

Peningkatan Performa Self Nanoemulsifying Drug Delivery System Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam) Menggunakan Metode Emulsifikasi Ultrasonic

Improved Performance of Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (*Moringa oleifera* Lam) Using Ultrasonic Emulsification Method

Esri Rusminingsih^{1,2*}, Hardhono Susanto³, Diana Nur Afifah⁴, Ronny Martien⁵, Yance Anas⁶

¹ Medicine and Health Sciences Doctoral Study Program, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang, Central Java, Indonesia

² Nursing Study Program, Faculty of Health and Technology, University of Muhammadiyah Klaten Central Java, Indonesia

³ Department of Physiology Anatomy, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang Central Java, Indonesia

⁴ Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Diponegoro University Central Java, Indonesia

⁵ Departement of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Gadjah Mada University Yogyakarta, Central Java, Indonesia

⁶ Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical, Wahid Hasyim University, Semarang, Central Java, Indonesia

*Corresponding author email: esriusminingsih@yahoo.co.id

ABSTRAK

Daun kelor (*Moringa oleifera* Lam) diketahui mengandung polifenol yang tinggi berupa asam fenolat, flavonoid, dan glukosinolat yang telah terbukti memiliki aktivitas hipoglikemik. Studi menunjukkan bahwa 40% senyawa alami memiliki kelarutan yang rendah dalam air, yang memengaruhi bioavailabilitas senyawa alami dalam tubuh. *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) merupakan sistem penghantaran obat yang dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kinerja formulasi SNEDDS ekstrak daun kelor. Metode: Penelitian ini terdiri dari 3 tahap yaitu preparasi ekstrak, preparasi SNEDDS, dan karakterisasi nanoemulsi. SNEDDS dibuat menggunakan metode emulsifikasi ultrasonik. Bahan formulasi SNEDDS adalah asam oleat: Tween 20: polietilen glikol (PEG) 400 dengan perbandingan 1:8:1. Ada tiga konsentrasi ekstrak daun kelor berbeda yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 75 mg, 100 mg, dan 125 mg per 3 ml dalam formula dasar SNEDDS. Formula dihomogenkan menggunakan hotplate magnetic stirrer pada suhu 40°C selama 30 menit, kemudian disonikasi selama 15 menit pada suhu 40°C. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata ukuran partikel pada konsentrasi 75 mg, 100 mg dan 125 mg adalah 14,40 nm, 22,99 nm dan 86,48 nm dengan polidispersitas (Pdi) masing-masing 0,41; 0,67; 0,20. Meskipun konsentrasi 125 mg memiliki rata-rata ukuran partikel terbesar yaitu 86,48 nm, namun memiliki konsentrasi ekstrak daun kelor tertinggi, Pdi terbaik dan zeta potensial -32,6 mV. Formula SNEDDS ekstrak daun kelor terbaik terdapat pada dosis 125 mg/3ml telah memenuhi parameter nanoemulsi yang dapat dikembangkan sebagai terapi komplementer dari bahan alam.

Kata kunci: Daun kelor, nanoemulsi, sonikasi

ABSTRACT

Moringa oleifera Lam contains high levels of polyphenols in the form of phenolic acid, flavonoids, and glucosinolates which have been shown to have hypoglycemic activity. Studies show that 40% of natural compounds have low solubility in water, which affects the bioavailability of natural compounds in the body. *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) is a drug delivery system that can increase the solubility and bioavailability of drugs. This research aims to improved performance SNEDDS formulation of *Moringa oleifera* Lam extract. **Methods:** This research consisted of 3 stages, namely the extract preparation, the SNEDDS preparation, and the nanoemulsion characterization. SNEDDS was made using ultrasonic emulsification method. The SNEDDS formulation ingredients were oleic acid: Tween 20: polyethylene glycol (PEG) 400 with a ratio of 1:8:1. There were three different extract concentrations that used in this research: 75 mg, 100 mg, and 125 mg per 3 ml in the SNEDDS base formula. The formula was homogenized using a hotplate magnetic stirrer at 40°C for 30 minutes, then sonicated for 15 minutes at 40°C. **Results:** The average particle sizes at concentrations of 75 mg, 100 mg and 125 mg were 14.40 nm, 22.99 nm and 86.48 nm with Pdi respectively 0.41; 0.67; 0.20. Although the concentration of 125 mg had the

largest average particle size of 86.48 nm, it had the highest concentration of *Moringa oleifera* Lam extract, the best PDI and zeta potential -32.6 mV. The best *Moringa* leaf extract SNEDDS formula is found at a dose of 125 mg/3ml which meets the nanoemulsion parameters which can be developed as a complementary therapy from natural ingredients.

