

NANOEMULSI EKSTRAK DAUN PEPAYA SEBAGAI ANTIMALARIA: NARRATIVE REVIEW**PAPAYA LEAF EXTRACT NANOEMULSION AS ANTIMALARIA: NARRATIVE REVIEW****Deni Putri Utami¹, Susiati Nurjana¹, Lestari Widiastuti¹, Elmiawati Latifah^{1*}**¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Magelang, Magelang, Indonesia*Corresponding Author Email : elmiawatilatifah@ummgl.ac.idDOI : <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v10i1.636>**ABSTRAK**

Resistensi artemisinin berpotensi menghambat tatalaksana Malaria. Oleh karena itu, obat herbal kini berpeluang menjadi *secondary treatment* dalam kasus ini. Pengembangan obat tersebut perlu diinisiasi, hanya saja, studi pendahuluan dalam bentuk *narrative review* tentang obat ini masih terbatas. Metode *narrative review* ini menggunakan kriteria inklusi yaitu artikel dari jurnal Internasional yang terpublikasi dalam rentang waktu 2015 – 2020 dari Google Scholar, PubMed dan Semantic Scholar. Kata kunci yang digunakan adalah Antimalarial, Solvent Fractions, Papaya, Plasmodium; Nanoemulsion, Formulation, Oral Delivery; Antimalarial, Carica papaya, Plasmodium; Activity, Ethyl Acetate Fraction, Compared to Others, Plasmodium Falciparum. Hasil *narrative review* ini menunjukkan bahwa uji hambat parasitemia fraksi etil asetat ekstrak daun pepaya menunjukkan hasil positif sehingga dapat digunakan sebagai zat aktif antimalaria. Di samping itu, Tween 80, Solutol dan Poloxamer 188 dengan perbandingan 1:1:1 serta PEGylated phospholipid 0,25% juga dapat digunakan untuk formulasi nanoemulsi. Kesimpulannya adalah apabila ditemukan resistensi antimalaria pada pasien, nanoemulsi fraksi etil asetat ekstrak daun pepaya dapat digunakan sebagai alternatif antimalaria (*P. falciparum*).

Kata Kunci: Antimalaria , Ekstrak Daun Pepaya, Fraksi Asetat, Nanoemulsi, Plasmodium Falciparum**ABSTRACT**

*Artemisinin resistance has the potential to inhibit the management of malaria. Therefore, herbal medicine now has the opportunity to become a secondary treatment in this case. The development of this drug needs to be initiated, however, preliminary studies in the form of a narrative review on this drug are still limited. This narrative review method uses inclusion criteria, namely articles from international journals published in the 2015 - 2020 period from Google Scholar, PubMed and Semantic Scholar. The keywords used are Antimalarials, Solvent Fractions, Papaya, Plasmodium; Nanoemulsion, Formulation, Oral Delivery; Antimalarials, Carica papaya, Plasmodium; Activity, Ethyl Acetate Fraction, Compared to Others, Plasmodium Falciparum. The results of this narrative review indicate that the parasitemia inhibition test of the ethyl acetate fraction of papaya leaf extract shows positive results so that it can be used as an active antimalarial substance. In addition, Tween 80, Solutol and Poloxamer 188 with a ratio of 1: 1: 1 and PEGylated phospholipid 0.25% can also be used for nanoemulsion formulations. The conclusion is that if antimalarial resistance is found in the patient, the ethyl acetate fraction nanoemulsion of papaya leaf extract can be used as an alternative to the anti-malarial (*P. falciparum*).*

Keywords: Antimalarial, Papaya Leaf Extract, Acetate Fraction, Nanoemulsion, Plasmodium Falciparum**PENDAHULUAN**

Malaria adalah penyakit mematikan yang disebabkan oleh gigitan nyamuk Anopheles betina. Pada tahun 2018, perkiraan jumlah kematian akibat malaria mencapai 405.000. Sejumlah 67 % (272.000) kasus kematian

karena malaria adalah dari kelompok anak-anak (< 5 tahun) . Di wilayah Afrika, terdapat 93% kasus malaria dan 94% kematian akibat malaria di tahun 2018. Pada tahun 2018, *P. falciparum* menyumbang 99,7% dari perkiraan

kasus malaria di Wilayah Afrika 50% kasus di Wilayah Asia Tenggara, 71% kasus di Mediterania Timur, dan 65% di Pasifik Barat (WHO, 2020).

