2.1 Pembuatan Simplisia Daun Jambu mete**

Daun jambu mete terlebih dahulu disortir dan dipisahkan dari kotoran maupun bahan asing lainnya agar diperoleh sampel yang bersih. Setelah itu dilakukan penimbangan dengan jumlah daun yang terkumpul mencapai 5 kg. Selanjutnya, proses pembersihan dilanjutkan dengan pencucian daun menggunakan air mengalir yang bersih dan dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali untuk memastikan tidak ada sisa kotoran yang masih menempel. Daun jambu mete yang sudah dicuci, kemudian ditiriskan, lalu dipotong atau dirajang sampai ukuran menjadi lebih kecil, hal ini dilakukan untuk memudahkan di tahap pengeringan. Pengeringan dilakukan dengan cara daun di angin-anginkan atau dijemur dibawah sinar matahari sampai daun benar-benar kering. Simplisia yang sudah dikeringkan kemudian disortir kembali untuk memisahkan kotoran atau benda asing yang mungkin muncul selama pengeringan. Proses terakhir yaitu simpan simplisia yang telah bersih ke dalam *inert* untuk menjaga mutu dan mencegah kontaminasi (Mardiana *et al.*, 2021).

#### **3.7.2.2 Pembuatan Ekstrak Daun Jambu mete**

Simplisia daun jambu mete yang telah dikeringkan kemudian digiling hingga menjadi serbuk halus. Selanjutnya, serbuk tersebut diekstraksi dengan menggunakan pelarut etanol 96% dengan perbandingan simplisia kering satu bagian dan sepuluh bagian pelarut (1:10) (Depkes RI, 2017). Dalam hal ini, proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi, yaitu jumlah serbuk yang

digunakan sebanyak 1.000 gram lalu ditambahkan 10 L etanol 96%.

Proses maserasi dilakukan dengan mencampurkan serbuk simplisia dan pelarut yang telah disiapkan sebelumnya kedalam bejana kemudian diletakkan pada suhu ruang kemudian ditunggu dalam waktu 3x24 jam. Untuk memaksimalkan rendemen, maka proses perendaman dapat diulangi sampai tiga kali dengan menggunakan residu bahan dari ekstraksi tahap pertama. Selama proses perendaman, tetap dilakukan pengadukan secara berkala agar mempercepat proses ekstraksi. Setelah proses maserasi selesai, selanjutnya dilakukan penyaringan menggunakan kertas saring untuk memisahkan ampas dan filtratnya (Nugroho, 2017). Filtrat yang sudah terkumpul selanjutnya di evaporasi menggunakan *Rotary Evaporator* pada suhu  $35\pm 5^{\circ}\text{C}$  hingga sebagian besar pelarut menguap dan diperoleh ekstrak yang lebih pekat. Proses pemekatan dilanjutkan menggunakan *waterbath* pada suhu yang sama untuk menghilangkan sisa pelarut secara sempurna (Chotphruethipong dan Benjakul, 2018).

Setelah proses penguapan selesai akan diperoleh ekstrak kental daun jambu mete, tahap berikutnya yaitu menentukan nilai rendemen ekstrak untuk mengetahui efisiensi proses ekstraksi. Adapun rumus yang dapat digunakan dalam penentuan rendemen ekstrak yaitu :

$$\%Rendemen = \left( \frac{\text{Berat Ekstrak Akhir}}{\text{Berat Simplisia Awal}} \right) \times 100\%$$

Standar rendemen ekstrak kental daun jambu mete dengan menggunakan pelarut etanol pekat yaitu tidak kurang dari 7,8% (Depkes RI, 2017).

### **3.7.3 Penapisan Fitokimia**

Penapisan fitokimia bertujuan untuk mengetahui komponen bioaktif yang terkandung. Dalam penelitian ini dilakukan uji fitokimia ekstrak etanol daun jambu mete yang terdiri dari uji flavonoid, uji alkaloid, uji tanin, uji saponin, dan uji terpenoid dengan menggunakan metode Harborne (1987) sebagai berikut:

#### **1. Uji Flavonoid**

Proses identifikasi flavonoid dilakukan dengan cara mencampur ekstrak dengan etanol panas. Setelah itu larutan disaring saat masih panas. Filtrat sebanyak 5 mL ditambahkan 0,05 gram serbuk Magnesium serta 2 tetes HCl pekat, lalu dikocok secara intensif. Positif flavonoid ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah hingga merah ceri setelah penambahan serbuk Mg dan HCl (Harborne, 1987).

#### **2. Uji Alkaloid**

Proses identifikasi alkaloid dilakukan dengan mencampurkan ekstrak bersama 5 mL kloroform dan 5 mL ammonia, kemudian campuran dipanaskan, dikocok, dan disaring. Selanjutnya, filtrat dibagi kedalam tiga tabung reaksi dan diberi tambahan 5 tetes asam sulfat ( $H_2SO_4$ ) 2N, dikocok kembali dan didiamkan hingga terbentuk dua lapisan. Lapisan atas kemudian diambil dan direaksikan menggunakan pereaksi mayer, wagner, dan dragendorff. Positif alkaloid, ditunjukkan melalui terbentuknya endapan putih pada uji mayer, coklat pada uji wagner dan jingga pada uji dragendorff (Harborne, 1987).

#### **3. Uji Tanin**

Proses identifikasi tanin dilakukan dengan melarutkan ekstrak kedalam 10 mL air, kemudian disaring untuk memisahkan residu dan filtratnya. Filtrat yang dihasilkan selanjutnya diencerkan dengan air hingga larutannya menjadi bening. Diambil larutan tersebut sebanyak 2 mL yang kemudian di tetesi  $FeCl_3$  1% sebanyak 2 tetes. Positif tanin

ditunjukkan dengan terbentuknya warna coklat kehijauan atau biru kehitaman. Perubahan ini terjadi karena tanin bereaksi dengan ion  $\text{Fe}^{3+}$  membentuk kompleks (Harborne, 1987).

#### 4. Uji Saponin

Sebanyak 0,5 gram ekstrak etanol dimasukkan kedalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 10 mL air dan dikocok selama sekitar 1 menit. Jika busa yang terbentuk mampu bertahan stabil selama kurang lebih 10 menit, maka hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak positif mengandung saponin (Depkes RI, 1977)

#### 5. Uji Terpenoid

Proses identifikasi terpenoid dilakukan dengan cara mencampurkan ekstrak bersama 3 mL kloroform, kemudian ditambah 2 mL asam sulfat ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) pekat serta 2 mL asam asetat anhidrat. Keberadaan terpenoid ditunjukkan dengan adanya perubahan warna dari ungu menjadi biru atau hijau, sedangkan terpenoid dikenali melalui munculnya warna kecoklatan pada permukaan larutan. Reaksi ini merupakan bagian dari uji Liebermann-Burchard yang digunakan untuk mendeteksi senyawa steroid dan terpenoid dalam suatu ekstrak (Harborne, 1987).

