

## Systematic Review: Nanopartikel dari Bahan dalam Obat Tradisional Indonesia

*Systematic Review: Nanoparticle of Substance from Indonesian Traditional Medicine*

**Theophani Bagas Pradana<sup>1</sup>, Agung Endro Nugroho<sup>2\*</sup>, Ronny Martien<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

<sup>3</sup> Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Agung Endro Nugroho: Email: nugroho\_ae@ugm.ac.id

Submitted: 30-11-2023

Revised: 18-12-2023

Accepted: 18-12-2023

### ABSTRAK

Tanaman obat di Indonesia memberikan berbagai manfaat, namun menghadapi kendala dalam aktivitas farmakologi, kelarutan dalam tubuh, dan disolusi obat yang rendah. Salah satu pendekatan untuk mengatasi masalah ini adalah melalui penggunaan sediaan nanopartikel. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau penelitian sebelumnya tentang pembuatan sediaan nanopartikel dari tanaman obat di Indonesia dan manfaatnya dalam meningkatkan aktivitas farmakologi. Metode penelitian yang digunakan adalah *systematic review* dengan melakukan pencarian literatur melalui berbagai portal jurnal seperti *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *Scopus*, dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi. Jenis sediaan nanopartikel yang umum digunakan melibatkan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS), nanoemulsi, dan nanosuspensi. Sediaan nanopartikel dari tanaman obat di Indonesia umumnya memiliki ukuran partikel yang memenuhi standar, berkisar antara 1-1000 nm, dan termasuk dalam golongan monodispersi dengan nilai polidispersitas  $<0,3$ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan nanopartikel ini secara signifikan meningkatkan disolusi obat dibandingkan dengan sediaan non-nanopartikel. Peningkatan disolusi obat tersebut berdampak positif pada aktivitas farmakologi dari tanaman obat di Indonesia. Dari tinjauan literatur, dapat disimpulkan bahwa tanaman obat di Indonesia dapat dikembangkan menjadi sediaan nanopartikel, dan penerapan sediaan nanopartikel ini dapat meningkatkan aktivitas farmakologi tanaman obat tersebut.

**Kata Kunci:** nanopartikel; tanaman obat; Aktivitas Farmakologi

### ABSTRACT

Indonesian medicinal plants provide various benefits, but face challenges in pharmacological activity, solubility in the body, and low drug dissolution. One approach to overcoming these issues is through the use of nanoparticle preparations. This study aims to review previous research on the preparation of nanoparticle dosages from Indonesian medicinal plants and their benefits in improving pharmacological activity. The research method used was a systematic review by searching the literature through various journal portals such as Google Scholar, Science Direct, and Scopus, taking into account the inclusion and exclusion criteria. Common types of nanoparticle preparations used involve Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS), nanoemulsions, and nanosuspensions. Nanoparticle preparations from Indonesian medicinal plants generally have particle sizes that meet standards, ranging from 1-1000 nm, and are included in the monodisperse group with a polydispersity value of  $<0.3$ . The results showed that these nanoparticle preparations significantly increased drug dissolution compared to non-nanoparticle preparations. The increased drug dissolution had a positive impact on the pharmacological activity of Indonesian medicinal plants. From the literature review, it can be concluded that Indonesian medicinal plants can be developed into nanoparticle preparations, and the application of these nanoparticle preparations can increase the pharmacological activity of these medicinal plants.

**Keyword:** nanoparticle; herbal medicine; pharmacology activity

## **PENDAHULUAN**

Bahan alam adalah kekayaan melimpah yang dimiliki oleh Indonesia. Masyarakat Indonesia sering menggunakan bahan alam sebagai obat herbal. Menurut data dari WHO, penggunaan obat di negara maju dan berkembang telah mencapai lebih dari 60% (Organization, 2019). Penggunaan produk herbal sering dipilih karena memiliki banyak keuntungan, salah satunya adalah efek samping yang rendah (Fikayuniar, 2021). Produk herbal sering digunakan di Indonesia karena mudah ditemukan oleh masyarakat, dan setiap daerah memiliki tanaman khas yang memiliki kemampuan menyembuhkan berbagai penyakit (Amanda, 2015).

