

## Pengembangan SNEDDS Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Antibakteri *Staphylococcus aureus*

Septiana Indratmoko\*<sup>1</sup>, Elisa Issusilaningtyas<sup>2</sup>, Hesti Mega Pangesti<sup>3</sup>

<sup>1,3</sup> Program Studi S1 Farmasi Universitas Al-Irsyad Cilacap, Indonesia

<sup>2</sup> Program Studi D3 Farmasi Universitas Al-Irsyad Cilacap, Indonesia

e-mail: \*[indratmoko86@gmail.com](mailto:indratmoko86@gmail.com)

### Article Info

#### Article history:

Submission Maret 2022

Accepted Juli 2022

Publish September 2022

### Abstrak

Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L) merupakan tanaman yang cukup populer di Indonesia. Ekstrak kulit buah manggis memiliki kandungan alpha mangostin. Berdasarkan penelitian senyawa tersebut memiliki aktivitas sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus*. Ekstrak kulit buah manggis memiliki tingkat kelarutan yang rendah sehingga efektivitasnya tidak maksimal. Formulasi dalam bentuk SNEDDS diharapkan dapat meningkatkan daya kelarutan dan bioavailabilitas dari ekstrak kulit buah manggis dan diharapkan mampu meningkatkan aktivitas antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formula optimum SNEDDS ekstrak kulit buah manggis dan uji fisiknya. Hasil uji parameter fisik berupa pengukuran partikel dengan rata-rata 20,2 nm, potensial zeta -22,8 mV, transmittan 96,6%, emulsification time 24:70 detik, dan memiliki sifat yang stabil. Ekstrak kulit buah manggis yang diformulasikan dalam bentuk SNEDDS mempunyai aktivitas antibakteri yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak kulit buah manggis.

**Kata kunci:** Ekstrak kulit buah manggis, SNEDDS, antibakteri, *Staphylococcus aureus*

### Ucapan terima kasih:

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Universitas Al-Irsyad Cilacap yang telah mendukung secara moril dan materiil penelitian dan penulisan artikel ini.

### Abstract

Mangosteen peel (*Garcinia mangostana* L) is a plant that is quite popular in Indonesia. Mangosteen peel extract has alpha mangostin content. Based on research the compound has activity as an antiabkteri *Staphylococcus aureus*. Mangosteen peel extract has a low solubility level so that its effectiveness is not maximal. Formulation in the form of SNEDDS is expected to increase the solubility and bioavailability of mangosteen peel extract and is expected to increase antibacterial activity. This study aims to find out the optimum formula of SNEDDS mangosteen peel extract and physical tests. Physical parameter test results in the form of droplet size measurements with an average of 20.2 nm, zeta potential -22.8 mV, transmittan 96.6%, emulsification time 24:70 seconds, and have stable properties. Mangosteen peel extract formulated in the form of SNEDDS has better antibacterial activity compared to skin extract.

**Keyword:** Mangosteen peel extract, SNEDDS, antibacterial, *Staphylococcus aureus*

DOI ....

©2020Politeknik Harapan Bersama Tegal

Alamat korespondensi:

Prodi DIII Farmasi Politeknik Harapan Bersama Tegal

Gedung A Lt.3. Kampus 1

Jl. Mataram No.09 Kota Tegal, Kodepos 52122

Telp. (0283) 352000

E-mail: [parapemikir\\_poltek@yahoo.com](mailto:parapemikir_poltek@yahoo.com)

p-ISSN: 2089-5313

e-ISSN: 2549-5062

## A. Pendahuluan

Penyakit infeksi masih menjadi masalah yang mendominasi dalam bidang kesehatan. Penyakit infeksi adalah salah satu penyakit yang penularannya cukup mudah dan dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, dan parasit. Salah satu infeksi yang cukup sering dan hampir menyerang semua manusia adalah infeksi oleh *Staphylococcus aureus* [1].

*Staphylococcus aureus* merupakan bakteri patogen gram positif yang mudah tumbuh pada kebanyakan medium bakteriologis dalam keadaan aerob maupun anaerob fakultatif. *Staphylococcus aureus* banyak ditemukan di sekitar lingkungan hidup manusia penyebab penyakit infeksi di dunia. Hal ini disebabkan oleh kemampuan *S. aureus* yang mudah beradaptasi dengan lingkungan melalui ketahanannya terhadap antimikrobia yang dimilikinya. Bakteri ini terutama ditemukan pada kulit, kelenjar kulit, selaput lendir, luka dan umumnya merupakan penyebab radang tenggorokan, infeksi kulit (bisul) [1].

