



## PENGEMBANGAN NANOPARTIKEL EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura.L*) DENGAN TEKNIK *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) UNTUK APLIKASI ANTIBAKTERI

## DEVELOPMENT OF NANOPARTICLES *Muntingia calabura.L* EXTRACT USING SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) TECHNIQUE FOR ANTIBACTERIAL APPLICATION

Septiana Indratmoko<sup>1</sup>, Asep Nurrahman Yulianto<sup>2</sup>, Axl Aprizal Herawan<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Al-Irsyad Al-Islamiyyah Cilacap

Jl. Cerme No.24 Sidanegara, Cilacap, Indonesia

Email: [Indratmoko86@gmail.com](mailto:Indratmoko86@gmail.com)

### INFO ARTIKEL

### ABSTRAK/ABSTRACT

**Kata Kunci :**  
ekstrak daun  
kesen, SNEDDS  
Antibakteri

Kandungan flavonoid dan tanin pada daun kersen dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh formulasi nanoemulsi daun kersen (*Muntingia calabura.L*) terhadap karakteristik nanoemulsi menggunakan teknik *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dan pengaruhnya sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus*. Ekstrak etanol daun kersen diformulasi dengan surfaktan, kosurfaktan dan minyak terpilih. Kemudian nanoemulsi ekstrak daun kersen diuji ukuran partikel, potensial zeta, *drug loading* dan stabilitas nanoemulsi. Nanoemulsi ekstrak etanol daun kersen dapat dihasilkan dengan formula Tween 80, PEG 400 dan VCO perbandingan 6:1:1. Ukuran partikel nanoemulsi 12,4 nm, potensial zeta 30,8 mV, *drug loading* yaitu 125 mg/ml dan stabil. Nanoemulsi ekstrak daun kersen dapat memberikan aktivitas antibakteri lebih baik daripada ekstrak daun kersen.

*Keyword :*  
extract of  
muntingia  
leaves, SNEDDS,  
Antibacterial

Muntingia leaves are plants that have benefits as inhibits the growth of *Staphylococcus aureus* bacteria. This study aims to determine the effect of muntingia leaf nanoemulsion formulation (*Muntingia calabura*.L) on the characteristics of nanoemulsion using the Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) technique and its effect as an antibacterial to *Staphylococcus aureus*. Ethanol extract of muntingia leaves was formulated with selected surfactants, cosurfactants and oils. Then the kersen nanoemulsion was tested for particle size, zeta potential, drug loading and stability of muntingia leaf nanoemulsion. Nanoemulsion of muntingia leaf ethanol extract can be produced with Tween 80 formula, PEG 400 and VCO ratio of 6: 1: 1. The nanoemulsion particle size is 12.4 nm, zeta potential is 30.8 mV, maximum drug loading is 125 mg / ml and is stable. Nanoemulsion provides antibacterial activity.

## A. PENDAHULUAN

Di Indonesia, tumbuhan kersen (*Muntingia calabura L.*) banyak tumbuh di pinggir jalan, di halaman rumah, di pinggir selokan dan tempat-tempat yang tidak kondusif untuk tumbuh. Secara ilmiah, beberapa jenis flavonoid dan flavon telah diisolasi dan diidentifikasi dari *Muntingia calabura L.* Tanaman ini mengandung banyak flavonoid yaitu flavon, flavanon, dan flavan (Zakaria, *et al.*, 2006). Ekstrak daun *Muntingia calabura L.* memiliki aktivitas antiinflamasi, antipiretik, antibakteri (diantaranya *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus cereus*) dan aktivitas antistaphylococcal (*Staphylococcus aureus*) (Zakaria, *et al.*, 2006).

Hasil uji fitokimia terhadap ekstrak etanoldaun kersen diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid, tanin, saponin dan steroid (Amirrudin, 2007). Berdasarkan pendekatan yang mengasumsikan bahwa daun kersen mengandung senyawa antimikroba dan senyawa flavonoid, serta hasil uji fitokimia terhadap ekstrak kental etanol daun kersen menunjukkan salah satunya mengandung senyawa flavonoid dan uji daya mikroba terhadap bakteri *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, dan *B. subtilis*.

