

**FORMULASI DAN UJI KARATERISTIK *SELF-NANOEMULSYIFING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) EKSTRAK BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) MENGGUNAKAN VARIASI PERBANDINGAN SURFAKTAN, KO-SURFAKTAN DAN MINYAK MIGLYOL 812**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**FARIANDA REFORMASISKA**  
NIM 16670049



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
2020**

**FORMULASI DAN UJI KARATERISTIK *SELF-NANOEMULSYIFING*  
*DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) EKSTRAK BAWANG DAYAK  
(*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) MENGGUNAKAN VARIASI  
PERBANDINGAN SURFAKTAN, KO-SURFAKTAN DAN MINYAK  
MIGLYOL 812**

**SKRIPSI**

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

**Oleh:**

**FARIANDA REFORMASISKA  
NIM. 16670049**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2020**

**FORMULASI DAN UJI KARATERISTIK *SELF-NANOEMULSYIFING*  
*DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) EKSTRAK BAWANG DAYAK  
(*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) MENGGUNAKAN VARIASI  
PERBANDINGAN SURFAKTAN, KO-SURFAKTAN DAN MINYAK  
MIGLYOL 812**

SKRIPSI

Oleh:

**FARIANDA REFORMASISKA  
NIM. 16670049**

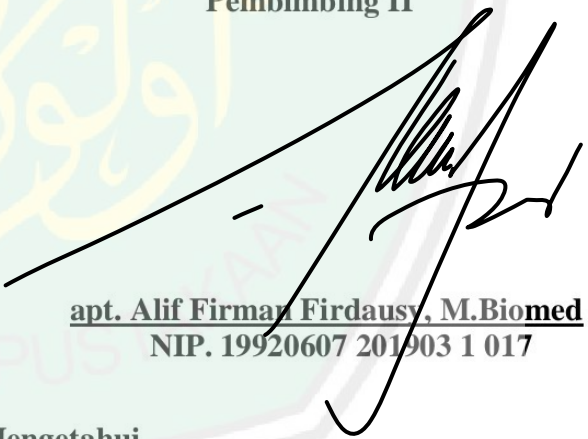
Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji  
Tanggal: 27 Mei 2020

Pembimbing I

Pembimbing II



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



apt. Alif Firman Firdausy, M.Biomed  
NIP. 19920607 201903 1 017

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Farmasi



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

**FORMULASI DAN UJI KARATERISTIK *SELF-NANOEMULSYIFING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) EKSTRAK BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) MENGGUNAKAN VARIASI PERBANDINGAN SURFAKTAN, KO-SURFAKTAN DAN MINYAK MIGLYOL 812**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**FARIANDA REFORMASISKA**  
NIM. 16670049

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)  
Tanggal: 27 Mei 2020

**Ketua Penguji** : apt. Alif Firman Firdausy, M.Biomed  
NIP. 19920607 201903 1 017

**Anggota Penguji** : Dewi Sinta Megawati, M.Sc  
NIP. 19840116 20170101 2 125

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

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



Mengetahui,

**Ketua Program Studi Farmasi**

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

**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Farianda Reformasiska

NIM : 16670049

Jurusan : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul Skripsi : Formulasi Dan Uji Karakteristik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L.) Merr) Menggunakan Variasi Perbandingan Surfaktan, Ko-Surfaktan Dan Minyak Miglyol 812

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar rujukan. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Malang, 17 Juni 2020

