

Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Ekstrak Seledri (*Apium graveolens L.*) dengan Variasi Konsentrasi Virgin Coconut Oil Sebagai Antihipertensi

Formulation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Celery Extract (*Apium graveolens L.*) with Various Concentrations of Virgin Coconut Oil as Antihypertensive

Khaliza Natasya Dilla ^{1*}

Rabiatul Adawiyah ¹

Nabila Chanisya Putri ¹

Noval ¹

Dede Mahdiyah ¹

Program Studi Sarjana Farmasi,
Fakultas Kesehatan, Universitas
Sari Mulia, Banjarmasin,
Kalimantan Selatan, Indonesia

*email:

khaliza.natasyadella@gmail.com

Abstrak

Seledri (*Apium graveolens L.*) dilaporkan memiliki efek sebagai antihipertensi. Namun pengobatan menggunakan ekstrak tanaman memiliki kelarutan dan bioavailabilitas yang kurang maksimal sehingga berpengaruh terhadap efektivitas. Upaya untuk mengatasi hal tersebut maka dibutuhkan pengembangan formulasi dengan teknik Self-Nanoemulsi Drug Delivery System (SNEDDS). SNEDDS merupakan sediaan yang terdiri dari minyak surfaktan dan ko-surfaktan yang dapat menciptakan campuran isotropik yang stabil. Bertujuan untuk mengidentifikasi hasil evaluasi pada formulasi SNEDDS ekstrak seledri (*Apium graveolens L.*) dan menganalisis pengaruh konsentrasi Virgin Coconut Oil (VCO) pada formulasi SNEDDS ekstrak seledri (*Apium graveolens L.*). Metode yang digunakan ekstrak seledri (*Apium graveolens L.*) diformulasikan menjadi sediaan SNEDDS dengan variasi VCO. Evaluasi yang dilakukan meliputi pengujian organoleptis, pH, emulsification time, nilai transmitansi, ukuran partikel, distribusi partikel, zeta potensial, ketahanan, dan stabilitas. Formula SNEDDS terbaik adalah formulasi 3 (VCO 0,5 ml), di mana hasil evaluasi memenuhi persyaratan nilai pH 5,26 ($p > 0,05$), waktu emulsifikasi kurang dari 1 menit ($p > 0,05$), persen transmitansi 91,2% ($p > 0,000$), stabil pada pengujian ketahanan dan stabilitas (freeze thaw), memiliki ukuran globul 13,9 nm ($p > 0,020$), nilai indeks polidispersitas 0,288 ($p > 0,000$) dan zeta potensial -11,4 mV ($p > 0,000$) dan adanya variasi konsentrasi VCO mempengaruhi transmitansi, ukuran partikel, distribusi dan nilai zeta potensial. Berdasarkan hasil evaluasi yang diperoleh bahwa konsentrasi VCO yang paling baik adalah formulasi 3 (VCO 0,5 ml).

Kata Kunci:

Antihipertensi
Ekstrak seledri (*Apium graveolens L.*)
SNEDDS
VCO

Keywords:

Antihypertensive
Celery extract (*Apium graveolens L.*)
SNEDDS
VCO

Abstract

Celery (*Apium graveolens L.*) is reported to have anti-hypertensive effects. However, treatment using plant extract has suboptimal solubility and bioavailability, which affects its effectiveness. To address this issue, the development of a formulation using Self-Nanoemulsion Drug Delivery System (SNEDDS) is needed. SNEDDS is a preparation consisting of surfactant and co-surfactant oils that can create a stable isotropic mixture. The aim is to identify the evaluation results of SNEDDS formulations of celery extract (*Apium graveolens L.*) and analyze the influence of Virgin Coconut Oil (VCO) concentration on the formulation. Celery extract (*Apium graveolens L.*) was formulated into SNEDDS with varying amounts of VCO. The evaluations conducted included organoleptic testing, pH, emulsification time, transmittance value, particle size, particle distribution, resistance, and stability. The best SNEDDS formula was formulation 3 (VCO 0.5 ml), where the evaluation results met the requirements with a pH value of 5.26 ($p > 0.05$), emulsification time less than 1 minute ($p > 0.05$), transmittance of 91.2% ($p > 0.000$), stability in resistance and freeze-thaw testing, a globule size of 13.9 nm ($p > 0.020$), a polydispersity index value of 0.288 ($p > 0.000$), and a zeta potential of -11.4 mV ($p > 0.000$). The variation in VCO concentration influenced transmittance, particle size, distribution, and zeta potential values. Based on the evaluation results, the best VCO concentration was in formulation 3 (VCO 0.5 ml).



