

**OPTIMASI FORMULA SELF-NANOEMULSIFYING (SNE)
EKSTRAK KULIT BUAH KOPI DENGAN METODE SIMPLEX
*LATTICE DESIGN***

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh Gelar Sarjana
Farmasi (S. Farm) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



OLEH :
ROSUANTI SIMBOLON
08061381924123

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Skripsi : Optimasi Formula *Self-Nanoemulsifying* (SNE) Ekstrak Kulit Buah Kopi dengan Metode *Simplex Lattice Design*
Nama : Rosuanti Simbolon
NIM : 08061381924123
Jurusan : Farmasi

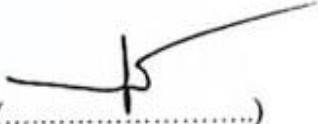
Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 April 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 4 Mei 2023

Pembimbing:

1. Dr. Shaum Shiyam, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005

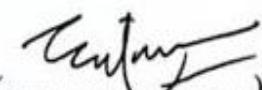
(.....)



Pembahas :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103101998021002

(.....)



2. Indah Solihah, M.Sc., Apt
NIP. 198803082019032015

(.....)



Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi Formula *Self-Nanoemulsifying* (SNE) Ekstrak Kulit Buah Kopi dengan Metode *Simplex Lattice Design*
Nama : Rosuanti Simbolon
NIM : 08061381924123
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 Mei 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 22 Mei 2023

Ketua:

1. Dr. Shaum Shiyan, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005

(.....)

Anggota :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103101998021002

(.....)

2. Indah Solihah, M.Sc., Apt
NIP. 198803082019032015

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Rosuanti Simbolon

NIM : 08061381924123

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua Informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 26 Mei 2023

Penulis,



Rosuanti Simbolon

NIM 08061381924123

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Rosuanti Simbolon
NIM : 08061381924123
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya "hak bebas royalti non-ekslusif" (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: " Optimasi Formula *Self-Nanoemulsifying* (SNE) Ekstrak Kulit Buah Kopi dengan Metode *Simplex Lattice Design*" beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 26 Mei 2023

Penulis,



Rosuanti Simbolon

NIM 08061381924123

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Dengan mengucap syukur kepada Tuhan Yesus Kristus

“TUHAN adalah kekuatanku dan perisaiku; kepada-Nya hatiku percaya. Aku tertolong sebab itu beria-ria hatiku, dan dengan nyanyianku aku bersyukur kepada-Nya”

(Mazmur 28:7)

“Takut akan TUHAN adalah permulaan pengetahuan, tetapi orang bodoh menghina hikmat dan didikan”

(Amsal 1:7)

“Tetapi carilah dahulu Kerajaan Allah dan kebenarannya, maka semuanya itu akan ditambahkan kepadamu”

(Matius 6:33)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Tuhan Yesus Kristus, orang tua, saudara, keluarga besar, almamater kebanggaan, sahabat, orang yang selalu bertanya kapan skripsimu selesai?, serta semua orang baik yang telah memberikan semangat dan doa.

Motto:

“Setiap permulaan selalu ada kesulitan tetapi kamu tidak akan tahu sebelum memulai apapun”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi Formula *Self-Nanoemulsifying* (SNE) Ekstrak Kulit Buah Kopi dengan Metode *Simplex Lattice Design*”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus yang mengasihiku dengan segala rahmat dan karunia-Nya yang memberikan kekuatan, kesehatan dan sebagai tempat curhat terbaik bagi peneliti dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Kepada Bapak tersayang (Lester Simbolon) dan Ibu terkasih (Hotmian Br Tampu Bolon) yang selama ini terus menjadi support system peneliti dalam bentuk perhatian, kasih sayang, semangat, serta doa yang tidak henti-hentinya mengalir demi kelancaran dan kesuksesan peneliti dalam menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini.
3. Adik-adik saya (Kristanto Simbolon, Lilis Suryani Simbolon dan Irvansyah Simbolon) yang sangat saya sayangi dan banggakan.
4. Nenek terkasih (S. Br Silalahi dan A. Br Situmorang), uda mages dan keluarga, amang boru vivi dan keluarga, uda rian dan keluarga, tulang panal dan keluarga, tulang oca dan keluarga, sepupu serta kelurga besar yang telah banyak memberi semangat, doa dan bantuan kepada peneliti sehingga dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini.
5. Kepada Bapak Dr. Apt Shaum Shiyan, M.Sc selaku dosen pembimbing dari semua pencapaianku saat ini dan telah meluangkan waktu memberikan bimbingan dan nasihat, serta berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Terima kasih sudah mau menerima baik buruk sifat penulis selama perkuliahan hingga skripsi ini.
6. Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si.,Apt selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai

7. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt selaku dosen pembahas yang telah banyak memberi masukan dan saran demi perbaikan skripsi saya
8. Seluruh Dosen, staff dan admin jurusan farmasi FMIPA
9. Sahabat-sahabat terbaik dari MaBa sampai hari ini Adelia Nursafa'ah, Angle Kitt Clearn, Anita Pratiwi Edicie, Annisa Fathiya Ahmad, Dhea Yolanda Pricillia Putri, Jumarni, Nadiah Syahirah, Lastri Oktarina. Terimakasih karena sudah menjadi Rumahku di perantauan ini. Terimakasih untuk terus mendorongku untuk terus maju. Terimakasih telah menjadi support system bagi peneliti yang selalu memberikan dukungan, semangat dan motivasi hingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi ini.
10. Kak Indah dan kak Jessica yang membantu penelitian, penulisan skripsi dan tempat bertanya sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi ini.
11. Ika Mawarni yang sudah jadi partner segala keriwehan perskripsian ini dari persiapan semhas sampai pemberkasan
12. Teruntuk sahabatku Susiastika Manullang, Tasya Sitompul, Rohsinda Simbolon, dan Iga Sitanggang, terimakasih untuk segala bantuan kehidupan yang kalian terus berikan.
13. Penghuni Hola Grup (Siska Apriyani, Dini Eka Nadia, Laras Fitrianti). Terimakasih untuk bantuan kewarasannya sehingga diri ini tidak stress mengurus drama perskripsian ini.
14. Adik-adik kamar lantai 1 sister house (Ezri, Ester dan Sophia) yang membuat saya selalu waras dikala sedang banyak beban.
15. COIN FMIPA UNSRI sebagai organisasi yang sangat aku cintai selama 3 tahun perkuliahan. Terimakasih telah membentuk jiwa kepemimpinan dalam diri ini, yang memberikan pengalaman yang luar biasa, serta mempertemukanku dengan BPH dan I'm COIN yang hebat dan keren.
16. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2019 thank you so much untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati selama 4 tahun ini.
See you on top guys!

