

SKRIPSI
OPTIMASI FORMULA SELF-EMULSIFYING EKSTRAK
BROTOWALI (*Tinospora crispa* L.) MENGGUNAKAN
METODE MIXTURE DESIGN



Oleh:

NIA ANDINI
194820103023

PROGRAM STUDI SI FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN 'AISYIYAH
PALEMBANG
2023

SKRIPSI

**OPTIMASI FORMULA *SELF-EMULSIFYING* EKSTRAK
BROTOWALI (*Tinospora crispa* L.) MENGGUNAKAN
METODE *MIXTURE DESIGN***



Oleh:

**NIA ANDINI
194820103023**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN 'AISYIYAH
PALEMBANG
2023**

**LEMBAR PENGESAHAN
SKRIPSI**

**OPTIMASI FORMULA *SELF- EMULSIFYING* EKSTRAK
BROTOWALI (*Tinospora crispa* L.) MENGGUNAKAN
METODE *MIXTURE DESIGN***

OLEH:

Nia Andini
NIM. 194820103023 .

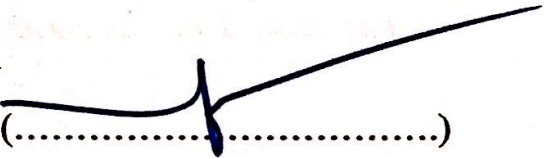
Telah dipertahankan didepan Tim Penguji pada
Tanggal 15 Mei 2023

Dosen Penguji

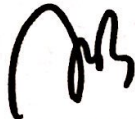
I. Apt. Galih Pratiwi, M.Pharm.Sci.
NIP. 2015.09.059

()

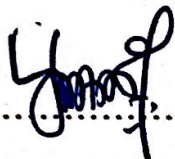
II. Dr. Apt. Shaum Shiyah, M.Sc.
NIP. 198605282012121005

()

III. Apt. Aninditha Rachmah R, M.Si.
NIP. 2018.01.071

()

IV. Yudi Arina, S.Si., M.Kes.
NIP. 2004.01.004

()



Mengetahui,
Ketua STIKES 'Aisyiyah Palembang

Kholidah, SKM., M. Kes.
NIP. 2000.12.014

SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN 'AISYIYAH PALEMBANG PROGRAM STUDI S1 FARMASI

Skripsi, Mei 2023

Nia Andini

OPTIMASI FORMULA *SELF- EMULSIFYING* EKSTRAK BROTOWALI (*Tinospora crispa* L.) MENGGUNAKAN METODE *MIXTURE DESIGN*

XXII, 120 Halaman, 24 Tabel, 26 Gambar, 18 Daftar Singkatan, 25 Lampiran

INTISARI

Latar belakang: Brotowali salah satu tanaman yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional yang memiliki kandungan zat aktif berberin, alkaloid, palmatin, zat pahit pikroretin yang dapat memberikan efek farmakologis yaitu tonikum, antipiretik, dan analgesik. Faktor yang berpengaruh dalam pembuatan formula *self- emulsifying* ekstrak brotowali yaitu komponen minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan sebagai sistem penghantaran obat yang baik untuk meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas obat. **Tujuan:** mengevaluasi, mengkarakterisasi formula optimum *self- emulsifying* ekstrak brotowali pada rancangan *mixture design*, dan untuk mengidentifikasi korelasi antar respon berdasarkan pendekatan kemometrik. **Metode:** menggunakan metode *mixture design* untuk menentukan konsentrasi dari masing-masing komponen penyusun *self- emulsifying*. Asam oleat sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan, dan propilen glikol sebagai ko-surfaktan. Parameter evaluasi yang terdiri dari % transmittan *self- emulsifying*, % transmittan nanoemulsi, bobot jenis, viskositas, *drug load*, waktu emulsifikasi, dan pH. **Hasil:** nilai transmittan *self- emulsifying* $91,026 \pm 0,07\%$, transmittan nanoemulsi $92,76 \pm 0,59\%$, waktu emulsifikasi *aquadest* $01,13 \pm 0,20$ detik, waktu emulsifikasi SGF $01,59 \pm 0,06$ detik, waktu emulsifikasi SIF $01,04 \pm 0,23$ detik, *drug load* $54,6 \pm 0,057$ mg/mL, viskositas $2,21 \pm 0,0009$ mPa.s, dan pH 6. **Kesimpulan:** konsentrasi optimum pada komponen formula penyusun *self- emulsifying* yaitu asam oleat sebagai fase minyak dengan konsentrasi 22,21%, tween 80 sebagai surfaktan dengan konsentrasi 42,33%, dan propilen glikol sebagai ko-surfaktan dengan konsentrasi 25,45% mampu memenuhi standar dan karakteristik serta memiliki korelasi pada analisis kemometrik.