© 2024 The Authors. Published by Institute for Research and Community Services Universitas Muhammadiyah Palangkaraya. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>). DOI: <https://doi.org/10.33084/jsm.v1i012.7724>

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu faktor resiko utama yang menjadi penyebab kematian tertinggi di Indonesia. Suatu kondisi yang dikenal sebagai hipertensi terjadi

ketika tekanan darah lebih tinggi dari batas tekanan darah normal (Nessa et al., 2018).

Sekitar 1,28 miliar orang dewasa dengan usia antara 30-79 tahun di seluruh dunia menderita hipertensi, sekitar

46% dari orang dewasa tersebut tidak menyadari bahwa mereka memiliki hipertensi. Hipertensi merupakan penyebab utama kematian dini di seluruh dunia (WHO, 2021).

Prevalensi hipertensi di Indonesia yang diperoleh dari hasil pengukuran pada penduduk usia 18 tahun sebesar 34,1%, prevalensi tertinggi yaitu di Kalimantan Selatan sebesar 44.1%. Hipertensi terjadi pada kelompok umur 31-44 tahun sebesar 31,6%, umur 45-54 tahun sebesar 45,3%, dan umur 55-64 tahun sebesar 55,2% (Kemenkes RI, 2018). Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2021 jumlah kematian ibu di Indonesia semakin meningkat setiap tahunnya. Salah satu penyebab kematian ibu di Indonesia yaitu hipertensi dalam kehamilan dengan kasus sebanyak 1.077 kasus (Kemenkes RI., 2022).

Secara umum golongan obat antihipertensi memiliki mekanisme kerja yang berbeda (Wahyuni et al., 2022). Penggunaan obat golongan antihipertensi tersebut memiliki efek samping yang tidak dapat dihindari (Pramesti et al., 2021). Bahan herbal dapat dimanfaatkan untuk membantu pengobatan hipertensi. Obat berbahan herbal memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat kimia, sehingga obat herbal dianggap lebih aman untuk digunakan (Qarriy & Urfiyya, 2022).

Banyak jenis tanaman herbal yang dilaporkan memiliki efek sebagai antihipertensi salah satunya adalah seledri (*Apium graveolens* L.) (Nessa et al., 2018) (Azizah et al., 2023). Namun senyawa bahan alam memiliki kelarutan yang rendah dalam air, hal ini disebabkan karena pada proses ekstraksi tanaman menggunakan pelarut organik yang cenderung non-polar seperti heksan, kloroform, dan etanol (Nugroho et al., 2017). Selain itu tanaman seledri memiliki komponen yang bersifat hidrofob seperti n-butylphthalide (Verma et al., 2021).

Pengembangan sediaan farmasi dalam bentuk *self-nanoemulsifying drug delivery system* menjadi sangat potensial bagi sediaan yang mengandung bahan yang

bersifat hidrofob (Priani et al., 2020). Metode *self-nanoemulsifying drug delivery system* lebih dipilih karena kemampuannya dalam membentuk droplet dengan ukuran nanometer sehingga akan meningkatkan kelarutan dan stabilitas fisik dapat ditingkatkan (Sahumena et al., 2019). *Virgin coconut oil* digunakan karena kemampuan *virgin coconut oil* dapat mengikat tween 80. Ikatan tersebut terbentuk karena tween 80 mengandung asam sehingga mudah berikatan dengan senyawa yang bersifat lebih hidrofob (Anindhita & Oktaviani, 2016). Modifikasi minyak dilakukan untuk mendapatkan karakteristik *self-nanoemulsifying drug delivery system* yang stabil.

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti melakukan Formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L.) dengan Variasi Konsentrasi *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Antihipertensi.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah timbangan analitik, *rotary evaporator*, *vortex*, *hotplate stirrer*, *magnetic stirrer*, *waterbath*, sonifikasi, pH meter, oven, sonikasi, spektrofotometer Uv-vis, *Particle Size Analyzer*, alat-alat gelas, bejana maserasi, batang pengaduk, kaca arloji, sendok tanduk, dan pipet volume. Bahan yang digunakan adalah ekstrak seledri (*Apium graveolens* L.), etanol 96%, Tween 80, PEG 400, *virgin coconut oil*, aquadest, *artificial gastric fluid* (NaCl, HCl), *artificial intestinal fluid* (MgCl², CaCl², KCl, NaCl, NaHCO³), HCl 0,1 N, dan dapar fosfat.

Formulasi

Tabel 1. Formulasi SNEDDS Ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L.)

