

***Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)
Ekstak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan
Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Minyak Pembawa***

Metha Anung Anindhita, Nila Oktaviani

Program Studi D III Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pekalongan

Korespondensi : anindhita.m.a@gmail.com

ABSTRACT

Background. *Treatment with natural substances have side effect that are quite small compare to chemicals. Papaya leaves contain flavonoids that have analgesic effect. Flavonoid inhibits the production of prostaglandins. This study was conducted to formulate a papaya leave extract into Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) technique. Method.* *Papaya leaves extract SNEDDS made with Virgin Coconut Oil (VCO) as oil, tween 80 as surfactant, and PEG 400 as cosurfactant. The nanoemulsion tested clarity, transmittance, emulsification time and stability. Result.* *Papaya leaves extract SNEDDS can be produced with VCO as oil and surfactant-cosurfactant in 1:9.*

Keyword: *papaya leaves extract, snedds, virgin coconut oil*

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara yang memiliki sekitar 3000 tanaman obat yang sudah diteliti dari 35000 tanaman obat yang ada, dimana baru berkisar 190 tanaman yang dipakai dalam pengobatan (Sumarny dkk., 2013). Kelebihan dari pengobatan dengan menggunakan bahan alam adalah efek samping yang terjadi relatif lebih kecil dibandingkan obat dengan bahan kimia (Krisynella dkk., 2009).

Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu tanaman yang banyak ditemukan di Indonesia, yang

pemanfaatannya baru berkisar buahnya yang langsung dikonsumsi atau pun daunnya yang diolah menjadi makanan. Tanaman pepaya ternyata juga banyak digunakan sebagai bahan pengobatan tradisional. Bagian yang dimanfaatkan adalah daunnya. Daun pepaya mengandung alkaloid karpainin, karpain, pseudokarpain, vitamin C dan E, kolin, karposid, dan glukosinolat benzyl isotiosianat. Daun pepaya juga mengandung mineral seperti kalium, kalsium, magnesium, tembaga, zat besi, zink, dan mangan (Milind dan Gurditta, 2011).

Manfaat daun pepaya adalah dapat mempercepat penyembuhan luka sayat, menambah nafsu makan, memiliki aktivitas anti-tumor (Depkes RI, 2000; Iwan dan Atik, 2010; Otsuki dkk., 2009). Kandungan kimia yang terdapat dalam ekstrak etanol daun pepaya berberam terhadap aktivitas farmakologi sebagai antelmintik, antimalaria, antibakteri, dan antiinflamasi (Ayoola dan Adeyeye, 2010; Bora, 2012; Nirosha dan Mangalanayaki, 2013; Owoyele dkk., 2008; Rehena, 2010).

Obat-obat yang berasal dari bahan alam memiliki kendala dalam formulasi. Formulasi ekstrak dalam sediaan tablet dalam beberapa kasus menimbulkan ketidaknyamanan pemakaian oleh pasien karena dosis pemberian yang tinggi sehingga akan berpengaruh pada ukuran tablet yang besar atau membutuhkan lebih dari satu tablet sekali pemberian kepada pasien (Pather dan Woldemariam, 2012).

SNEDDS adalah sediaan yang terdiri dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan komposisi yang sesuai sehingga mampu menciptakan campuran isotropik yang stabil. SNEDDS mampu membentuk emulsi

spontan ketika berada di dalam saluran cerna (Patel dkk., 2011).

Pengembangan formulasi bahan alam salah satunya adalah dengan teknik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS), metode ini digunakan untuk dapat meningkatkan ketersediaan hayati zat aktif di dalam tubuh. Partikel zat aktif yang berukuran kecil akan meningkatkan luas permukaan secara signifikan sehingga mampu menambah kelarutan, laju disolusim dan absorpsi zat aktif di dalam tubuh (Lovelyn dan Attama, 2011).

Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi ekstrak daun pepaya dengan teknik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dengan menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai minyak pembawanya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan variabel bebas meliputi jenis minyak pembawa (VCO), jenis surfaktan (tween 80), jenis kosurfaktan (PEG 400). Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah *emulsification time* dan stabilitas nanoemulsi. Sedangkan

variabel kendali dalam penelitian ini adalah kondisi percobaan meliputi suhu, kecepatan pencampuran dan waktu pencampuran.

Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan metode maserasi. Proses maserasi dilakukan dengan menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan antara simplisia dan pelarut adalah 1:5 (Depkes RI, 2004). Maserasi dilakukan selama 24 jam dan diulangi sebanyak 1 kali.

Penentuan komposisi surfaktan dan kosurfaktan diawali dengan merancang komposisi antara surfaktan dan kosurfaktan (Patel dkk., 2011) yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Komposisi surfaktan dan kosurfaktan

Rasio Komposisi	
Surfaktan	Kosurfaktan
1	1
1	2
1	3
2	3
3	2
2	1
3	1

Komposisi surfaktan-kosurfaktan yang telah diperoleh pada tahap sebelumnya dicampur dengan

minyak dengan perbandingan seperti pada tabel 2 yang merupakan modifikasi dari Patel dkk. (2011).