Kata kunci : *self- emulsifying*, brotowali, *mixture design*, nanoemulsi.

Daftar pustaka : 88 (2007-2022)

STIKES 'AISYIAH PALEMBANG UNDERGRADUATE PROGRAM PHARMACY

Thesis, Mei 2023

Nia Andini

OPTIMIZATION OF SELF- EMULSIFYING FORMULA OF BROTOWALI (*Tinospora crispa* L.) EXTRACT USING METHODS MIXTURE DESIGN

XXII, 120 Pages, 24 Tables, 26 Images, 18 List of abbreviations, 25 Attachment

ABSTRACT

Background: Brotowali is one of the plant used as traditional medicine which contains the active substances berberine, alkaloids, palmatin, a bitter substance picroretin which can provide pharmacological effect, namely tonic, antipyretic, and analgesic. Factors that influence the formulation of the brotowali extract SE formula are the oil, surfactant, and co-surfactant component as a good drug delivery system to increase the bioavailability and stability of the drug. **Objectives:** to evaluate, characteristics of the optimal formula for self-emulsifying brotowali extract in the mixture design, and to identify the correlation between responses based on a chemometric approach. **Methods:** using the mixture design approach to determine the concentration of each self-emulsifying constituent component. Oleic acid as the oil phase, tween 80 as a surfactant, and propylene glycol as a co-surfactant. Evaluation parameters consisting of % transmittance of SE, % transmittance of nanoemulsion, specific gravity, viscosity, drug load, emulsification time, and pH. **Result:** self-emulsifying transmittance value was $91,026 \pm 0,07\%$, transmittance of nanoemulsion $92,76 \pm 0,59\%$, aquadest emulsification time was $01,13 \pm 0,20$ seconds, SGF emulsification time was $01,59 \pm 0,06$ seconds, SIF emulsification time was $01,04 \pm 0,23$ seconds, drug load $54,6 \pm 0,057$ mg/mL, viscosity $2,21 \pm 0,0009$ mPa.s, and pH 6. **Conclusion:** the optimal concentration of the component of the self-emulsifying formula is oleic acid as the oil phase with a concentration of 22,21%, tween 80 as a surfactant with a concentration of 42,33%, and propylene glycol as a co-surfactant with a concentration of 25,45% were able to meet standards and characteristics and have a correlation in chemometric analysis.

Keywords : self-emulsifying, brotowali, mixture design, nanoemulsion

Bibliography : 88 (2007-2022)

....

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR PERSEMBAHAN	v
RIWAYAT HIDUP	vi
SURAT PERNYATAAN	vii
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI.....	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
INTISARI.....	xii
ABSTRACT	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI.....	5
A. Tinjauan Pustaka.....	5
1. Tanaman Brotowali (<i>Tinospora crispa</i> L.).....	5
2. <i>Self- Emulsifying</i> (SE).....	7
3. Komponen Penyusun SE.....	8
4. <i>Mixture Design</i> (MD)	9

5. Kemometrik	10
B. Landasan Teori.....	11
C. Hipotesis	14

BAB III METODE PENELITIAN 15

A. Jenis Penelitian	15
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	15
C. Variabel Penelitian.....	15
1. Variabel Bebas	15
2. Variabel Terkendali.....	15
3. Variabel Terikat	16
D. Alat dan Bahan	16
1. Alat.....	16
2. Bahan	16
E. Jalannya Penelitian.....	17
1. Orientasi Konsentrasi Komponen Minyak, Surfaktan, dan Ko-surfaktan dalam SE	18
2. Rancangan Optimasi dan Penentuan <i>Run</i> Menggunakan <i>Mixture Design (MD)</i>	18
3. Preparasi SE Ekstrak Brotowali	19
4. Penentuan Bobot Jenis SE	20
5. Uji Transmitan (%).....	20
6. Uji Viskositas SE.....	21
7. Pengukuran <i>Drug Load</i>	21
8. Pengukuran Waktu Emulsifikasi	21
9. Pengukuran pH SE.....	21
10. Uji Stabilitas Fisik / Termodinamika SE	22
F. Analisis Data	23

