

Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan *Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Buncis (*Phaseolus Vulgaris* L.) dengan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Fase Minyaknya

Aulia UI Hafizah*¹, Rizki Nugrahani¹, Ade Irma Fitria Ningsih¹,

¹Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Nahdaltul Wathan Mataram

¹Fakultas Ilmu Kesehatan, Nahdaltul Wathan Mataram

Email: auliaadim4@gmail.com

²Fakultas Ilmu Kesehatan, Nahdaltul Wathan Mataram

Email: rizkinugrahani083@gmail.com

³Fakultas Ilmu Kesehatan, Nahdaltul Wathan Mataram

ABSTRACT

Common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) is one alternative that can be chosen as source of natural antioxidant because it contains flavonoid compounds that have the ability as an antioxidant. However, due to solubility problem, then the extract would be developed in SNEDDS (*Self-nanoemulsifying Drug Delivery System*) preparations. The research was done to know the results of antioxidant formulation and activation test of common bean SNEDDS using Virgin Coconut Oil as its oil phase. SNEDDS formulation was done by determine the composition of surfactant, co-surfactant, and oil. Then *Extract loading* test, clarity and stability test, *emulsification time* were done, while the characterization of nanoemulsion droplets was obtained by the measurement of nanoemulsion droplets. Then antioxidant activation test of common bean extract SNEDDS was done using DPPH method. In this research obtained optimal formula with VCO 1: 5(Tween 80: propylene glycol 1:3) composition that produces clear view with 96.33 ± 0.26 transmittan, 20mg/ml *extract loading*, emulsification time on aquadest, AGF, and AIF are 5.6 ± 5.28 seconds, 6.6 ± 1.61 seconds, 10.3 ± 2.65 seconds in sequence, nanoemulsion size on aquadest is 228.7 nm with 0.676 PI. Whereas the $686.5 \mu\text{g/mL}$ common bean SNEDDS antioxidant power is categorized as weak compared to $7.9 \mu\text{g/mL}$ positive control (BHT) that categorized as strong. So it can be concluded that common bean SNEDDS has antioxidant effect but still categorized as weak.

Keywords: Nano Herbal, SNEDDS, Common Bean, Antioxidant

1. PENDAHULUAN

Buah buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) merupakan salah satu alternatif yang dapat dipilih sebagai sumber antioksidan alami. Berdasarkan penelitian sebelumnya dari Nugrahani (2015) Hasil *screening* fitokimia yang sudah dilakukan pada ekstrak buah buncis yang akan disiapkan sebagai sediaan fitofarmaka menunjukkan bahwa dalam ekstrak kasar terdapat senyawa flavonoid yang memiliki kemampuan sebagai antioksidan meskipun aktivitas antioksidannya lemah ($1268,18 \mu\text{g/mL}$). Namun, kelarutan flavonoid yang rendah bisa berakibat pada rendahnya bioavailabilitas

ekstrak buncis dalam tubuh (Morikawa dkk, 2003; Chen dkk, 2001). Untuk mengatasi masalah ini maka ekstrak buncis akan dibuat dalam bentuk sediaan *Self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) karena dengan ukurannya yang kecil (1-1000 nm) diharapkan nanoemulsi yang terbentuk ketika berada didalam cairan gastrointestinal memiliki luas permukaan yang lebih luas dibandingkan partikel yang lebih besar sehingga akan diikuti dengan meningkatnya kelarutan dan akan berefek pada meningkatnya bioavailabilitas dari flavonoid (Hosokawa, 2007. Selain itu, Kelarutan biasanya menjadi masalah yang paling

banyak ditemukan dalam formulasi sediaan oral, 4-10% kandidat obat baru memiliki bioavailabilitas yang rendah sebagai akibat dari rendahnya kelarutan ekstrak (Taha dkk., 2009), hal ini menyebabkan besarnya dosis yang diberikan kepada pasien sehingga akan mengurangi kepatuhan dan kenyamanan pasien.

2. METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: ekstrak etanol buah buncis (*Phaseolus vulgaris* L) yang diperoleh dari petani lokal Sembalun Lombok timur. Proses pelaksanaan Penelitian dilakukan dengan tahapan dimulai dari hasil dari penentuan jumlah kelarutan ekstrak dalam berbagai minyak, surfaktan dan kosurfaktan merupakan dasar dari uji penentuan rasio surfaktan-kosurfaktan, dan penentuan minyak dengan surfaktan-kosurfaktan. Rasio penentuan surfaktan-kosurfaktan serta minyak surfaktan-kosurfaktan hingga uji formula SNEDDS sesuai dengan penelitian Patel dkk. (2010) dan dilanjutkan dengan uji antioksidan dengan metode DPPH. Penentuan Formula SNEDDS dimana dilakukan uji kejernihan dan transmittan di dapatkan bahwa Sejumlah 100,0 µL calon formula *preconcentrate* ditambah akuades hingga volume akhir 5,0 mL, Campuran dihomogenisasikan dengan bantuan vortex selama 30 detik. Emulsi yang telah diperoleh diukur serapannya pada panjang gelombang 650 nm dengan blanko akuades untuk mengetahui tingkat kejernihannya. Pada uji *extract loading* dan *emulsification time* optimasi dilakukan terhadap seri bobot 50,0 mg; 75,0 mg; 100,0 mg; 150,0mg; 200,0 mg dan 250,0 mg. Ekstrak etanol buah buncis ditambahkan ke dalam 5 mL formula optimal SNEDDS. Cara pembuatan ini mengacu pada metode *solid dispersion technique* (Shah dkk., 2010). Penghitungan *emulsification time* dilakukan terhadap SNEDDS kombinasi ekstrak temulawak dan sambung nyawa dalam tiga media yaitu akuades, *artificial intestinal fluid*, dan *artificial gastric fluid* tanpa pepsin. Media 500 mL dikondisikan di atas *magnetic stirrer* dengan kecepatan 120

rpm. Sebanyak 1 mL SNEDDS berisi Ekstrak etanol buah buncis diteteskan ke dalam media secara cepat. Kemudian dilakukan pengamatan ukuran droplet nanoemulsi untuk mengetahui ukuran dan distribusi nanodroplet dilakukan pengukuran menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA). Sebanyak dua tetes sampel nanoemulsi ditambahkan lima mL akuades dicampur dengan cara membolak-balik. Setelah itu diambil tiga mL dan dimasukkan ke dalam kuvet untuk dianalisis. Pengamatan stabilitas nanoemulsi ekstrak di mana SNEDDS yang berisi ekstrak etanol buah buncis sebanyak 100 µl ditambah akuades, *artificial gastric fluid*, dan *artificial intestinal fluid* hingga volume 5 mL. Media dipanaskan dan dijaga tetap berada pada suhu 37°C. Hasil pencampuran diamati setiap jam selama 4 menit untuk mengetahui stabilitasnya. Langkah selanjutnya dilakukan pengujian daya antioksidan dengan Perendaman Warna DPPH. Langkah pertama adalah Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Larutan DPPH

Larutkan 0,5 mM DPPH dalam metanol diukur panjang gelombangnya mulai dari panjang gelombang 450 nm – 600 nm. Dari penelitian sebelumnya diperoleh panjang gelombang maksimum larutan DPPH adalah 517 nm. Langkah kedua adalah penentuan aktivitas antioksidan. SNEDDS ekstrak *P Vulgaris L* dibuat dalam berbagai konsentrasi yaitu masing-masing 200, 400, 800, 1600, 3200 dan 6400 ppm sebanyak masing-masing 10 mL Masing-masing larutan ditambahkan 1 ml larutan DPPH 0,5 mM dan direndam selama 30 menit dalam ruang gelap agar reaksi lebih sempurna (Wardatun, 2011). selanjutnya diukur pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya. Sebagai larutan blanko digunakan metanol yang ditambahkan larutan DPPH 0,5 mM. Adapun sebagai pembandingnya (kontrol positif) digunakan BHT dengan konsentrasi 1, 2, 3, 4, 5 dan 6 ppm yang ditambahkan 1 ml larutan DPPH 0,5 mM.