Sediaan herbal sering diolah menjadi obat-obatan seperti jamu, OHT, dan fitokimia. Namun, sediaan herbal yang telah diubah menjadi obat-obatan memiliki kelemahan, sehingga jarang digunakan. Masalah utama pada obat herbal adalah bioavailabilitas yang rendah dalam tubuh, sebagaimana dibuktikan oleh penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa 40% senyawa yang diperoleh dari bahan alam memiliki kelarutan yang rendah di dalam air (Jing dkk., 2014). Kelarutan yang rendah dalam air menyebabkan bioavailabilitas obat rendah, sehingga aktivitas farmakologi obat tidak maksimal dalam tubuh. Jika digunakan dalam jangka panjang, hal ini dapat menyebabkan tingginya risiko efek samping (Kesarwani & Gupta, 2013). Penyebab berkurangnya aktivitas farmakologi pada tanaman obat dengan bioavailabilitas rendah adalah penurunan pengiriman senyawa aktif ke saluran pencernaan, sehingga penghantaran senyawa ke reseptor pun berkurang (Panossian dkk., 2000; Zick dkk., 2008).

Pemecahan masalah yang terjadi pada sediaan herbal dapat dilakukan dengan merumuskan sediaan tersebut menjadi sediaan nanopartikel. Hal ini disebabkan oleh kemampuan sediaan nanopartikel dalam melapisi produk herbal hingga mencapai saluran pencernaan, sehingga meningkatkan bioavailabilitas sediaan herbal (Martien dkk., 2012). Penerapan nanopartikel pada sediaan herbal melibatkan pengubah ukuran partikel menjadi nanometer. Dengan mengubah sediaan herbal menjadi ukuran nano, kemampuannya untuk menembus dinding sel menjadi lebih efisien, sehingga dapat meningkatkan absorpsi sediaan herbal dalam tubuh. (Martien dkk., 2012; Syukri dkk., 2018). Pembuatan nanopartikel merupakan solusi yang efektif untuk meningkatkan aktivitas farmakologi, sebagaimana dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan dalam berbagai jurnal.

## **METODE**

Penelitian ini merupakan *Systematic Literature Review* yang dilakukan dengan menganalisis, mengidentifikasi, dan menginterpretasikan hasil pencarian jurnal penelitian sebelumnya melalui portal jurnal seperti *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *Scopus*, kemudian dilanjutkan dengan pengkajian. Tahapan yang dilakukan penelitian ditunjukkan pada Gambar 1.

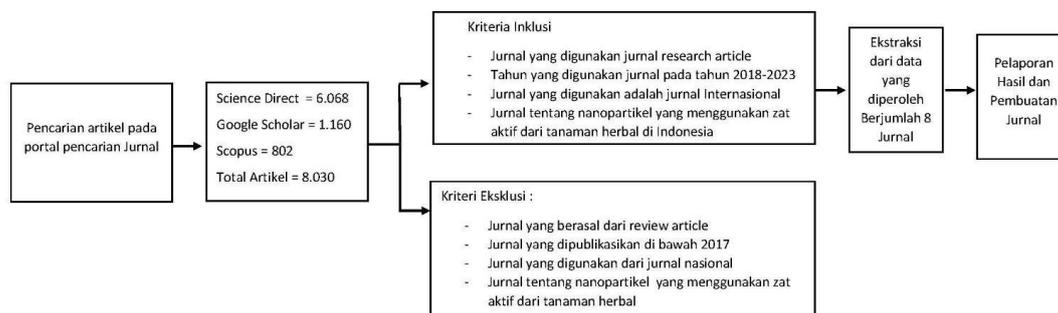
## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Karakterisasi Sediaan Nanopartikel pada Obat Tradisional**

Karakterisasi sediaan nanopartikel dapat dilihat dari ukuran partikel dan polidispersitas. Karakterisasi sediaan nanopartikel ini bergantung pada bentuk sediaan dan tujuan penghantaran zat aktif dalam tubuh. Target ukuran partikel terbaik bervariasi, namun standar ukuran partikel umumnya berkisar antara 1 hingga 100 nm (J. Patel dkk., 2011). Pada sediaan nanosuspensi ukuran partikelnya memiliki kisaran 10 - 1000 nm (Du dkk., 2015). Ukuran partikel memengaruhi target reseptor zat aktif, kelarutan obat, dan meningkatkan aktivitas farmakologi suatu zat aktif (Liza dkk., 2022; Sadeq, 2020). Reseptor yang menjadi fokus utama adalah reseptor yang melibatkan Blood Brain Barrier. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa senyawa yang dapat menembus Blood Brain Barrier harus memiliki ukuran partikel sekitar 25 hingga 50 nm (Ahlawat dkk., 2020).