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN..... 24

A. Orientasi dan Preparasi SE Ekstrak Brotowali (<i>Tinospora crispa</i> L.).....	24
------------------------------------------------------------------------------------	----

B. Optimasi Rancangan Menggunakan <i>Mixture Design</i>	26
1. Hasil SE dan Nanoemulsi dari Rancangan	28
2. Evaluasi Parameter Statistik <i>Mixture Design</i>	31
3. <i>Fitting Model</i> Transmitan SE	33
4. <i>Fitting Model</i> Transmitan Nanoemulsi	36
5. <i>Fitting Model</i> Waktu Emulsifikasi <i>Aquadest</i>	39
6. <i>Fitting Model</i> Waktu Emulsifikasi SGF	43
7. <i>Fitting Model</i> Waktu Emulsifikasi SIF	46
8. <i>Fitting Model Drug Load</i>	49
9. <i>Fitting Model</i> Viskositas	52
C. Evaluasi Rancangan <i>Mixture Design</i> dengan <i>Multivariate Analysis</i>	55
D. Prediksi dan Verifikasi Formula Optimal	61
E. Karakterisasi Formula Optimal	63
1. %Transmitan SE dan Nanoemulsi	63
2. Waktu Emulsifikasi <i>Aquadest</i> , SGF, dan SIF	65
3. <i>Drug Load</i>	67
4. Viskositas	68
5. Analisis pH SE	68
6. Stabilitas Termodinamika SE	69
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	74
A. Kesimpulan	74
B. Saran	74
DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN	83

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Formula optimum penyusun *self- emulsifying* ekstrak brotowali yaitu asam oleat sebagai fase minyak dengan konsentrasi 22,21%, tween 80 sebagai surfaktan dengan konsentrasi 42,33%, dan propilen glikol sebagai ko-surfaktan dengan konsentrasi 25,45%.
2. Karakteristik formula optimum *self- emulsifying* ekstrak brotowali dengan nilai transmittan *self- emulsifying* 91,026%, transmittan nanoemulsi 92,761%, waktu emulsifikasi *aquadest* 01,13 detik, waktu emulsifikasi SGF 01,59 detik, waktu emulsifikasi SIF 01,04 detik, *drug load* 54,6 mg/mL, dan viskositas 2,21 mPa.s.
3. Terdapat korelasi antara formula 5 dan 6 dengan nilai kedekatan sebesar (93,21%), formula 7 dan 9 nilai kedekatan (92,59%), formula 13 dan 16 nilai kedekatan (88,64%).