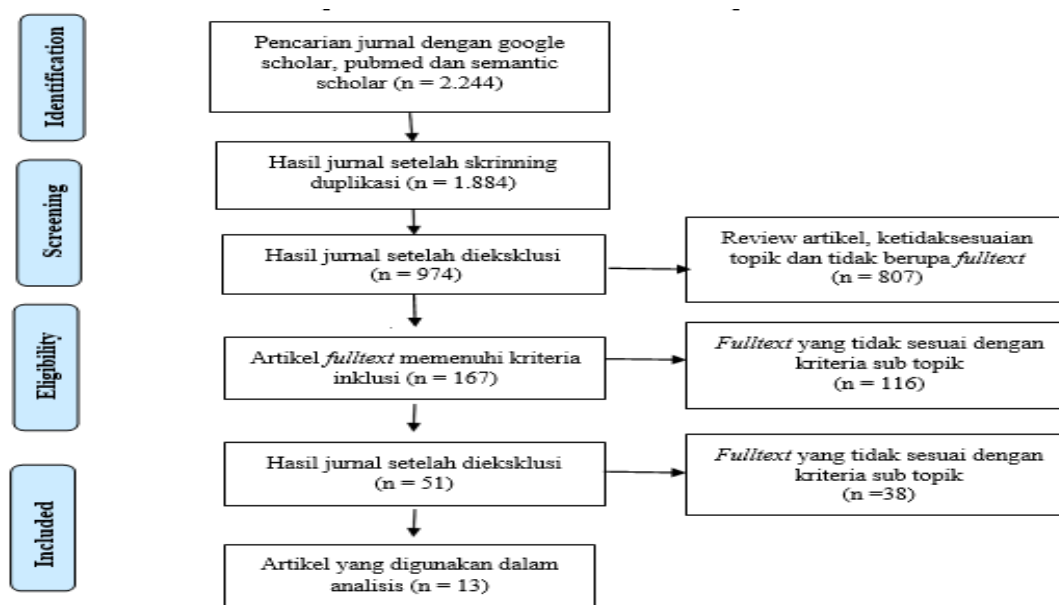
Resistensi artemisinin pada *Plasmodium falciparum* potensial menjadi penghambat terapi malaria dimana hal ini dikaitkan dengan mutasi pada kelch13 (Ashley et al., 2014). Dengan adanya masalah ini, penggunaan obat berbasis herbal nampaknya dapat menjadi alternatif untuk terapi antimalaria. Hal ini disebabkan karena obat herbal memiliki efek samping lebih sedikit dan harga terjangkau (Mohammadi et al., 2020). Saat ini, nanoteknologi berpotensi untuk dapat diterapkan dalam formulasi obat malaria. Pengobatan malaria berbasis nanopartikel memainkan peran penting karena dapat meminimalkan efek toksik, mengurangi evolusi strain parasit resisten, meningkatkan reaksi hidrofilik, mengurangi reaksi lipofilik (kelarutan dalam air yang buruk) (Marques et al., 2017). Beberapa penelitian menyatakan bahwa formulasi nanoemulsi berbasis lipid dapat menjadi antimalarial dosis rendah, dan uji toksisitas berulang menunjukkan nanoemulsi aman sebagai obat (Rashid & Zaid Ahmad, 2019). Penelitian yang telah dilakukan oleh Jyotshna, et.al, (2020) menyatakan persentase disolusi dari sistem prekonsentrasi nanoemulsi

meningkat secara signifikan dibandingkan sediaan suspensi encer.