Polidispersitas adalah parameter yang menentukan sejauh mana keseragaman ukuran partikel, semakin kecil nilai polidispersitas, semakin seragam ukuran partikelnya (Nisa dkk., 2021) Standard polidispersitas untuk sediaan nanopartikel yang baik adalah mampu masuk dalam kategori monodispersi, yang memiliki nilai di bawah 0,3 (J. Patel dkk., 2011). Kedua karakterisasi nanopartikel dengan menggunakan obat tradisional ini menjadi acuan agar mendapatkan sediaan nanopartikel yang optimum.

Hasil dari tinjauan literatur, yang diperlihatkan dalam Tabel I, menunjukkan bahwa sediaan nanopartikel dengan ukuran terkecil dan stabilitas yang tinggi adalah *self-nanoemulsifying drug*



Gambar 1. Diagram Metode *Systematic Review*

Tabel I. Karakterisasi Nanopartikel pada Tanaman Obat

Obat Tradisional	Bentuk Sediaan	Karakterisasi Ukuran Partikel (nm)	Karakterisasi Polidispersitas	Sumber
Sambiloto	SNEDDS	12,1 ± 0,6	-	(Syukri dkk., 2018)
Lada Hitam	Nanosuspensi	172,5	0,241	(F. Zafar dkk., 2019)
Kurkumin	Nanosuspensi	154.6 ± 2.10	0.23 ± 0.10	(Pradana dkk., 2019)
Buah Pandan	SNEDDS	41.5 ± 1.1	-	(Kholieqoh dkk., 2022)
Pegagan	SNEDDS	25.2 ± 0.3	0.238 ± 0.024	(Hayati dkk., 2022)
Kurkumin	SNEDDS	40.81 ± 2.46	0.228 ± 0.024	(Józsa dkk., 2022)
Kurkumin	Nanoemulsi	74.9 ± 0.80	0.36±0.02	(Pradana dkk., 2019)

*delivery system* (SNEDDS). SNEDDS sering digunakan sebagai sediaan nanopartikel untuk tanaman herbal, karena komposisinya yang terdiri dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan mampu berinteraksi dengan senyawa lipofilik atau senyawa yang mudah larut dalam lemak. Hal ini berkaitan dengan senyawa yang terdapat dalam obat herbal merupakan senyawa lipofilik (Kassem dkk., 2020). Pengaruh karakterisasi ukuran partikel dan polidispersitas dipengaruhi oleh komposisi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Komposisi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan disesuaikan dengan obat berbahan alam yang digunakan (Jaiswal dkk., 2015). Hasil kajian artikel yang tercantum dalam Tabel I menunjukkan bahwa sediaan SNEDDS memiliki ukuran partikel dalam rentang 10 hingga 41,5 nm dengan polidispersitas di bawah 0,3. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan SNEDDS memenuhi standar untuk sediaan nanopartikel.

Sediaan nanopartikel berikutnya adalah nanoemulsi. Nanoemulsi hampir serupa dengan SNEDDS karena memiliki komposisi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan, namun dengan tambahan aquadest sebagai pembawa nanoemulsi (Gawin-Mikołajewicz dkk., 2021). Sediaan nanoemulsi memiliki ukuran partikel sebesar 74,9 dengan polidispersitas 0,36. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi dari tanaman obat kunyit memiliki ukuran partikel yang sesuai dengan standar, namun homogenitasnya tidak masuk dalam golongan monodispersi (Pradana dkk., 2019). Selanjutnya adalah sediaan nanosuspensi. Sediaan nanosuspensi merupakan jenis sediaan nanopartikel yang terdiri dari dua komponen, yaitu zat aktif dan stabilizer yang mencakup surfaktan, polimer, atau kombinasi surfaktan dan polimer (H. M. Patel dkk., 2016). Sediaan nanosuspensi pada kajian artikel pada tabel I menunjukkan memiliki ukuran partikel paling besar dibandingkan sediaan nanopartikel yang lain, namun sediaan nanopartikel tetap masuk dalam range sediaan nanopartikel dan polidispersitas yang kurang dari 0,3 (Du dkk., 2015).