Berdasarkan penelitian ekstrak daun kersen memiliki kelarutan yang rendah dan bioavailabilitas oral yang kurang maksimal. Simplisia maupun ekstrak daun kersen lebih dominan larut dalam etanol dibandingkan dengan air (Mintowati, *et al.*, 2013). SNEDDS adalah metode penghantaran obat dengan pembuatan campuran isotropik minyak, surfaktan, kosurfaktan dan obat yang mampu membentuk nanoemulsi minyak dalam air secara spontan di dalam saluran cerna dan menghasilkan ukuran tetesan yang berukuran nanometer (Patel, *et al.*, 2011 & Makardia, *et al.*, 2013). Dalam formula SNEDDS komposisi minyak menentukan ukuran nanoemulsi yang terbentuk, pemilihan jenis minyak didasarkan dari kemampuannya untuk melarutkan obat (Wardhani, 2016).

Surfaktan berperan dalam menurunkan tegangan permukaan. Pemilihan Surfaktan dalam SNEDDS pada umumnya didasarkan pada keamanan penggunaan dan nilai hidrofilik (HLB). Nilai HLB yang tinggi akan mempermudah turunnya tegangan antarmuka minyak dengan air saat formula SNEDDS bertemu dengan cairan lambung. Surfaktan yang digunakan yaitu tween 80 dipilih sebagai bahan awal pada skrining surfaktan karena memiliki nilai HLB yang tinggi yaitu 15 untuk tween 80.

Kosurfaktan menentukan waktu emulsifikasi dan ukuran nanoemulsi. Kosurfaktan akan menempatkan posisinya diantara surfaktan. Kosurfaktan berupa senyawa amfifilik seperti Propilen glikol, polietilen glikol, dan glikol ester yang memiliki afinitas terhadap fase air dan minyak (Makadia, *et al.*, 2013). PEG 400 dipilih sebagai bahan awal pada skrining kosurfaktan karena dapat membantu solubilisasi surfaktan hidrofilik maupun

## A. METODE PENELITIAN

### Alat

Alat yang digunakan yaitu sarung tangan (*Sensi Gloves*), masker (*Sensi Mask*), kain flanel, stopwatch (*Diamond*), micropipet (Socorex), cawan porselin, neraca analisis digital *Ohaus (Pioneer™)*, gelas beaker (*Pyrex*), alat-alat gelas (*Pyrex*), *Particle size and Zeta potensial Analyzer*, sentrifugator, pH meter (*Delta*), labu erlenmeyer (Iwaki), Vortex mixer (VM-300), Sonicator, Cawan Petri, Autoklaf, Waterbatch, Magnetic Stirer (*Cimarec*), Spektrofotometri UV-Vis (*Genesys 10S uv-vis*), dan *Design Expert 8.0.7.1*.

### Bahan

Bahan pembuatan SNEDDS meliputi ekstrak daun kersen, etanol 96% (Brataco), akuades (Brataco), minyak ikan, minyak jagung, minyak kedelai, minyak zaitun, minyak kelapa, tween 80 (Brataco), PEG 400 (Brataco), akuades (Brataco), larutan dapar pH 7, nutrisi agar, bakteri *staphylococcus aureus*.

## B. PROSEDUR PENELITIAN

### 1. Pembuatan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L*)

Daun kersen yang telah dipilih dicuci dan dikeringkan sampai kering dan lalu di buat serbuk. Pembuatan ekstrak daun kersen yaitu simplisia yang telah siap diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan penyari etanol 96% dengan cara perendaman selama 3 hari. Selanjutnya disaring dengan kain untuk memisahkan maserat dengan simplisia. Kemudian dilakukan penguapan etanol

obat dalam basis minyak (Amrutkar, *et al.*, 2014). Penelitian ini melakukan pengembangan nanopartikel ekstrak etanol daun kersen dengan komponen minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan metode *simplex lattice design* (SLD). Oleh karena itu, pada penelitian ini ekstrak daun kersen akan diformulasikan dalam bentuk *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dengan tujuan untuk meningkatkan efektifitas.

96% dengan *rotary evaporator* dengan suhu 50°C.

### 2. Identifikasi Senyawa

Ekstrak ditimbang 250 mg kemudian di tambahkan 5-6 tetes HCl pekat dan logam Mg, membentuk warna merah tua yang menunjukkan adanya flavonoid dan pembentukan warna orange menandakan adanya flavon (Wulandari, 2017).