Bahan	Formulasi			
	F1	F2	F3	F4
Ekstrak Seledri	75mg/mL	75mg/mL	75mg/mL	75mg/mL
VCO	0,1 mL	0,3 mL	0,5 mL	0,7 mg
Tween 80	2,0 mL	2,0 mL	2,0 mL	2,0 mL
PEG 400	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL

Prosedur Kerja

Ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L.)

Seledri dibersihkan terlebih dahulu menggunakan air mengalir, dilakukan perajangan lalu ditimbang sebanyak 1 kg, setelah itu dimasukkan ke dalam bejana maserasi dan tambahkan dengan etanol 96% sampai seluruh sampel terendam. Maserasi dibiarkan selama 5 hari sambil sesekali diaduk, kemudian disaring. Lakukan 3 kali pengulangan hingga diperoleh maserat. Maserat yang diperoleh kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak kental (Nessa et al., 2018).

Pembuatan Sediaan Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L.)

Campuran dihomogenkan menggunakan *vortex* selama 5 menit, dilakukan sonikasi selama 30 menit serta pengkondisian menggunakan *waterbath* pada suhu 40°C selama 10 menit, kemudian dibiarkan selama 24 jam dan diamati stabilitas fisik secara visual pada suhu kamar (Sahumena et al., 2019).

Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L.)

Uji Organoleptik

Sediaan Ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L.) diamati dengan panca indra dari segi warna, kejernihan, serta bau (Aisy et al., 2021).

Uji pH

Sebanyak 100 µL *self-nanoemulsifying drug delivery system* Ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L.) dilarutkan dalam 5 ml aqua bidestilata dan diukur pH sediaan menggunakan pH meter (Aisy et al., 2021).

Pengamatan Emulsification Time

Perhitungan *emulsification time* dilakukan terhadap sediaan *self-nanoemulsifying drug delivery system* ekstrak seledri dalam tiga media yaitu aquadest, *artificial gastric fluid* tanpa pepsin dan *artificial intestinal fluid* tanpa pankreatin (Indriani et al., 2018).

Transmitansi

Sebanyak 100 µL formula *self-nanoemulsifying drug delivery system* ekstrak seledri (*Apium graveolens* L.) diencerkan hingga 100 ml menggunakan aquadest. Pengukuran nilai transmitansi dilakukan pada panjang gelombang 650nm menggunakan aquadest sebagai blanko (Priani et al., 2020).

Penentuan Ukuran dan Distribusi Partikel serta Zeta Potensial

Penentuan ukuran dan distribusi partikel serta potensial zeta dilakukan dengan pengukuran menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA). Sebanyak 2 tetes *self-nanoemulsifying drug delivery system* ekstrak seledri (*Apium graveolens* L.) dicampur ke dalam 5 ml aquadest, diambil 3 ml dan dimasukkan ke dalam kuvet untuk dianalisis (Indriani et al., 2018).

Uji Ketahanan

Sebanyak 1 ml formula *self-nanoemulsifying drug delivery system* ekstrak seledri (*Apium graveolens* L.) masing-masing dicampurkan dalam 100ml media aquadest, HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 6,8. Pengadukan dilakukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm pada suhu 37°C. Larutan disimpan pada suhu kamar selama 24 jam, kemudian diamati secara visual setiap tanda-tanda pemisahan fasa (Priani et al., 2020).

Uji Stabilitas Fisik (Freeze Thaw)

Uji freeze thaw dilakukan dengan cara menyimpan sediaan self-nanoemulsifying drug delivery system ekstrak seledri (*Apium graveolens* L.) pada suhu yang rendah kemudian dipindahkan pada suhu tinggi. Suhu yang digunakan adalah 40°C selama 24 jam kemudian dipindahkan ke suhu 25°C selama 24 jam, ini disebut sebagai satu siklus. Uji ini dilakukan sebanyak 6 siklus (Hastuti & Sukarno, 2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Organoleptis

Tabel II. Hasil Uji Organoleptis

Formulasi	Uji Organoleptis		
	Warna	Kejernihan	Bau
1	Hijau tua	Jernih	Khas ekstrak daun seledri
2	Hijau tua	Jernih	Khas ekstrak daun seledri
3	Hijau tua	Jernih	Khas ekstrak daun seledri
4	Hijau tua	Jernih	Khas ekstrak daun seledri

Uji organoleptis dilakukan untuk mengamati warna, bau, dan kejernihan. Hasil pengamatan sediaan SNEDDS ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L.) Hasil organoleptis keempat formulasi berwarna hijau tua dengan kejernihan yang jernih, memiliki bau khas daun Seledri (*Apium graveolens* L.). Warna hijau tua pada sediaan yang dihasilkan oleh ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L.) dan kejernihan yang dihasilkan sediaan ini karena bahan yang terlarut sempurna (Windy et al., 2022).