### Pengaruh Sediaan Nanopartikel pada Obat Tradisional Terhadap Peningkatan Disolusi Obat

Sediaan nanopartikel adalah suatu bentuk sediaan farmasi yang berisi partikel-partikel yang berukuran nano (Ningrum dkk., 2021). Pemanfaatan sediaan nanopartikel memberikan sejumlah keuntungan bagi obat tradisional di Indonesia. Sediaan nanopartikel memiliki partikel dengan ukuran nano, sehingga dalam proses ADME, sediaan nanopartikel dapat meningkatkan disolusi obat dalam tubuh (Elbrink dkk., 2022). Disolusi obat merupakan faktor penting dalam absorpsi,

**Tabel II. Pengaruh Sediaan Nanopartikel Terhadap Disolusi Obat**

Obat Tradisional	Bentuk Sediaan	Disolusi obat non-nanopartikel	Disolusi obat nanopartikel	Sumber
Sambiloto	SNEDDS	14,05 %	75,30 %	(Syukri dkk., 2018)
Kurkumin	SNEDDS	<10 %	80 %	(Józsa dkk., 2022)
Lada Hitam	Nanosuspensi	<20 %	>70 %	(F. Zafar dkk., 2019)

bioavailabilitas oral, serta efek terapi yang diberikan kepada manusia. Pengujian disolusi obat dapat dilakukan secara *in vitro* untuk mensimulasikan pelepasan obat di dalam tubuh hewan atau manusia (D'Souza, 2014).

Hasil kajian artikel menyatakan bahwa sediaan nanopartikel mampu meningkatkan disolusi zat aktif dalam tubuh. Studi tentang disolusi senyawa andrografolid pada tanaman sambiloto sebelum diubah menjadi sediaan nanopartikel menghasilkan tingkat disolusi sebesar 14,05%. Hal ini disebabkan oleh kelarutan yang rendah dari senyawa andrografolid pada penggunaan oral. Pada sediaan SNEDDS, disolusi obat sambiloto meningkat menjadi 75,30%. Peningkatan ini dipengaruhi oleh penambahan surfaktan dan kosurfaktan yang dapat meningkatkan disolusi zat aktif dalam tubuh. (Syukri dkk., 2018). Selanjutnya senyawa aktif yang digunakan yaitu curcumin, juga mengalami peningkatan disolusi. Awalnya, disolusi zat aktif curcumin kurang dari 10%, tetapi mampu meningkat menjadi 80% ketika senyawa curcumin diubah menjadi bentuk sediaan SNEDDS. Faktor yang mempengaruhi peningkatan disolusi senyawa kurkumin adalah surfaktan dan kosurfaktan yang mampu mengurangi ukuran partikel senyawa curcumin. (Józsa dkk., 2022). Selanjutnya Pada tanaman lada juga mengalami peningkatan disolusi obat saat diubah menjadi sediaan nanosuspensi, hal ini disebabkan sediaan nanosuspensi mampu menurunkan ukuran partikel dari lada sehingga disolusi obat meningkat (F. Zafar dkk., 2019).

Dalam ketiga literatur yang membahas tentang disolusi zat aktif dari tanaman herbal, disebutkan bahwa disolusi zat aktif dapat ditingkatkan dengan mengubahnya menjadi sediaan nanopartikel. Kemampuan nanopartikel untuk meningkatkan disolusi disebabkan oleh fakta bahwa semakin kecil ukuran partikel suatu sediaan, maka luas permukaannya akan semakin meningkat (Sun dkk., 2012). Luas permukaan yang semakin besar semakin besar juga jumlah zat aktif yang mampu diabsorpsi dalam tubuh (Amalia dkk., 2020).

### **Pengaruh Sediaan Nanopartikel pada Obat Tradisional Terhadap Peningkatan Aktivitas Farmakologi**

Aktivitas farmakologi tanaman obat bervariasi tergantung pada target aktivitas farmakologi yang diinginkan. Salah satu permasalahan yang dihadapi pada sediaan tanaman obat adalah aktivitas farmakologinya yang tidak optimal karena bioavailabilitas obat dalam tubuh yang kurang maksimal (Jing dkk., 2014). Penggunaan sediaan nanopartikel bertujuan meningkatkan aktivitas farmakologi pada tanaman obat. Hasil literatur review tentang aktivitas farmakologi dapat dilihat pada tabel III.

