

Formulasi dan Optimasi SNEDDS Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dan Uji Aktivitas Antibakteri terhadap *Escherichia coli*

Salshabilla Audi Fanni PUTRI, Anugerah BUDIPRATAMA, Rayhan AKBAR, Szalszabilla RAHAYU, Alhara YUWANDA*

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Jakarta Global University, Depok, West Java, Indonesia 16412

*Corresponding author: alhara@jgu.ac.id

ABSTRACT: Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan dan mengoptimalkan formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) yang mengandung ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan untuk mengevaluasi aktivitas antibakterinya terhadap *Escherichia coli*. Ekstrak daun pepaya diperoleh dengan maserasi menggunakan etanol 70%. Formulasi SNEDDS disiapkan menggunakan Triacetin sebagai fase minyak, Tween 80 sebagai surfaktan, dan Transcutol sebagai kosurfaktan, dengan berbagai rasio komposisi yang dioptimalkan menggunakan *Design Expert* (*D-Optimal Mixture Design*). Karakterisasi fisikokimia meliputi transmitansi, waktu emulsifikasi, pH, dan pengukuran ukuran partikel dan indeks polidispersitas (PDI) menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) berbasis *Dynamic Light Scattering* (DLS). Formula yang dioptimalkan dengan nilai desirabilitas 1 menunjukkan waktu emulsifikasi 6,48–13,03 detik, transmitansi 93,819–97,893%, pH 5,66–5,98, ukuran partikel 254,2 nm, dan PDI 0,378, yang menunjukkan distribusi ukuran partikel yang relatif homogen. Pengujian antibakteri menggunakan metode difusi cakram menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya memiliki zona hambat $0,45 \pm 0,23$ mm, yang meningkat menjadi $0,78 \pm 0,03$ mm setelah diformulasikan menjadi SNEDDS, meskipun masih lebih rendah daripada kontrol positif siprofloksasin ($11,30 \pm 0,00$ mm). Penelitian ini menunjukkan bahwa SNEDDS meningkatkan sifat fisikokimia ekstrak daun pepaya, meskipun peningkatan aktivitas antibakterinya masih terbatas dibandingkan dengan antibiotik standar.

KEYWORDS: SNEDDS, *Escherichia coli*, daun pepaya, antibakteri, optimasi

© 2025. Published by Faculty of Pharmacy Jakarta Global University, in coordination with Directorate for Research and Community Service (LPPM) of Jakarta Global University. DOI: <https://doi.org/10.56904/jgpr.v1i02.171> Received: December 2025, accepted: December 2025, published: December 2025

PENDAHULUAN

Penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri patogen masih menjadi tantangan kesehatan global yang besar, terutama di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Salah satu patogen paling umum yang terkait dengan berbagai macam infeksi adalah *Escherichia coli* (*E. coli*), yang dapat menyebabkan infeksi saluran kemih, gangguan gastrointestinal, dan, pada kasus yang parah, infeksi sistemik. Meningkatnya prevalensi galur *E. coli* yang resisten terhadap antibiotik, sebagaimana dilaporkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia, telah meningkatkan urgensi untuk mengeksplorasi agen terapi alternatif yang efektif, aman, dan berkelanjutan.

Produk alami dari tanaman obat telah menarik perhatian besar sebagai alternatif potensial atau pelengkap antibiotik konvensional. Indonesia, sebagai negara megabiodiversitas, menawarkan spesies tanaman yang melimpah dengan senyawa bioaktif. Di antaranya, daun pepaya (*Carica papaya* L.) dikenal karena kandungan fitokimianya, termasuk papain, alkaloid, flavonoid, dan saponin, yang menunjukkan sifat antibakteri. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa senyawa-senyawa ini dapat mengganggu membran sel bakteri, menghambat enzim vital, dan menetralkan radikal bebas, sehingga berkontribusi pada aktivitas antibakteri. Namun, potensi terapeutik ekstrak daun pepaya seringkali dibatasi oleh kelarutan air yang rendah dari komponen aktifnya, yang menyebabkan bioavailabilitas yang berkurang dan efikasi *in vivo* yang kurang optimal.