Yang membuat pernyataan,



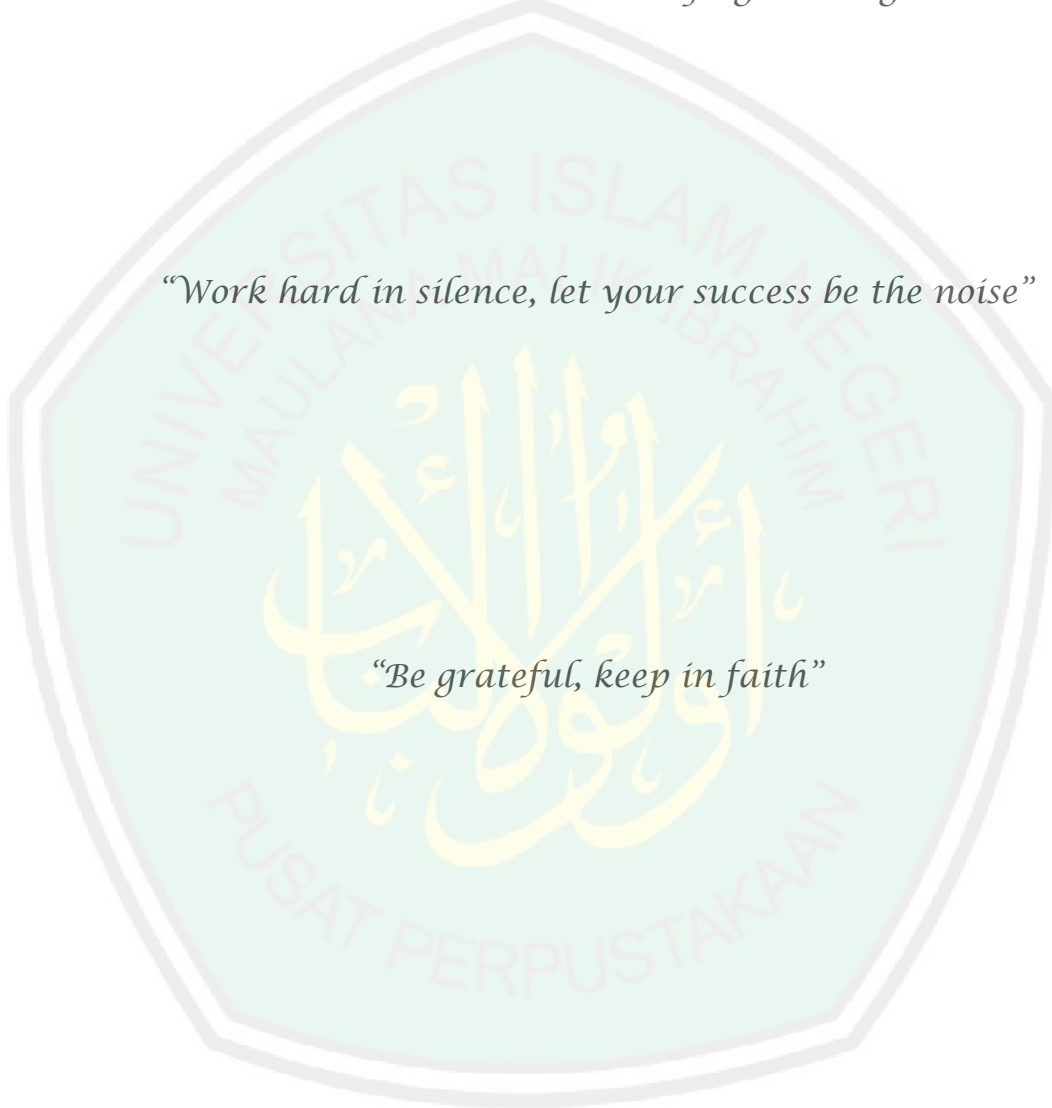
Farianda Reformasiska  
NIM. 16670049

## MOTTO

*“I’m the wind that’s carrying a change”*

*“Work hard in silence, let your success be the noise”*

*“Be grateful, keep in faith”*



## LEMBAR PERSEMBAHAN

*Skripsi ini penulis persembahkan kepada papa Siswanto dan mama Ekawati yang senantiasa berusaha untuk memberikan pendidikan terbaik untuk anak-anaknya, mendukung setiap hal baik yang penulis lakukan, serta mengarahkan dan membimbing apabila penulis hilang arah. Jasa merekalah yang takkan bisa terbalaskan seumur hidup penulis, semoga Allah SWT membalas sebagai amal jariyah sampai di akhirat nanti. Amin yaa Rabbal alamin.*

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan pada Allah SWT yang telah memberi rahmat dan hidayahnya-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi. Shalawat dan salam tidak lupa penulis curahkan kepada Nabi Besar Muhammad SAW, keluarga beliau dan para sahabat beliau yang telah menuntun kita ke jalan yang benar. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk menempuh gelar Sarjana di Program Studi Farmasi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Skripsi ini dapat terselesaikan berkat bantuan dari berbagai pihak, maka dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag, selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Ibu Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati PW., M.Kes., Sp.Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Bapak apt. Abdul Hakim, M.P.I selaku ketua program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ibu apt. Rahmi Annisa S.Farm., M.Farm dan Bapak apt. Alif Firman Firdausy S.Farm., M.Biomed selaku dosen pembimbing skripsi, serta Ibu Dewi Sinta Megawati., M.Sc selaku penguji skripsi yang telah banyak memberikan pengarahan, kesabaran dan pengalaman yang berharga selama masa penyusunan skripsi.

5. Segenap sivitas akademika Program Studi Farmasi terutama seluruh dosen yang telah memberikan ilmu selama menempuh perkuliahan.
6. Keluarga tersayang, papa Siswanto, mama Ekawati dan adik Anugrah yang senantiasa menjadi *support system* terbesar hidup penulis dalam berbagai hal.
7. Teman terbaik penulis, Kholidy Saragih yang senantiasa mendengarkan keluh kesah dan menemani dalam proses penulisan skripsi.
8. Sahabat-sahabat terdekat, Fima, Firda L, Reggy, Zizah, Ninid, Devi, Kamilah dan Rendy yang telah memberikan semangat, dan keceriaan kepada penulis saat merasa jenuh.
9. Teman-teman kelas “Sayang” dan angkatan “Farmasyifa 2016” yang sudah menjadi seperti keluarga sendiri.
10. Serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu namun telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis menyadari bahwa di dalam skripsi masih terdapat banyak kesalahan dan kekurangan, namun penulis tetap berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat kepada para pembaca, khususnya bagi penulis secara pribadi. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik-kritik yang dapat menyempurnakan skripsi ini.

Malang,

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>MOTTO</b> .....	v
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	vi
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ix
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xiv
<b>ABSTRAK</b> .....	xvi
<b>ABSTRACT</b> .....	xvii
<b>مُسْتَخْلَصُ الْبَحْثِ</b> .....	xviii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan Penelitian .....	7
1.3.1 Tujuan Umum .....	7
1.3.2 Tujuan Khusus .....	7
1.4 Manfaat Penelitian .....	7
1.4.1 Manfaat Akademik.....	7
1.4.1 Manfaat Praktis .....	8
1.5 Batasan Masalah.....	8
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Sistem Penghantaran Obat .....	9
2.1.1 Definisi.....	9
2.1.2 Sistem Penghantaran Obat Tertarget.....	9

2.1.3 Sistem Penghantaran Tertarget Aktif .....	10
2.1.4 Sistem Penghantaran Tertarget Pasif .....	11
2.1.5 Nano Partikel.....	11
2.2 <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS).....	12
2.3 Mekanisme SNEDDS .....	14
2.4 Komponen SNEDDS .....	15
2.4.1 Minyak .....	15
2.4.2 Surfaktan .....	16
2.4.3 Ko-Surfaktan.....	20
2.5 HLB ( <i>Hydrophilic-Lipophylic Balance</i> ) .....	21
2.6 Bawang Dayak .....	22
2.7 Naftokuinon .....	24
2.8 Uji Karakteristik SNEDDS .....	25
2.8.1 Uji Persen (%) Transmittan .....	25
2.8.2 Uji Waktu Emulsifikasi .....	26
2.8.3 Uji pH .....	27
2.8.4 Uji Viskositas .....	27
2.8.5 Uji Ukuran Partikel .....	28
2.8.6 Uji Pengaruh Pengencaran Terhadap Berbagai Media .....	28
2.8.7 Uji Stabilitas Termodinamika .....	28
2.9 Spektrofotometer Uv-Vis .....	29
2.10 <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA) .....	31
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL</b>	
3.1 Bagan Kerangka Konseptual .....	33
3.2 Uraian Kerangka Konseptual .....	34
3.3 Hipotesis Penelitian .....	35
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	36
4.2 Waktu dan Tempat .....	36
4.3 Sampel Penelitian.....	36
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	37