B. Saran

1. Perlu dilakukan uji *drug content* untuk mendapatkan jumlah zat aktif yang lebih signifikan.
2. Perlu dilakukan uji mengenai karakteristik yaitu ukuran *droplet*, zeta potensial, indeks polidispersitas, dan mobilitas elektroforesis.
3. Perlu dilakukan uji FTIR-ATR untuk melihat spektra dari masing-masing komponen dan ada tidaknya interaksi antar komponen yang direaksikan menjadi *self- emulsifying*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, N., dan Chin, N.L. (2010). Simplex-centroid mixture formulation for optimised composting of kitchen waste. *Bioresource Technology*, **101**(21), 8205–8210.
- Ahmad, W., Jantan, I., dan Bukhari, S.N.A. (2016). *Tinospora crispa* (L.) Hook. f. dan Thomson: A review of its ethnobotanical, phytochemical, and pharmacological aspects. *Frontiers in Pharmacology*, **7**(MAR), 1–19.
- Aisy, Z.H.R., Puspita, O.E., dan Shalas, A.F. (2021). Optimasi Formula Nanoemulsi Nifedipin Dengan Metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*, **6**(2), 85–95.
- Amin, A. (2016). Determinasi dan Analisis *Finger Print* Daun Miana (*Coleus scutellarioides* Linn.) Sebagai Bahan Baku Obat Tradisional Dengan Metode Spektrofotometri FT-IR dan Kemometrik. *JF FIK UINAM*, **4**(2), 58–64.
- Ananda, N.C.R, Sulaiman, S., dan Suwarni. (2017). Pengaruh Peningkatan Tween 20 Sebagai Surfaktan Terhadap Karakteristik Dan Kestabilan Fisik Sediaan *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Simvastatin. *Media Farmasi Indonesia*. **10**(2), 940–948.
- Anindhita, M.A., dan Oktaviani, N. (2016). Formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstak Daun Pepaya (IL.) dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Minyak Pembawa. *Pena Medika Jurnal Kesehatan*, **6**(2), 103–111.
- Meirista, I. (2021). Formulasi Nanoemulsi dengan Bahan Dasar Minyak Ikan (*Oleum Iecoris Aselli*). *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, **3**(3), 370–375.
- Arina, Y., Shiyan, S., dan Suprayetno, S. (2022). Analisis Kemometrik Ekstrak Akar Tunjuk Langit (*Helminthostachys Zeylanica* (L)) Melalui Analisis *Fourier Transformed Infrared* Dari Berbagai Daerah Sumatera Selatan. *Jurnal 'Aisyiyah Medika*, **7**(1), 243–258.
- Artanti, N.A., Prihapsara, F., Mas'ud, N., dan Ermawati, D.E. (2021). Optimization of the Proportion of Surfactant , Co-Surfactant , and Candlenut Oil for *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) of Secang Heartwood (*Caesalpinia sappan L.*) Methanolic Extract. *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*, **17**(1), 124–131.
- Bali, V., Ali, M., dan Ali, J. (2010). Study of surfactant combinations and development of a novel nanoemulsion for minimising variations in bioavailability of ezetimibe. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **76**(2).
- Beandrade, M.U. (2018). Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS Ekstrak Jinten Hitam (*Nigella Sativa*) dengan Fase Minyak Ikan Hiu Cucut Botol

- (*Centrophorus Sp*) serta Uji Aktivitas Immunostimulan. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 50–61.
- Bupu, M., Fahik, M., dan Iramaya, D.H. (2022). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Batang Brotowali (*Tinospora Crispa*). *Flobamora Biological Jurnal*, 1(1), 17–23.
- Cherniakov, I., Domb, A.J., dan Hoffman, A. (2015). Self-nano-emulsifying drug delivery systems: An update of the biopharmaceutical aspects. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12(7), 1121–1133.
- Choironi, N.A., Pudyastuti, B., Gumelar, G., Fareza, M.S., Wijaya, T.H., dan Setyono, J. (2022). Optimasi Formula Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Etil-p- metoksisinamat. 18(2), 205–213.
- Date, A.A., Desai, N., Dixit, R., dan Nagarsenker, M. (2010). Self-nanoemulsifying drug delivery systems: Formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine*, 5(10), 1595–1616.
- Destiyana, O.Y., Rijai, L., Farmasi, F., dan Mulawarman, U. (2018). Formulasi Nanoemulsi Kombinasi Ekstrak Bunga Mawar (*Rosa Damascena* Mill.) Dan Ekstrak Umbi Bengkuang (*Pachyrhizus Erosus* L.) Menggunakan Minyak Pembawa *Virgin Coconut Oil* (VCO). *Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 20–21.
- Elisa Putri, N., Nurahmanto, D., dan Agustian Rosyidi, V. (2021). Optimasi Tween 80 dan Propilen Glikol dalam *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*). *Journal Pustaka Ilmu Kesehatan*, 9(2), 78–83.
- Fitriani, E.W., Imelda, E., Kornelis, C., dan Avanti, C. (2016). Karakterisasi dan Stabilitas Fisik Mikroemulsi Tipe A/M Dengan Berbagai Fase Minyak. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(1), 31–44.
- Fitriani, H., Fitria, A., Miladiyah, I., dan Syukri, Y. (2021). Pengembangan *Self-Nano Emulsifying System* (SNES) Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*): Formulasi, Karakterisasi, dan Stabilitas. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(3), 332.
- Hajrin, W., Subaidah, W.A., Juliantoni, Y., dan Wirasisya, D.G. (2021). Application of Simplex Lattice Design Method on The Optimisation of Deodorant Roll-on Formula of Ashitaba (*Angelica keiskei*). *Jurnal Biologi Tropis*, 21(2), 501–509.
- Hakim, N.A., Arianto, A., dan Bangun, H. (2018). Formulasi dan Evaluasi Nanoemulsi dari inyak Zaitun Ekstra Murni (*Extra Virgin Olive Oil*) sebagai Anti-Aging. *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, 1(2), 391–397.