Pengobatan penyakit infeksi yang disebabkan bakteri yang resisten terhadap antibiotik memerlukan produk baru yang memiliki potensi tinggi. Penelitian zat berkhasiat sebagai antibakteri perlu dilakukan untuk menemukan produk antibiotik baru yang berpotensi untuk menghambat atau membunuh bakteri yang resisten terhadap antibiotik tertentu dengan harga yang terjangkau. Salah satu alternatif yang dapat ditempuh adalah dengan memanfaatkan zat aktif pembunuh bakteri yang terkandung dalam tanaman obat. Salah satu tanaman yang mempunyai daya antibakteri adalah kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) [2].

Kulit buah manggis mengandung banyak senyawa aktif, yaitu flavonoid, tanin, dan saponin, dan triterpenoid. Masing-masing senyawa tersebut terbukti memiliki aktivitas farmakologi, yaitu flavonoid sebagai antioksidan dan antitumor (Agrawal, 2011), tanin sebagai antimikroba, saponin sebagai antifungi, serta triterpenoid sebagai antiinflamasi [3].

Dari penelitian (Hanny Narulita, 2014), disebutkan bahwa alfa-mangostin termasuk senyawa polifenol yang

memiliki gugus -OH pada rantai sampingnya, namun kelarutan alfa mangostin yang praktis tidak larut dalam air kemungkinan disebabkan karena banyaknya jumlah karbon yang ada pada alfa mangostin. Semakin banyak jumlah karbon dari suatu senyawa menyatakan bahwa semakin non-polar sifat senyawa tersebut. Dengan meningkatkan kelarutan, dan ketersediaan hayati maka dapat pula meningkatkan efektivitas terapinya, untuk itu dibuat sediaan SNEDDS [4].

SNEDDS merupakan campuran isotropis yang terdiri dari minyak, surfaktan, ko-surfaktan yang secara cepat membentuk emulsi ketika bertemu air. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa SNEDDS mampu meningkatkan bioavailabilitas sehingga mampu meningkatkan efek dari sediaan. Keunggulan nanoemulsi minyak dalam air ialah kemampuan membawa obat yang bersifat hidrofobik di dalam minyak sehingga dapat teremulsi di dalam air dan pada akhirnya akan meningkatkan kelarutan obat tersebut ketika berada didalam tubuh [5].

## B. Metode

### Alat

Alat yang digunakan yaitu micropipet (Socorex), cawan porselin, neraca analisis digital (Ohaus), gelas beaker (Pyrex), alat-alat gelas (Pyrex), *Particle size* dan *Zeta Potensial Analyzer* (Horiba), sentrifugator, pH meter (Neschgo), labu Erlenmeyer (Iwaki), Vortex mixer (VM-300), Sonicator, Waterbath, Magnetic Stirrer (Cimarec), Spektrofotometer (Genesys), cawan petri, pelubang agar, jarum ose, dan lampu spiritus.

### Bahan

Bahan yang digunakan yaitu ekstrak kulit buah manggis, etanol 70% (Brataco), akuades (Brataco), alkohol 96%, minyak ikan cucut botol (Bumi Wijaya), minyak jagung (Mazola), minyak zaitun (Mazola), minyak kedelai (Mazola), VCO (Mazola), tween 80 (Brataco), PEG 400 (Brataco), bakteri *Staphylococcus aureus*, dan media agar (NA).

## Prosedur Penelitian

### 1. Uji Solubilitas Ekstrak Kulit Buah Manggis dalam Pembawa

Uji kelarutan ekstrak kulit buah manggis dilakukan pada zat pembawa yaitu minyak ikan cucut botol, minyak jagung, minyak zaitun, propilen glikol dan Tween 80 yang dilakukan secara terpisah. sebanyak 10 mg ekstrak dimasukkan ke dalam cawan porselin masing-masing berisi 10 mL pembawa. Kemudian dilakukan pencampuran menggunakan magnetic stirrer pada suhu 40°C selama 10 menit [6]. Kemudian dioptimalkan dengan alat sonikator selama 15 menit dengan tujuan memaksimalkan proses pelarutan [7].