4.4.1 Variabel Penelitian .....	37
4.4.1 Definisi Operasional.....	37
4.5. Alat dan Bahan Penelitian .....	39
4.5.1 Alat Penelitian .....	39
4.5.2 Bahan Penelitian .....	39
4.6 Skema Kerja Penelitian .....	40
4.7 Tahapan Penelitian .....	41
4.7.1 Optimasi Rancangan Formula Menggunakan Metode HLB.....	41
4.7.2 Preparasi SNEDDS .....	42
4.7.3 Preparasi SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak.....	45
4.7.4 Uji Karakteristik SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak .....	45
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
5.1 Preparasi SNEDDS .....	48
5.1.1 Uji Pemisahan Fase .....	49
5.1.2 Uji Persen Transmittan .....	52
5.1.3 Uji Waktu Emulsifikasi .....	55
5.1.4 Uji Ukuran Partikel .....	55
5.2 Preparasi SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak .....	57
5.3 Uji Karakteristik SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak .....	58
5.3.1 Uji Persen Transmittan .....	58
5.3.2 Uji Waktu Emulsifikasi .....	60
5.3.3 Uji Ukuran Partikel .....	62
5.3.4 Uji Viskositas .....	64
5.3.5 Uji pH .....	65
5.3.6 Uji Stabilitas Terhadap Pengenceran .....	66
5.3.7 Uji Stabilitas Termodinamik .....	68
5.4 Rancangan Terbaik Formula SNEDDS EBD .....	70
5.5 Pemanfaatan Bawang Dayak dalam Prespektif Islam .....	71
<b>BAB VI PENUTUP</b>	
6.1 Kesimpulan .....	75
6.2 Saran .....	75

<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	76
<b>LAMPIRAN</b>	
Perhitungan HLB Campuran Surfaktan .....	83
Dokumentasi Proses Penelitian .....	90



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Rentang nilai HLB Emulsifier Berserta Aplikasinya .....	21
Tabel 4.1 Karakteristik material penyusun SNEDDS .....	41
Tabel 4.2 Rasio Komponen SNEDDS .....	41
Tabel 4.3 Rasio Campuran Surfaktan % (b/b) Formula 1:8:1 .....	42
Tabel 4.4 Rasio Campuran Surfaktan % (b/b) Formula 1:7:2 .....	42
Tabel 4.5 Rasio Campuran Surfaktan % (b/b) Formula 2:7:1 .....	42
Tabel 4.6 Keseluruhan Formula % (b/b) .....	43
Tabel 5.1 Hasil Uji Pemisahan Fase Preparasi SNEDDS .....	49
Tabel 5.2 Hasil Persen Transmittan Preparasi SNEDDS .....	52
Tabel 5.3 Hasil Uji Waktu Emulsifikasi Preparasi SNEDDS .....	54
Tabel 5.4 Hasil Uji Ukuran Partikel Preparasi SNEDDS .....	56
Tabel 5.5 Hasil Uji Persen Transmittan SNEDDS EBD .....	59
Tabel 5.6 Hasil Uji Waktu Emulsifikasi SNEDDS EBD pada SGF .....	61
Tabel 5.7 Hasil Uji Waktu Emulsifikasi SNEDDS EBD pada SIF .....	61
Tabel 5.8 Hasil Pengukuran partikel SNEDDS EBD dengan SGF .....	63
Tabel 5.9 Hasil Pengukuran partikel SNEDDS EBD dengan SIF .....	63
Tabel 5.10 Hasil Uji Viskositas SNEDDS EBD .....	65
Tabel 5.11 Hasil Uji pH SNEDDS EBD .....	66
Tabel 5.12 Hasil Uji Stabilitas Pengenceran terhadap Akuades .....	67
Tabel 5.13 Hasil Uji Stabilitas Pengenceran terhadap SGF .....	67
Tabel 5.14 Hasil Uji Stabilitas Pengenceran terhadap SIF .....	67
Tabel 5.15 Hasil Uji Termodinamik SNEDDS EBD .....	69
Tabel 5.16 Formula yang Memenuhi Uji Karakteristik .....	70
Tabel 5.17 Karakteristik SNEDDS EBD Terbaik .....	71

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Nano Partikel .....	12
Gambar 2.2 Struktur SNEDDS Struktur .....	13
Gambar 2.3 Mekanisme SNEDDS .....	15
Gambar 2.4 Struktur Kimia Miglyol 812 .....	16
Gambar 2.5 Struktur Kimia Transcutol.....	18
Gambar 2.6 Struktur Kimia Tween 80 .....	19
Gambar 2.7 Struktur Kimia Tween 20 .....	19
Gambar 2.8 Struktur Kimia Span 20 .....	20
Gambar 2.9 Struktur Kimia PEG 400 .....	21
Gambar 2.10 Bawang Dayak ( <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr) .....	23
Gambar 2.11 Spektrofotometer UV-Vis .....	29
Gambar 2.12 <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA) .....	32
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual .....	33
Gambar 4.1 Skerma Kerja Penelitian .....	40
Gambar 5.1 Tampilan visual SNEDDS .....	51
Gambar 5.2 Tampilan Visual SNEDDS EBD .....	57
Gambar 5.3 Hasil Uji Stabilitas Termodinamik.....	69

## DAFTAR SINGKATAN

SNEDDS	: <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
EBD	: Ekstrak Bawang Dayak
MCT	: <i>Medium-chain triglycerides</i>
O/W	: <i>Oil in Water</i>
W/O	: <i>Water in Oil</i>
HLB	: <i>Hydrophilic-Lipophylic Balance</i>
SGF	: <i>Simulated Gastric Fluid</i>
SIF	: <i>Simulated Intestine Fluid</i>
PEG 400	: Polietilen Glikol 400
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
UV-Vis	: <i>Ultra Violet-Visible</i>

## Abstrak

Reformasiska, Farianda. 2020. Formulasi dan Uji Karakteristik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L.) Merr) Menggunakan Variasi Perbandingan Surfaktan, Ko-Surfaktan dan Minyak Miglyol 812. *Skripsi*. Program Studi Farmasi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

Pembimbing: (1) apt. Rahmi Annisa, S.Farm., M.Farm  
(2) apt. Alif Firman Firdausy, S.Farm., M. Biomed