Keywords: *Moringa oleifera* Lam, nanoemulsion, sonication

Pendahuluan

Tanaman kelor (*Moringa oleifera* Lam) sejak lama dimanfaatkan sebagai makanan dan bahan obat-obatan tradisional yang banyak tumbuh di daerah tropis (Pandey and Rizvi, 2009; Julianawati, Hendaro and Widjiati, 2020). Aktivitas biologis daun kelor disebabkan tingginya kandungan flavonoid, glukosida dan glukosinolat (Falowo *et al.*, 2018; Kou *et al.*, 2018; Rani, Husain and Kumolosasi, 2018). Glikosida flavonoid dari quercetin dan kaempferol pada daun kelor dianggap sebagai komponen bioaktif utama agen hipoglikemik dan efek hipolipidemik (Chen *et al.*, 2020). Quercetin bekerja meregulasi GLUT4 mRNA dan mempromosikan translokasi GLUT-4 ke membran sel adiposit dan sel otot rangka melalui stimulasi AMPK (Fard *et al.*, 2015). Manfaat antihiperlipidemik dari daun kelor melalui mekanisme penurunan aktivitas IL-1, IL-6, TNF- α , serta meningkatkan IL-2 pada tikus diabetes (Fard *et al.*, 2015; Wadee, Sarhat and Najim, 2018). Daun kelor juga terbukti mengurangi glikemia tanpa menimbulkan efek samping melalui mekanisme penghambatan aktivitas α -amilase dan α -glukosidase, peningkatan pengambilan glukosa di otot dan hati, penghambatan pengambilan glukosa dari usus, penurunan glukoneogenesis di hati, dan peningkatan sekresi, dan sensitivitas insulin (Ahmad *et al.*, 2017).

Sebagian besar penelitian menyelidiki efek kesehatan dari polifenol, namun masih sedikit penelitian yang mempertimbangkan bioavailabilitas polifenol. Polifenol dianggap terlalu rendah untuk mencapai konsentrasi plasma yang signifikan sehingga memberikan efek kurang menguntungkan. Sebagian besar flavonoid menunjukkan bioavailabilitas oral yang terbatas disebabkan karena kelarutan yang buruk, permiabilitas, dan stabilitas yang rendah, sehingga mengurangi keefektifannya sebagai agen terapeutik (Zhao, Yang and Xie, 2019; Di Lorenzo *et al.*, 2021). Ikatan rangkap antara posisi 2 dan 3 flavon dan flavonol dapat membentuk struktur planar, yang mengarah susunan molekul yang rapat, mengakibatkan molekul pelarut sulit menembus struktur molekulnya, hal ini menyebabkan kelarutan air yang rendah dan bioavailabilitas oral yang buruk. Selain itu kelebihan gugus hidroksil bebas menghasilkan penyerapan oral yang buruk (Zhao, Yang and Xie, 2019). Daun kelor juga terdegradasi oleh enzim pencernaan dan cairan lambung bila diberikan secara oral (Wanjiru *et al.*, 2022).

Studi menunjukkan bahwa 40% senyawa alam memiliki kelarutan rendah dalam air, serta kurangnya permiabilitas menembus barrier absorpsi sehingga mempengaruhi bioavailabilitas senyawa

bahan alam di dalam tubuh (Ramadan and Im, 2016). Dalam 100 gram daun kelor mengandung flavonols tertinggi berupa quercetin 16,6 mg, kaempferol 6,0 mg dan isorhamneton 0,4 mg (Meireles *et al.*, 2020). Quercetin merupakan senyawa hidrofobik yang memiliki permiabilitas tinggi namun kelarutannya rendah (Chen *et al.*, 2020). Formulasi herbal menunjukkan kelarutan, bioavailabilitas serta penyerapan oral yang rendah menyebabkan penurunan khasiat obat dan nilai terapeutik. Molekul obat perlu diberikan dalam konsentrasi optimal untuk mencapai potensi terapeutiknya. Bioavailabilitas yang rendah memerlukan dosis yang besar untuk mencapai nilai terapeutik (Ambwani *et al.*, 2018). Pemberian ekstrak daun kelor 400 mg/kg berat badan setara dengan 12 g daun/kg berat badan. Jumlah 12 g daun/kg berat badan untuk seekor tikus berarti ~ 156 g daun kelor untuk orang dewasa dengan berat 80 kg, lebih tinggi dari dosis yang biasanya direkomendasikan yaitu ~40 g/hari. Ini menunjukkan bahwa perlu dosis besar untuk memberikan efek yang diinginkan (Grosshagauer *et al.*, 2021). Untuk mengatasi keterbatasan ini perlu dirancang strategi pembawa untuk meningkatkan bioavailabilitas polifenol.