### 2. Formulasi *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

Formulasi sediaan SNEDDS ekstrak kulit buah manggis dengan variasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang terpilih. Formulasi yang digunakan pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Formulasi SNEDDS

Bahan	Jumlah
Tween 80	5 mL
PEG 400	1 mL
Minyak terpilih	1 mL

### 3. Optimasi *Drug Loading*

Optimasi ini dilakukan terhadap seri bobot ekstrak kulit buah manggis yaitu 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625mg, 650 mg, 675 mg. Ekstrak kulit buah manggis ditambahkan ke dalam 7 ml formula optimal SNEDDS. Ekstrak dalam SNEDDS dihomogenkan dengan vortex selama 5 menit, sonikator selama 5 menit, waterbath 50°C selama 5 menit, diulangi kembali dengan cara yang sama sebanyak 2 kali siklus dengan perubahan waktu sonikasi menjadi 10 menit. Pengamatan kelarutan ekstrak kulit buah manggis dalam SNEDDS dilakukan secara visual. Konsentrasi tertinggi yang menghasilkan campuran jernih tanpa keberadaan partikel ekstrak kulit buah manggis bebas

merupakan konsentrasi maksimal yang dapat dicapai melalui metode ini [8].

### 4. Uji Turbiditas

Uji turbiditas dilakukan dengan cara 100 µL calon formula ditambahkan 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 [9]. Semakin jernih atau nilai transmitansi semakin mendekati akuades maka diperkirakan tetapan emulsi telah mencapai ukuran nanometer [10].

### 5. Uji Stabilitas

Uji stabilitas formulasi SNEDDS dilakukan dengan menambahkan akuades pada formulasi SNEDDS ekstrak 100 µL hingga volume 5 mL. Media dihangatkan dan dijaga tetap berada pada suhu 37°C sebagaimana suhu fisiologis tubuh. Campuran dihomogenisasi dengan vortex selama 30 menit. Hasil pencampuran diamati setiap jam selama 4 jam untuk mengetahui stabilitasnya [11].

### 6. Uji *Emulsification Time*

Penghitungan *emulsification time* dilakukan terhadap nanoemulsi ekstrak kulit buah manggis dalam akuades. Media sebanyak 500 mL dikondisikan pada suhu 37°C pada alat dissolution tester tipe apparatus 2 dengan kecepatan 100 rpm. SNEDDS 1 mL berisi ekstrak kulit buah manggis 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 kulit buah manggis secara sempurna dalam media [12].

### 7. Karakterisasi *Droplet Size* dan Potensial Zeta

Nanoemulsi ekstrak kulit buah manggis disiapkan dari 100 µL SNEDDS ekstrak kulit buah manggis ditambah dengan akuades hingga volume emulsi sebanyak 5 mL kemudian dihomogenkan dengan vortex selama 30 detik.

## 8. Uji pH

Pengukuran pH sediaan dilakukan dengan menggunakan pH meter.

## 9. Preparasi Uji Antibakteri

### a. Sterilisasi alat

Menyiapkan alat steril dengan mencuci alat yang akan digunakan kemudian disterilisasi didalam autoklaf selama 15 menit pada suhu 121 °C dengan tekanan 1 atm.

### b. Pembuatan media nutrient agar

Nutrient agar sebanyak 7,25 g disuspensikan dalam 250 akuades steril, kemudian dimasukkan kedalam Erlenmeyer dan dipanaskan menggunakan hotplate selama 10 menit hingga larut. Sterilisasi media nutrient agar dengan menggunakan autoklaf pada suhu 121<sup>0</sup> C dengan tekanan 1 atm selama 15 menit. Media nutrient agar yang sudah steril dituang kedalam cawan petri yang sudah disterilisasi dan biakan memadat.

### c. Pembuatan suspensi bakteri

Bakteri *Staphylococcus aureus* dimasukan kedalam tabung Reaksi dengan kawat ose yang berisi 2 mL NaCl 0,9% kemudian dihomogenkan dan dibandingkan dengan kekeruhan larutan standar Mc Farland.

## 10. Uji Aktifitas Antibakteri

Uji aktifitas antibakteri pada 4 kelompok perlakuan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* yaitu ekstrak kulit buah manggis, SNEDDS kulit buah manggis, kontrol positif dan negatif. Uji dilakukan inkubasi pada suhu 37° C selama 24 jam dalam media nutrient agar dengan metode kertas cakram, kemudian diamati adanya zona hambat, dilakukan pengukuran zona hambat bakteri yang ditandai dengan zona bening pada media nutrient agar. Cara perlakuan uji ini mengacu pada metode uji aktifitas antibakteri.