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) mengandung senyawa fitokimia golongan naftokuinon yang bersifat hidrofobik. Hal tersebut menjadi permasalahan dalam bioavailabilitas ketika diberikan secara oral. SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) merupakan formulasi nanopartikel yang terdiri dari campuran isotropik antara minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang membentuk nanoemulsi secara spontan ketika kontak dengan cairan lambung. Basis SNEDDS yang berupa minyak dapat membawa bahan aktif obat hidrofobik menuju target terapi. Minyak yang digunakan adalah Miglyol 812 yang merupakan trigliserida rantai sedang, sehingga memungkinkan penyerapan obat yang cepat. Dilakukan formulasi SNEDDS ekstrak bawang dayak (EBD) menggunakan variasi perbandingan konsentrasi surfaktan:ko-surfaktan. Enam puluh formula diuji karakteristik persen transmitten, waktu emulsifikasi, ukuran partikel, viskositas, pH, stabilitas pengenceran dan termodinamik untuk mendapatkan rancangan formula yang terbaik. Didapatkan formula terbaik, dengan perbandingan 1:8:1, menggunakan campuran surfaktan Tween 80/Transcutol, dengan nilai transmitten >80%, waktu emulsifikasi <2 menit, ukuran partikel 10-200 nm, viskositas, pH stabil, serta stabil terhadap pengenceran dan termodinamik.

**Kata-kata kunci:** *SNEDDS, bawang dayak, Miglyol 812, uji karakteristik, nanopartikel*

## Abstract

Reformasiska, Farianda. 2020. *Formulation and Characteristics Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Dayak Onion Extract (Eleutherine palmifolia (L.) Merr) Using Variation Ratio of Surfactant, Co-Surfactant, and Miglyol 812 Oil*. Thesis. Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine and Health Sciences. State Islamic University Maulana Malik Ibrahim Malang

Advisers: (1) apt. Rahmi Annisa, S.Farm., M.Farm  
(2) apt. Alif Firman Firdausy, S.Farm., M. Biomed

Dayak onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) contains hydrophobic phytochemical compounds, Naphthoquinone. This could be a problem in the bioavailability when given orally. SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) is a formulation of nanoparticles consisting of an isotropic mixture of oil, surfactants, and co-surfactant that forms nanoemulsions spontaneously when in contact with gastric fluid. SNEDDS base in the form of oil can bring the hydrophobic active ingredients toward the therapeutic target. The oil used is Miglyol 812 which is a medium-chain triglyceride, thus can allowing rapid absorption of the drug. SNEDDS of dayak onion extract (EBD) was formulated using various ratios of surfactant: co-surfactant: oil. Sixty formulas were tested for the characteristics of percent transmittance, emulsification time, particle size, viscosity, pH, thermodynamics stability to obtain the formula design. The best using Tween 80/Transcutol as surfactant mixture, with transmittance value >80%, emulsification time <2 minutes, particle size 10-200 nm, viscosity 16.54-64.40 cP, pH and thermodynamically stable.

**Keywords:** SNEDDS, dayak onion, Miglyol 812, characteristics test, nanoparticle

## مستخلص البحث

رفورماسيسكا، فاريندا 2020. الصياغة واختبار الخاصة لنظام توصيل الأدوية ذاتية النانو (SNEDDS) في نخبة بصل داياك (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) باستخدام اختلاف المقارنة بين الفاعل بالسطح والفاعل بالسطح المشترك وزيت ميغليول 812.

المشرفة الأولى : رحمة أنيسة الماجستير في الصيدلة، الصيدلي  
المشرف الثاني: الياف فرمان فردوسي الماجستير في الطب العلمي، الصيدلي

بصل داياك (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) يحتوي على مركبات كيميائية نباتية من النفطكونوب النافرة من الماء. هذه مشكلة في التوافر البيولوجي لبصل داياك عندما تعطى كلاميا. SNEDDS هو تركيبة الجسيمات النانوية التي تتكون من خليط متناحي الخواص بين الزيت، الفاعل بالسطح والفاعل بالسطح المشترك الذي يشكل مستحلب نانو بشكل تلقائي عند ملامسة سوائل المعدة. أساس SNEDDS على شكل الزيت يستطيع أن يحمل المكونات النشطة للأدوية مسعورا نحو الهدف العلاجي. الزيت المستخدم هو زيت ميغليول 812 وهو عبارة عن سلسلة متوسطة من الدهون الثلاثية، مما يسمح بالامتصاص السريع للدواء. تم إجراء صياغة SNEDDS من نخبة بصل داياك باستخدام اختلاف المقارنة بين التوتورالسطحي: الفاعل بالسطح المشترك: زيت 1:8:1، 1:7:2، 2:7:1، مع HLB 15-11. تم اختبار ستين صيغة لخصائص النفاذية المائية وزمن الاستحلاب وحجم الجسيمات واللزوجة والرقم الهيدروجيني واستقرار التخفيف والديناميكا الحرارية للحصول على احسن تصميم صيغة SNEDDS EBD. تم الحصول على احسن صيغة SNEDDS EBD وهي F19 في HLB 14 بالمقارنة 1:8:1، باستخدام خليط Tween 80 /Transcutol/ الفاعل بالسطح مع قيام النفاذة %80>، وقت الاستحلاب <2 دقيقة، حجم الجسيمات من 10-200 نانو مترا، اللزوجة 16.54-64.40 سنتي بواز، دراجة الحموضة ومستقر للتخفيف والديناميكا الحرارية.

الكلمات المفتاحية: SNEDDS، بصل داياك، ميغليول 812، اختبار الخاصة، الجسيمات النانوية.

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) merupakan tanaman khas Kalimantan Tengah yang sudah turun-temurun dimanfaatkan sebagai tanaman obat oleh masyarakat setempat. Potensi bawang dayak sebagai tanaman obat yang secara empiris dipercaya kaya akan khasiat menjadikan Secara empiris bawang dayak bermanfaat sebagai obat tradisional dalam mengobati kanker payudara oleh masyarakat Kalimantan, hal tersebut yang mendorong bawang dayak perlu dikembangkan menjadi sediaan obat yang modern sehingga lebih mudah diterima konsumen. Sementara, secara ilmiah tanaman bawang dayak mengandung berbagai kandungan fitokimia, seperti alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, steroid dan naftokuinon (Kusuma dkk., 2016).

