



Optimasi Formula SEDDS (*Self-Emulsifying Drug Delivery Systems*) Ekstrak Etanol Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata*, L.) Sebagai Anti Malaria

Dzukharian Munandar^{1*}, Rahayu Samalo², Pratiwi Soegiharti³

^{1,2,3} Jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Jayapura, Indonesia

Alamat: Jl. Padang Bulan II, Hedam, Distrik Heram, Kota Jayapura, Papua, Indonesia

Korespondensi Penulis: dzrian.munandar@gmail.com*

Abstract: The ethanol extract of *Cassia alata* leaves (EEDKC) has been developed into a Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) due to its poor water solubility and instability under storage conditions. The use of the extract in conventional dosage forms also presents limitations in terms of absorption and low bioavailability. However, these issues can be addressed by formulating EEDKC into a SEDDS. The aim of this study was to determine the effects of the oil phase, surfactant, and co-surfactant on the formulation of EEDKC SEDDS and to characterize the formulation based on emulsification time and % transmittance responses in order to obtain the optimum SEDDS composition. The development of EEDKC SEDDS began with a solubility screening, which involved a preliminary solubility test of EEDKC in various oils, surfactants, and co-surfactants, followed by the construction of a pseudoternary phase diagram to identify the isotropic SEDDS region. The optimization of the EEDKC SEDDS formula was performed using Design Expert version 12 software with a D-Optimal Mixture Design model. The evaluated characterization parameters included emulsification time, % transmittance, extract loading, and thermodynamic stability. The optimal formulation of EEDKC SEDDS consisted of 10.00% corn oil as the oil phase, 59.82% Cremophor RH 80 as the surfactant, and 30.18% Transcutol CG as the co-surfactant. The optimized SEDDS formulation showed an emulsification time of 30.18 seconds and a transmittance value of 66.00%.

Keywords: *Cassia alata* L; D-Optimal Mixture Design; Optimization; SEDDS

Abstrak: Flavonoid dalam ekstrak daun ketepeng cina (*Cassia alata*, L.) terbukti sebagai anti malaria. Ekstrak etanol daun ketepeng cina (EEDKC) dikembangkan menjadi *Self-Emulsifying Drug Delivery Systems* (SEDDS) karena kelarutannya yang rendah dalam air dan kurang stabil dalam kondisi penyimpanan. Penggunaan ekstrak dalam sediaan juga memiliki kekurangan dalam hal absorpsi dan bioavailabilitasnya yang rendah. Namun hal tersebut dapat diatasi dengan memformulasikan EEDKC menjadi sediaan SEDDS. Tujuan dari penelitian adalah untuk menentukan pengaruh dari fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan terhadap formulasi SEDDS EEDKC dan mengkaraktirisasinya pada respon parameter waktu emulsifikasi dan % transmittan sehingga memperoleh komposisi yang optimum pada formula SEDDS EEDKC. Pembuatan SEDDS EEDKC dimulai dari uji kelarutan berupa uji pendahuluan kelarutan EEDKC pada minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan *pseudoternary diagram* untuk mengidentifikasi area terbentuknya SEDDS yang isotropik. Optimasi formula SEDDS EEDKC menggunakan perangkat lunak *Design Expert* versi 12 dengan model desain *D-Optimal Mixture Design*. Dan parameter karakteristik yang diuji adalah waktu emulsifikasi, % transmittan, *extract loading*, dan stabilitasnya secara termodinamika. Hasil formulasi yang optimal untuk SEDDS EEDKC yaitu 10,00% minyak jagung sebagai fasa minyak; 59,82% Cremophor RH 80 sebagai surfaktan dan 30,18% Transcutol CG sebagai ko-surfaktan. Karakterisasi formula optimum SEDDS EEDKC memiliki waktu emulsifikasi 30,18 detik, nilai transmittan 66,00%.

Kata kunci: *Cassia alata* L; D-Optimal Mixture Design; Optimasi; SEDDS

1. LATAR BELAKANG

Malaria adalah penyakit demam akut yang disebabkan oleh *Plasmodium* sp., yang ditularkan ke manusia melalui gigitan *Anopheles* (WHO, 2022; Yuzwar & Theodora, 2020). Ada 5 spesies parasit yang menyebabkan malaria pada manusia, dan 2 di antaranya *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* merupakan ancaman terbesar. *Plasmodium*

falciparum adalah parasit malaria paling mematikan dan paling umum di benua Afrika. *Plasmodium vivax* adalah parasit malaria yang dominan di sebagian besar negara di luar sub-Sahara Afrika. Gejala pertama yang muncul akibat infeksi seperti demam, sakit kepala dan kedinginan biasanya muncul pada hari ke-10–15 setelah gigitan nyamuk yang infeksiif dan mungkin sulit dikenali sebagai malaria. Jika tidak diobati, *Plasmodium falciparum* dapat berkembang menyebabkan malaria yang lebih parah bahkan kematian dalam waktu 24 jam. Pada tahun 2020, hampir setengah dari populasi dunia berisiko terkena malaria. Beberapa kelompok penduduk memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk tertular malaria dan mengembangkan penyakit parah seperti bayi, anak-anak usia <5 tahun, wanita hamil dan pasien HIV/AIDS, serta orang-orang dengan imunitas rendah yang pindah ke daerah dengan penularan malaria yang intens seperti pekerja migran, penduduk yang berpindah-pindah, dan pelancong. Menurut laporan terbaru World Health Organization (WHO, 2022) pada tahun 2020 terdapat 241 juta kasus malaria dibandingkan tahun 2019 dengan 227 juta kasus. Perkiraan jumlah kematian akibat malaria mencapai 627.000 pada tahun 2020 dan meningkat 69.000 kematian dibandingkan tahun 2019. Sekitar 2/3 dari kematian ini (47.000) disebabkan oleh gangguan selama pandemi COVID-19, 1/3 kematian lainnya (22.000) menggambarkan perubahan metodologi yang dilakukan WHO untuk menghitung kasus kematian akibat malaria (terlepas dari gangguan COVID-19).

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi parasit yang utama di dunia. Disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium* yang hidup dan berkembang biak dalam sel darah merah manusia yang dibawa oleh nyamuk (*Anopheles* sp.). Salah satu jenis malaria yaitu malaria tertiana yang disebabkan oleh *Plasmodium vivax* merupakan malaria yang ringan namun paling sering kambuh (Yuzwar & Theodora, 2020; Arisjulyanto & Suweni, 2024). Kasus malaria di Indonesia pada tahun 2019 terjadi sebanyak 250.644, kasus tertinggi terjadi di Provinsi Papua yaitu sebanyak 216.380 kasus. Sehingga 86% dari kasus malaria di Indonesia berasal dari Provinsi Papua. Dan untuk kasus kematian karena malaria pada tahun 2019, paling banyak terjadi di Provinsi Papua yaitu sebanyak 26 kasus (Shafira & Krisanti, 2020; Arisjulyanto et al., 2025).