Inderalaya, 26 Mei 2023

Penulis



Rosuanti Simbolon
08061381924123

Optimization of *Self-Nanoemulsifying* (SNE) Formula From Coffee Fruit Extract Using the *Simplex Lattice Design* Method

**Rosuanti Simbolon
08061381924123**

ABSTRACT

The main problem in the coffee processing process is the handling of coffee waste. Coffee fruit skin is only used as animal feed. Even though coffee peel extract has potential as an antioxidant because it contains flavonoids, especially catechins. Coffee pod extract has low solubility and bioavailability, so it is formulated in a self-nanoemulsifying (SNE) form. SNE is able to increase solubility so that with low doses it can provide a better pharmacological effect. This study aims to optimize the SNE process of coffee pod extract assisted by the simplex lattice design (SLD) combined with PCA-CA chemometric analysis. The components used are oleic acid (oil), Tween 80 (surfactant), and PEG 400 (cosurfactant). Evaluation parameters include emulsification time, % transmittance, viscosity, pH, particle size, zeta potential, mobility and polydispersity index. The optimal SNE formula characteristics produced have a pH range of 5.5-6 and the nanoemulsion has an emulsification time of 40.65 seconds (water medium), 38.95 seconds (SGF medium), 51.35 seconds (SIF medium), % transmittance of water nanoemulsion 98.59%, % transmittance of SGF nanoemulsion 96.07%, % transmittance of SIF nanoemulsion 95.20%, zeta potential value -22.23 m/V, mobility -2.01 Nm cm/Vs , particle size 165 .6 nm, and a PDI value of 0.476. The optimal formula of oleic acid with a concentration of 10%, Tween 80 with a concentration of 61%, and PEG 400 28% fulfills the characteristics of SNE and has a correlation in each formula.

Keywords: Coffee skin extract, SNE, *simplex lattice design*.

Optimasi Formula *Self-Nanoemulsifying* (SNE) Ekstrak Kulit Buah Kopi dengan Metode Simplex Lattice Design

**Rosuanti Simbolon
08061381924123**

ABSTRAK

Permasalahan utama dalam proses pengolahan kopi ialah penanganan limbah kopi. Kulit buah kopi hanya dimanfaatkan sebagai pakan ternak. Padahal ekstrak kulit kopi memiliki potensi sebagai antioksidan karena mengandung flavonoid terutama katekin. Ekstrak kulit buah kopi memiliki kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah sehingga diformulasikan dalam bentuk *self-nanoemulsifying* (SNE). SNE mampu meningkatkan kelarutan sehingga dengan dosis rendah mampu memberikan efek farmakologis yang lebih baik. Penelitian ini bertujuan melakukan proses optimasi SNE ekstrak kulit buah kopi dibantu dengan *simplex lattice design* (SLD) dikombinasikan dengan analisa kemometrik PCA-CA. Komponen yang digunakan berupa asam oleat (minyak), Tween 80 (surfaktan), dan PEG 400 (kosurfaktan). Parameter evaluasi meliputi waktu emulsifikasi, % transmitan, viskositas, pH, ukuran partikel, zeta potensial, mobilitas dan indeks polidispersitas. Karakteristik formula optimal SNE yang dihasilkan memiliki rentang pH, 5,5-6 dan nanoemulsi yang memiliki waktu emulsifikasi sebesar 40,65 detik (media air), 38,95 detik (media SGF), 51,35 detik (media SIF), % transmitan nanoemulsi air 98,59%, % transmitan nanoemulsi SGF 96,07%, % transmitan nanoemulsi SIF 95,20%, nilai zeta potensial -22,23 m/V, mobilitas - 2,01 Nm cm/Vs , ukuran partikel 165,6 nm, dan nilai PDI 0,476. Formula optimal asam oleat dengan konsentrasi 10%, Tween 80 dengan konsentrasi sebesar 61%, dan PEG 400 28% memenuhi karakteristik SNE dan memiliki korelasi pada tiap formula.

Kata kunci : Ekstrak kulit kopi, SNE, *simplex lattice design*.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	.i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	i
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRACT	viii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Taksonomi dan Morfologi Tanaman Kopi	6
2.3.1 Deskripsi dan Morfologi Tanaman Kopi	7
2.3.2 Kandungan Kimia Kulit Buah Kopi.....	8
2.2 Sistem Penghantaran Obat.....	8
2.3 <i>Self-Nanoemulsifying</i> (SNE)	9
2.3.1 Keunggulan <i>Self-nanoemulsifying</i>	10
2.3.2 Kelemahan <i>Self-nanoemulsifying</i>	11
2.3.3 Mekanisme <i>Self-nanoemulsifying</i>	11
2.3.4 Komponen SNE	12
2.3.5 Karakterisasi SNE	14
2.4 <i>Simplex Lattice Design</i> (SLD).....	15
BAB III METODE PENELITIAN.....	17
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	17
3.2 Alat dan Bahan	17
3.3 Prosedur Penelitian.....	17
3.3.1 Pengumpulan Sampel.....	17
3.3.2 Ekstraksi Kulit Buah Kopi	18
3.3.3 Uji Kandungan Flavonoid Total (TFC).....	18
3.3.4 Optimasi <i>Self-Nanoemulsifying</i> (SNE)	18
3.3.5 Preparasi Formula SNE Ekstrak Kulit Buah Kopi	19
3.3.6 Pembuatan Nanoemulsi.....	20
3.3.7 Karakteristik SNE Ekstrak Kulit Buah Kopi	20
3.4 Analisa Data	22