Nanomedicine merupakan bidang studi yang berkaitan perbaikan kontrol, pertahanan, konstruksi, dan peningkatan sistem biologis pada tingkat molekuler dengan menggunakan struktur nano dan perangkat nano yang direkayasa untuk mencapai manfaat kesehatan (Wanjiru *et al.*, 2022). *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) merupakan sistem penghantaran obat yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati dari obat. SNEDDS digunakan sebagai solusi dalam pemberian oral dari senyawa-senyawa lipofilik (Sprunk, Strachan and Graf, 2012). Nanoemulsi merupakan emulsi berukuran nano yang bertujuan meningkatkan pengiriman bahan aktif farmasi. SNEDDS merupakan campuran larutan isotropic dari minyak, surfaktan, ko-surfaktan kadang mengandung co-solvent yang membentuk emulsi minyak dalam air sehingga apabila kontak dengan cairan saluran cerna akan membentuk emulsi secara spontan sehingga obat terlarut dalam suatu ukuran partikel yang meningkatkan area permukaan efektif untuk absorpsi (Essa, Shamardl and Zaidan, 2016). Ukuran droplet nanoemulsi biasanya berkisar 20-200 nm (Jaiswal, Dudhe and Sharma, 2015). Metode sonikasi dipilih karena lebih efisien dalam menghasilkan partikel nano dibandingkan dengan metode konvensional (Tahir *et al.*, 2022). Penelitian ini bertujuan meningkatkan performa SNEDDS

ekstrak daun kelor menggunakan metode ultrasonic emulsifikasi.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa rotary evaporator, *particle size analyzer* (Malvern, United Kingdom), magnetic stirrer (IKA C-MAG HS7, Malaysia), ultrasonic cleaner (Aczet), Spektrofotometer UV-Vis (Genesys, United States). Penelitian ini menggunakan bahan berupa daun kelor segar sebanyak 1,2 kg diperoleh dari daerah Klaten, Jawa Tengah, Indonesia, etanol 96%, asam oleat (Brataco, Indonesia), Tween 20 (Brataco, Indonesia), *Polyethylene glycol* (PEG) 400 (Brataco, Indonesia). Determinasi bahan tanaman dilakukan di laboratorium Pembelajaran Biologi, Fakultas Sains & Teknologi Terapan, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan ekstrak

Daun kelor dipetik sebelum matahari terbit. Daun dipilih yang baik tua maupun muda diwilayah Klaten. Sebanyak 1,2 kg daun kelor di sortasi, di cuci dan di tiriskan. Setelah itu daun kelor di oven dalam suhu 50°C selama 2x24 jam sampai daun kering. Daun kering kemudian digiling dan di ayak menggunakan mesh 40. Maserasi bubuk daun kelor dilakukan dengan etanol 96% dengan perbandingan 1:5 selama 3 hari. Setiap hari dilakukan pengadukan selama \pm 10 menit. Setelah hari ketiga hasil maserasi di saring, ampasnya diremaserasi dengan perbandingan 1:3 selama 3 hari. Hasil maserasi kemudian dilakukan penguapan dengan *rotary evaporator*, untuk mendapatkan ekstrak kental, setelah di *rotary*, ekstrak kemudian di lakukan penguapan dengan waterbath sampai didapatkan ekstrak kental yang tidak menetes.

2. Pembuatan SNEDDS ekstrak daun kelor

Asam oleat, Tween 80 dan PEG 400 di campur dengan perbandingan 1:8:1. Ekstrak daun kelor ditimbang sebanyak 75 mg, 100 mg dan 125 mg per 3 ml di masukkan dalam larutan basis SNEDDS kemudian dihomogenkan dengan *hotplate magnetic stirrer* dengan suhu 40°C selama 30 menit, setelah itu disonikasi selama 15 menit pada suhu 40°C. Komposisi formula SNEDDS disajikan pada Tabel I.

3. Karakterisasi SNEDDS ekstrak daun kelor Prosentase Transmittance

Tabel I. Formulasi SNEDDS

Bahan	Formula
Asam Oleat	1
Tween 80	8
PEG 400	1

Pengukuran % transmittan dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-vis. Nano emulsi dituangkan kedalam kuvet gelas dan dimasukkan dalam spektrofotometri. Prosentase (%) transmittan menggunakan panjang gelombang 650 nm.

Waktu emulsifikasi dan visual

SNEDDS diambil menggunakan pipet sebanyak 100 μ L kemudian dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang terisi air suling 100 ml dengan suhu 37°C. Campuran diaduk lembut menggunakan magnetic stirrer dengan kecepatan 80 rpm. Waktu emulsifikasi SNEDDS dilakukan dengan menghitung waktu yang dibutuhkan SNEDDS teremulsifikasi seluruhnya kedalam air suling. Formulasi SNEDDS yang diamati secara visual.