Pengobatan malaria yang ideal adalah pengobatan untuk membunuh parasit dalam darah, membunuh sporozoit dan bentuk-bentuk ekstraeritrositer untuk mencegah *relapse* dan membunuh gametosit untuk mencegah terisap oleh nyamuk lain sehingga tidak terjadi penularan kepada orang lain. Namun sampai saat ini belum ada obat yang memenuhi kriteria tersebut. Berbagai macam obat telah dipergunakan namun kendala utama adalah toksisitas dan efek samping seperti hemoglobinuria dan *blackwater fever*, disamping resistensi parasit

terhadap obat seperti klorokuin, quinine, mefloquine dan kombinasi sulfadoksin-pirimetamin. Timbulnya resistensi *Plasmodium* sp. terhadap antimalaria ini mendorong banyak peneliti mencari antimalaria baru menggantikan antimalaria yang sudah tidak efektif lagi atau mereformulasi kembali antimalaria yang resisten ke dalam suatu bentuk sistem penghantaran obat yang lebih efektif seperti *Self-Emulsifying Drug Delivery Systems* (SEDDS) dan *Solid Self-Emulsifying Drug Delivery Systems* (SEDDSs). Usaha lainnya dalam menemukan antimalaria baru adalah dengan meneliti tanaman obat yang digunakan secara tradisional oleh masyarakat sebagai salah satu bentuk kearifan lokal yang disaintifikasi dari aspek kandungan, formulasi dan penyiapannya (Seo et al., 2022; Yerbanga et al., 2012).

Tumbuhan Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) banyak digunakan oleh sebagian masyarakat sebagai obat tradisional, yaitu sebagai antiparasit (anti cacing, antimalaria, anti fungi), laktan, influenza dan bronkitis (Kumala & Triana, 2007). Tumbuhan ini mempunyai kandungan kimia di antaranya rein aloe-emodina, rein aloe-emodina-diantron, rein, aloe emodina, asam krisofanat (dihidroksimetil antrakuinon), dan tanin. Berdasarkan penelitian sebelumnya, kandungan kimia yang terdapat dalam akar tumbuhan ketepeng ini adalah 3-formil-1,2,8 trihidroksiantrakuinon (Murni et al., 2014; Megawati, 2020).

Penggunaan bagian daun dari tumbuhan Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) dalam bentuk ekstrak kentalnya terkendala pada kelarutannya dalam air yang rendah dan tidak stabil dalam masa penyimpanannya. Absorpsi dan bioavailabilitas yang rendah juga merupakan masalah yang terjadi pada penggunaan ekstrak dalam sediaan cair. Semua hal tersebut dapat diatasi dengan memformulasikan ekstrak etanol daun Ketepeng Cina (EEDKC) menjadi sediaan *Self-Emulsifying Drug Delivery Systems* (SEDDS) (Sapra et al., 2012). SEDDS merupakan campuran isotropik antara obat dengan minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang membentuk emulsi minyak dalam air secara impulsif dengan ukuran *droplet* antara 100–250 nm (Sapra et al., 2012; Doh et al., 2013; Verma et al., 2013).

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan sebuah sediaan baru dari EEDKC berupa SEDDS yang memanfaatkan bentuk sistem nanopartikel untuk dapat meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas obat di dalam tubuh terutama untuk obat-obat yang memiliki kelarutan rendah di dalam air (Nasr et al., 2016). Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan formula optimum dari sediaan SEDDS EEDKC. Pembawa untuk uji pendahuluan dalam penelitian ini adalah asam oleat dan minyak jagung sebagai fase minyak, *Tween* 80 dan *Cremophor* sebagai surfaktan, *Transcutol* dan propilen glikol sebagai kosurfaktan. Formula optimum SEDDS EEDKC ditandai dengan nilai respon waktu emulsifikasi <1 menit, persen transmittan >88%, kemudian dilanjutkan dengan melihat pengaruh dari fase minyak, surfaktan,

dan kosurfaktan terhadap formulasi SEDDS EEDKC yang memberikan nilai respon paling baik sesuai karakteristik yang dituju. Lalu dilanjutkan dengan menguji formula optimum SEDDS EEDKC dengan uji pH, *extract loading*, dan stabilitasnya secara termodinamika (Martien et al., 2012; Pratiwi et al., 2017; Pratiwi et al., 2018; Syukri et al., 2018).

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka tujuan penelitian adalah untuk menentukan pengaruh dari fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan terhadap formulasi SEDDS EEDKC dan mengkarakterisasinya pada respon parameter waktu emulsifikasi dan % transmitan sehingga memperoleh komposisi yang optimum pada formula SEDDS EEDKC.

2. METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian Ini Adalah Penelitian Eksperimental Yang Diawali Dengan Pembuatan EEDKC (*Cassia Alata*, L.) Lalu Dilakukan Skinning Fitokimianya. Pembuatan Formula SEDDS EEDKC Diawali Dengan Uji Kelarutan Melalui Uji Pendahuluan Pemilihan Fase Minyak, Surfaktan, Dan Kosurfaktan Berdasarkan Diagram *Pseudoternary*. Optimasi Dan Verifikasi SEDDS EEDKC Menggunakan Perangkat Lunak *Design Expert* Versi 12 Dengan Model Desain *D-Optimal Mixture Design*.

Jalannya Penelitian Ini Terdiri Dari Pembuatan EEDKC (Ekstrak Kental), Skinning Fitokimia EEDKC, Uji Kelarutan EEDKC Dalam Pembawa, Rancangan Formulasi SEDDS EEDKC, Optimasi Formula SEDDS EEDKC, Pembuatan Dan Karakterisasi Respon Parameter Optimasi Dari Formula SEDDS EEDKC, Penentuan Formula Optimum SEDDS EEDKC, Verifikasi Formula Optimum SEDDS EEDKC, Uji Ph Dan Uji *Extract Loading* Serta Uji Stabilitas Termodinamika (*Centrifuge Test*, *Cycle Test*, *Freeze Thaw Test*) Dari Formula Optimum SEDDS EEDKC.

Optimasi Formula SEDDS EEDKC Dibuat Menggunakan Rancangan Model Desain *D-Optimal Mixture Design* Dengan Memasukkan Data Respon Hasil Percobaan Yaitu Waktu Emulsifikasi Dan % Transmittan Ke Dalam Persamaan Matematis Untuk Model Desain *D-Optimal Mixture Design*. Berdasarkan Persamaan Masing-Masing Parameter Yang Diperoleh Dibuat *Contour Plot* Nya. Semua *Contour Plot* Tersebut Dijadikan Satu (*Superimposed Contour Plot*) Sehingga Dapat Ditentukan Daerah Optimum Dengan Karakterisasi SEDDS Yang Dikehendaki.