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
4.1 Hasil Identifikasi Tanaman Kopi.....	23
4.2 Ekstraksi Kulit Buah Kopi	23
4.3 Kandungan Flavonoid Total.....	25
4.4 Preparasi <i>Self-Nanoemulsifying</i> Ekstrak Kulit Buah Kopi	27
4.5 Evaluasi Parameter Statistik <i>Simplex Lattice Design</i>	31
4.5.1 Pengujian Waktu Emulsifikasi.....	33
4.5.2 Waktu Emulsifikasi Air.....	35
4.5.3 Waktu Emulsifikasi SGF	38
4.5.4 Waktu Emulsifikasi SIF	40
4.5.5 Pengujian %Transmittan	43
4.5.6 %Transmittan Air.....	44
4.5.7 %Transmittan SGF.....	46
4.5.8 %Transmittan SIF	49
4.5.9 Ukuran Droplet.....	51
4.5.10 Indeks Polidispersitas.....	54
4.5.11 Zeta Potensial	56
4.5.12 Mobilitas	59
4.5.13 Viskositas	61
4.5.14 Pengukuran pH.....	62
4.6 Evaluasi Rancangan SLD dengan Analisa Multivariat Kemometrik	63
4.6.1 Analisis eigen dan variasi	64
4.6.2 Analisis <i>score plot</i>	65
4.6.3 Analisis Dendogram.....	66
4.6.4 Analisis <i>Loading Plot</i>	68
4.6.5 Analisis <i>Biplot</i>	69
4.7 Prediksi dan Verifikasi Formula Optimum	70
4.8 Karakterisasi Formula Optimum	74
4.8.1 Visualisasi Formula SNE Optimum.....	74
4.8.2 Waktu Emulsifikasi Air.....	75
4.8.3 Waktu Emulsifikasi SGF	75
4.8.4 Waktu Emulsifikasi SIF	75
4.8.5 % Transmittan Media Air.....	76
4.8.6 % Transmittan Media SGF	76
4.8.7 % Transmittan Media SIF	76
4.8.8 Zeta Potensial	76
4.8.9 Mobilitas	77
4.8.10 Ukuran Partikel	78
4.8.11 Indeks Polidispersitas (PDI).....	79
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	80
5.1 Kesimpulan.....	80
5.2 Saran	80
DAFTAR PUSTAKA	82
LAMPIRAN	91
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	114

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 (a) Tanaman Kopi, (b) Kulit Buah Kopi	6
Gambar 2 Konsep Pembentukan SNE (Martien et al.,2012)	12
Gambar 3 Visualisasi SNE ekstrak kulit kopi 14 formula	29
Gambar 4 Hasil analisis waktu emulsifikasi air	36
Gambar 5 Hasil analisis waktu emulsifikasi SGF.....	39
Gambar 6 Hasil analisis waktu emulsifikasi SIF	41
Gambar 7 Hasil analisis % transmitan air	45
Gambar 8 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon % transmitan SGF.....	47
Gambar 9 Hasil analisis %Transmittan SIF.....	49
Gambar 10 Hasil analisis ukuran partikel	52
Gambar 11 Hasil analisis respon PDI	55
Gambar 12 Hasil analisis zeta potensial.....	57
Gambar 13 Hasil analisis mobilitas.....	60
Gambar 14 <i>Scree plot</i> hasil analisis PCA	65
Gambar 15 <i>Score plot</i> hasil analisis PCA	65
Gambar 16 Diagram dendogram hasil analisis CA.....	66
Gambar 17 <i>Loading plot</i> hasil analisis PCA.....	68
Gambar 18 <i>Biplot</i> hasil analisis PCA.....	69
Gambar 19 Nilai desirabilitas formula optimum	74
Gambar 20 Hasil pengukuran zeta potensial menggunakan DLS-PSA	77
Gambar 21 Distribusi mobilitas elektroforesis	78
Gambar 22 Hasil pengukuran ukuran partikel menggunakan DLS-PSA.....	79

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Run komponen SNE menggunakan <i>Simplex Lattice Design</i>	19
Tabel 2 Hasil pengamatan visualisasi SNE ekstrak kulit kopi.....	29
Tabel 3 Hasil karakterisasi SNE ekstrak kulit buah kopi.....	31
Tabel 4 Tipe model dan status transformasi setiap respon	32
Tabel 5 Hasil analisis statistik dari percobaan seluruh respon.....	33
Tabel 6 Hasil uji ANOVA terhadap model respon waktu emulsifikasi air.....	37
Tabel 7 Hasil uji ANOVA terhadap respon waktu emulsifikasi media SGF.....	40
Tabel 8 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon waktu emulsifikasi SIF	42
Tabel 9 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon % transmitan air.....	46
Tabel 10 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon % Transmitan SGF	48
Tabel 11 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon % Transmitan SIF.....	51
Tabel 12 Hasil Uji ANOVA terhadap model ukuran partikel.....	53
Tabel 13 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon PDI.....	56
Tabel 14 Hasil uji ANOVA terhadap model respon zeta potensial	58
Tabel 15 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon mobilitas	61
Tabel 16 Hasil uji ANOVA terhadap model respon viskositas	62
Tabel 17 Data analisis eigen dan variasi	64
Tabel 18 Nilai data analisis dendogram	66
Tabel 19 Data evaluasi serta tujuan respon dan nilai prioritas.....	71
Tabel 20 Nilai prediksi optimum dan rentang verifikasi	73
Tabel 21 Visualisasi SNE ekstrak kulit kopi formula optimum	74

