

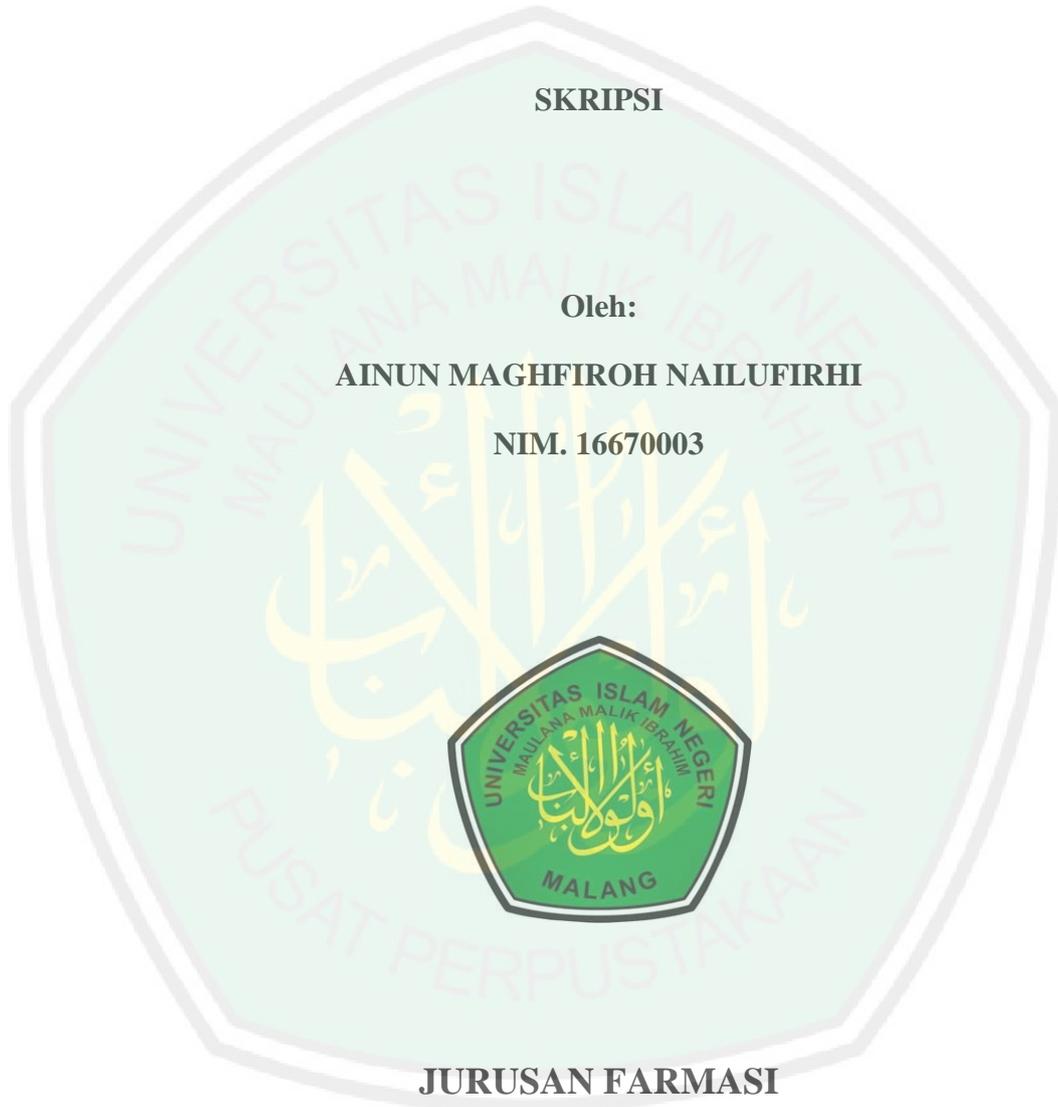
**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK *SELF-NANOEMULSIFYING*  
*DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) EKSTRAK BAWANG DAYAK  
(*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) MENGGUNAKAN PERBANDINGAN  
VARIASI SURFAKTAN**

**SKRIPSI**

Oleh:

**AINUN MAGHFIROH NAILUFIRHI**

**NIM. 16670003**



**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG**

**2020**

**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK *SELF-NANOEMULSIFYING*  
*DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) EKSTRAK BAWANG DAYAK  
(*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) MENGGUNAKAN PERBANDINGAN  
VARIASI SURFAKTAN**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada:  
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang  
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam Memperoleh Gelar  
Sarjana Farmasi (S.Farm)**

**OLEH:  
AINUN MAGHFIROH NAILUFIRHI  
NIM. 16670003**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG**

**2020**

**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK *SELF-NANOEMULSIFYING*  
*DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) EKSTRAK BAWANG DAYAK  
(*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) MENGGUNAKAN PERBANDINGAN  
VARIASI SURFAKTAN**

SKRIPSI

OLEH:  
**AINUN MAGHFIROH NAILUFIRHI**  
NIM. 16670003

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:  
Tanggal 6 Juli 2020

Pembimbing 1



apt. Rahmi Annisa, M.Farm.  
NIP. 19890416 20170101 2 123

Pembimbing 2



Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.  
NIP. 19800203 200912 2003

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi



apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm.  
NIP. 19761214 200912 1 002

**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) EKSTRAK BAWANG DAYAK (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) MENGGUNAKAN PERBANDINGAN VARIASI SURFAKTAN**

**SKRIPSI**

**OLEH:**  
**AINUN MAGHFIROH NAILUFIRHI**  
**NIM. 16670003**

**Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi  
Dan Dinyatakan diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan  
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

Tanggal 6 Juli 2020

**Penguji Utama : apt. Alif Firman F, M.Biomed**  
NIP. 19920607 201903 1 206

**Ketua Penguji : Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes**  
NIP. 19800203 200912 2003

**Sekretaris Penguji : apt. Rahmi Annisa, M.Farm**  
NIP. 19890416 20170101 2 123

**Anggota Penguji : apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm**  
NIP. 19761214 200912 1 002



(.....)

(.....)

(.....)

(.../21...)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi



apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm.  
NIP. 19761214 200912 1 002

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ainun Maghfiroh Nailufirhi  
NIM : 16670003  
Program studi : Farmasi  
Fakultas : Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan  
Judul Penelitian : Formulasi Dan Uji Karakteristik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Bawang Dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) Menggunakan Perbandingan Variasi Surfaktan

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-banar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 6 Juli 2020

Yang membuat pernyataan,



Ainun Maghfiroh Nailufirhi  
NIM. 16670003

## HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Terucap beribu rasa syukur atas nikmat-Mu ya Allah yang telah memberikan kekuatan dan rasa sabar dalam setiap langkah.

Sholawat serta salam tetap tercurah-limpahkan kepada Rasulullah SAW yang telah memberikan syafaat dan menuntun ke arah yang terang benderang.

Ku persembahkan Skripsi ini:

Untuk ayah, ibu, dan nenek yang dengan sabar mendidikku dari kecil dengan harapan semoga engkau senantiasa dalam perlindungan Allah.

Untuk adikku tercinta yang selalu mendukung agar selalu tetap berjuang hingga semua tahap penyusunan Skripsi terselesaikan.

Untuk saudara-saudara dan teman-teman ku FARMASYIFA 2016 dan HIMMABA, terimakasih atas doa dan supportnya selama ini.

## MOTTO

وَاللَّهُ يُحِبُّ الصَّابِرِينَ

*“Dan Allah mencintai orang-orang yang sabar”*. (QS. Ali ‘Imron [3]: 146”).



## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi dengan judul **“Formulasi Dan Uji Karakteristik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Bawang Dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) Menggunakan Perbandingan Variasi Surfaktan”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan serta arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terimakasih penulis ucapkan sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd. Haris, M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati PW, M.Kes, Sp.Rad (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm., selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. apt. Rahmi Annisa, M.Farm., selaku dosen pembimbing utama yang banyak memberikan bimbingan, pengarahan, saran dan motivasi sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.
5. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes., selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu untuk membimbing saya demi terselesaikannya penelitian ini.
6. Keluargaku yaitu ayah, mama, adik, dan nenekku yang senantiasa memberi dukungan dalam segala hal yang tidak mungkin terbalaskan. Semua keluarga besarku yang selalu mendoakan dan mendukungku setiap waktu.

7. Para dosen-dosen pengajar di Jurusan Farmasi yang telah memberikan bimbingan dan membagi ilmunya kepada penulis selama menempuh Pendidikan di UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
8. Kakak-kakak laboran (Abdul Malik, Riza Ambar Sari, dan Nabila Rahmadani) yang selalu sabar mendampingi penulis selama penelitian berlangsung.
9. Teman-teman farmasi angkatan 2016 (FARMASYIFA) yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas segala bantuan dan dukungannya kepada penulis.
10. Saudara-saudara seperjuangan (HIMMABA) yang telah mengajarkan pada penulis arti sebuah kesabaran dan tanggungjawab
11. Sahabat-sahabat seperjuangan (Ihda Mahila, Faridatul Muniroh dan Meitia Ratna) yang selalu memberi semangat penulis selama penelitian dan penyelesaian skripsi

Penyusunan skripsi ini dilaksanakan dengan sebaik-baiknya, namun manusia itu tidak luput dari kesalahan dan lupa. Kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat diharapkan. Semoga skripsi ini dapat memberi manfaat khususnya bagi penulis dan bagi pembaca pada umumnya.

Sidoarjo, 5 Mei 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

Halaman

<b>HALAMAN JUDUL</b>	
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b>	
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b>	
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b>	
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b>	
<b>MOTTO</b>	
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	i
<b>DAFTAR ISI</b> .....	iii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	vi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	viii
<b>ABSTRAK</b> .....	ix
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	9
1.3 Tujuan Penelitian .....	10
1.4 Tujuan Umum .....	10
1.5 Tujuan Khusus .....	10
1.6 Manfaat .....	11
1.7 Batasan Masalah .....	11
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Sistem Penghantaran .....	13
2.1.1 Definisi .....	13
2.1.2 Macam Sistem Penghantaran .....	14
2.1.3 Sistem Penghantaran Tertarget Pasif .....	14
2.1.4 Nanopartikel .....	15
2.2 <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i> .....	16
2.2.1 Definisi .....	16
2.2.2 Keunggulan .....	16
2.2.3 Kelemahan .....	18
2.3 Komponen Penyusun .....	18
2.3.1 Minyak .....	19
2.3.1.1 <i>Virgin Coconut Oil (VCO)</i> .....	20
2.3.2 Surfaktan .....	22
2.3.3 Ko-surfaktan .....	25
2.4 Mekanisme Pembentukan <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i> .....	27

2.5	Karakterisasi <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS) .....	28
2.5.1	Persen Transmitan .....	29
2.5.2	Waktu Emulsifikasi .....	29
2.5.3	Ukuran Partikel .....	30
2.5.4	pH .....	30
2.5.5	Viskositas .....	31
2.5.6	Stabilitas Pengenceran dengan Berbagai Media .....	31
2.5.7	Stabilitas Termodinamika .....	32
2.6	Bawang Dayak ( <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.) .....	33
2.6.1	Klasifikasi dan Morfologi .....	33
2.6.2	Kandungan Kimia .....	34
2.6.3	Naftaquinon .....	34
2.6.4	Manfaat Tumbuhan .....	36
2.7	Instrumen .....	36
2.7.1	<i>Particle Size Analyzer</i> (PSA) .....	36
2.7.2	Spektrofotometri Uv-Vis .....	38
 <b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS</b>		
3.1	Kerangka Konseptual .....	42
3.2	Uraian Kerangka Konseptual .....	43
3.3	Hipotesis .....	45
 <b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>		
4.1	Jenis Rancangan Penelitian .....	47
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	47
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	47
4.3.1	Variabel Bebas .....	47
4.3.2	Variabel Terikat .....	48
4.3.3	Variabel Kontrol .....	48
4.3.4	Definisi Operasional .....	48
4.4	Instrumen dan Bahan Penelitian .....	50
4.4.1	Instrumen .....	50
4.4.2	Bahan .....	50
4.5	Skema Kerja .....	51
4.6	Prosedur Penelitian .....	52
4.6.1	Optimasi Formula SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak .....	52
4.6.1.1	Optimasi Rancangan Formula Menggunakan Metode HLB .....	52

4.7 Evaluasi Karakteristik Fisika Kimia SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak .....	56
4.7.1 Persen Transmitan .....	56
4.7.2 Waktu Emulsifikasi .....	56
4.7.3 Ukuran Partikel .....	57
4.7.4 pH .....	57
4.7.5 Viskositas .....	57
4.7.6 Stabilitas Pengenceran .....	58
4.7.7 Stabilitas Termodinamika .....	58
4.8 Teknik Pengumpulan Data .....	58
 <b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
5.1 Optimasi Rancangan Formula SNEDDS Menggunakan Metode HLB .....	60
5.2 Preparasi SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak .....	64
5.3 Evaluasi Karakteristik SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak .....	65
5.3.1 Uji Persen Transmitan.....	65
5.3.2 Uji Waktu Emulsifikasi .....	66
5.3.3 Uji Ukuran Partikel .....	68
5.3.4 Uji pH .....	69
5.3.5 Uji Viskositas.....	69
5.3.6 Uji Stabilitas Pengenceran .....	70
5.3.7 Uji Stabilitas Termodinamika .....	72
 <b>BAB VI PENUTUP</b>	
6.1 Kesimpulan .....	77
6.2 Saran.....	77
 <b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	 78
<b>Lampiran</b> .....	88

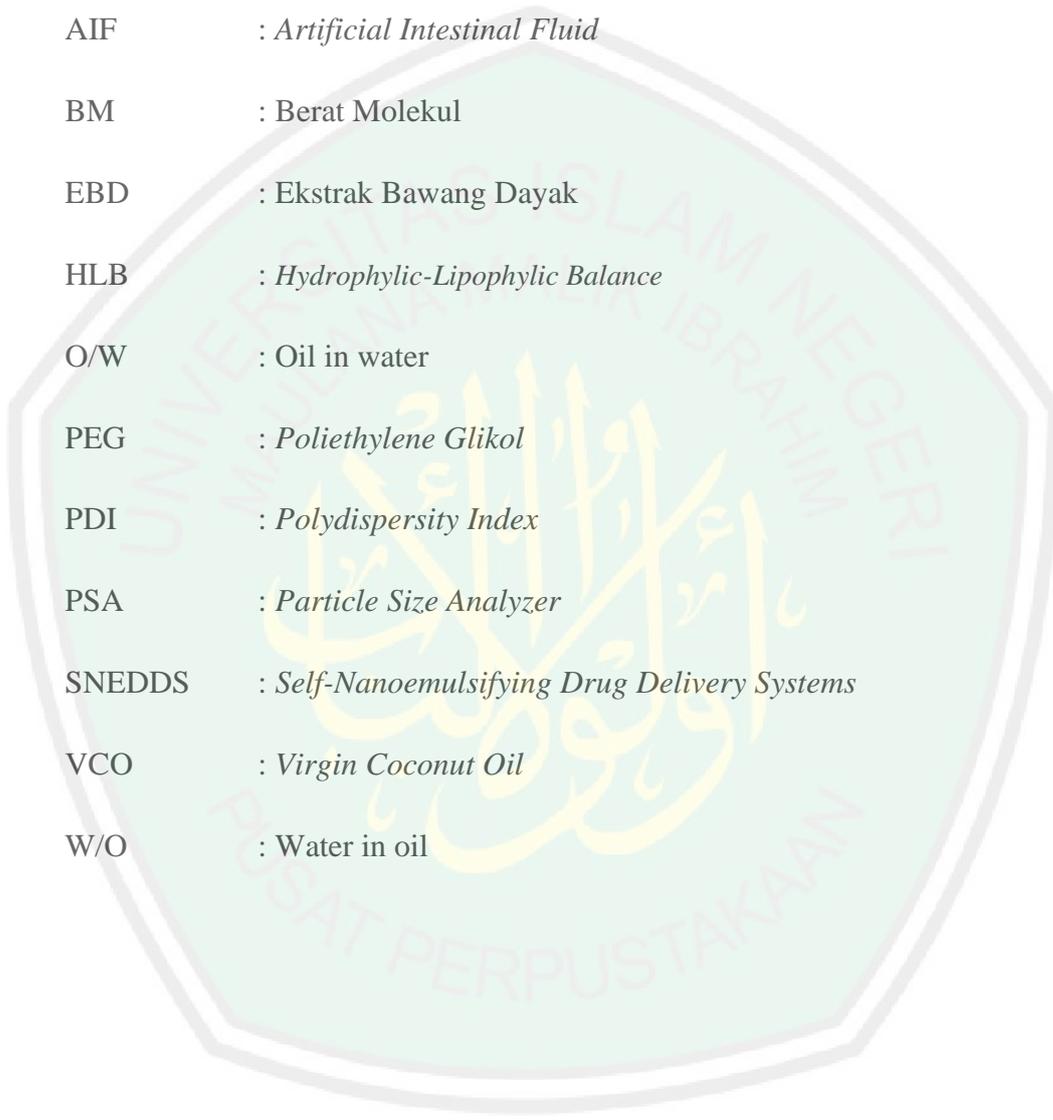
## DAFTAR TABEL

4.1 Rasio Campuran Surfaktan pada Berbagai Nilai HLB .....	52
4.1.1 Perbandingan Minyak: Surfaktan: Kosurfaktan (1:8:1) .....	53
4.1.2 Perbandingan Minyak: Surfaktan: Kosurfaktan (1:7:2) .....	53
4.1.3 Perbandingan Minyak: Surfaktan: Kosurfaktan (2:7:1) .....	53
4.1 Karakteristik material penyusun SNEDDS .....	53
4.2 Rasio komponen SNEDDS .....	54
4.3 Keseluruhan Formula SNEDDS .....	54
5.1 Optimasi Rancangan Formula SNEDDS Menggunakan Metode HLB .....	61
5.1.A Hasil Uji Persen Transmitan SNEDDS .....	62
5.1.B Hasil Uji Waktu Emulsifikasi SNEDDS .....	63
5.1.C Hasil Uji Ukuran Partikel SNEDDS .....	63
5.2 Formula Terpilih .....	64
5.3 Hasil Persen Transmitan .....	66
5.4 Hasil Waktu Emulsifikasi .....	67
5.5 Hasil Ukuran Partikel .....	68
5.6 Hasil pH SNEDDS EBD .....	69
5.7 Hasil Viskositas .....	70
5.8 Hasil pH Stabilitas Pengenceran .....	71
5.9 Keterangan Uji Stabilitas Termodinamika.....	73
5.10 Hasil Uji Stabilitas Termodinamika.....	73
5.11 Hasil Stabilitas Sentrifugasi .....	75
5.12 Karakteristik Terbaik Formula SNEDDS EBD (F29) .....	76

## DAFTAR GAMBAR

2.1	Gambar Struktur Kimia Asam Laurat .....	21
2.2	Gambar Struktur Kimia Tween 80 .....	24
2.3	Gambar Struktur Kimia Tween 20 .....	25
2.4	Gambar Struktur Kimia PEG 400 .....	27
2.5	Gambar Mekanisme SNEDDS .....	28
2.6	Gambar Bawang Dayak <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr. ....	33
2.7	Gambar Struktur Kimia Naftakuinon .....	35
2.8	Gambar Struktur Kimia <i>eleutherinone</i> , <i>eleutherol</i> , <i>eleutherin</i> , dan <i>isoeleutherin</i> .....	35
2.9	Instrumen <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA) .....	37
2.10	Instrumen Spektrofotometer Uv-Vis .....	39
5.1	Bentuk Pemisahan Fase Formula SNEDDS .....	62
5.2	Bentuk Pemisahan Fase Formula SNEDDS EBD .....	65
5.3	Stabilitas Suhu .....	75
5.4	Hasil Stabilitas Sentrifugasi .....	75

## DAFTAR SINGKATAN



AGF	: <i>Artificial Gastric Fluid</i>
AIF	: <i>Artificial Intestinal Fluid</i>
BM	: Berat Molekul
EBD	: Ekstrak Bawang Dayak
HLB	: <i>Hydrophylic-Lipophylic Balance</i>
O/W	: Oil in water
PEG	: <i>Poliethylene Glikol</i>
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
SNEDDS	: <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems</i>
VCO	: <i>Virgin Coconut Oil</i>
W/O	: Water in oil

## ABSTRAK

Nailufirhi, Ainun M., 2020. Formulasi dan Uji Karakteristik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) Menggunakan Perbandingan Variasi Surfaktan. Skripsi. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

Pembimbing : (I) apt. Rahmi Annisa, M.Farm  
(II) Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes

Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) merupakan salah satu tanaman yang dikenal masyarakat sebagai tanaman obat tradisional. Berdasarkan skrining fitokimia ekstrak bawang dayak mengandung senyawa metabolit sekunder golongan naftakuinon yang memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan dan anti kanker. Dalam penelitian ini dilakukan formulasi *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). SNEDDS adalah sediaan yang terdiri dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan komposisi yang sesuai sehingga mampu menghasilkan campuran isotropik yang membentuk nanoemulsi ketika kontak dengan cairan lambung. SNEDDS ekstrak bawang dayak diformulasikan dengan metode pendekatan HLB 11-15. Formula optimum SNEDDS ekstrak bawang dayak pada F29 dengan nilai HLB 14 dan memiliki komponen perbandingan minyak (VCO):surfaktan (Tween80/Span20):kosurfaktan (PEG 400) pada rasio perbandingan 1:7:2. Formula optimum F29 menunjukkan hasil karakteristik antara lain: persen transmitan  $89,37 \pm 243,52\%$ , waktu emulsifikasi  $0,44 \pm 0,08$  menit pada media AGF dan  $0,49 \pm 0,03$  mnt pada media AIF, ukuran partikel  $1,19 \pm 0,08$  nm pada media AGF dan  $1,56 \pm 0,38$  nm pada media AIF, pH  $8,4 \pm 0,1$ , viskositas  $29,91 \pm 1,02$  poise. Hasil pengujian stabilitas menunjukkan hasil stabil dan tidak ada pemisahan fase.