Uji pH

Tabel III. Hasil Uji pH

Formulasi	Replikasi			Rata-rata ± SD	P Value
	1	2	3		
1	5,65	5,37	5,05	5,35±0,30	0,918
2	5,35	5,25	5,25	5,28±0,05	
3	5,27	5,35	5,16	5,26±0,09	
4	5,22	5,15	5,39	5,25±0,12	

Pada uji pH dilakukan menggunakan alat pH meter, dengan tujuan untuk mengetahui pH setiap sediaan yang akan masuk ke dalam tubuh masih dalam rentang pH yang dapat diterima oleh tubuh dan aman. Rentang pH 4,5 – 6 merupakan pH yang disyaratkan (Yuliani et al., 2016). Berdasarkan hasil pada tabel 3 pengujian pH yang diperoleh nilai pH dapat diterima karena masih dalam rentang pH sebesar 4,5 – 6.

Nilai pH turun seiring dengan meningkatnya konsentrasi VCO, hal ini disebabkan oleh peningkatan kandungan asam-asam lemak pada emulsi. Semakin banyak jumlah asam lemak pada sistem emulsi maka jumlah H⁺ yang terdisosiasi menjadi semakin besar (Mu'awanah et al., 2014).

Pengaruh variasi konsentrasi terhadap pH pada sediaan SNEDDS dianalisis menggunakan uji *Kruskal Wallis* diperoleh nilai signifikansi 0,918 ($p < 0,05$) di mana hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna, sehingga dapat disimpulkan bahwa variasi konsentrasi VCO tidak mempengaruhi pH yang dihasilkan.

Pengamatan emulsification time

Tabel IV. Hasil Pengamatan Emulsification Time

Media	Formulasi	Rata-rata ± SD (Detik)	P Value
Aquadest	1	51,00±7,55	0,462
	2	48,00±5,00	
	3	46,00±3,60	
	4	52,00±1,00	
AGF	1	56,00±3,60	0,055
	2	51,00±2,64	
	3	49,00±4,35	
	4	57,00±2,64	
AIF	1	54,00±3,60	0,053
	2	57,00±2,64	
	3	42,00±7,00	
	4	49,00±7,81	

Pengamatan emulsification time (waktu emulsifikasi) dilakukan untuk melihat kemampuan sediaan SNEDDS membentuk nanoemulsi dengan sendirinya. Formula SNEDDS dikatakan baik jika ketiga media yaitu

aquadest, AGF (*Artificial Gastric Fluid*) dan AIF (*Artificial Intestinal*) memiliki waktu emulsifikasi kurang dari 1 menit (Erliyana *et al.*, 2022). Hasil pengamatan waktu emulsifikasi dengan ketiga media yang digunakan diperoleh rentang waktu 42 – 57 detik.

Hasil waktu emulsifikasi dipengaruhi oleh surfaktan dan minyak dalam suatu sediaan, semakin banyak surfaktan maka dapat mempercepat pembentukan emulsi pada suatu media, dan jika suatu sediaan dengan komposisi minyak lebih banyak dibandingkan surfaktan sehingga surfaktan kurang mampu mengikat minyak, maka waktu yang diperlukan untuk terbentuk emulsi semakin lama (Huda & Wahyuningsih, 2018). Pada formulasi 3 diperoleh waktu emulsifikasi yang paling cepat pada ketiga media sehingga dapat disimpulkan bahwa formulasi optimum dalam bentuk sediaan SNEDDS di dalam saluran cerna.

Hasil uji *One-Way ANOVA* pada pengujian waktu emulsifikasi dengan media aquadest memiliki nilai signifikansi 0,233; AGF 0,055; dan AIF 0,053 ($p < 0,05$) maka dapat dinyatakan bahwa variasi konsentrasi VCO menunjukkan tidak adanya perbedaan waktu emulsifikasi yang signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa variasi konsentrasi VCO tidak mempengaruhi hasil waktu emulsifikasi.