### 3.7.4 Uji Parameter Non Spesifik

#### 1. Kadar Air

Uji kadar air dilakukan dengan menimbang sebanyak 1-2 gram ekstrak, kemudian di letakkan pada wadah khusus di dalam alat pengering yang digunakan yaitu *moisture balance*. Setelah itu wadah ditutup rapat, alat di atur pada suhu  $105^\circ\text{C}$  dan dijalankan selama 10 menit. Proses pemanasan ini berlangsung sampai alat mengeluarkan bunyi penanda bahwa pengeringan telah mencapai titik akhir (Kemenkes RI, 2017).

Rumus dalam menentukan kadar air yaitu:

$$\text{Kadar air} = \frac{\text{Berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{Berat awal}} \times 100\%$$

Nilai kadar air ekstrak tidak lebih dari 19% menunjukkan kelembaban yang memenuhi standar mutu dan stabilitas optimal

## 2. Susut Pengeringan

Uji susut pengeringan dilakukan dengan menimbang 1-2 gram simplisia daun jambu mete, kemudian menempatkannya pada wadah atau plat khusus alat yang digunakan. Dalam uji ini digunakan alat *moisture balance* yang sebelumnya telah diatur pada suhu 105°C selama 10 menit. Sampel diratakan dalam plat sehingga membentuk lapisan setebal sekitar 5-10 mm. Proses berlangsung hingga alat memberikan tanda bunyi, kemudian hasil pengukuran dicatat (Kemenkes RI, 2017).

Persentase susut pengeringan dihitung dengan rumus:

$$\text{Susut pengeringan} = \frac{\text{Berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{Berat awal}} \times 100\%$$

Susut pengeringan yang baik yaitu tidak lebih dari 10% (Kemenkes RI, 2017).

## 3. Kadar Abu

Pengujian kadar abu bertujuan untuk mengetahui jumlah mineral atau zat organik yang terkandung dalam simplisia. Pengujian dilakukan dengan menimbang 2-3 gram bahan uji yang sudah dihaluskan, kemudian dimasukkan kedalam krus silikat yang sebelumnya sudah dipijarkan dan ditara. Panaskan perlahan sampai seluruh bagian yang menjadi arang hilang, kemudian didinginkan dan timbang kembali. Apabila arang masih belum hilang dengan cara tersebut, tambahkan sedikit air panas, aduk, lalu saring menggunakan kertas saring bebas abu. Kertas saring beserta sisa yang tertahan kemudian dipijarkan

dalam krus yang sama. Filtratnya dimasukkan kekrus, diuapkan, lalu dipijarkan lagi hingga mencapai berat tetap pada suhu  $800 \pm 25^\circ\text{C}$ . Kadar abu total kemudian dihitung berdasarkan berat awal bahan uji dan dinyatakan dalam persen (% b/b) (Kemenkes RI, 2017).

Nilai kadar abu dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{Kadar Abu Total} = \frac{\text{Berat awal (W1)}}{\text{Berat akhir (W2)}} \times 100\%$$

Kadar abu total yang baik untuk simplisia daun jambu mete yaitu tidak lebih dari 4,0%, dan kadar abu total yang baik untuk ekstrak daun jambu mete yaitu tidak lebih dari 0,9% (Kemenkes RI, 2017).

#### 4. Bebas Etanol

Pengujian bebas etanol dilakukan dengan cara mereaksikan ekstrak dengan asam sulfat ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) dan asam asetat. Campuran kemudian dipanaskan hingga mendidih, lalu bau yang dihasilkan diamati. Jika selama proses pengujian tidak terdeteksi aroma ester yang khas, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak tidak lagi mengandung etanol, sehingga dapat disimpulkan bahwa pelarut telah menguap dan tidak meninggalkan sisa (Kemenkes RI, 2017).

#### 3.7.5 Rancangan Optimasi SNEDDS

Optimasi SNEDDS dilakukan menggunakan perangkat lunak *Design-Expert* versi 13 dengan pendekatan SLD. Tujuan dari penggunaan metode ini yaitu untuk menentukan kombinasi konsentrasi *Smix* yang paling optimal untuk mendapatkan hasil sediaan dengan karakteristik fisik terbaik (Primadana *et al.*, 2024). Pada penelitian ini, digunakan Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan dengan jumlah ekstrak daun jambu mete dan *virgin coconut oil* yang sama untuk mengetahui pengaruh dari modifikasi konsentrasi *Smix* dalam sistem nanoemulsi.

### 3.7.6 Penentuan Batas Atas dan Batas Bawah *Smix*

Dalam proses penentuan formula yang optimal, diperlukan penetapan nilai batas atas dan batas bawah dari komponen campuran. Dalam penelitian ini, digunakan dua komponen, yaitu Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan. Sedangkan untuk parameter respon yang dinilai yaitu meliputi uji waktu emulsifikasi, uji %transmitansi, uji pH, dan uji viskositas. Pada penelitian ini dilakukan penentuan konsentrasi Tween 80 dan PEG 400 berdasarkan dengan acuan dari berbagai literatur yang relevan, dengan mempertimbangkan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan kisaran konsentrasi paling sesuai terhadap parameter respon yang diinginkan (Mardiyanto, 2018; Fitriah *et al.*, 2023; Syukri *et al.*, 2020; Wulandari *et al.*, 2016).

**Tabel 3.2** Hasil Pencarian dalam Menentukan Batas Atas dan Batas Bawah.

1.	<b>Judul</b>	:	<i>Characterization and Optimization of Capryol-90, Polysorbate-80, and Peg-400 Proportion in Mefenamic Acid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) With Simplex-Lattice-Design.</i>
	<b>Formula (batas bawah-atas)</b>	Asli	: Tween 80 → 20%-40% PEG 40 → 40%-60%
		Normalisasi	: Tween 80 → 33,33%-40% PEG 40 → 60%-66,66%
		70/100	: Tween 80 → 23%-28% PEG 40 → 42%-40%
	<b>Uji Waktu Emulsifikasi</b>	<1 menit	: Sesuai standar
	<b>Uji %Transmitansi</b>	>90%	: Sesuai standar
	<b>Referensi</b>		: (Mardiyanto <i>et al.</i> , 2018)
2.	<b>Judul</b>	:	<i>SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) Formulation Of <math>\beta</math>-Carotene In Olive Oil (<i>Olea europaea</i>)</i>
	<b>Formula (batas bawah-atas)</b>	Asli	: Tween 80 → 76,5%-80,28% PEG 40 → 9,86%-13,61%
		Normalisasi	: Tween 80 → 85,50%-98,97% PEG 40 → 14,50%-16,77%
		70/100	: Tween 80 → 60%-69% PEG 40 → 10%-12%
	<b>Uji Waktu Emulsifikasi</b>	<1 menit	: Sesuai standar
	<b>Uji %Transmitansi</b>	>90%	: Sesuai standar
	<b>Referensi</b>		: (Wulandari <i>et al.</i> , 2016)