Keterbatasan ini dapat diatasi melalui sistem penghantaran obat yang inovatif, seperti *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). SNEDDS adalah sistem penghantaran berbasis lipid yang mampu membentuk nanoemulsi secara spontan setelah kontak dengan cairan gastrointestinal, sehingga meningkatkan kelarutan, penyerapan, dan bioavailabilitas senyawa yang sulit larut dalam air. Dibandingkan dengan formulasi konvensional, SNEDDS menawarkan keunggulan seperti ukuran droplet yang lebih kecil, stabilitas termodinamika, dan distribusi senyawa aktif yang lebih baik ke lokasi target. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa formulasi SNEDDS ekstrak herbal dapat meningkatkan sifat fisikokimia dan aktivitas biologisnya secara signifikan.

Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan dan mengoptimalkan formulasi SNEDDS yang mengandung ekstrak daun pepaya dan mengevaluasi aktivitas antibakterinya terhadap *E. coli*. Optimasi dilakukan menggunakan *Design Expert* (*D-Optimal Mixture Design*) untuk menentukan rasio ideal minyak, surfaktan, dan kosurfaktan guna mencapai parameter fisikokimia optimal seperti transmitansi, waktu emulsifikasi, dan pH. Aktivitas antibakteri dinilai menggunakan metode difusi cakram untuk menentukan apakah formulasi SNEDDS dapat meningkatkan efek penghambatan ekstrak daun pepaya dibandingkan dengan bentuk mentahnya. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah tentang potensi penggabungan bioaktif berbasis tanaman dengan sistem penghantaran obat canggih untuk mengatasi tantangan infeksi bakteri dan resistensi antibiotik.

MATERIAL DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium eksperimental dengan pendekatan kuantitatif, yang bertujuan untuk mengembangkan dan mengoptimalkan formulasi *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan mengevaluasi aktivitas antibakterinya terhadap *Escherichia coli*.

MATERIAL

Bahan aktif utama adalah ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang diperoleh melalui maserasi menggunakan etanol 96%. Eksiipien yang digunakan dalam formulasi SNEDDS meliputi Triacetin (fase minyak), Tween 80 (surfaktan), dan Transcutol (kosurfaktan). Bahan tambahan meliputi akuades, Mueller-Hinton Agar (MHA), Nutrient Broth (NB), Natrium Klorida (NaCl), dan ciprofloksasin sebagai kontrol positif. *E. coli* (ATCC 25922) digunakan sebagai mikroorganisme uji.

METODE

1. Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya

Daun pepaya segar dibersihkan, dikeringkan di bawah sinar matahari selama 2-4 hari, dan digiling menjadi bubuk kasar. Sebanyak 20 kg bubuk daun dimaserasi dengan etanol 96% dengan perbandingan 1:10 (b/v) selama empat hari sambil sesekali diaduk. Proses ini diulang dua kali (remaserasi) dengan pelarut baru untuk meningkatkan rendemen. Filtrat dikonsentrasikan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40°C untuk mendapatkan ekstrak kental, yang disimpan dalam wadah kedap udara pada suhu rendah.

2. Formulasi dan Optimasi SNEDDS

Formulasi dirancang menggunakan *Design Expert* versi 13 dengan Desain Campuran *D-Optimal*, dengan memvariasikan proporsi Triacetin (minyak), Tween 80 (surfaktan), dan Transcutol (kosurfaktan). Enam belas formulasi eksperimental disiapkan dengan menimbang jumlah masing-masing komponen sesuai kebutuhan, diikuti dengan penambahan ekstrak daun pepaya sebesar 10% b/b dari total formulasi. Campuran dihomogenkan menggunakan vortex mixer hingga diperoleh larutan isotropik yang jernih.