Untuk menentukan formula SNEDDS terpilih dilakukan pengujian kejernihan, transmittan dan *emulsification time*. SNEDDS diemulsikan, hasil pencampuran yang homogen dan memberikan tampilan visual yang jernih menjadi tanda awal keberhasilan SNEDDS. Emulsi tersebut kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 650 nm dengan blanko akuades untuk mengetahui tingkat kejernihannya.

Tabel 2. Komposisi minyak dengan surfaktan-kosurfaktan

Rasio Komposisi	
Minyak	Surfaktan-kosurfaktan
1	10
1	9,5
1	9
1	8,5
1	8
1	7,5
1	7
1	6,5
1	6
1	5,5
1	5

1	4,5
1	4
1	3,5
1	3
1	2,5
1	2
1	1
1,5	1
2	1
2,5	1
3	1
4	1
7	1
9	1

Perhitungan *emulsification time* dilakukan terhadap nanoemulsi ekstrak daun pepaya dalam tiga media, yaitu akuades, *artificial intestinal fluid* (AIF), dan *artificial gastric fluid* (AGF) tanpa pepsin. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan oleh SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi yang ditandai dengan telah terlarutnya ekstrak daun pepaya secara sempurna dalam media.

SNEDDS berisi ekstrak daun pepaya sebanyak 100 μ L ditambahkan akuades hingga volume 5 mL. Campuran dihomogenkan dengan

vortex selama 30 detik. Metode *freeze thaw* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu 4°C selama 24 jam kemudian dipindahkan ke suhu 25°C selama 24 jam. Tiap siklus selesai dilihat % transmittan dari sediaan.

ANALISIS DATA

Perhitungan *emulsification time* dilakukan dengan menggunakan *stopwatch*. Pengamatan stabilitas nanoemulsi dengan menggunakan spektrofotometer dimana dibandingkan dengan hasil serapan sampel dengan blanko.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah ekstrak daun pepaya yang ada dalam SNEDDS mengacu pada Oktavianus dkk. (2014) yang menyatakan dosis ekstrak pepaya yang biasa digunakan di masyarakat adalah sebanyak 2,494 g.

Penentuan komposisi surfaktan dan kosurfaktan adalah dengan menentukan komposisi/campuran yang stabil. Karena stabilitas akan mempengaruhi homogenitas, kelarutan obat, absorbs, dan ukuran partikel. Hasil; penentuan komposisi surfaktan (tween 80) dan kosurfaktan (PEG 400) dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil penentuan komposisi surfaktan dan kosurfaktan

Rasio Komposisi		Hasil pengamatan	
A	B	Setelah 24 jam	Setelah 30 hari
1	1	Stabil	Terpisah
1	2	Terpisah	Terpisah
1	3	Terpisah	Terpisah
2	3	Terpisah	Terpisah
3	2	Stabil	Terpisah
2	1	Stabil	Terpisah
3	1	Stabil	Stabil

Keterangan: A= surfaktan, B= kosurfaktan, Stabil= campuran tetap homogen melalui pengamatan visual, Terpisah= campuran tidak homogen melalui pengamatan visual

Hasil penentuan komposisi surfaktan dan kosurfaktan menunjukkan komposisi tween 80 mampu membentuk campuran yang homogen dengan perbandingan yang lebih besar dari kosurfaktan yang digunakan yaitu PEG 400 sampai kombinasi yang sama. Komposisi surfaktan sangat mempengaruhi stabilitas campuran, semakin banyak surfaktan maka campuran akan semakin jernih. Untuk pengamatan selama 24 jam diperoleh hasil yang stabil yang tetap homogen selama penyimpanan 24 jam yaitu campuran 1:1, 3:2, 2:1, dan 3:1. Kemudian penyimpanan dilanjutkan sampai 30 hari, didapatkan hasil bahwa komposisi yang masih stabil melalui pengamatan visual adalah campuran 3:1.

Kombinasi yang terjadi berkaitan dengan interaksi antara gugus hidroksi pada senyawa tersebut. Tween 80 memiliki tiga gugus hidroksi dan PEG 400 memiliki gugus hidroksi dua gugus hidroksi. Keseimbangan interaksi dicapai pada perbandingan jumlah tween 80 yang lebih banyak dari pada PEG 400.