3.	<b>Judul</b>	:	Penggunaan D-Optimal <i>Mixture design</i> untuk Optimasi dan Formulasi <i>Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS) Asam Mefenamat.
	<b>Formula (batas bawah-atas)</b>	Asli	: Tween 80 → 50%-80% PEG 40 → 10%-30%
		Normalisasi	: Tween 80 → 72,7%-83,3% PEG 40 → 16,7%-27,3%
		70/100	: Tween 80 → 51%-58% PEG 40 → 12%-19%
	<b>Uji Waktu Emulsifikasi</b>	<1 menit	: Sesuai standar
	<b>Uji %Transmitansi</b>	>90%	: Sesuai standar
	<b>Referensi</b>		: (Syukri <i>et al.</i> , 2020)
4.	<b>Judul</b>	:	Optimasi dan Karakterisasi <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS) Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh ( <i>Chromolaena odorata L.</i> )
	<b>Formula (batas bawah-atas)</b>	Asli	: Tween 80 → 60%-77,7% PEG 40 → 11,1%-20%
		Normalisasi	: Tween 80 → 79,52%-84,38% PEG 40 → 15,61%-25,74%
		70/100	: Tween 80 → 56%-59% PEG 40 → 11%-18%
	<b>Uji Waktu Emulsifikasi</b>	<1 menit	: Sesuai standar
	<b>Uji %Transmitansi</b>	>90%	: Sesuai standar
	<b>Referensi</b>		: (Fitriah <i>et al.</i> , 2023)

Penentuan batas atas dan batas bawah komposisi surfaktan dan ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS ditetapkan berdasarkan beberapa sumber literatur yang melaporkan optimasi SNEDDS dengan penggunaan *Smix* yang sama yaitu Tween 80 dan PEG 400. Nilai batas atas dan batas bawah dari masing-masing komponen *Smix* yang diperoleh dari literatur tersebut kemudian dikompilasi dan dilakukan proses normalisasi untuk menentukan konsentrasi relatif yang sesungguhnya dari dua komponen *Smix* tanpa melibatkan penambahan fase minyak. Selanjutnya, hasil normalisasi tersebut diambil sebesar 70% dari total rentang konsentrasi yang diperoleh, yang disesuaikan dengan kisaran konsentrasi *Smix* yang digunakan dalam formulasi SNEDDS (Dewi *et al.*, 2025).



### 3.7.8 Metode Pembuatan

Pembuatan SNEDDS pada penelitian ini menggunakan metode *high-energy* yang dibuat sebanyak sepuluh formula. Penentuan formula dilakukan dengan bantuan perangkat lunak *Design-Expert Stat-Ease* versi 13 menggunakan metode SLD dengan modifikasi konsentrasi *Smix* pada masing-masing formula. Adapun langkah-langkah dalam pembuatan SNEDDS, yaitu :

1. Disiapkan sebanyak sepuluh formula run dan satu formula optimum sistem SNEDDS dengan volume masing-masing 50 mL.
2. Disiapkan bahan yang digunakan meliputi bahan aktif, surfaktan, ko-surfaktan dan fase minyak sesuai dengan komposisi pada **Tabel 3.4**.
3. Dicampurkan Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan untuk menurunkan tegangan permukaan dan meningkatkan stabilitas sistem nanoemulsi, aduk hingga homogen sampai membentuk campur *Smix*.
4. Ditambahkan ekstrak daun jambu mete secara bertahap ke dalam campuran *Smix* sambil diaduk hingga merata.
5. Ditambahkan *virgin coconut oil* sebagai fase minyak kedalam *Smix*, aduk hingga homogen.
6. Campuran diaduk dengan bantuan *magnetic stirrer* selama 60 menit dengan suhu 40°C untuk memperoleh campuran homogen.
7. Setelah campuran homogen, dilakukan proses sonikasi menggunakan ultrasonikator selama 60 menit untuk memastikan semua komponen tercampur sempurna dan membentuk dasar SNEDDS yang stabil (Andjani *et al.*, 2025; Fitriah *et al.*, 2023).

### 3.7.9 Evaluasi Formula SNEDDS

#### 3.7.9.1 Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan untuk menilai stabilitas sediaan berdasarkan pengamatan visual. Parameter yang diamati meliputi aroma, bentuk, warna, rasa, tingkat kejernihan, homogenitas, serta

kemungkinan terjadinya pemisahan fase pada sediaan SNEDDS (Kemenkes RI, 2020).

### 3.7.9.2 Uji Waktu Emulsifikasi

Pengujian waktu emulsifikasi dilakukan untuk mengetahui kemampuan nanoemulsi secara spontan ketika bercampur dengan media berair, dilakukan dengan menambahkan 0,1 mL SNEDDS ke dalam *aquadest* sebanyak 10 mL pada suhu  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  yang selanjutnya diaduk dengan bantuan *magnetic stirrer* pada kecepatan 100 rpm. Dicatat waktu yang dibutuhkan sampai SNEDDS terlihat homogen (Kuncahyo *et al.*, 2019). Tampilan jernih yang terjadi dalam waktu <1 menit menunjukkan bahwa SNEDDS terbentuk dengan baik (Andriyani *et al.*, 2024).

### 3.7.9.3 Uji %Transmitansi

Pengujian %transmitansi dilakukan untuk mengetahui nilai kejernihan nanoemulsi yang terbentuk. Pengukuran nilai kejernihan ini dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, di mana sistem dispersi yang dihasilkan dari uji waktu emulsifikasi SNEDDS diaduk dengan bantuan *magnetic stirrer* selama 5 menit pada kecepatan 500 rpm (Kuncahyo *et al.*, 2019). Nilai %transmitansi selanjutnya diukur pada panjang gelombang 650 nm, dengan menggunakan *aquadest* sebagai larutan pembandingnya (*blanko*) (Fitriah *et al.*, 2023). Nilai %transmitansi lebih dari 90%, menunjukkan tingkat kejernihan dan dispersi yang lebih baik (Andriyani *et al.*, 2024). Berikut merupakan rumus yang dapat diterapkan :

$$\%T = 100 \times 10^{-A}$$

Keterangan :

%T = Transmitansi dalam persen

A = Absorbansi

$$\%T = \frac{I_t}{I_o} \times 100$$

Keterangan :

%T = Transmittansi dalam persen

$I_t$  = Intensitas cahaya yang diteruskan oleh sampel

$I_o$  = Intensitas cahaya yang diteruskan oleh *blanko*

#### 3.7.9.4 Uji pH

Pengukuran pH pada SNEDDS dilakukan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi dengan larutan dapar standar. Kalibrasi bertujuan untuk memastikan keakuratan hasil pengukuran pH sediaan. Alat tersebut dicelupkan langsung ke dalam formulasi SNEDDS yang telah diemulsifikasikan hingga menunjukkan nilai pH. Uji ini bertujuan memastikan sediaan masih sesuai dengan rentang pH yang dapat diterima tubuh (Kemenkes RI, 2020), sehingga aman dan nyaman saat digunakan yaitu pada rentang 4-7 (Nasiro *et al.*, 2023).