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil identifikasi kopi robusta	91
Lampiran 2 <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Katekin.....	93
Lampiran 3 Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Kulit Kopi	94
Lampiran 4 Formula Penyusun SNE	97
Lampiran 5 Contoh hasil <i>Design Expert</i>	97
Lampiran 6 Hasil analisis <i>Design Expert</i>	98
Lampiran 7 Hasil analisis optimal <i>Design Expert</i>	102
Lampiran 8 Data pengukuran partikel dan indeks polidispersitas	103
Lampiran 9 Data pengukuran zeta potensial	103
Lampiran 10 Data pengukuran mobilitas	103
Lampiran 11 Data analisis minitab	104
Lampiran 12 Data score plot analisa PCA	104
Lampiran 13 Data biplot analisa PCA	104
Lampiran 14 Data loading plot analisa PCA	105
Lampiran 15 Data scree plot analisa PCA	105
Lampiran 16 Data dendogram analisa CA	105
Lampiran 17 Data % Transmittan nanoemulsi	106
Lampiran 18 Data waktu emulsifikasi nanoemulsi	107
Lampiran 19 Data viskositas	109
Lampiran 20 Respon zeta potensial, ukuran partikel, mobilitas dan PDI.....	109
Lampiran 21 Hasil Karakteristik Formula Optimal SNE.....	111

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu permasalahan utama dalam proses pengolahan kopi adalah penanganan limbah kopi padat maupun cair. Dalam setiap ton buah basah akan diperoleh 200 kg kulit kopi kering (Widyotomo, 2013). Hal tersebut menunjukkan bahwa pengolahan kopi primer cara basah akan menghasilkan limbah padat dan cair yang sangat besar.

Kulit buah kopi hanya dimanfaatkan sebagai pakan ternak dan dijadikan teh cascara saja (Muzdlifa dan Jamal, 2019). Padahal, kulit buah kopi dapat dimanfaatkan sebagai bahan penghasil kafein, polifenol dan bioetanol (Bonila-Hermosa *et al.*, 2014) serta antioksidan dan antimikroba (Jiménez Zamora *et al.*, 2015). Senyawa fenolik yang terdapat pada kulit buah kopi yaitu asam klorogenat (asam *5-caffeoylquinic acid* 4,2%), epikatekin (1,6%), *3,4 dicaffeoylquinic acid* (5,7%), *3,5 dicaffeoylquinic acid* (19,3%), *4,5 dicaffeoylquinic acid* (4,4%), katekin (21,2%), *p-torocatechuic acid* (1,6%), dan *ferulic acid* (1,0%) (Ramirez-Coronel *et al.*, 2014).

Kulit buah kopi mengandung senyawa metabolit sekunder yang paling dominan berupa katekin yaitu sebesar 21,2% (Ramirez-Coronel *et al.*, 2014). Gugus fenol yang terkandung didalam katekin memiliki efek antioksidan yang kuat. Efek ini dapat berkontribusi pada pencegahan penyakit yang berhubungan dengan stress oksidatif yang dapat dihambat dengan antioksidan, contohnya diabetes (Aditya dan Ariyanti, 2016).

Besarnya jumlah kulit kopi yang dihasilkan dari proses pengolahan kopi serta potensi manfaat dari kulit buah kopi menjadi peluang pengembangan turunan dari kulit buah kopi yang bermanfaat sebagai pengobatan. Oleh karena itu, diperlukan alternatif guna mengolah limbah buah kopi salah satunya dengan mengekstrak kulit buah kopi. Metode ekstraksi digunakan dengan teknologi UAE (*ultrasound assisted extraction*) dengan tujuan mempersingkat proses ekstraksi dan meningkatkan hasil ekstraksi (Kanifah *et al.*, 2015). Namun, ekstrak umumnya memiliki kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah sehingga memerlukan dosis yang cukup besar untuk mencapai efek terapi yang maksimal (Londo *et al.*, 2015). Oleh karena itu, formulasi *self-nanoemulsifying* (SNE) ekstrak kulit buah kopi menjadi salah satu pendekatan yang menjanjikan untuk mengatasi kesulitan formulasi dari berbagai obat-obatan yang bersifat hidrofobik/lipofilik untuk memperbaiki bioavailabilitas oral dari obat-obat yang kurang terserap (Kuruvila *et al.*, 2017).

Self-nanoemulsifying (SNE) merupakan salah satu bentuk sediaan terbaru yang mampu meningkatkan kelarutan, ketersediaan hayati suatu obat di dalam tubuh, sehingga diharapkan dengan dosis rendah mampu memberikan efek farmakologis yang sama dengan sediaan non SNE (Syukri *et al.*, 2019). SNE dibuat dari campuran antara minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang bersifat isotropik, serta nanoemulsi akan secara spontan terbentuk ketika kontak dengan cairan lambung dengan ukuran tetesan 200 nm atau lebih rendah (Buya *et al.*, 2020). SNE membantu meningkatkan kelarutan ekstrak kulit buah kopi dengan pembawa minyak, dibantu oleh surfaktan dan ko-surfaktan yang akan

menurunkan tegangan permukaan antara minyak dan air dengan membentuk misel sehingga dapat membentuk emulsi (Baloch *et al.*, 2019).