**Kata Kunci:** Sistem Penghantaran, Nanoemulsi, SNEDDS, Bawang Dayak, *Eleutherine palmifolia*

## ABSTRACT

Nailufirhi, Ainun M., 2020. Formulation and Test Characteristics of *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) of Extract of Dayak Onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) Using Comparison of Surfactant Variations. Thesis. Department of Pharmacist, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Advisors: (I) apt. Rahmi Annisa, M.Farm

(II) Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes

In society, Dayak onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) is known as a medicinal plant. Based on phytochemical screening, Dayak onion extract contains secondary metabolites compounds of naphthaquinone group that have bioactivity as antioxidants and anti-cancer. A *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) formulation was conducted in this study. SNEDDS is a preparation consisting of oil, surfactant and cosurfactant with an appropriate composition so that it can produce isotropic mixture that forms nanoemulsions when it contacts with gastric fluid. SNEDDS of Dayak onion extract was formulated with the approach method of HLB 11-15. The optimum formula of SNEDDS of Dayak onion extract is in F29 with HLB value of 14 and it has a component of oil ratio (VCO): surfactant (Tween80 / Span20): cosurfactant (PEG 400) in a ratio of 1: 7: 2. The optimum formula F29 shows the characteristic results including: percent transmittance of  $89.37 \pm 243.52\%$ , emulsification time of  $0.44 \pm 0.08$  minutes on AGF media and  $0.49 \pm 0.03$  min on AIF media, particle size of  $1, 19 \pm 0.08$  nm on AGF media and  $1.56 \pm 0.38$  nm on AIF media, pH  $8.4 \pm 0.1$ , viscosity  $29.91 \pm 1.02$  poise. Stability test result shows the result is stable and it is no phase separation.

**Keywords:** Delivery System, Nanoemulsion, SNEDDS, Dayak Onions, *Eleutherine palmifolia*

## مستخلص البحث

نيل الفرح، عين م.، 2020. صياغة واختبار خصائص نظام توصيل مستحلب النانو الذاتي (SNEDDS) لمستخرجة بصل دايك (*Elautherine palmifolia (L.) Merr*) باستخدام مقارنة تنوع منشطات السطح (Surfaktan). البحث الجامعي. قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية بجامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف الأول: رحمي أنيسة، الماجستير. المشرف الثاني: د. رائحة المطيعة، الماجستير.

بصل دايك (*Elautherine palmifolia (L.) Merr*) هي من إحدى النباتات المعروفة لدى المجتمع بالنبات الطبي التقليدي. وبناء على فحص الكيمياء النباتية من مستخرجة بصل دايك فإنها تحتوي على مركب من الأيض الثانوية من نفتكينون الذي لديه النشاط الحيوي كمضادة الأكسدة ومضادة السرطان. في هذا البحث تم إجراء صياغة نظام توصيل مستحلب النانو الذاتي (SNEDDS). وهو المستحضرات التي تتكون من الزيت، منشطات السطح، خافضة منشطات السطح مع تكوين مناسب لإنتاج خليط تناجي في شكل مستحلب دقيق / النانو عند الاتصال مع سائل المعدة. صُيغ نظام توصيل مستحلب النانو الذاتي (SNEDDS) من مستخرجة بصل دايك باستخدام أسلوب HLB 11-15. والصيغ الأمثل لنظام توصيل مستحلب النانو الذاتي (SNEDDS) من مستخرجة بصل دايك في F29 بالقيمة HLB 14 ولها مكونات التباين بين الزيت (VCO) : منشطات السطح (Tween80/Span20) : خافضة منشطات السطح (PEG 400) بنسبة 1:7:2. أظهرت الصيغ الأمثل F29 إلى نتيجة الخصائص التالية: نسبة النقل  $243.52 \pm 89.37$  %، زمن الاستحلاب  $0.08 \pm 0.44$  دقيقة على وسائل AGF و  $0.03 \pm 0.49$  دقيقة على وسائل AIF، حجم الجسيمات على وسائل AGF  $0.08 \pm 1.19$  نانومتر و على وسائل AIF  $56 \pm 0.38$  نانومتر، درجة الحموضة  $8.4 \pm 0.1$ ، اللزوجة  $1.02 \pm 29.91$  اتران. أشارت نتائج اختبار الاستقرار إلى نتيجة مستقرة ودون فصل المرحلة.

الكلمات الرئيسية: نظام التسليم، مستحلب دقيق، نظام توصيل مستحلب النانو الذاتي، بصل دايك (*Elautherine palmifolia (L.) Merr*).

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Pada masa sekarang telah banyak teknologi penghantaran obat diperkenalkan sebagai upaya melahirkan obat baru dengan sifat yang ideal, mulai dari penemuan struktur obat baru hasil sintesis original maupun hasil modifikasi dari sediaan hingga pada pengembangan teknologi formulasinya. Teknologi formulasi sediaan farmasi dan sistem penghantaran obat memegang peranan penting dalam proses penemuan terapi farmasetis baru pada publik. Semakin majunya teknologi, berbagai penelitian dikembangkan untuk meningkatkan kadar senyawa obat di dalam darah, baik untuk meningkatkan efektivitas dan kecepatan absorpsi, menghindari biodegradasi oleh enzim, maupun modifikasi molekuler untuk meningkatkan absorpsi seluler (Martien dkk., 2012). Perkembangan metode untuk memperbaiki sistem penghantaran obat yang digunakan pada penyakit-penyakit yang membahayakan jiwa seperti kanker dan infeksi virus sangat dibutuhkan. Oleh karena itu kemampuan penghantaran obat pada target spesifik banyak diteliti dan dikembangkan dalam penelitian farmasi untuk mengurangi toksisitas dan efek samping yang tidak diinginkan pada tempat non target (Winarti, 2013).

Keefektifitasan obat dapat dilihat dari profil kadar obat dalam darah, obat akan memberikan efek jika kadar obat dalam darah mencapai antara konsentrasi

minimum efektif (KME) dan dibawah konsentrasi minimum toksik (KMT). Sistem penghantaran obat yang ideal yakni jika diberikan dalam dosis tunggal dapat menghantarkan obat dengan memiliki waktu laten pendek dan memberikan efek farmakologi dengan durasi panjang, selain itu obat tersebut juga langsung mencapai tempat kerja atau sasaran target dengan aman (Indrawati, 2011). Sistem penghantaran obat tertarget mulai dikembangkan pada awal abad 20 ketika Paul Erlich menemukan konsep “*magic bullet*” yang menekankan pada penghantaran obat yang ditujukan pada target spesifik. Sistem penghantaran obat tertarget dapat dibedakan menjadi 2, yaitu sistem tertarget pasif dan tertarget aktif. Sistem penghantaran tertarget pasif memiliki tujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat pada tempat aksi melalui pengurangan interaksi yang tidak spesifik dengan mendesain sifat fisikokimia sistem penghantaran yang digunakan. Sebaliknya, pada sistem penghantaran tertarget aktif merupakan sistem penghantaran yang dibuat lebih spesifik dan bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat pada tempat yang diinginkan. Keuntungan dari sistem penghantaran tertarget selain dapat mengurangi toksisitas dengan mengurangi efek samping yang ditimbulkan, juga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mereduksi biaya pemeliharaan kesehatan (Winarti, 2013).

Dasar pertimbangan pada pengembangan teknologi untuk terapi farmasetis terdiri dari tiga faktor utama yaitu menciptakan sistem yang efektif, mengurangi efek bahaya pada sistem jika diaplikasikan (*safety*), dan membuat agar sistem dapat diterima dengan baik oleh pasien (*acceptability*). Di antara berbagai jenis sistem penghantaran tersebut, para peneliti banyak menggunakan sistem penghantaran

nanopartikel karena berbagai keuntungan antara lain yaitu ukuran dan karakteristik permukaan nanopartikel dapat dimodifikasi sesuai kebutuhan. Nanopartikel dapat mengontrol dan mempertahankan pelepasan senyawa aktif selama transportasi, sehingga mengurangi efek samping, pelepasan senyawa aktif terkontrol, dan kandungan senyawa aktif dapat dimasukkan ke dalam sistem tanpa reaksi kimia yang menjadi faktor penting untuk menjaga aktivitas senyawa (Pakki dkk., 2016). Pada pengembangan sistem penghantaran obat berdasarkan teknologi farmasi, suatu formulasi yang bisa meningkatkan kemampuan senyawa aktif untuk menembus sangat dibutuhkan, salah satunya adalah *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (Nugroho dan Nilam, 2018).

*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS) adalah sediaan yang terdiri dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan komposisi yang sesuai sehingga mampu menciptakan campuran isotropik yang stabil (Anindhita dan Nila, 2016). Beberapa surfaktan dalam SNEDDS yang biasa digunakan yaitu; tween 80, cremofor, labrasol, transcitol dan gelucin yang memiliki potensi menghambat effluks (Wahyuningsih dan Widyasari, 2015). Sedangkan kosurfaktan yang umum digunakan adalah PEG 400 dan propilen glikol, keduanya berupa cairan kental, tidak berwarna dan transparan (Rowe *et al.*, 2009). Minyak merupakan salah satu komponen penting dalam formulasi SNEDDS (Nazila, 2016). Komponen minyak yang biasa digunakan adalah ester asam lemak atau hidrokarbon jenuh dengan rantai sedang hingga panjang, dalam bentuk cair, semipadat, maupun padat pada temperatur ruangan (Gershanik dan Benita, 2000). Maka dari itu dalam penelitian ini digunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai komponen minyak. *Virgin*

*Coconut Oil (VCO)* merupakan minyak yang sesuai untuk pembuatan nanoemulsi (Enig, 2004). Selain itu VCO dapat berikatan dengan tween 80. Ikatan tersebut terjadi karena tween memiliki kandungan asam oleat yang memiliki  $X \log P$  sebesar 6,5 sehingga asam oleat akan mudah berikatan dengan senyawa lain yang lebih lipofilik (Anindhita dan Nila, 2016). Penggunaan *Virgin Coconut Oil (VCO)* dalam formulasi SNEDDS diharapkan dapat menghasilkan emulsi berukuran nanometer sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas ekstrak Bawang Dayak apabila diberikan secara oral.

Metode pendekatan dalam proses pembuatan SNEDDS salah satunya dengan metode HLB. Nilai HLB dalam minyak, viskositas, dan afinitas terhadap minyak sangat mempengaruhi proses nanoemulsi dan ukuran tetesan nanoemulsi (Makadia *et al.*, 2013). Campuran surfaktan hidrofilik dan hidrofobik dapat digunakan untuk membentuk nanoemulsi menggunakan karakteristik yang diinginkan. Surfaktan dengan nilai HLB  $< 10$  bersifat hidrofobik dan dapat menghasilkan emulsi W/O, sedangkan dengan nilai HLB  $> 10$  bersifat hidrofilik dan dapat membentuk emulsi O/W. Konsentrasi surfaktan memiliki peran dalam pembentukan tetesan dalam ukuran nanometrik (Singh *et al.*, 2009). Campuran yang tepat juga dapat menurunkan tegangan antar muka untuk memfasilitasi proses dispersi dengan membentuk film fleksibel yang dapat dengan mudah berubah bentuk di sekitar tetesan (Kommuru *et al.*, 2001).

Rasio minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang dipilih untuk formula SNEDDS dengan HLB 11-15 adalah 1:8:1; 1:7:2; dan 2:7:1. Berbagai rasio minyak, surfaktan, dan kosurfaktan digunakan untuk mendapatkan SNEDDS yang paling

stabil. Kemudian formula paling stabil yang tidak menunjukkan pemisahan fase dipilih untuk menjadi formulasi baku (Winarti *et al.*, 2016). Dalam penelitian Winarti *et al.*, juga menyebutkan tanda formula yang stabil menurut Kommuru yaitu campuran surfaktan yang tepat dengan rasio lebih rendah dan nilai HLB yang lebih tinggi dapat menghasilkan nanoemulsi yang stabil (Kommuru *et al.*, 2001).

Berdasarkan penjelasan tersebut diatas keuntungan dari SNEDDS yakni memiliki kemampuan untuk memberikan obat dalam bentuk terlarut dalam lumen saluran pencernaan (*Gastro Intestinal*), dengan demikian menyediakan area antarmuka yang lebih besar untuk penyerapan obat (Nugroho dan Nilam, 2018). Formulasi sediaan SNEDDS yang baik akan meningkatkan disolusi dari zat aktif dengan memfasilitasi pembentukan fase tersolubilisasi dan meningkatkan transpor melalui sistem limfatik usus, serta menghindari *effluks* P-gp, sehingga dapat meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas zat aktif dari saluran cerna (Singh *et al.*, 2009). Untuk menghasilkan sediaan SNEDDS yang baik indeks polidispersitas bernilai <0,5 pada semua formula menunjukkan globul yang terbentuk berukuran cukup seragam (Adi dkk., 2019). Nilai indeks polidispersitas yang rendah menunjukkan bahwa sistem dispersi yang terbentuk bersifat lebih stabil untuk jangka panjang (Gao *et al.*, 2008). Suatu formula nanoemulsi yang baik memiliki visual yang jernih dengan nilai transmittan lebih dari 90% (Costa *et al.*, 2012).

Saat ini SNEDDS juga telah diformulasikan dengan berbagai bahan aktif mulai dari senyawa sintetik maupun senyawa bahan alam. Telah dilakukan beberapa penelitian tentang formulasi penghantaran obat dengan metode SNEDDS menggunakan komponen minyak dari bahan alam yakni minyak biji jinten hitam

(*Nigella sativa* Linn.) (Wahyuningsih dan Widyasari, 2015), ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) sebagai kombinasi surfaktan untuk memperbaiki kelarutan (Nugroho dan Nilam, 2018). Disebutkan dalam penelitian lain sistem formulasi yang dipilih yakni nanopartikel ekstrak bawang dayak dengan menggunakan variasi kitosan (Pakki dkk., 2016). Berdasarkan penelitian diatas hasil dari formulasi tersebut digunakan sebagai terapi beberapa penyakit, seperti antikanker, antidiabetes, antiinflamasi, antimikroba dan lain sebagainya.

Penelitian tentang formulasi SNEDDS dengan menggunakan bahan aktif yang berasal dari bahan alam penting dilakukan, mengingat banyaknya manfaat dari bahan alam yang dapat digunakan sebagai pengobatan-pengobatan alami. Firman Allah Surat Al- Imron ayat 191 berbunyi:

الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَامًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا  
بَاطِلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ

Artinya: (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka.

Ayat ini menjelaskan tentang Allah tidak akan menciptakan semuanya dengan sia-sia, tetapi penuh dengan kebenaran. Hal tersebut menunjukkan bahwa Allah swt menjelaskan kepada hamba-Nya tentang pemanfaat ciptaan-Nya. Berdasarkan Tafsir Al-Maraghi, seorang mukmin yang mau menggunakan akal pikirannya, selalu menaruh pengharapan hanya kepada Allah melalui pujian, doa

dan ibtihal. Mereka tahu bagaimana berbicara dengan Tuhan ketika telah mendapatkan hidayah terhadap sesuatu terkait dengan kebajikan dan kedermawanan-Nya dalam menghadapi ragam makhluk-Nya (Al- Maraghi, 1993). Berdasarkan beberapa penafsiran yang diberikan oleh para mufassir, dapat dipahami bahwa manusia diberikan hidayah berupa akal untuk digunakan sebaik-baiknya. Diantara tugas atau kegiatan akal yang disebutkan dalam ayat di atas adalah bertafakur memikirkan ciptaan Allah. Merekalah yang dalam Al-Qur'an disebut orang yang berakal (*Ulūlalbāb*), yang memiliki akal kuat untuk digunakan mengingat dan memikirkan ciptaan Sang Khaliq di alam semesta (Wahbah, 2013).

Pola pikir dari masyarakat banyak yang masih menggunakan obat-obatan yang berasal dari bahan alam, khususnya tanaman karena dianggap memiliki efek samping minimal dibandingkan obat-obatan sintetik. Tanaman merupakan salah satu sumber obat-obatan alami yang memiliki efek samping minimal dibandingkan obat-obatan sintetik (Nazilah, 2016). Permintaan tanaman yang berkhasiat sebagai obat yang digunakan sebagai produk kesehatan, suplemen makanan dan kosmetika pada negara maju ataupun berkembang semakin meningkat. Hal ini disebabkan karena adanya pengakuan bahwa produk dari bahan alam tidak toksik, memiliki sedikit efek samping, mudah didapatkan dan harga yang terjangkau. Selain itu juga diperoleh data bahwa produk dari bahan alam memiliki aktifitas biologis yang lebih luas serta batas keamanan lebih tinggi dibandingkan obat sintetik (Syukri dkk., 2015).

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) adalah salah satu tanaman yang banyak dikenal oleh masyarakat sebagai tanaman obat tradisional (Jannah dkk., 2018). Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) secara tradisional telah digunakan sebagai antidiabetes, antiinflamasi, antimikroba, dan antikanker. Selain itu, bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) juga merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa tanin yang memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Pakki dkk., 2016). Berdasarkan skrining fitokimia, ekstrak etanol 70% bawang dayak mengandung senyawa flavonoid, saponin, fenolik dan tanin (Pratiwi dan Wahdaningsih, 2013). Flavonoid mampu menurunkan kadar trigliserida darah dengan cara meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase yang bekerja memecah trigliserida. Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam, berada dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon (Jannah dkk., 2018).

Ekstrak bawang dayak mengandung senyawa metabolit sekunder golongan naftakuinon. Kelarutan naftakuinon dalam air sangat rendah dengan kisaran nilai 1,35 mg/L (25°C). Naftakuinon memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan dan anti kanker (Gayatri dkk., 2017., Laguerre *et al.*, 2015), untuk mencegah dan melindungi tubuh dari radikal bebas (Sajidah dkk., 2018). Beberapa penelitian juga membuktikan bahwa bawang dayak diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder golongan naftakuinon dan turunannya seperti *elecacin*, *eleutherol*, dan *eleutherion* yang diketahui memiliki bioaktivitas sebagai antikanker (Kuntorini dan

Astuti., 2010). Kanker adalah suatu penyakit pada sel dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan fungsi homeostatis lainnya pada organisme multiseluler. Kanker juga disebabkan oleh mutasi dari sel-sel dalam tubuh yang disebabkan oleh radikal bebas (Gunawan, 2012). Ekstrak bawang dayak digunakan sebagai model dalam penelitian ini karena kelarutannya yang rendah dalam tubuh.

Oleh karena itu berdasarkan uraian diatas, dibutuhkan komponen formulasi yang sesuai dengan sediaan yang akan digunakan, seperti perbandingan konsentrasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Formula hasil optimasi terbaik kemudian dianalisis untuk mengetahui hasil uji karakteristik SNEDDS yang baik. Analisis tersebut berfungsi untuk mengetahui kualitas sediaan SNEDDS dengan bahan aktif ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) yang dihasilkan sudah memenuhi kriteria sebagai nanoemulsi atau belum. Keberhasilan penelitian ini diharapkan dapat menjadi inovasi terbaru bagi sediaan nanoemulsi ekstrak bawang dayak serta menjadi produk yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan herbal untuk berbagai macam penyakit dengan bioavailabilitas yang tinggi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah sediaan SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) Ekstrak Bawang Dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) dengan

menggunakan perbandingan variasi surfaktan, ko-surfaktan, dan minyak VCO (*Virgin Coconut Oil*) dapat menghasilkan rancangan formula terbaik?

2. Apakah karakterisasi sediaan SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) menggunakan perbandingan surfaktan ko-surfaktan dan minyak VCO (*Virgin Coconut Oil*) dengan bahan aktif ekstrak bawang dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) memenuhi syarat sistem penghantaran obat yang baik?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah pengembangan bentuk sediaan SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) dengan bahan aktif ekstrak bawang dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai alternatif yang dapat digunakan untuk terapi antikanker.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian yang ingin dicapai berdasarkan rumusan masalah tersebut yaitu:

1. Menentukan rancangan terbaik formula SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) menggunakan perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak VCO (*Virgin Coconut Oil*) dengan bahan aktif ekstrak bawang dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr).
2. Menganalisa karakterisasi sediaan SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) menggunakan perbandingan surfaktan ko-surfaktan dan

minyak VCO (*Virgin Coconut Oil*) dengan bahan aktif ekstrak bawang dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr).

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini diantaranya yaitu:

1. Bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang teknologi farmasi, penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dalam hal formulasi sediaan SNEDDS ekstrak bawang dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr).
2. Bagi industri farmasi, penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan produk baru berupa sediaan SNEDDS ekstrak bawang dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) menggunakan minyak pembawa *Virgin Coconut Oil*.

#### 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Sampel yang digunakan adalah ekstrak umbi bawang dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) yang berasal dari Kalimantan Timur.
2. Formulasi yang digunakan adalah formulasi dengan sistem pengantar *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS).
3. Komposisi minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan berturut-turut adalah Minyak *Virgin Coconut Oil* (VCO), kombinasi Transcutol, Tween 80, Tween 20 dan Span 20, serta PEG 400.

4. Rancangan formula dilakukan dengan berbagai perbandingan minyak: surfaktan: ko-surfaktan sebesar 1:8:1, 1:7:1, 1:7:2.
5. Pengujian karakterisasi SNEDDS yang dilakukan adalah uji persen transmitan, uji waktu emulsifikasi, uji pH, uji viskositas, uji ukuran partikel, uji stabilitas pengenceran dan uji stabilitas termodinamika.
6. Uji kadar bahan aktif ekstrak bawang dayak dilakukan dengan instrumen spektrofotometer UV-Vis.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Sistem Penghantaran

##### 2.1.1 Definisi

Sistem penghantaran obat atau *drug delivery system* merupakan suatu istilah yang menjelaskan bagaimana suatu obat dapat sampai ke tempat target aksinya. Tujuan utama pengembangan sistem penghantaran tertarget adalah untuk meningkatkan kontrol dosis obat pada tempat spesifik seperti pada sel, jaringan, atau organ, sehingga akan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan pada organ non target (Yuda, 2017).