#### 3.7.9.5 Uji Viskositas

Pengukuran viskositas pada formulasi SNEDDS dilakukan untuk mengetahui tingkat kekentalan sediaan. Proses pengujian menggunakan *viscometer brookfield* dengan *spindle* nomor 03 pada kecepatan 30 rpm. *Viscometer Brookfield* merupakan *viscometer* rotasi yang bekerja dengan mengukur hambatan putaran *spindle* didalam sampel. Alat ini dilengkapi dengan berbagai jenis *spindle* dan kecepatan putar sehingga dapat digunakan untuk mengukur kekentalan pada suatu sediaan dengan tingkat yang berbeda (Kemenkes RI, 2020). Rentang viskositas sediaan nanoemulsi umumnya berada pada kisaran 10 hingga 2000 cPs (Putri *et al.*, 2022).

### 3.7.9.6 Uji Stabilitas

Pengujian dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu rendah  $4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam, kemudian dipindahkan ke suhu kamar  $38^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam berikutnya sehingga membentuk satu siklus. Proses ini diulang sampai melewati 6 siklus untuk pengujian pada masing-masing formula. Sediaan dianggap stabil apabila selama siklus penyimpanan tidak terjadi perubahan warna, aroma, maupun pemisahan fase (Reddy *et al.*, 2016; Redhita *et al.*, 2022).

### 3.7.10 Penentuan Formula Optimal SNEDDS

Penentuan formula optimal SNEDDS dianalisis melalui perangkat lunak *Design-Expert*. Proses optimasi ini dilakukan dengan menentukan target pada setiap respon yang diamati, yaitu waktu emulsifikasi, %transmitansi, pH dan viskositas. Berdasarkan hasil analisisnya, perangkat lunak tersebut akan menghasilkan *contour plot* dan *desirability plot* yang memberikan gambaran hubungan antara konsentrasi surfaktan dan ko-surfaktan terhadap respon utamanya. Formula yang paling optimum ditunjukkan dengan nilai desirabilitas tertinggi (D=1) yang menunjukkan kombinasi komposisi paling ideal dalam menghasilkan SNEDDS terbaik sesuai parameter optimasi (Firmansyah *et al.*, 2022).

### 3.7.11 Verifikasi Formula Optimal SNEDDS

Formula optimal SNEDDS ekstrak daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) dilakukan tahap verifikasi secara eksperimental yaitu pembuatan ulang menggunakan komposisi yang telah ditentukan oleh hasil optimasi. Selanjutnya, sediaan yang dihasilkan diuji kembali berdasarkan parameter respon yang sama seperti pada tahap optimasi sebelumnya untuk memastikan kesesuaian karakteristik formula. Nilai hasil uji verifikasi tersebut kemudian dibandingkan dengan nilai prediksi yang diperoleh dari perangkat lunak *Design-Expert* untuk menilai ketepatan model prediksi terhadap hasil aktual. Analisis statistik yang

digunakan yaitu *One Sample T-Test* atau *Wilcoxon Signed Rank-Test* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai hasil prediksi dengan nilai hasil verifikasi eksperimental (Firmansyah *et al.*, 2022).

### **3.7.12 Karakterisasi Nanoemulsi**

#### **3.7.12.1 Uji Ukuran Partikel**

Pengukuran ukuran partikel dilakukan untuk mengetahui besar partikel yang terbentuk dalam sediaan. Informasi mengenai ukuran partikel sangat penting karena berpengaruh terhadap kecepatan pelepasan zat aktif serta proses absorpsi obat di dalam tubuh. Analisis ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan *Particle Size Analyzer (PSA)* yang mampu memberikan data akurat mengenai distribusi ukuran partikel dalam nanoemulsi. Secara umum, sediaan nanoemulsi memiliki ukuran partikel pada rentang 10-200 nm, yang sesuai dengan standar persyaratan nanoemulsi agar tetap stabil dan efektif dalam penghantaran obat (Jaiswal *et al.*, 2015; Putri *et al.*, 2025).

#### **3.7.12.2 Uji Indeks Polidispersitas**

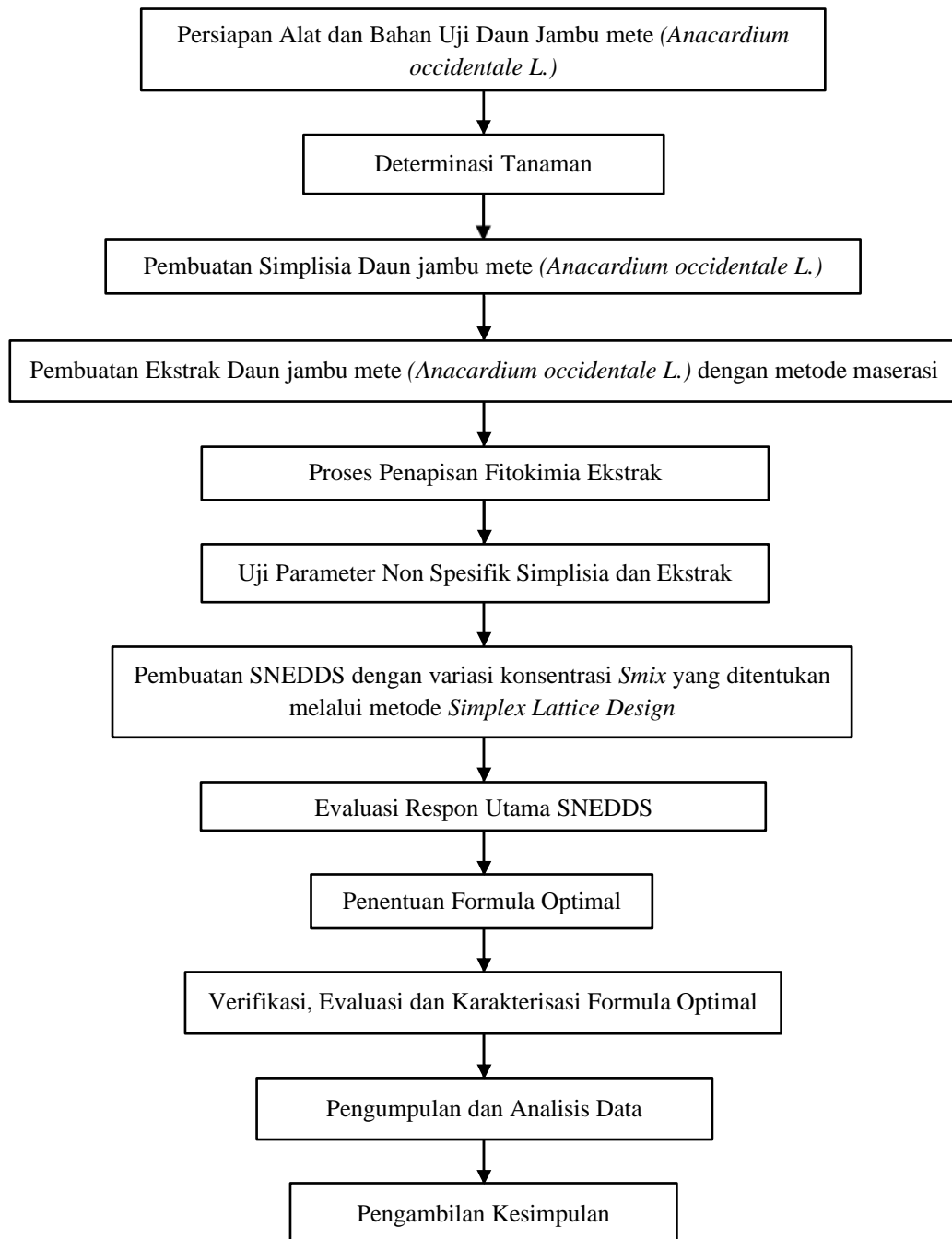
Indeks Polidispersitas (PDI) merupakan parameter yang menggambarkan tingkat penyebaran atau variasi globul terhadap ukuran rata-ratanya. Nilai ini merefleksikan keseragaman distribusi partikel dalam suatu sistem. Nanoemulsi dengan distribusi ukuran yang baik umumnya memiliki nilai PDI <0,5 yang menunjukkan bahwa ukuran globul relatif homogen. Penentuan ukuran globul beserta distribusinya dapat dilakukan menggunakan metode berbasis hamburan cahaya, seperti *Photon Correlation Spectroscopy (PCS)*, serta melalui pengamatan menggunakan mikroskop elektron (Wijayanti *et al.*, 2024a).