Nilai Transmittansi

Tabel V. Hasil Transmittansi

Formulasi	Rata-rata ± SD (Detik)	Penampakan	P Value
1	90,30±1,00	Jernih	0,000
2	90,40±1,00	Jernih	
3	91,20±1,00	Jernih	
4	73,80±0,26	Keruh	

Suatu formula nanoemulsi yang baik akan menghasilkan penampakan yang jernih dengan nilai transmittansi lebih dari 90% (Sahumena *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil pada tabel 3 keempat formulasi 3 formula yaitu pada formulasi 1,2, dan 3 yang memiliki nilai transmittansi lebih dari 90%, namun hasil nilai transmittansi yang tertinggi pada formulasi 3. Hal ini disebabkan karena

jumlah komposisi antar komponen pembentuk yang tidak sesuai dan mempengaruhi kejernihan sediaan karena fase minyak yang semakin tinggi tetapi komposisi surfaktan yang digunakan tidak cukup untuk menutupi minyak (Putri *et al.*, 2021). Hasil uji *One-Way ANOVA* pada keempat formulasi memiliki nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) maka dapat dinyatakan bahwa variasi konsentrasi VCO menunjukkan adanya perbedaan transmittansi yang signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa variasi konsentrasi VCO mempengaruhi hasil transmittansi.

Ukuran Partikel

Tabel VI. Hasil Ukuran Partikel

Formulasi	Rata-rata±SD (nm)	P Value
1	39,5±0,20	0,020
2	14,2±0,20	
3	13,9±0,25	
4	215,2±20,48	

Parameter pengujian ukuran partikel yang dihasilkan untuk nanoemulsi adalah 10-200 nm (Syukri *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil yang diperoleh formulasi 1 hingga 3 memenuhi persyaratan ukuran partikel nanoemulsi yaitu kurang dari 100 nm, namun pada formulasi 4 nilai yang muncul menunjukkan hasil yang jauh dari parameter yang diberikan. Semakin kecil ukuran partikel, maka proses absorpsi semakin cepat dan memberikan efek farmakologis yang cepat (Amelia dan Noval, 2021). Hasil yang diperoleh dipengaruhi pada surfaktan di mana pada penggunaan Tween 80 dapat menurunkan ukuran partikel. Hal tersebut disebabkan penyerapan surfaktan pada permukaan minyak dapat menurunkan tegangan antarmuka pada sistem nanoemulsi sehingga menghasilkan ukuran partikel yang kecil dan penggunaan ko-surfaktan menyebabkan nanoemulsi menjadi stabil (Ariyani & Wulandari, 2020). Selain pada penggunaan surfaktan hasil tersebut juga dipengaruhi karena adanya konsentrasi pada VCO di mana semakin tinggi konsentrasi VCO maka menghasilkan ukuran partikel yang semakin besar. jika konsentrasi minyak yang

bertambah namun tidak ditambah *elmusifier*, mengakibatkan kemampuan fase minyak untuk terdispersi semakin berkurang, sehingga ukuran partikel juga semakin besar seiring dengan meningkatnya konsentrasi VCO (Mu'awanah *et al.*, 2014). uji *Kruskal Wallis*, diperoleh nilai signifikansi 0,020 ($p < 0,05$), di mana hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna, sehingga dapat disimpulkan bahwa variasi konsentrasi VCO mempengaruhi ukuran partikel yang dihasilkan.

Distribusi Partikel

Tabel VII. Hasil Indeks Polidispersitas

Formulasi	Rata-rata±SD	P Value
1	0,422±0,002	0,000
2	0,298±0,071	
3	0,288±0,029	
4	0,500±0,014	

Nilai indeks polidispersitas kurang dari 1 berfungsi sebagai indikator distribusi ukuran yang homogen (Indriani *et al.*, 2018). Nilai indeks polidispersitas yang diperoleh pada masing-masing formulasi yaitu kurang dari 1. Nilai indeks polidispersitas <0,5 menunjukkan globul yang terbentuk berukuran cukup seragam karena rentang indeks polidispersitas yang dapat diterima adalah 0 (memiliki partikel yang monodispersi) sampai 0,5 (distribusi ukuran partikel yang lebar) (Adi *et al.*, 2019). Hasil uji *One-Way ANOVA* pada keempat formulasi memiliki nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) maka dapat dinyatakan bahwa variasi konsentrasi VCO menunjukkan adanya perbedaan indeks polidispersitas yang signifikan, maka dapat disimpulkan bahwa variasi konsentrasi VCO mempengaruhi hasil indeks polidispersitas.