Verifikasi Formula Optimum SEDDS EEDKC Dilakukan Dengan Memformulasikan Kembali SEDDS EEDKC Dengan Persentase Komposisi Formula Optimum Yang Dihasilkan Oleh Perangkat Lunak, Kemudian Formula Tersebut Dilakukan Observasi Sesuai Respon Yang Digunakan Untuk Optimasi. Kemudian Respon Hasil Observasi Yang Diperoleh Dibandingkan

Dengan Respon Hasil Prediksi Perangkat Lunak *Design Expert* Versi 12. Hasil Observasi Disebut Memenuhi Syarat Atau Tidak, Dinilai Berdasarkan Pada Nilai *Confidence Interval* (CI) Dan *Prediction Interval* (PI) Dengan Taraf Kepercayaan 95% Dari Perangkat Lunak *Design Expert* Versi 12.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Ketepeng Cina (EEDKC)

Tujuan pengujian ini untuk memperoleh ekstrak kental dari ekstrak etanol daun ketepeng cina (EEDKC). Pengambilan bahan baku dilakukan pada pagi hari pada pukul 10.00, karena proses fotosintesis berlangsung pada pukul 08.00-09.30. Pengambilan sampel dilakukan dengan memetik daun yang segar, bersih dan tidak berjamur langsung dari pohonnya (Paerah *et al.*, 2021). Metode yang digunakan adalah maserasi dengan etanol 70%. Dari 4,3 kg daun ketepeng cina yang disortasi basah diperoleh 0,9 kg daun ketepeng cina kering yang kemudian dibuat serbuk diperoleh berat 0,7 kg serbuk daun ketepeng cina. Dari 300 gram serbuk kering daun ketepeng cina dilakukan ekstraksi dengan pelarut etanol 70% diperoleh EEDKC sebanyak 41 gram ekstrak kental. Rendemen yang diperoleh sebanyak 10,10%. Syarat rendemen yang baik nilainya >10%. Proses enzimatik dan kerusakan oleh mikroba dapat terjadi bila kadar air kurang dari 10%. Beberapa enzim merusak kandungan kimia antara lain adalah hidrolase, oksidase dan polymerase (Putri *et al.*, 2023). Pada penelitian Syahputra *et al.*, (2022), daun ketepeng cina (*Cassia alata*, L.) yang dimaserasi dengan pelarut etanol 70% selama 6 hari diperoleh EEDKC kental sebesar 24,21 gram. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian ini karena waktu maserasi yang digunakan berbeda sehingga akan mempengaruhi hasil rendemen yang diperoleh.

Hasil analisis rendemen simplisia yang didapat sebesar 16,27% . Rendemen serbuk simplisia ini dapat dipengaruhi oleh berbagai proses seperti pengeringan dengan suhu tinggi yang dapat menyebabkan migrasi air dari bahan ke lingkungan, dan pengayakan yang menyebabkan kemungkinan sebagian partikel terperangkap dalam media penyaring.

Dapat dilihat pada Tabel analisis rendemen ekstrak menghasilkan hasil sebesar 13,67%. Nilai rendemen digunakan untuk mengetahui berapa banyak ekstrak kental yang dihasilkan selama proses ekstraksi. Nilai rendemen juga terkait dengan senyawa aktif dalam sampel, sehingga lebih banyak senyawa aktif dalam sampel semakin tinggi nilai rendemennya. Syarat rendemen ekstrak kental yang baik yaitu tidak kurang dari 10% untuk mencegah pertumbuhan jamur yang cepat pada ekstrak (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Skrinning Fitokimia

Adapun hasil yang diperoleh pada pengujian ini membuktikan bahwa pada EEDKC mengandung metabolit sekunder alkaloid, saponin, antrakuinon dan terpenoid yang dibuktikan sesuai hasil pengujian dan pengamatan seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil uji skrinning fitokimia

No.	Jenis Pengujian	Hasil Pengamatan	Keterangan
1	Flavonoid Tab. 1 Flavonoid Tab. 2	Tidak terjadi perubahan warna Tidak terjadi perubahan warna	Negatif Negatif
2	Alkaloid (Meyer Tab. 1) Alkaloid (Meyer Tab. 2) Alkaloid (Dragendorf Tab. 1) Alkaloid (Dragendorf Tab. 2)	Terbentuk endapan kuning Terbentuk endapan kuning Terbentuk endapan jingga Terbentuk endapan jingga	Positif Positif Positif Positif Positif Positif
3	Saponin Tab. 1 Saponin Tab. 2	Terbentuk buih 1 cm Terbentuk buih 1,5 cm	Positif Positif
4	Antrakuinon Tab. 1 Antrakuinon Tab. 2	Perubahan warna larutan menjadi merah Perubahan warna larutan menjadi merah	Positif Positif
5	Terpenoid Tab. 1 Terpenoid Tab. 2	Terdapat cincin kecoklatan Terdapat cincin kecoklatan	Positif Positif

Penentuan Komponen dari Formula SEDDS EEDKC

Komponen dari masing-masing formula SEDDS yaitu minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang mampu melarutkan EEDKC dipilih sebagai komponen formula SEDDS. Masing-masing komponen dikaji miscibilitasnya antar komponen.

Tabel 2. Kelarutan Komponen SEDDS terhadap EEDKC

Komponen SEDDS	Fase Minyak		Surfaktan		Kosurfaktan	
	Asam oleat	Minyak Jagung	Tween 80	Cremophor RH 40	Transcutol CG	Propilen Glikol
Ekstrak Etanol Daun Ketepeng Cina	++	+++	++	+++	+++	+++

Keterangan : + = kurang larut; ++ = larut; +++ = lebih larut

Komponen minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dipilih berdasarkan kemampuan melarutkan EEDKC pada masing-masing komponen tersebut. Pada Tabel 4, dapat diamati dibandingkan dengan Asam oleat, Minyak jagung menghasilkan kelarutan yang lebih tinggi. Begitu juga pada komponen surfaktan, Cremophor RH 40 memberikan kelarutan yang lebih dibandingkan dengan Tween 80, sedangkan pada kosurfaktan, Transcutol CG dan Propilenglikol sama-sama memberikan kelarutan yang lebih larut. Kelarutan ini didasarkan atas interaksi antara EEDKC dan masing-masing komponen. Semakin tinggi interaksi antar komponen dan EEDKC maka kelarutan akan semakin meningkat dan sebaliknya. Berdasarkan hasil tersebut kombinasi komponen yang dipilih pada penelitian ini adalah Minyak jagung

sebagai fase minyak, Cremophor RH 40 sebagai surfaktan, dan Transcutol CG sebagai kosurfaktan.