Hasil penentuan komposisi minyak dengan surfaktan-kosurfaktan dapat dilihat pada tabel 4. Minyak yang digunakan adalah VCO. Hasil penentuan komposisi minyak dengan surfaktan-kosurfaktan menunjukkan campuran yang stabil adalah campuran dengan komposisi surfaktan-kosurfaktan yang lebih besar, yakni komposisi 1:10; 1:9,5; 1:9; 1:8,5; 1:8; 1:7,5; 1:7; 1:6,5 dan 1:6. Setelah penyimpanan kurang lebih 25 hari diperoleh formula yang masih stabil adalah dengan komposisi 1:10; 1:9 dan 1:7,5.

VCO dipilih sebagai fase minyak karena VCO dapat berikatan dengan tween 80. Ikatan tersebut terjadi karena tween memiliki kandungan asam oleat yang memiliki Xlog P sebesar 6,5 sehingga asam oleat akan mudah berikatan dengan senyawa lain yang lebih lipofilik.

Tabel 4. Hasil penentuan komposisi minyak dengan surfaktan-kosurfaktan

No	Rasio Komposisi		Hasil Pengamatan selama 24 jam
	Minyak	Surfaktan-Kosurfaktan	
1	1	10	Stabil
2	1	9,5	Stabil
3	1	9	Stabil
4	1	8,5	Stabil
5	1	8	Stabil
6	1	7,5	Stabil
7	1	7	Stabil
8	1	6,5	Stabil
9	1	6	Stabil
10	1	5,5	Terpisah
11	1	5	Terpisah
12	1	4,5	Terpisah
13	1	4	Terpisah
14	1	3,5	Terpisah
15	1	3	Terpisah
16	1	2,5	Terpisah
17	1	2	Terpisah
18	1	1,5	Terpisah
19	1,5	1	Terpisah
20	2	1	Terpisah
21	2,5	1	Terpisah
22	3	1	Terpisah
23	4	1	Terpisah
24	7	1	Terpisah
25	9	1	Terpisah

Berdasarkan hasil pengamatan dari 3 formula terdapat 2 yang menunjukkan tampilan yang jernih. Yaitu formula dengan komposisi minyak dibanding surfaktan-kosurfaktan 1:10 dan 1:9, sedangkan komposisi 1:7,5 terlihat sangat keruh. Hasil pengukuran % transmitan dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil pengukuran % Transmitan

Komposisi Formula	Minyak	Surfaktan - Kosurfaktan	% Transm itan
A	1	10	91,8
B	1	9	98,1
C	1	7,5	54,5

Ditinjau dari nilai % transmitannya formula A dan B memiliki nilai transmitan yang lebih mendekati 100%. Hal ini menunjukkan bahwa kedua komposisi formula tersebut mampu menghasilkan emulsi dengan kejernihan yang paling mendekati kejernihan akuades, diperkirakan tetesan emulsi yang terbentuk sudah berada dalam rentang ukuran nanometer. Menurut Costa dkk. (2012) suatu formula nanoemulsi yang baik akan memiliki visual yang jernih dengan transmitan lebih dari 90%.

Komposisi formula A dan B menunjukkan perbandingan minyak dalam komposisi formula lebih kecil dari pada komposisi surfaktan-kosurfaktan. Hal tersebut sama dengan yang telah disampaikan dalam penelitian Indratmoko (2014) bahwa jumlah surfaktan-kosurfaktan harus lebih banyak dari jumlah minyaknya agar mampu melingkupi tetesan minyak saat teremulsi di dalam air dan menghasilkan ukuran tetesan dalam rentang nanometer. Dalam pemilihan formulas SNEDDS ini dipilih formula B karena memiliki % transmitan tertinggi, yaitu 98,1%.

Emulsifikasi dari SNEDDS tersebut akan terjadi karena gerak peristaltik di saluran pencernaan, baik itu lambung maupun usus. Pengujian dilakukan dengan 3 medium yang berbeda, yaitu akuades, AGF, dan AIF. Hasil penentuan *emulsification time* dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil pengukuran *emulsification time*

Media	<i>Emulsification Time</i> (rerata waktu $\pm$ SD) (detik)
Akuades	7,77 $\pm$ 0,39
AGF	4,96 $\pm$ 0,61
AIF	4,78 $\pm$ 0,60

Emulsification time dalam media akuades, AGF dan AIF dilakukan pada suhu 37°C bernilai kurang dari 2 menit, hal tersebut menunjukkan formula SNEDDS yang dibuat telah mampu membentuk nanoemulsi dalam waktu yang singkat. Pembentukan nanoemulsi dalam tiap media terjadi karena adanya surfaktan dan kosurfaktan yang mekanisme kerjanya adalah dengan menurunkan tegangan antar muka dari air dan minyak.

Pengamatan stabilitas nanoemulsi dengan metode *freeze thaw* bertujuan untuk mengetahui stabilitas dalam penyimpanan nanoemulsi. Hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel 7. Hasil pengamatan % transmitan tiap

sekali siklus berjalan memiliki nilai yang lebih besar dari 90%, hal tersebut menunjukkan bahwa nanoemulsi yang terbentuk masih ada dalam rentang ukuran nanopartikel.