Zeta Potensial

Tabel VIII. Hasil Zeta Potensial

Formulasi	Rata-rata±SD (mV)	P Value
1	-10,6±0,20	0,000
2	-10,7±0,15	
3	-11,4±0,80	
4	-19,5±0,41	

Pengukuran zeta potensial bertujuan untuk mengetahui stabilitas koloid atau stabilitas fisik nanoemulsi. Nilai zeta potensial menunjukkan muatan permukaan globul nanoemulsi yang terbentuk, muatan yang sama akan memberikan gaya tolak menolak antar globul sehingga mencegah terjadinya flokulasi (Nurismawati & Priani, 2021). Nilai zeta potensial pada sistem yang stabil yaitu yang kurang dari -30 mV dan lebih dari +30 mV (Syukri *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil tersebut keempat formulasi memiliki nilai zeta potensial yang tidak kurang dari -30 mV dan tidak lebih dari +30 mV. Nilai zeta potensial yang diperoleh dipengaruhi oleh hasil pH sediaan, di mana pH yang tinggi akan menghasilkan nilai zeta potensial yang rendah atau negatif (Amyliana & Agustini, 2021). Selain pH faktor yang mempengaruhi nilai zeta potensial adalah jenis surfaktan. Surfaktan yang digunakan adalah Tween 80 di mana tween 80 merupakan surfaktan nonionik sehingga cenderung menurunkan nilai zeta potensial. Kebanyakan partikel yang terdispersi dalam air menjadi bermuatan negatif karena adsorbansi yang lebih menyukai ion hidroksil (Zubaydah *et al.*, 2023). Hasil uji *One-Way ANOVA* pada keempat formulasi memiliki nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) maka dapat dinyatakan bahwa variasi konsentrasi VCO menunjukkan adanya perbedaan zeta potensial yang signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa variasi konsentrasi VCO mempengaruhi hasil zeta potensial.

Uji Ketahanan (*Robustness*)

Tabel IX. Hasil Uji Ketahanan (*Robustness*)

Media	Formulasi			
	1	2	3	4
Aquadest	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah
HCl 0,1N	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah
Dapar fosfat pH 6,7	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah

Uji ketahanan (*robustness*) dilakukan untuk melihat kemampuan formula SNEDDS diencerkan pada media yang mewakili pH saluran pencernaan tidak membentuk pemisahan fasa (Darusman *et al.*, 2022) Pemisahan fasa yang terjadi dipengaruhi oleh kemampuan surfaktan dan ko-surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan emulsi antara fase minyak dengan fase air. Selain itu semakin besar kemampuan surfaktan dalam mengurangi tegangan antarmuka maka akan semakin membentuk nanoemulsi yang stabil (Zubaydah *et al.*, 2023).

Setelah dilakukan pencampuran pada beberapa media pada masing-masing formulasi SNEDDS di mana media yang digunakan adalah aquadest, HCL 0,1 N, dan dapar fosfat dengan pH 6,8, menunjukkan terbentuknya sistem nanoemulsi yang terlihat jernih, transparan dan tidak terdapat pemisahan fase setelah 24 jam, sehingga dapat diindikasikan bahwa semua formulasi stabil.

Uji Stabilitas Fisik (Uji *Freeze Thaw*)

Tabel X. Uji *Freeze Thaw*

Siklus	Formulasi			
	1	2	3	4
1	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah
2	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah
3	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah
4	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Fase terpisah
5	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Fase terpisah
6	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Tidak terpisah	Fase terpisah

Uji stabilitas dilakukan menggunakan metode *freeze thaw* dengan melihat pengaruh suhu dan waktu penyimpanan terhadap pemisahan fase nanoemulsi yang terjadi. Pada dasarnya sediaan emulsi konvensional memiliki ketidakstabilan kinetik dan termodinamika yang dapat menyebabkan terjadinya pemisahan fasa (Darusman *et al.*, 2022). Formulasi yang memenuhi syarat ditunjukkan dengan tidak adanya kekeruhan, pemisahan fase, atau tanda tanda presipitasi obat (Syukri *et al.*, 2019).

Berdasarkan hasil pengujian stabilitas fisik menggunakan metode *freeze thaw* menunjukkan bahwa formulasi 1, 2, dan 3 merupakan formula yang memenuhi syarat dengan ditandai tidak terdapatnya pemisahan fase pada formula selama 6 siklus. Namun pada formulasi 4 tidak menunjukkan stabilitas yang baik karena terjadi pemisahan fase pada siklus ke 4.

Pada formulasi 4 mengandung komposisi minyak yang lebih banyak dibandingkan formulasi 1, 2 dan 3. Semakin besar komposisi minyak maka ukuran droplet yang dihasilkan semakin besar, sehingga kondisi ini cenderung menimbulkan ketidakstabilan pada sediaan (Syukri *et al.*, 2019).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil evaluasi yang diperoleh bahwa konsentrasi VCO yang paling baik adalah formulasi 3 (VCO 0,5 ml). Hal tersebut ditunjukkan pada hasil evaluasi yang dilakukan menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan formulasi 1, 2 dan 4. Hasil uji statistika *One-Way ANOVA* dan *Kruskall Wallis* yang dilakukan pada evaluasi. Variasi konsentrasi VCO pada setiap formulasi dapat mempengaruhi hasil nilai transmitansi ($p=0,000$), ukuran partikel ($p=0,020$), distribusi partikel ($p=0,000$), dan nilai zeta potensial ($p=0,000$).