Bawang dayak diketahui mengandung senyawa naftokuinon yang terdiri dari *eleutherine*, *elecanacine*, *eleutherol*, dan *eleutherinone* (Kuntorini, 2010). Menurut berbagai penelitian, senyawa naftokuinon yang terkandung dalam bawang dayak mempunyai aktivitas farmakologi yang baik dalam mencegah berbagai penyakit, salah satunya adalah kanker. Hal tersebut dibuktikan dengan hasil pengujian ekstrak bawang dayak terhadap aktifitas sel kanker, ekstrak tersebut mampu mengambat pertumbuhan kanker melalui inhibisi siklus sel kanker (Kuntorini, 2010). Berdasarkan aktivitasnya, bawang dayak dapat berpotensi untuk dijadikan salah satu obat kanker yang aman menggantikan penggunaan obat kanker yang ada. Hal tersebut sekaligus dapat mengatasi

hal tersebut dilihat dari tingkat kejernihan, bentuk dan ukuran patikel sekaligus kestabilan sediaan SNEDSS (Winarti *et al.*, 2016).

Berdasarkan penjelasan tersebut SNEDDS dipilih sebagai formula sediaan dengan pertimbangan akan meningkatkan disolusi dari zat aktif dengan cara memfasilitasi pembentukan fase tersolubilisasi dan meningkatkan transpor melalui sistem limfatik usus, serta menghindari effluks P-glikoprotein (P-gp), sehingga dapat meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas zat aktif dari saluran cerna (Jeevana dan Sreelakshmi, 2011). Sediaan SNEDDS yang baik mempunyai parameter yang harus terpenuhi antara lain sediaan menghasilkan dispersi yang jernih dan transparan dinyatakan dengan nilai transmittan yang mendekati 100%, mampu menghasilkan emulsi secara spontan tanpa adanya pengocokan yang berarti, hal tersebut dimaksudkan agar sediaan dapat beremulfisikasi pada saat kontak langsung dengan cairan gastritis di lambung (Yuda, 2017). SNEDDS juga telah diformulasikan dengan berbagai bahan aktif mulai dari bahan sintetik maupun ekstrak tanaman.

Penelitian tentang formulasi SNEDDS dengan bahan aktif ekstrak tanaman penting dilakukan, mengingat firman Allah SWT dalam Alquran surah Asy-Syu'ara (26) ayat 7 yang berbunyi :

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَيْفَ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

*“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (QS. Asy-Syu'ara:7)*

Allah SWT telah menumbuhkan berbagai macam tumbuhan yang banyak akan khasiat agar dapat dimanfaatkan oleh manusia yang beriman. Manfaat tumbuhan

dalam hal ini sebagai obat untuk menyembuhkan penyakit pada manusia. Oleh karena itu, dilakukan penelitian dengan memanfaatkan ekstrak tanaman sebagai bahan aktif pada sistem penghantaran SNEDDS.

Berdasarkan uraian diatas, diketahui bahwa bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) memiliki aktifitas terapi pada sel kanker, yang mana dapat dijadikan sebagai bahan aktif obat dalam bentuk ekstrak. Ekstrak bawang dayak (EBD) tersebut diformulasikan dalam bentuk sediaan farmasi dengan sistem penghantaran yang modern dan lebih efektif untuk terapi kanker yaitu SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*). Penelitian ini menformulasikan SNEDDS EBD dengan variasi perbandingan konsentrasi surfaktan, ko-surfaktan dan minyak Migyol 812, sehingga akan didapatkan formula yang terbaik berdasarkan uji karakteristik yang dilakukan.

### 1.1 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini antara lain adalah :

1. Apakah SNEDDS ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dengan menggunakan variasi perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak Miglyol 812 dapat menghasilkan rancangan formula terbaik?
2. Apakah SNEDDS ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dengan menggunakan variasi perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak Miglyol 812 memenuhi karakteristik SNEDDS yang baik?

## **1.2 Tujuan Penelitian**

### **1.2.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah mengembangkan sediaan SNEDDS dengan bahan aktif ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) yang dapat digunakan sebagai terapi anti kanker.

### **1.2.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dilakukan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui rancangan terbaik formula sediaan SNEDDS bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) menggunakan variasi perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak Miglyol 812.
2. Mengetahui karakteristik sediaan SNEDDS ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) menggunakan variasi perbandingan konsentrasi surfaktan, ko-surfaktan dan minyak Miglyol 812.

## **1.3 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat baik secara akademik maupun praktis.

### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Penelitian ini dilakukan dengan harapan mahasiswa dapat mengembangkan ilmu pengetahuan dan berkontribusi dalam bidang teknologi farmasi khususnya pada rancangan formula obat dengan SNEDDS yang saat ini banyak dikembangkan

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini menjadi dasar rujukan pengembangan inovasi sediaan emulsi sebagai anti kanker yang memiliki aktivitas penghantaran obat yang tertarget dan lebih efisien, sehingga dapat meningkatkan efek farmakologis yang diinginkan.

### 1.5 Batasan Masalah

1. Bawang dayak yang digunakan dalam penelitian ini didapatkan dari Tenggarong, Kalimantan Timur.
2. Perbandingan minyak:surfaktan:ko-surfaktan pada rancangan formula SNEDDS adalah 1:8:1, 1:7:2, 2:7:1.
3. Fase minyak yang digunakan yaitu Miglyol 812, sedangkan surfaktan yang digunakan antara lain adalah Tween 80, Tween 20, Span 20, dan Transcutol, sementara ko-surfaktan yang digunakan yaitu Polietilen Glikol 400.
4. Uji karakteristik SNEDDS EBD meliputi uji persen transmitten, waktu emulsifikasi, pH, viskositas, ukuran partikel, pengaruh pengenceran terhadap berbagai media, dan stabilitas termodinamik.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sistem Penghantaran Obat**

##### **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 ke-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 *et al.*, 2013).

##### **2.1.2 Sistem Penghantaran Obat Tertarget**

Sistem penghantaran obat tertarget dapat dibedakan menjadi dua macam, yaitu sistem tertarget pasif dan sistem tertarget aktif. 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 *et al.*, 2013).

### **2.1.3 Sistem Penghantaran Obat Tertarget Aktif**

Penargetan aktif nanopartikel yang dimuat obat meningkatkan efek penargetan pasif untuk membuat nanopartikel lebih spesifik ke situs target. Ada beberapa cara penargetan aktif dapat dilakukan. Salah satu cara untuk secara aktif menargetkan jaringan yang hanya berpenyakit di dalam tubuh adalah dengan mengetahui sifat reseptor pada sel yang menjadi sasaran obat. Para peneliti kemudian dapat menggunakan ligan spesifik sel yang akan memungkinkan nanopartikel untuk mengikat secara khusus ke sel yang memiliki reseptor komplementer. Bentuk penargetan aktif ini ditemukan berhasil ketika menggunakan transferrin sebagai ligan spesifik sel (Galvin *et al.*, 2011).