### 3.7.12.3 Uji Potensial Zeta

Pengujian potensial zeta dilakukan untuk menilai muatan listrik yang terdapat pada permukaan partikel koloid. Parameter ini penting karena berkaitan langsung dengan kestabilan sistem nanoemulsi. Nilai potensial zeta yang ideal berada pada kisaran  $\pm 30$  mV, sebab muatan listrik pada rentang tersebut mampu menghasilkan gaya tolak-menolak yang cukup kuat antarpartikel sehingga dapat mencegah terjadinya penggumpalan atau flokulasi, sehingga sediaan tetap stabil (Munawiroh *et al.*, 2020; Putri *et al.*, 2025).

### 3.8 Alur Penelitian

Alur penelitian merupakan rangkaian tahapan yang disusun secara sistematis untuk mencapai tujuan penelitian. Pada penelitian ini, alur kerja meliputi proses persiapan bahan, pembuatan ekstrak daun jambu mete, formulasi SNEDDS, evaluasi karakteristik sediaan, serta penentuan formula optimal. Adapun alur penelitian dijelaskan dalam bagan berikut:



**Gambar 3.2** Bagan Alur Penelitian.

### 3.9 Rencana Pengolahan dan Analisis Data

Data yang dihasilkan dari penelitian ini akan diolah dan dianalisis dengan tujuan mengetahui pengaruh variasi konsentrasi *Smix* terhadap karakteristik ekstrak daun jambu mete yang telah diformulasikan dalam bentuk sediaan SNEDDS. Data hasil terhadap pengamatan tersebut akan di masukkan kedalam perangkat lunak *Design-Expert* untuk dianalisis menggunakan rancangan SLD.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan pendekatan uji *statistic bivariate*, meliputi uji *Analysis of Variance* (ANOVA). Uji tersebut bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara berbagai variasi konsentrasi *Smix* terhadap parameter respon yang diamati. Selanjutnya, hasil dari optimasi yang dihasilkan dari perangkat lunak akan diverifikasi secara eksperimental untuk memastikan kesesuaian antara nilai prediksi dan hasil dari verifikasi. Kedua data tersebut akan dibandingkan dan dianalisis menggunakan uji *One Sample T-Test* atau *Wilcoxon Signed Rank-Test* (Firmansyah *et al.*, 2022).

### 3.10 Etika Penelitian

Sebagai bentuk pemenuhan prinsip etika penelitian dan untuk memastikan integritas proses yang dilakukan, penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selaku Lembaga yang menaungi kegiatan penelitian dengan No. 88/UN26.18/PP.05.02.00/2026. Surat persetujuan etik dapat dilihat pada **Lampiran 1.**

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis optimasi formulasi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) ekstrak etanol 96% daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD), dapat disimpulkan bahwa:

1. Variasi konsentrasi *Smix* yang terdiri dari Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan memberikan pengaruh yang signifikan terhadap respon SNEDDS. Hal ini dibuktikan melalui analisis ANOVA pada perangkat lunak *Design-Expert* yang menunjukkan nilai *p-value* <05 pada seluruh parameter uji di berbagai proporsi kombinasi surfaktan dan ko-surfaktan. Model SLD juga menghasilkan satu formula optimal yang direkomendasikan dengan nilai *desirability* sebesar 0,876 yang menunjukkan tingkat kesesuaian dan keandalan model yang tinggi dalam memprediksi kombinasi formula terbaik.
2. Seluruh formula SNEDDS ekstrak daun jambu mete yang dihasilkan mampu membentuk sistem nanoemulsi yang memenuhi parameter evaluasi fisik. Formula optimal menunjukkan waktu emulsifikasi sebesar  $\pm 4,137$  sampai  $\pm 5,177$  detik, %transmitansi  $\pm 98,193$  sampai  $\pm 98,637\%$ , pH  $\pm 5,50$  sampai  $\pm 5,110$  dan viskositas sebesar  $\pm 72,00$  sampai  $\pm 74,667$  cPs. Selain itu, hasil karakterisasi menunjukkan ukuran partikel sebesar 67 nm, nilai indeks polidispersitas (PDI) sebesar 0,191 serta potensial zeta sebesar -32,56 mV. Nilai-nilai tersebut memenuhi kriteria sistem nanoemulsi yang baik dan stabil.
3. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil prediksi model SLD dan hasil verifikasi eksperimental formula optimal. Hal ini dibuktikan

melalui uji *One Sample T-Test* dan *Wilcoxon signed-rank test* yang menunjukkan nilai *p-value*  $>0,05$  pada seluruh parameter yang diuji. Maka dari itu, metode SLD dinyatakan *valid*, akurat, serta dapat digunakan secara efektif dalam proses optimasi formulasi SNEDDS.