Adapun untuk menghitung persen penghambatan DPPH digunakan persamaan sebagai berikut :

$$\% \text{ Penghambatan} = \frac{A \text{ Blangko} - A \text{ Sampel}}{A \text{ Blangko}} \times 100\% \dots \dots \dots (\text{Persamaan 1})$$

Dimana :

A blangko= serapan radikal DPPH 0,5 mM

A sampel = serapan radikal DPPH 0,5 mM setelah diberi perlakuan sampel

Kemudian dibuat kurva antara konsentrasi sampel (sumbu x) dengan persen penghambatan (sumbu y) yang digunakan untuk menghitung nilai IC₅₀ yaitu konsentrasi larutan sampel yang dibutuhkan untuk menghambat 50% radikal bebas (Zuhra dkk, 2008). Semakin kecil nilai IC₅₀, maka aktivitas antioksidan semakin kuat.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penentuan komposisi surfaktan dan kosurfaktan menunjukkan bahwa komposisi tween 80 hanya mampu membentuk campuran yang homogen apabila rasio komposisinya lebih besar dibandingkan kosurfaktan. Tween 80 dengan propilen glikol mampu membentuk campuran yang homogen pada rasio komposisi 3:1, dan 3:2.

Hasil penentuan komposisi minyak dengan surfaktan dan kosurfaktan menunjukkan bahwa dalam penelitian ini perbandingan komposisi antara kombinasi surfaktan dan kosurfaktan dengan minyak yang paling kecil yang akan diambil sebagai kandidat formula optimum. VCO sebagai fase minyak dipilih berdasarkan uji kestabilan dengan sistem surfaktan-kosurfaktan yang sebelumnya telah dilakukan, hal ini dikuatkan juga oleh Hafizah (2014) yang menyatakan bahwa VCO mampu melarutkan kombinasi ekstrak temulawak dan sambung nyawa paling banyak dibandingkan minyak nabati lain. Identifikasi minyak yang sesuai dapat memaksimalkan kelarutan senyawa untuk mendapatkan *extract loading* yang optimal. Menurut Shafiq-un-Nabi dkk. (2007) kelarutan obat dalam minyak pada nanoemulsi merupakan komponen yang paling penting, karena terkait dengan kemampuan nanoemulsi untuk menjaga obat dalam bentuk terlarut yang sangat

dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam fase minyak. Jumlah minyak yang digunakan pada optimasi ini adalah satu bagian dari komposisi total surfaktan-kosurfaktan-minyak. Jika komposisi minyak ditingkatkan, maka keseimbangan interaksi tidak tercapai sehingga terbentuk fase yang tidak homogen (memisah).

Penentuan Formula SNEDDS

a. Kejernihan dan Transmittan

Dalam penelitian ini formula akan diuji kejernihan dan transmittannya. Kejernihan dari formula emulsi akan dibandingkan dengan kejernihan akuades. Berdasarkan hasil pengamatan dua formula menunjukkan tampilan yang jernih pada formula SNEDDS yang menggunakan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan propilen glikol dengan rasio perbandingan 1:3. Surfaktan-kosurfaktan yang menggunakan propilen glikol dengan rasio perbandingan 3:2 menunjukkan tampilan yang keruh, sehingga untuk pemilihan formula optimum akan diambil dari formula yang menunjukkan tampilan yang jernih



Gambar 1. Hasil Uji Kejernihan dari Calon Formula SNEDDS 1 VCO : 5 (Tween 80: Propilen Glikol)