- Handayani, F.S., Nugroho, B.H., dan Munawiroh, S.Z. (2018). Optimization of low energy nanoemulsion of Grape seed oil formulation using D-Optimal Mixture Design (DMD). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1), 17–34.
- Hatami, M., Cuijpers, M.C.M., dan Boot, M.D. (2015). Experimental optimization of the vanes geometry for a variable geometry turbocharger (VGT) using a Design of Experiment (DoE) approach. *Energy Conversion and Management*, 106, 1057–1070.
- Hosny, K.M., Aldawsari, H.M., Bahmdan, R.H., Sindi, A.M., Kurakula, M., Alrobaian, M.M., dkk. (2019). Preparation, Optimization, and Evaluation of Hyaluronic Acid-Based Hydrogel Loaded with Miconazole Self-Nanoemulsion for the Treatment of Oral Thrush. *AAPS PharmSciTech*, 20(7), 1–12.
- Huda, N., dan Wahyuningsih, I. (2016). Karakterisasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(2), 49.
- Hussain, A., Shakeel, F., Singh, S.K., Alsarra, I.A., Faruk, A., Alanazi, F.K., dan Peter Christoper, G.V. (2019). Solidified SNEDDS for the oral delivery of rifampicin: Evaluation, proof of concept, in vivo kinetics, and in silico GastroPlus™ simulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 566(March), 203–217.
- Indalifiany, A., Malaka, H.M., Sahidin, Fristiohady, A., dan Andriani, R. (2021). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Nanoemulgel Ekstrak Etanol Spons *Petrosia Sp.* *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, 7(3), 321–331.
- Indratmoko, S. dan 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.
- Indriani, V., Tobing, N.E.K.P., dan Rijai, L. (2018). Formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Biji Ramania (*Bouea macrophylla* Griff) dengan Asam Oleat (*Oleic Acid*) sebagai Minyak Pembawa. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 8(November 2018), 276–284.
- Ittiqo, D.H., dan Wahid, A.R. (2018). Optimasi Formula Gel Serbuk Getah *Ashitaba* (*Angelica keiskei* Koidzumii) dan Uji Aktivitas Terhadap Lama Penyembuhan Luka Eksisi pada Kelinci. *Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, 4(September).
- Jumaryatno, P., Chabib, L., Hayati, F., dan Awaluddin, R. (2018). Stability Study of Ipomoea reptans Extract *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) as Anti-Diabetic Therapy. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(09), 11–14.