## 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diberikan beberapa saran sebagai berikut:

1. Disarankan untuk melakukan uji stabilitas jangka panjang (*long-term stability study*) terhadap formula optimal SNEDDS untuk mengetahui kestabilan fisik dan kimia sediaan selama penyimpanan dalam berbagai kondisi suhu dan kelembaban.
2. Disarankan untuk melakukan uji pelepasan zat aktif (*in vitro drug release*) guna mengetahui profil pelepasan ekstrak dari sistem SNEDDS serta mengevaluasi potensi peningkatan bioavailabilitasnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, P., Ihsan, M., Lestari, A., & Tarigan, I. L. 2025. Formulation of Nanoemulsion Based Sungkai Leaves Extract (*Peronema canescens* Jack) and Cinnamon Oil (*Cinnamomum Burmannii* (Nees & Th Nees) Blume) as an Antioxidant and Skin Protection Factors (SPF) Agent. *Chimica et Natura Acta*. 13(1):49–65.
- Agustin, Y., Farmasi, P., Siti, S., & Palembang, K. 2023. Uji In Vitro Ekstrak Etanol Daun Jambu Mete (*Anacardium occidentale*. L) Sebagai Antibakteri Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*. 8(1).
- Akbar, D. N., Kharis Nugroho, A., & Martono, S. 2021. Review Article: Optimization of SNEDDS Formulation by *Simplex Lattice Design* and *Box Behnken Design*. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. 13(1):90-100
- Andjani, N. H., Wahyudi S, M. D. P., Somatirta, I. G., & Anggraini, J. S. 2025. Formulasi *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (Snedds) *Grapeseed Oil* dengan Campuran Surfaktan Tween 20 dan Cremophor Rh40. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 12(2):168–177.
- Andriyani, N., Nurahmanto, D., & Oktora Ruma Kumala Sari, L. 2024. Optimasi Tween 80 dan PEG 400 dalam. *Self e-Journal Pustaka Kesehatan* 12(2).
- Annisa, R., Mutiah, R., Yuwono, M., & Hendradi, E. 2023. Nanotechnology Approach *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 15(4):12-19.

- Annuria Fithri, N., & Tandri, M. 2018. Characterization and Optimization of Capryol-90, Polysorbate-80, And Peg-400 Proportion in Mefenamic Acid *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) With *Simplex-Lattice-Design*. *Science and Technology Indonesia* 3(4).
- Aponjolosun, S. B., & Fasola, R. T. 2020. Phytochemical, Antimicrobial and Toxicity Evaluation of *Anacardium occidentale* Linn. Leaf extracts. *Tropical Journal of Natural Product Research*. 4(4):113–122.
- Astuty, E., Aponno, R., Hataul, I. I., Mikrobiologi, B., & Parasitologi, D. 2022. Aktivitas Antibakteri dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Jambu Mete *Anacardium occidentale* L. Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli*. *Against Escherichia coli*. 10.
- Beandrade, M. U. 2018. Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS Ekstrak Jinten Hitam (*Nigella Sativa*) dengan Fase Minyak Ikan Hiu Cucut Botol (*Centrophorus* Sp) serta Uji Aktivitas Immunostimulan. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 3(1):50.
- Budiman, A., Hafidz, N. P. M., Azzahra, R. S. S., Amaliah, S., Sitinjak, F. Y., Rusdin, A., Subra, L., & Aulifa, D. L. 2024. Advancing the Physicochemical Properties and Therapeutic Potential of Plant Extracts Through Amorphous Solid Dispersion Systems. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. *Polymers* 16(24).
- Chuacharoen, T., Prasongsuk, S., & Sabliov, C. M. 2019. Effect of Surfactant Concentrations on Physicochemical Properties and Functionality of Curcumin Nanoemulsions Under Conditions Relevant to Commercial Utilization. *Molecules*. 24(15).

- Darma, W., & Marpaung, P. (2020). Analisis Jenis dan Kadar Saponin Ekstrak Akar Kuning (*Fibraurea chloroleuca* Miers) Secara Gravimetri Analysis Of The Types And Levels Of Akar Kuning (*Fibraurea chloroleuca* Miers) Extract By Gravimetric. *Jurnal Pendidikan Kimia dan Ilmu Kimia* 3(1).
- Depkes RI. Farmakope Herbal Indonesia edisi II. 2017. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Depkes RI. Farmakope Indonesia edisi VI. 2020. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewi, S. N., Martien, R., Novitasari, L., & Nuringtyas, T. R. 2025. Formulation and Characterization *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS) Chloroform Extract of Gaharu Leaves (*Gyrinops verstegii* (Gilg.) Domke). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 11(3):179–188.
- Dwi Hastuti, E. 2020. Formulasi Sediaan Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Etil Asetat Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) Serta Uji Stabilitas Fisik. *Cendikia Journal of Pharmacy*. 4(2):2559-2163.
- Elfa, N., Hidayah, R. N., & Gunawan, H. 2025. Kajian Kualitatif Potensi Ekstrak Etanol Buah Karamunting sebagai Indikator Asam Basa. *Jurnal Pengelolaan Laboratorium Pendidikan*. 7(1).
- Elgailani, I. E. H., & Ishak, C. Y. 2016. Methods for Extraction and Characterization of Tannins from Some Acacia Species of Sudan. *Pakistan Journal of Analytical & Environmental Chemistry*. 17(1).

- Fajrina, A., Ramadhani, P., Widarti, U., & Syafen, W. 2023. Uji Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Senduduk (*Melastoma malabathricum* L.) dan Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Jurnal Farmasi Higea. 15(2).
- Firmansyah, F., Wulandari, W., Muhtadi, W. K., & Nofriyanti, N. 2022. Optimasi Formula Nanoemulsi Antioksidan Minyak Nilam (*Pogostemon cablin* Benth.) dengan Metode *Box Behnken Design*. Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia. 8(2):294–306.
- Fitriah, W. O. I., Pratama, Z. A. P., Andriani, R., Fauziah, R., & Isrul, M. 2023. Optimasi dan Karakterisasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.). Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia. 9(2):383–395.
- Guevara, M., Mercado, R., Vega, K., Cardenas, A., & Forgiarini, A. 2023. Rheology and Phase Behavior of Surfactant–Oil–Water Systems and Their Relationship with O/W Nano-Emulsion’s Characteristics Obtained by Dilution. Nanomanufacturing. 3(1):20–35.
- Handayani, S., Widowati, R., Yudi, N., & Rahayu, I. 2020. Phytochemical, Antibacterial and Antioxidant Activities Test of Three Macro-Algae Phaeophyceae Extracts From Pulau Tidung Coastal Kepulauan Seribu. Journal of Tropical Biodiversity. 1(1).
- Harborne, J. B. 1987 . Phytochemical Methods: A Guide To Modern Techniques of Plant Analysis. 3<sup>rd</sup> ed. London: Chapman & Hall.