Pengukuran droplet, indeks polidispersibilitas (Pdi) dan Zeta potensial

Analisis ukuran droplet dengan mengencerkan 1 ml SNEDDS dengan 100 ml air suling dan di campur dengan lembut menggunakan magnetic stirrer. Pengukuran droplet, indeks polidispersibilitas (Pdi) dan zeta potensial nanoemulsi dilakukan menggunakan *Particle Size Analyzer* (Malvern, United Kingdom). Nanoemulsi dimasukkan kedalam kuvet gelas kemudian dimasukkan kedalam alat *Particle Size Analyzer* untuk mendapatkan ukuran partikel, polidispersibilitas (Pdi) dan zeta potensial.

Hasil dan Pembahasan

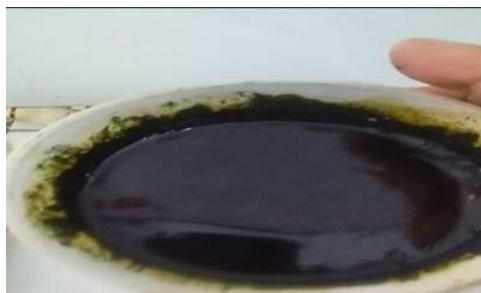
Hasil uji determinasi menunjukkan bahwa tanaman yang digunakan sebagai bahan penelitian adalah benar *Moringa oleifera Lam.*

Ekstraksi Daun Kelor.

Sebanyak 341,3 gram serbuk daun kelor kering dilakukan maserasi menggunakan pelarut etanol 96% diperoleh ekstrak kental sebanyak 41,9 gr dan rendemen 12,2%. Hasil tersebut telah memenuhi syarat jika dibandingkan dengan Farmakope Herbal yaitu randemen ekstrak daun kelor tidak kurang dari 9,2% (Kemenkes Republik Indonesia, 2017). Ekstrak kental daun kelor berwarna hijau kecokelatan, bau khas disajikan pada Gambar 1. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol menggunakan metode maserasi memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat dibandingkan ekstrak air dengan metode dekok (Rizkayanti, Diah and Jura, 2017). Ekstrak daun kelor memiliki aktivitas antioksidan cukup baik (Toripah, Abidjulu and Wehantouw, 2014).

Tabel 2. Visual dan prosentase transmitan SNEDDS ekstrak daun kelor

Formula	Asam Oleat: Tween 20: PEG 400	Ekstrak daun kelor (mg/3ml)	Setelah 24 jam	Warna	Waktu emulsifikasi	% Transmitan
F1	1:8:1	75	Homogen, tidak terjadi pemisahan	Transparan	6 detik	94,701
F2	1:8:1	100	Homogen, tidak terjadi pemisahan	Transparan	19,7 detik	94,701
F3	1:8:1	125	Homogen, tidak terjadi pemisahan	Transparan	5,9 detik	98,073



Gambar 1. Ekstrak kental daun kelor

Tabel 3. Ukuran partikel dan nilai Pdi nanoemulsi ekstrak daun kelor

Formula	Asam oleat : Tween 20 : PEG 400	Ekstrak daun kelor (mg/3 ml)	Rata-rata ukuran partikel (nm)	Pdi
F1	1:8:1	75	14.40	0.412
F2	1:8:1	100	22.99	0.677
F3	1:8:1	125	86.48	0.200

Optimasi basis SNEDDS

Formulasi SNEDDS ekstrak daun kelor disimpan dalam kulkas pada suhu 5°C selama 24 jam. SNEDDS dengan formula Asam Oleat : Tween 80 : PEG 400 perbandingan 1:8:1 ditambahkan ekstrak daun kelor dengan dosis berurutan F1 (75 mg), F2 (100 mg), dan F3 (125 mg) diamati secara visual menunjukkan hasil stabil dan tidak mengalami pemisahan. Pengukuran % transmitan dari nanoemulsi daun kelor menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 650 nm didapatkan nilai transmitan berurutan 94,701; 94,701; 98,073 disajikan pada Tabel 2.

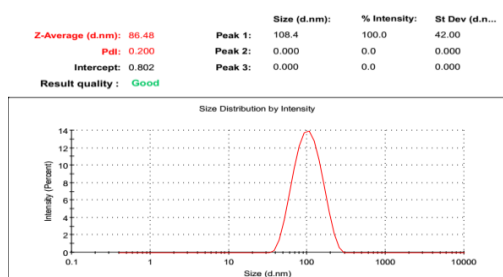
Pada F3 menunjukkan waktu emulsifikasi yang paling baik yaitu 5,9 detik. Waktu emulsifikasi \leq 30 detik termasuk dalam grade A pada sistem visual grading yang menunjukkan formula tersebut cepat membentuk nanoemulsi bening, transparan dan daya sebar tinggi. Formula dengan grade A dan grade B ketika didispersikan dalam *Gastro Intestinal Track* (GIT) akan tetap sebagai nanoemulsi (D and Prasanna J, 2021). Nanoemulsi yang tidak stabil akan memperlihatkan adanya *creaming* atau pemisahan fase (Jusril et al., 2022).