3. Karakterisasi Fisikokimia

- ❖ Transmisi (%): diukur pada 650 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis setelah mengencerkan formulasi dalam air suling (1:100).
- ❖ Waktu emulsifikasi: ditentukan dengan menambahkan 1 mL SNEDDS ke 250 mL air suling sambil diaduk perlahan (37°C) dan mencatat waktu hingga terbentuk nanoemulsi yang bening.
- ❖ pH: diukur langsung menggunakan pH meter yang terkalibrasi.
- ❖ Ukuran partikel dan indeks polidispersitas (PDI): dianalisis menggunakan PSA (metode DLS) setelah

pengenceran (1:100) dengan air suling.

4. Uji Aktivitas Antibakteri

Aktivitas antibakteri diuji menggunakan metode difusi cakram terhadap *E. coli*. Inokulum bakteri disiapkan dalam NB. Cakram steril (6 mm) diresapi dengan 50 µL setiap sampel uji:

- ❖ SNEDDS dengan ekstrak daun pepaya (sampel uji)
- ❖ Ekstrak daun pepaya (perbandingan)
- ❖ Ciprofloksasin (kontrol positif)
- ❖ SNEDDS kosong tanpa ekstrak (kontrol negatif)

Cakram ditempatkan pada pelat MHA yang telah diinokulasi dengan *E. coli* dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 18–24 jam. Diameter zona hambat diukur dalam milimeter menggunakan jangka sorong digital.

5. Analisis Data

Data optimasi dianalisis menggunakan perangkat lunak Design Expert untuk menentukan formulasi terbaik berdasarkan transmitansi, waktu emulsifikasi, dan nilai pH. Hasil uji antibakteri dianalisis secara deskriptif dan dibandingkan dengan kontrol.

HASIL

1. Penentuan Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Hasil identifikasi menunjukkan bahwa spesimen menunjukkan karakteristik morfologi khas *Carica papaya* L., termasuk daun tunggal dengan tangkai daun panjang, bentuk menjari, permukaan daun halus, dan aroma khas. Fitur-fitur ini konsisten dengan deskripsi oleh [1], yang melaporkan bahwa daun *Carica papaya* L. umumnya mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, dan tanin, yang berkontribusi pada aktivitas biologisnya. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa karakteristik kimia dan morfologi daun *Carica papaya* L. dapat bervariasi tergantung pada tahap pertumbuhan dan jenis kelamin tanaman [2], menjadikan penentuan sebagai langkah penting untuk memastikan validitas pengujian aktivitas biologis ekstrak tanaman.



Gambar 1. Karakteristik Morfologi Daun Pepaya

2. Hasil Ekstraksi Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Daun pepaya segar (20.000 g) dicuci, dikeringkan menggunakan oven dehidrator makanan, dan digiling menjadi bubuk sebelum diekstraksi. Proses pengeringan menghasilkan total 1.500 g daun kering (7,5% dari berat segar), dengan rata-rata berat bubuk 463 ± 32,14 g per batch. Kehilangan massa sekitar 92,50% disebabkan oleh hilangnya kadar air selama pengeringan.

Tabel 1. Hasil Daun Pepaya Kering

Berat Daun Pepaya setelah Dibersihkan (g)	Wadah	Berat Daun Pepaya (g)		Berat Daun Pepaya (g) Setelah Pengeringan	Rata-rata
		Sebelum Pengeringan	Setelah Pengeringan		
20.000	1	7.000	520	500	463 ± 32,14
	2	6.500	490	440	
	3	6.500	490	450	
Total		20.000	1.500	1.390	

Dari 1.390 g bubuk daun kering yang digunakan dalam proses ekstraksi, diperoleh 285 g ekstrak kental setelah maserasi dengan etanol 96% dan penguapan, menghasilkan rendemen ekstrak sebesar 20,50%.