Konsep sistem penghantaran obat tertarget mulai dikembangkan pada awal abad 20 ketika Paul Erlich menemukan konsep “magic bullet” yang menekankan pada penghantaran obat yang ditujukan pada target spesifik. Kebanyakan sistem penghantaran obat bersifat tertarget pasif, sehingga untuk mengkonversi menjadi sistem penghantaran tertarget aktif, sistem penghantaran obat dibuat lebih pintar melalui penggabungan dengan ligan yang dapat dikenali oleh reseptor pada target sel. Keuntungan sistem penghantaran tertarget selain dapat mengurangi toksisitas dengan mengurangi efek samping yang ditimbulkan, juga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mereduksi biaya pemeliharaan kesehatan (Winarti, 2013).

### **2.1.2 Macam Sistem Penghantaran**

Sistem penghantaran obat tertarget dapat dibedakan menjadi 2, yaitu sistem tertarget aktif dan tertarget pasif. Sistem penghantaran tertarget pasif bertujuan meningkatkan konsentrasi obat pada tempat aksi melalui pengurangan interaksi yang tidak spesifik dengan mendesain sifat fisika kimia sistem penghantaran yang digunakan, meliputi: ukuran, muatan permukaan, hidrofobisitas permukaan, sensitivitas pada pemicu, dan aktivitas permukaan sehingga dapat mengatasi barrier anatomi, seluler, dan subseluler dalam penghantaran obat. Contoh sistem penghantaran jenis ini yaitu: liposom, mikro/nanopartikel, misel, dan konjugat polimer. Sebaliknya sistem penghantaran tertarget aktif merupakan sistem penghantaran tertarget pasif yang dibuat lebih spesifik dengan penambahan “homing device” yaitu suatu ligan yang dapat dikenali oleh suatu reseptor spesifik kemudian berinteraksi dengan reseptor tersebut yang bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat pada tempat yang diinginkan. (Winarti, 2013).

### **2.1.3 Sistem Penghantaran Tertarget Pasif**

Desain sistem penghantaran obat yang baik dan berhasil digunakan dalam terapi harus memperhatikan barrier yang harus dilalui oleh obat sehingga sampai pada tempat aksi. Selain itu pemahaman tentang sifat unik tertentu dari target sel dan jaringan juga perlu dipertimbangkan agar dapat mendesain sistem penghantaran yang dapat mengakumulasi obat pada target aksi. Menurut Winarti (2013), terdapat 3 pertimbangan utama untuk membentuk sistem penghantaran yang stabil, antara lain yaitu:

- (1) Sistem tersebut harus memiliki stabilitas fisikakimia yang cukup sehingga obat tidak terdisosiasi atau terdekomposisi dari sistem penghantarnya sebelum mencapai tempat aksi.
- (2) Setelah sampai pada target aksi, sistem penghantar harus melepaskan obat dalam jumlah yang cukup untuk menimbulkan efek terapi.
- (3) Sistem penghantar yang digunakan (*carrier*) harus terdegradasi dan dapat dieliminasi dari tubuh untuk menghindari toksisitas jangka panjang atau imunogenisitas.

#### 2.1.4 Nanopartikel

Nanopartikel adalah sistem koloid dengan ukuran submikron ( $< 1 \mu\text{m}$ ) terbuat dari berbagai macam bahan dalam berbagai komposisi. Vektor nanopartikel meliputi: liposom, misel, dendrimers, nanopartikel lipid padat, nanopartikel logam, semikonduktor nanopartikel dan polimer nanopartikel. Nanopartikel sangat baik untuk penargetan tumor karena sifat unik yang mampu melekat pada tumor padat. Pertumbuhan tumor padat yang cepat menyebabkan drainase limfatik pembuluh darah yang jelek serta peningkatan efek permeabilitas dan retensi (EPR) yang memungkinkan nanopartikel terakumulasi di lokasi tumor. Penelitian menunjukkan bahwa sistem penghantaran nanopartikel memungkinkan konsentrasi obat pada tumor mencapai 10 - 100 kali lipat lebih tinggi dibandingkan ketika pemberian obat bebas. Selain pentargetan tumor secara pasif melalui efek EPR, lokalisasi intratumoral nanopartikel dapat lebih ditingkatkan dengan pentargetan aktif melalui konjugasi partikel dengan molekul kecil pengenal tumor spesifik seperti asam folat, tiamin, dan antibodi atau lektin (Kayser *et al.*, 2005).

Meskipun demikian secara umum tetap disepakati bahwa nanopartikel merupakan partikel yang memiliki ukuran di bawah 1 mikron (Tiyaboonchai, 2003). Terdapat berbagai keunggulan dari nanopartikel salah satunya ialah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat di tembus oleh ukuran partikel koloidal (Buzea *et al.*, 2007). Pembentukan nanopartikel juga dapat dibuat dengan berbagai teknik yang sederhana. Nanopartikel pada sediaan farmasi dapat berupa sistem obat dalam matriks seperti nanosfer dan nanokapsul, nanoliposom, nanoemulsi, dan sebagai sistem yang dikombinasikan dalam perancah (*scaffold*) dan penghantaran transdermal (Martien dkk, 2012).

## **2.2 Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)**

### **2.2.1 Definisi**

SNEDDS adalah salah satu formulasi nanopartikel berbasis minyak atau lemak. SNEDDS merupakan campuran isotropik antara minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang dapat membentuk nanoemulsi secara spontan ketika kontak dengan cairan lambung (Makadia *et al.*, 2013). Formulasi sediaan SNEDDS akan meningkatkan disolusi dari zat aktif dengan cara memfasilitasi pembentukan fase tersolubilisasi dan meningkatkan transpor melalui sistem limfatik usus, serta menghindari *effluks* P-gp, sehingga dapat meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas zat aktif dari saluran cerna (Singh *et al.*, 2009).

### **2.2.2 Keunggulan**

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa SNEDDS mampu meningkatkan bioavailabilitas sehingga mampu meningkatkan efek dari obat.

Keunggulan nanoemulsi minyak dalam air ialah kemampuan membawa obat yang bersifat hidrofobik di dalam minyak sehingga dapat teremulsi di dalam air dan pada akhirnya akan meningkatkan kelarutan obat tersebut ketika berada didalam tubuh (Shafiq-un-Nabi *et al.*, 2007). SNEDDS memiliki kelebihan, diantaranya dapat mempercepat waktu kelarutan senyawa lipofilik, mampu mengurangi adanya *First Pass Effect*, dan meningkatkan absorpsi (Kyatanwar *et al.*, 2010). SNEDDS juga mampu membentuk nanoemulsi minyak dalam air dibawah pengadukan ringan diikuti pengenceran dalam media berair (Date and Nagarsenker, 2007).

SNEDDS sebagai sistem penghantaran obat telah menarik banyak perhatian bagi para peneliti. Dibandingkan nanoemulsi yang lain, SNEDDS lebih mudah dan spontan ketika kontak dengan cairan lambung (Makadia *et al.*, 2013). Berbeda dengan SNEDDS, NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*) yang merupakan generasi baru dari SLN (*Solid Lipid Nanoemulsi*) adalah campuran dari lipid padat dan cair yang membentuk matrik inti lipid di stabilkan dengan surfaktan (Annisa dkk., 2016). Meskipun sama-sama memiliki kemampuan rilis yang terkontrol, stabil secara termodinamik dan mampu meningkatkan bioavailabilitas terhadap senyawa bioaktif, namun untuk tingkat kemudahan dalam pembuatan dan kemandirian bereaksi dalam lambung lebih unggul SNEDDS (Rohmah dkk., 2019., Nazaria-Vanani *et al.*, 2018).

Proses nanoemulsi terjadi secara spontan tanpa bantuan energi, sediaan memenuhi kriteria SNEDDS apabila suatu sediaan mampu teremulsi dengan agitasi yang lembut (Pouton, 2000). SNEDDS mampu menjadi sistem penghantaran obat yang baik untuk obat protein maupun obat dengan tingkat absorpsi yang rendah.

Formulasi SNEDDS yang optimal dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan, ko-surfaktan, rasio masing-masing komponen, pH dan suhu emulsifikasi terjadi, serta sifat fisikokimia obat (Date *et al.*, 2010).

### 2.2.3 Kelemahan

Beberapa kelemahan dari penghantaran obat dengan sistem SNEDDS ini diantaranya adalah kurangnya predikatif yang baik dalam model *in vitro* untuk penilaian formulasi karena metode disolusi tradisional tidak bekerja pada sistem ini (Sharma *et al.*, 2012). SNEDDS juga menimbulkan kerugian dalam penggunaannya yaitu membutuhkan dasar lipid yang berbeda untuk membuat formulasi, karena formula ini bergantung secara potensial pada kondisi pencernaan sesaat sebelum pelepasan obat serta perlu formulasi berbasis lipid dengan prototipe yang berbeda untuk dikembangkan dan diuji secara *in vivo* pada model hewan yang sesuai (Prajapati and Patel, 2007; Vergote *et al.*, 2001).

## 2.3 Komponen Penyusun SNEDDS

Proses pembuatan SNEDDS selalu mempertimbangkan komposisi campuran yang digunakan sebab proses yang sama dapat menghasilkan respon yang berbeda akibat adanya pengaruh konsentrasi surfaktan. Sebagai contoh pada sistem nanoemulsi MCT/capsantin dengan surfaktan Tween 80 dan Span 20, menghasilkan respon yang berbeda antara batas bawah campuran sebesar 5% dan batas atas 10%. Pada batas bawahnya, kenaikan kecepatan putar stirrer mampu memperkecil ukuran partikel, sedangkan pada batas atasnya kenaikan kecepatan putar stirrer tidak memberikan efek. Contoh lainnya, pemanasan mampu

menurunkan viskositas SNEDDS sehingga kelarutan minyak terhadap surfaktan non-ionik ditingkatkan dan tegangan muka berkurang (Saberi *et al.*, 2013; Komaiko dan McClements, 2015).

Secara substansial SNEDDS terbukti meningkatkan bioavailabilitas obat lipofilik melalui pemberian oral. Perkembangan teknologi memungkinkan SNEDDS memecahkan masalah terkait penghantaran obat dengan kelarutan dalam air yang buruk (Makadia *et al.*, 2013).

Metode SNEDDS lebih dipilih daripada metode nanoemulsi yang mengandung air karena lebih stabil dan lebih kecil volumenya sehingga memungkinkan untuk dijadikan bentuk sediaan hard atau soft gelatin capsule. Metode SNEDDS juga dapat meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air dengan melewati tahapan disolusi obat (Gupta, 2010).

Formulasi SNEEDS yang optimal dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan, ko-surfaktan, rasio masing-masing komponen, pH dan suhu emulsifikasi terjadi, serta sifat fisikokimia obat (Date *et al.*, 2010).

### **2.3.1 Minyak**

Karakteristik fisikokimia fase minyak seperti kepolaran dan viskositas sangat mempengaruhi formula SNEDDS dalam beberapa hal yaitu kemampuan untuk membentuk nanoemulsi secara spontan, ukuran tetesan nanoemulsi, dan kelarutan obat dalam sistem. Lipofilisitas dan konsentrasi fase minyak dalam SNEDDS proporsional terhadap ukuran tetesan nanoemulsi yang didapat. Penggunaan satu jenis fase minyak jarang memberikan respon emulsifikasi dan penghantaran obat yang optimum (Makadia *et al.*, 2013).

Oleh karena itu, dalam formulasi dapat juga digunakan campuran minyak dan trigliserida rantai medium (6-12 karbon) untuk mendapatkan emulsifikasi dan drug loading yang bagus. Trigliserida rantai medium ini mempunyai solvent capacity yang tinggi dan resisten terhadap oksidasi (Debnath *et al.*, 2011). Sehingga campuran minyak dan trigliserida akan menghasilkan karakteristik fase minyak yang dibutuhkan dalam sistem SNEDDS (Makadia *et al.*, 2013).

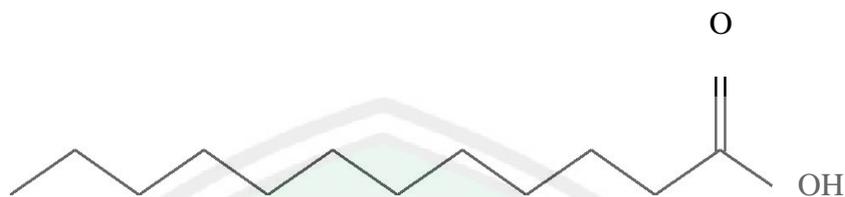
Umumnya, minyak dengan rantai trigliserida yang panjang (13-21 karbon) yang mempunyai berbagai derajat saturasi digunakan untuk formulasi SNEDDS. Trigliserida rantai panjang memiliki keunggulan berupa kemampuan meningkatkan transpor obat melalui limfatik sehingga mengurangi metabolisme lintas pertama, sementara trigliserida, digliserida ataupun monogliserida rantai medium memiliki kemampuan solubilisasi obat hidrofobik yang lebih baik. Namun, trigliserida rantai panjang sulit untuk teremulsifikasi dibandingkan dengan trigliserida rantai menengah, digliserida atau ester asam lemak. (Sapra *et al.*, 2012).

Selain menggunakan campuran, minyak nabati juga banyak dipilih dalam formulasi karena lebih mudah didegradasi oleh mikroorganisme sehingga lebih ramah lingkungan. Minyak nabati yang umum digunakan dalam formulasi SNEDDS yaitu olive oil, corn oil, soya bean oil, dan virgin coconut oil (VCO) (Patel *et al.*, 2010).

### **2.3.1.1 Virgin Coconut Oil (VCO)**

VCO memiliki komposisi yang terdiri dari asam lemak, trigliserida, dan senyawa fenolik. Asam lemak utama dalam VCO adalah asam laurat sebanyak 43-53%. Asam laurat (C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>) merupakan suatu asam lemak jenuh dengan 12

rantai karbon yang memiliki efek antimikroba khususnya terhadap *Listeriamonocytogenes*. Struktur asam laurat adalah sebagai berikut:



Gambar 2.1 Struktur Kimia Asam Laurat (Rowe *et al.*, 2009).

Kandungan fenolik dalam VCO berupa asam protokatekuat, asam vanilat, asam kafeat, asam siringat, asam ferulat, dan asam p-kumarat. Asam-asam tersebut merupakan komponen yang bermanfaat sebagai antioksidan (Mansor *et al.*, 2012).

Minyak merupakan eksipien penting dalam pembuatan nanoemulsi karena dapat menentukan spontanitas emulsifikasi, kelarutan obat, dan ukuran tetesan emulsi. Selain itu mampu meningkatkan fraksi obat lipofilik yang ditranspor melalui sistem intestinal limpatik sehingga absorpsi pada saluran gastrointestinal (Gursoy and Benita, 2004). Minyak dalam formulasi SNEDDS berperan dalam menentukan ukuran emulsi yang terbentuk serta kapasitas zat aktif yang dapat dibawa karena minyak merupakan pembawa utama zat aktif dalam SNEDDS (Date *et al.*, 2010).

Komponen minyak yang digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah minyak yang dapat melarutkan obat dengan maksimal serta harus mampu menghasilkan ukuran tetesan yang kecil sehingga dapat terbentuk nanoemulsi (Date *et al.*, 2010). Komponen minyak/lemak umumnya adalah ester asam lemak atau

hidrokarbon jenuh dengan rantai sedang hingga panjang, dalam bentuk cair, semipadat, maupun padat pada temperatur ruangan (Gershanik and Benita, 2000).

### 2.3.2 Surfaktan

Selain minyak, surfaktan juga merupakan komponen vital dalam formulasi SNEDDS (Makadia *et al.*, 2013). Surfaktan yang berasal dari alam lebih aman dalam penggunaannya dibanding surfaktan sintetis. Namun, surfaktan alami mempunyai kemampuan *self-emulsification* yang lebih rendah sehingga jarang digunakan untuk formulasi SNEDDS (Singh *et al.*, 2009). Komposisi surfaktan dalam formulasi SNEDDS tidak boleh terlalu banyak karena dapat mengakibatkan iritasi saluran cerna. Surfaktan yang bersifat amfililik dapat melarutkan dalam jumlah banyak jenis obat hidrofobik (Sapra *et al.*, 2012).

Surfaktan merupakan zat yang dalam struktur molekulnya memiliki bagian lipofil dan hidrofil. Molekul surfaktan memiliki bagian polar yang suka akan air (hidrofilik) dan bagian non polar yang suka dengan minyak/lemak (lipofilik) (Fudholi, 2013). Surfaktan berperan dalam memperkecil ukuran tetesan emulsi, serta menjaga zat aktif dalam jangka waktu lama pada tempat absorpsi, sehingga tidak terjadi pengendapan dalam saluran cerna. Tween 80 merupakan surfaktan non-ionik dengan nilai HLB 15 yang stabil untuk emulsi o/w dan aman bagi tubuh (Rowe *et al.*, 2009).

Kemampuan emulsifikasi surfaktan menentukan kemampuan SNEDDS terdispersi secara cepat dalam kondisi pengadukan ringan. Surfaktan juga meningkatkan kemampuan minyak dalam melarutkan obat (Patel *et al.*, 2010). Surfaktan nonionik yang larut air (ex. polioksietilen-20-sorbitan monooleat)

banyak digunakan dalam formulasi SNEDDS. Surfaktan jenis ini juga lebih aman, biokompatibel dan tidak terpengaruh oleh pH jika dibandingkan dengan jenis surfaktan ionik (Singh *et al.*, 2009).

Surfaktan dengan nilai HLB  $< 10$  bersifat hidrofobik (ex. Sorbitan monoester) dan dapat membentuk nanoemulsi air dalam minyak (w/o). Sedangkan surfaktan dengan nilai HLB  $> 10$  bersifat hidrofilik (ex. polisorbitat 80) dan dapat membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w). Dalam beberapa formulasi, dapat digunakan campuran surfaktan hidrofobik dan hidrofilik untuk membentuk nanoemulsi dengan karakteristik yang diinginkan (Debnath *et al.*, 2011).

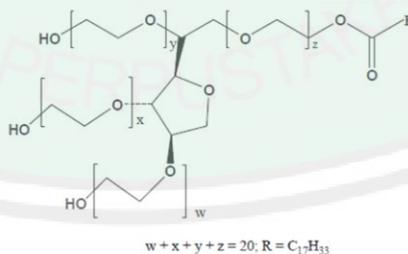
Surfaktan berfungsi untuk menurunkan tegangan antarmuka dan berpengaruh besar terhadap proses pembentukan nanoemulsi, serta ukuran tetesan nanoemulsi. Kemampuan SNEDDS terdispersi secara cepat dalam kondisi pengadukan ringan ditentukan oleh kemampuan emulsifikasi surfaktan (Patel *et al.*, 2011). Surfaktan dalam SNEDDS dapat berupa sebagai surfaktan tunggal atau kombinasi beberapa surfaktan (Date *et al.*, 2010). Surfaktan yang berbeda diskriminasi untuk melihat kemampuan emulsifikasi fase minyak yang dipilih. Surfaktan dipilih berdasarkan transparansi dan kemudahan emulsifikasi (Patel *et al.*, 2011).

Secara umum, surfaktan untuk SNEDDS harus sangat hidrofilik dengan HLB berkisar antara 15 – 21 (Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan surfaktan nonionik dengan nilai HLB tinggi akan membantu dalam pembentukan nanoemulsi o/w dengan cepat dalam media berair. Surfaktan nonionik lebih sering digunakan mengingat sifatnya yang kurang terpengaruh oleh pH, aman, dan biokompatibel

sehingga penggunaan surfaktan nonionik lebih sering daripada ionik dan umumnya surfaktan nonionik diizinkan untuk penggunaan melalui rute oral (Azeem *et al.*, 2009).

Konsentrasi surfaktan berperan dalam pembentukan tetesan berukuran nanoemeter. Banyaknya jumlah obat hidrofobik yang ingin dilarutkan dalam sistem SNEDDS membutuhkan surfaktan dalam konsentrasi yang besar juga. Oleh karena itu, konsentrasi surfaktan dalam sistem SNEDDS harus disesuaikan agar tidak terlalu besar dan menimbulkan efek yang tidak baik pada kulit dan saluran cerna (Singh *et al.*, 2009).

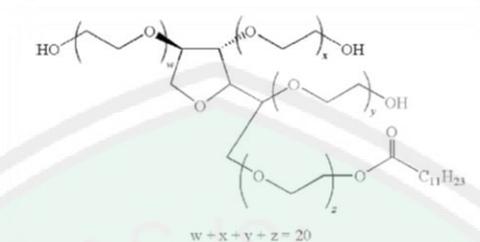
Surfaktan yang sering digunakan dalam pembuatan SNEDDS yakni tween 80 dan tween 20 yang termasuk dalam jenis surfaktan nonionik. Tween 80 memiliki nama kimia polyoxyethylene 20 sorbitan monooleat dan memiliki rumus molekul  $C_{64}H_{124}O_{26}$ . Tween 80 memiliki HLB sebesar 15 yang sesuai untuk sediaan SNEDDS. Tween 20 dan Tween 80 dikategorikan sebagai *Generally Regarded As Nontoxic And Nonirritant* (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.2 Struktur Kimia Tween 80 (Rowe *et al.*, 2009)

Tween 20 memiliki nama kimia polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurat dengan rumus kimia  $C_{58}H_{114}O_{26}$ . Tween 20 memiliki nilai HLB sebesar sekitar 16,7 (Bouchemal *et al.*, 2004; Singh *et al.*, 2009). Tween 20 juga terbukti dapat

memperbaiki disolusi dan absorpsi molekul obat lipofilik (Bandivadekar *et al.*, 2015).



Gambar 2.3 Struktur Kimia Tween 20 (Rowe *et al.*, 2009)

### 2.3.3 Ko-surfaktan

Molekul rantai pendek atau ko-surfaktan dapat membantu menurunkan tegangan antar muka sehingga dapat mengecilkan ukuran partikel nanoemulsi (Debnath *et al.*, 2011). Alkohol rantai pendek yang biasa digunakan sebagai ko-surfaktan tidak hanya mampu menurunkan tegangan muka antara air dan minyak saja, namun juga dapat meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon surfaktan sehingga lebih mudah terlarut dalam minyak (Debnath *et al.*, 2011; Thakur *et al.*, 2012).

Ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS juga berfungsi untuk meningkatkan drug loading dalam sistem SNEDDS. Ko-surfaktan mempengaruhi waktu emulsifikasi dan ukuran tetesan nanoemulsi sistem (Makadia *et al.*, 2013). Namun, ko-surfaktan alkohol memiliki keterbatasan yaitu dapat menguap keluar dari sel dalam sediaan soft gelatin capsule sehingga menyebabkan presipitasi obat (Singh *et al.*, 2009).

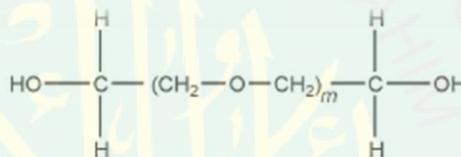
Ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS dapat membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan air dan minyak, meningkatkan disolusi dari zat

aktif, serta memperbaiki dispersibilitas dan absorpsi zat aktif. Propilen glikol merupakan ko-surfaktan yang dapat membantu absorpsi obat (Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan ko-surfaktan pada SNEDDS bertujuan untuk meningkatkan drug loading, mempercepat self-emulsification, dan mengatur ukuran droplet nanoemulsi (Date *et al.*, 2010). Senyawa amfifilik ko-surfaktan memiliki afinitas terhadap air dan minyak. Secara umum, ko-surfaktan yang dipilih berupa alkohol rantai pendek karena mampu mengurangi tegangan antarmuka, meningkatkan fluiditas antarmuka, dan mampu meningkatkan pencampuran air dan minyak karena partisinya diantara dua fase tersebut (Azeem *et al.*, 2009).

Ko-surfaktan yang umum digunakan adalah solven organik dan alkohol rantai pendek (etanol sampai butanol), propilen glikol, alkohol rantai medium, dan amida (Patel *et al.*, 2010). Ko-surfaktan berupa senyawa amfifilik seperti propilen glikol, polietilen glikol, dan glikol ester memiliki afinitas terhadap fase air dan minyak (Makadia *et al.*, 2013).

Ko-surfaktan yang umum digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah PEG (*Poliethylene Glikol*). PEG merupakan bahan pembawa stabil yang dapat menghambat pertumbuhan kristal fase transformasi, sehingga dapat meningkatkan laju disolusi obat karena kelarutannya cepat dalam air sekaligus membantu dalam pembentukan nanoemulsi (Leuner dan Dressman, 2000). PEG 400 memiliki sinonim macrogol 400 dengan bobot molekul rata-rata 380-420 g/mol. PEG 400 telah digunakan dalam berbagai formulasi sediaan parenteral, topikal, oral, maupun rektal. PEG 400 mengandung komponen hidrofilik yang stabil, tidak toksik, dan tidak mengiritasi (Rowe *et al.*, 2009).

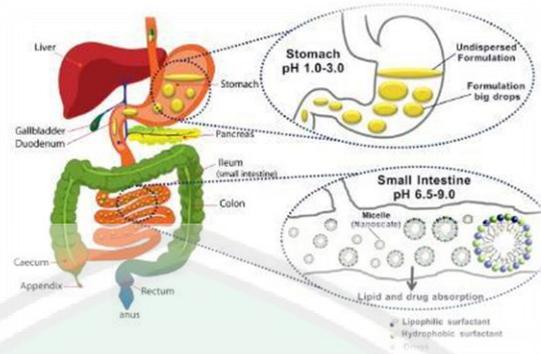
PEG berdasarkan berat molekulnya dibagi menjadi: PEG 200, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 3350, 4000, 6000, 8000 dan diatas 100.000 sampai dengan 300.000. PEG dengan BM dibawah 1000 berupa cairan jernih tidak berwarna, sedangkan PEG dengan BM 1000-1500 berupa semi padat. PEG 3000-20.000 berupa padatan semi kristalin. Diatas 100.000 berupa resin pada suhu kamar (Leuner dan Dressman, 2000). PEG 400 memiliki nilai HLB sebesar 9,7 dan dikategorikan sebagai generally regarded as nontoxic and nonirritant material (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.4 Struktur Kimia PEG 400 (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.4 Mekanisme Pembentukan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

Mekanisme emulsifikasi spontan SNEDDS melalui penambahan bertahap fase air ke dalam fase minyak, pada suhu konstan dan pengadukan ringan yang berkesesuaian dengan proses yang terjadi dalam lambung. *Self-emulsification* terjadi saat energi entropi fase terdispersi lebih besar daripada energi yang diperlukan untuk meningkatkan luas permukaan fase terdispersi (Fitrianingrum, 2017). Sebagai contoh, nanoemulsifikasi spontan dapat terjadi pada campuran Cremophor EL dan Miglyol 812 yang digunakan juga sebagai fase minyak dalam pembuatan SNEDDS PGV-0 (Sadurni *et al.*, 2005).



Gambar 2.5 Mekanisme SNEDDS (Fitrianingrum, 2017)

## 2.5 Karakterisasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

Karakteristik SNEDDS dipengaruhi oleh komponen penyusunnya, yaitu fase minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Komponen minyak dalam formulasi SNEDDS berperan dalam menentukan ukuran emulsi yang terbentuk serta kapasitas zat aktif yang dapat dibawa karena minyak merupakan pembawa utama zat aktif dalam SNEDDS. Surfaktan berperan dalam memperkecil ukuran tetesan emulsi, serta menjaga zat aktif dalam jangka waktu lama pada tempat absorpsi, sehingga tidak terjadi pengendapan dalam saluran cerna. Tween 80 merupakan surfaktan non-ionik dengan nilai HLB 15 yang stabil untuk emulsi o/w dan aman bagi tubuh. Ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS dapat membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan air dan minyak, meningkatkan disolusi dari zat aktif, serta memperbaiki dispersibilitas dan absorpsi zat aktif (Huda dan Iis, 2016). PEG 400 mengandung komponen hidrofilik yang stabil, tidak toksik, dan tidak mengiritasi (Rowe *et al.*, 2009).

### 2.5.1 Persen Transmittan (%)

Pengamatan kejernihan emulsi dilakukan menggunakan spektrofotometer dengan parameter %T pada panjang gelombang 650 nm dengan akuades sebagai pembanding. Semakin jernih maka transmittannya semakin mendekati akuades maka diperkirakan tetesan emulsi sudah mencapai ukuran nanometer. SNEDDS yang menghasilkan %T paling tinggi dilanjutkan dengan penentuan karakteristiknya (Wahyuningsih dan Widyasari, 2015).

### 2.5.2 Waktu Emulsifikasi (*Emulsification Time*)

Penentuan waktu emulsifikasi dilakukan untuk memperoleh gambaran kemudahan SNEDDS membentuk emulsi saat berada dalam tubuh. Pengerjaan waktu emulsifikasi hanya memerlukan sedikit energi sebagaimana emulsifikasi tersebut akan terjadi karena gerak peristaltik di saluran pencernaan. Waktu emulsifikasi yang singkat dimediasi oleh kerja surfaktan dan ko-surfaktan yang mampu dengan segera membentuk lapisan antarmuka minyak dan air (Wahyuningsih dan Widyasari, 2015).

Komposisi ko-surfaktan mampu meningkatkan emulsifikasi dilihat dari panjang rantai alkil hidrofobiknya. Semakin panjang rantainya maka kemampuan emulsifikasi semakin baik (Wahyuningsih dan Widyasari, 2015). Ko-surfaktan memiliki peran sebagai fasilitator proses terdispersinya suatu emulsi ke dalam media dan membantu dalam meningkatkan waktu emulsifikasi (Fitrianingrum, 2017). Waktu emulsifikasi dinilai secara visual. Syarat waktu emulsifikasi yang baik untuk SNEDDS adalah kurang dari 2 menit (Kaur *et al.*, 2013).

Perhitungan waktu emulsifikasi dilakukan terhadap nanoemulsi ekstrak herbal dalam tiga media yaitu akuades, *artificial gastric fluid* (AGF) tanpa pepsin, dan *artificial intestinal fluid* (AIF) tanpa pankreatin. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan sejak awal penetesan hingga terbentuk nanoemulsi. Nanoemulsi yang terbentuk, ditandai dengan terlarutnya SNEDDS ekstrak herbal secara sempurna dalam media (Patel *et al.*, 2011).

### 2.5.3 Ukuran Partikel

Karakterisasi ukuran tetesan dilakukan untuk mengetahui ukuran tetesan nanoemulsi. Syarat ukuran tetesan nanoemulsi sediaan SNEDDS yaitu antara 50 – 500 nm. Sedangkan pengamatan distribusi ukuran tetesan digunakan sebagai parameter keseragaman dan reliabilitas metode pembuatan nanoemulsi (Shakeel *et al.*, 2008).

Untuk nilai *Polydispersity Index* (PI) tetesan nanoemulsi diketahui kurang dari 1 yaitu 0,254. Distribusi ukuran atau polydispersiti index merupakan nilai standar deviasi dari rata-rata ukuran partikel yang digunakan sebagai parameter keseragaman dan reliabilitas metode pembuatan nano emulsi. Nilai PI semakin di bawah 1 mengartikan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk. Nilai PI tersebut berfungsi sebagai indikator distribusi ukuran yang homogen. Hal ini menunjukkan bahwa metode pembuatan SNEDDS yang digunakan untuk preparasi nanoemulsi memiliki reliabilitas yang baik.

### 2.5.4 pH

pH adalah derajat keasaman untuk menyatakan tingkat keasaman atau kebasaaan yang dimiliki oleh suatu larutan ph didefinisikan sebagai logaritma dari

aktivitas ion hidrogen dalam larutan. pH atau derajat keasaman digunakan untuk menyatakan tingkat keasaman atau basa yang dimiliki oleh suatu zat, larutan atau benda. pH normal memiliki nilai 7 sementara bila nilai  $\text{pH} > 7$  menunjukkan zat tersebut memiliki sifat basa sedangkan nilai  $\text{pH} < 7$  menunjukkan keasaman. pH 0 menunjukkan derajat keasaman yang tinggi, dan pH 14 menunjukkan derajat kebasaan tertinggi (Charles, 1984). Uji pH dilakukan dengan mengukur nilai pH menggunakan pH meter. Nilai pH yang muncul pada pH meter kemudian dicatat (Depkes RI, 2000). Parameter uji pH SNEDDS memiliki nilai pH 7,0-9,0 karena menyesuaikan pH intestinal (Zhao, 2015).

#### **2.5.5 Viskositas**

Viskositas merupakan pengukuran dari ketahanan fluida yang diubah baik dengan tekanan maupun tegangan. Molekul-molekul yang membentuk suatu fluida saling bergesekan ketika fluida tersebut mengalir. Pada zat cair, viskositas disebabkan karena adanya gaya kohesi (gaya tarik menarik antara molekul sejenis) (Fajar, 2013).

#### **2.5.6 Stabilitas Pengenceran dengan Berbagai Media**

Sifat fisikokimia SNEDDS dievaluasi stabilitasnya setelah pengenceran dengan air, simulasi cairan lambung (SGF) dan cairan intestinal (SIF) yang disimulasikan tanpa enzim (Ren *et al.*, 2013). Parameter ini memiliki efek signifikan pada pemisahan fase sistem dengan emulsifikasi spontan. Formulasi yang memiliki ukuran partikel tetap dan tidak berubah setelah pengenceran dengan berbagai media dispersi akan dilanjutkan pada evaluasi kestabilan lainnya (K. Balakumar *et al.*, 2013).

Stabilitas Ekstrak Bawang Dayak (EBD) dalam nanoemulsi setelah pengenceran dengan air, SGF dan SIF diperiksa dengan memantau konsentrasi SNEDDS utuh selama inkubasi pada suhu kamar. Sebagai perbandingan, stabilitas SNEDDS EBD yang dilarutkan dalam metanol (1% metilen klorida ditambahkan untuk melarutkan SNEDDS) dan kemudian diencerkan dengan media yang berbeda (metanol, air, SGF dan SIF) juga diuji (Ren *et al.*, 2013).

### 2.5.7 Stabilitas Termodinamika

Nanoemulsi memiliki kapasitas solubilisasi yang cukup besar dan mampu membentuk sistem yang stabil secara termodinamika dibandingkan emulsi konvensional. Nanoemulsi minyak dalam air menjadi menarik karena kemampuan membawa obat yang hidrofobik di dalam minyak sehingga dapat teremulsi di dalam air sehingga akan meningkatkan kelarutan obat (Pratiwi dkk., 2018). Surfaktan sangat mempengaruhi permukaan droplet emulsi dengan mengurangi energi bebas antarmuka dan memberikan penghalang mekanik untuk terjadinya koalesensi dan menghasilkan dispersi spontan secara termodinamik (Pouton and Porter, 2008).

Uji stabilitas SNEDDS dilakukan untuk memberikan jaminan stabilitas obat dalam waktu penyimpanan yang lama. Stabilitas termodinamika terjadi jika, energi bebas dispersi koloid (pembentukan droplet dalam air) lebih rendah dari energi bebas pemisahan fase (minyak dan air) (McClements, 2012). Bentuk ketidakstabilan sistem emulsi ditandai dengan terbentuknya agregat/globul-globul dari fase dispersi, terbentuknya lapisan akibat agregat/globul-globul yang menyatu, dan terlihat pada lapisan fase dispersi yang memisah (Ansel *et al.*, 2011).

## 2.6 Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.)

### 2.6.1 Klasifikasi dan Morfologi

Klasifikasi tumbuhan salam menurut Firdaus adalah sebagai berikut:

(Firdaus, 2014)

Kingdom : Plantae

Divisi : *Spermatophyta*

Kelas : *Liliopsida*

Ordo : *Liliales*

Famili : *Liliaceae*

Genus : *Eleutherine*

Spesies : *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.



Gambar 2.6 Bawang Dayak *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr. (Layanan Informasi Desa, 2018)

Bawang dayak memiliki bentuk sama seperti bawang merah, yaitu umbi lapis. Hanya saja untuk ukuran masih lebih besar bawang dayak dan untuk struktur lebih tebal daripada bawang merah. Di mana di atas umbi tersebut terdapat daun berwarna hijau yang memiliki panjang 20-30 cm. Bawang dayak dapat hidup di

daerah tropis, di Indonesia sendiri terdapat di Kalimantan dan Jawa (Galingging, 2009).

### 2.6.2 Kandungan Kimia

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) memiliki beberapa golongan metabolit sekunder yang telah diketahui antara lain alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, steroid, zat tannin (Ahmad dan Adhe, 2013). Umbi bawang dayak mengandung senyawa-senyawa bioaktif salah satunya yaitu flavonoid. Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang berpotensi sebagai antioksidan. Fungsi flavonoid sebagai antijamur dan antibakteri (Armanda dkk., 2017). Terdapat penelitian juga menyebutkan kandungan fitokimia yang dimiliki tanaman bawang dayak adalah golongan kuinon (Nawawi dkk., 2007). Naftakuinon banyak dihubungkan dengan aktivitas antifungal, antiparasitik, antiviral, antimikroba, antioksidan dan antikanker (Prayitno dkk., 2018).

### 2.6.3 Naftakuinon

Metabolit sekunder yang terdeteksi dalam penelitian ini salah satunya adalah golongan kuinon. Kuinon kemungkinan besar berasal dari oksidasi komponen fenol yang sesuai, yaitu katekol (1,2 dihidroksibenzen) menghasilkan ortho-kuinon dan kuinol (1,4 dihidroksibenzen) menghasilkan para kuinon, sehingga kuinon dapat terbentuk dari sistem fenol yang dihasilkan melalui jalur asetat atau sikimat. Senyawa naftokuinon diketahui bersifat sangat toksik, biasanya digunakan antara lain sebagai antimikroba dan antioksidan (Kuntorini, 2013). Ekstrak bawang dayak mengandung senyawa fenolat golongan naftokuinon. Kelarutan naftakuinon dalam air yaitu sebesar 1,35 mg/L (25 °C) atau biasa disebut



naftokuinon yang terkandung dalam umbi tanaman ini. Oleh karenanya wajar bila umbi tanaman ini terkenal sebagai obat untuk berbagai macam penyakit (Kuntorini, 2013).

#### **2.6.4 Manfaat Tumbuhan**

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) secara tradisional telah digunakan sebagai antidiabetes, antiinflamasi, antimikroba, dan antikanker. Selain itu, bawang dayak juga merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa fenolik, flavonoid dan tanin yang memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Pakki dkk., 2016). Umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) dapat menghambat bakteri gram positif *S. aureus* (Armanda dkk., 2017) dan anti kanker (Ahmad dan Adhe, 2013).

### **2.7 Instrumen**

#### **2.7.1 Particle Size Analyzer (PSA)**

Analisis ukuran partikel adalah sebuah sifat fundamental dari endapan suatu partikel yang dapat memberikan informasi tentang asal dan sejarah dari partikel tersebut. Distribusi ukuran juga merupakan hal penting untuk menilai sifat granula yang digunakan oleh suatu senyawa. Dalam tubuh hanya terdapat satu senyawa dari banyak senyawa-senyawa yang memiliki karakteristik dimensi linear (James, 1991).

Terdapat beberapa metode yang digunakan untuk mengetahui ukuran partikel antarlain dengan metode ayakan (*Sieve analyses*), *laser diffraction* (LAS), metode sedimentasi, analisis gambar (mikrografi) dan *electron microscope* (Rusli, 2011). Namun dengan perkembangan ilmu pengetahuan yang mengarah ke era nanoteknologi, para peneliti mulai menggunakan metode *laser diffraction* (LAS). Metode ini dinilai lebih akurat dibandingkan dengan metode analisis gambar maupun metode ayakan (*Sieve analyses*), terutama untuk sampel-sampel dalam ukuran nanometer maupun submikron. Metode ini menjadi prinsip dalam instrument *Particle Size Analyzer* (PSA) (Lusi, 2011).



Gambar 2.9 Instrumen *Particle Size Analyzer* (PSA) (Benen, 2015)

Prinsip dari *laser diffraction* (LAS) yaitu ketika partikel-partikel melewati berkas sinar laser dan cahaya dihamburkan oleh partikel-partikel tersebut dikumpulkan melebihi rentang sudut yang berhadapan langsung. Distribusi dari intensitas yang dihamburkan ini yang akan dianalisis oleh computer sebagai hasil distribusi ukuran partikel (Lusi, 2011).

Keunggulan penggunaan *Particle Size Analyzer* (PSA) untuk mengetahui ukuran partikel adalah: (Rusli, 2011)

- a. Lebih akurat dan mudah digunakan, karena partikel dari sampel yang akan diuji didispersikan ke dalam sebuah media sehingga ukuran partikel yang terukur meruakan partikel tunggal.
- b. Hasil pengukuran dalam bentuk distribusi, sehingga dapat menggambarkan keseluruhan kondisi sampel dalam artian penyebaran ukuran rata-rata partikel dalam satu sampel.
- c. Mengukur berkisar dari 0,02 nm sampai 2000 nm.

PSA dapat menganalisis sampel yang bertujuan menentukan ukuran partikel dan distribusinya dari sampel representative. Ukuran tersebut dinyatakan dalam jari-jari untuk partikel yang berbentuk bola. Penentuan ukuran dan distribusi partikel menggunakan PSA dapat dilakukan dengan: (Eztler *et al.*, 2004)

- a. Difraksi sinar laser untuk partikel dari ukuran submikron sampai dengan milimeter.
- b. *Coulter principle* untuk mengukur dan menghitung partikel yang berukuran mikron sampai dengan milimeter, dan
- c. Penghamburan sinar untuk mengukur partikel yang berukuran mikron sampai dengan nanometer.

### 2.7.2 Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometer adalah alat untuk mengukur transmitan atau absorban suatu sampel sebagai fungsi panjang gelombang. Metode yang digunakan sering disebut dengan spektrofotometri. Spektrofotometri dapat dianggap sebagai perluasan suatu pemeriksaan visual dengan studi yang lebih mendalam dari absorpsi energi. Absorpsi radiasi oleh suatu sampel diukur pada berbagai panjang

gelombang dan dialirkan oleh suatu perekam untuk menghasilkan spektrum tertentu yang khas untuk komponen yang berbeda (Kusnanto, 2013). Persyaratan kadar merupakan salah satu tolak ukur kualitas suatu obat. Obat akan optimal memberikan efek farmakologinya jika sesuai dengan kadar yang ditentukan. Penetapan kadar dapat dilakukan dengan metode spektrofotometri uv-vis (Noviyanto dkk., 2014)

Spektroskopi UV-Vis adalah teknik analisis spektroskopi yang menggunakan sumber radiasi elektromagnetik ultraviolet dan sinar tampak. Prinsip dari spektrofotometer UV-Vis adalah penyerapan sinar tampak untuk ultra violet dengan suatu molekul dapat menyebabkan terjadinya eksitasi molekul dari tingkat energi dasar (*ground state*) ke tingkat energi yang paling tinggi (*excited stated*). Pengabsorbsian sinar ultra violet atau sinar tampak oleh suatu molekul umumnya menghasilkan eksitasi elektron bonding, akibatnya panjang absorpsi maksimum dapat dikolerasikan dengan jenis ikatan yang ada didalam molekul. Spektrofotometer UV-Vis dapat digunakan untuk mengukur serapan cahaya pada daerah UV dengan panjang gelombang 100-400 nm dan daerah sinar tampak (400-750 nm) (Day and Underwood, 2002).