Proporsi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dalam penelitian ini terdiri dari asam oleat : Tween 20 : PEG 400 dengan perbandingan 1:8:1. Stabilitas

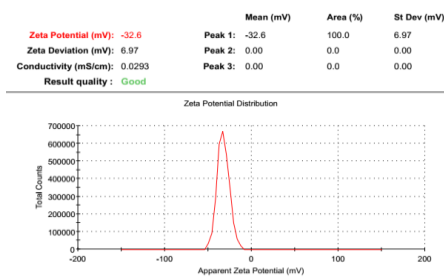
fisik emulsi tergantung pada jenis surfaktan yang digunakan. Penelitian sebelumnya menunjukkan tingkatan stabilitas dari jenis surfaktan sebagai berikut : lesitin kedelai < Tween 20 < *whey protein isolat* (Fuentes et al., 2021). Campuran asam oleat : Tween 20 : PEG 400 dengan perbandingan 1:8:1 pada penelitian ini memiliki waktu emulsifikasi kurang dari 30 detik, yang menunjukkan bahwa formula tersebut memiliki karakteristik daya sebar yang baik. Pada penelitian ini asam oleat digunakan untuk dicampur dengan Tween 20 dan PEG 400 sebelum diisi dengan ekstrak daun kelor. Pemilihan surfaktan dengan campuran yang tepat dari *hydrophile lipophile balance* (HLB) tinggi dan rendah dalam mengembangkan formula pengemulsi akan menghasilkan formula mikroemulsi yang berhasil.

Surfaktan dengan nilai HLB tinggi memiliki self-emulsifikasi yang cepat dan sifat penyebaran yang sangat baik, sedangkan surfaktan dengan nilai HLB rendah menunjukkan karakteristik penyebaran yang buruk, waktu emulsi yang lama, dan sifat pengemulsi yang buruk. Pemilihan HLB yang tepat untuk surfaktan atau campuran surfaktan, yang cocok dengan HLB minyak, akan menghasilkan tegangan antarmuka terendah antara fase minyak dan air (Eid, Elmarzugi and Jaradat, 2019). Pada penelitian ini menggunakan minyak berupa asam oleat, Tween 20 sebagai surfaktan yang memiliki HLB 16,5, dan PEG 400 sebagai co-surfaktan dengan HLB 15,5 (Harwansh, Deshmukh and Rahman, 2019). Minyak merupakan komponen utama dari nanoemulsi. Minyak membantu memfasilitasi emulsifikasi dengan campuran untuk meningkatkan kelarutan obat hidrofobik dalam inti minyak dari droplet. Selain itu minyak juga meningkatkan permeasi obat pada *gastro intestinal track* (GIT) melalui sistem limfatik usus (Harwansh, Deshmukh and Rahman, 2019).

Pada penelitian ini SNEEDS dengan campuran asam oleat : Tween 20 : PEG 400 dengan perbandingan 1:8:1 pada pengamatan fisik setelah 24 jam pada suhu 5°C tampak jernih dan transparan, dapat ditembus cahaya, tidak ada endapan dan tidak terjadi pemisahan fase. Ini menyiratkan bahwa nanoemulsi terdiri dari partikel yang cukup kecil yang memungkinkan berkas cahaya melewatinya (Tahir et al., 2022). Munculnya kekeruhan dalam sampel menunjukkan pembentukan emulsi kasar, sedangkan larutan transparan/bening menunjukkan nanoemulsi (D and Prasanna J, 2021).



Gambar 2. Ukuran partikel dan Pdi nanoemulsi ekstrak daun kelor 125 mg



Gambar 3. Zeta potensial nanoemulsi ekstrak daun kelor 125 mg

Ukuran Droplet, Indeks Polidispersitas dan Zeta potensial

Pengujian ukuran partikel nanoemulsi menggunakan instrumen *dynamic light scattering* (DLS) *particle size analyzer* (PSA). Alat ini bekerja berdasarkan hamburan cahaya dari sinar laser yang akan mengenai partikel dalam sampel. Cahaya yang tersebar akan dideteksi oleh detektor foton pada sudut tertentu dengan cepat sehingga ukuran partikel dapat ditentukan (Aleandri et al., 2018). DLS merupakan teknik yang didasarkan pada gerakan Brown dari partikel terdispersi. Ketika partikel-partikel ini terdispersi dalam cairan, maka partikel akan bergerak secara acak ke segala penjuru dan terus-menerus bertabrakan dengan molekul pelarut. Tabrakan ini kemudian menyebabkan transfer energi yang menginduksi pergerakan partikel. Energi yang ditransfer lebih atau kurang konstan dan biasanya memiliki efek yang lebih besar dari partikel yang lebih kecil. Partikel yang lebih kecil akan bergerak dengan kecepatan lebih besar daripada partikel yang lebih besar. DLS memungkinkan pengukuran diameter hidrodinamik dari ukuran partikel dalam larutan (Wanjiru et al., 2022). Pada penelitian ini dari 3 formula, didapatkan formula terbaik terdapat pada F3 rata-rata ukuran partikel 86,48 nm, indeks polidispersitas sebesar 0.2 dan zeta potensial -32,6 mV (Gambar 2-3, Tabel 3).