#### 2.1.4 Sistem Penghantaran Obat Tertarget Pasif

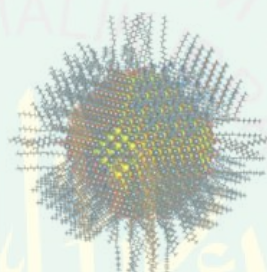
Desain sistem penghantaran obat yang baik dan berhasil digunakan dalam terapi harus memperhatikan barrier yang harus dilalui oleh obat sehingga sampai pada tempat aksi. Selain itu pemahaman tentang sifat unik tertentu dari target sel dan jaringan juga perlu dipertimbangkan agar dapat mendesain sistem penghantaran yang dapat mengakumulasi obat pada target aksi. Terdapat tiga pertimbangan utama untuk membentuk sistem penghantaran yang stabil, antara lain yaitu (Buzea *et al.*, 2007):

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.

#### 2.1.5 Nanopartikel

Nanopartikel adalah sistem koloid dengan ukuran submikron ( $< 1 \text{ M}$ ) 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, 2005).



Gambar 2.1 Nanopartikel (Sapra *et al.*, 2012)

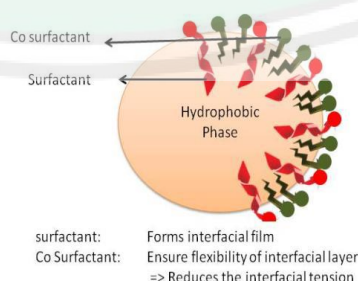
Terdapat berbagai keunggulan dari nanopartikel salah satunya ialah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal (Buzea *et al.*, 2007). Pembentukan nanopartikel juga dapat dibuat dengan berbagai teknik yang sederhana. Nanopartikel pada sediaan 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)**

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 dkk., 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 (Martien dkk., 2012). P-glikoprotein (P-gp) adalah anggota superfamili dari transforter ATP yang menentukan berbagai absorpsi dan penetrasi obat. Interaksi obat dengan P-gp yang terjadi di usus kecil menyebabkan siklus berulang terhadap penyerapan-eksresi, sedangkan epitel usus secara signifikan menghambat penyerapan beberapa obat yang diberikan secara oral (Latif dkk., 2018).

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 (Date *et al.*, 2010).



Gambar 2.2 Struktur SNEDDS (Muzaffar *et al.*, 2013)

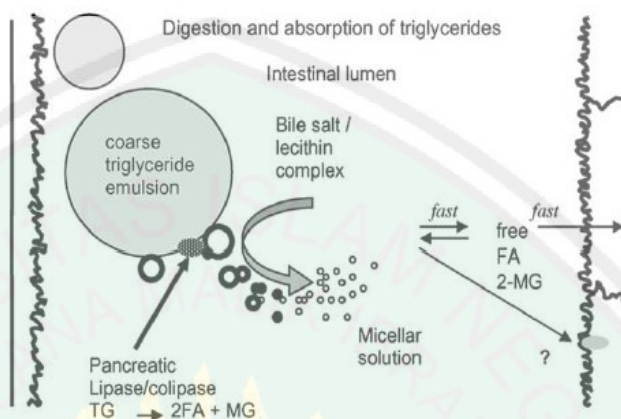
Proses nanoemulsi terjadi secara spontan tanpa bantuan energi, sediaan memenuhi kriteria SNEDDS apabila suatu sediaan mampu teremulsi dengan agitasi yang lembut. SNEDDS mampu menjadi sistem penghantaran obat yang baik untuk obat protein maupun obat dengan tingkat absorpsi yang rendah. Formulasi SNEDDS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

Beberapa kelemahan dari penghantaran obat dengan sistem SNEDDS ini diantaranya: (1) Kurangnya predikatif yang baik dalam model *in vitro* untuk penilaian formulasi. (2) Butuh pengembangan dan validasi lebih lanjut untuk uji secara *in vitro*. (3) Formulasi berbasis prototipe lipid yang berbeda perlu dikembangkan dan diuji secara *in vivo*, (4) Ketidakstabilan obat kimia dan konsentrasi surfaktan yang tinggi dalam formulasi (sekitar 30-60%) dapat mengiritasi pencernaan (Sharma *et al.*, 2012).

### 2.3 Mekanisme SNEDDS

Mekanisme SNEDDS dalam penghantarannya yang berbasis lipid terdiri dari beberapa fase. Fase yang pertama yaitu fase pencernaan dimana terjadi proses autokatalitik yang mana lipid akan mengalami penghancuran fisik menjadi emulsi saat kontak dengan cairan lambung untuk selanjutnya terjadi hidrolisis Trigliserida (TG) menjadi asam lemak dan selanjutnya menjadi campuran *micelle* dengan garam empedu. Fase berikutnya yaitu fase absorpsi dimana terjadi proses penghantaran obat melalui difusi pasif, difusi terfasilitasi dan transport aktif menuju sel. Fase yang terakhir adalah fase sirkulasi dimana dilakukan proses

seleksi ukuran partikel. Obat dengan sistem penghantaran berbasis lipid memiliki nilai  $\log P > 5$  dengan solubilitas TG  $> 50$  mg/mL yang mana memasuki penghantaran dengan sistem limfatik dan langsung menuju target sel. (Debnath *et al.*, 2011).



Gambar 2.3 Mekanisme SNEDDS (Patel *et al.*, 2013)

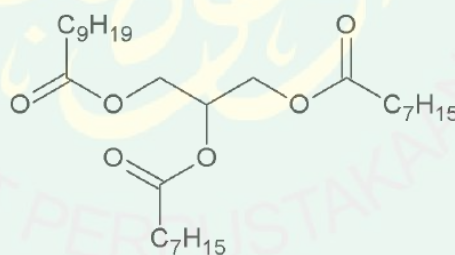
## 2.4 Komponen SNEDDS

### 2.4.1 Minyak

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). 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 (6-12 karbon), digliserida atau ester asam

lemak. Pada trigliserida rantai pendek (<5 karbon) meskipun mempunyai kemampuan emulsifikasi yang sangat baik, namun dinilai lemah pada kemampuan absorpsi obat dalam tubuh (Sapra *et al.*, 2012). Sementara itu, 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).