Ekstrak ditimbang 250 mg, ditambahkan dengan 2 mL air sampai semua bagian ekstrak terendam dan kemudian dikocok dengan tangan. Terdapat busa setelah pengocokan, busa ditunggu selama 10 menit jika busa tetap konstan maka ekstrak positif mengandung senyawa saponin (Tiwari, *et al.*, 2011)

Ekstrak sebanyak 250 mg ditambahkan 3 mL air hangat. Ekstrak diujikan dengan 1-2 tetes FeCl 1% terbentuk warna hijau kehitaman menunjukkan adanya senyawa golongan tanin (Lestari, *et al.*, 2016).

### 3. Uji solubilitas ekstrak daun kersen dalam pembawa

Ekstrak Daun Kersen dimasukan ke dalam tabung reaksi masing-masing berisi 10 mL pembawa (minyak ikan cucut botol, minyak jagung, minyak kelapa, minyak zaitun, minyak kedelai PEG 400 dan Tween 80) secara terpisah. Kemudian perbandingan surfaktan, kosurfaktan dan minyak menggunakan *simplex lattice design*, campuran ini dikondisikan dalam *waterbatch* pada suhu 45°C selama 10 menit. Proses pelarutan ekstrak dalam pembawa dimaksimalkan dengan alat

sonikator selama 15 menit dan dibiarkan selama 24 jam dalam suhu ruang untuk dilihat homogenitasnya. Setelah 24 jam ekstrak yg tidak terlarut dipisahkan dari ekstrak yang terlarut Pembuatan formula SNEDDS ekstrak daun kersen dilakukan dengan menggunakan metode SLD. Formula

melalui sentrifugasi 3000 rpm selama 20 menit.

#### 4. Optimasi Formulasi

SNEDDS ekstrak daun kersen dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Komposisi Bahan untuk Menentukan Formulasi Optimum

Formulasi	Tween 80	PEG 400	VCO
1	1	1	6
2	1	3,5	3,5
3	1	6	1
4	3,5	3,5	1
5	1	1	6
6	4,333	1,833	1,833
7	3,5	3,5	1
8	1,833	4,333	1,833
9	2,667	2,667	2,667
10	1	6	1
11	1,833	1,833	4,333
12	6	1	1
13	6	1	1
14	3,5	1	3,5

##### a. Uji Stabilitas

SNEDDS berisi ekstrak daun kersen sebanyak 100 µL ditambahkan akuades, hingga volume 5 mL. Media dihangatkan dan dijaga tetap berada pada suhu 37°C sebagaimana suhu fisiologis tubuh.

Campuran dihomogenisasi dengan *vortex* selama 30 detik. Masing-masing formula dilakukan uji stabilitas dan turbiditas untuk menentukan formula yang terbaik. Formula yang jernih dan stabil merupakan tanda terbentuknya sistem nanopartikel. Hasil pencampuran diamati setiap jam selama 4 jam untuk mengetahui stabilitasnya (Indratmoko, *et al.*, 2014).

##### b. Uji Turbiditas

Sejumlah 100,0 µL calon formula ditambah akuades

hingga volume akhir 5,0 mL. Campuran dihomogenisasikan dengan bantuan *vortex* selama 30 detik. Hasil pencampuran yang homogen dan memberikan tampilan visual jernih menjadi tanda awal keberhasilan pembuatan SNEDDS. Emulsi yang telah diperoleh diukur serapannya pada panjang gelombang 650 nm dengan blanko akuades untuk mengetahui tingkat kejernihannya (Patel, *et al.*, 2011). Semakin jernih atau absorbansi semakin mendekati absorbansi akuades maka diperkirakan tetesan emulsi telah mencapai ukuran nanometer (Patel, *et al.*, 2011).

#### 5. Pengamatan *Emulsification Time*

Penghitungan *emulsification time* dilakukan terhadap

nanoemulsi ekstrak daun kersen dalam media akuades. Media sebanyak 500 mL dikondisikan pada suhu 37°C pada alat disolution tester tipe aparatus 2 dengan kecepatan 100 rpm. SNEDDS 1 mL berisi ekstrak daun kersen diteteskan ke dalam media secara cepat. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan sejak awal penetesan hingga terbentuk nanoemulsi. Nanoemulsi yang terbentuk, ditandai dengan terlarutnya SNEDDS ekstrak daun kersen secara sempurna dalam media (Patel, *et al.*, 2011).