Tabel 2. Rendemen Ekstrak Kental dari Daun Pepaya Kering

Berat Daun Pepaya Setelah Digiling (g)	Berat Daun Pepaya yang Digunakan untuk Ekstraksi (g)	Hasil Ekstrak Kental (g)	Yield (%)
1.390	1.390	285	20,50



Gambar 2. Simplisia Daun Pepaya

3. Uji Etanol

Pengujian kualitatif residu etanol dilakukan dengan memanaskan ekstrak dengan H_2SO_4 pekat dan CH_3COOH . Tidak ditemukan bau ester atau perubahan warna, yang menunjukkan tidak adanya residu etanol setelah proses penguapan (Sekar dkk., 2021).

Tabel 3. Hasil Uji Etanol

Identifikasi	Reagen dan Perlakuan	Hasil
Uji bebas etanol	Ekstrak + H_2SO_4 pekat + CH_3COOH → dipanaskan	Tidak terdeteksi bau ester (pelarut)

4. Uji Alkaloid Kualitatif

Uji alkaloid menghasilkan endapan jingga di dasar tabung reaksi setelah penambahan reagen, yang mengonfirmasi keberadaan senyawa alkaloid dalam ekstrak daun pepaya. Hal ini mendukung bahwa ekstrak tersebut mengandung metabolit sekunder dengan potensi efek farmakologis.



CERTIFICATE OF ANALYSIS, QUALITY AND CONFORMITY

Product Name: Tween-80			
Product Code: CH077		Expiry Date : 31/03/2027	
Lot Number: G18-19/Jul/30		Release Date: 25/07/2018	
Analytical Report Number: QAD/AR-18/07-682		Page No : Page 1 of 1	
TESTS CONDUCTED	SPECIFICATIONS	OBSERVATIONS	REMARKS
CAS No.	9005-65-6	9005-65-6	Complies
Chemical Name	Polyoxyethylene sorbitan monooleate: Polysorbate-80, Tween80	Polyoxyethylene sorbitan monooleate: Polysorbate-80, Tween80	Complies
Appearance	Yellow to amber colored viscous, oily liquid	Yellow to amber colored viscous, oily liquid	Complies
Solubility	1 ml miscible in 1 ml of water	1 ml miscible in 1 ml of water	Complies
Hydroxyl value	65 - 80	75	Complies
Saponification value	45 - 55	45	Complies
Acid value	<=2.0	<=1.70	Complies
Water (K.F.)	<=3.0%	<=2.78%	Complies

Final Results: COMPLIES

This is to certify that this lot passes and it conforms to the above mentioned tests and specifications.

		
TESTED BY (Pooja Sutar) MICROBIOLOGIST	CHECKED BY (Madhavi Sawant) HEAD MICROBIOLOGY	APPROVED BY (Rupali Sabale) HEAD QUALITY ASSURANCE

End Of The Report

CH077COAQAD/FR031,Rev.00/01.01.2018

Micromaster laboratories Pvt.Ltd
Manufacturer and Exporter
Unit No.38/39, Kalpataru Industrial Estate, Near Runwal Estate, Behind R Mall,
Ghodbunder Road, Thane (W)-400607, Maharashtra, India
Tel:- +91-22-2589 5505/sales@micromasterlab.com

Gambar 3. Hasil Uji Alkaloid Kualitatif

5. Formulasi dan Optimasi SNEDDS

Desain campuran D-optimal menghasilkan 16 formulasi dengan rasio Triacetin, Transcutol, dan Tween 80 yang bervariasi. Transmittansi berkisar antara 93,819% hingga 97,893%, waktu emulsifikasi dari 6,48 hingga 13,03 detik, dan pH dari 5,66 hingga 5,98.