Minyak yang digunakan dalam hal ini yaitu Miglyol 812 yang termasuk dalam golongan MCT (*Medium-Chain Triglycerides*). Miglyol 812 merupakan minyak netral yang jernih, memiliki nama lain *Caprylic/Capric/Triglyceride* dan nama IUPAC decanoic acid;octanoic acid;propane-1,2,3-triol (Jaworska *et al.*, 2014). Penggunaan minyak Miglyol sebagai fase minyak dalam formulasi nanoemulsi pernah dilakukan oleh penelitian sebelumnya yang menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran droplet 230-280 nm (Yuliani dkk, 2016).



Gambar 2.4 Struktur Kimia Miglyol 812 (Jaworska *et al.*, 2014)

#### 2.4.2 Surfaktan

Surfaktan merupakan komponen vital dalam formulasi SNEDDS (Makadia dkk, 2013). Komposisi surfaktan dalam formulasi SNEDDS tidak boleh terlalu banyak karena dapat mengakibatkan iritasi saluran cerna. Surfaktan yang bersifat

amfifilik dapat melarutkan dalam jumlah banyak jenis obat hidrofobik (Sapra *et al.*, 2012).

Surfaktan berperan dalam mengurangi tegangan antarmuka, memperkecil ukuran tetesan emulsi, serta menjaga zat aktif dalam jangka waktu lama pada tempat absorpsi, sehingga tidak terjadi pengendapan dalam saluran cerna (Rowe *et al.*, 2009). Molekul surfaktan mempunyai bagian polar yang suka air (hidrofilik) dan bagian non polar yang suka dengan minyak atau lemak (lipofilik) (Fudholi, 2013).

Kemampuan emulsifikasi surfaktan dapat mempengaruhi kemampuan dispersi SNEDDS secara cepat dalam kondisi pengadukan yang ringan. Surfaktan juga meningkatkan kemampuan minyak dalam melarutkan obat (Patel *et al.*, 2013). Surfaktan dengan nilai HLB <10 bersifat hidrofobik dan dapat membentuk nanoemulsi *water in oil* (W/O). Sedangkan surfaktan dengan nilai HLB >10 bersifat hidrofilik dan dapat membentuk nanoemulsi *oil in water* (O/W) (Debnath *et al.*, 2011).

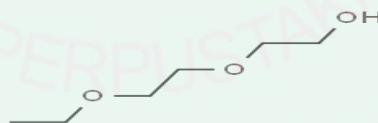
Surfaktan dalam SNEDDS dapat berupa sebagai surfaktan tunggal atau kombinasi beberapa surfaktan (Date *et al.*, 2010). Surfaktan yang berbeda diskriminasi untuk melihat kemampuan emulsifikasi fase minyak yang dipilih. Surfaktan dipilih berdasarkan transparansi dan kemudahan emulsifikasi (Patel *et al.*, 2013). Nanoemulsi dipengaruhi oleh campuran kombinasi jenis surfaktan hidrofilik dan lipofilik, ko-surfaktan dan minyak. Keseimbangan hidrofilik lipofilik (HLB) adalah konsep yang mendasari metode semi empirik untuk memilih pengemulsi yang tepat atau kombinasi pengemulsi pada stabilitas emulsi.

Secara umum, surfaktan untuk SNEDDS harus sangat hidrofilik dengan HLB berkisar antara 10-15 (Rowe *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 saluran cerna (Singh *et al.*, 2009).

### 1. Transcutol

Transcutol memiliki nama lain yaitu Diethylene Glycol Ethyl Ether (DEGEE) dan memiliki rumus struktur  $C_6H_{14}O_3$  dan nilai HLB 4,2. Kemurnian DEGEE yaitu >99% digunakan dalam kosmetik dan pelarut di banyak produk farmasi terutama obat-obatan. Sifat fisik dari transcutol / DEGEE membuat bahan tersebut dapat digunakan untuk melarutkan senyawa lipofilik dan senyawa hidrofilik. Pemerianaanya anatara lain berbetuk cair, memiliki bau yang ringan, bersifat hidroskopi dan dapat larut dalam air (Depkes RI, 1995).

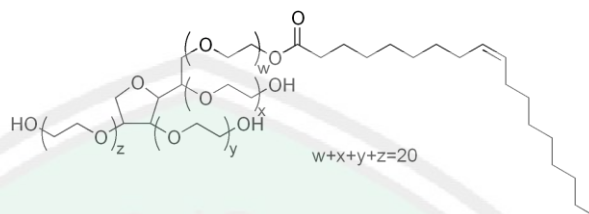


Gambar 2.5 Struktur kimia Transcutol (Rowe *et al.*, 2009)

### 2. Tween 80

Tween 80 memiliki nama kimia poly oxy ethylene-20-sorbitan mono oleat dan memiliki rumus molekul  $C_{64}H_{124}O_{26}$ . Tween 80 memiliki HLB sebesar 15 yang sesuai untuk sediaan SNEDDS. Tween 80 mempunyai sifat hidrofilik yang

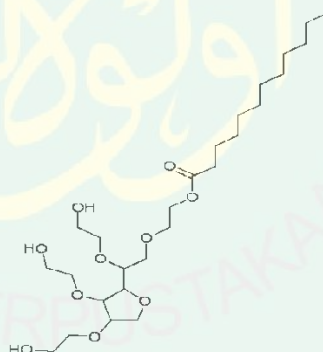
mana dapat larut dalam air. Tween 80 juga dikategorikan sebagai *Generally Regarded As Nontoxic And Nonirritant* (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.6 Struktur kimia Tween 80 (Rowe *et al.*, 2009)

### 3. Tween 20

Tween 20 memiliki nama kimia poly oxy ethylene 20 sorbitan monolaurat dengan rumus kimia  $C_{58}H_{114}O_{26}$ . Tween 20 memiliki nilai HLB sebesar sekitar 16,7 (Singh *et al.*, 2009). Tween 20 yang bersifat hidrofilik juga terbukti dapat memperbaiki disolusi dan absorpsi molekul obat lipofilik (Rowe *et al.*, 2009).