Oleh karena itu, dari beberapa penelitian di atas dan juga mempertimbangkan prevalensi malaria yang meningkat, resistensi obat serta terbatasnya penelitian mengenai nanoemulsi sebagai antimalaria, perlu dilakukan review terkait penggunaan nanoemulsi fraksi etil asetat khususnya yang berasal dari ekstrak daun pepaya sebagai antimalaria (*Plasmodium falciparum*).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan narrative review dengan mengumpulkan artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dalam review ini, kriteria inklusi adalah artikel fulltext berbahasa inggris dan dipublikasikan dalam jangka waktu 5 tahun ke belakang (2015 – 2020). Sementara itu untuk kriteria eksklusinya adalah artikel yang tidak fulltext (hanya abstrak), berupa review dan duplikasi artikel. Sumber data artikel didapat melalui search engine yaitu Google Scholar, PubMed dan Semantic Scholar. Kata kunci yang digunakan adalah Antimalarial, Solvent Fractions, Papaya, Plasmodium; Nanoemulsion, Formulation, Oral Delivery; Antimalarial, Extract, Carica papaya, Plasmodium; Activity, Ethyl Acetate Fraction, Compared to Others, Plasmodium Falciparum.



Gambar1. Diagram PRISMA

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Senyawa Kimia Dan Efektifitas Ekstrak Daun Pepaya

Ekstrak air Carica papaya mengandung flavonoid, alkaloid, steroid, monosakarida, gula pereduksi, flabotannin, antrakuinon bebas, glikosida dan saponin. Analisis

fitokimia kualitatif daun *Carica papaya* menunjukkan adanya alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan glikosida. Berdasarkan uji *in vitro*, flavonoid dapat berfungsi sebagai antimalaria (Longdet & Adoga, 2017). Ekstrak etanol daun *Carica papaya* L juga berpotensi menurunkan kepadatan parasit hingga 29% (laju pertumbuhan 0% dengan kontrol positif). Hal ini menunjukkan efektifitas ekstrak daun *Carica papaya* L. dalam menghambat parasit, dibandingkan ekstrak kulit batang *Delonix regia*. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ekstrak buah dan daun *Carica papaya* berpotensi sebagai antilarvisidal dan antimalaria secara *in vitro* dan *in vivo* (Fatmawaty et al., 2017).

Hasil uji skrining menunjukkan bahwa aktivitas antiplasmodial tertinggi terdapat pada fraksi etil asetat (EA) yang menggunakan strain D10 sensitif klorokuin, dengan nilai IC₅₀ 2,6 µg/mL. Studi ini menunjukkan aktivitas *in vitro* ≤10 µg/mL dianggap aktif. Pertumbuhan parasit yang

diobati dengan ekstrak etil asetat terhambat secara signifikan (Melariri et al., 2011).

Uji aktivitas antimalaria menunjukkan bahwa ekstrak alkaloida heksan daun pepaya adalah paling aktif terhadap strain 3D7 dan Dd2, yang diikuti oleh ekstrak diklorometana daun pepaya. Jus daun pada pengenceran 1/64 menghambat pertumbuhan 50% *P. falciparum* 3D7, dan ekstrak daun etil asetat cukup aktif dengan IC₅₀ 20,32 ± 3,5. Ekstrak alkaloida heksan diisolasi menjadisenyawa karpain. Karpain menunjukkan aktivitas antimalaria ketika di evaluasi terhadap strain *P. falciparum* 3D7 dan Dd2. Aktivitas antiplasmodial karpain bukan karena lisis sel darah merah, akan tetapi penghambatan aktifitas parasit Plasmodium. Di samping itu, penelitian membuktikan bahwa karpain tidak bersifat toksis (Teng et al., 2019).

Berikut disampaikan temuan artikel yang berkaitan dengan efektifitas antimalaria dari ekstrak daun pepaya (**Tabel 1**).