Formulasi dan optimasi formula SEDDS

Formula SEDDS EEDKC terdiri dari beberapa komponen yaitu Minyak jagung sebagai fase minyak, Cremophor RH 40 sebagai surfaktan, dan Transcutol CG sebagai kosurfaktan. Tujuan dari tahap ini adalah mengkaji pengaruh komponen SEDDS terhadap pembentukan emulsi dan menentukan formula optimumnya. Desain formulasi menggunakan model desain *D-optimal* diperoleh sebanyak 16 formula. Formula SEDDS EEDKC yang diperoleh kemudian dievaluasi berdasarkan respon waktu pembentukan emulsi dan kejernihannya.

Tabel 3. Hasil karakterisasi formula SEDDS berbasis desain *D-optimal*

	Faktor			Respon	
Formula	Minyak Jagung	Cremophor RH 40	Transcutol CG	Waktu Emulsifikasi	Transmitan
	(X1)	(X2)	(X3)	(Y1)	(Y2)
	%	%	%	(detik)	(%)
F1	30	30	40	65.36 ± 0.09	41.46 ± 1.29
F2	20	50	30	86.09 ± 2.84	36.83 ± 8.22
F3	20	60	20	72.55 ± 0.31	39.90 ± 5.93
F4	30	60	10	85.51 ± 5.45	28.56 ± 1.07
F5	30	30	40	85.93 ± 3.13	20.33 ± 3.59
F6	25	55	20	57.42 ± 0.33	54.52 ± 3.40
F7	10	50	40	82.39 ± 0.43	10.05 ± 0.41
F8	30	45	25	34.08 ± 1.77	67.42 ± 3.62
F9	30	60	10	93.58 ± 0.98	3.57 ± 1.38
F10	30	45	25	54.74 ± 1.34	55.27 ± 4.30
F11	10	60	30	25.24 ± 6.14	67.85 ± 2.67
F12	25	40	35	82.79 ± 2.40	16.94 ± 3.63
F13	10	55	35	80.17 ± 0.06	24.29 ± 2.45
F14	10	50	40	90.47 ± 3.76	2.88 ± 0.85
F15	10	60	30	15.25 ± 0.71	81.91 ± 6.08
F16	15	55	30	81.54 ± 0.37	5.31 ± 0.33

Hasil pengujian pada Tabel 5. dilakukan optimasi dengan perangkat lunak *Design Expert* versi 13 untuk melihat pengaruh dari masing-masing komponen dan interaksinya diantara 3 komponen tersebut terhadap parameter-parameter atau respon yang dioptimasi. Respon yang dioptimasi adalah waktu emulsifikasi (detik) dan transmitan (%) dengan penilaian menggunakan analisa regresi linear berganda.

Waktu emulsifikasi

Waktu emulsifikasi merupakan kecepatan pembentukan *globul* dispersi, yang terjadi secara langsung, cepat dan sempurna selama proses pengenceran dari formula SEDDS pada media berair dengan sedikit agitasi ringan (Parmar *et al.*, 2015; Shah & G. Agrawal, 2020). Waktu emulsifikasi ini menentukan proses emulsifikasi SEDDS sehingga secara tidak langsung akan mempengaruhi *droplet* yang terbentuk dan stabilitasnya. Pengaruh masing-masing faktor dinilai lebih lanjut menggunakan analisis regresi linear berganda berbasis pada desain *D-optimal*.

Analisis varian dilakukan pada data yang diperoleh untuk melihat model persamaan dalam menentukan waktu emulsifikasi. Hasil analisis varian berdasarkan data pada Tabel 6. diperoleh model *quadratic* dengan ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan, yang menunjukkan bahwa persamaan regresi untuk pemilihan model faktor yang diteliti dan nilai koefisien *linier mixture* berpengaruh terhadap waktu emulsifikasi. Nilai *lack of fit* menunjukkan bahwa hasil yang diperoleh tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$), dan menegaskan bahwa model persamaan *quadratic* dapat diaplikasikan untuk memprediksi waktu emulsifikasi SEDDS dalam media air karena *random error* lebih kecil dibandingkan tingkat kesalahan dari persamaan regresi.

Pada hasil analisis interaksi antar faktor, interaksi antara Minyak Jagung dengan Cremophor RH 40 dan Cremophor RH 40 dengan Transcutol CG pada SEDDS EEDKC mempengaruhi waktu emulsifikasi ($p < 0,05$), sedangkan interaksi Minyak Jagung dengan Transcutol CG menunjukkan interaksi antar keduanya tidak berpengaruh terhadap waktu emulsifikasi ($p > 0,05$). Waktu emulsifikasi yang cepat dipengaruhi oleh interaksi antara surfaktan dan ko-surfaktan membentuk lapisan antar-muka minyak dan air, sehingga mampu membentuk dispersi emulsi lebih cepat namun tetap memiliki fluiditas tinggi dan menyebabkan struktur emulsi yang semakin mengembang (Pratiwi *et al.*, 2017).

Model *quadratic* dapat digunakan untuk menjelaskan waktu emulsifikasi secara adekuat berdasarkan pada selisih nilai antara *adjusted R²* dan *predicted R²* yang kurang dari 0,2 (0,1640) dan nilai *adequate precission* yang lebih dari 4 (7,7363). Nilai *R²* yang diperoleh pada *fitting model* adalah 0,7989 yang menunjukkan bahwa pengaruh variabel independen terhadap respon sebesar 79,89% dan 20,11% dipengaruhi oleh faktor-faktor lain yang tidak diteliti. Persamaan waktu emulsifikasi dengan model desain *D-optimal* yang dianalisis menggunakan analisis regresi linear berganda dapat dilihat pada Persamaan 1.

$$Y = -471,43A + 2,29B + 320,25C + 1144,38AB + 293,79AC - 417,31BC(1)$$

Keterangan:

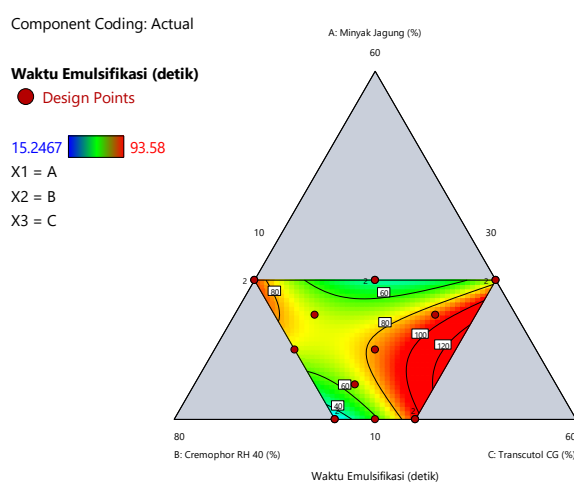
Y = waktu emulsifikasi (detik)

A = komposisi Minyak Jagung (bagian)

B = komposisi Cremophor RH 40 (bagian)

C = komposisi Transcutol CG (bagian)