Komposisi minyak dalam formula *self-nanoemulsifying* akan menentukan ukuran nanoemulsi yang terbentuk, pemilihan jenis minyak dipilih berdasarkan kemampuannya untuk melarutkan obat. Dalam penelitian ini digunakan asam oleat sebagai komponen minyak. Asam oleat digunakan sebagai fase minyak karena kemampuan *self-emulsion*-nya yang tinggi dan kapasitas pelarutan obat yang besar (Kurakula dan Miryala, 2013). Tween 80 digunakan sebagai surfaktan karena memiliki nilai HLB yang tinggi yaitu sebesar 16,7. Nilai HLB yang tinggi akan mempermudah turunnya tegangan antarmuka minyak dengan air saat formula SNE bertemu dengan cairan lambung. PEG digunakan sebagai ko-surfaktan karena dapat membantu solubilisasi surfaktan hidrofilik maupun obat dalam basis minyak (Amrutkar dkk., 2014).

Penelitian ini dilakukan optimasi formula SNE ekstrak kulit buah kopi yang ditentukan dengan menggunakan pendekatan *simplex lattice design*. *Simplex lattice design* dipilih sebagai model optimasi karena cocok digunakan untuk variabel kombinasi yang terdiri dari 3 campuran komponen. Model ini dapat memperhitungkan nilai respon total eksperimen terhadap pengaruh perbedaan jumlah komposisi bahan pada tiap formula sehingga SLD sangat cocok untuk penentuan formula optimum SNE ekstrak kulit buah kopi (Nazzal *et al.*, 2015).

Penelitian terdahulu telah ada yang menggabungkan spektroskopi dan kemometrika dalam pengembangan metode analisis halal (Rafi *et al.*, 2016), analisis *simplex centroid design* (SCD) dengan kemometrik (Shiyan *et al.*, 2021).

Namun, belum ada penelitian yang menggunakan *simplex lattice design* dikombinasikan dengan kemometrika. Kemometrik merupakan metode yang bertujuan untuk menemukan korelasi statistika yang telah diketahui dari sampel dan pendekatan yang memudahkan interpretasi secara visual pada data yang tumpang tindih (Arina dan Shiyan, 2022).

Adanya kombinasi optimasi SNE dengan pendekatan kemometrik bertujuan untuk mengevaluasi desain dan memperjelas hubungan antar respon yang dihasilkan. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat menentukan formula SNE ekstrak kulit buah kopi yang tepat dan sebagai alternatif penghantaran oral yang efektif dan efisien serta evaluasi yang komprehensif dari optimasi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang dijabarkan di atas dapat dirumuskan beberapa permasalahan dalam penelitian ini, yakni :

1. Berapa komposisi formula optimum SNE ekstrak kulit buah kopi yang dapat membentuk daerah nanoemulsi?
2. Bagaimana karakteristik formula optimal SNE yang dihasilkan?
3. Bagaimana korelasi antar respon dalam rancangan optimasi dari DoE dengan pendekatan kemometrik menggunakan metode PCA-CA?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui komposisi formula optimum SNE ekstrak kulit buah kopi yang dapat membentuk daerah nanoemulsi
2. Melakukan karakteristik formula optimal SNE yang dihasilkan

3. Mengamati korelasi antar respon dalam rancangan optimasi dari DoE dengan pendekatan kemometrik menggunakan metode PCA-CA

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini sebagai berikut :

1. Menambah informasi ilmiah bagi peneliti dan pembaca mengenai formulasi SNE dalam bidang teknologi
2. Sebagai bahan rujukan mengenai metodologi pembuatan maupun komposisi SNE ekstrak kulit buah kopi untuk pengembangan selanjutnya dalam bentuk *solid* SNE.