Hasil kajian dari aktivitas farmakologi yang tercantum dalam Tabel III menunjukkan bahwa sediaan nanopartikel dapat meningkatkan aktivitas farmakologi dari tanaman obat. Peningkatan aktivitas farmakologi pada sediaan nanopartikel disebabkan oleh ukuran partikel yang kecil, yang mengakibatkan peningkatan absorpsi di dalam tubuh (Martien dkk., 2012). Penggunaan lada hitam sebagai aktivitas antioksidan pada sediaan SNEDDS menunjukkan bahwa sediaan ini mampu lebih efektif mengurangi radikal bebas dibandingkan dengan sediaan non-SNEDDS. Penelitian mengenai SNEDDS dengan ekstrak lada hitam menunjukkan bahwa sediaan tersebut, dengan dosis yang lebih kecil dibandingkan dengan sediaan non-SNEDDS, juga memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik (F. Zafar dkk., 2019). Hasil kajian dari artikel menunjukkan bahwa ekstrak lada hitam tidak hanya digunakan sebagai bahan dalam sediaan SNEDDS, tetapi juga dalam sediaan nanosuspensi. Sediaan nanosuspensi ekstrak lada hitam digunakan sebagai antibakteri untuk *E. Coli*. Hasil pengujian antibakteri terhadap *E. Coli* menunjukkan bahwa sediaan nanosuspensi ekstrak lada hitam memberikan aktivitas antibakteri yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan non- nanosuspensi.

**Tabel III. Pengaruh Sediaan Nanopartikel pada Obat Tradisional Terhadap Peningkatan Aktivitas Farmakologi**

Obat Tradisional	Bentuk Sediaan	Aktivitas Farmakologi	Sediaan Nanopartikel	Sediaan Non-Nanopartikel	Sumber
Lada Hitam	SNEDDS	Antioksidan (% Aktivitas Antioksidan)	91.48 ± 3.23%	69.37 ± 2.65%	(A. Zafar dkk., 2021)
Kurkumin	SNEDDS	Antihiperlipidemia (Inhibisi Interliukin-6)	72.933 ± 7.238 pg/ml	96.067 ± 10.362 pg/ml	(Pradana dkk., 2019)
Kunyit	SNEDDS	Antioksidan (Aktivitas SOD)	0,882 U/ml	<0,5 U/ml	(Józsa dkk., 2022)
Buah Pandan	SNEDDS	Antioksidan (%Scavenging Activity)	>30%	<25%	(Kholieqoh dkk., 2022)
Pegagan	SNEDDS	Pertumbuhan sirip kuda laut (% Pertumbuhan)	81,094 %	-	(Hayati dkk., 2022)
Kurkumin	Nanosuspensi	Antihiperlipidemia (Inhibisi Interliukin-6)	76.351 ± 3.994 pg/ml	96.067 ± 10.362 pg/ml	(Pradana dkk., 2019)
Lada Hitam	Nanosuspensi	Antibakteri <i>E-Coli</i>	2.5 ± 0.04 mm	3.8 ± 0.05 mm	(Habiba dkk., 2022)
Kurkumin	Nanoemulsi	Antihiperlipidemia (Inhibisi Interliukin-6)	74.533 ± 6.762 pg/ml	96.067 ± 10.362 pg/ml	(Pradana dkk., 2019)

Hal ini disebabkan oleh peningkatan bioavailabilitas sediaan nanosuspensi ekstrak lada hitam (Habiba dkk., 2022).