Gambar 2.10 Instrumen Sektrofotometer Uv-Vis (Spektrometri, 2016)

Komponen-komponen peralatan spektrofotometer UV-Vis dijelaskan secara garis besar sebagai berikut: (Sitorus, 2009)

a) Sumber cahaya

Sebagai sumber radiasi UV digunakan lampu Hidrogen (H) atau lampu Deuterium (D). Sedangkan sumber radiasi tampak yang juga menghasilkan sinar Infra Merah (IR) dekat menggunakan lampu filament tungsten yang dapat menghasilkan tenaga radiasi 350-3500 nm.

b) Monokromator

Radiasi yang diperoleh dari berbagai sumber radiasi adalah sinar polikromatis (banyak panjang gelombang). Monokromator berfungsi untuk mengurai sinar tersebut menjadi monokromatis sesuai yang diinginkan. Monokromator terbuat dari bahan optic yang berbentuk prisma. Ada 2 macam monokromator yaitu : prisma dan Grating (kisi difraksi). Cahaya monokromatis dapat dipilih panjang gelombang tertentu yang sesuai untuk kemudian dilewatkan melalui celah sempit yang disebut slit. Ketelitian dari monokromator dipengaruhi juga oleh lebar celah (*slit width*) yang dipakai.

c) Tempat sampel

Dalam bahasa sehari-hari tempat sampel (sel penyerap) dikenal dengan istilah kuvet. Kuvet ada yang berbentuk tabung (silinder) tapi ada juga yang berbentuk kotak. Syarat bahan yang dapat dijadikan kuvet adalah tidak menyerap sinar yang dilewatkan sebagai sumber radiasi dan tidak bereaksi dengan sampel dan pelarut. Kuvet biasanya berbentuk persegi panjang dengan lebar 1 cm. Kuvet harus memenuhi syarat- syarat sebagai berikut :

- a. Tidak berwarna sehingga dapat mentransmisikan semua cahaya.
  - b. Permukaannya secara optis harus benar- benar sejajar.
  - c. Harus tahan (tidak bereaksi) terhadap bahan- bahan kimia dan tidak rapuh
  - d. Mempunyai bentuk (design) yang sederhana.
- d) Detektor

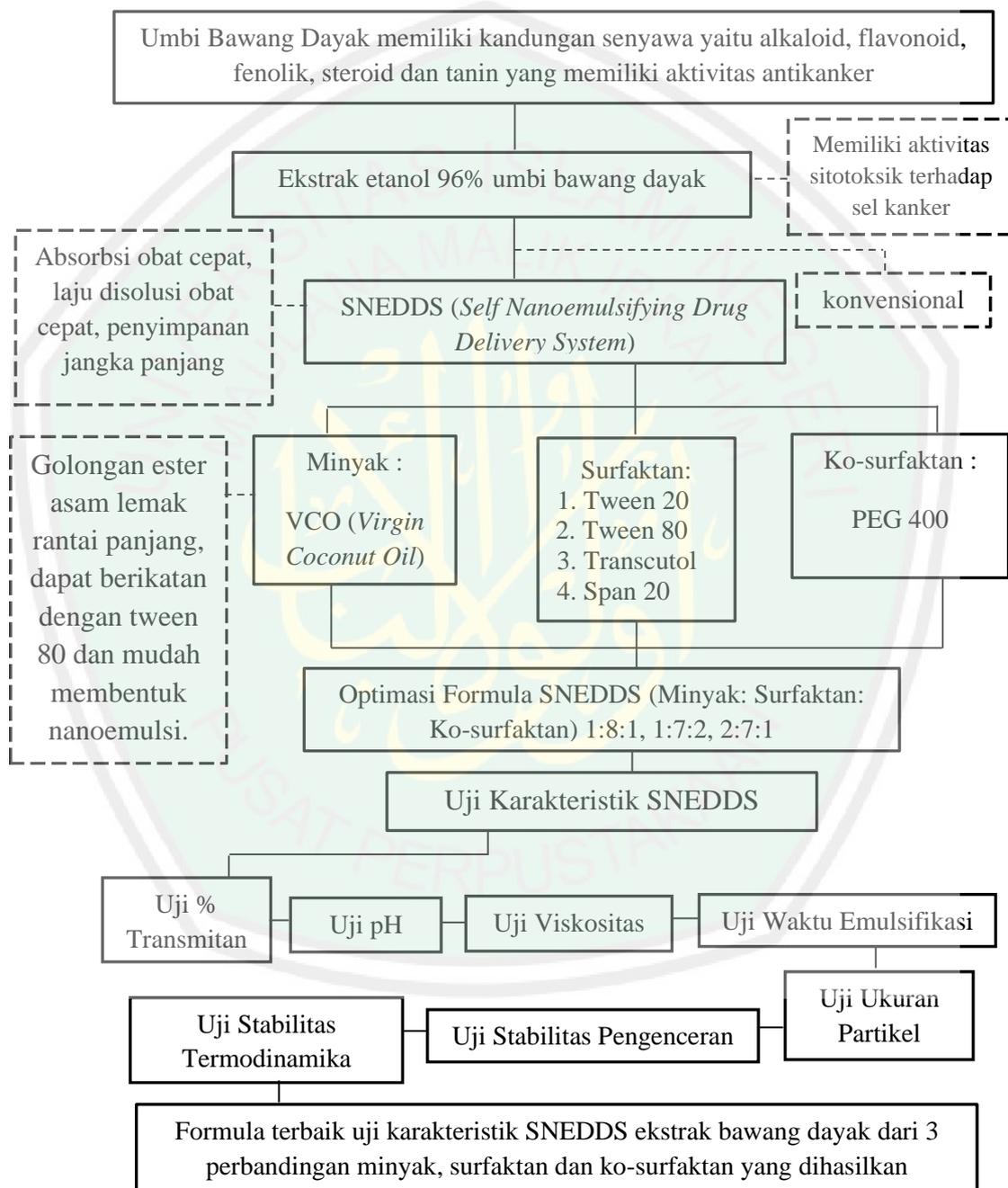
Detektor berfungsi untuk mengubah tenaga radiasi menjadi arus listrik atau peubah panas lainnya dan biasanya terintegrasi dengan pencatat (printer). Tenaga cahaya yang diubah menjadi tenaga listrik akan mencatat secara kuantitatif tenaga cahaya tersebut. Syarat-syarat sebuah detektor :

- a. Kepekaan yang tinggi
- b. Perbandingan isyarat atau signal dengan bising tinggi
- c. Respon konstan pada berbagai panjang gelombang.
- d. Waktu respon cepat dan signal minimum tanpa radiasi.
- e. Signal listrik yang dihasilkan harus sebanding dengan tenaga radiasi.

### BAB III

#### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

##### 3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan:

: Dilakukan penelitian  : Tidak dilakukan penelitian

### 3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Umbi bawang dayak terbukti mengandung senyawa yang mempunyai aktivitas antioksidan, antijamur, antibakteri dan antikanker. Senyawa yang terkandung dalam umbi bawang dayak yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan adalah flavonoid, fenolik dan tanin (Meytari, 2017). Kemampuan flavonoid dalam menangkal radikal bebas bergantung pada struktur, hidrofobisitas, aktivitas biologis dan juga aktivitas oksidatif (Majewska *et al.*, 2011). Flavonoid memiliki aktivitas antiradikal yang tinggi apabila memiliki grup 3'.4'-dihidroxy- pada cincin B dan/atau memiliki grup 3-OH di sebelah 4-keto (Amic *et al.*, 2003). Metabolit sekunder yang terdeteksi dalam penelitian ini salah satunya adalah golongan kuinon. Senyawa naftokuinon diketahui bersifat sangat toksik, biasanya digunakan sebagai antimikroba, antioksidan (Kuntorini dan Evi, 2013), dan anti kanker (Gayatri dkk., 2017).

Berdasarkan penelitian yang telah membuktikan bahwa umbi bawang dayak memiliki bioaktivitas sebagai antikanker maka dalam penelitian ini dibuat ekstrak umbi bawang dayak untuk dikembangkan dalam bentuk sediaan farmasi. Ekstrak umbi bawang dayak tersebut dibuat dengan sistem penghantaran *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS). Pemilihan sistem penghantaran SNEDDS ini dikarenakan memiliki beberapa kelebihan diantaranya yaitu memiliki kestabilan fisik dan atau kimia yang lebih tinggi pada penyimpanan jangka panjang (Date *et al.*, 2010), meningkatkan disolusi, absorpsi dan bioavailabilitas zat aktif dari saluran cerna (Singh *et al.*, 2009).

Karakteristik SNEDDS dipengaruhi oleh komponen penyusunnya, yaitu fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Komponen minyak dalam formulasi SNEDDS berperan dalam menentukan ukuran emulsi yang terbentuk serta kapasitas zat aktif yang dapat dibawa karena minyak merupakan pembawa utama zat aktif dalam SNEDDS (Date *et al.*, 2010). Minyak yang digunakan pada penelitian kali ini adalah Minyak VCO (*Virgin Coconut Oil*). VCO dipilih sebagai fase minyak karena VCO dapat berikatan dengan tween 80. Ikatan tersebut terjadi karena tween memiliki kandungan asam oleat yang memiliki  $X \log P$  sebesar 6,5 sehingga asam oleat akan mudah berikatan dengan senyawa lain yang lebih lipofilik (Anindhita dan Nila, 2016).

Penentuan komposisi surfaktan dan kosurfaktan adalah dengan menentukan komposisi/campuran yang stabil. Karena stabilitas akan mempengaruhi homogenitas, kelarutan obat, absorbs, dan ukuran partikel (Anindhita dan Nila, 2016). Surfaktan berperan dalam memperkecil ukuran tetesan emulsi, serta menjaga zat aktif dalam jangka waktu lama pada tempat absorpsi, sehingga tidak terjadi pengendapan dalam saluran cerna (Huda dan Iis, 2016). Pada penelitian kali ini, surfaktan yang digunakan yakni perbandingan Tween 80, Tween 20, Span 20 dan Transcutol, karena berdasarkan *Handbook of Pharmaceutic excipients 6th edition*, Tween 80 merupakan surfaktan non-ionik dengan nilai HLB 15 yang stabil untuk emulsi o/w dan aman bagi tubuh (Rowe *et al.*, 2009). Sama halnya dengan hasil penelitian Anindhita dan Evi (2016). Kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS dapat membantu surfaktan untuk meningkatkan drug loading, mempercepat self-emulsification, dan mengatur ukuran droplet nanoemulsi dan juga dapat membatu

dalam menurunkan tegangan permukaan air dan minyak, meningkatkan disolusi dari zat aktif, serta memperbaiki dispersibilitas dan absorpsi zat aktif (Date *et al.*, 2010., Rowe *et al.*, 2009). Kosurfaktan yang digunakan pada penelitian kali ini yaitu Poliethylen Glikol (PEG) 400. PEG 400 memiliki nilai HLB sebesar 9,7 dan dikategorikan sebagai *generally regarded as nontoxic and nonirritant material* (Rowe *et al.*, 2009). Semakin besar nilai BM PEG maka akan semakin padat PEG tersebut dan sebaliknya (Leuner dan Dressman, 2000). PEG 400 memiliki sifat mudah larut dalam air, larut dalam aseton, etanol 95%, alkohol, benzena, diklorometan, asetat, toluen, dan tidak larut dalam eter serta heksanana (Depkes RI, 1995., Rowe *et al.*, 2009).

Pada penelitian ini dibuat variasi rasio formula SNEDDS dengan perbandingan (Minyak: Surfaktan: Kosurfaktan) sebesar 1:8:1, 1:7:2, 2:7:1. Variasi ini digunakan untuk mendapatkan SNEDDS yang paling stabil. Selanjutnya dilakukan uji karakteristik dengan tujuan untuk mengetahui hasil karakteristik yang baik dari salah satu hasil variasi formulasi sistem penghantaran obat SNEDDS. Uji karakteristik yang dilakukan meliputi uji persen transmitan, uji pH, uji viskositas, uji waktu emulsifikasi, uji ukuran partikel, uji stabilitas pengenceran, dan uji stabilitas termodinamika menggunakan sistem eliminasi dari tiap-tiap uji yang dilaksanakan.

### **3.3 Hipotesis Penelitian**

Berdasarkan kerangka konseptual diatas dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut:

1. Rancangan formula terbaik sediaan SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) dihasilkan berdasarkan perbandingan variasi surfaktan, ko-surfaktan dan minyak VCO (*Virgin Coconut Oil*).
2. Formula terbaik dari perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak VCO (*Virgin Coconut Oil*) dengan bahan aktif ekstrak bawang dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) memenuhi syarat karakteristik obat *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS) yang baik.



## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *true eksperimental laboratory*.

Tahapan penelitian meliputi:

1. Pembuatan sediaan sistem penghantaran *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS) dengan metode pengadukan menggunakan surfaktan.
2. Pengujian evaluasi karakteristik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS). Ekstrak Bawang Dayak (EBD), meliputi: persen transmittan, pH dan viskositas, waktu emulsifikasi, ukuran partikel, stabilitas pengenceran, dan stabilitas termodinamika.

#### **4.2 Waktu dan Tempat Pelaksanaan Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2020 – Maret 2020, bertempat di laboratorium Teknologi Formulasi Sediaan Sediaan Semisolid dan Liquid, dan Laboratorium Riset Jurusan Farmasi Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Malang.

#### **4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

##### **4.3.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas yaitu formulasi sediaan liquid *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS) menggunakan variasi surfaktan yaitu Tween 80, Tween 20, Span 20, dan Transcutol dengan metode pendekatan HLB.

### 4.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat adalah karakteristik SNEDDS meliputi uji persen transmitan (%), uji pH, uji viskositas, uji waktu emulsifikasi, uji ukuran partikel, uji stabilitas pengenceran, dan uji stabilitas termodinamika.

### 4.3.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol meliputi suhu, kecepatan pengadukan dan metode pembuatan sediaan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS).

### 4.3.4 Definisi Operasional

Definisi operasional variable dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Ekstrak yang digunakan adalah ekstrak etanol 96% umbi bawang dayak.
2. Konsentrasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan merupakan komponen formula SNEDDS dengan rasio 1:8:1, 1:7:2, 2:7:1. Minyak yang digunakan adalah VCO (*Virgin Coconut Oil*). Surfaktan yang digunakan adalah campuran surfaktan hidrofilik (tween 80, tween 20) dengan surfaktan lipofilik (span20 dan transcitol). Kosurfaktan yang digunakan adalah PEG 400.
3. Variasi konsentrasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan merupakan besaran konsentrasi formula dalam % (b/b) yang digunakan dalam formula menggunakan pendekatan metode HLB.
4. HLB merupakan suatu ukuran untuk menunjukkan keseimbangan antara gugus hidrofil dan lipofil. Pemilihan surfaktan didasarkan pada nilai HLB yang diperlukan untuk membentuk nanoemulsi O/W dengan nilai 11-15.
5. Karakteristik fisika kimia SNEDDS terbaik merupakan karakterisasi untuk menampilkan beberapa karakter SNEDDS EBD yang terdiri dari:

- a. Persen transmittan: merupakan nilai yang diperoleh dari pengukuran kejernihan dari SNEDDS EBD menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 650 nm dengan aquades sebagai pembanding. Nilai absorbansi yang mendekati 100 % akan dinyatakan jernih. Semakin jernih maka diperkirakan tetesan emulsi sudah mencapai ukuran nanometer (Wahyuningsih dan Widyasari, 2015).
- b. Waktu emulsifikasi: merupakan waktu dibutuhkan untuk membentuk emulsifikasi. Parameter uji ini memiliki waktu emulsifikasi < 2 menit (Kaur *et al.*, 2013).
- c. Ukuran partikel: merupakan ukuran partikel yang diperoleh dari pengukuran SNEDDS EBD dengan menggunakan *Particle size analyzer* (PSA) Nanowave II Microtec. Parameter uji ini memiliki nilai ukuran partikel 10-200 nm (Syukri *et al.*, 2016).
- d. pH: merupakan pH yang diperoleh dari pengukuran SNEDDS EBD dengan menggunakan pH meter. Parameter uji ini memiliki nilai pH 7,0-9,0 (Zhao, 2015)
- e. Viskositas: merupakan viskositas yang diperoleh dari pengukuran SNEDDS EBD dengan menggunakan viskosimeter *Brookfield Cone and Plate*. Parameter uji ini memiliki nilai viskositas 1,5-31,6 poise (Lyly *et al.*, 2010).
- f. Stabilitas pengenceran dengan berbagai media
  - 1) AGF: merupakan simulasi cairan lambung. pH yang digunakan adalah 1,0-3,0 (Zhao, 2015).

- 2) AIF: merupakan simulasi cairan usus. pH yang digunakan adalah buffer phospat 7,0-9,0 (Zhao, 2015).
- g. Stabilitas Termodinamika: merupakan uji stabilitas dengan hasil formulasi yang bertahan dari temperatur-temperatur tanpa retak, creaming, pemisahan fasa, koalesensi, atau inversi fasa (Syukri *et al.*, 2018).

#### 4.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

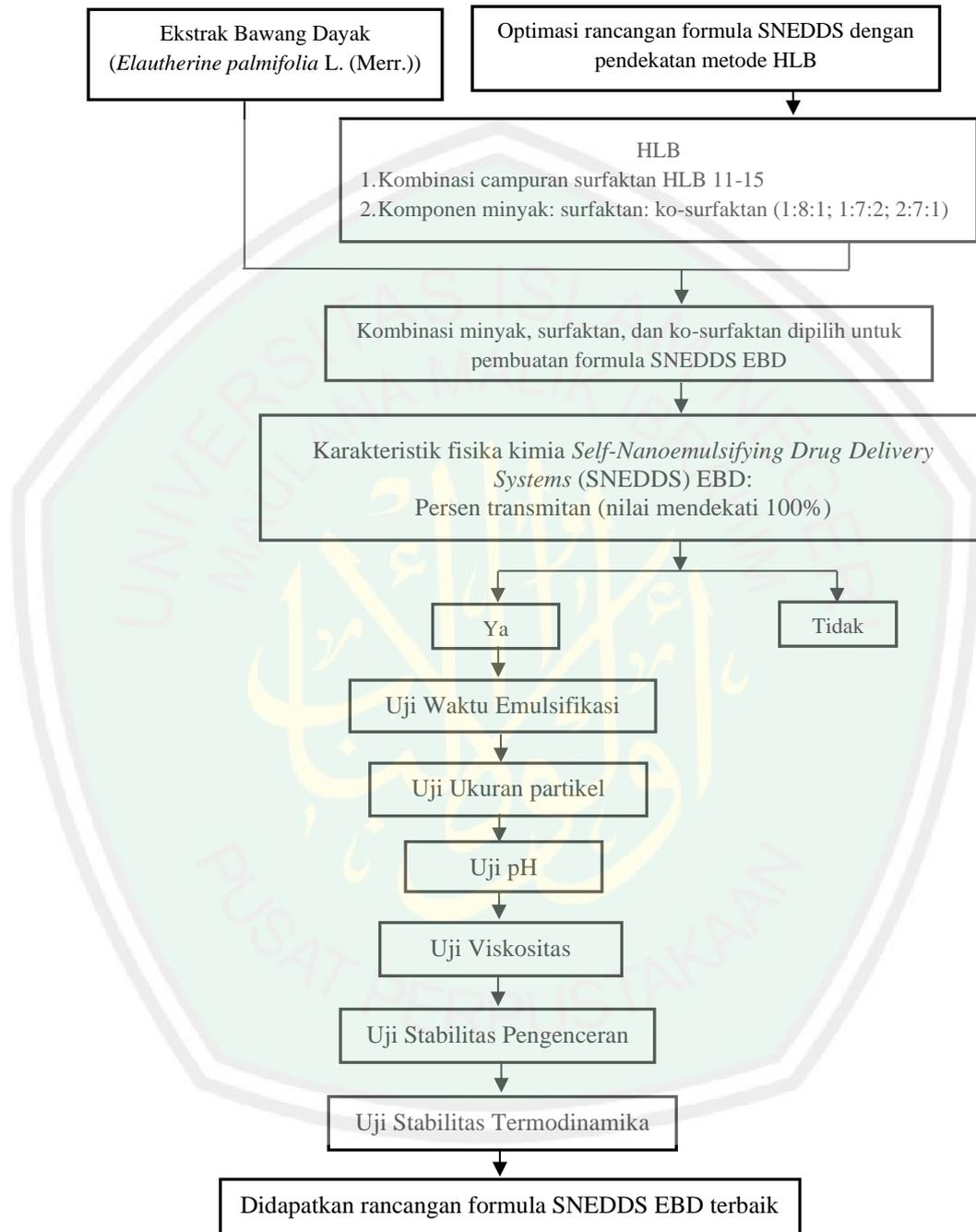
##### 4.4.1 Instrumen

Instrumen yang dipergunakan pada penelitian ini antara lain: Particle Size Analyzer (PSA) Nanowave II (Microtec), pH meter digital (pH-700), Viskosimeter Brookfield (*Cone and Plate*), *Spectrophotometer* UV-Vis (Shimadzu UV-1800), *Hot Plate Stirrer* (Dragon Lab MS-H), *Magnetic Stirrer*, *Ultra Turax* (IKA T-25), Sentrifuse (Hettich Rotofix 32), mikropipet (soccores).

##### 4.4.2 Bahan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak bawang dayak, VCO (Sofia, Indonesia), tween 80 (Merck, Germany), transcitol (Gattefose, France), tween 20, span 20, PEG 400 (Brataco, Indonesia), dan Etanol, HCl, NaOH, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pro analisa (Merck, Germany).

#### 4.5 Skema Kerja Penelitian



## 4.6 Prosedur Penelitian

### 4.6.1 Optimasi Formula SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak

#### 4.6.1.1 Optimasi Rancangan Formula Menggunakan Metode HLB

Campuran surfaktan yang tepat dengan nilai HLB yang lebih rendah dan lebih tinggi dapat menghasilkan nanoemulsi yang stabil bahkan jika diencerkan dengan air. Campuran yang tepat juga dapat menurunkan tegangan antar muka untuk memfasilitasi proses dispersi dengan membentuk film fleksibel yang dapat dengan mudah berubah bentuk di sekitar tetesan (Kommuru *et al.*, 2001). Menurut Winarti, rasio minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang dipilih untuk formula SNEDDS dengan HLB 11-15 adalah 1:8:1; 1:7:2; dan 2:7:1 (Winarti *et al.*, 2016). Kemudian formula paling stabil yang tidak menunjukkan pemisahan fase dipilih untuk menjadi formulasi baku.