DAFTAR PUSTAKA

- Adi, A. C., Setiawaty, N., Anindya, A. L., dan Rachmawati, H. (2019). Formulasi Dan Karakterisasi Sediaan Nanoemulsi Vitamin A, *Media Gizi Indonesia*, Vol. 14(1): 1-3.
- Aditya, M., dan Ariyanti, P. R. (2016). Manfaat Kopi Robusta (*Coffea canephora*) sebagai Antioksidan. *Majority*, 5(9), 129–133.
- Agustini, T., and Nurdianti, L. (2019). Formulasi Dan Karakterisasi SNE (Self Nanoemulsion) Buah Kurma Muda Sebagai Antiinfertilitas. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*, 19(2), 178.
- Amin, A. (2016). Determinasi dan Analisis Finger Print Daun Miana (*Coleus scutellarioides* Linn.) Sebagai Bahan Baku Obat Tradisional Dengan Metode Spetrofotometri FT-IR dan Kemometrik. *Jf Fik Uinam*, 4(2), 58–64.
- Amrutkar, C., Salunkhe, K., Chaudhari, S. (2014). Study on Self Nano Emulsifying Drug Delivery System of Poorly Water Soluble Drug Rosuvastatin Calcium. *World J. Pharm. Res.* 3, 2137–2151.
- Ariadi dan Windrati, W. S. (2015). Compound Extraction of Coffee Fruit Cod : Study of Species and Maceration Duration of Coffee. *Berkala Ilmiah Pertanian*. x. 1–5.
- Arina, Y., and Shiyan, S. (2022). Analisis Kemometrik Ekstrak Akar Tunjuk Langit (*Helminthostachys Zeylanica* (L)) Melalui Analisis Fourier Transformed Infrared dari Berbagai Daerah Sumatera Selatan. *Jurnal STIKES'Aisyiyah Palembang* , 243–258.
- Arpi, N., Rasdiansyah, R., Widayat, H.P., dan Foenna, R.F. (2018). Pemanfaatan limbah kulit buah kopi arabika (*Coffea arabika L.*) menjadi minuman sari pulp kopi dengan penambahan sari jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dan lemon (*Citrus limon*). *Jurnal Teknologi dan Industri Pertanian Indonesia*. 10(2): 33–39.
- Arum, K. 2019, Analisis vegetasi di perkebunan kopi rakyat dan PTPN XII dengan naungan yang berbeda, *Jurnal Produksi Tanaman*, 7(1), 81- 89.
- Baloch, J. *et al.* (2019). Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for improved oral bioavailability of chlorpromazine : in vitro and in vivo evaluation. *Medicina (Lithuania)*. 55(5) : 1-13.
- 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 Imunostimulan. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 50–61.
- Beh, E. J. (2012). Biplots in Practice. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*.
- Bonilla-Hermosa, V. A., Duarte, W.F., & Schwan, R. F. (2014). Utilization of coffee by-products obtained from semi-washed process for production of value-added compounds. *Bioresource Technology*. 166 : 142–150.
- BPS. 2017, *Statistik Kopi Indonesia (Indonesian Coffee Statistic) 2017*, (S. D. S. T. Perkebunan, Ed.), Badan Pusat Statistik, Jakarta, Indonesia.
- Buya, A.B., Beloqui, A., Memvanga, P.B., dan Préat, V. (2020). Self-nanoemulsifying drug-delivery systems: from the development to the current applications and challenges in oral drug delivery. *Jurnal Pharmaceutics*. 12(12):1194.
- Cahyani, S. E., Nugroho, B. H., and Syukri, Y. (2020). Stability studies of mefenamic acid Self-Nanoemulsifying drug delivery system (SNEEDS) preparation with oleic acid as the oil phase. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 16(2), 130–143.
- Chintalapudi, R., Murthy, T.E.G.K., Lakshmi, K., dan Manohar, G. (2015). Formulation, optimization, and evaluation of self-emulsifying drug delivery systems of nevirapine. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 5(4): 205.
- Danaei, M. et al. (2018). Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*, 10 (2), 1–17.
- Daud, N. S., & Lamadari, A. (2017). Formulasi Nanoemulsi Aspirin Menggunakan Etanol 96% Sebagai Ko-Surfaktan. *WARTA FARMASI*, 6(1), 1-11.
- Dewatisari, W.F., Rumiyanti, L., dan Rakhmawati, I. (2017). Rendemen dan skrining fitokimia pada ekstrak daun Sansevieria sp. *Jurnal Penelitian Pertanian Terapan*, 17(3) : 197-202.
- Farida, E. R. R., dan A. C. Kumoro. (2013). Penurunan Kadar Kafein Dan Asam Total Pada Biji Kopi Robusta Menggunakan Teknologi Fermentasi Anaerob Fakultatif Dengan Mikroba Nopkor MZ-15. *J. Teknol. Kim. DAN Ind.* 2(2) :70–75.

- Ferdiansyah, F. *et al.* (2017). Pengaruh Metode Nanoenkapsulasi terhadap Stabilitas Pigmen Karotenoid dan Umur Simpan Minyak dari Buah Merah (Pandanus conoideus L) Influence of Nanoencapsulation Method on The Stability of Carotenoid Pigment and Shelf life. *Agritech*, 37(4), 369–376.
- Gianeti, M.D., Wagemaker, T.A.L., Seixas, V.C., Maia Campos, P.M.B.G. (2011). The use of nanotechnology in cosmetic formulations: The influence of vehicle in the vitamin a skin penetration. *Curr, Nanosci*, 8, 526–534.
- Guan, Y., Wu, J., Zhong, Q. (2016). Eugenol improves physical and chemical stabilities of nanoemulsions loaded with β -carotene. *Food chem*, 194, 787-796.
- Gursoy, R. N., dan Benita, S. (2004). Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 58(3): 173–182.
- Handoyo, S. M. *et al.* (2019). The Self-nanoemulsifying Drug Delivery System Formulation of Mefenamic Acid. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 13(4), 287.
- Hediyati, D., and Suartana, I. M. (2021). Penerapan Principal Component Analysis (PCA) Untuk Reduksi Dimensi Pada Proses Clustering Data Produksi Pertanian di Kabupaten Bojonegoro. *JIEET: Journal Information Engineering and Educational Technology*, 05(02), 49–54
- Hu, G., Peng, X., Wang, X., Li, X., dan Qiu, M. (2020). Excavation of coffee maturity markers and further research on their changes in coffee cherries of different maturity. *J. Food Research International*, 132,1-7.
- Huda, N., dan Wahyuningsih, I. (2018). Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (Pandanus conoideus Lam.). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(2), 49.
- Hussain, A. *et al.* (2019). Solidified SNEDDS for the oral delivery of rifampicin: Evaluation, proof of concept, in vivo kinetics, and in silico GastroPlusTM simulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 566, 203–217.
- Jiménez-Zamora, A., Pastoriza, S., & Rufián-Henares, J. A. (2015). Revalorization of coffee by-products : Prebiotic, antimicrobial and antioxidant properties. *LWT-Food Science and Technology*. 61(1) : 12–18.

- Juwita, A. I., Mustafa, A., dan Tamrin, R. (2017). Studi Pemanfaatan Kulit Kopi Arabika (*Coffee Arabica L.*) Sebagai Mikro Organisme Lokal (MOL). *AGROINTEK*. 11(1) : 1-8.
- Kanwal, T. et al. (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.
- Kaur, G., Chandel, P., and Harikumar, S. L. (2013). Formulation development of self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of celecoxib for improvement of oral bioavailability. *Pharmacophore*, 4(4), 120–133.
- Kurakula, M., dan Miryala, Venkatesh. (2013). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Oral Delivery of Atorvastatin-Formulation and Bioavailability Studies. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 3 (3): 131 – 142.
- Kuruvela, F. S., Mathew, F., dan Kuppuswamy, S. (2017). Solid Self Nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) Development, Application and Future Perspective: A Review Indo American. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 4(03) : 651–669.
- Li, L., Hui Zhou, C., dan Ping Xu, Z. (2019). Self-nanoemulsifying drug-delivery system and solidified self-nanoemulsifying drug-delivery system. In nanocarriers for drug delivery. *Elsevier*, 421-449.
- Londo, N., Johannes, E., Natsir, H., dan Suhadiyah, S. (2015). Bioaktivitas ekstrak kasar biji gandaria (*Bouea macrophylla griff*) sebagai bahan antioksidan. *Jurnal Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin*. 53: 1–8.
- Lusi, N., Ratih, A., dan Indra. (2017). Formulasi dan Karakterisasi SNE (Self Nanoemulsion) Astaxanthin dari *Haematococcus pluvialis* sebagai Super Antioksidan Alami. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 4(2) : 30-36.
- Makadia, H. A., Bhatt, A. Y., Parmar R. B., Paun J. S., dan Tank, H. M. (2013). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Asian J Pharm Res*. 3(1): 21-24.
- Marcelinda, A., Ridhay, A., & Prismawiryanti. (2016). The Atioxidant Activity of Husk Coffea (Coffea sp) Extract Base on Various Levels of Polar Solvent. *Jurnal of Nature Science*, 5(1), 21–30.