Tabel 7. Hasil pengamatan stabilitas nanoemulsi

Siklus	Pengamatan visual	% Transmittan
0	Tidak menggumpal	90,77 $\pm$ 0,15
1	Tidak menggumpal	90,93 $\pm$ 0,75
2	Tidak menggumpal	92,40 $\pm$ 0,78
2	Tidak menggumpal	90,93 $\pm$ 0,75

SIMPULAN

Formulasi emulsi dengan surfaktan (tween 80), kosurfaktan (PEG 400) dan minyak pembawa (VCO) dapat menghasilkan nanoemulsi ekstrak daun pepaya. Komposisi SNEDDS terdiri atas tween 80 : PEG 400 (3:1) dan komposisi VCO : surfaktan-kosurfaktan (1:9).

SARAN

Perlu dilakukan pengujian efektivitas analgetik SNEDDS ekstrak daun pepaya.

Perlu dilakukan pengujian dengan minyak pembawa yang berbeda agar dapat dilihat mana yang terbaik.

DAFTAR PUSTAKA

Ayoola, P.B. & Adeyeye, A. 2010, Effect of Heating on The Chemical Composition and

- Physico – Chemical Properties of *Arachis hypogea* (Groundnut) Seed Flour and Oil, *Pakistan Journal of Nutrition*. 9(8): 751-754.
- Bora, A.M.A.B. 2012, *Vermisidal dan Ovisidal Ektrak Daun Pepaya (Carica papaya L.) terhadap Cacing Ascaris suum secara In Vitro*, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, Denpasar.
- Costa, J.A., Lucas, E.F., Queiros, Y.G.C., dan Mansur, C.R.E. 2012, Evaluation of nanoemulsions in the cleaning of polymeric resins. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* 415, 112-118. Doi: 10.1016/j.colsurfa.2012.10.0011.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000, *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I)*. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2004, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, cetakan pertama, Depkes RI, Jakarta.
- Indratmoko, S. 2014. Pengembangan Nanopartikel Ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb) dengan Teknik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Menggunakan Fase Minyak Ikan Cucut Botol (*Centrocygnus crepidater*) sebagai Obat Antiinflamasi, *Tesis*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Iwan, J. dan Atik, N. 2010, Perbandingan Pemberian Topikal *Aqueous Leaf Extract of Carica papaya* (ALEC) dan Madu Khaula Terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Mencit (*Mus musculus*), *MKB*.
- Krisyanella, Dachriyanus, dan Marlina, 2009, *Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak serta Isolasi Senyawa Aktif Antibakteri dari Daun Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa (W.Ait) Hassk.)* Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Padang.
- Lovelyn, C., dan Attama, A.A. 2011, Current State of Nanoemulsions in Drug Delivery, *Journal of Pharmaceutics*, 330(1-2): 155-163.
- Milind, P., dan Gurditta, 2011, Basketful Benefits of Papaya, *IRJP*, 2(7):6-12.
- Nirosha, N., dan Mangakanayaki, R. 2013. Antibacterial Activity of Leaves and Stem Extract of *Carica papaya* L. *IJAPBC*, 2(3):475.
- Octavianus, S., Fatimawali, dan Widya A. Lolo. 2014, Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*), *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(2): 87-92.
- Otsuki, Dang, Kumagai, Kondo, Iwata, dan Morimoto, 2010, Aqueous Extract of *Carica papaya* Leaves Exhibit anti-tumor Activity and Immunomodulatory Effects. *J.Ethnopharmacol.* 127(3): 760-7.

- Owoyele, B.V., Adebukola, O.M., dan Soladoye, A.O. 2008, Anti-inflammatory Activities of Ethanolic Extract of Carica papaya Leaves, *Inflammapharmacology*, 16: 168-173.
- Patel, J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M. and Sheth, N., 2011, Design and Development of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Telmisartan for Oral Drug Delivery, *Int. J. Pharm. Investig.*, 1 (2), 112-118.
- Pather, I., Woldemariam, T.Z. 2012, Novel Formulation and Uses For Curcuma Extract. *Google Patents*. United States.
- Rehena, J.F. 2010, Uji Aktivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* Linn.) sebagai Antimalaria In Vitro. *Jurnal Ilmu Dasar*, 11(1): 96-100.
- Sumarny, R., Prisoeryanto, B.P., dan Candra, S.M. 2013, Uji Penghambatan Proliferasi dari Beberapa Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Sel Tumor MCA-B₁ dan MCM-B₂ secara *In Vitro*, Dipresentasikan dalam Seminar Nasional “Pengembangan dan Pemanfaatan Bahan Alam Indonesia untuk Meningkatkan Daya Saing Industri Farmasi Nasional”, 28-29 Juni 2013, Jakarta.