Tabel 1. Hasil Pengukuran % Transmittan Formula SNEDDS

N O	Formula SNEDDS	Rerata Transmittan (%) Rata-rata±SD
1	VCO 1: (T80:PG 3:1) 5	96,33±0,26
2	VCO 1: (T80:PG 3:2) 5	88,20±0,76

Berdasarkan hasil pengukuran transmitansi kedua formula di atas formula pertama memiliki nilai transmitansi lebih dari 90 %. Menurut Costa dkk. (2012) nanoemulsi yang baik memiliki penampakan visual yang jernih dengan transmitansi lebih dari 90%. Sehingga formula pertama akan bisa dikatakan dapat membentuk nanoemulsi ketika teremulsifikasikan dalam medium air.

b. Penentuan *Extract Loading* dan *Emulsification Time*

Penentuan jumlah ekstrak yang dapat termuat dalam sistem SNEEDS dilakukan terhadap seri bobot kombinasi ekstrak buncis. Hasil skrining dengan pengamatan visual menunjukkan konsentrasi maksimal kombinasi ekstrak buncis menunjukkan konsentrasi maksimal pada 20 mg/ mL untuk formula VCO:(T80:PG 1:3) 1:5. Uji *drug loading* pada 25 mg/mL dan kelipatannya pada formula VCO:(T80:PEG1:3) 1:5 menunjukkan sistem yang sudah tidak mampu melarutkan ekstrak, ini ditandai dengan adanya endapan pada tiga hari pengamatan. Penentuan *emulsification time* dilakukan untuk memperoleh gambaran kemudahan SNEDDS membentuk emulsi saat berada dalam tubuh. Pengerjaan waktu emulsifikasi hanya memerlukan sedikit energi sebagaimana emulsifikasi tersebut akan terjadi karena gerak peristaltik di saluran pencernaan. Pengukuran *emulsification time* pada formula VCO:(T80:PG1:3) 1:5 mampu membentuk nanoemulsi pada media akuades selama $5,6 \pm 0,35$ detik sementara dalam media *artificial intestinal fluid* memerlukan $6,6 \pm 0,47$ detik dan $10,3 \pm 0,63$ detik dalam *artificial gastric fluid*. Penentuan *emulsification time* dilakukan untuk memperoleh gambaran kemudahan SNEDDS membentuk emulsi saat berada dalam tubuh (kurang dari 1 menit). Pengerjaan waktu emulsifikasi hanya memerlukan sedikit energi sebagaimana emulsifikasi tersebut akan terjadi karena gerak peristaltik di saluran pencernaan. *Emulsification time* yang singkat dimediasi oleh kerja surfaktan dan ko-surfaktan yang

mampu dengan segera membentuk lapisan antarmuka minyak dan air. Ko-surfaktan lebih berperan dalam *emulsification time* bukan pada pengecilan ukuran tetesan. Ko-surfaktan akan terselip dan membentuk ruang kosong di antara surfaktan sehingga strukturnya lebih membengkak tetapi memiliki fluiditas yang tinggi dan mampu membentuk nanoemulsi lebih cepat. Kemampuan meningkatkan emulsifikasi pada kosurfaktan ditentukan pada panjang rantai alkil hidrofobiknya. Semakin panjang rantainya maka kemampuan emulsifikasinya semakin baik (Parmar dkk., 2011)

Uji Ukuran tetesan Nanoemulsi. Karakterisasi ukuran tetesan dilakukan untuk mengetahui ukuran tetesan nanoemulsi. Syarat ukuran tetesan nanoemulsi sediaan SNEDDS mengacu pada penelitian Shakeel dkk, 2008 yaitu antara 50 – 500 nm (Shakeel, dkk., 2008). Ukuran partikel ditampilkan pada tabel II

Tabel II. Hasil Pengukuran Partikel dari Nanoemulsi

Formula	Ukuran Partikel (nm)	<i>Polydispersity index</i> (PI) tetesan
VCO (1) : (T80:PG 1:3) (5)	228,7	0,676