HLB<sub>mix</sub> setiap campuran surfaktan dihitung dengan persamaan berikut:

$$HLB_{mix} = f_A HLB_A + f_B HLB_B$$

Keterangan:

HLB<sub>A</sub> dan HLB<sub>B</sub> : nilai surfaktan A dan B  
 f<sub>A</sub> : berat fraksi surfaktan A  
 f<sub>B</sub> : berat fraksi surfaktan B

**Tabel 4.1** Rasio Campuran Surfaktan pada Berbagai Nilai HLB

#### 4.1.1 Perbandingan Minyak : Surfaktan : Ko-surfaktan (1:8:1)

Rasio HLB mix	Tween 20/Transcutol % b/b (g)	Tween 80/Span 20 % b/b (g)	Tween 20/Span 20 % b/b (g)	Tween 80/Transcutol % b/b (g)
11	43,52/36,48	30/50	23,7/56,3	50,37/29,63
12	49,92/30,8	42,5/37,5	33,58/46,42	57,77/22,23
13	56,32/23,68	55/25	43,46/36,54	65,2/14,8
14	62,72/17,8	67,5/12,5	53,3/26,7	72,6/7,1
15	69,12/10,88	80/0	63,21/16,79	80/0

#### 4.1.2 Perbandingan Minyak : Surfaktan : Ko-surfaktan (1:7:2)

Rasio HLB mix	Tween 20/Transcutol % b/b (g)	Tween 80/Span 20 % b/b (g)	Tween 20/Span 20 % b/b (g)	Tween 80/Transcutol % b/b (g)
11	38,08/31,92	26,25/43,75	20,74/49,26	44,07/25,93
12	43,68/26,32	37,2/32,8	29,4/40,6	50,56/19,44
13	49,28/20,72	48,13/21,87	38,02/31,98	57,04/12,96
14	54,88/15,12	59,1/10,9	46,67/23,33	63,52/6,48
15	60,48/9,52	70/0	55,31/14,69	70/0

#### 4.1.3 Perbandingan Minyak : Surfaktan : Ko-surfaktan (2:7:1)

Rasio HLB mix	Tween 20/Transcutol % b/b (g)	Tween 80/Span 20 % b/b (g)	Tween 20/Span 20 % b/b (g)	Tween 80/Transcutol % b/b (g)
11	38,08/31,92	26,25/43,75	20,74/49,26	44,07/25,93
12	43,68/26,32	37,2/32,8	29,4/40,6	50,56/19,44
13	49,28/20,72	48,13/21,87	38,02/31,98	57,04/12,96
14	54,88/15,12	59,1/10,9	46,67/23,33	63,52/6,48
15	60,48/9,52	70/0	55,31/14,69	70/0

### 1. Preparasi SNEDDS

SNEDDS dikonstruksi dari komponen minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan dengan komposisi yang sesuai sehingga terbentuk campuran isotropik yang stabil. Dalam preparasi sediaan SNEDDS, minyak (VCO) surfaktan (tween 20, tween 80, span 20, dan transcutol), serta sebagai ko-surfaktan adalah PEG 400 (Tabel 4.2).

**Tabel 4.2** Karakteristik material penyusun SNEDDS

Komponen	Nama Bahan	HLB
Minyak	VCO	14,50
Surfaktan	Tween 20	16,70
	Tween 80	15,00
	Span 20	8,60
	Transcutol	4,20
Ko-surfaktan	PEG 400	9,7

Prosedur preparasi SNEDDS yaitu surfaktan hidrofilik dan lipofilik distirer 300 rpm 10 menit kemudian ko-surfaktan PEG 400 ditambahkan dan distirer selama 10 menit, terakhir ditambahkan minyak sedikit demi sedikit dan distirer selama 10 menit. Variasi dilakukan terhadap rasio surfaktan dan ko-surfaktan dan minyak yang digunakan untuk memprediksi SNEDDS agar diperoleh sediaan SNEDDS yang paling stabil (Tabel 4.3).

**Tabel 4.3** Rasio komponen SNEDDS

Komponen	Rasio		
	1	2	3
Surfaktan-Ko-surfaktan	8:1	7:2	7:1
Minyak	1	1	2

Metode pendekatan dalam proses pembuatan SNEDDS salah satunya dengan metode HLB (Makadia *et al.*, 2013). Untuk mengoptimasi formula tersebut, dibutuhkan variasi konsentrasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang merupakan besaran konsentrasi formula dalam % (b/b) (Tabel 4.4).

**Tabel 4.4** Keseluruhan Formula SNEDDS

Formula	VCO	Campuran Surfaktan (% b/b)				PEG 400
		Tween 20/Trancutol	Tween 80/Span 20	Tween 20/Span 20	Tween 80/Transcutol	
Fm.1	1	43,52/36,48	-	-	-	1
Fm.2	1	48,2/30,8	-	-	-	1
Fm.3	1	56,32/23,68	-	-	-	1
Fm.4	1	62,72/17,8	-	-	-	1
Fm.5	1	69,19/10,88	-	-	-	1
Fm.6	1	-	30/50	-	-	1
Fm.7	1	-	42,5/37,5	-	-	1
Fm.8	1	-	55/25	-	-	1
Fm.9	1	-	67,5/12,5	-	-	1
Fm.10	1	-	80/0	-	-	1
Fm.11	1	-	-	23,7/53,6	-	1
Fm.12	1	-	-	33,58/46,42	-	1
Fm.13	1	-	-	43,46/36,54	-	1
Fm.14	1	-	-	53,3/26,7	-	1
Fm.15	1	-	-	63,21/16,79	-	1
Fm.16	1	-	-	-	50,37/29,63	1

Fm.17	1	-	-	-	57,77/22,23	1
Fm.18	1	-	-	-	65,2/14,8	1
Fm.19	1	-	-	-	72,6/7,1	1
Fm.20	1	-	-	-	80/0	1
Fm.21	1	38,08/31,92	-	-	-	2
Fm.22	1	43,68/26,32	-	-	-	2
Fm.23	1	49,28/20,27	-	-	-	2
Fm.24	1	54,88/15,12	-	-	-	2
Fm.25	1	60,48/9,52	-	-	-	2
Fm.26	1	-	26,25/54,75	-	-	2
Fm.27	1	-	37,2/32,8	-	-	2
Fm.28	1	-	48,13/21,87	-	-	2
Fm.29	1	-	59,1/10,9	-	-	2
Fm.30	1	-	70/0	-	-	2
Fm.31	1	-	-	20,74/49,26	-	2
Fm.32	1	-	-	29,4/40,6	-	2
Fm.33	1	-	-	38,02/31,98	-	2
Fm.34	1	-	-	46,67/23,33	-	2
Fm.35	1	-	-	55,31/14,69	-	2
Fm.36	1	-	-	-	44,07/25,93	2
Fm.37	1	-	-	-	50,56/19,44	2
Fm.38	1	-	-	-	57,04/12,96	2
Fm.39	1	-	-	-	63,52/6,48	2
Fm.40	1	-	-	-	70/0	2
Fm.41	2	38,08/31,92	-	-	-	1
Fm.42	2	43,68/26,32	-	-	-	1
Fm.43	2	49,28/20,72	-	-	-	1
Fm.44	2	54,88/15,12	-	-	-	1
Fm.45	2	60,48/9,52	-	-	-	1
Fm.46	2	-	26,25/43,75	-	-	1
Fm.47	2	-	37,2/32,8	-	-	1
Fm.48	2	-	48,13/21,87	-	-	1
Fm.49	2	-	59,1/10,9	-	-	1
Fm.50	2	-	70/0	-	-	1
Fm.51	2	-	-	20,74/49,26	-	1
Fm.52	2	-	-	29,4/40,6	-	1
Fm.53	2	-	-	38,02/31,98	-	1
Fm.54	2	-	-	46,67/23,33	-	1
Fm.55	2	-	-	55,31/14,69	-	1
Fm.56	2	-	-	-	44,07/25,93	1
Fm.57	2	-	-	-	50,56/19,44	1
Fm.58	2	-	-	-	57,04/12,96	1
Fm.59	2	-	-	-	63,52/6,48	1
Fm.60	2	-	-	-	70/0	1

Sediaan SNEDDS yang dipreparasi dengan rasio formulasi di atas dengan HLB berkisar 11-15 disimpan selama 24 jam dan diamati adanya pemisahan fase.

Sediaan yang paling stabil dengan komposisi surfaktan paling rendah, komponen minyak paling tinggi dan HLB tertinggi sebagai rancangan formula SNEDDS untuk EBD.

## 2. Preparasi SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak

Rancangan formulasi terbaik dari hasil optimasi SNEDDS yang terdiri atas minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan ditambahkan 50 mg EBD kemudian dicampur hingga homogen dengan *magnetic stirrer* selama 10 menit. Disimpan pada suhu 25°C untuk selanjutnya dilakukan karakterisasi.

### 4.7 Evaluasi Karakteristik Fisika Kimia SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak

#### 4.7.1 Persen Transmittan

Formulasi SNEDDS diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan blanko akuades pada gelombang maksimum 650 nm, panjang gelombang ini digunakan karena diharapkan memiliki serapan maksimal yaitu mendekati 100%. Akuades digunakan sebagai blanko karena tidak memiliki partikel yang menahan transmisi cahaya yang melewatinya tanpa adanya efek penghamburan cahaya (Wahyuningsih dan Widyasari, 2015).

#### 4.7.2 Waktu Emulsifikasi

Formula SNEDDS dievaluasi secara visual untuk menentukan waktu emulsifikasi menggunakan *magnetic stirrer*. Sebanyak 100  $\mu$ L SNEDDS EBD diteteskan ke dalam beaker berisi 100 mL AGF pH 1,2 suhu 37°C dengan pengadukan 200 rpm. Waktu untuk emulsifikasi ditentukan sebagai waktu

SNEDDS untuk membentuk campuran homogen setelah pengadukan (Basalious *et al.*, 2010).

#### 4.7.3 Ukuran Partikel

Pengukuran ukuran partikel rata-rata dan distribusi ukuran partikel SNEDDS EBD dilakukan dengan menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) Nanowave II Microtec. Diambil 100  $\mu$ L SNEDDS EBD yang sudah diencerkan dengan AGF dan AIF, dimasukkan kedalam kuvet. Kuvet yang digunakan harus bersih dari busa dan lemak. Kuvet yang telah diisi sampel dimasukkan ke dalam *sample holder*. Alat dinyalakan dan dipilih menu *particle size*. Alat akan mengukur sampel selama 10 menit. Data yang dihasilkan merupakan ukuran partikel yang dihitung dari fluktuasi rata-rata intensitas hamburan cahaya.

#### 4.7.4 pH

Pengukuran pH masing-masing formula dilakukan dengan menggunakan pH meter. Diambil 10 mL SNEDDS EBD, kemudian elektroda dimasukkan kedalam SNEDDS EBD lalu dicatat angka yang ditunjukkan pH meter (Annisa dkk., 2017).

#### 4.7.5 Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan untuk melihat kekentalan SNEDDS EBD yang dihasilkan karena pengaruh penambahan bahan lain seperti surfaktan serta pengaruh dari teknik pembuatan. Pengukuran viskositas menggunakan viskosimeter *cone and plate*. *Plate stasioner* membentuk bagian bawah cangkir sampel yang dapat dipindahkan, dan diisi dengan 0,5 mL-2,0 mL SNEDDS EBD. Sistem akurat dalam  $\pm 1,0$  % dari jangkauan skala penuh. *Reproducibility*  $\pm 0,2\%$ .

Alat bekerja pada kisaran suhu 0-100°C. Sampel SNEDDS diletakkan pada *sample cup*, sampel dipastikan bebas gelembung dan tersebar merata pada permukaan *cup*. Selanjutnya *sample cup* dipasangkan kembali pada viskometer, viskometer dinyalakan, lalu dibiarkan beberapa saat sampai pembacaan stabil (Annisa dkk., 2017).

#### **4.7.6 Stabilitas Pengenceran**

Formulasi SNEDDS diencerkan 100 kali lipat dengan media air, AGF dan AIF tanpa enzim. Pengenceran diikuti oleh vortex lembut selama 2 menit pada suhu ruangan dan kemudian diinkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C (Ren et al., 2013).

#### **4.7.7 Stabilitas Termodinamika**

Pengujian stabilitas SNEDDS EBD dilakukan setelah penyimpanan pada suhu 24±2°C dan RH 71±2% serta terlindung dari paparan sinar matahari langsung. SNEDDS EBD disimpan pada suhu ruang selama 90 hari. Kemudian diamati jika terjadi perubahan fisik, bau, warna pada sediaan. SNEDDS EBD yang diperoleh dibandingkan dengan hasil formulasi yang bertahan (Beandrade, 2018).

#### **4.8 Teknik Pengumpulan Data**

Untuk mengetahui karakteristik fisika kimia SNEDDS EBD dilakukan analisis. Teknik analisis yang digunakan yaitu analisis deskriptif. Analisis deskriptif merupakan bentuk analisis data penelitian untuk menguji generalisasi hasil penelitian berdasarkan satu sample. Analisa ini dilakukan dengan pengujian hipotesis deskriptif (Hasan, 2004). Analisa deskriptif hanya berhubungan dengan hal menguraikan atau memberikan keterangan mengenai suatu data (Hasan, 2001).

Penarikan kesimpulan pada analisa deskriptif ditujukan pada kumpulan data yang ada. Didasarkan pada ruang lingkup pembahasan statistic mencakup: (Hasan 2001)

1. Distribusi frekuensi beserta bagian-bagiannya, seperti:
  - a. Grafik distribusi (histogram, polygon frekuensi dan ogif)
  - b. Ukuran nilai pusat (rata-rata, median, modus kuartil dan sebagainya)
  - c. Ukuran disperse (jangkauan, simpangan rata-rata, variasi, simpangan baku dan sebagainya)
  - d. Kemencengan dan keruncingan kurva
2. Angka indeks
3. *Time Series*/ deret waktu berkala
4. Korelasi dan regresi sederhana

## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 5.1 Optimasi Rancangan Formula SNEDDS Menggunakan Metode HLB

Optimasi formula SNEDDS memiliki tujuan untuk menentukan komposisi minyak, surfaktan ko-surfaktan yang dapat menghasilkan fase homogen yang ditandai dengan tidak memisahkannya komponen-komponen setelah proses pencampuran (Nazila, 2016). Untuk membuat optimasi formula SNEDDS dibutuhkan usaha dan kerja keras supaya didapatkan formula yang baik dan stabil. Seperti dijelaskan dalam Al-Qur'an surat An-Nahl ayat 11:

يُنْبِثُ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ ۗ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

Artinya: *Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air hujan itu tanam-tanaman; zaitun, korma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkannya.*

Tafsir Muyassar yang dikarang oleh tim Mujamma' Raja Fahd menjelaskan makna dari ayat diatas yaitu Allah telah menciptakan untuk kalian tanah dengan air dan tanaman-tanamannya. Dia juga menciptakan segala macam buah-buahan seperti zaitun, kurma dan anggur. Sesungguhnya dalam penciptaan semua itu benar-benar memberikan tanda kepada kaum-Nya yang mau memperhatikan lalu mengambil pelajaran darinya. Dalam tafsir Ibnu Katsir juga menyebutkan bahwa Allah menumbuhkan semuanya dari bumi dengan air yang sama, tetapi hasilnya berbeda jenis, rasa, warna, bau dan bentuknya. Sesungguhnya pada yang demikian

itu petunjuk dan bukti yang menyatakan bahwa tidak ada Tuhan selain Allah (Ibnu Katsir, 2015). Dalam hal ini kita bisa memikirkan dan mempelajari lebih dalam tentang ilmu-ilmu yang berada dihadapan kita. Seperti menemukan bentuk formula terbaru dari pemanfaatan salah satu tumbuhan yang ada di bumi.

Dari hasil optimasi tersebut diketahui komposisi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang mampu menghasilkan fase homogen yaitu sebanyak 22 formula yang didapat dari perbandingan 1:8:1 dan 1:7:2. Sedangkan untuk perbandingan 2:7:1 mayoritas tidak mampu menghasilkan fase homogen dikarenakan perbandingan ko-surfaktan yang terlalu kecil (Tabel 5.1).

**Tabel 5.1** Optimasi Rancangan Formula SNEDDS Menggunakan Metode HLB

Perbandingan 1:8:1		Perbandingan 1:7:2		Perbandingan 2:7:1	
Fm.1	-	Fm.21	-	Fm.41	-
Fm.2	-	Fm.22	-	Fm.42	-
Fm.3	-	Fm.23	-	Fm.43	-
Fm.4	-	Fm.24	-	Fm.44	-
Fm.5	-	Fm.25	-	Fm.45	-
Fm.6	+	Fm.26	+	Fm.46	-
Fm.7	+	Fm.27	+	Fm.47	-
Fm.8	+	Fm.28	+	Fm.48	-
Fm.9	+	Fm.29	+	Fm.49	-
Fm.10	+	Fm.30	-	Fm.50	-
Fm.11	+	Fm.31	+	Fm.51	-
Fm.12	+	Fm.32	+	Fm.52	-
Fm.13	+	Fm.33	+	Fm.53	-
Fm.14	+	Fm.34	-	Fm.54	-
Fm.15	+	Fm.35	-	Fm.55	-
Fm.16	+	Fm.36	-	Fm.56	-
Fm.17	+	Fm.37	-	Fm.57	-
Fm.18	+	Fm.38	-	Fm.58	-
Fm.19	+	Fm.39	-	Fm.59	-
Fm.20	+	Fm.40	-	Fm.60	-

\*Keterangan: (+) Tidak terdapat pemisahan fase; (-) Terdapat pemisahan fase



Gambar 5.1 Bentuk Pemisahan Fase Formula SNEDDS

Berdasarkan hasil eliminasi, 22 formula terpilih tersebut dilanjutkan dengan uji karakteristik berupa uji persen transmitan, uji waktu emulsifikasi dan uji ukuran partikel agar didapatkan formula lebih baik. Hasil dari uji tersebut disesuaikan berdasarkan parameter yang sudah tertera. Pada uji persen transmittan didapatkan hasil formula yang lolos sebanyak 13 formula dengan nilai sesuai dengan parameter yaitu mendekati 100% (Wahyuningsih dan Widyasari, 2015). Kemudian uji waktu emulsifikasi, didapatkan hasil 10 formula terpilih sesuai dengan parameter yaitu kurang dari 2 menit (Kaur *et al.*, 2013). Selanjutnya yaitu uji ukuran partikel yang mana didapatkan hasil akhir 5 formula terbaik dengan ukuran partikel sesuai dengan penelitian sebelumnya sebesar 10-200 nm (Syukri *et al.*, 2016). Dari 22 formula stabil, lima formula dipilih karena memiliki karakteristik yang sesuai dengan hasil ujinya (tabel 5.2).

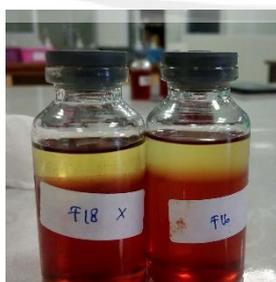
**Tabel 5.2** Formula Terpilih

HLB	Formula
11	16
12	7
13	33
14	14 dan 29

## 5.2 Preparasi SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak

Nilai HLB yang lebih tinggi menunjukkan tingkat hidrofilitas lebih tinggi yang mempengaruhi tegangan antarmuka dari sediaan tersebut, sehingga meningkatkan kelarutan dan membuat tetesan lebih kecil. Pada penelitian ini dipilih formula SNEDDS stabil dengan nilai HLB tertinggi (Patel *et al.*, 2011). Selain itu, pemilihan surfaktan dengan konsentrasi rendah dapat mengurangi resiko toksisitas dan iritasi (Hauss, 2007). Rancangan formula terbaik dari hasil optimasi SNEDDS yang terdiri dari minyak, surfaktan dan ko-surfaktan ditambahkan 50 mg EBD kemudian dicampur hingga homogen dengan *magnetic stirrer*. Disimpan formula pada suhu ruang (25 °C) kemudian dilihat hasil organoleptisnya.

Hasil organoleptis dari ke-lima formula yang disimpan yaitu pada pada 3 formula F14, F16, dan F33 dengan HLB berturut-turut 14, 11 dan 13 mengalami pemisahan fase yang signifikan sehingga tidak memenuhi syarat. Untuk F7 dan F29 dengan HLB berturut-turut 12 dan 14 tidak mengalami pemisahan fase. Hal ini disebabkan kedua formula tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Winarti, yakni memiliki HLB tinggi yang dapat memudahkan proses emulsifikasi dan konsentrasi surfaktan rendah (Winarti, 2016). Analisis lebih lanjut dilakukan untuk kedua formula.



(a)



(b)

Gambar 5.2 Formula SNEDDS EBD (a) Pemisahan fase, (b) Tidak terdapat pemisahan fase.

### 5.3 Evaluasi Karakteristik SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak

#### 5.3.1 Uji Persen Transmittan

Nilai persen transmittan diperoleh melalui pengamatan secara turbidimetri (kekeruhan) menggunakan spektrofotometri Uv-Vis. Evaluasi ini dilakukan pada formula SNEDDS EBD yang terpilih yaitu formula F7 dan F29. 100  $\mu$ l sediaan diambil dilarutkan dalam 100 ml larutan AIF. Hasil pengamatan persen transmittan pada panjang gelombang 650 nm menunjukkan bahwa formula dengan transmittansi tertinggi yaitu F29 yang mencapai nilai rata-rata dari 3 kali pengujian transmittansi sebesar 89,37% (Tabel 5.3). Berdasarkan nilai transmittansi tersebut, emulsi yang semakin jernih dan memiliki nilai transmittansi yang semakin tinggi (mendekati 100%) menandakan tetesan yang terbentuk semakin kecil (Saleem, *et al.* 2018).

Pada formula F7 lebih keruh dengan nilai 56,95% karena konsentrasi span 20 yang lebih tinggi dari F29 sehingga memiliki sifat lipofilik (Winarti, 2016). Seperti dalam penelitian sebelumnya, formula dengan nilai transmittansi yang lebih rendah menunjukkan ukuran tetesan yang lebih besar dan menghasilkan nanoemulsi yang keruh (Syukri *et al.*, 2018). Kemudian dari hasil uji persen transmittan tersebut dilanjutkan untuk uji waktu emulsifikasi.