- Masruri, A., Sumono, A., dan Indriana, T. (2019). Arabica Coffee (*Coffea Arabica*) Fruit Skin Potential Towards the Increase of Fibroblast Cells Amount Within Socket Post Tooth Extraction of Male Wistar Mouse. *Health Notions*. 3(6): 273–278.
- Morakul, B. (2020). Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS): An advancement technology for oral drug delivery. *Pharmaceutical Sciences Asia*, 47(3), 205–220.
- Muzdalifa, D., dan Jamal, S. (2019). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Fraksi Kulit Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora* Pierre ex A. Froehner) Terhadap Pereaksi DPPH (1,1-Difenil- 2-Pikrilhidrazil). *Indonesia Natural Research Pharmaceutical*. 4(2) : pp.41-50.
- Nafisah, D., dan Widyaningsih, T. (2018). Kajian Metode Pengeringan Dan Rasio Penyeduhan Pada Proses Pembuatan Teh Cascara Kopi Arabika (*Coffea arabika* L.). *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 6(3) : 37-47.
- Najiyati, S., dan Danarti. (2012). Kopi, Budidaya dan Penanganan Lepas Panen, PT. Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Nazzal, S., Smalyukh, I.I., Lavrentovich, O.D., & Khan, M.A. (2015). Preparation and in vitro characterization of a eutectic based semisolid self nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of Ubiquinone : Mechanism and progress of emulsion formation. *Int J Pharm*. 235(1-2):247-265.
- Nurfauziah, R., and Rusdiana, T. (2018). Review: Formulasi Nanoemulsi Untuk Meningkatkan Kelarutan Obat Lipofilik. *Farmaka Suplemen*, 16(1), 352–360.
- 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.
- Panggabean, E. 2011, Buku Pintar Kopi, Keputusan Menteri Pertanian Nomor : 421/Kpts/SR.120/8/2003 tentang Pelepasan Varietas Kopi Robusta Genotipe BP 436 sebagai Varietas/Genotipe Unggul, Agro Media Pustaka, Jakarta, Indonesia.
- Patel, J., Patel, A., Raval, M., dan Sheth, N. (2011). Formulation and Development of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Irbesartan, *J Adv. Pharm Technol Res*. 2, 9–16.
- 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, 1829–1836.
- Pratiwi, G., Ramadhiani, A. R., dan Shiyan, S. (2022). Understanding the combination of fractional factorial design and chemometrics analysis for screening super-saturable quercetin-self nano emulsifying components. 69, 273–284
- Pratiwi, G., Susanti, S., and 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. *et al.* (2018). Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System) dan Nanoemulsi Fraksi Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Physical and Chemical Stability Test of SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System). *Traditional Medicine Journal*, 23(2), 84–90.
- Rafi, M., Anggundari, W. C., and Irawadi, T. T. (2016). Potensi Spektroskopi Ftir-Atr Dan Kemometrik Untuk Membedakan Rambut Babi, Kambing, Dan Sapi. *Indonesian Journal of Chemical Science*. 5(3) : 229–234.
- Ramadhani, L., Purnamasari, I., and Amijaya, F. D. T. (2018). Penerapan Metode Complete Linkage dan Metode Hierarchical Clustering Multiscale Bootstrap (Studi Kasus: Kemiskinan Di Kalimantan Timur Tahun 2016). *Eksponensial*, 9, 1–10.
- Ramirez-Coronel, M. A., Marnet, N., Kolli, V. S. K., Roussos, S., Guyot, S., & Augur, C. (2014). Characterization and Estimation of Proanthocyanidins and Other Phenolics in Coffee Pulp (*Coffea arabica*) by Thiolysis-HighPerformance Liquid Chromatography. *J.Agric. Food Chem.* 52(5) : 1344–1349.
- Risnandar, C., dan Fahmi, A. (2018). Kopi robusta. <https://jurnalbumi.com/knol/kopi-robusta/> diakses tanggal 19 oktober 2020.
- Rosyidi, N. N., and Khamidina. (2020). Analisis Lemak Bakso Tikus dalam Bakso Sapi di Sleman Menggunakan Spektroskopi Inframerah (Fourier Transform Infrared). (*IJHS*) *Indonesian Journal of Halal science*, 001(01), 12–23.
- Sapra, K., Sapra, A., Singh, S. K., dan Kakkar, S. (2012). Self Emulsifying Drug Delivery System : A Tool in Solubility Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *indo global journal of pharmaceutical sciences*. 2(3) : 313-332