Pengamatan dan pengukuran zona hambat terhadap antibakteri dilihat dari zona beningnya, semakin luas zona hambat terbentuk maka semakin besar kemampuan aktifitas antibakteri tersebut. Diameter zona hambat diukur dalam satuan millimeter (mm) menggunakan jangka sorong.

## C. Hasil dan Pembahasan

### 1. Uji Solubilitas

Berdasarkan hasil yang diperoleh minyak yang dapat terlarut dan homogen dengan jernih adalah minyak ikan cucut dengan jernih adalah minyak ikan cucut botol. Surfaktan (Tween 80) dan kosurfaktan (PEG 400) yang digunakan juga dapat menghasilkan larutan yang jernih. Dipilihnya Tween 80 dan PEG 400 karena memiliki nilai HLB sesuai yang dibutuhkan untuk sediaan *self nanoemulyfing drug delivery system* (SNEDDS) berkisar antara 15- 21.

### 2. Formulasi

Formula dengan rasio perbandingan 5:1:1 antara tween 80, PEG 400 dan minyak ikan cucut menunjukkan hasil yang jernih dan stabil.

### 3. Uji Drug Loading

Uji *drug loading* dilakukan untuk mengetahui jumlah maksimal ekstrak kulit buah manggis yang dapat terlarut dalam formula SNEDDS. Pengujian ini dilakukan dengan cara melarutkan ekstrak kulit buah manggis dari berat yang terkecil sampai dengan berat maksimal. Berdasarkan hasil uji *drug loading* ekstrak kulit buah manggis pada formula SNEDDS menunjukkan konsentrasi maksimal ekstrak kulit buah manggis dalam formula SNEDDS sebesar 650 mg/7mL. Apabila dinaikkan konsentrasi ekstrak kulit buah manggis dalam sistem SNEDDS maka akan terbentuk endapan.

### 4. Uji Turbiditas

Uji turbiditas dilakukan untuk mengetahui tingkat kejernihan dari sediaan SNEDDS dengan parameter nilai transmittan. Nilai transmittan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa formula SNEDDS menghasilkan sediaan yang jernih dengan ukuran tetesan diperkirakan mencapai skala nanometer. Berdasarkan hasil uji turbiditas menggunakan alat spektrofotometri pada panjang gelombang 650 nm menghasilkan nilai transmittan 96,6% yang artinya mendekati nilai transmittan dari aquades yaitu 100%.

5. Uji Stabilitas

Nanoemulsi menunjukkan hasil yang stabil pada larutan AGF dan aquadest karena tidak terjadi pengendapan dan pemisahan terhadap formulasi selama 4 jam. Kombinasi antara surfaktan (Tween 80) dengan nilai HLB 15 dengan kosurfaktan (PEG 400) dengan HLB sebesar 13,1 yang lebih rendah dapat membentuk nanoemulsi yang jauh lebih stabil.

6. Karakteristik Ukuran Partikel dan Potensial Zeta SNEDDS Ekstrak Kulit Buah Manggis

a. Ukuran Droplet Nanoemulsi

Syarat ukuran tetesan nanoemulsi sediaan SNEDDS yaitu kurang dari 1000 nm [13]. Hasil rata-rata pada uji ukuran partikel sebesar 20,2 nm. Nilai PI yang dihasilkan yaitu rata-rata 0,454 yang mengindikasikan keseragaman ukuran nanoemulsi, dimana apabila nilai indeks polidispersitas (PI) semakin kecil maka dapat diartikan ukuran nanoemulsi yang terbentuk semakin seragam.

b. Potensial Zeta

Nilai potensial zeta yang lebih besar dari (+30) mV atau lebih kecil dari (-30) mV akan stabil secara elektrostatis, sedangkan nilai potensial zeta yang lebih besar dari (+20) mV atau lebih kecil dari (-20) mV akan stabil secara sterik [14].

Hasil uji potensial zeta yaitu rata-rata -22,8 mV maka SNEDDS ekstrak kulit buah manggis stabil [8].