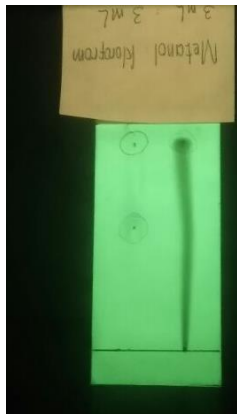
Berdasarkan hasil yang tersaji pada tabel 2 menunjukkan bahwa ukuran tetesan nanoemulsi telah berada dalam rentang 50 - 500 nm. Perolehan ukuran tetesan nanoemulsi telah mencapai hasil yang diharapkan. Hal ini sesuai dengan hasil transmitansi sebelumnya yang memberikan gambaran awal perolehan ukuran tetesan nanoemulsi.

Untuk nilai *Polydispersity Index* (PI) tetesan nanoemulsi diketahui kurang dari 1 yaitu 0,676. Nilai *polydispersity index* (PI) kurang dari satu (0,676) berfungsi sebagai indikator distribusi ukuran yang homogen. Hal ini menunjukkan bahwa metode

pembuatan SNEDDS yang digunakan untuk preparasi nanoemulsi memiliki reliabilitas yang baik (Hafizah.,2014).

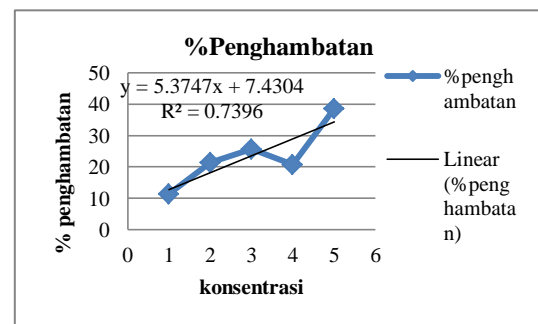
Uji Aktivitas Antioksidan

Pengujian aktivitas antioksidan SNEDDS ekstrak buncis dilakukan dengan metode DPPH. Pemilihan metode DPPH untuk uji aktivitas antioksidan menurut Nugrahani, (2015) sangat mudah di aplikasikan, efisien terhadap waktu dan jumlah reagen yang digunakan. DPPH merupakan radikal bebas stabil dengan rumus molekul $C_{18}H_{12}N_5O_6$ (Mr = 394,33). Sebelum dilakukan uji aktivitas antioksidan terlebih dahulu dilakukan uji KLT terhadap sampel ekstrak buncis dalam bentuk SNEDDS. Terbukti pada uji KLT ekstrak buncis dalam bentuk SNEDDS positif mengandung senyawa flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa metabolite yang memiliki kemampuan sebagai antioksidan karena merupakan senyawa pereduksi yang baik. Flavonoid dapat menghambat berbagai reaksi oksidasi, baik enzimatis maupun non enzimatis (Insanu, dkk., 2017). Penelitian serupa juga menyebutkan bahwa flavonoid dengan rangka struktur flavon dan flavanon memiliki aktivitas antioksidan yang kuat karena adanya gugus hidroksil pada cincin B dan substitusi pada karbon C3 pada cincin C (Insanu, dkk., 2017)