Berdasarkan Persamaan 1. terlihat bahwa perubahan komposisi komponen formula SEDDS EEDKC yaitu Minyak Jagung, Cremophor RH 40, dan Transcutol CG memberikan pengaruh terhadap waktu emulsifikasi. Tanda positif menunjukkan efek sinergis sedangkan tanda negatif menunjukkan efek antagonis pada respon (Al Hagbani *et al.*, 2018). Minyak Jagung menunjukkan pengaruh yang paling dominan dalam menurunkan waktu emulsifikasi dibandingkan Cremophor RH 40 dan Transcutol CG. Hasil ini disebabkan karena pengaruh dari viskositas Minyak Jagung yang lebih tinggi dibandingkan Cremophor RH 40 dan Transcutol CG. Semakin tinggi viskositas formula SEDDS maka akan semakin meningkatkan waktu emulsifikasi. Interaksi antara Cremophor RH 40 dan Transcutol CG memberikan pengaruh yang lebih dominan dibandingkan dengan interaksi antara Minyak Jagung dan Cremophor RH 40 dan interaksi antara Minyak Jagung dan Transcutol CG dalam menurunkan laju waktu emulsifikasi secara berturut-turut. Kosurfaktan dalam sistem emulsi membantu dalam proses emulsifikasi (Walker *et al.*, 2015), oleh karena itu keberadaan kosurfaktan, Transcutol CG mampu berinteraksi dengan surfaktan Cremophor RH 40 secara sinergis menurunkan waktu emulsifikasi secara signifikan. Interaksi dan pengaruh dari masing-masing faktor dapat dilihat lebih lanjut menggunakan *contour plot* seperti yang disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2. Contour plot pengaruh campuran faktor Minyak Jagung, Cremophor RH 40 dan Transcutol CG terhadap respon waktu emulsifikasi dari SEDDS EEDKC

Hasil menunjukkan bahwa waktu emulsifikasi paling lama diperoleh pada proporsi surfaktan paling rendah, sedangkan waktu emulsifikasi paling cepat diperoleh pada surfaktan dengan proporsi tinggi. Pengaruh paling dominan terhadap area berwarna merah pada *contour plot* menunjukkan respon waktu emulsifikasi yang lama, sedangkan warna hijau menunjukkan waktu emulsifikasi yang lebih cepat. Penurunan nilai waktu emulsifikasi secara dominan lebih dipengaruhi oleh proporsi Cremophor RH 40 sebagai surfaktan dalam formulasi. Interaksi muncul pada konsentrasi Cremophor RH 40 dengan proporsi yang lebih tinggi.

Transmitan

Tujuan dari pengukuran transmitan ini adalah untuk mengetahui tingkat kejernihan dari emulsi yang dihasilkan dari pengenceran formula SEDDS dalam medium air. Formula *lipid based formulation* seperti *micellar*, nano-emulsi, mikro-emulsi dan makro-emulsi dengan komposisi bahan yang relatif sama menunjukkan perbedaan warna pada sediaan yang terbentuk. *Micellar* umumnya berwarna sangat jernih transparan, dan mikro-emulsi umumnya memiliki warna yang lebih keruh. Sedangkan, formula SEDDS yang menghasilkan emulsi dengan tampilan yang cenderung keruh seharusnya memberikan nilai transmitan dengan persentase yang rendah (Musazzi *et al.*, 2018; Patel *et al.*, 2018; Munawir *et al.*, 2025). Tingkat kejernihan tersebut dapat diukur menggunakan nilai transmitan, dan secara tidak langsung mampu menggambarkan asumsi dari ukuran *droplet* nano-emulsi yang terbentuk. Semakin besar ukuran *droplet* emulsi maka nilai transmitan akan semakin turun, dan sebaliknya (Aini & Hidayat, 2023).

Hasil analisis varian model *quadratic* ($p < 0,05$) menunjukkan perbedaan yang signifikan, dan menandakan bahwa persamaan regresi untuk pemilihan model faktor yang diteliti dan nilai koefisien *linier mixture* berpengaruh terhadap transmitan. *Lack of fit* menunjukkan hasil tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$), dan menegaskan model persamaan *quadratic* memiliki tingkat kesalahan yang rendah dalam prediksi. Hasil analisis interaksi antar faktornya, interaksi Minyak Jagung dengan Cremophor RH 40 dan interaksi Cremophor RH 40 dengan Transcutol CG pada SEDDS memberikan pengaruh bermakna terhadap parameter respon transmitan ($p < 0,05$), sedangkan interaksi Minyak Jagung dengan Cremophor RH 40 tidak berpengaruh pada nilai transmitan ($p > 0,05$).

Model *quadratic* dapat digunakan untuk menjelaskan transmitan secara adekuat yang didasarkan pada selisih nilai antara *adjusted R²* dan *predicted R²* yang kurang dari 0,2 (0,1936) dan nilai *adequate precission* yang lebih dari 4 (6,8268). Nilai R^2 yang diperoleh pada *fitting model* adalah 0,7343 yang menunjukkan bahwa pengaruh variabel independen terhadap respon

sebesar 73,43% dan 26,57% dipengaruhi oleh faktor-faktor lain yang tidak diteliti. Model persamaan parameter transmitan ditunjukkan pada Persamaan 2.

$$Y = 480,34A + 97,79B - 232,76C - 966,11AB - 89,15AC + 422,22BC()$$

Keterangan:

Y = Transmitan (%)

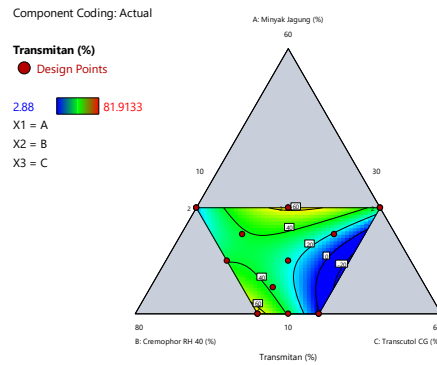
A = komposisi Minyak Jagung

B = komposisi Cremophor RH 40

C = komposisi Transcutol CG

Persamaan 2. menunjukkan bahwa pengaruh Transcutol CG memberikan efek yang paling dominan dalam meningkatkan nilai transmitan diikuti dengan Minyak Jagung dan Cremophor RH 40. Interaksi antara surfaktan dengan minyak ataupun surfaktan dengan ko-surfaktan menunjukkan peningkatan nilai transmitan yang paling dominan. Ko-surfaktan selain memiliki fungsi membantu proses solubilisasi bahan aktif ke dalam formula SNEDDS, memiliki fungsi lain yaitu membantu proses emulsifikasi sehingga mampu membentuk *droplet* dengan ukuran yang kecil, sehingga meningkatkan nilai transmitan. Interaksi antara ko-surfaktan dan minyak menunjukkan pengaruh yang paling rendah dibandingkan dengan interaksi antar komponen lainnya (Nasr *et al.*, 2016; Pehlivanov, 2019).