**Tabel 5.3** Hasil Persen Transmittan

Formula	% Transmittan			Rerata (%) $\pm$ SD
	R1	R2	R3	
F7	56,924	57,006	56,914	56,95 $\pm$ 50,48
F29	89,142	89,337	89,626	89,37 $\pm$ 243,52

### 5.3.2 Uji Stabilitas Termodinamika

Stabilitas termodinamika masuk kedalam stabilitas fisik dimana stabilitas ini merupakan parameter penting yang harus dipenuhi formula optimum SNEDDS karena menggambarkan ketahanan suatu produk sesuai dengan batas-batas tertentu selama penyimpanan dan penggunaannya atau masa waktu penyimpanan suatu produk yang masih mempunyai sifat dan karakteristik yang sama seperti pada waktu pembuatan (Pratiwi dkk., 2018). Untuk melihat hasil kestabilan suatu produk dari sediaan nanoemulsi, formula SNEDDS EBD dievaluasi menggunakan *heating-cooling cycle test*, uji beku cair atau biasa disebut *freeze-thaw cycle test* dan uji sentrifugasi (Winarti *et al.*, 2016).

*Heating-cooling cycle test* atau biasa disebut siklus pemanasan-pendinginan dilakukan tiga kali pada suhu 4°C dan 45°C masing-masing disimpan selama 48 jam. *Freeze-thaw cycle test* atau biasa disebut siklus beku-cair dilakukan tiga kali siklus dengan kisaran suhu -20°C dan 25°C masing-masing disimpan selama 48 jam. Kemudian dari dua siklus tersebut diamati kestabilannya dengan tidak adanya pemisahan fase, creaming, retak, koalesensi atau inversi fasa (Syukri *et al.*, 2018).

Nanoemulsi merupakan sistem yang stabil secara termodinamik dan terbuat dari minyak, surfaktan dan ko-surfaktan tanpa terjadi pemisahan fase, pengerasan ataupun perengkahan. Hal ini membedakan antara nanoemulsi dan makroemulsi secara kinetik tidak stabil dan dapat terbentuk pemisahan fase (Mc Clements, 2012).

**Tabel 5.12** Karakteristik Terbaik Formula SNEDDS EBD (F29)

No.	Evaluasi	Hasil
1.	% Transmittan	89,37 %
2.	Waktu Emulsifikasi	AGF: 0,44 menit
		AIF: 0,49 menit
3.	Ukuran Partikel	AGF: 1,19 nm; PDI: 0,162
		AIF: 1,56 nm; PDI: 0,250
4.	pH	8,4
5.	Viskositas	29,91
6.	Stabilitas Pengenceran	AGF: 1,0
		AIF: 7,37
		Aquadest: 8,1
7.	Stabilitas Termodinamika	Suhu: Jernih tidak ada pemisahan fase
		Sentrifugasi: tidak ada pemisahan fase dan endapan

## BAB VI

### PENUTUP

#### 6.1 Kesimpulan

1. Formula sediaan SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) Ekstrak Bawang Dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) terbaik adalah F29 dengan perbandingan komposisi minyak VCO (1), variasi surfaktan Tween 80 (5,91) dan Span 20 (1,09), dan ko-surfaktan PEG 400 (2).
2. Formula F29 SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) Ekstrak Bawang Dayak (*Elautherine palmifolia* (L.) Merr) memenuhi syarat system penghantaran yang baik ditinjau dari persen transmitan mendekati 100%, waktu emulsifikasi kurang dari 2 menit, pH pada rentang 7.0-9.0, viskositas para rentang 1.5- 31.6 poise, sabilitas pengenceran pada AGF pH 1.0-3.0 dan AIF pH 7.0-9.0, dan stabilitas secara termodinamika tidak didapatkannya retak, creaming maupun pemisahan fase.

#### 6.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji ukuran partikel kembali dengan media AGF dan AIF untuk menentukan hasil yang optimal dalam formula sediaan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Bawang Dayak dengan menggunakan perbandingan variasi surfaktan, ko-surfaktan, dan minyak VCO (*Virgin Coconut Oil*).

## DAFTAR PUSTAKA

- Adi, Annis Catur, Nelly Setiawaty, Atsarina Larasati Anindya, dan Heni Rachmawati. 2019. Formulasi Dan Karakterisasi Sediaan Nanoemulsi Vitamin A. *Media Gizi Indonesia*. Vol 14, No 1.
- Ahmad, Islamudin dan Adhe Septa RA. 2013. Uji Stabilitas Formula Krim Tabir Surya Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine americana* L. Merr.). *J. Trop. Pharm. Chem.* 2013. Vol 2, No 3.
- Alves, Tania Maria Almeida, Helmut Kloos, Carlos Leomar Zani. 2003 Elautherinone, a Novel Fungitoxic Naphthoquinone from *Eleutherine bulbosa* (Iridaceae). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. Vol 98, No 5.
- Al-Maragi, Ahmad Mustafa. 1993. *Tafsir al-Maraghi*, terj. Bahrnun Abu Bakar dkk, Terjemah Tafsir Al-Maragi, Semarang: PT. Karya Toha Putra
- Amic D, Davidovic-Amic D, Beslo D, Trinajstic N. 2003. Structure Radical Scavenging Activity Relationships of Flavonoids. *Croat Chem Acta*. Vol 76: 55-61.
- Anindhita Metha A dan Nila Oktaviani. 2016. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Minyak Pembawa. *JURNAL PENA MEDIKA*. Vol 6, No 2: 103-111.
- Annisa, Rahmi., Esti Hendradi., dan Dewi Melani. 2016. Pengembangan Sistem *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) Meloxicam Dengan Lipid Monostearin Dan Miglyol 808 Menggunakan Metode Emulsifikasi. *J. Trop. Pharm. Chem.* Vol 3, No 3.
- Ansel, H., Allen, L., Popovich, N. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th Edition*, pp 398, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
- Armanda, Ferdio., M. Yanuar Ichrom N., dan Lia Yulia Budiarty. 2017. Efektivitas Daya Hambat Bakteri Ekstrak Bawang Dayak Terstandarisasi Flavonoid Terhadap *Enterococcus faecalis* (*In vitro*). *Jurnal Kedokteran Gigi*. Vol II, No 2.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F.J., Iqbal, Z., Khar, R.K., Aqil, M., Talegaonkar, S., 2009, Nanoemulsion Components Screening and Selection: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*. Vol 10, No 1: 69-76.
- Bandivadekar, M., Madgulkar, A., Shid, T dan Rao, S. 2015. Sugars as Solid Dispersion Carrier to Improve Solubility and Dissolution of The BCS Class

II Drug: Clotrimazole. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol 1, No 11.

- Basalious, Emad B., Nevine Shawky., dan Shaimaa M. Badr-Eldin. 2010. SNEDDS Containing Bioenhancers for Improvement of Dissolution and Oral Absorption of Lacidipine. I: Development and Optimization. *International Journal of Pharmaceutics*. No 391: 203-2011.
- Beandrade, Maya Uzia. 2018. Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS Ekstrak Jinten Hitam (*Nigella sativa*) dengan Fase Minyak Ikan Hiu Cucut Botol (*Centrophorus sp*) serta Uji AKtivitas Immunostimulan. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. Vol 01: 50-61.
- Benen, Thomas Dr. 2015. *Presentation Microtrac Total Solutions in Particle Characterization*. Krefeld-Germany. Microtrac GmbH.
- Bouchemal, K., Briancon, S., Perrier, E., & Fessi, H. 2004. Nano-emulsion Formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimization. *Int. J. Pharm.* No 280: 241-251.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P., dan Robbie, K. 2007. Nanomaterial and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases*. Vol 2: MR170– MR172.
- Charles, W. 1984. *Kimia Dasar keenam jilid 1*. Jakarta: Erlangga
- Chintalapudi, R., Murthy, T. E. G., Lakshmi, R. K & Manohar, G. G. (2015). Formulation, Optimization, and Evaluation of Self- Emulsifying Drug Delivery System of Nevirapine. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. Vol 5, No 4: 205-213.
- Costa, J.A., Lucas, E.F., Queiros, Y.G.C., dan Mansur, C.R.E. 2012. Evaluation of nanoemulsions in the cleaning of polymeric resins. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* 415, 112-118. Doi: 10.1016.j.colsurfa. Vol 10, No 0011.
- Date, A.A. and Nagarsenker, M.S. 2007. Design and evaluation of self-nano-emulsifying drug systems (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil. *International Journal of Pharmaceutics*. No 392:166-172.
- Date, A.A., Desai, N., Dixit, R., dan Nagarsenker, M. 2010. Self-nano-emulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine*. Vol 5: 1595–1616.
- Day, R.A dan Underwood. 2002. *Analitik Kimia Kuantitatif*. Jakarta: Erlangga.
- Debnath, S., Satayanarayana, and Kumar, G.V. 2011. Nanoemulsion-A Method to Improve The Solubility of Lipophilic Drugs, *Int. J. Adv. Pharm. Sci.* Vol 2: 72–83.

- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia, Edisi IV*. 112. Jakarta: Departemen Kesehatan. Republik Indonesia.
- Depkes RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Cetakan Pertama*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Elnaggar. Y.S.R., M.A. El-Massik, O.Y. Abdallah. 2009. Self-nanoemulsifying drug delivery systems of tamoxifen citrate: design and optimization. *Int. J. Pharm.* 380 (1–2) 133–141.
- Enig, G.M. 2004. *Health and Nutritional Benefits from Coconut Oil and Its Advantages Over Competing Oils*. Enig Associates Inc. Maryland USA.
- Etzler, Frank., Diane. J Burgess., Eric Duffy and Anthony J. Hickey. 2004. Particle Size Analysis: AAPS Workshop Report, Cosponsored by the Food and Drug Administration and the United States Pharmacopeia. *The AAPS Journal*: 6 (3) Articles 20.
- Fatimah F., Gugule S., Sangi M., 2008. Peningkatan Kapasitas IPTEK Sistem Produksi: Pemanfaatan VCO Sebagai Bahan Dasar Produk Berbasis Emulsi, Laporan Penelitian Program Intensif RISTEK. Universitas Sam Ratulangi, Manado.
- Fajar, Rian M. 2013. *Laporan Praktikum Satuan Operasi Industri Viskositas*. FTIP UNPAD. Jatinangor.
- Firdaus, Tazkiyatul. 2014. Efektivitas Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) Dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* [Skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran UIN Syarif Hidayatullah.
- Fitrianingrum, Kharisma Gustinoor. 2017. Formulasi Dan Karakterisasi Sneddeds (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) Meloksikam Menggunakan Variasi Kosurfaktan (Peg 400 Dan Propilen Glikol) [Skripsi]. Surakarta: Universitas Setiabudi Surakarta
- Fudholi, A. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat In-vitro*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar, p.115.
- Galingging RY. 2009. Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia*) Sebagai Tanaman Obat Multifungsi. *Warta Penelitian dan Pengembangan*. Vol 15, No 3: 2-4.
- Gao, L., Zhang, D., Chen, M. 2008. Drug Nanocrystals for Formulation of Poorly Soluble Drugs and Its Application as Potential Drug Delivery System. *J. Nanopart. Res.* Vol: 10. No: 5 845-862
- Gayatri, Paramita Ratna, Sri Agus Sudjarwo, dan Reny I'tishom. 2017. Potensi Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr.) sebagai Protektor Diameter Tubulus Seminiferus Mencit (*Mus musculus*) Balb/C

- yang di Induksi Timbal Asetat. *Jurnal Biosains Pascasarjana*. Vol 19, No 3.
- Gershanik, T. and Benita, S. 2000. Self-dispersing Lipid Formulations for Improving Oral Absorption of Lipophilic Drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol 50, No 1: 179-188.
- Gunawan. 2012. *Farmakologi dan Terapi Edisi V*. Bagian Farmakologi dan Terapi Kedokteran: Jakarta.
- Gupta, P. 2010. Callusing in Stevia rebaudiana (Natural Sweetener) for Steviol Glycoside Production. *International Journal of Agricultural and Biological Sciences*. Vol 1, No 1.
- Gursoy, R.N. and Benita, S. 2004, Self-emulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed. Pharmacother*. Vol 58, No 3:173–182.
- Hasan, Iqbal. 2001. *Pokok-Pokok Materi Statistik I (Statistik Deskriptif)*. Jakarta: PT Bumi Aksara
- Hasan, Iqbal. 2004. *Analisa Data Penelitian dengan Statistik*. Jakarta: PT Bumi Aksara
- Hauss DH., 2007. Oral lipid-based Formulations. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 59(7):667-76
- Huda, Nurul dan Iis Wahyu Ningsih. 2016. Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol 3, No 2.
- Tafsir Ibnu Katsir. (2015, 27 Oktober). Tafsir Surat Al-Insyiqaq Ayat 1-15. Diakses 8 Juni 2020, dari <http://www.ibnukatsironline.com/2015/10/tafsir-surat-al-insyiqaq-ayat-1-15.html>
- Indrawati, Teti. 2011. Sistem Penghantaran Obat Baru Peroral Dengan Pelepasan Terkontrol. *SAINSTECH FARMA*. Vol 2, No 1.
- James P. M. Syvitski. 1991. *Principles, Methods, and Application of Particle Size Analysis*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Jannah, Nurul., Yustina., dan Sri Wulandari. 2018. Pengaruh Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine Americana* Merr.) Terhadap Penurunan Trigliserida Darah Tikus Jantan Wistar Dan Potensinya Sebagai Rancangan Modul Biologi Kelas Xi Sma. *JOM FKIP*. Vol 5, Edisi 2.
- K. Balakumar, C. Vijaya Raghavan, N. Tamil Selvan, S.M. Habibur Rahman. 2013. Self-Emulsifying Drug Delivery System: Optimization and Its Prototype for

- Various Compositions of Oils, Surfactants and Co-Surfactants. *J. Pharm. Res.* Vol: 6. No:5. 510–514.
- Kaur, G., Pankaj, C., and Halikumar, S.L. 2013. Formulation Development of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Celecoxib for Improvement of Oral Bioavailability. *Pharmacophore*. Vol:4. No:4.
- Kayser, O., Lemke, A., Trejo, N., H. 2005. The Impact of Nanobiotechnology on The Delivery of New Drug Delivery System. *Current Pharmaceutical Biotechnology*.
- Komaiko, J., dan McClements, D.J. 2015. Food-grade nanoemulsion filled hydrogels formed by spontaneous emulsification and gelation: optical properties, rheology, and stability. *Food Hydrocolloid*. Vol 46: 67–75.
- Kommuru TR., Gurley B., Khan MA., Reddy IK. 2001. Self-emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) of coenzym Q10: Formulation development and Bioavailability Asessment. *Int.J.Pharm.* No 212: 233-246.
- Kuntorini, E. M. dan Astuti, M. D. 2010. *Penentuan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Bulbus Bawang Dayak (Eleutherine americana Merr.)*. Sains dan Terapan Kimia. Vol: 4. No:1. 15-22.
- Kuntorini, Evi Mintowati. 2013. Kemampuan Antioksidan Bulbus Bawang Dayak (*Eleutherine americana Merr*) Pada Umur Berbeda. Prosiding Semirata FMIPA Universitas Lampung.
- Kusnanto, Mukti. 2013. Seminar Proposal “Desain Kaca TZBN untuk Fiberoptik ber- Numerical Aperture (NA) rendah” Surakarta: UNS.
- Kyatanwar A.U., Jadhav., and Kadam. 2010. Self-Micro Emulsifying Drug Delivery System (SMEDDS). *Review J. Pharm. Res* 3: 75-83.
- Laguette, M., Bayrasy, C., Panya, A., Weiss, J., McClements, D.J., Lecomte, J., Decker, E.A., Villeneuve, P. 2015. What Makes Good Antioxidants in Lipid-Based Systems? The Next Theories Beyond the Polar Paradox. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* No 55: 183–201.
- Layanan Informasi Desa. (2018, 3 Agustus). Mengenal Bawang Dayak dan Khasiatnya. Diakses 18 November 2019, dari <https://8villages.com/full/petani/article/id/5b643fdabd1943b34dd44fed>
- Leuner, C. and Dressman, J. 2000. Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions: Review Article. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* Vol 50, No 1: 47-60.
- Lusi. 2011. Cara Mengetahui Ukuran Suatu Partikel, [http://nanotech.co.id/index.php?option=com\\_content&view=article&id=120&catid=46&Itemid=67&lang=in](http://nanotech.co.id/index.php?option=com_content&view=article&id=120&catid=46&Itemid=67&lang=in) (diakses 14 April 2020, 19:11).

- Lyly M., Ohis N., Lahteenmaki L., Salmenkallio M., Liukkonen KH., Kaarhunen K., Poutanen K. 2010. The Effect of Fibre Amount, Energy Level and Viscosity of Beverages Containing Oat Fibre Supplement on Perceived Satiety. *Food Nutr Res.* 54: 1654-6628.
- Majewska, Michal, Malgortza and Hanna. 2011. Evaluation of Antioxidant Potential of Flavonoids: an in Vitro Study. *Acta poloniae Pharaceutica Drug Research.* Vol 68, No 4: p. 611-615.
- Makadia, H. A., Bhatt, A.Y., Parmar, R. B., Paun, J. S., and Tank, H.M. 2013. Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspect. *Asian Journal of Pharmaceutical Research.* Vol 3. No 1: 21-27.
- Mansor, T.S. T., Che Man, Y. B., Shuhaimi, M., Abdul Afiq, M. J., dan Ku Nurul, F. K. M. 2012. Physicochemical Properties of Virgin Coconut Oil Extracted from Different Processing Methods. *International Food Research Journal.* Vol 19, No 3: 837-745.
- Martien, Ronny., Adhyatmika Adhyatmika; Iramie D. K. Irianto; Verda Farida., dan Dian Purwita Sari. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmaseutik.* Vol 8. No 1.
- McClements, D.J., 2012. Nanoemulsions versus Microemulsions: Terminology, Differences, and Similarities. *Soft Matter.* Vol 8: 1719-1729.
- Meitary, N. 2017. Analisis Total Fenol, Flavonoid, Dan Tanin Serta Aktivitas Antioksidan Empat Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia*) [Skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Mohd, A. B., Sanka, K., Bandi, S., Diwan, P. V. And Shastri, N., 2015. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) for oral delivery of glimepiride: development and antidiabetic activity in albino rabbits. *Drug delivery,* 22(4), 499-508.
- Nawawi A, Winasih R, dan Anggi A. 2007. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Kuinon dari Simplisia Umbi Bawang Sabrang (*Eleutherine palmifolia* merr). Bandung : Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.
- Nazaria-Vanani, R. *et al.* 2018. Development of self-nanoemulsifying drug delivery systems for oil extracts of *Citrus aurantium* L. blossoms and Rose damascena and evaluation of anticancer properties. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* Vol 47: 330-336.
- Nazila, Syahnidar Zuhra. 2016. Optimasi Formula Sediaan Snedds (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) Dari Ekstrak Kloroform Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) Dengan Virgin Coconut Oil Sebagai Minyak Pembawa [Tugas Akhir] yang dipublikasikan Universitas Sebelas Maret Surakarta: Surakarta.

- Noviyanto, Fajrin., Tjiptasurasa., Pri Iswati Utami. 2014. Ketoprofen, Penetapan Kadarnya Dalam Sediaan Gel Dengan Metode Spektrofotometri Ultraviolet-Visibel. *PHARMACY*. Vol 11, No 01.
- Nugroho, Bambang Hernawan dan Nilam Permata Sari. 2018. Fomulasi Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk). *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Vol 14, No 1.
- Pakki E., Sumarheni., Aisyah F., Ismail., dan Syarfina S. 2016. Formulasi Nanopartikel Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine americana* (Aubl) Merr) Dengan Variasi Konsentrasi Kitosan-Tripolifosfat (TPP). *J. Trop. Pharm. Chem*. Vol 3, No 4.
- Patel, J., Kadam, C., Vishwajith, V. and Gopal, V. 2011. Formulation, Design, and Evaluation of Orally Disintegrating Tablets of Loratadine Using Direct Compression Process, *Int. J. Pharm. Biol. Sci*. Vol 2, No 2: 389-400.
- Patel, M. J., Patel, N. M., Patel, R. B., dan Patel, R. P. 2010. Formulation and Evaluation of Self-Microemulsifying Drug Delivery System of Lovastatin, *Asian. J. Pharm. Sci*. Vol 5: 266-267.
- Pouton, C.W. and Porter, C.J.H. 2008. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60: 625–637.
- Pouton, C.W., 2000. Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and self-microemulsifying drug delivery systems. *Eur. J. Pharm. Sci*. Vol 11: 93–98.
- Prajapati BG and Patel MM. 2007. Conventional and alternative pharmaceutical methods to improve oral bioavailability of lipophilic drugs. *Asian journal of pharmaceutics*. Vol 1, No 1: 1-8.
- Pratiwi, D., dan Wahdaningsih, S. 2013. Uji aktivitas antioksidan bawang mekah (*Eleutherine americana* Merr) dengan metode DPPH. *Trad. Med. Journal*. Vol 18, No 1: 9-16.
- Pratiwi, Liza., Achmad Fudholi., dan Ronny Martien<sup>2</sup>, Suwidjiyo Pramono. 2018. Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan SNEDDS (*Self-nanoemulsifying Drug Delivery System*) dan Nanoemulsi Fraksi Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Traditional Medicine Journal*. Vol 23, No 2.
- Pratiwi, Liza., Achmad Fudholi., Ronny Martien., dan Suwidjiyo Pramono. 2017. *Self-nanoemulsifying* Drug Delivery System (Snedds) for Topical Delivery of *Mangosteen Peels* (*Garcinia Mangostana* l.): Formulation Design and *In vitro* Studies. *Journal Young Pharm*. Vol 9, No 3: 341-346.