#### 6. Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Kersen

Untuk mengetahui karakterisasi dari nanoemulsi ekstrak daun kersen terdapat dua parameter yaitu ukuran tetesan dan distribusi ukuran tetesannya dengan alat *Particle Size Analyzer* dan pengukuran potensial zeta. Nanoemulsi ekstrak daun kersen disiapkan dari 100 µL SNEDDS berisi ekstrak daun kersen ditambah dengan akuades hingga volume emulsi sebanyak 5 mL kemudian dihomogenkan dengan *vortex* selama 30 detik.

#### 7. Uji pH

Pengukuran pH sediaan dilakukan menggunakan pH meter. Sebelum digunakan, terlebih dahulu elektroda dilakukan kalibrasi menggunakan larutan standar dapar pH 7. Apabila nilai pH sudah sesuai dengan nilai pH standar dapar dan stabil. Setelah itu elektroda dicelupkan ke dalam sediaan nilai pH akan tertera pada layar.

Pengujian pH dilakukan di suhu ruangan.

#### 8. Uji Aktivitas Antibakteri

Nutrien agar (NA) sebanyak 20 ml dituang ke dalam cawan petri steril, kemudian ke dalam cawan petri steril juga dimasukkan 20µl suspensi bakteri. Cawan petri digoyang perlahan agar suspensi bakteri tersebar merata dan didiamkan supaya mengeras. Setelah mengeras, pada agar tersebut dibuat 3 lubang, dan masing masing lubang diisi dengan 50 µl nanoemulsi ekstrak daun kersen, clindamicin dan aquades sebagai kontrol, kemudian dinkubasi pada suhu 37°C. *Staphylococcus aureus* diinkubasi selama 24 jam secara aerob. Konsentrasi ekstrak dan SNEEDS 6 ppm dan diambil masing-masing dengan 100 microliter.

### C. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Ekstraksi Simplisia Daun Kersen

Serbuk simplisia daun kersen diekstrak menggunakan pelarut ekstrak etanol 96% dengan perbandingan 1:10 menggunakan metode maserasi. Metabolit sekunder yang terkandung di dalam ekstrak kental daun kersen tersebut memiliki kepolaran yang sama dengan etanol sehingga dapat terekstrak sempurna sesuai dengan konsep *like dissolve like*. Berdasarkan hasil ekstraksi diperoleh ekstrak kental sebesar 15,3 gram sehingga diperoleh rendemen ekstrak sebesar 7,65%. Hasil uji fitokimia ekstrak daun kersen dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2. Hasil Fitokimia Ekstrak Daun kersen**

No	Metabolit Sekunder	Reagen	Indikator	Hasil
1	Flavonoid	Mg, HCl pekat	Berwarna jingga kecoklatan	+
2	Saponin	Aquades, HCl 2 N	Terbentuknya Buih	+
3	Tanin	FeCl <sub>3</sub>	Terbentuknya warna hijau kehitaman	+

Berdasarkan tabel 2, ekstrak daun kersen mengandung flavonoid, saponin dan tanin. Metabolit sekunder tersebut diharapkan memiliki aktivitas antibakteri saat dilakukan pengujian.

### Formulasi SNEDDS Ekstrak Daun Kersen

Hasil yang diperoleh pada uji solubilitas minyak yang dapat terlarut dan homogen dengan jernih adalah VCO, selain VCO tidak dapat terlarut sempurna. Surfaktan (Tween 80 dan kosurfaktan (PEG 400) yang digunakan dapat terlarut sempurna. Dipilihnya Tween 80 dan PEG 400 karena memiliki nilai HLB sesuai yang dibutuhkan untuk sediaan *self nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) berkisar antara 15-21.

Optimasi formula dilakukan pada 14 formulasi dengan perbedaan antara Tween 80, PEG 400 dan minyak. Ke 14 formula dilakukan uji stabilitas dan turbiditas. Hasil uji stabilitas ke 14 formula dengan formula ke 12 dan 13 tidak ada pemisahan. Sehingga dapat disimpulkan formula tersebut stabil. Sedangkan formulasi yang lainnya terdapat pemisahan. Hasil uji turbiditas ke 14 formula dengan nilai transmitansi tertinggi pada formula 12 sebesar 97,7%. Semakin nilai turbiditas mendekati 100% maka SNEDDS menghasilkan dispersi yang jernih dan transparan dengan ukuran mencapai nanometer (Bali, et al., 2010). Menurut penelitian (Mou, et al., 2008 dan Porter, et al., 2008) bahwa semakin kecil ukuran partikel pada sediaan SNEDDS akan semakin meningkatkan stabilitas dan penyebaran dalam media disolusi.