Meskipun pada F3 memiliki rata-rata ukuran partikel paling besar yaitu 86.48 nm, namun F3 memiliki konsentrasi ekstrak daun kelor paling tinggi yaitu 125 mg/3 ml dengan Pdi paling baik. Parameter ukuran droplet nanoemulsi berkisar 20-200 nm (Jaiswal, Dudhe and Sharma, 2015). Nanopartikel dengan diameter 10 nm - < 200 nm memenuhi karakteristik penghantaran obat yang baik (Teja et al., 2022). Ukuran droplet berdampak pada penyerapan obat, semakin kecil ukuran droplet semakin besar permukaan antarmuka untuk penyerapan (Dalal, Allaf and El-Zein, 2021). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa nanoemulsi minyak biji pare dengan ukuran 100 nm sangat stabil dan dapat memberikan peningkatan sifat antidiabetes melalui pemberian oral. Selain itu efek nanoemulsi minyak biji labu memiliki serapan seluler yang lebih tinggi serta aktivitas antioksidan yang panjang (Ganesan, Arulselvan and Choi, 2017).

Ultrasonicator menggunakan gelombang ultrasonik melalui probe yang dibutuhkan dalam mengurangi droplet emulsi ukuran mikron menjadi droplet kecil (Harwansh, Deshmukh and Rahman, 2019). Ultrasonikasi memberikan getaran mekanis dari gelombang ultrasound (>20 kHz) yang menghasilkan variasi tekanan sinusoidal dalam sistem emulsi. Proses ini menyebabkan dampak gelombang kejut serta tumbukan antar partikel sehingga menghasilkan pengurangan ukuran partikel (Gupta et al., 2022). Metode ultrasound dapat mengurangi ukuran partikel menjadi partikel yang lebih homogen, menurunkan viskositas dan tegangan permukaan antar muka antara fase minyak dan air (Poormoghadam et al., 2022). Proses sonikasi pada penelitian ini dilakukan selama 15 menit, dengan suhu 40°C. Penelitian sebelumnya menyebutkan proses sintesis nanopartikel menggunakan bath sonicator dapat diselesaikan sekitar 5 menit dibandingkan pendekatan sintesis sebelumnya yang membutuhkan beberapa jam (Fang et al., 2010). Peningkatan waktu sonikasi dan amplitudo gelombang dapat mengurangi ukuran partikel (Tahir et al., 2022). Keuntungan penggunaan sonikasi karena sederhana, efisiensi waktu, dan tidak memerlukan penambahan bahan kimia lain. Ini memastikan bahwa tidak akan ada konsekuensi signifikan pada struktur kimia partikel dari faktor eksternal (Tahir et al., 2022).

Indeks Polidispersitas (Pdi) nanoemulsi ekstrak daun kelor yang ditunjukkan pada Gambar 2 sebesar 0,2. Pdi dibawah 0,3 menunjukkan distribusi ukuran droplet yang baik (Dalal, Allaf and El-Zein, 2021). Pdi mencerminkan distribusi dan keseragaman droplet. Pdi <0,25 menunjukkan keseragaman distribusi ukuran partikel, dan stabilitas yang lebih baik. Pdi lebih besar atau mendekati 1 menunjukkan nanoemulsi tidak memiliki keseragaman partikel yang baik dan akan menunjukkan koalesensi yang menghasilkan ukuran partikel yang besar (Tahir et al., 2022). Nilai Pdi yang dapat di aplikasi untuk sediaan parenteral $\leq 0,250$ dan untuk sediaan formulasi oral adalah kurang dari 0,5 (Jusril et al., 2022). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa formulasi ini memiliki ukuran nano dan partikel yang terdispersi tunggal. Zeta potensial digunakan untuk mengukur muatan pada permukaan droplet dalam nanoemulsi (Jaiswal, Dudhe and Sharma, 2015). Hasil penelitian ini menunjukkan nilai zeta potensial -

32,6 mV disajikan pada Gambar 3. Pada sistem penghantaran obat nano, nilai potensial zeta $>+30$ mV atau <-30 mV dianggap dapat diterima dengan tingkat stabilitas yang tinggi (Teja *et al.*, 2022). Tolakan elektrostatik yang lebih tinggi antara partikel menunjukkan stabilitas yang lebih tinggi (Wanjiru *et al.*, 2022).