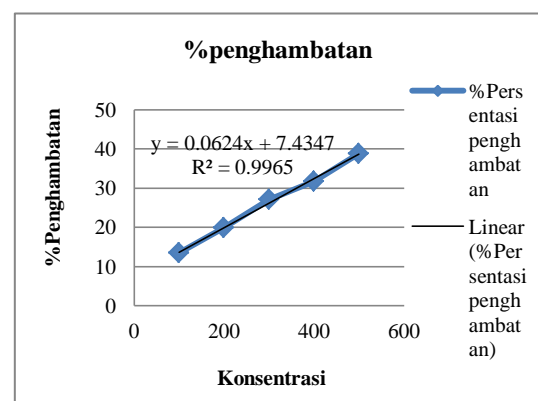


Gambar 2. Hasil Uji KLT dari SNEDDS Buncis dengan kuersetin sebagai standar

Hasil pengujian dengan metode DPPH pada sampel ekstrak buncis dalam bentuk SNEDDS dan BHT sebagai pembanding menunjukkan semakin tinggi nilai konsentrasi semakin menurun nilai absorbansi yang diperoleh ini mempunyai arti bahwa telah terjadi penangkapan radikal bebas pada DPPH oleh sampel SNEDDS ekstrak buncis dan BHT. Adanya penangkapan radikal bebas tersebut mengakibatkan ikatan rangkap diazo pada DPPH berkurang sehingga terjadi penurunan absorbansi. Penurunan nilai absorbansi ini sejalan dengan peningkatan nilai persentase penghambatan oleh sampel SNEDDS ekstrak buncis (Grafik 1) dan BHT sebagai pembanding (Grafik 2)



Gambar 3. Grafik persamaan Linier Uji Aktivitas Antioksidan BHT



Gambar 4. Grafik persamaan Linier Uji Aktivitas Antioksidan SNEDDS Buncis

Kekuatan aktivitas antioksidan sampel dan BHT sebagai pembanding ditunjukkan oleh nilai IC_{50} yang dihitung dari persamaan

regresi linier yang diperoleh dari kurva hubungan antara persen penghambatan dan konsentrasi substrat. Dari grafik persamaan linier di atas diperoleh IC_{50} baku BHT adalah 7,927 $\mu\text{g/mL}$ sehingga, daya antioksidan yang diperoleh dari kontrol positif BHT masuk dalam kategori kuat dan nilai IC_{50} untuk sampel ekstrak buncis dalam bentuk SNEDDS adalah 686,5 $\mu\text{g/mL}$ termasuk kategori lemah. Sedangkan, menurut Nugrahani, (2015) Nilai IC_{50} untuk masing-masing sampel ekstrak buncis yang diolah dalam bentuk kapsul yaitu 1268,18 $\mu\text{g/mL}$. menurut Kurnia 2013 Aktivitas antioksidan dari ekstrak kental buah buncis, hasil partisi metanol maupun residu hasil partisi metanol dalam perhitungan IC_{50} menunjukkan hasil berturut-turut 140,81 $\mu\text{g/mL}$, 98,19 $\mu\text{g/mL}$, 94,31 $\mu\text{g/mL}$. Hasil akhir penelitian menunjukkan bahwa serbuk ekstrak buah buncis yang telah diformulasikan dalam bentuk SNEDDS menunjukkan peningkatan daya antioksidan dari bentuk ekstrak konvensional meskipun masih masuk dalam kategori lemah dan tidak lebih baik dari BHT. Hal ini disebabkan bahwa ekstrak yang diformulasikan dalam bentuk SNEDDS akan meningkat kelarutannya dalam gastrointestinal sehingga akan berefek pada bioavailabilitas yang meningkat sehingga efek juga akan meningkat. Namun, lemahnya efek daya antioksidan sampel jika dibandingkan dengan kontrol BHT disebabkan kecilnya *ekstrak loading* yang diperoleh dari formula optimal, sehingga ini akan berdampak pada kecilnya senyawa ekstrak yang bisa diabsorpsi oleh tubuh.

4. KESIMPULAN

Formula SNEDDS ekstrak buncis dapat dibuat menggunakan VCO sebagai fase minyaknya dengan formula SNEDDS yang optimal terdiri dari tween 80: propilen glikol (3:1) dan *Virgin coconut oil* (VCO) dengan rasio komposisi (surfaktan: ko-surfaktan): minyak 5:1 yang dapat memuat hingga 100 mg ekstrak setiap 5 mL dengan *emulsification time* sekitar 119,33 detik.