Interaksi antara komposisi Minyak Jagung, Cremophor RH 40 dan Transcutol CG terhadap transmitan dapat dilihat pada Gambar 4. Transmitan paling rendah ditunjukkan pada proporsi Cremophor RH 40 paling rendah, sedangkan transmitan paling tinggi ditunjukkan dari proporsi Cremophor RH 40 yang tinggi pada berbagai rentang proporsi dari Transcutol® CG. Interaksi antara komposisi Minyak Jagung, Cremophor RH 40 dan Transcutol CG terhadap transmitan dapat dilihat pada Gambar 4. Transmitan paling rendah ditunjukkan pada proporsi Cremophor RH 40 paling rendah, sedangkan transmitan paling tinggi ditunjukkan dari proporsi Cremophor RH 40 yang tinggi pada berbagai rentang proporsi dari Transcutol CG. Interaksi secara signifikan muncul pada proporsi Cremophor RH 40 tinggi ditunjukkan dengan perubahan pola garis pada gambar berikut.



Gambar 4 .Contour plot pengaruh campuran faktor Minyak Jagung, Cremophor RH 40 dan Transcutol CG terhadap respon transmitan dari SEDDS EEDKC

Transmitan memiliki korelasi yang kuat terhadap ukuran *droplet*. Komponen Cremophor RH 40 berpengaruh signifikan terhadap peningkatan nilai transmitan, karena semakin tinggi konsentrasi dari Cremophor RH 40 maka semakin kecil ukuran *droplet* dari emulsi yang terbentuk (Choironi *et al.*, 2022). Penurunan ukuran *droplet* emulsi akan meningkatkan nilai transmitannya. Sedangkan besarnya konsentrasi kosurfaktan Transcutol CG juga akan meningkatkan nilai transmitan (Priani *et al.*, 2023; Maharani *et al.*, 2025), namun hanya sampai pada konsentrasi tertentu, dimana selebihnya malah akan menurunkan nilai transmitan.

Penentuan formula optimum SEDDS

Penentuan formula optimum dari SEDDS berdasarkan hasil prediksi perangkat lunak *Design Expert* versi 13 dengan melihat nilai *desirability* yaitu nilai yang menunjukkan kedekatan antara proses optimasi yang dilakukan dengan hasil yang diinginkan. Nilai *desirability* dari perangkat lunak *Design Expert* versi 13 adalah nilai target yang optimal, berkisar antara 0 sampai 1. Jika nilai *desirability* mendekati 1, berarti formula yang dihasilkan sesuai dengan yang diharapkan berdasarkan batasan variabel yang telah ditentukan.

Respon waktu emulsifikasi dioptimalkan dengan diberi target *minimize* yang berarti formula optimum yang diinginkan menghasilkan waktu emulsifikasi yang cepat. Respon transmitan diberi target *maximize*, yang berarti formula optimum yang diinginkan menghasilkan transmitan pada nilai tertentu yaitu maksimal pada nilai 80%. Batasan ini ditentukan berdasarkan parameter warna yakni jika kurang dari 80% pembentukan *droplet* mikro-emulsi sampai makro-emulsi dengan ukuran yang lebih besar, sedangkan jika >95% ditujukan untuk mencegah terbentuknya nano-emulsi. Sediaan SEDDS yang diharapkan memiliki ukuran dan distribusi ukuran *droplet* yang diperoleh >0,5 nm, dimana transmitan memiliki nilai <80%. Respon transmitan (5) diberi bobot berbeda dengan parameter respon

Minyak Jagung	Cre. RH 40	Transc. CG	WE (detik)	T (%)	Desirability	
10.000	59.818	30.182	30.180	66.000	0.999	Terpilih
30.000	43.748	26.252	42.915	63.257	0.893	

Berdasarkan Tabel 9., formula optimum yang dipilih, yaitu formula optimum SEDDS dengan proporsi 10,000% Minyak jagung; 59,818% Cremophor RH 40 dan 30,182% Transcutol CG karena memberikan nilai *desirability* yang paling mendekati nilai 1 yaitu sebesar 0,999. Ini dapat diasumsikan bahwa formula yang dihasilkan hampir sesuai dengan formula optimum yang diinginkan berdasarkan batasan-batasan kriteria yang ditetapkan.

Gambaran hubungan antara komponen Minyak Jagung, Cremophor RH 40 dan Transcutol CG terhadap nilai *desirability* dari formula optimum SEDDS ditunjukkan dengan *contour plot area desirability* yang diperoleh dari perangkat lunak *Design Expert* versi 13 seperti pada Gambar 5. dan *overlay plot* formula optimum SEDDS yang dapat dilihat pada Gambar 6. Hasil menunjukkan bahwa formula optimum lebih dibatasi dari parameter transmittan dibandingkan dengan parameter waktu emulsifikasi.



Verifikasi formula optimum SEDDS

Verifikasi formula optimum dilakukan untuk membandingkan hasil prediksi dari setiap respon yang didapat, untuk memastikan bahwa formula optimum yang diperoleh tepat dan reproduibel. Formula optimum diverifikasi dengan cara memformulasi formula optimum SEDDS EEDKC sesuai dengan komposisi formula optimum yang diprediksi oleh perangkat lunak, kemudian dilakukan observasi dengan mengukur responnya, yaitu waktu emulsifikasi dan transmitannya. Hasil dari observasi diverifikasi dengan dibandingkan dengan data prediksi dari perangkat lunak *Design Expert* versi 13. Hasil observasi disebut memenuhi syarat atau tidak, ditentukan berdasarkan pada nilai *Confidence Interval* (CI) dan *Prediction Interval* (PI) dari perangkat lunak *Design Expert* versi 13 dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil verifikasi formula optimum disajikan pada Tabel berikut.

Tabel 5. Verifikasi formula optimum SEDDS EEDKC

Respon	Observasi	Prediksi	95% CI	95% PI
Waktu Emulsifikasi (detik)	39,57 ± 1,98	30,18	11,8365 – 48,5236	4,9876 – 55,3725
Transmitan (%)	68,89 ± 2,02	66,00	44,3895 – 87,6107	36,3208 – 95,6795

Keterangan: CI = *Confidence Interval*; PI = *Prediction Interval*

Berdasarkan perbandingan data hasil observasi dengan prediksi yang didapatkan oleh perangkat lunak, dapat diasumsikan bahwa hasil verifikasi dari nilai observasi yang dilakukan sesuai dengan model hasil prediksi formula optimum. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai rata-rata respon waktu emulsifikasi dan transmitan secara berturut-turut 39,57 ± 1,98 detik dan 68,89 ± 2,02% masih berada pada rentang nilai CI berturut-turut yaitu 11,8365 – 48,5236 detik dan 44,8395 – 87,6107%. Selain itu nilai respon waktu emulsifikasi dan transmitan juga menunjukkan nilai pada rentang nilai PI berturut-turut yaitu 4,9876 – 55,3725 detik dan 36,3208 – 95,6795%. CI (*confident interval*) merupakan rentang yang menunjukkan ekspektasi rata-rata hasil pengukuran berikutnya pada taraf signifikansi 5%. Sedangkan PI (*prediction interval*) merupakan rentang yang menunjukkan ekspektasi hasil pengukuran respon berikutnya dengan kondisi sama pada taraf signifikansi 5%.