- Kanwal, T., Kawish, M., Maharjan, R., Ghaffar, I., Saad, H., Imran, M., dkk. (2019). Design and development of permeation enhancer containing self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for ceftriaxone sodium improved oral pharmacokinetics. *Journal of Molecular Liquids*, **289**, 111098.
- Kassem, A.A., Mohsen, A.M., Ahmed, R.S., dan Essam, T.M. (2016). Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced solubilization of nystatin for treatment of oral candidiasis: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Molecular Liquids*, **218**, 219–232.
- Kaur, G., Chandel, P., dan Harikumar, S.L., . (2013). Formulation Development Of Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds) Of Celecoxib For Improvement Of Oral Bioavailability. *Journal Pharmacophore*, **4(4)**, 120–133.
- Li, L., Hui Zhou, C., dan Ping Xu, Z. (2019). Self-nanoemulsifying drug-delivery system and solidified self-nanoemulsifying drug-delivery system. *Elsevier*. 421-449.
- Lina, N.W.M., Maharani, T., Sutharini, M.R., Wijayanti, N.P.A.D., dan Astuti, K.W. (2017). Karakteristik Nanoemulsi Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*). *Jurnal Farmasi Udayana*, **0361**.
- Sahrul, M., Kausar, R.A. (2022). Uji Daya Hambat Ekstrak Batang Brotowali (*Tinospora Crispa (L) Miers*) Terhadap Bakteri *Escherichia Coli* Dan *Staphylococcus Aureus* Dengan Metode Difusi Cakram. *Jurnal Analis Farmasi*, **3(2)**, 94–101.
- Ningrat, D.R., Maruddani, D.A.I., dan Wuryandari, T. (2016). Analisis *cluster* dengan algoritma *k-means* dan *fuzzy c-means clustering* untuk pengelompokan data obligasi korporasi. *Jurnal Gaussian*, **5**, 641–650.
- Basir, H., dan Nirmawati. (2018). Uji Efektivitas Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Etanol Batang Brotowali (*Tinospora Crispa L.*) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Farmasi*.
- Nugroho, B.H., dan Sari, N.P. (2018). Fomulasi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa (Ait.) Hassk.*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **14(1)**, 1–8.
- Nurismawati, D.A., dan Priani, S.E. (2021). Kajian Formulasi dan Karakterisasi *Self-nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) sebagai Penghantar Agen Antihiperlipidemia Oral. *Journal Riset Farmasi*, **1(2)**, 114–123.
- Nurmiah, S., Syarief, R., Peranginangin, R., dan Nurtama, B. (2013). Aplikasi *Response Surface Methodology* Pada Optimalisasi Kondisi Proses Pengolahan *Alkali Treated Cottonii (Atc)*. *JPB Kelautan dan Perikanan*, **Vol. 9–22**.

- Nursal, F.K., Sumirtapura, Y.C., Suciati, T., dan Kartasasmita, R.E. (2019). Optimasi Nanoemulsi Natrium Askorbat Fosfat melalui Pendekatan *Design of Experiment* (Metode Box Behnken). *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 6(3), 228.
- Permatasari, I., 2020. Aplikasi Kemometrik pada Evaluasi Studi Stabilitas Formula Super-Saturable-Katekin-SNEDDS. *Skripsi*, Stikes Aisyiyah Palembang.
- Polat, S., dan Sayan, P. (2018). Evaluation of solvent-mediated phase transformation of glycine using oleic acid: Morphology and characterization study. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 26(9), 1829–1836.
- Pradiningsih, A. (2018). Efektivitas Suspensi Ekstrak Etanol Batang Brotowali (*Tinospora Crispa* L.) Terhadap Peningkatan Berat Badan Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(2), 87–91.
- Pratiwi, G., Martien, R., dan Murwanti, R. (2019). Chitosan nanoparticle as a delivery system for polyphenols from meniran extract (*Phyllanthus niruri* L.): Formulation, optimization, and immunomodulatory activity. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(2), 50–58.
- Pratiwi, G., Susanti, S., dan Shiyan, S. (2020). Application of Factorial Design for Optimization of PVC-HPMC Polymers in Matrix Film Ibuprofen Patch-Transdermal Drug Delivery System. *Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical Analysis*, 1(1), 11.
- Pratiwi, L., Fudholi, A., Martien, R., dan Pramono, S. (2018). Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan SNEDDS (*Self-nanoemulsifying Drug Delivery System*) dan Nanoemulsi Fraksi Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Traditional Medicine Journal*, 23(2), 84–90.
- Prayitno, S., dan Ahung, M.S. (2020). Uji Efek Analgetik Fraksinasi Ekstrak Etanol Batang Brotowali (*Tinospora Crispa* L.) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*). *Fito Medicine : Journal Pharmacy and Sciences ISSN*, 12, 1.
- Priani, S.E., Somantri, S.Y., dan Aryani, R. (2020). Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS (*Self Nanoemulsifying Drug Delivery System*) Mengandung Minyak Jintan Hitam dan Minyak Zaitun. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 7(8), 31–38.
- Puspitasari, L., Mareta, S., dan Thalib, A. (2021). Karakterisasi Senyawa Kimia Daun Mint (*Mentha Asp.*) dengan Metode FTIR dan Kemometrik. *Sainstect Farma*, 14(1), 5–11.
- Rafi, M., Anggundari, W.C., dan Irawadi, T.T. (2016). Potensi Spektroskopi FT-IR-ATR Dan Kemometrik Untuk Membedakan Rambut Babi, Kambing, Dan Sapi. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 5(3), 229–234.