Tabel 1. Matrik sintesis efektifitas antimalaria dari ekstrak daun pepaya

Author	Pelarut	Zat Aktif	Efektifitas
(Airaodion et al., 2019)	Ekstrak etanol daun <i>C. papaya</i> dosis 200 mg/kg dan 400 mg/kg	Alkaloid, flavonoid, saponin, tannin dan glikosida. Flavonoid menunjukkan aktivitas antimalaria <i>in vitro</i> yang signifikan terhadap <i>P. falciparum</i> .	Peningkatan PCV dan bobot badan pada mencit yang diberi perlakuan <i>C. papaya</i> sebesar 200 dan 400 mg / kg bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan potensi antianemia yang disebabkan oleh infeksi malaria. Rata-rata parasitemia harian mencit yang terinfeksi <i>P. berghei</i> yang diberi klorokuin, 400 mg / kg dan 200 mg /kg ekstrak daun <i>C. papaya</i> (P <0,05) berkurang secara nyata jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.
(Okpe et al., 2016)	Pelarut (air) bersama pelarut terlarut 1:10	Flavonoid, tanin, saponin, dan fitokonstituen lain.	Ekstrak daun berair <i>C. papaya</i> , <i>V. amygdalina</i> , dan kombinasi kedua tanaman tersebut menurunkan jumlah parasit pada mencit.
(Longdet and Adoga, 2017)	Metanol 70%	Alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan glikosida.	Ekstrak metanol <i>C. papaya</i> pada 200 mg/kgBB menurunkan parasitemia setelah lima hari.

Author	Pelarut	Zat Aktif	Efektifitas
(Fatmawaty, Rosmalena, Amalia, Syafitri, & Prasasty, 2017)	Etanol 70%	Glikosida, flavanoid, alkaloid, triterpenoid, steroid dan tannin.	Ekstrak etanol daun <i>Carica papaya</i> L berpotensi mengurangi kepadatan parasit hingga 29% (tingkat pertumbuhan 0% dengan kontrol positif).
(Abdillah <i>et al.</i> , 2015)	Etanol 70%	Alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, triterpenoid, kuinon, steroid dan kumarin	Ekstrak <i>C. papaya</i> terbukti secara aktif melawan strain 3D7 <i>P. falciparum</i> .
(Zelege, Kebebe, Mulisa, & Gashe, 2017)	Fraksi petroleum eter kulit buah <i>C. papaya</i>	Alkaloid, flavonoid, polifenol, tannin dan terpenoid.	Pelemahan signifikan PCV dan efek penurunan suhu tubuh terjadi dengan petroleum eter dan fraksi kloroform.
(W. C. Teng <i>et al.</i> , 2019)	Carpaine (diisolasi dari ekstrak heksana alkaloid daun <i>C. papaya</i>)	Carpaine	Sebagai antimalaria ketika dievaluasi terhadap strain <i>P. falciparum</i> 3D7 dan Dd2. Zat ini tiga sampai lima kali lebih aktif dari pada ekstrak DCM (diklorometana) mentah <i>C. papaya</i> .

Penelitian Tabel 1 menunjukkan efek antimalaria pada ekstrak daun pepaya terhadap parasit *P. berghei* dan *P. falciparum*. Kandungan flavonoid dalam ekstrak daun pepaya memiliki peran sebagai antimalaria. Hasil uji hambat parasitemia dari fraksi etil asetat ekstrak daun pepaya menunjukkan hasil positif, sehingga fraksi etil asetat dapat digunakan sebagai antimalaria.

2. Keunggulan fraksi etil asetat

Penelitian sebelumnya telah menyatakan bahwa fraksi etil asetat memiliki kadar flavonoid yang tinggi dibandingkan fraksi lainnya. Ekstrak daun pepaya fraksi etil asetat menunjukkan aktif terhadap *P.*

Falciparum stain D10 yang sensitif terhadap klorokuin (IC₅₀ 2.6 µg / mL). Fraksi etil asetat mampu menghambat parasitemia > 50% dengan daya hambat tertinggi pada 100 µg / mL sebesar 94,48%. Fraksi etil asetat sangat aktif sebagai antimalaria dengan IC₅₀ 1,25 µg / mL (W. C. Teng *et al.*, 2019). Fraksi petroleum eter buah pepaya menghasilkan efek kemosupresif pada tiga dosis (100, 200, dan 400 mg/kg/hari) dengan kemosupresi 23,03 %, 34,38%, dan 61,78%. Ketiga fraksi tersebut menurunkan jumlah parasit secara signifikan (Zelege, Kebebe, Mulisa, & Gashe, 2017). Berdasarkan hasil tersebut fraksi etil asetat dapat berfungsi sebagai antimalaria (Tabel 2).