Dari data hasil dari stabilitas dan turbiditas dapat diketahui formula optimal. Formula optimal yaitu formula ke 12 dengan perbandingan antara Tween 80,

PEG 400 dan minyak sebesar 6:1:1 yang memiliki nilai transmitansi tertinggi yaitu 98,5% dan tidak ada pemisahan.

Hasil pengamatan optimasi *drug loading* ekstrak daun kersen pada formula SNEDDS menunjukkan konsentrasi maksimal ekstrak daun kersen dalam formula SNEDDS sebesar 100mg/5mL.

Perhitungan *emulsification time* bertujuan untuk memperoleh gambaran waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi ketika bertemu dengan cairan saluran cerna. Hasil pengamatan *emulsification time* SNEDDS formula 1 mampu membentuk nanoemulsi dalam media aquades selama 49,55 detik. Menurut penelitian yang dilakukan (Meirista, 2014) syarat *emulsification time* kurang dari 5 menit.

### Karakteristik SNEDDS ekstrak daun kersen

#### a. Ukuran droplet nanoemulsi

Ukuran droplet yang didapat dari tetesan nanoemulsi yaitu 12,4 nm sesuai dengan persyaratan nanoemulsi yaitu ukuran droplet kurang dari 1000 nm (Patel, et al., 2013). Nilai *polydispersity index* (PI) tetesan 0,347 menunjukkan nilai *polydispersity index* dibawah 1 mengartikan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk (Meirista, 2014). Perolehan ukuran tetesan nanoemulsi telah mencapai hasil yang diharapkan. Hal ini sesuai dengan hasil transmitansi sebelumnya yang memberikan gambaran awal perolehan tetesan nanoemulsi. Tetesan nanoemulsi terdistribusi dengan ukuran 12,4 nm. Nilai *polydispersity index* kurang dari 1 (0,347) berfungsi sebagai indikator distribusi ukuran yang homogen. Semakin kecil ukuran partikel diharapkan akan menghasilkan

uji aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak biasa.

**b. Potensial Zeta**

Potensial zeta yang dihasilkan 30,8 mV dari hasil yang didapatkan nilai potensial zeta lebih besar dari nilai yang diharapkan (-30mV dan +30mV), tetapi menunjukkan kestabilan yang baik yang dibuktikan tidak terjadinya flokulasi.

**c. Uji pH**

Pengukuran pH bertujuan untuk mengetahui pH sistem yang masuk kedalam tubuh masih dalam rentang pH yang masih diterima karena hal ini berkaitan dengan keamanan dan kenyamanan sediaan ketika digunakan. Apabila tidak sesuai dengan pH yang

diterima maka sediaan dapat menyebabkan iritasi yang mengakibatkan ketidaknyamanan dalam penggunaan. Berdasarkan hasil pH yang didapat adalah 6. Nilai ini dapat diterima karena masih dalam rentang pH sebesar 4,5 – 6. Berdasarkan penelitian (Yuliani, et al., 2016) pH 4,5 – 6 merupakan pH yang disyaratkan.

**Uji Aktivitas Antibakteri**

Sediaan SNEDDS ekstrak daun kersen selanjutnya diuji aktivitasnya dalam menghambat bakteri *Staphylococcus aureus*. Hasil uji anti bakteri dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Uji aktivitas antibakteri *Staphylococcus aureus***

Konsentrasi	Diameter zona hambat (mm)			Rata-rata (mm)
	Ulangan I	Ulangan II	Ulangan III	
SNEDDS ekstrak daun kersen	5,5	5,3	5,6	5,46
Ekstrak daun kersen	1,4	1,5	1,1	1,33
Kontrol (+) klindamisin	17,5	16,5	16,5	16,83
Kontrol (-) aquadest	0	0	0	0

Pada tabel 3 menunjukkan hasil uji antibakteri SNEDDS ekstrak daun kersen lebih baik dibandingkan dengan ekstrak daun kersen. Dari hasil uji analisis ANOVA, SNEDDS ekstrak daun kersen memiliki hasil perbedaan yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan bakteri dibandingkan dengan ekstrak daun kersen.