- Rahmadevi, Hartesi, B., dan Wulandari, K. (2020). Formulasi Sediaan Nanoemulsi Dari Minyak Ikan (*Oleum Iecoris*) Menggunakan Metode Sonikasi. *Journal of Healthcare Technology and Medicine*, 6(1), 248–258.
- Rahmawanty, D., dan Sari, D.I. (2021). Pengaruh Penggunaan Kombinasi Surfaktan Nonionik Terhadap Stabilitas Fisik Sediaan Nanoemulsi Minyak Ikan Haruan (*Channa Striata*). *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah*, 6(April).
- Rakib, A., Ahmed, S., Islam, M.A., Haye, A., Uddin, S.M.N., Uddin, M.M.N., dkk. (2020). Antipyretic and hepatoprotective potential of *Tinospora crispa* and investigation of possible lead compounds through in silico approaches. *Food Science and Nutrition*, 8(1), 547–556.
- Ramadhani, R.A., Herdian, D., Riyadi, S., dan Triwibowo, B. (2017). Review Pemanfaatan *Design Expert* untuk Optimasi Komposisi Campuran Minyak Nabati sebagai Bahan Baku Sintesis Biodiesel. *Jurnal Teknik Kimia dan Lingkungan* 1(1), 11–16.
- Rathore, C., Hemrajani, C., Sharma, A.K., Gupta, P.K., Jha, N.K., Aljabali, A.A. A., dkk. (2022). Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) mediated improved oral bioavailability of thymoquinone: optimization, characterization, pharmacokinetic, and hepatotoxicity studies. *Drug Delivery and Translational Research*, 0123456789.
- Ratnapuri, P.H., Fitriana, M., Arta R.A., dan Sa'adah, N. (2022). Formulasi Dan Evaluasi Nanoemulsi Dari Ekstrak Herba Kelakai Dengan Kombinasi Tween 80 Dan Propilenglikol. *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah*, 7(April), 262–268.
- Sahumena, M.H., dan Rahmadani, N. (2019). Formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Asam Mefenamat menggunakan VCO dengan Kombinasi Surfaktan Tween dan Span. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 1(September), 6–9.
- Senapati, P.C., Sahoo, S.K., dan Sahu, A.N. (2016). Mixed surfactant based (SNEDDS) self-nanoemulsifying drug delivery system presenting efavirenz for enhancement of oral bioavailability. *Biomedicine et Pharmacotherapy*, 80, 42–51.
- ShilpiRawat, Derle, D.V., Parve, B.S., and Shinde, P.R. (2014). Self Emulsifying Drug Delivery System (Sedds): A Method For Bioavailability Enhancement. *International Journal Of Pharmaceutical, Chemical And Biological Sciences* 4(3), 479–494.
- Shiyan, S., Martien, R., dan Nugroho, A.K. (2019). Optimization and validation of rp-hplc/uv detection for several compounds simultaneously in semi-purified extract of white tea. *Rasayan Journal of Chemistry*, 12(3), 1098–

1109.