Tabel 2. Matrik sintesis keunggulan fraksi etil asetat dibanding pelarut lain

Author	Fraksi	Efektivitas
(Jang, Choi and Kim, 2019)	Heksana (Hx), Kloroform (CHCl ₃), etil asetat (EA), butanol (Bt) dan air (H ₂ O)	Fraksi EA dari <i>O. japonicus</i> memiliki antioksidan karena tingginya kadar fenolik dan flavonoid.
(Hamsidi <i>et al.</i> , 2018)	Fraksi kloroform, butanol, dan etil asetat	Fraksi etil asetat menghambat parasitemia >50% dengan daya hambat tertinggi pada sebesar 94,48% dan IC ₅₀ 1,25 µg / mL.

(Okokon et al., 2017) Fraksi etil asetat

Ekstrak dan fraksi sekam berfungsi sebagai antiplasmodial terhadap strain sensitive klorokuin (3D7) dan resisten dari *P. falciparum* dengan fraksi etil asetat sebagai fraksi teraktif.

3. Formulasi nanoemulsi

Formulasi prekonsentrasi nanoemulsi yang terdiri dari minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan obat/bioaktif menjadi cairan monofasik bila dicampur dengan fasa air pada suhu ruangan. Untuk persiapan prekonsentrasi nanoemulsi yang stabil, obat dilarutkan dalam minyak dari sistem formulasi untuk mendapatkan efek yang lebih baik. Nanoemulsi berbasis minyak memiliki kapasitas absorpsi yang tinggi dan digunakan untuk meningkatkan efikasi (Jyotshna et al., 2020). Transkutol HP telah menunjukkan efisiensi emulsifikasi nano maksimum dalam studi perilaku fase untuk minyak dan surfaktan yang dipilih (Jyotshna et al., 2020). Penelitian Baruah et al. (2018) yang menggunakan Precirol ATO5 dan Capmul MCM menunjukkan kapasitas pengikat obat yang tinggi dimana campuran lipid padat-cair dengan perbandingan 80:20 memiliki titik leleh pada suhu 52,12°C, maka dipilih rasio 80:20 sebagai rasio kerja untuk padat-cair. PEGylated phospholipid digunakan pada konsentrasi konstan 0,25% di semua formulasi untuk memberikan pelepasan berkelanjutan dari partikel nano. Diketahui bahwa ketika keempat surfaktan (Tween 80, Solutol HS15, Polaxamer 188 (surfaktan non-ionik) dan natrium kolat (surfaktan ionik) digunakan dalam kombinasi atau sendiri, campuran gabungan keempat surfaktan (dengan rasio 1: 1: 1: 1) menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil, distribusi ukuran yang sempit, dan nanoemulsi yang terbentuk lebih stabil.

Pendekatan *Quality by Design* dapat memberikan pemahaman yang lebih dalam tentang proses yang memengaruhi drug-loading nanoemulsi dan droplet stability, selain itu secara rasional dapat mengidentifikasi kandidat nanoemulsi stabil yang cocok untuk pengembangan formulasi lebih lanjut. Atribut kualitas kritis (CQAs), merupakan atribut kualitas terukur yang memiliki dampak signifikan terhadap kualitas produk akhir. Atribut Kualitas Kritis (CQA), Spesifikasi, dan Deskripsi Metode Pengujian Singkat. Semua nanoemulsi dievaluasi untuk