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Direktorat Jendral Pembelajaran dan Kemahasiswaan (Ditjen Belmawa), Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi (Kemenristekdikti) karena telah mendanai Program Kreativitas Mahasiswa 2023.

REFERENSI

- Adi, A. C., Setiawaty, N., Anindya, A. L., & Rachmawati, H. 2019. Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Nanoemulsi Vitamin A. *Media Gizi Indonesia*, 14(1), 1–13. <https://doi.org/10.204736/mgi.v14i1.1-13>
- Aisy, Z. H. R., Puspita, O. E., & Shalas, A. F. 2021. Optimasi Formula Nanoemulsi Nifedipin Dengan Metode Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 6(2), 85–95. <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2021.006.02.3>
- Amyliana, N. A., & Agustini, R. 2021. Formulasi Dan Karakterisasi Nanoenkapsulasi Yeast Beras Hitam Dengan Metode Sonikasi Menggunakan Poloxamer. *Unesa Journal of Chemistry: I0(2)*, 184–191. <https://doi.org/10.26740/ujc.v10n2.p184-191>
- Amelia, N. A., & Noval, N. 2021. The Effect Of Variations In Carbopol 940 Concentration On The Stability Of The Formulation Of Spray Gel Nanoparticles Of Bundung Plant Extract (*Actinoscirpus grossus*). *In International Conference on Health and Science* (Vol. 1, No. 1, pp. 573-584).
- Anindhita, M. A., & Oktaviani, N. 2016. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) dengan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Minyak Pembawa. *Jurnal Pena Medika*, 6(2), 103–111.
- Ariyani, L. W., & Wulandari. 2020. Formulasi Sediaan Nanogel Minyak Zaitun sebagai Antiacne. *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*, 92–100.
- Azizah, N., Noval, N., & Sudarsono, P. V. 2023. Optimasi Formulasi Tablet Lepas Lambat Ekstrak Seledri (*Apium graveolens L.*) Menggunakan Polimer Xanthan Gum dan Lubrikan Magnesium Stearat dengan Metode Simplex Lattice Design (SLD): Optimization of Celery Extract (*Apium graveolens L.*) Sustained Release Tablet Formulation Using Xanthan Gum Polymer and Magnesium Stearate Lubricant with Simplex Lattice Design (SLD) Method. *Jurnal Surya Medika (JSM)*, 9(1), 180-194.
- Darusman, F., Amalia, F. A., & Priani, S. E. 202). Pembuatan dan Karakterisasi Self Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) Ibuprofen Secara Oral. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 9(2), 65. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v9i2.31508>
- Erliyana, M., Widyaningsih, W., & Wumu, D. A. 2022. Formulation of Self-Nano Emulsifying Drug Delivery system (SNEDDS) Red Ginger Extract (*Zingiber Officinale var . rubrum*). 19(2), 133–139.
- Hastuti, E. S., & Sukarno. 2020. Formulasi sediaan self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) ekstrak etil asetat buah parijato (*Medinilla speciosa Blume*) serta uji stabilitas fisik. *Jurnal Farmasi Cendekia*, 4(2), 131–137.
- Huda, N., & Wahyuningsih, I. 2018. Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus Lam.*). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(2), 49. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v3i22016.49-57>
- Indriani, V., Tobing, N. E. K. P., & Rijai, L. 2018. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Biji Ramania (*Bouea macrophylla Griff*) dengan Asam Oleat (*Oleic Acid*) sebagai Minyak Pembawa. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 8(November 2018), 276–284. <https://doi.org/10.25026/mpc.v8i1.334>
- Kemenkes RI. 2022. *Profil Kesehatan Indonesia 2021*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI. 2018. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. *Kementerian Kesehatan RI*, 53(9), 1689–1699.
- Mu'awanah, I. A. U., Setiaji, B., & Syoufian, A. 2014. Pengaruh Konsentrasi Virgin Coconut Oil (VCO) Terhadap Stabilitas Emulsi Kosmetik dan Nilai Sun Protection Factor (SPF). *Berkala MIPA*, 24(1), 1–11.
- Nessa, S. R. T., Mukhtar, M. H., & Muztika, S. A. 2018. Uji Efek Antihipertensi Ekstrak Etanol Daun Seledri (*Apium graveolens L.*) pada Tikus Putih Jantan Diinduksi Prednison dan NaCl. *Jurnal Akademi Farmasi Prayoga*, 3(1), 1–10.
- Nugroho, B. H., Citrariana, S., Sari, I. N., & Oktari, R. N. 2017. Formulation and evaluation of SNEDDS (Self Nano-emulsifying Drug Delivery System) of papaya leaf extracts (*Carica papaya L.*) as an analgesic Formulasi