- Singh, A., Duggal, S., Kaur, N., dan Singh, J. (2010). Berberine: Alkaloid with wide spectrum of pharmacological activities. *Journal of Natural Products*, 3, 64–75.
- Suryani, S., Nafisah, A., dan Mana'an, S. (2017). Optimasi Formula Gel Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Bligo (*Benincasa hispida*) dengan Metode *Simplex Lattice Design* (SLD). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 3(2), 150–156.
- Syukri, Y., Nugroho, B.H., dan Istanti, I. (2020). Penggunaan *D-Optimal Mixture Design* untuk Optimasi dan Formulasi *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEEDS) Asam Mefenamat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(3), 180.
- Tran, T.H., Guo, Y., Song, D., Bruno, R.S., dan Lu, X. (2014). Quercetin-containing self-nanoemulsifying drug delivery system for improving oral bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(3), 840–852.
- Tungadi, R., Thomas, N.A., dan Gobel, W.G.V. (2021). Formulasi, Karakterisasi, Dan Evaluasi *Drops Liquid Self Nano- Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Astaxanthin. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(3), 168–178.
- Umar, A.H., Syahrani, R., Burhan, A., Maryam, F., Amin, A., Marwati, dkk. (2016). Determinasi Dan Analisis Finger Print Tanaman Murbei (*Morus Alba Lour*) Sebagai Bahan Baku Obat Tradisional Dengan Metode Spektroskopi FT-IR Dan Kemometrik. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5, 78–90.
- Utami, T., 2019. Aplikasi *Fractional Factorial Design* (FrFD) pada Skrining Komponen Penyusun *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Pembawa Katekin. *Skripsi*, Stikes Aisyiyah Palembang.
- Wahyuningsih, I., dan Latief, Y. (2021). Formulasi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam dengan Surfaktan Tween 80 dan Kosurfaktan Sorbitol. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 19(1), 118–124.
- Wahyuningsih, I., dan Putranti, W. (2015). Optimasi Perbandingan Tween 80 Dan Polietilenglikol 400 Pada Formula *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (Snedds) Minyak Biji Jinten Hitam. *Journal Pharmacy*, 12(02), 223–241.
- Widodo, H., Sismindari, S., Asmara, W., dan Rohman, A. (2019). Antioxidant activity , total phenolic and flavonoid contents of selected medicinal plants used for liver diseases and its classification with chemometrics. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 9(06), 99–105.

- Widyastuti, I., Luthfah, H.Z., Hartono, Y.I., Islamadina, R., Can, T., Rohman, A., dkk. (2021). Aktivitas Antioksidan Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dan Profil Pengelompokannya dengan Kemometrik. *Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical Analysis*, **02**(1), 28–41.
- Wijaya, D.K., dan Izzhati, D.N. (2019). Optimasi Setup Proses Engraving CNC Laser Cutting Material Akrilik Menggunakan *Simplex Centroid Design* dan Optimasi Respon. *Dinamika Rekayasa*, **15**(1), 1.
- Winarti, L., Suwaldi, Martien, R., dan Hakim, L. (2013). Formulation of Insulin Self Nanoemulsifying Drug Delivery System and Its In Vitro - In Vivo Study. *Journal Pharmacy*, **29**(3), 157–166.
- Yanti, D., dan Nurhayati, N. (2022). Identifikasi Senyawa Anti Mikroba Ekstrak Etanol Batang Brotowali (*Tinospra Crispa* (L.) Terhadap *Staphylococcus Aureus*, *Bacillus Substillis*, Dan *Candida Albicans* Dengan Metode Klt Bioautografi. *Jurnal Ayurveda Medistra*, **4**(1), 26–33.
- Yesi, Y., Zen, S., dan Achyani, A. (2019). Pengaruh Variasi Dosis Ekstrak Batang Brotowali (*Tinospora Crispa* L.) Terhadap Mortalitas Hama Kutu Daun (*Aphis Gossypii* L.) Tanaman Mentimun (*Cucumis Sativus* L.) Sebagai Sumber Belajar Biologi. *Bioedukasi (Jurnal Pendidikan Biologi)*, **10**(2), 162.
- Yulia, M., Riri, I., Suhandy, D., Waluyo, S., dan Sugianti, C. (2017). Studi Penggunaan Uv-Vis Spectroscopy Dan Kemometrika Untuk Mengidentifikasi Pemalsuan Kopi Arabika Dan Robusta Secara Cepat. *Jurnal Teknik Pertanian Lampung*, **6**(1), 43–52.
- Yusriani, Ermawati, R.D. (2018). U ji Daya Hambat Krim Ekstrak Batang Brotowali (*Tinospora Crispa* L.) Terhadap *Propionibacterium Acnes*. *Jurnal Farmasi*, 27037.
- Zhao, T. (2015). Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for the oral delivery of lipophilic drugs. *University of Trento, Italy*, 1–120.
- Zubaidah., 2020. Analisis Kemometrik pada Rancangan Optimasi *Simplex Centroid Design* Dalam Formulasi Katekin *Supersaturable-SNEDDS*. *Skripsi*, Stikes Aisyiyah Palembang.