Hasil kajian pada Tabel III menunjukkan bahwa senyawa kurkumin dapat diubah menjadi berbagai sediaan nanopartikel. Senyawa kurkumin dari tanaman kunyit memiliki banyak aktivitas. Dua jurnal yang tercantum pada Tabel III menunjukkan bahwa senyawa kurkumin memiliki aktivitas antioksidan dan antihiperlipidemia, kemudian diubah menjadi berbagai sediaan nanopartikel (Józsa dkk., 2022; Pradana dkk., 2019). Pada sediaan nanopartikel hasil isolasi senyawa kurkumin sebagai antihiperlipidemia dibuat dalam bentuk nanoemulsi, nanosuspensi, dan SNEDDS. Senyawa kurkumin dalam ketiga bentuk nanopartikel menunjukkan aktivitas antihiperlipidemia yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa murni yang tidak diubah menjadi sediaan nanopartikel. Hal ini terbukti dari kemampuannya dalam menghambat interleukin-6. Dari hasil kajian artikel, sediaan nanopartikel yang paling efektif dalam menghambat interleukin-6 adalah SNEDDS, yang disebabkan oleh ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan sediaan nanopartikel lainnya, sehingga senyawa kurkumin dapat larut dengan baik dalam tubuh (Pradana dkk., 2019). Kelarutan senyawa kurkumin yang baik dalam tubuh menghasilkan senyawa kurkumin yang mampu menembus dinding usus sehingga dapat melewati fase *first pass effect* (Makadia dkk., 2013).

Sediaan SNEDDS senyawa kurkumin, berdasarkan hasil kajian artikel, juga terbukti mampu meningkatkan aktivitas antioksidan. Dalam artikel yang dicantumkan dalam Tabel III, sediaan SNEDDS senyawa kurkumin menunjukkan peningkatan aktivitas enzim SOD sebagai agen antioksidan. Kemampuan SNEDDS senyawa kurkumin dalam meningkatkan aktivitas enzim SOD dipengaruhi oleh jenis surfaktan yang digunakan. Surfaktan yang digunakan dalam SNEDDS senyawa kurkumin adalah labrasol, dan hal ini dapat memberikan pengaruh positif karena surfaktan cremophor memiliki aktivitas enzim SOD yang lebih rendah dibandingkan dengan surfaktan labrasol.

Penggunaan surfaktan labrasol dinilai lebih efektif daripada cremophor karena kelarutan senyawa kurkumin dalam labrasol lebih baik dibandingkan dengan cremophor (Józsa dkk., 2022).

Bahan obat selanjutnya pada hasil kajian artikel adalah ekstrak pegagan. Ekstrak pegagan memiliki aktivitas penyembuh luka karena memiliki senyawa *asiaticoside* (Yao dkk., 2017). Dalam meningkatkan proses penyembuhan luka, ekstrak pegagan diubah menjadi sediaan nanopartikel berdasarkan hasil kajian artikel. Sediaan nanopartikel berupa SNEDDS diujikan untuk mempercepat pembentukan sirip kuda laut. Hasil uji menunjukkan bahwa sediaan SNEDDS dengan dosis 5 ppm mampu mempercepat pembentukan sirip kuda laut secara signifikan dibandingkan dengan kontrol normal yang tidak menerima perlakuan. Sediaan SNEDDS ekstrak pegagan terbukti dapat mempercepat pembentukan sirip kuda laut karena mampu menembus struktur kulit dan membantu dalam pembentukan kolagen (Hayati dkk., 2022; Somboonwong dkk., 2012).

Hasil kajian dari artikel selanjutnya membahas tanaman obat, yakni buah pandan. Ekstrak buah pandan diubah menjadi sediaan SNEDDS yang digunakan sebagai antioksidan, dengan mengukur persentase aktivitas peredaman radikal bebas (*scavenging activity*). Hasil penelitian yang dicantumkan dalam Tabel III menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan dari SNEDDS ekstrak buah pandan lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan non-SNEDDS. Peningkatan aktivitas antioksidan pada SNEDDS ekstrak buah pandan dikarenakan meningkatnya kelarutan sediaan tersebut dalam air. (Kholieqoh dkk., 2022).