Karakterisasi formula optimum SEDDS EEDKC

a) pH

Hasil uji pH sediaan SEDDS EEDKC dapat dilihat pada Tabel 12.

Tabel 6. Hasil Uji pH formula optimum SEDDS EEDKC

Parameter	Hasil
pH	7,33 ± 0,58

Tingkat keasaman sediaan SEDDS EEDKC dalam penelitian ini dapat diukur melalui uji pH. Hal ini bermanfaat sebagai pertimbangan faktor *acceptability* sediaan SEDDS EEDKC pada pengaplikasiannya sebagai suatu kandidat sediaan farmasi. Uji pH dilakukan dengan mendispersikan sebanyak 3,0 mL SEDDS EEDKC ke dalam 30 mL aquadest, lalu diukur pH nya (Li *et al.*, 2020; Subramanian *et al.*, 2020). pH juga mempengaruhi jenis emulsi, misalnya pH rendah umumnya menghasilkan emulsi air dalam minyak (W/O), sedangkan pH tinggi menghasilkan emulsi minyak dalam air (O/W) (Ratnasari, 2019).

b) *Extract loading*

Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 7. Hasil uji *extract loading* EEDKC dalam formula optimum SEDDS EEDKC

Formula Optimum SEDDS (%)	Komposisi EEDKC (%)	Waktu Emulsifikasi (detik)	Sig. (2-tailed)	Transmitan (%T)	Sig. (2-tailed)
96,0	4,0	39,57 ± 1,98		68,89 ± 2,02	
94,0	6,0	46,19 ± 0,59		56,27 ± 1,22	
92,0	8,0	49,89 ± 0,67	<0,05	45,82 ± 1,01	<0,05
90,0	10,0	57,20 ± 0,52		42,27 ± 0,57	
88,0	12,0	62,92 ± 2,36		31,76 ± 1,62	

Hasil menunjukkan bahwa peningkatan waktu emulsifikasi dapat dilihat pada semua rentang konsentrasi 4,0 – 12,0% EEDKC dalam formula optimum SEDDS menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan konsentrasi 30,0%. Peningkatan *loading* EEDKC dalam formula optimum SEDDS juga menunjukkan penurunan nilai transmitan secara signifikan ($p < 0,05$), peningkatan *loading* EEDKC pada seluruh rentang konsentrasi 4,0 – 12,0% dalam formula optimum SEDDS. Sehingga hasil peningkatan *loading* obat tidak menunjukkan alternatif peningkatan *loading* EEDKC dalam formula optimum SEDDS karena menunjukkan penurunan nilai transmitan dan peningkatan waktu emulsifikasi secara signifikan.

Pengujian *extract loading* formula optimum SEDDS EEDKC ini bertujuan untuk mengetahui batasan jumlah EEDKC dalam dosis yang lebih besar dari dosis formula optimum SEDDS EEDKC yang mampu dibawa atau dimuat oleh sistem SEDDS. Dosis EEDKC ditingkatkan dari dosis formula optimum SEDDS, yaitu 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; dan 12,0% sistem SEDDS. Tampilan fisik SEDDS EEDKC diamati secara visual dengan parameter ada atau tidaknya pemisahan pada formula. Jika tidak terjadi pemisahan dilanjutkan pengujian waktu emulsifikasi dan transmitan.

c) Stabilitas termodinamika

Uji ini dilakukan untuk melihat stabilitas formula optimum SEDDS EEDKC terhadap gaya sentrifugasi dan berbagai perubahan suhu. Stabilitas formula optimum SEDDS EEDKC diamati secara visual dan diukur transmitannya.

Tabel 8. Stabilitas termodinamika formula optimum SEDDS EEDKC dalam emulsi

Perlakuan	Penampakan Visual		Transmitan (%)	
	Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah
<i>Centrifuge Test</i>	jernih, tidak memisah	jernih, tidak memisah	68,89 ± 2,02	68,00 ± 0,23
<i>Cycling Test</i>	jernih, tidak memisah	keruh, tidak memisah	68,89 ± 2,02	43,00 ± 0,59
<i>Freeze-Thaw Test</i>	jernih, tidak memisah	keruh, memisah	68,89 ± 2,02	18,93 ± 0,52

Dari hasil data tersebut dapat disimpulkan bahwa emulsi dari SEDDS EEDKC hasil formulasi pada penelitian ini tidak stabil terhadap perubahan suhu seperti pada *Cycling Test* dan *Freeze-Thaw Test*. Hasil ini disebabkan karena perubahan fase ketika proses pendinginan karena titik beku yang relatif tinggi sehingga *droplet-droplet* emulsi yang tersusun atas basis lemak akan mengalami *koalesensi* dan memadat sehingga menurunkan nilai transmitan (meningkatnya ukuran partikel/*droplet*) dan nampak adanya pemisahan fase pada emulsi dari SEDDS EEDKC.

KESIMPULAN DAN SARAN

Flavonoid dalam ekstrak daun ketepeng cina (*Cassia alata* L.) memiliki potensi sebagai agen antimalaria, namun penggunaannya dalam bentuk ekstrak etanol (EEDKC) menghadapi keterbatasan berupa kelarutan yang rendah dalam air, stabilitas yang kurang baik, serta bioavailabilitas yang rendah. Penelitian ini berhasil mengembangkan EEDKC dalam bentuk Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) untuk mengatasi keterbatasan tersebut. Melalui serangkaian uji kelarutan dan pemetaan diagram pseudoternary, serta optimasi menggunakan D-Optimal Mixture Design dengan perangkat lunak Design Expert versi 12, diperoleh formula optimum SEDDS EEDKC yang terdiri dari 10,00% minyak jagung, 59,82% Cremophor RH 80 sebagai surfaktan, dan 30,18% Transcutol CG sebagai ko-surfaktan. Formula tersebut menunjukkan performa yang baik dengan waktu emulsifikasi sebesar 30,18 detik dan nilai transmitan sebesar 66,00%. Hasil ini menunjukkan bahwa

formulasi SEDDS dapat meningkatkan karakteristik fisik dari EEDKC dan berpotensi meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktifnya, sehingga mendukung penggunaannya sebagai terapi antimalaria yang lebih efektif.