7. Uji *Emulsification Time*

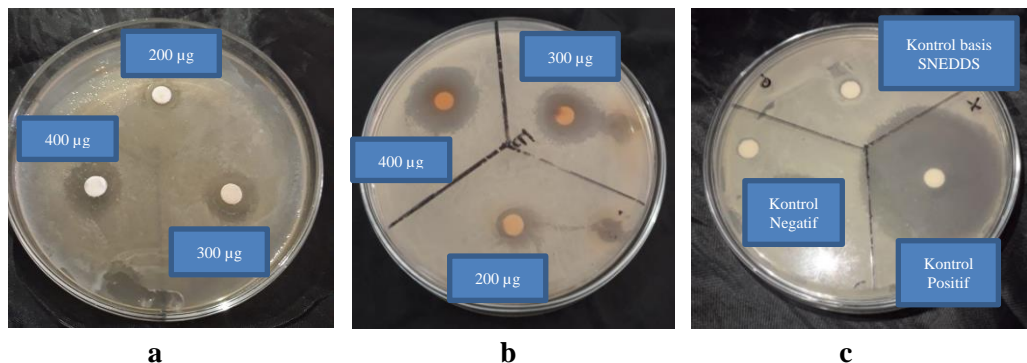
Pengujian *emulsification time* ini dilakukan dengan menggunakan alat *disolution tester apparatus II* dengan suhu 37°C dan kecepatan 100 rpm pada media aquadest dan AGF. Berdasarkan hasil waktu emulsifikasi menunjukkan bahwa formulasi sediaan SNEDDS ekstrak kulit buah manggis terdispersi pada waktu ke 26,27 detik pada media aquadest dan 24,70 detik pada media AGF. Semakin cepat waktu emulsifikasi maka cukup menghasilkan sistem emulsi yang jernih dimana menurut [15] syarat waktu emulsifikasi yang direkomendasikan dalam sediaan SNEDDS adalah kurang dari 2 menit.

8. Uji pH

Berdasarkan hasil pengukuran nilai pH didapatkan nilai rata-rata 6,89. Hasil nilai pH pada sediaan SNEDDS ini dapat diterima karena masih dalam rentang pH sebesar 4,5 – 7 [16].

9. Uji Antibakteri

Berdasarkan hasil pengamatan pada zona hambat pada gambar 1, ekstrak kulit buah manggis tanpa pembuatan SNEDDS terlihat lebih kecil dan SNEDDS ekstrak kulit buah manggis lebih luas, semakin tinggi konsentrasi ekstrak maka zona hambat semakin luas. Hasil ditunjukkan pada tabel 2.



**Gambar 1.** Uji Antibakteri a. Ekstrak Kulit Buah Manggis, b. SNEDDS Ekstrak Kulit Buah Manggis, dan c. Kontrol Pembanding Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*

**Tabel 2.** Diameter Zona Hambat (mm)

Replikasi	Ekstrak Kulit Manggis			SNEDDS Ekstrak Kulit Manggis			kel. Kontrol	
	200 µg	300 µg	400 µg	200 µg	300 µg	400 µg	Negatif (-)	Positif (+)
1	10	15	17	12	20	24	0	46
2	10	13	18	14	20	26	0	46
3	9	12	15	16	22	26	0	46
Mean ± SD	9,66±1,15	13,3±1,53	16,6±1,53	14±2	20,6±1,16	25,3±1,8	0±0	46±0

Ket: Kontrol Negatif (-) = Sistem SNEDDS  
 Kontrol Positif (+) = Amoxicillin  
 Hasil pengukuran diameter zona bening sudah dikurangi dengan lubang sumuran

Menurut [17] aktivitas hambat 10-19 mm dikategorikan kuat dan 20 mm atau lebih dikategorikan sangat kuat. Uji antibakteri SNEDDS ekstrak kulit manggis 200 µg kuat karena memiliki aktivitas hambat antara 10-19 mm. SNEDDS ekstrak kulit manggis 300 µg dan 400 µg dikategorikan sangat kuat karena daya hambat lebih dari 20 mm.

Berdasarkan tabel 2, ekstrak kulit manggis yang dibuat dengan metode SNEDDS memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri lebih baik dibandingkan ekstrak kulit manggis. Ukuran partikel memberikan pengaruh terhadap aktivitas farmakologi ekstrak kulit manggis, semakin kecil ukuran partikelnya maka akan semakin mudah menyebar dan meningkatkan aktivitas farmakologinya.

#### D. Simpulan

Formulasi Tween 80, PEG 400 dan minyak ikan cucut botol (5:1:1) dapat menghasilkan SNEDDS ekstrak kulit manggis dengan rata-rata ukuran partikel 20,2 nm, rata-rata potensial zeta -22,8, drug loading 92,86 mg/mL, emulsification time pada aquades yaitu 26:27 detik pada AGF yaitu 24:70 detik, transmittan 98,6% dan stabil. SNEDDS ekstrak kulit manggis memiliki daya antibakteri *Staphylococcus aureus* lebih baik dengan zona hambat yang lebih lebar, dibandingkan ekstrak kulit buah manggis tanpa SNEDDS.