## KESIMPULAN

Tanaman obat di Indonesia mampu dikembangkan menjadi berbagai sediaan nanopartikel. Pembuatan berbagai sediaan nanopartikel dari tanaman obat di Indonesia memiliki keuntungan dalam meningkatkan disolusi obat dalam tubuh. Disolusi obat yang meningkat dalam tubuh menghasilkan peningkatan aktivitas farmakologi dari tanaman obat di Indonesia. Peningkatan aktivitas farmakologi dari tanaman obat di Indonesia bisa menjadi solusi obat alternatif yang masih kalah efektif dengan obat kimia di pasaran.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahlawat, J., Guillama Barroso, G., Masoudi Asil, S., Alvarado, M., Armendariz, I., Bernal, J., Carabaza, X., Chavez, S., Cruz, P., & Escalante, V. (2020). Nanocarriers as potential drug delivery candidates for overcoming the blood-brain barrier: challenges and possibilities. *Acs Omega*, 5(22), 12583–12595.
- Amalia, R. F., Purwaningsih, H., Susanti, D., & Pratiwi, V. M. (2020). Analisis Pengaruh Rasio Pelarut Etanol Terhadap Kinerja Nanopartikel Silika Mesopori dari Sekam Padi sebagai Material Pengantar Obat. *Jurnal Teknik ITS*, 9(1), F66–F71.
- Amanda, N. (2015). *Perbandingan Ekstrak Daun Binahong Dan Ekstrak DaunCengkeh Dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri Staphylococcus aureus*. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:146260260>
- D'Souza, S. (2014). A Review of In Vitro Drug Release Test Methods for Nano-Sized Dosage Forms. *Advances in Pharmaceutics*, 2014, 1–12.
- Du, J., Li, X., Zhao, H., Zhou, Y., Wang, L., Tian, S., & Wang, Y. (2015). Nanosuspensions of poorly water-soluble drugs prepared by bottom-up technologies. *International journal of pharmaceutics*, 495(2), 738–749.
- Elbrink, K., Van Hees, S., Roelant, D., Loomans, T., Holm, R., & Kiekens, F. (2022). The influence on the oral bioavailability of solubilized and suspended drug in a lipid nanoparticle formulation: In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 179, 1–10.
- Fikayuniar, L. (2021). IDENTIFIKASI KANDUNGAN PREDNISON PADA JAMU REMATIK DAN PEGAL LINU DI KARAWANG BARAT. *Jurnal Buana Farma*. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:238048342>
- Gawin-Mikołajewicz, A., Nartowski, K. P., Dyba, A. J., Gołkowska, A. M., Malec, K., & Karolewicz, B. (2021). Ophthalmic Nanoemulsions: From Composition to Technological Processes and Quality Control. *Molecular Pharmaceutics*, 18(10), 3719–3740.