CQA fase 1 yang meliputi atribut diameter tetesan, PDI, pH, dan drug loading. Nanoemulsi yang lulus pada pengujian fase 1 maka akan lanjut ke pengujian fase 2 dengan menjalani pengujian stabilitas dan sterilitas tambahan (Herneisey et al., 2019). Studi manajemen risiko dilakukan sebagai pendahuluan untuk pengembangan formulasi untuk mengidentifikasi kemungkinan risiko atau kegagalan, yang terkadang mengarah pada potensi kegagalan produk (Negi et al., 2015). Manajemen risiko kualitas juga merupakan aspek utama yang dibahas dalam pendekatan QbD. Berdasarkan pendekatan ini, Quality Target Product Profile (QTPP) perlu diidentifikasi. Artinya, pengembangan produk dilakukan dengan memperhatikan persyaratan dan kualitas produk akhir. Pada penelitian ini atribut utama yang dibutuhkan adalah kestabilan nanoemulsi, maka optimasi dilakukan dengan mempertimbangkan potensial zeta, indeks polidispersitas, dan ukuran partikel karena merupakan indikator utama kestabilan nanoemulsi. Hal ini adalah bagian dari Design of Experiment (DoE). DoE adalah alat yang sangat baik di mana dapat memanipulasi faktor secara sistematis sesuai dengan desain yang ditentukan sebelumnya (Acharya et al., 2020).

Ukuran partikel dapat menjadi lebih kecil dan distribusi ukuran yang sempit karena surfaktan non-ionik (Tween 80, Solutol HS15 dan Poloxamer 188) yang mungkin telah mencegah aglomerasi globul lipid selama proses pencampuran dan dapat mencegah pembentukan partikel yang lebih besar. Natrium kolat juga meningkatkan muatan nanopartikel yang memberikan tolakan elektrostatis antara partikel dan meningkatkan stabilitas fisik. Penambahan PEGylated phospholipid dalam campuran surfaktan juga meningkatkan stabilitas, seperti yang dilaporkan sebelumnya bahwa fosfolipid memiliki sifat pengemulsi yang baik dan dapat menstabilkan emulsi untuk jangka waktu yang lebih lama (Baruah et al., 2018) **(Tabel 3).**

Tabel 3. Matrik sintesis formulasi optimum dan efektivitas nanoemulsi

Author	Formulasi Optimum	Efektivitas Nanoemulsi
(Ke, Hou and Jia, 2016)	Cyclovirobuxine D, asam oleat, SH15, dan propilen glikol (3:24:38:38)	SNEDDS menunjukkan peningkatan pelarutan obat, laju disolusi yang cepat bersamaan dengan peningkatan permeasi, dan penurunan pengeluaran. Dan juga tidak memiliki sitotoksitas terhadap sel Caco-2
Author	Formulasi Optimum	Efektivitas Nanoemulsi
(Piazzini <i>et al.</i> , 2017)	Triacetin 20%, labrasol 22%, cremophor EL 22% and water 36% (dapat melarutkan ekstrak VAC 60 mg/ml)	Hasil in vitro dari nanoemulsi meningkatkan kelarutan dan absorpsi ekstrak VAC.
(Adi <i>et al.</i> , 2019)	Vitamin E, Tween 20, dan PEG 400 (1: 11: 1), dan jumlah asam folat 8 mg.	Nanoemulsi meningkatkan stabilitas asam folat dan menurunkan degradasi asam folat dalam media air dibandingkan dengan asam folat dalam larutan.

Modifikasi nanolipid carriers sebagai penghantar primakuin fosfat menunjukkan efek antimalaria dan toksisitas yang rendah, dibandingkan dengan penggunaan obat primakuin. Hasil observasi menunjukkan efektivitas ekstrak tersebut dibandingkan dengan obat murni (Baruah *et al.*, 2018). Berdasarkan penelitian sebelumnya, Twen80, Solutol dan Poloxamer 188 dengan perbandingan 1:1:1 serta PEGylated phospholipid 0,25% dapat digunakan untuk formulasi nanoemulsi ekstrak fraksi etil asetat ekstrak daun pepaya.