3. SNEDDS ekstrak daun kersen memiliki daya antibakteri *Staphylococcus aureus* yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak daun kersen.

**KESIMPULAN**

Berdasarkan pembahasan yang telah diuraikan, maka diambil kesimpulan:

1. Formulasi SNEDDS ekstrak daun kersen dapat dihasilkan dengan formulasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan dengan perbandingan 6:1:1 yaitu 6 bagian tween 80, 1 bagian PEG 400 dan 1 bagian VCO.
2. Uji ukuran partikel SNEDDS ekstrak daun kersen yaitu 12,4 nm, potensial zeta 30,8 mv, *drug loading* 100 mg/5ml, *emulsification time* 49,55 detik dan formulasi stabil selama 4 jam.

**SARAN**

1. Formulasi SNEDDS ekstrak daun kersen dapat dihasilkan dengan formulasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan dengan perbandingan yang lebih variatif.
2. Uji ukuran partikel SNEDDS ekstrak daun kersen dengan metode yang lain.
3. SNEDDS ekstrak daun kersen yang mempunyai daya antibakteri diuji pada berbagai bakteri selain *Staphylococcus aureus*.

**PUSTAKA**

1. Amrutkar, C., Salunkhe, K., Chaudhari, S., 2014, Study on Self Nano Emulsifying Drug Delivery System of Poorly Water Soluble

- Drug Rosuvastatin Calcium, *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3 (4): 2137-2151.
2. Bali, V., Ali, M. & Ali, J. (2010). Study of Surfactant Combinations and Development of a Novel Nanoemulsion for Minimising Variations in Bioavailability of Ezetimibe. *Colloids and Surfaces Biointerfaces*; 76; 410-420
  3. Indratmoko, S., Martien, R., dan Ismail, H., 2014 Pengembangan Nanopartikel Ekstrak Temulawak (*curcuma xanthoriza*, roxb) dengan Teknik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) menggunakan Fase Minyak Ikan Cucut Botol (*centrocymus crepidater*) sebagai obat *Antiinflamasi*, Tesis Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
  4. Lestari, J. H. S. 2016. Dekok Daun Kersen (*Muntingia calabura*) Sebagai Cairan Sanitasi Tangan Daun Buah Apel Manalagi. *Skripsi s1*. Fakultas Teknobiologi, Universitas Atma Jaya Yogyakarta. Yogyakarta
  5. Makadia H.A., Bhatt A.Y., Parmar R.B., Paun J.S., dan Tank H.M., 2013, *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects*, *Asian J Pharm Res*, 3(1): 21-24
  6. Meirista, Indri., 2014. Formulasi dan Uji Aktivitas Nano-Herbal AntiHiperkolestrol Dari Kombinasi Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorhiza* Roxb.) dan Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) menggunakan Myritol1318 sebagai Fase Minyak, Tesis, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
  7. Mou, D., Chen, H., Du, D., Mao, C., Wan, J., Xu, H., & Yang, X. (2008). Hydrogelthickened nanoemulsion system for topical delivery of lipophilic drugs. *Int. J. Pharm.* (353). 270-276
  8. Patel, J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., dan Sheth, N. 2011, Design and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan for oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1, 112–118
  9. Patel, H.C., Parmar, G., Seth, A.K., Patel, J.D., Patel, SR., 2013. Formulation and Evaluation of O/W Nanoemulsion of Ketoconazole, 15.
  10. Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G., & Kaur H., 2011. Phytochemical Screening And Extraction: A Review, *International Pharmaceutica scientia*, 1 (1), 98-106.
  11. Wardhani, I.M., 2016 Optimasi Formula Sediaan SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) Dari Ekstrak Kloroform DaunSalam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) Dengan *Oleic Acid* Sebagai Minyak Pembawa, Skripsi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
  12. Yuliani, S. H. Et al. 2016. Perbandingan Stabilitas Fisis Sediaan Nanoemulsi Minyak Biji Delima dengan Fase Minyak Long-chain trygliserida dan medium-chain trygliserida. *Traditional Medicine Journal*, 21(2).