- Prayitno, Budi., Bayu Hari Mukti., dan Lagiono. 2018. Optimasi Potensi Bawang Dayak (*Eleutherine Sp.*) Sebagai Bahan Obat Alternatif. *Jurnal Pendidikan Hayati*. Vol 4, No 3: 149 – 158.
- Ren, Fuzheng, Qiufang Jing, Jingbin Cui, Jianming Chen and Yongjia Shen. 2013. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Anethole Trithione by Combined Use of Surfactants. *Journal of Dispersion Science and Technology*. Vol 30, No5: 664-670
- Rohmah, Miftahur., Sri Raharjo., Chusnul Hidayat., dan Ronny Martien. 2019. Formulasi dan Stabilitas *Nanostructured Lipid Carrier* dari Campuran Fraksi Stearin dan Olein Minyak Kelapa Sawit. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*. Vol 8, No 1.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quinn, M.E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition*. Pharmaceutical Press: London, UK.
- Rusli, P. R. 2011. *Pembuatan dan Karakterisasi Nanopartikel Titanium Dioksida Fasa Anatase dengan Metode Sol Gel* (Skripsi). Universitas Negeri Medan. Medan.
- Saberi, M., Akhoondinasab MR., Akhoondinasab M. 2013. Comparison of Healing Effect of *Aloe Vera* Extract and Silver Sulfadiazine in Burn Injuries in Experimental Rat Model. *Original Article*. Vol 3, No 1: 29-34.
- Sadurní, N., Solans, C., Azemar, N., and García-Celma, M.J. 2005. Studies on the Formation of O/W Nano-Emulsions, by Low-Energy Emulsification Methods, Suitable for Pharmaceutical Applications, *Eur. J. Pharm. Sci.* Vol 26: 438-445.
- Sajidah, Viqi., Amilia Yuni Damayanti., Nurul Azizah Choiriyah., dan Mira Dian Naufalina. 2018. Pengaruh Penambahan Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr.) Pada Aktivitas Antioksidan Nugget Tempe. *Darussalam Nutrition Journal*. Vol 2. No 2.
- Salem, Heba F., Rasha M Kharsoum., Ossama M Sayed., and Leeka F Abdel Hakim. 2018. Formulation Development of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Celecoxib for the Management of Oral Cavity Inflammation. *Journal of Liposome Research*. 10.1080/08982104.2018.1524484
- 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*. Vol 2: 313–332.
- Shafiq-un-Nabi, S., Shakeel, F., Talegaonkar, S., Ali, J., Baboota, S., Ahuja, A. 2007. Formulation development and optimization using nanoemulsion technique: a technical note. *AAPS pharmscitech*. Vol 8: E12–E17.

- Shakeel, F., Baboota, S., Ahuja, A., Ali, J., Faisal, M.S., dan Shafiq-un-Nabi, S. 2008. Stability Evaluation of Celecoxib Nanoemulsion Containing Tween 80. *Thai Journal Pharm. Sci.* Vol 32, No 4'9.
- Sharma, Vijay., Pratiush Saxena., Lalit Singh dan Pooja Singh. 2012. Self-Emulsifying Drug Delivery System; A Novel Approach. *Journal of Pharmacy Research.* Vol 5, No 1.
- Singh, B., Bandopadhyay S., Kapil R., Singh R. & Katare O. P. 2009. *Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): Formulation Deveploment, Characterization, and Applications. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems.* Vol 26, No 5: 427-521.
- Singh, KK and Shah, HC. 2009. Xanthan Gum In: Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Weller P.J. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6 th Edition.* Minneapolis: Pharmaceutical Press.
- Sitorus, M. 2009. *Spektroskopi Elusidasi Struktur Molekul Organik Edisi Pertama.* Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Layanan Informasi Desa. (2016, 2 Desember). Spektrometri dan Elektrometri. Diakses 15 April 2020, dari <http://arjunawahyus.blogspot.com/2016/12/spektroskopi-uv-vis.html>
- Suaniti, Ni M., Manuntun Manurung., dan Nadya Hartasisi. 2014. Uji Sifat Virgin Coconut Oil (Vco) Hasil Ekstraksi Enzimatis Terhadap Berbagai Produk Minyak Kelapa Hasil Publikasi. *Jurnal Kimia.* Vol: 8. No:2.
- Syukri Y., Agung E.N., Ronny M., dan Endang L. 2015. Validasi Penetapan Kadar Isolat Andrografolid dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Menggunakan HPLC. *J. Sains Farmasi dan Klinis.* Vol 2, No 4: 8-14.
- Syukri Y., Ronny Martien., Endang Lukitaningsih., and Agung Endro Nugroho. 2018. Novel Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of andrographolide isolated from *Andrographis paniculata* Nees: Characterization, in-vitro and in-vivo assessment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* (47).
- Thakur R., M, N. Kumar., Puttachari, S., S, U. Shankar M., dan S, Shudeer, P. 2012. Approaches to Development of Solid-Self Micron Emulsifying Drug Delivery System: Formulation Techniques and Dosage Forms-A Review. *Asian. J. Pharm. Life. Sci.* Vol 2, No 2: 214-218.
- Tiyaboonchai W. 2003. Chitosan anoparticles: A promising system for drug delivery. *Naresuan Univ. J.* Vol 11, No 3: 51-66.
- Vergote GJ, Vervaet C, Van DI, Hoste S, Smedt DS, Demesteer J, Jain RA, Ruddy S, Remon JP. 2001. An oral controlled release matrix pellet formulation containing nanocrystalline ketoprofen. *Int J Phar.* Vol 291, No 1: 81-87.

- Wahbah, az-Zuhaili. 2013. Tafsir al-Munir, terj. At-Tafsiirul Munira: Fil'aqidah asy-Syarii'ah al Manhaj, Abdul Hayyie al-Kattani dkk. Jakarta: Gema Insani. Hal: 545.
- Wahyuningsih, Iis dan Widyasari Putranti. 2015. Optimasi Perbandingan Tween 80 Dan Polietilenglikol 400 Pada Formula *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam. *PHARMACY*. Vol 12, No 02.
- Winarti, Lina. 2013. Sistem Penghantaran Obat Tertarget, Macam, Jenis-Jenis Sistem Penghantaran, Dan Aplikasinya. *Stomatognatic (J. K. G Unej)*. Vol 10, No 2.
- Winarti, L., Martien R., Suwaldi., and Hakim L. 2016. An Experimental Design of SNEDDS Template Loaded with Bovine Serum Albumin and Optimization Using D-Optimal. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Vol: 8. No: 5.
- Winarti, Lina., Suwaldi, Ronny Martien, dan Lukman Hakim. 2016. Formulation Of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Of Bovine Serum Albumin Using Hlb (Hydrophilic-Lypophilic Balance) Approach. *Indonesian J. Pharm.* Vol 27, No 3: 117 – 127.
- Yuda Aulia P. 2017. Pembuatan Mikropartikel Poli Asam Laktat (Pal) Sebagai Sistem Penghantar Obat (*Drug Delivery*) [Skripsi]. Bandar Lampung: Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
- Yuliani, Sri Hartati., Medaliana Hartini., Syephanie., Bety Pudyastuti dan Enade Perdana Istyastono. 2016. Perbandingan Stabilitas Fisis Sediaan Nanoemulsi Minyak Biji Delima dengan Fase Minyak *Long-Chain Triglyceride* dan *Medium-Chain Triglyceride*. *Traditional Medicine Journal*. Vol 21, No 2.
- Zhao, Tianjing. 2015. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for the oral delivery of lipophilic drugs [thesis]. Italy: Doctoral School in Materials Science and Engineering University of Trento Ital.

## LAMPIRAN

## PERHITUNGAN HLB SURFAKTAN CAMPURAN

## Nilai HLB Surfaktan

Tween 20 : 16,70

Tween 80 : 15,00

Span 20 : 8,60

Transcutol : 4,20

Nilai HLB butuh (x) : 11-15

$$A \% b = \frac{(x - HLB_b)}{HLB_a - HLB_b} \times 100 \%$$

$$B \% a = (100\% - A\%)$$

Keterangan :

x = Harga HLB yang diminta (HLB Butuh)

A = Harga HLB tinggi

B = Harga HLB rendah

A. Perbandingan 1 : 8 : 1 → surfaktan 80 %

1. HLB mix 11 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\text{Tween 20} = \frac{11 - 4,20}{16,70 - 4,20} \times 80\% = 43,52\%$$

$$\text{Transcutol} = 80\% - 43,52 = 36,48\%$$

Tween 80 / Span 20 :

$$\text{Tween 80} = \frac{11 - 8,60}{15,00 - 8,60} \times 80\% = 30\%$$

$$\text{Span 20} = 80\% - 30 = 50\%$$

Tween 20 / Span 20 :

$$\text{Tween 20} = \frac{11 - 8,60}{16,70 - 8,60} \times 80\% = 23,7\%$$

$$\text{Span 20} = 80\% - 23,7 = 56,3\%$$

Tween 80 / Transcutol :

$$\text{Tween 80} = \frac{11 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 80\% = 50,37\%$$

$$15,00 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 80\% - 50,37 = 29,63\%$$

2. HLB mix 12 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\text{Tween 20} = \frac{12 - 4,20}{16,70 - 4,20} \times 80\% = 49,92\%$$

$$16,70 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 80\% - 49,92 = 30,8\%$$

Tween 80 / Span 20 :

$$\text{Tween 80} = \frac{12 - 8,60}{15,00 - 8,60} \times 80\% = 42,5\%$$

$$15,00 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 80\% - 42,5 = 37,5\%$$

Tween 20 / Span 20 :

$$\text{Tween 20} = \frac{12 - 8,60}{16,70 - 8,60} \times 80\% = 33,58\%$$

$$16,70 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 80\% - 33,58 = 46,42\%$$

Tween 80 / Transcutol :

$$\text{Tween 80} = \frac{12 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 80\% = 57,77\%$$

$$15,00 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 80\% - 57,77 = 22,23\%$$

## 3. HLB mix 13 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\begin{aligned} \text{Tween 20} &= \frac{13 - 4,20}{16,70 - 4,20} \times 80\% = 56,32\% \end{aligned}$$

$$\text{Transcutol} = 80\% - 56,32 = 23,68\%$$

Tween 80 / Span 20 :

$$\begin{aligned} \text{Tween 80} &= \frac{13 - 8,60}{15,00 - 8,60} \times 80\% = 55\% \end{aligned}$$

$$\text{Span 20} = 80\% - 55 = 25\%$$

Tween 20 / Span 20 :

$$\begin{aligned} \text{Tween 20} &= \frac{13 - 8,60}{16,70 - 8,60} \times 80\% = 43,46\% \end{aligned}$$

$$\text{Span 20} = 80\% - 43,46 = 36,54\%$$

Tween 80 / Transcutol :

$$\begin{aligned} \text{Tween 80} &= \frac{13 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 80\% = 65,2\% \end{aligned}$$

$$\text{Transcutol} = 80\% - 65,2 = 14,8\%$$

## 4. HLB mix 14 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\begin{aligned} \text{Tween 20} &= \frac{14 - 4,20}{16,70 - 4,20} \times 80\% = 62,72\% \end{aligned}$$

$$\text{Transcutol} = 80\% - 62,72 = 17,8$$

Tween 80 / Span 20 :

$$\text{Tween 80} = \frac{14 - 8,60}{15,00 - 8,60} \times 80\% = 67,5$$

$$15,00 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 80\% - 67,5 = 12,5$$

Tween 20 / Span 20 :

$$\text{Tween 20} = \frac{14 - 8,60}{16,70 - 8,60} \times 80\% = 53,3$$

$$16,70 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 80\% - 53,3 = 26,7$$

Tween 80 / Transcutol :

$$\text{Tween 80} = \frac{14 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 80\% = 72,6$$

$$15,00 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 80\% - 72,6 = 7,1$$

5. HLB mix 15 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\text{Tween 20} = \frac{15 - 4,20}{16,70 - 4,20} \times 80\% = 69,12$$

$$16,70 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 80\% - 69,12 = 10,88$$

Tween 80 / Span 20 :

$$\text{Tween 80} = \frac{15 - 8,60}{15,00 - 8,60} \times 80\% = 80$$

$$15,00 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 80\% - 80 = 0$$

Tween 20 / Span 20 :

$$\text{Tween 20} = \frac{15 - 8,60}{16,70 - 8,60} \times 80\% = 63,21$$

$$16,70 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 80\% - 63,21 = 16,79$$

Tween 80 / Transcutol :

$$\text{Tween 80} = \frac{15 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 80\% = 80$$

$$15,00 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 80\% - 80 = 0$$

B. Perbandingan 1 : 7 : 2 & 2 : 7 : 1 → surfaktan 70%

1. HLB mix 11 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\text{Tween 20} = \frac{11 - 4,20}{16,70 - 4,20} \times 70\% = 38,08$$

$$16,70 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 70\% - 38,08 = 31,92$$

Tween 80 / Span 20 :

$$\text{Tween 80} = \frac{11 - 8,60}{15,00 - 8,60} \times 70\% = 26,25$$

$$15,00 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 70\% - 26,25 = 43,75$$

Tween 20 / Span 20 :

$$\text{Tween 20} = \frac{11 - 8,60}{16,70 - 8,60} \times 70\% = 20,74$$

$$16,70 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 70\% - 20,74 = 49,26$$

Tween 80 / Transcutol :

$$\text{Tween 80} = \frac{11 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 70\% = 44,07$$

$$15,00 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 70\% - 44,07 = 25,93$$

## 2. HLB mix 12 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\text{Tween 20} = \frac{12 - 4,20}{16,70 - 4,20} \times 70\% = 43,68$$

$$16,70 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 70\% - 43,68 = 26,32$$

Tween 80 / Span 20 :

$$\text{Tween 80} = \frac{12 - 8,60}{15,00 - 8,60} \times 70\% = 37,2$$

$$15,00 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 70\% - 37,2 = 32,8$$

Tween 20 / Span 20 :

$$\text{Tween 20} = \frac{12 - 8,60}{16,70 - 8,60} \times 70\% = 29,4$$

$$16,70 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 70\% - 29,4 = 40,6$$

Tween 80 / Transcutol :

$$\text{Tween 80} = \frac{12 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 70\% = 50,56$$

$$15,00 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 70\% - 50,56 = 19,44$$

## 3. HLB mix 13 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\text{Tween 20} = \frac{13 - 4,20}{16,70 - 4,20} \times 70\% = 49,28$$

$$16,70 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 70\% - 49,28 = 20,72$$

Tween 80 / Span 20 :

$$\text{Tween 80} = \frac{13 - 8,60}{15,00 - 8,60} \times 70\% = 48,13$$

$$15,00 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 70\% - 48,13 = 21,87$$

Tween 20 / Span 20 :

$$\text{Tween 20} = \frac{13 - 8,60}{16,70 - 8,60} \times 70\% = 38,02$$

$$16,70 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 70\% - 38,02 = 31,98$$

Tween 80 / Transcutol :

$$\text{Tween 80} = \frac{13 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 70\% = 57,04$$

$$15,00 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 70\% - 57,04 = 12,96$$

4. HLB mix 14 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\text{Tween 20} = \frac{14 - 4,20}{16,70 - 4,20} \times 70\% = 54,88$$

$$16,70 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 70\% - 54,88 = 15,12$$

Tween 80 / Span 20 :

$$\text{Tween 80} = \frac{14 - 8,60}{15,00 - 8,60} \times 70\% = 59,1$$

$$15,00 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 70\% - 59,1 = 10,9$$

Tween 20 / Span 20 :

$$\text{Tween 20} = \frac{14 - 8,60}{16,70 - 8,60} \times 70\% = 46,67$$

$$16,70 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 70\% - 46,67 = 23,33$$

Tween 80 / Transcutol :

$$\text{Tween 80} = \frac{14 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 70\% = 63,52$$

$$15,00 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 70\% - 63,52 = 6,48$$

5. HLB mix 15 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\text{Tween 20} = \frac{15 - 4,20}{16,70 - 4,20} \times 70\% = 60,48$$

$$16,70 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 70\% - 60,48 = 9,52$$

Tween 80 / Span 20 :

$$\text{Tween 80} = \frac{15 - 8,60}{15,00 - 8,60} \times 70\% = 70$$

$$15,00 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 70\% - 70 = 0$$

Tween 20 / Span 20 :

$$\text{Tween 20} = \frac{15 - 8,60}{16,70 - 8,60} \times 70\% = 55,31$$

$$16,70 - 8,60$$

$$\text{Span 20} = 70\% - 55,31 = 14,69$$

Tween 80 / Transcutol :

$$\text{Tween 80} = \frac{15 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 70\% = 70$$

$$15,00 - 4,20$$

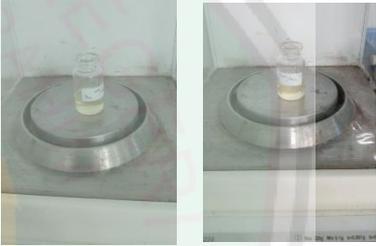
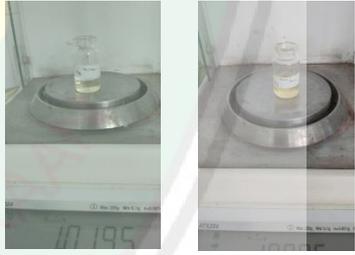
$$\text{Transcutol} = 70\% - 70 = 0$$

## Lampiran Perlakuan

## A. Ekstraksi Bawang Dayak

No	Perlakuan	Gambar
1.	Penimbangan simplisia	
2.	Proses UAE	
3.	Penyaringan filtrat	
4.	Rotary Evaporator	
5.	Ekstrak Bawang Dayak setelah di oven	

## B. Eliminasi Formula SNEDDS

No	Perlakuan	Gambar
1.	Penimbangan komponen minyak, surfaktan dan ko-surfaktan	Perbandingan 1:8:1 
		Perbandingan 1:7:2 
		Perbandingan 2:7:1 
2.	Disimpan selama 24 jam	

3.	Diamati hasil uji organoleptis berupa pemisahan fase	
4.	Uji persen transmitten untuk formula yang tidak memisah	
5.	Uji waktu emulsifikasi	
6.	Uji Ukuran Partikel	
7.	Formula terpilih	F7, F14, F16, F29, dan F33

## C. Preparasi SNEDDS EBD Formula Terpilih dan Uji Karakteristik

No	Perlakuan	Gambar
1.	Formula terpilih ditambahkan EBD dan di stirrer.	
2.	Diamati selama 24 jam dalam suhu ruang	
3.	Dipilih formula yang tidak memisah untuk dilanjutkan uji karakteristik	
4.	Uji Persen Transmittan	
4.	Uji Waktu Emulsifikasi	
5.	Uji Ukuran Partikel	

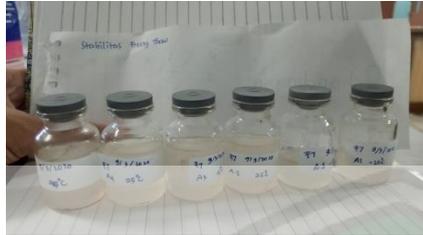
6.	Uji pH	
7.	Uji Viskositas	
8.	Uji Stabilitas Pengenceran	
9.	Uji Stabilitas Termodinamika (Sentrifugasi)	

10. Uji Stabilitas Termodinamika (*Freezy-Thaw dan Heating-Cooling*)

NB: Keterangan *Freezy-Thaw* dan *Heating-Cooling*

No.	Suhu	Waktu Penyimpanan	Keterangan
1.	-20 °C	@5ml 48 jam, @5ml 3kali 48 jam	A1
2.	25 °C	3 kali 48 jam	A2
3.	4 °C	48 jam	A3
4.	25 °C	48 jam	A4
5.	45 °C	48 jam	A5

1. Hari ke-0 (9/3/2020)



2. Hari ke-1 (11/3/2020)

A1	A2	A3	A4	A5
				

3. Hari ke-2 (13/3/2020)

A1	A2	A3	A4	A5
	 tetap			

4. Hari ke-3 (15/3/2020)

A1	A2	A3	A4	A5
				

### Hasil Optimasi Rancangan Formula SNEDDS Menggunakan Metode HLB

- Skrining pemisahan fase formula SNEDDS

Lolos	Tidak Lolos	
Fm.6	Fm.1	Fm.43
Fm.7	Fm.2	Fm.44
Fm.8	Fm.3	Fm.45
Fm.9	Fm.4	Fm.46
Fm.10	Fm.5	Fm.47
Fm.11	Fm.21	Fm.48
Fm.12	Fm.22	Fm.49
Fm.13	Fm.23	Fm.50
Fm.14	Fm.24	Fm.51
Fm.15	Fm.25	Fm.52
Fm.16	Fm.34	Fm.53
Fm.17	Fm.35	Fm.54
Fm.18	Fm.36	Fm.55
Fm.19	Fm.37	Fm.56
Fm.20	Fm.38	Fm.57
Fm.26	Fm.39	Fm.58
Fm.27	Fm.40	Fm.59
Fm.28	Fm.41	Fm.60
Fm.29	Fm.42	

- Uji Persen Transmitan Formula SNEDDS

Lolos		Tidak Lolos	
Formula	% transmitan	Formula	% transmitan
F7	93,578	F6	17,395
F8	98,267	F11	21,997
F9	98,946	F12	29,808
F10	96,150	F13	55,519
F14	98,050	F26	18,687
F15	95,171	F27	78,262
F16	96,526	F28	79,323
F17	98,141	F31	18,988
F18	98,392	F32	36,703
F19	99,748		
F20	99,045		
F29	91,785		
F33	83,553		

- Uji Waktu Emulsifikasi Formula SNEDDS

Lolos			Tidak Lolos		
Formula	AIF (menit)	AGF (menit)	Formula	AIF (menit)	AGF (menit)
F7	0.56	1.16	F9	2.11	1.14
F8	0.55	2.14	F10	3.02	2.43
F14	1.21	1,07	F20	3.12	2.24
F15	0.56	0.51			
F16	0.31	0.30			
F17	0.49	0.30			
F18	0.35	0.36			
F19	1.35	1.22			
F29	1.23	1.08			
F33	0.56	1.02			

- Uji Ukuran Partikel Formula SNEDDS

Lolos			Tidak Lolos		
Formula	AIF (nm)	AGF (nm)	Formula	AIF (nm)	AGF (nm)
F7	32.3	101.1	F9	7.97	7.36
F14	7.93	35.8	F15	5.47	5710
F16	66	9.09	F17	8.33	8.97
F29	9.48	10.5	F18	11.03	8.93
F33	58	35.7	F19	10.27	9.73