5. SARAN

Perlu dilakukan penelitian mendalam untuk mencari fase minyak dan kosurfaktan yang mampu memuat ekstrak dalam jumlah besar sehingga akan memudahkan dalam formula dan meningkatkan daya antioksidannya

6. UCAPAN TERIMAKASIH

Kepada:

Direktorat Riset dan Pengabdian masyarakat, Direktorat jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan, Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi atas Hibah Penelitian Dosen Pemula.

7. REFERENSI

- Chen, Y.C., Shen, S.C., Lee, W.R., Hou, W.C., Yang, L.L., and Lee, T.J., 2001, *J. Cell. Biochem.*, 82, 537-548.
- Costa, J.A., Lucas, E.F., Queirós, Y.G.C., 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.2012.10.011
- Hafizah., A, U., .2014. Formulasi dan Uji Aktivitas Anti-Hiperkolesterol *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Kombinasi Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*. Roxb) dan Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr) dengan Virgin Coconut Oil Sebagai Fase Minyaknya, *Tesis*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Hosokawa, M., Nogi, K., Naito, M., dan Yokoyama, T., 2007. *Nanoparticle Technology Handbook*, 1st ed. Elsevier, Oxford
- Kurnia, N. 2013. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air Buah Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.). *Tesis*. Universitas Mataram.
- Molyneux, P. 2003. *The Use of the Stable Free Radical Diphenylpicryl-*

- hydrazil (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity. U. K. (Online, www.google.co.id/?gws_rd=cr&ei=DWQPVYmTFpfluQSu7YGADA#q=dpph+%2Bmolyneux).
- Morikawa, K., Nonaka, M., Narahara, M., Torii, I., Kawaguchi, K., Yoshikawa, T., Kumazawa, Y., and Morikawa, S., 2003, *Life Sci.*, 26, 6, 709-21.
- Nugrahani, R. 2015. Analisis Potensi Serbuk ekstrak Buncis (*Phaseolus vulgaris L.*) Sebagai Antioksidan, *Tesis*. Universitas Mataram, Mataram.
- Parmar, N., Singla, N., Amin, S., Kohli, K., 2011. Study of cosurfactant effect on nanoemulsifying area and development of lercanidipine loaded (SNEDDS) self nanoemulsifying drug delivery system. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 86, 327–338. doi:10.1016/j.colsurfb.2011.04.016
- Patel, M.J., Patel, N., Patel, M., 2010. A Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Int J Pharm Sci* 4, 29–33.
- Shah, P., Bhalodia, D., dan Shelat, P., 2010. Nanoemulsion: A pharmaceutical review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 1: 24–32
- Shafiq-un-Nabi, S., Shakeel, F., Talegaonkar, S., Ali, J., Baboota, S., Ahuja, A., Khar, R.K., Ali, M., 2007. Formulation development and optimization using nanoemulsion technique: a technical note. *AAPS Pharmscitech* 8, E12–E17.
- Shakeel F., Baboota S., Ahuja A., Ali J., Faisal M.S., dan Shafiq S., 2008, Stability Evaluation of Celecoxib Nanoemulsion Containing Tween 80, *Thai Journal Pharm. Sci.*, 32: 4-9.
- Taha, E., Al-Suwayeh, S.A., El-Badry, M., 2009. Bioavailability Study of Indomethacin Self-nanemulsifying Oral Formulation in Rats. *Aust. J. Basic Appl. Sci.* 3.
- Wardatun, S. 2011. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Akar, Kulit Batang dan Daun Tanaman Sambiloto (*Andrighaphis paniculata Ness.*) Dengan Metode Linoleat-Tiosianat. *Jurnal Fitofarmaka* Vol. 1 No.2.
- Zuhra, C.F., Tarigan, J.Br., Sihotang, H. 2008. Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid dari Daun Katuk (*Sauropus androgynus (L) Merr.*) *Jurnal Biologi Sumatera*, 3(1)