Tabel 4. Komposisi Formulasi SNEDDS dan Nilai Respons

Run	Triasetin (%)	Transcutol (%)	Tween 80 (%)	Transmisi (%)	Waktu Emulsifikasi (detik)	pH
1	35	18	47	97.213	10.58	5.71
2	27	25	48	96.667	10.48	5.98
3	20	25	55	97.119	12.67	5.94
4	34	15	51	93.819	13.03	5.75
5	31	25	44	96.214	6.48	5.95
6	24	25	51	97.614	8.26	5.82
7	35	18	47	94.093	7.58	5.74
8	20	25	55	96.335	12.80	5.78
9	30	20	51	94.787	6.70	5.72
10	25	20	55	97.517	11.50	5.82
11	30	15	55	95.683	11.40	5.70
12	35	21	44	97.893	6.90	5.66
13	35	25	40	96.889	7.05	5.68
14	25	20	55	97.707	11.59	5.72
15	30	15	55	95.437	11.45	5.68
16	35	25	40	97.319	6.92	5.73

Hasil ANOVA menunjukkan bahwa transmitansi mengikuti model kubik khusus ($p = 0,0428$, ketidaksesuaian $p = 0,7442$), waktu emulsifikasi mengikuti model linier ($p = 0,0018$, ketidaksesuaian $p = 0,0659$), dan pH juga mengikuti model linier ($p = 0,0324$, ketidaksesuaian $p = 0,1902$).

Tabel 5. ANOVA Transmitansi

Source	Sum of Suares	Df	Mean Square	F-Value	P-Value	
Model Kurangnya Kebugaran	17.65	6	2.94	3.57	0.0428	Significant
	2.09	4	0.5230	0.4920	0.7442	Not Significant

Tabel 6. ANOVA Waktu Emulsifikasi

Source	Sum of Suares	Df	Mean Square	F-Value	P-Value	
Model Kurangnya Kebugaran	57.42	2	28.71	10.73	0.0018	Significant
	30.25	8	3.78	4.18	0.0659	Not Significant

Tabel 7. ANOVA pH

Source	Sum of Suares	Df	Mean Square	F-Value	P-Value	
Model Kurangnya Kebugaran	0.0636	2	0.0318	4.52	0.0324	Significant
	0.0717	8	0.0090	2.28	0.1902	Not Significant

Plot kontur menunjukkan bahwa kadar Triacetin dan Tween 80 yang lebih tinggi meningkatkan transmitansi, sementara kadar Tween 80 yang lebih tinggi mengurangi waktu emulsifikasi. pH tertinggi (5,98) teramati pada formulasi yang mengandung 27% Triacetin, 25% Transcutol, dan 48% Tween 80.

6. Formulasi yang Dioptimalkan

Optimasi numerik menggunakan Design Expert® menghasilkan 39 solusi, yang kemudian dipilih tiga formulasi representatif (Optimasi 5, Optimasi 9, dan Optimasi 39) untuk dievaluasi.

Tabel 8. Komposisi Formula yang dioptimalkan

Optimasi	Triasetin (%)	Transkutol (%)	Tween 80 (%)	Transmisi (%)	Waktu Emulsifikasi	pH
5	35	20.375	44.625	96.912	7.971	5.72
9	30.222	25	44.778	96.839	7.959	5.81
39	33.548	24.168	42.284	96.827	7.089	5.77

Tabel 9. Hasil Evaluasi untuk Optimasi 5

	Transmisi (%)	Waktu Emulsifikasi (detik)	pH
PI 95% rendah	95.216	5.54	5.60
Rata-rata Data	95.194	7.86	5.78
PI 95% tinggi	98.608	10.39	5.85

Tabel 10. Hasil Evaluasi untuk Optimasi 9

	Transmisi (%)	Waktu Emulsifikasi (detik)	pH
PI 95% rendah	95.106	5.513	5.68
Rata-rata Data	95.879	7.69	5.86
PI 95% tinggi	98.572	10.40	5.93

Tabel 11. Hasil Evaluasi untuk Optimasi 39

	Transmisi (%)	Waktu Emulsifikasi (detik)	pH
PI 95% rendah	95.318	4.54	5.64
Rata-rata Data	95.586	7.59	5.76
PI 95% tinggi	98.336	9.59	5.90

7. Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas (PDI)

SNEDDS yang dioptimalkan menunjukkan ukuran partikel rata-rata Z sebesar 254,2 nm dan PDI sebesar 0,378, yang menunjukkan distribusi ukuran partikel yang relatif homogen. Ukuran tersebut berada dalam rentang SNEDDS tipikal (20–500 nm) (Luis et al., 2012; Rodriguez et al., 2023), yang menguntungkan untuk penghantaran obat oral karena peningkatan luas permukaan dan laju disolusi.