- dan evaluasi SNEDDS (Self Nanoemulsifying Drug Delivery System) ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) s. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 13(2), 77–85. <http://journal.uui.ac.id/index.php/JIF>
- Nurismawati, D. A., & Priani, S. E. 2021. Kajian Formulasi dan Karakterisasi Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) sebagai Penghantar Agen Antihiperlipidemia Oral. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), 114–123. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i2.455>
- Pramesti, N. K. A., Putri, I. P. M. A. P., Shinta, N. P. M. A., & Prasetya, I. G. N. J. A. 2021. Polimer-polimer Untuk Patch Transdermal Yang Mengandung Ekstrak Etanol Daun Seledri (*Apium graveolens*) Berkhasiat Antihypertensi. *BIMFI*, 8(1), 71–79.
- Priani, S. E., Somantri, S. Y., & Aryani, R. 2020. Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS (Self Nanoemulsifying Drug Delivery System) Mengandung Minyak Jintan Hitam dan Minyak Zaitun. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(1), 31. <https://doi.org/10.25077/jsfk.7.1.31-38.2020>
- Putri, N. E., Nurahmanto, D., & Rosyidi, V. A. 2021. Optimasi Tween 80 dan Propilen Glikol dalam Self- Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*) Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Basil Essential Oil (*Ocimum basilicum*). *E-Journal Pustaka Ilmu Kesehatan*, 9(2), 78–83.
- Qarriy, & Urfiyya, A. 2022. Review: Mekanisme Ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L.) Sebagai Antihypertensi. *Forte Journal*, 02(01), 74–82. <https://doi.org/https://doi.org/10.51771/fj.v2i1>
- Sahumena, M. H., Suryani, & Rahmadani, N. 2019. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Asam Mefenamat menggunakan VCO dengan Kombinasi Surfaktan Tween dan Span. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 1(2), 37–46. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v1i2.2660>
- Syukri, Y., Fitriani, H., Pandapotan, H., & Nugroho, B. H. 2019. Formulation, characterization and stability of ibuprofen-loaded Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Indonesian Journal of Pharmacy*, 30(2), 105–113. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm30iss2pp105>
- Verma, T., Sinha, M., Bansal, N., Yadav, S. R., Shah, K., & Chauhan, N. S. 2021. Plants Used as Antihypertensive. *Natural Products and Bioprospecting*, 11(2), 155–184. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00281-x>
- Wahyuni, F., Renowati, Habibah, U., Utari, M. D., & Desriva, N. 2022. Perbandingan Efektifitas Antihypertensi Daun Tanaman Herbal Menurunkan Tekanan Darah Pada Tikus Betina Induksi Hipertensi. *Ensiklopedia of Journal*, 4(2), 79–84. <https://jurnal.ensiklopediaku.org/ojs-2.4.8-3/index.php/ensiklopedia/article/view/101>
- WHO. 2021. *Hypertension*. Who. Int. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Windy, Y. M., Dilla, K. N., Claudia, J., Noval, N., & Hakim, A. R. 2022. Karakterisasi dan Formulasi Nanopartikel Ekstrak Tanaman Bundung (*Actinoscirpus grossus*) dengan Variasi Konsentrasi Basis Kitosan dan Na-TPP Menggunakan Metode Gelasi Ionik: Characterization and Formulation of Nanoparticles Extract of Bundung Plant (*Actinoscirpus grossus*) with Variations in Concentration of Chitosan and Na-TPP Bases Using the Ionic Gelation Method. *Jurnal Surya Medika (JSM)*, 8(3), 25–29.
- Yuliani, S. H., Hartini, M., Pudyastuti, B., & Istyastono, E. P. 2016. Comparison of Physical Stability Properties of Pomegranate Seed Oil Nanoemulsion Dosage Forms With Long-Chain Triglyceride and Medium-Chain Triglyceride As The Oil Phase. *Traditional Medicine Journal*, 21(2), 94–98.
- Zubaydah, W. O. S., Magistia, L., & Indalifiany, A. (2023). Adi, A. C., Setiawaty, N., Anindya, A. L., & Rachmawati, H. 2019. Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Nanoemulsi Vitamin A. *Media Gizi Indonesia*, 14(1), 1–13. <https://doi.org/10.204736/mgi.v14i1.1-13>