- Saputra, A., dan Fitriani, E. W. (2020). Pengaruh Perbedaan Perbandingan Konsentrasi Surfaktan dan Kosurfaktan 45:5, 40:10, 35:15 terhadap Stabilitas Fisik Self- Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (Snedds) Atenolol dengan Fase Minyak Zaitun (Olive Oil). *Calyptra*, 9(1).
- Shadmani, A. et al. (2004). Kinetic studies on zingiber officinale. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17 (1):47-54.
- Shakeel, F. et al. (2013). Ultra fine super self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) enhanced solubility and dissolution of indomethacin. *Journal of Molecular Liquids*, 180, 89–94.
- Sharma, D., Mankaran, Singh., Gurmeet, Singh., Dinesh, Kumar. (2012). A review on innovative approaches to enhance solubility and dissolution rate of hydrophobic drugs. *Novel Science International Journal of Pharmaceutical Science*. 1(7) : 486-492.
- Shiyan, S., Herlina., Arsela, D., dan Latifah, E. (2017). Aktivitas antidiabetes ekstrak etanolik daun kopi robusta (*Coffea canephora*) pada tikus diabetes tipe 2 yang diberi diet lemak tinggi dan sukrosa. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, Vol.3 (2).
- Shiyan, S., Hertiani, T., Martien, R., dan Nugroho, A. K. (2018). Optimization Of A Novel Kinetic-Assisted Infundation For Rich-Egcg And Polyphenols Of White Tea (*Camellia Sinensis*) Using Central Composite Design. *International Journal of Applied Pharmaceuticals*. 10(6).
- Shiyan, S., Suryani, R. P., Mulyani, L. N., dan Pratiwi, G. (2022). Stability Study of Super Saturable Catechin-Self Nano Emulsifying Drug Delivery System as Antidiabetic Therapy. *Biointerface research in applied chemistry*. 12(5) : 5811 – 5820.
- Shiyan, S., Zubaidah and Pratiwi, G. (2021). Chemometric Approach to Assess Response Correlation and its Classification in simplex centroid design for Pre-Optimization stage of Catechin-SNEDDS. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(11), 5863–5870.
- Singh, Yuvraj. et al. (2017). Nanoemulsion : Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 252, 28–49.
- Subramanian, U., Munuswamy, A. P., dan Sundaram, R. (2017). Computational Simulation of Retinal Angiogenesis Pathway towards the Identification

- of Effective Therapeutic Target and Screening of Drug Leads from Marine Metabolites. *J Appl Bioinforma Comput Biol.* 6:1.
- Supriatna, D. et al. (2019). Aktivitas Atioksidan , Kadar Total Flavanoid dan Fenol Ekstrak Metanol Kulit Batang Mangrove Berdasarkan Stadi Pertumbuhannya. *Jurnal Perikanan dan Kelautan*, 10(2), 35–42.
- Syahruni, R. et al. (2016). Determinasi Dan Analisis Finger Print Tanaman Murbei (*Morus Alba Lour*) Sebagai Bahan Baku Obat Tradisional Dengan Metode Spektroskopi Ft-Ir Dan Kemometrik. *Pharmacon*, 5(1), 78–90.
- Syukri, Y. et al. (2021). Development of new indonesian propolis extract-loaded self-emulsifying: Characterization, stability and antibacterial activity. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 11(1), 120–129.
- Syukri, Y., Fitriani, H., Pandapotan, H., dan Nugroho, B. (2019). Formulation, characterization and stability of ibuprofen-loaded self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS). *Indonesian Journal of Pharmacy*. 30(2): 105–113.
- Tarigan, E.B., Herawati, D., dan Giriwono, D.P. (2020). The potency of bioactive compounds of coffee as antidiabetic. *Journal Perspektif*, 19(1), 41–52.
- Ujhelyi, Z. et al. (2018). Physico-chemical characterization of self-emulsifying drug delivery systems. *Drug Discovery Today: Technologies*, 27. 81–86.
- Ulhaqi, T.D. 2020, Formulasi dan Uji Karakteristik SNEDDS Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* L) dengan Variasi Perbandingan Minyak Kaprilat, Surfaktan dan Ko-Surfaktan. *Osteoarthritis and Cartilage*, 28(2) : 1-43.
- Umainah Sineke, F. et al. (2016). Penentuan Kandungan Fenolik Dan Sun Protection Factor (SPF) Dari Ekstrak Etanol Dari Beberapa Tongkol Jagung (*Zea mays L.*). *Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT*, 5(1), 275–283.
- Valduga, A. T., Gonçalves, I. L., Magri, E., & Finzer, J. R. D. (2018). Chemistry, pharmacology and new trends in traditional functional and medicinal beverages. *Food Research International*. (May), 1–26.
- 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. *Pharmacy*. 12(2) : 223-241.

- Wallace, T.C., dan Giusti, M.M. (2014). *Anthocyanins in cardiovascular disease prevention : Anthocyanins in health and disease.* New York. CRC Press. 165–97.
- Widyasanti, A., Nurlaily, N., dan Wulandari, E. (2018). Karakteristik Fisikokimia Antosianin Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Menggunakan Metode UAE. *Jurnal Ilmiah Rekayasa Pertanian dan Biosistem*, 6(1), 27–38.
- Widyastuti, I. *et al.* (2021). Aktivitas Antioksidan Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) dan Profil Pengelompokannya dengan Kemometrik Antioxidant Activity of Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) and its Classification with Chemometrics. *J Chemom Pharm.Anal*, (1), 29–42.
- Widyotomo, S. 2013, *Potency and Technology of Coffee Trash Diversification Product to Increase Good Quality and Added Value*, Review Penelitian Kopi Dan Kakao,1(1) : 63–80.
- Winarti, L. (2013). Sistem penghantaran obat tertarget, macam, jenis-jenis sistem penghantaran, dan aplikasinya. *Stomatognatic (J. K. G Unej)*, 10(2), 75–81.
- Yulia, M. *et al.* (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.
- Zakaria, Z, A., dan Joffry, S.M. (2012). *Melastoa malabathricum (L.) Smith Ethnomedicinal Uses, Chemical Constituents, and Pharmacological Properties: A Review.* Vol 1(48). *Jurnal Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.*