- Hartanti, D., Charisma, S. L., Fitri, H. A., Fitriani, F., Putri, D. A., Rinawati, J., Agustina, W., & Hamad, A. 2022. Karakter Mutu Simplisia dan Ekstrak Tumbuhan Antidiabetes Lokal dari Banyumas. *Jurnal Riset Sains dan Teknologi*. 6(2):227.
- Hashemnejad, S. M., Badruddoza, A. Z. M., Zarket, B., Ricardo Castaneda, C., & Doyle, P. S. 2019. Thermoresponsive Nanoemulsion-Based Gel Synthesized Through a Low-Energy Process. *Nature Communications*, 10(1).
- Hasibuan, F., N. 2022. Efikasi Daun Jambu Biji dan Daun Jambu Mete Sebagai Penyembuhan Luka. Jawa Tengah: CV. Sarnu Untung.
- Hidayat, N., Yati, K., Krisanti, E. A., & Gozan, M. 2019. Extraction and Antioxidant Activity Test of Black Sumatran incense. *AIP Conference Proceedings*, 2193.
- Jaiswal, M., Dudhe, R., & Sharma, P. K. 2015. Nanoemulsion: an Advanced Mode of Drug Delivery System. *3 Biotech*. 5(2):123–127).
- Kanojia, A., Shrestha, D. K., & Dijkwel, P. P. 2021. Primary Metabolic Processes as Drivers of Leaf Ageing. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 78(19-20):6351-6364.
- Kaur, G., Panigrahi, C., Agarwal, S., Khuntia, A., & Sahoo, M. 2024. Recent Trends and Advancements in Nanoemulsions: Production Methods, Functional Properties, Applications in Food Sector, Safety and Toxicological Effects. *Food Physics*. 1.
- Khotimah, S. N., & Muhtadi, A. 2016. Review Artikel: Beberapa Tumbuhan Yang Mengandung Senyawa Aktif Antiinflamasi. *Farmaka*. 14(2):28-40.

- Kumar, A., Nirmal, P., Kumar, M., Jose, A., Tomer, V., Oz, E., Proestos, C., Zeng, M., Elobeid, T., Sneha, V., & Oz, F. 2023. Major Phytochemicals: Recent Advances in Health Benefits and Extraction Method. *Molecules*. 28(2).
- Kumar, M., Chawla, P. A., Faruk, A., & Chawla, V. 2024. Solid *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* of Nimodipine: Development and Evaluation. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 10(1).
- Kuncahyo, I., Choiri, S., Fudholi, A., Martien, R., & Rohman, A. 2019. Assessment of Fractional Factorial Design for The Selection and Screening of Appropriate Components of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Formulation. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 9(4):609–618.
- Kunjumon, D., & M, A. S. 2022. *Anacardium occidentale* (Linn): A Brief Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 75(1):6–9.
- Kurniasari, R., Suzery, M., & Cahyono, B. 2024. Analysis of Total Phenolics, Flavonoids, and Antioxidant Activity of Cashew Leaf Extract (*Anacardium occidentale* L.) with Varying Ethanol Concentrations. *Jurnal Riset Kimia*. 15(2):116–130.
- Kusumawardany, F. S., Utami, N., & Saryanti, D. 2023. Fotoproteksi dan Aktivitas Antioksidan Nanoenkapsulasi Ekstrak Etanol Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.). *Original Article MFF*. 27(3):133–139.
- Kusumawati, M. A., Iswandi, I., & Kuncahyo, I. 2024. Optimization and Characterization of *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) of Curcumin with D-Optimal *Mixture Design* Method. *East Asian Journal of Multidisciplinary Research*. 3(11):5115–5132.

- Lee, J. E., Jayakody, J. T. M., Kim, J. Il, Jeong, J. W., Choi, K. M., Kim, T. S., Seo, C., Azimi, I., Hyun, J. M., & Ryu, B. M. 2024. The Influence of Solvent Choice on the Extraction of Bioactive Compounds from Asteraceae: A Comparative Review. *Foods*. 13(19).
- Maharini, M., Rismarika, R., & Yusnelti, Y. 2020. Pengaruh Konsentrasi PEG 400 Sebagai Kosurfaktan Pada Formulasi Nanoemulsi Minyak Kepayang. *Chempublish Journal*. 5(1):1–14.
- Mardiana, N., Hajrin, W., Subaidah, W. A. 2021. Formulasi dan Uji Efektivitas Antibakteri Sediaan Mouthwash Ekstrak Daun Jambu Mete (*Anacardium occidentale* L.) *Jurnal Farmasi Sasambo*. 2(1):1-3.
- Maria Xavier, L., Ria EMD, B., Karina Putri, M., & Tinggi Ilmu Kesehatan Akbidyo Yogyakarta, S. 2024. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jambu Mete (*Anacardium occidentale* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus epidermidis*. *Jurnal Ilmu Kesehatan* . 3(2).
- Maryanti, P. 2022. Pemanfaatan Buah Jambu Monyet Sebagai Obat Herbal Alternatif Untuk Menunjang Kesehatan Dalam Bentuk Kapsul Jambu Monyet. *Inisiasi*. 11(1).
- Menalla, E., Serna, J. G., Cantero, D., & Cocero, M. J. 2024. Hydrothermal Hydrolysis of Triglycerides: Tunable and Intensified Production of Diglycerides, Monoglycerides, and Fatty Acids. *Chemical Engineering Journal*. 493.
- Mohd Razali, N., & Bee Wah, Y. 2011. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling Tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*. 2(4).

- Munawiroh, S. Z., Handayani, F. S., & Nugroh, B. H. 2020. Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Tinggi dengan *Box Behnken Design* (BBD). *Majalah Farmasetika.*, 4.
- Nahm, F. S. 2016. Nonparametric Statistical Tests for The Continuous Data: The Basic Concept and The Practical Use. *Korean Journal of Anesthesiology.* 69(1):8–14
- Nasiro, S., Anjulita, R., Setiawan, E., Afriyandi, A., Situmeang, B., Kimia, P. S., Analis, S. T., Cilegon, K., Lingkar, J., Km, S., Cilegon, B., & Artikel, I. 2023. Potensi Nanoemulsi Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulkani*) dalam Meningkatkan Aktivasi Enzim Alpha-Amilase sebagai Alternatif Terapi Diabetes Mellitus. 67.
- Noer, S., Pratiwi, R. D., & Gresinta, E. 2018. Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Tanin, Saponin dan Flavonoid) sebagai Kuersetin Pada Ekstrak Daun Inggu (*Ruta angustifolia* L.). *Jurnal Eksakta.* 18(1):19–29.
- Nugroho, A. 2017. *Teknologi Bahan Alam.* Banjarmasin: Lambung Mangkurat University Press.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. 2016. Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science.* Cambridge University Press. 5.
- Patmayuni, D., Rosalia, N., Rikmasari, Y., Sri Wahyuni, Y., & Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi Palembang, S. 2024. Formulasi dan Karakterisasi *Self Nano-Emulsifyin Drug Delivery System* (SNEDDS) Simvastatin dengan PEG 400 sebagai Kosurfaktan. *JKSP.* 7(2).