KESIMPULAN

Penggunaan fraksi etil asetat mampu menarik lebih banyak senyawa flavonoid dibandingkan fraksi lain. Hasil uji hambat parasitemia dari fraksi etil asetat ekstrak daun pepaya menunjukkan hasil positif sehingga fraksi etil asetat dapat digunakan sebagai antimalaria. Tween 80, Solutol dan Poloxamer 188 dengan perbandingan 1:1:1 serta PEGylated phospholipid 0,25% dapat digunakan untuk formulasi nanoemulsi ekstrak fraksi etil asetat ekstrak daun pepaya. Efektivitas nanoemulsi fraksi etil asetat ekstrak daun pepaya dapat digunakan sebagai alternatif antimalaria terhadap *P. falciparum*. Namun, masih diperlukan review lebih lanjut terkait jenis formulasi yang baik yang ditinjau dari sisi fisikokimia dan farmakokinetik.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada beberapa pihak diantaranya: RISTEK DIKTI yang telah mendanai penyusunan narrative review ini melalui PKM 2020 dan Universitas Muhammadiyah Magelang yang telah memberikan dukungan dalam kegiatan PKM 2020.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdillah, S., Tambunan, R. M., Farida, Y., Sandhiutami, N. M. D., & Dewi, R. M. 2015. Phytochemical screening and antimalarial activity of some plants traditionally used in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(6): 454-457.
- Adi, A. C., Setiawaty, N., Anindya, A. L., & Rachmawati, H. 2019. Formulasi Dan Karakterisasi Sediaan Nanoemulsi Vitamin A. *Media Gizi Indonesia*, 14(1): 1-13.
- Acharya, S. D., Tamane, P. K., Khante, S. N., & Pokharkar, V. B. 2020. QbD based optimization of curcumin nanoemulsion: DoE and cytotoxicity studies. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 54(2): 329–336.
- Ashley, E. A., Dhorda, M., Fairhurst, R. M., Amaratunga, C., Lim, P., Suon, S., Sreng, S., Anderson, J. M., Mao, S., Sam, B., Sopha, C., Chuor, C. M., Nguon, C., Sovannaroeth, S., Pukrittayakamee, S., Jittamala, P., Chotivanich, K., Chutasmit, K., Suchatsoonthorn, C., White, N. J. 2014. Spread of Artemisinin Resistance in