SNEDDS digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi, penyerapan, kemanjuran teraupetik, permabilitas usus dan bioavailabilitas obat. Droplet berukuran nano menawarkan peningkatan penyerapan dan permeasi obat melalui saluran pencernaan karena area antarmuka yang besar. Formulasi nano digunakan untuk penghantaran obat ke jaringan target secara lebih tepat dan terkontrol (Teja *et al.*, 2022). Nanoteknologi yang diaplikasikan pada ekstrak tumbuhan dapat meningkatkan sifat biologis, mengurangi efek samping, meningkatkan aktivitas, dan mengurangi dosis yang dibutuhkan. Keuntungan dari nanoemulsi yaitu memiliki stabilitas koloid jangka panjang serta meningkatkan bioavailabilitas obat. Nanoemulsi minyak dalam air (O/W) memiliki kecenderungan untuk dapat melarutkan obat hidrofobik dan hidrofilik sehingga meningkatkan pengiriman obat (Jusril *et al.*, 2022).

Kesimpulan

Formula SNEDDS terbaik terdapat pada F3 yang mengandung ekstrak daun kelor 125 mg/3 ml SNEDDS dengan komposisi asam oleat : Tween 20 : PEG 400 (1:8:1). Homogenisasi SNEDDS ekstrak daun kelor selama 30 menit, dilanjutkan sonikasi selama 15 menit dalam suhu 40°C menghasilkan nanoemulsi yang baik ditinjau dari parameter ukuran droplet, PDI dan zeta potensial. Keuntungan penggunaan sonikasi karena sederhana, efisiensi waktu, dan tidak memerlukan penambahan bahan kimia lain.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini mendapatkan bantuan beasiswa dari Universitas Muhammadiyah Klaten.

Daftar Pustaka

Ahmad, J. *et al.* 2017. Effect of incorporating stevia and moringa in cookies on postprandial glycemia, appetite, palatability, and gastrointestinal well-being. *Journal of the American College of Nutrition*, 5724. doi: 10.1080/07315724.2017.1372821.

Aleandri, S. *et al.* 2018. Dynamic light scattering of biopharmaceutics — Can analytical performance be enhanced by laser power?. *Pharmaceutics*, 10(3). doi: 10.3390/pharmaceutics10030094.

Ambwani, S. *et al.* 2018. Current knowledge on nanodelivery system and their beneficial applications in enhancing the efficacy of herbal drugs. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*, 6. doi: 10.18006/2018.6(1).87.107.

Chen, G. L. *et al.* 2020. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Moringa oleifera leaves and their functional chemical constituents. *Food Chemistry*, 333. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127478.

Saikumar D and Prasanna, J. L. 2021. A Literature review on self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS). *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 70(1), pp. 85–94. doi: 10.47583/ijpsrr.2021.v70i01.011.

Dalal, L., Allaf, A. W. and El-Zein, H. 2021. Formulation and in vitro evaluation of self-nanoemulsifying liquisolid tablets of furosemide. *Scientific Reports*, 11(1), 1–10. doi: 10.1038/s41598-020-79940-5.

Di Lorenzo, C. *et al.* 2021. Polyphenols and human health: The role of bioavailability. *Nutrients*, 13(1), 1–30. doi: 10.3390/nu13010273.

Eid, A. M., Elmarzugi, N. A. and Jaradat, N. A. 2019. Influence of sonication and in vitro evaluation of nifedipine self-nanoemulsifying drug delivery system. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55, 1–8. doi: 10.1590/s2175-97902019000217497.

Essa, E. A., Shamardl, H. A. and Zaidan, S. H. 2016. Self-emulsifying drug delivery systems as a tool to improve solubility and bioavailability of resveratrol. *Drug Design, Development and Therapy*. 117–128.

Falowo, A. B. *et al.* 2018. Multi-functional application of Moringa oleifera Lam. in nutrition and animal food products: A review. *Food Research International*, 106, 317–334. doi: 10.1016/j.foodres.2017.12.079.

Fang, R. H. *et al.* 2010. Quick synthesis of lipid-polymer hybrid nanoparticles with low polydispersity using a single-step sonication method. *Langmuir*, 26(22), 16958–16962. doi: 10.1021/la103576a.

Fard, M. *et al.* 2015. Bioactive extract from moringa oleifera inhibits the pro-inflammatory mediators in lipopolysaccharide stimulated macrophages. *Pharmacognosy Magazine*, 11(44), 556. doi: 10.4103/0973-1296.172961.

Fuentes, K. *et al.* 2021. Comparative study of physicochemical properties of nanoemulsions fabricated with natural and synthetic surfactants. *Processes*, 9(11), 7–9. doi: 10.3390/pr9112002.