#### Pustaka

- [1] Diyantika D, Mufida DC, Misnawi M. (2017). The Morphological Changes of *Staphylococcus Aureus* Caused by Ethanol extracts of Cocoa Beans

- (Theobama Cacao) through In Vitro. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*;3(1):25.
- [2] Hendriani N, Suharti N. (2016). Perbedaan Efek Daya Hambat Jus Kulit Buah Manggis dengan Air Rebusan Kulit Buah Manggis sebagai Antibakteri terhadap Bakteri Gram-Positif ( *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pyogenes* ) secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan Andalas*;5(1):256–60.
- [3] Putri WS, Warditiani NK, Larasanty LPF. (2013). Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Kulit Buah Manggis ( *Garcinia Mangostana L.* ). *Journal Pharmacon*;09(4):56–9.
- [4] Narulita H. (2014). Studi Praformulasi Ekstrak Etanol 50% Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*). *J. Pharmasia*; (9):1–43.
- [5] Sari R, Pratiwi L, Apridamayanti P. (2016). Efektivitas SNEDDS Ekstrak Kulit Manggis Terhadap Bakteri *P. mirabilis* dan *S. epidermidis* yang Terdapat pada Ulkus Diabetik. *Pharmaceutical Sciences and Research*;3(3):130–8.
- [6] Priambudi DR, Issusilaningtyas E, Indratmoko S. (2019). Optimasi Formulasi Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) dengan Metode Simplex Lattice Design. *Cilacap : STIKES Al-Irsyad Al-Islamiyyah*.
- [7] Indratmoko S, Nurrahman A, Herawan AA. (2020). Pengembangan Nanopartikel Ekstrak Daun Kersen(*Muntingia Calabura.L*) Dengan Teknik Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Untuk Aplikasi Antibakteri. *Pharmaqueous : Jurnal Ilmiah*

- Kefarmasian*;1(2):27–34.
- [8] Indratmoko S, Suratmi, Issusilaningtyas E.(2021). Formulasi, karakterisasi dan evaluasi self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) ekstrak etanol kulit buah nanas sebagai antibakteri *Streptococcus mutans*. *FITOFARMAKA : Jurnal Ilmiah Farmasi*;11(1):12–22.
- [9] Patel J, Kevin G, Patel A. (2011). Raval M, Sheth N. Design and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan for oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*;1(2):112.
- [10] Nasr A, Gardouh A, Ghorab M. (2016). Novel solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) for oral delivery of olmesartan medoxomil: Design, formulation, pharmacokinetic and bioavailability evaluation. *Pharmaceutics*;8(3).
- [11] Kumar B, Singh SK, Prakash T, Bhatia A, Gulati M, Garg V. (2020). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of Solid self-nanoemulsifying delivery system ( SSNEDDS ) loaded with curcumin and duloxetine in attenuation of neuropathic pain in rats. *Drug Research*.
- [12] Thakkar H, Nangesh J, Parmar M, Patel D. (2014). Formulation and characterization of Telmisartan self microemulsifying drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*;6(1):120–5.
- [13] Patel P V, Patel HK, Panchal SS, Mehta TA. (2013). Self micro - emulsifying drug delivery system of tacrolimus : Formulation , in vitro evaluation and stability studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 3(2):95–104.
- [14] Indratmoko S, Martien R, Ismail H. (2014). Pengembangan Nanopartikel Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb) Dengan Teknik Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Menggunakan Fase Minyak Ikan Cucut Botol (*Centrocymsus crepidater*) Sebagai Obat Antiinflamasi. *Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta*. 2014;
- [15] Makadia MH a, Bhatt MAY, Parmar RB, Paun MJS, Tank HM. (2013). Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS ): Future Aspects. *Asian JPharm Res*.
- [16] Ali A, Ansari VA, Ahmad U, Akhtar J, Jahan A. (2017). Nanoemulsion: An Advanced Vehicle for Efficient Drug Delivery. *Drug Research*;67(11):617–31.
- [17] Liana I. (2010) Aktivitas Antimikroba Fraksi dari Ekstrak Metanol Daun Senggani (*Melastoma candidum* D. Don) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhimurium* Serta Profil Kromatografi Lapis Tipis Fraksi Teraktif. *Skripsi, Universitas Sebelas Maret, Surakarta*.