8. Aktivitas Antibakteri Terhadap *Escherichia coli*

Uji antibakteri menunjukkan bahwa siprofloksasin (kontrol positif) menghasilkan zona hambat terbesar (11,30 ± 0,00 mm). Formulasi SNEDDS dengan ekstrak daun pepaya 10% memiliki zona hambat yang lebih besar (0,78 ± 0,03 mm untuk Tahap 5, 0,57 ± 0,03 mm untuk Tahap 9, dan 0,22 ± 0,13 mm untuk Tahap 39) dibandingkan dengan ekstrak kasar dalam etanol (0,45 ± 0,23 mm) dan SNEDDS kosong (0,10 ± 0,00 mm).

Tabel 12. Zona Penghambatan terhadap *E. coli*

Sampel	Zona Hambat (mm)			Rata-rata	±	StdEV
	1	2	3			
Kontrol Positif (+)	11.30	11.30	11.30	11.30	±	0.00
Etanol 70%	1.00	0.80	0.80	0.87	±	0.12
Ekstrak (10%) + Etanol 70%	0.70	0.40	0.25	0.45	±	0.23
SNEDDS tanpa ekstrak	0.10	0.10	0.10	0.10	±	0.00
SNEDDS + Ekstrak (10%) (Optimasi 5)	0.80	0.80	0.75	0.78	±	0.03
SNEDDS + Ekstrak (10%) (Optimasi 9)	0.55	0.60	0.55	0.57	±	0.03
SNEDDS + Ekstrak (10%) (Optimasi 39)	0.20	0.35	0.10	0.22	±	0.13

DISCUSSION

1. Kualitas Fisikokimia Ekstrak Daun Pepaya SNEDDS

Formulasi SNEDDS ekstrak daun pepaya dalam penelitian ini menunjukkan karakteristik fisikokimia yang baik, dengan nilai transmitansi berkisar antara 93,819% hingga 97,893%. Nilai-nilai ini menunjukkan bahwa sistem mampu menghasilkan larutan jernih, yang merupakan tanda pembentukan nanoemulsi dengan ukuran partikel yang sangat kecil yang tidak secara signifikan menyebarkan cahaya. Waktu emulsifikasi yang relatif singkat (6,48–13,03 detik) mencerminkan kemampuan sistem untuk secara spontan membentuk nanoemulsi ketika dicampur dengan cairan berair. Lebih lanjut, pH formulasi, berkisar antara 5,66 hingga 5,98, mendekati pH fisiologis saluran pencernaan, sehingga aman untuk pemberian oral dan mengurangi risiko iritasi gastrointestinal. Temuan ini sejalan dengan laporan oleh Buya dkk. [3], yang menyatakan bahwa penggunaan surfaktan nonionik seperti Tween 80 dan kosurfaktan seperti Transcutol dapat meningkatkan kejernihan sistem SNEDDS dan mempercepat waktu emulsifikasi. Buya dkk. [3] melaporkan bahwa SNEDDS berbasis minyak kelapa terfraksinasi mencapai nilai transmitansi 95–99% dengan waktu emulsifikasi kurang dari 15 detik. Hasil penelitian ini juga konsisten dengan Jesus Rodriguez dkk. [4], yang menekankan bahwa pH mendekati netral merupakan parameter penting untuk menghindari iritasi mukosa gastrointestinal dan menjaga stabilitas bahan aktif. Oleh karena itu, kombinasi Triacetin sebagai fase minyak, Tween 80 sebagai surfaktan, dan Transcutol sebagai kosurfaktan dalam penelitian ini dapat dianggap optimal dalam menghasilkan sistem nano yang stabil.