Ganesan, P., Arulselvan, P. and Choi, D. K. 2017. Phytoactive compound-based nanodelivery systems for the treatment of type 2 diabetes mellitus – current status. *International Journal of Nanomedicine*, 1097–1111.

Grosshagauer, S. *et al.* 2021. The future of Moringa foods: A food chemistry perspective. *Frontiers in Nutrition*, 8, 1–9. doi: 10.3389/fnut.2021.751076.

Gupta, P. *et al.* 2022. 'Preparation of Thymus vulgaris (L.) essential oil nanoemulsion and its chitosan encapsulation for controlling mosquito vectors'. *Scientific Reports*. Nature Publishing Group UK, 12(1), pp. 1–14. doi: 10.1038/s41598-022-07676-5.

Harwansh, R. K., Deshmukh, R. and Rahman, M. A. 2019. Nanoemulsion: Promising nanocarrier system for delivery of herbal bioactives. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 224–233. doi: 10.1016/j.jddst.2019.03.006.

Jaiswal, M., Dudhe, R. and Sharma, P. K. 2015. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *Biotech*, 5(2), 123–127. doi: 10.1007/s13205-014-0214-0.

Julianawati, T., Hendarto, H. and Widjati 2020. Penetapan total flavonoid, aktivitas antioksidan dan karakterisasi nanopartikel ekstrak etanol daun kelor (Moringa pterygosperma Gaertn.). *Jurnal Penelitian Kesehatan Suata Forikes*, 11(1), 49–54. Available at: <http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf>.

Jusril, N. A. *et al.* 2022. Development and optimization of nanoemulsion from ethanolic extract of centella asiatica (nanoseca) using d-optimal mixture design

- to improve blood-brain barrier permeability. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 1–18. doi: 10.1155/2022/3483511.
- Kemenkes Republik Indonesia. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia*. III. Jakarta Indonesia: Kemenkes Republik Indonesia.
- Kou, X. et al. 2018. Nutraceutical or pharmacological potential of Moringa oleifera Lam. *Nutrients*, 10(3). doi: 10.3390/nu10030343.
- Meireles, D. et al. 2020. 'A review of properties, nutritional and pharmaceutical applications of Moringa oleifera: integrative approach on conventional and traditional Asian medicine. *Advances in Traditional Medicine*, 495–515. doi: 10.1007/s13596-020-00468-0.
- Pandey, K. B. and Rizvi, S. I. 2009. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5), pp. 270–278.
- Poormoghadam, D. et al. 2022 'Fingolimod nanoemulsions at different particle sizes define the fate of spinal cord injury recovery', *BioMed research international*, 2022, pp. 1–11. doi: 10.1155/2022/5703426.
- Ramadan, D. and Im, A. M. 2016. Pemanfaatan nanoteknologi dalam sistem penghantaran obat baru untuk produk bahan alam (Utilization of nanotechnology in drug delivery system for natural products). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(2), pp. 118–127.
- Rani, N. Z. A., Husain, K. and Kumolosasi, E. 2018. Moringa genus: A review of phytochemistry and pharmacology', *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1–26. doi: 10.3389/fphar.2018.00108.
- Rizkayanti, R., Diah, A. W. M. and Jura, M. R. 2017. Uji aktivitas antioksidan ekstrak air dan ekstrak etanol daun kelor (Moringa oleifera Lam). *Jurnal Akademika Kimia*, 6(2), 125.
- Sprunk, A., Strachan, C. J. and Graf, A. 2012. Rational formulation development and in vitro assessment of SMEDDS for oral delivery of poorly water soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(5), 508–515. doi: 10.1016/j.ejps.2012.04.001.
- Tahir, I. et al. 2022. Optimization of thiamine chitosan nanoemulsion production using sonication treatment *Plant Physiology and Biochemistry*, 100919. doi: 10.1016/j.rineng.2023.100919.
- Teja, P. K. et al. 2022. Herbal nanomedicines: Recent advancements, challenges, opportunities and regulatory overview. *Phytomedicine*, 96, 153890. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153890.
- Toripah, S. S., Abidjulu, J. and Wehantouw, F. 2014. Aktivitas antioksidan dan kandungan total fenolik ekstrak daun kelor (Moringa oleifera Lam). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(4), 37–43.
- Wadee, S. A., Sarhat, E. R. and Najim, R. S. 2018. Effect of Moringa oleifera extract on serum glucose and interleukin-1, interleukin-2 and tumor necrosis factor α in streptozotocin-induced diabetic rats. *Medical Journal of Tikrit University*, 24(1), 61–68.
- Wanjiru, J. et al. 2022. Formulation, optimization, and evaluation of Moringa oleifera leaf polyphenol-loaded phytosome delivery system against breast cancer cell lines. *Molecules*, 27. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27144430>.
- Zhao, J., Yang, J. and Xie, Y. 2019. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 570, 118642. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118642.