- Plasmodium falciparum Malaria . *New England Journal of Medicine*, 371(5): 411–423.
- Airaodion, A. I., Airaodion, E. O., Ekenjoku, J. A., Ogbuagu, E. O., & Ogbuagu, U. 2019. Antiplasmodial potency of ethanolic leaf extract of *Carica papaya* against *Plasmodium berghei* in infected Swiss albino mice. *Asian Journal of Medical Principles and Clinical Practice*, 2(2): 1-8.
- Baruah, U. K., Gowthamarajan, K., Ravisankar, V., Karri, V. V. S. R., Simhadri, P. K., Singh, V., & Babu, P. P. 2018. Design, characterization and antimalarial efficacy of PEGylated galactosylated nano lipid carriers of primaquine phosphate. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 46(8): 1809–1829.
- Bilia, A. R., Piazzini, V., Guccione, C., Risaliti, L., Asprea, M., Capecchi, G., & Bergonzi, M. C. (2017). Improving on nature: the role of nanomedicine in the development of clinical natural drugs. *Planta Medica*, 83(05): 366-381.
- Fatmawaty, Rosmalena, Amalia, A., Syafitri, I., & Prasasty, V. D. . 2017. Antimalarial effect of flamboyant (*Delonix regia*) bark and papaya (*Carica papaya* L) leaf ethanolic extracts against *Plasmodium berghei* in mice. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 10(3): 1081–1089.
- Hamsidi, R., Widyawaruyanti, A., Hafid, A. F., Ekasari, W., & Kasmawati, H. 2018. In Vitro antimalarial activity of chloroform, n-butanol, and ethyl acetate fractions of ethanol extracts of *Carthamus tinctorius* Linn. Flowers. *In Vitro*, 11(2).
- Herneisey, M., Liu, L., Lambert, E., Schmitz, N., Loftus, S., & Janjic, J. M. 2019. Development of Theranostic Perfluorocarbon Nanoemulsions as a Model Non-Opioid Pain Nanomedicine Using a Quality by Design (QbD) Approach. *AAPS PharmSciTech*, 20(2).
- Jang, M., Choi, H. Y., & Kim, G. H. (2019). Phenolic components rich ethyl acetate fraction of *Orostachys japonicus* inhibits lipid accumulation by regulating reactive oxygen species generation in adipogenesis. *Journal of food biochemistry*, 43(8): e12939.
- Jyotshna, Chand Gupta, A., Bawankule, D. U., Verma, A. K., & Shanker, K. 2020. Nanoemulsion preconcentrate of a pentacyclic triterpene for improved oral efficacy: Formulation design and in-vivo antimalarial activity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57.
- Ke, Z., Hou, X., & Jia, X. B. 2016. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems for improved bioavailability of cycloviobuxine D. *Drug design, development and therapy*, 10: 2049.
- Longdet, I. Y., & Adoga, E. A. 2017. Effect of methanolic leaf extract of *Carica papaya* on *plasmodium berghei* infection in albino mice. *Eur J Med Plants*, 20(1): 1-7.
- Marques, J., Valle-Delgado, J. J., Urbán, P., Baró, E., Prohens, R., Mayor, A., Cisteró, P., Delves, M., Sinden, R. E., Grandfils, C., de Paz, J. L., García-Salcedo, J. A., & Fernández-Busquets, X. 2017. Adaptation of targeted nanocarriers to changing requirements in antimalarial drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 13(2): 515–525.
- Melariri, P., Campbell, W., Etusim, P., & Smith, P. 2011. Antiplasmodial properties and bioassay-guided fractionation of ethyl acetate extracts from *Carica papaya* leaves. *Journal of Parasitology Research*, 2011: 1–7.
- Mohammadi, S., Jafari, B., Asgharian, P., Martorell, M., & Sharifi-Rad, J. 2020. Medicinal plants used in the treatment of Malaria: A key emphasis to *Artemisia*, *Cinchona*, *Cryptolepis*, and *Tabebuia* genera. *Phytotherapy Research*, 34(7): 1556–1569.
- Negi, P., Singh, B., Sharma, G., Beg, S., & Katare, O. P. 2015. Biocompatible lidocaine and prilocaine loaded-nanoemulsion system for enhanced percutaneous absorption: QbD-based optimisation, dermatokinetics and in vivo evaluation. *Journal of Microencapsulation*, 32(5): 419–431.
- Okpe, O., Habila, N., Ikwebe, J., Upev, V. A., Okoduwa, S. I., & Isaac, O. T. 2016. Antimalarial potential of *Carica papaya* and *Vernonia amygdalina* in mice infected with *Plasmodium berghei*. *Journal of tropical medicine*, 2016.
- Okokon, J. E., Antia, B. S., Mohanakrishnan, D., & Sahal, D. 2017. Antimalarial and antiplasmodial activity of husk extract and fractions of *Zea mays*. *Pharmaceutical biology*, 55(1): 1394-1400.
- Rashid, M., & Zaid Ahmad, Q. 2018. Trends in Nanotechnology for Practical Applications. In *Applications of Targeted Nano Drugs*

and Delivery Systems: Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery. Elsevier Inc.

- Teng, W. C., Chan, W., Suwanarusk, R., Ong, A., Ho, H. K., Russell, B., Rénia, L., & Koh, H. L. 2019. In vitro antimalarial evaluations and cytotoxicity investigations of carica papaya leaves and carpaine. *Natural Product Communications*, 14(1): 33–36.
- Zelege, G., Kebebe, D., Mulisa, E., & Gashe, F. 2017. In vivo antimalarial activity of the solvent fractions of fruit rind and root of *Carica papaya* Linn (Caricaceae) against *Plasmodium berghei* in mice. *Journal of parasitology research*, 2017.