2. Optimasi Formulasi SNEDDS

Hasil optimasi menggunakan metode Design Expert (D-Optimal Mixture Design) menghasilkan beberapa formula dengan nilai desirability 1, yang menunjukkan bahwa semua parameter respon (transmitansi ≥94%, waktu emulsifikasi ≤10 detik, dan pH 5,6–6,0) tercapai. Formulasi terbaik (Optimasi 5) menunjukkan waktu emulsifikasi tercepat (7,86 detik) dengan transmitansi tinggi (95,194%). Karakterisasi partikel menggunakan Particle Size Analyzer (PSA) menunjukkan ukuran droplet 254,2 nm dengan Polydispersity Index (PDI) 0,378, yang menunjukkan distribusi ukuran partikel relatif homogen. Menurut [5], PDI <0,3 menunjukkan sistem monodispersi, sementara nilai antara 0,3–0,7 masih dapat diterima untuk sistem nanoemulsi dalam aplikasi farmasi. Dengan demikian, hasil penelitian ini berada dalam rentang yang dapat diterima dan konsisten dengan [4], yang melaporkan ukuran droplet SNEDDS antara 110–350 nm dan nilai PDI berkisar antara 0,21 hingga 0,45. Terdapat sedikit penyimpangan pada nilai PDI (0,378), yang sedikit di atas nilai ideal (<0,3). Hal ini mungkin dipengaruhi oleh sifat fisik ekstrak daun pepaya, yang mengandung metabolit kompleks seperti alkaloid, flavonoid, dan tanin yang dapat meningkatkan viskositas sistem dan memperluas distribusi ukuran

partikel. Meskipun demikian, nilai ini masih dalam rentang yang dapat diterima untuk SNEDDS dan tidak mengganggu stabilitas sistem.

3. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Hasil uji aktivitas antibakteri menunjukkan bahwa kontrol positif siprofloksasin memiliki diameter zona hambat tertinggi ($11,30 \pm 0,00$ mm), diikuti oleh kontrol pelarut etanol 70% ($0,87 \pm 0,12$ mm). Ekstrak daun pepaya pada konsentrasi 10% dalam etanol 70% menunjukkan zona hambat sebesar $0,45 \pm 0,23$ mm, sementara SNEDDS tanpa ekstrak hanya menghasilkan $0,10 \pm 0,00$ mm. Formulasi SNEDDS yang mengandung ekstrak daun pepaya 10% menunjukkan zona hambat yang sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak konvensional, yaitu $0,78 \pm 0,03$ mm (Optimasi 5), $0,57 \pm 0,03$ mm (Optimasi 9), dan $0,22 \pm 0,13$ mm (Optimasi 39). [6] melaporkan bahwa ekstrak daun pepaya menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli*, dengan zona hambat berkisar antara 0,5–1 mm pada konsentrasi 10%, yang menunjukkan aktivitas yang lemah dibandingkan dengan antibiotik standar. Hal ini konsisten dengan penelitian ini, yang juga menunjukkan zona hambat yang rendah ($0,45 \pm 0,23$ mm) pada konsentrasi ekstrak yang sama. Temuan ini memperkuat pemahaman bahwa efektivitas ekstrak daun pepaya terhadap bakteri Gram-negatif terbatas, kemungkinan karena struktur dinding sel *E. coli* yang kompleks, yang memiliki lapisan lipopolisakarida yang menghambat penetrasi senyawa aktif [7]. [8] menunjukkan bahwa flavonoid, alkaloid, dan saponin dalam daun pepaya dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu permeabilitas membran dan mengganggu metabolisme enzimatik. Namun, efek antibakteri dilaporkan lebih signifikan terhadap bakteri Gram-positif, yang memiliki dinding sel peptidoglikan yang lebih sederhana, dibandingkan dengan bakteri Gram-negatif. Studi ini mendukung temuan tersebut, karena aktivitas antibakteri terhadap *E. coli* hanya diamati dalam kategori sangat lemah. [7] melaporkan bahwa sistem penghantaran berbasis nano, termasuk SNEDDS, dapat meningkatkan efikasi antibakteri senyawa herbal dengan meningkatkan kelarutan, dispersi, dan penetrasi senyawa aktif ke dalam membran sel bakteri. Dalam studi ini, SNEDDS yang mengandung ekstrak daun pepaya menunjukkan zona penghambatan yang sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak etanol (Optimasi 5: $0,78 \pm 0,03$ mm vs. ekstrak konvensional: $0,45 \pm 0,23$ mm). Hal ini menunjukkan bahwa nanoformulasi memiliki potensi untuk meningkatkan kontak antara senyawa aktif dan permukaan bakteri.