DAFTAR REFERENSI

- Agubata, C. (2020). Self-emulsifying formulations: A pharmaceutical review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(3), Article 3. <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i3.3981>
- Aini, D. M., & Hidayat, R. (2023). Uji Organoleptik Dan Uji Fisik Pada Sediaan Gel Handsanitizer Ekstrak Aloe Vera: Sediaan Gel Handsanitizer Ekstrak Aloe Vera. *Jurnal Kesehatan Tropis Indonesia*, 01(01), 1–4. <https://ejournal.baswara.org/index.php/BI/article/view/9>
- Al Hagbani, T., Altomare, C., Salawi, A., & Nazzal, S. (2018). D-optimal mixture design: Formulation development, mechanical characterization, and optimization of curcumin chewing gums using Oppanol® B 12 elastomer as a gum-base. *International Journal of Pharmaceutics*, 553(1–2), 210–219. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.047>
- Arisjulyanto, D., & Suweni, K. (2024). Pengaruh Penyuluhan Terhadap Tingkat Pengetahuan Masyarakat Tentang Malaria Di Kabupaten Kepulauan Yapen. *Jurnal Kesehatan Tropis Indonesia*, 02(01), 1–8.
- Arisjulyanto, D., Kusuma, A. H., Lestari, D. P., Suharmanto, & Ilmidin. (2025). Pengaruh Penyuluhan Menggunakan Media Leaflet Terhadap Tingkat Pengetahuan Masyarakat tentang Pencegahan Malaria. *Jurnal Kesehatan Tropis Indonesia*, 03(03), 174–181.
- Choironi, N. A., Pudyastuti, B., Gumelar, G., Fareza, M. S., Wijaya, T. H., & Setyono, J. (2022). Optimasi formula self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) etil-p-metoksisinamat (EPMS). *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 18(2), 205–213. <https://doi.org/10.20961/alchemy.18.2.56847.205-213>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia* (Edisi ke-2).
- Li, H., Peng, Q., Guo, Y., Wang, X., & Zhang, L. (2020). Preparation and in vitro and in vivo study of asiaticoside-loaded nanoemulsions and nanoemulsions-based gels for transdermal delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 3123–3136. <https://doi.org/10.2147/IJN.S241923>
- Maharani, B. F., Munawir, & Harmoni, D. N. S. (2025). Analisis Efektivitas Biaya Injeksi Aminofilin Pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis Yang Diterapi Dengan Nebulizer Atrovent-Berotec Di RSUD Dr . Moewardi Analysis. *Jurnal Kesehatan Tropis Indonesia*, 03(01), 43–52.
- Munawir, Harmoni, D. N. S., & Maharani, B. F. (2025). Isolasi dan Uji kadar Senyawa Flavonoid Pada Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam) Menggunakan Metode KLT Dan Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Kesehatan Tropis Indonesia*, 03(01), 27–34.

- Musazzi, U. M., Franzè, S., Minghetti, P., & Casiraghi, A. (2018). Emulsion versus nanoemulsion: How much is the formulative shift critical for a cosmetic product? *Drug Delivery and Translational Research*, 8(2), 414–421. <https://doi.org/10.1007/s13346-017-0390-7>
- Nasr, A., Gardouh, A., Ghonaim, H., Abdelghany, E., & Ghorab, M. (2016). Effect of oils, surfactants and cosurfactants on phase behaviour and physicochemical properties of self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for Irbesartan and Olmesartan. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 8(1), 13–24.
- Paerah, I. A. P., Mustary, M., & Marwah, M. (2021). Standarisasi ekstrak etanol daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) yang berasal dari lingkungan Marusu Kelurahan Pallantikang Kabupaten Maros. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 9(2), Article 2. <https://doi.org/10.24252/jurfar.v9i2.25257>
- Parmar, K., Patel, J., & Sheth, N. (2015). Self nano-emulsifying drug delivery system for embelin: Design, characterization and in-vitro studies. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(5), 396–404. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.04.006>
- Patel, K. G., Patel, A. T., Christian, J. R., Patel, A. S., Shah, P. A., & Gohel, M. C. (2018). D-optimal mixture design for optimization of self microemulsifying drug delivery system of simvastatin: Characterization and in vitro evaluation. *Bulletin of Pharmaceutical Research*, 8(2), 156. <https://doi.org/10.21276/bpr.2018.8.2.1>
- Pehlivanov, I. (2019). Self-emulsifying drug delivery systems as an approach to improve therapeutic effectiveness of orally administrated drugs. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 25(2), 2575–2582. <https://doi.org/10.5272/jimab.2019252.2575>
- Pratiwi, L., Fudholi, A., Martien, R., & Pramono, S. (2017). Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for topical delivery of mangosteen peels (*Garcinia mangostana* L.): Formulation design and in vitro studies. *Journal of Young Pharmacists*, 9(3), 341–346. <https://doi.org/10.5530/jyp.2017.9.68>
- Priani, S. E., Soewondo, B. P., & Septian, M. T. (2023). Optimasi Transcutol dan propilenglikol sebagai peningkat penetrasi dalam gel natrium diklofenak menggunakan simplex lattice design. *Jurnal Mandala Pharmacon*, 9(1), 87–93. <https://doi.org/Sani Ega Priani>
- Putri, N. I., Mardianingrum, R., & Susanti. (2023). Formulasi dan uji aktivitas antijamur sabun cair kewanitaian ekstrak etanol daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) terhadap *Candida albicans*. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 12(2), Article 2. <https://doi.org/10.51887/jpfi.v12i2.1843>
- Ratnasari, L. (2019, Juli 13). Emulsi dan tipe-tipe emulsi dalam sediaan farmasi. *Info Farmasi Terkini Berbasis Ilmiah dan Praktis*. <https://farmasetika.com/2019/07/13/emulsi-dan-tipe-tipe-emulsi-dalam-sediaan-farmasi/>
- Shah, M., & Agrawal, A. G. (2020). Self-microemulsifying system. In S. Karakuş (Ed.), *Colloid Science in Pharmaceutical Nanotechnology*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88603>

- Subramanian, P., Rajnikanth, P. S., Kumar, M., & Chidambaram, K. (2020). In-vitro and in-vivo evaluation of supersaturable self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of dutasteride. *Current Drug Delivery*, 17(1), 74–86. <https://doi.org/10.2174/1567201816666191112111610>
- Syahputra, F. E., Septiarini, A. D., & Permatasari, D. A. I. (2022). Penentuan kadar flavonoid ekstrak etanol fraksi n-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi air daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) ditinjau dari lama waktu ekstraksi. *Jurnal Farmasindo*, 6(1), Article 1.
- Walker, R. M., Decker, E. A., & McClements, D. J. (2015). Physical and oxidative stability of fish oil nanoemulsions produced by spontaneous emulsification: Effect of surfactant concentration and particle size. *Journal of Food Engineering*, 164, 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2015.04.028>