- Pawar, A., Dere, S., Pandhare, R., Mohite, P., Alharbi, H. M., Subramaniyan, V., Kumarasamy, V., Maitra, S., Ahamed, F. M. M., Uti, D. E., & Kumer, A. 2025. Enhancing Solubility and Dissolution of Felodipine Using Self-Nanoemulsifying Drug Systems Through In Vitro Vvaluation. *Scientific Reports*. 15(1).
- Pradita Fiqlyanur Isna Primadana, Tristiana Erawati, Noorma Rosita, & Hamdan, S. H. 2024. Application of the *Simplex Lattice Design* Methode to Determine the Optimal Formula Nanoemulsion with Virgin Coconut Oil and Palm Oil. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 11(3):395–401.
- Prasetiyo, A., Winarti, W., & Aulia, S. 2024. Parameter Mutu dan Uji Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Etanol 70% Daun Gedi Merah (*Abelmochus manihot* L.) *Pharmadica Journal*. 9(1):122-130.
- Purwaningsih, O., Kusumastuti, C. T., Nugroho, Y. S., & Morib, C. Y. 2019. The Effect of *Rhizobium japonicum* on the Growth of Soybean Cultivars in Coastal *Agricultural Science*. 4(1):33.
- Putri Az-Zahra, A., Triana Wijayanti, F., Ramadhanti, L., & Faizal, A. 2022. Formulation and Evaluation of Feel Fish Oil Nanoemulsion Using Sonication Method. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*.
- Putri Marhammah, N., Maharini, I., Hatthaya Rabbani, H., Saputri, S., Permata Mulia, Z., Afriana, N., Studi Farmasi, P., Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, F., Jambi, U., & Letjen Soeprato, J. 2025. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Nanogel Minyak Atsiri Daun Nilam (*Patchouli oil*) Menggunakan HPMC Sebagai Gelling Agent. *Journal of Pharmaceutical Care and Sciences*. 5(2):268-276.

- Qaderi, M. M., Martel, A. B., & Strugnell, C. A. 2023. Environmental Factors Regulate Plant Secondary Metabolites. In *Plants*. 12(3).
- Ramos, G. Q., Matos, R. S., Das, A., Kumar, S., Țălu, Ș., & Filho, H. D. da F. 2022. Correlating Morphology and Multifractal Spatial Patterns of the Leaf Surface Architecture of *Anacardium occidentale* L. *Fractal and Fractional*, 6(6).
- Ratnasari, D., Rahmawati Utami, M., Farmasi, P., & Singaperbangsa Karawang Abstract, U. 2022. Optimasi Formula SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) Ekstrak Daun Kejibeling Menggunakan Metode SLD (*Simplex Lattice Design*). *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*. 8(11):124–129.
- Reddy, B. S., Harish, G., & Fazal Ul-Haq, M. 2016. Formulation and In-Vitro Characterisation of *Solid-Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (s-SNEDDS) of Rilpivirine. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 7(7):3117.
- Redhita, L. A., Beandrade, M. U., Putri, I. K., & Anindita, R. 2022. Formulasi dan Evaluasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) Dengan Variasi Konsentrasi Tween 80. *Jurnal Mitra Kesehatan*. 4(2):80–91.
- Sadiyah, H. H., Cahyadi, A. I., & Windria, S. 2022. Kajian Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L) Sebagai Antibakteri. *Jurnal Sain Veteriner*. 40(2):128.
- Sahumena, M. H., & Suryani, S. 2023. Formulasi *Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ibuprofen dengan VCO dan Kombinasi Surfaktan. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 2(3):239–246.
- Sambodo, R., & Astriani, D. 2023. Analisis Strategi Pemberdayaan Kelompok Tani Melalui Pengembangan Agribisnis Budidaya Jambu Mete. *Musamus Journal of Public Administration*. 5(2).

- Sapra, K., Sharma, R., Samaddar, S., & Sardana, S. 2026. Formulation and Optimization of *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS) for Enhancing the Solubility, Bioavailability, and Anticancer Activity of Flutamide. *Discover Pharmaceutical Sciences*. 2(1):4.
- Stetsyshyn, Y., Ohar, H., Budkowski, A., & Lazzara, G. 2025. Molecular Design and Role of the Dynamic Hydrogen Bonds and Hydrophobic Interactions in Temperature-Switchable Polymers: From Understanding to Applications. *Polymers*. 17(11).
- Suryavanshi, S., Gade, S., Bhonagle, A., Devale, R., & Thorat, A. 2025. Overview of Nanoemulsion. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention* ISSN. 14:95–106.
- Susanti, N., Damanik, M., Nizam, M., & Silaban, P. 2024. Solvent Optimalization for Styra Benzoin Frankincense. *Sciendoc*. 252-260.
- Susetyarini, E., & Nurrohman, E. 2022. Fitokimia Ekstrak dan Rebusan Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) urban.) Langkah Awal Mencari Senyawa Potensial Kandidat Immunomodulator. *Jurnal Sains Riset*. 12(1):51.
- Syukri, Y., Nugroho, B. H., & Istanti, I. 2020. Penggunaan D-Optimal Mixture Design untuk Optimasi dan Formulasi *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEEDS) Asam Mefenamat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 7(3):180.
- Taher, S. S., Al-Kinani, K. K., Hammoudi, Z. M., & Ghareeb, M. mohammed. 2022. Co-Surfactant Effect of Polyethylene Glycol 400 on Microemulsion Using BCS Class II Model Drug. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. 12(1):63–69.

- Vardan, V. 2024. Influence of pH on the Stability of Pharmaceutical Compounds Japan. *Journal of Chemistry*. 3(2):21–30.
- VEREP, D., ATEŞ, S., & KARAOĞUL, E. 2023. A Review of Extraction Methods for Obtaining Bioactive Compounds in Plant-Based Raw Materials. *Bartın Orman Fakültesi Dergisi*. 25(3):492–513.
- Widyastuti, A. I., & Saryanti, D. 2023. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* L.). *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 5(2):178–185.
- Wijayanti, I. R., Kuncahyo, I., & Herdwiani, W. 2024a. Skrining dan Karakterisasi Komponen *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Atorvastatin Menggunakan *Fractional Factorial Design* (FFD). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 10(2):346–355.
- Wijayanti, R. 2024b. Potensi Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) sebagai Antioksidan Beserta Identifikasi Struktur Senyawa Aktifnya. Jawa Tengah: PT Nasya Expanding Management.
- Wulandari, E., Alverina, A., & Martien., R. 2016. SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) Formulation of  $\beta$ -Carotene in Olive Oil (*Olea europaea*). *International Journal of Advanced Research*. 4(11):1031–1043.
- Yadav, P., Rastogi, V., & Verma, A. 2020. Application of *Box–Behnken Design* and Desirability Function in The Development and Optimization of *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* for Enhanced Dissolution of Ezetimibe. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1).
- Yan, Y., Li, X., Zhang, C., Lv, L., Gao, B., & Li, M. 2021. Antibiotics Review Research Progress on Antibacterial Activities and Mechanisms of Natural Alkaloids: A Review. 10:318.

Zhang, Q. W., Lin, L. G., & Ye, W. C. 2018. Techniques for Extraction and Isolation of Natural Products: A Comprehensive Review. *Chinese Medicine*. 13(1).