CONCLUSION

Formulasi SNEDDS ekstrak daun *Carica papaya* L. yang dikembangkan dalam penelitian ini menunjukkan sifat fisikokimia yang optimal, ukuran partikel nano, dan distribusi yang homogen. Penggabungan ke dalam SNEDDS meningkatkan kelarutan dan sedikit meningkatkan aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli*, yang menunjukkan potensinya sebagai sistem penghantaran berbasis nano untuk ekstrak herbal.

Acknowledgements: This research was supported by Faculty of Pharmacy, Jakarta Global University.

Author contributions: Concept – A.Y, A.B.A; Design – A.Y, A.B.A; Supervision – A.Y, A.B.A, S.R, R.A; Resources – A.Y, S.R, R.A; Materials – A.Y, S.R, R.A; Data Collection and/or Processing – S.A.F.P; Analysis and/or Interpretation – S.A.F.P, A.Y, A.B.A; Literature Search – S.A.F.P; Writing – S.A.F.P; Critical Reviews – S.A.F.P, A.Y, A.B.A, S.R, R.A

Conflict of interest statement: The authors have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Lim SG, Islam N, Widjaja N. Analisis fitokimia dan fitofisiologi daun *Carica papaya* L.: flavonoid, alkaloid, tanin, dan potensi kesehatan. *J Integr Biol Sci*. 2021;15:34–42.
2. Misnan R, Salim MN, Abdullah NA. Variations in leaf morphology and flavonoid profiles at different ripening stages and sexual forms of *Carica papaya* L. var. Sekaki. *Nat Prod Commun* [Internet]. 2024; <https://doi.org/10.1177/1934578X241260175>
3. Buya AB, Beloqui A, Memvanga PB, Pr  at V. Self-Nano-Emulsifying Drug-Delivery Systems: From the Development to the Current Applications and Challenges in Oral Drug Delivery. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020;12:1194. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121194>

4. Rodríguez J, Londoño C, Sepúlveda-Crespo D, Grandas A, Sánchez L. Advances in self-nanoemulsifying drug delivery systems for herbal bioactives: physicochemical considerations and therapeutic perspectives. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2023;79:104020. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.104020>
5. Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, Hasanzadeh Davarani F, Javanmard R, Dokhani A, et al. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics* [Internet]. 2018;10:57. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>
6. Febryna D, Rachmawati E, Andriani Y. Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan *Escherichia coli*. *Jurnal Farmasi Indonesia* [Internet]. 2022;19:89–96. <https://doi.org/10.20473/jfi.v19i2.29993>
7. Dani A, Rachmawati E, Wardhani P. Mekanisme resistensi bakteri Gram negatif dan strategi herbal untuk mengatasinya. *J Appl Pharm Sci* [Internet]. 2023;13:137–48. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2023.13051>
8. Wisam S, Shukri M, Mohammed A. Sifat antibakteri ekstrak daun pepaya (*Carica papaya*) dan profil fitokimia terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. 2020;10:494–502. <https://doi.org/10.4103/2221-1691.293191>