- Habiba, U., Khan, M. T., Sharif, S., Lodhi, S., Ali, A., Rehman, M., Javed, M. A., & Zafar, F. (2022). Formulation, Optimization and Dissolution of Piper Nigrum Nanosuspension Correspondence to. *J Nanomed Nanotechnol*, 13(6), 622–623.
- Hayati, F., SALSABILA, T., CHABIB, L., & Fathin, M. H. A. (2022). *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Activity of Pegagan (Centella asiatica L) Extraction on Zebrafish Caudal Fins Regeneration*.
- Jaiswal, M., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2015). Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*, 5(2), 123–127.
- Jing, X., Deng, L., Gao, B., Xiao, L., Zhang, Y., Ke, X., Lian, J., Zhao, Q., Ma, L., & Yao, J. (2014). A novel polyethylene glycol mediated lipid nanoemulsion as drug delivery carrier for paclitaxel. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 10(2), 371–380.
- Józsa, L., Vasvári, G., Sinka, D., Nemes, D., Ujhelyi, Z., Vecsernyés, M., Váradi, J., Fenyvesi, F., Lekli, I., & Gyöngyösi, A. (2022). Enhanced antioxidant and anti-inflammatory effects of self-nano and microemulsifying drug delivery systems containing curcumin. *Molecules*, 27(19), 6652.
- Kassem, A. A., Abd El-Alim, S. H., Salman, A. M., Mohammed, M. A., Hassan, N. S., & El- Gengaihi, S. E. (2020). Improved hepatoprotective activity of Beta vulgaris L. leaf extract loaded self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS): in vitro and in vivo evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(10), 1589–1603.
- Kesarwani, K., & Gupta, R. (2013). Bioavailability enhancers of herbal origin: An overview. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 3(4), 253–266.
- Kholieqoh, A. H., Muhammad, T. S. T., Mohamad, H., Choukaife, H., Seyam, S., Alfatama, M., & Andriani, Y. (2022). Formulation and Characterization of SNEDDS of Pandanus tectorius Fruit Extract and In vitro Antioxidant activity. *Oriental Journal of Chemistry*, 38(4), 855.
- Liza, J., Sinka, D., Nemes, D., Ujhelyi, Z., Judit, V., Fenyvesi, F., & Gyöngyösi, A. (2022). *Self- Nano and Microemulsifying Drug Delivery Systems Containing Curcumin*.
- Makadia, H. A., Bhatt, A. Y., Parmar, R. B., Paun, J. S., & Tank, H. M. (2013). Self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS): future aspects. *Asian J. Pharm. Res*, 3(1), 21–24.
- Martien, R., Adhyatmika, A., Irianto, I. D. K., Farida, V., & Sari, D. P. (2012). Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133–144.
- Ningrum, W. A., Wirasti, W., Permadi, Y. W., & Himmah, F. F. (2021). *Uji Sediaan Lotion Nanopartikel Ekstrak Terong Belanda Sebagai Antioksidan*. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:233692594>
- Nisa, M., Khairuddin, K., & Rafiana, N. (2021). Formulation and Characterization of Self Nano Emulsion Drug Delivery System Rice Bran Oil. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 5(2).
- Organization, W. H. (2019). *WHO global report on traditional and complementary medicine 2019*. World Health Organization.
- Panossian, A., Hovhannisyan, A., Mamikonyan, G., Abrahamian, H., Hambardzumyan, E., Gabrielian, E., Goukasova, G., Wikman, G., & Wagner, H. (2000). Pharmacokinetic and oral bioavailability of andrographolide from Andrographis paniculata fixed combination Kan Jang in rats and human. *Phytomedicine*, 7(5), 351–364.
- Patel, H. M., Patel, B. B., & Shah, C. N. (2016). Nanosuspension: a novel approach to enhance solubility of poorly water soluble drugs-a review. *Int J Adv Pharm*, 5(2), 21–29.
- Patel, J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., & 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(2), 112–118.
- Pradana, D. A., Ardhi, M., Hasyono, A. C. D. U., Meytasari, D., Nabilah, F. D., Istikharah, R., & Chabib, L. (2019). Nanocurcumin preparation for reducing VCAM-1 and IL-6 in high fat diet-induced hyperlipidemic rats. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 30(1), 58.
- Sadeq, Z. A. (2020). Review on nanoemulsion: Preparation and evaluation. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 10(1), 187–189.
- Somboonwong, J., Kankaisre, M., Tantisira, B., & Tantisira, M. H. (2012). Wound healing activities of different extracts of Centella asiatica in incision and burn wound models: an experimental animal study. *BMC complementary and alternative medicine*, 12(1), 1–7.

- Sun, J., Wang, F., Sui, Y., She, Z., Zhai, W., Wang, C., & Deng, Y. (2012). Effect of particle size on solubility, dissolution rate, and oral bioavailability: evaluation using coenzyme Q10 as naked nanocrystals. *International journal of nanomedicine*, 5733–5744.
- Syukri, Martien, R., Lukitaningsih, E., & Nugroho, A. E. (2018). Novel Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of andrographolide isolated from *Andrographis paniculata* Nees: Characterization, in-vitro and in-vivo assessment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 47, 514–520.
- Yao, C., Yeh, J., Chen, Y., Li, M., & Huang, C. (2017). Wound-healing effect of electrospun gelatin nanofibres containing *Centella asiatica* extract in a rat model. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 11(3), 905–915.
- Zafar, A., Imam, S. S., Alruwaili, N. K., Alsaidan, O. A., Elkomy, M. H., Ghoneim, M. M., Alshehri, S., Ali, A. M. A., Alharbi, K. S., & Yasir, M. (2021). Development of piperine- loaded solid self-nanoemulsifying drug delivery system: optimization, in-vitro, ex-vivo, and in-vivo evaluation. *Nanomaterials*, 11(11), 2920.
- Zafar, F., Jahan, N., Khalil-Ur-Rahman, & Bhatti, H. N. (2019). Increased Oral Bioavailability of Piperine from an Optimized *Piper nigrum* Nanosuspension. *Planta medica*, 85(3), 249–257.
- Zick, S. M., Djuric, Z., Ruffin, M. T., Litzinger, A. J., Normolle, D. P., Alrawi, S., Feng, M. R., & Brenner, D. E. (2008). Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 17(8), 1930–1936.