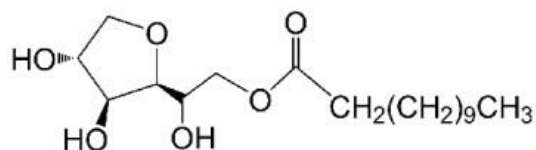


Gambar 2.6 Stuktur kimia Tween 20 (Rowe *et al.*, 2009)

### 4. Span 20

Span 20 merupakan suatu surfaktan yang memiliki sifat hidrofobik dan rumus kimia  $C_{18}H_{34}O_6$ . Span 20 mempunyai nilai HLB sebesar 8,6. dan masa molar sebesar  $346.464 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Span 20 (Sorbitan Monolaurate) termasuk surfatan nonionik yang berbentuk minyak dan bewarna kuning. Span praktis tidak larut

dalam air, dapat bercampur dengan alkohol, larut dalam parafin cair, mudah larut dalam eter, tidak alarut dalam aseton dan propilen glikol (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.8 Struktur kimia Span 20 (Attama *et al.*, 2012)

### 2.4.3 Ko-surfaktan

Molekul rantai pendek atau ko-surfaktan dapat membantu menurunkan tegangan antar muka sehingga dapat mengecilkan ukuran partikel nanoemulsi (Debnath dkk, 2011). 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). Ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS juga berfungsi untuk meningkatkan drug loading dalam sistem SNEDDS. Ko-surfaktan mempengaruhi emulsification time dan ukuran tetesan nanoemulsi sistem (Makadia *et al.*, 2013).

Ko-surfaktan yang dapat digunakan dalam formulasi SNEDDS ini yaitu Polietilen Glikol (PEG). PEG mempunyai sifat stabil, mudah larut dalam air hangat, tidak beracun, non-korosif, tidak berbau, tidak berwarna, memiliki titik lebur yang sangat tinggi (580°F), tersebar merata, higroskopik dan juga dapat mengikat pigmen. PEG yang memiliki berat molekul rata-rata 200, 400 dan 600 berupa cairan bening tidak berwarna dan mempunyai berat molekul rata-rata lebih dari 1000 (Novisari, 2008). Khususnya PEG 400 merupakan kelas polietilen glikol dengan berat molekul rendah. Ini adalah cairan bening, tidak berwarna, dan

kental. Sebagian karena toksisitasnya yang rendah, PEG 400 banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi. PEG 400 bersifat larut dalam air, aseton, alkohol, benzena, gliserin, glikol, dan hidrokarbon aromatik, dan sedikit larut dalam hidrokarbon alifatik (Depkes RI, 1995). Polietilen Glikol 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, 2010).



Gambar 2.9 Struktur Kimia PEG 400 (Norvisari, 2008)

## 2.5 HLB (*Hydrophilic-Lipophylic Balance*)

HLB merupakan nilai untuk menyatakan keseimbangan antara ukuran dan kekuatan dari gugus hidrofilik (suka air/polar) dan gugus lipofilik (tidak suka air/non-polar) dari suatu emulsifier. Emulsifier sebagai agen pengikat air dan minyak memiliki kombinasi gugus hidrofilik dan hidrofobik yang dinyatakan dalam nilai HLB. Nilai HLB berkisar pada rentang 0-20. Rentang nilai HLB 9-11 merupakan nilai tengah dimana jumlah gugus hidrofilik dan lipofilik seimbang (Leuner dan Dressman, 2010).

Tabel 2.1 Rentang nilai HLB emulsifier berserta aplikasinya (Singh *et al*, 2009)

<b>Rentang HLB</b>	<b>Aplikasi</b>
3-6	Emulsifier W/O
7-9	<i>Wetting Agent</i>
8-18	Emulsifier O/W
13-15	Deterjen
15-18	Pelarut

Nilai keseimbangan hidrofil-lipofil (HLB) telah terbukti menjadi sangat berguna dalam memilih jenis pengemulsi terbaik setiap fase minyak yang diberikan. Nilai HLB adalah faktor kunci untuk pembentukan emulsi dengan tetesan kecil. Sistem HLB memprediksi pengemulsi terbaik diperoleh ketika nilai HLB dari pengemulsi dan minyak cocok. Span dan Tween dikenal sebagai sorbitan non-ionik alkanolat dan alkanolat sorbitan teretoksilasi, dengan berbagai nilai HLB yang sesuai untuk campuran HLB. Nilai HLB dari campuran surfaktan (HLB *mix*) dihitung menggunakan fraksi berat surfaktan yang sesuai, seperti yang ditunjukkan di bawah ini (Winarti *et al.*, 2016):

$$HLB\ mix = fAHLBa + fBHLBb$$

**Keterangan:**

HLBa dan HLBB : nilai surfaktan A dan B  
 fA : berat fraksi surfaktan A  
 fB : berat fraksi surfaktan B

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

Klasifikasi bawang dayak adalah sebagai berikut (Tjitrosoepomo, 2005):

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Kelas : Liliopsida

Ordo : Liliales

Famili : Liliaceae

Genus : *Eleutherine*

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



Gambar 2.10 Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) (Tjitrosoepomo, 2005)

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 (Tjitrosoepomo, 2005).

Terdapat beberapa golongan metabolit sekunder pada bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) yang telah diketahui antara lain yaitu: alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, steroid dan zat tanin. Umbi bawang dayak mengandung senyawa-senyawa bioaktif satunya yaitu flavonoid. Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang berpotensi sebagai antioksidan. Flavonoid dapat pula berfungsi sebagai antijamur dan antibakteri (Hana dkk., 2018). Telah diketahui bahwa bawang dayak juga memiliki kandungan senyawaturunan Naftaquinon seperti *eleutherine*, *elecanacine*, *eletherol*, dan *eleutherinone* yang dapat membantu dalam penyembuhan kanker. Secara empiris bawang dayak telah sering digunakan sebagai obat tradisional terutama dalam mengobati kanker payudara oleh masyarakat Kalimantan (Kuntorini dan Astuti, 2010).

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. Umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) juga diketahui dapat memiliki aktivitas sebagai sel kanker (Tjitrosoepomo, 2005).

Berbagai penelitian yang dilakukan dalam memanfaatkan bawang dayak dilakukan dengan cara mengambil ekstraksnya baik melalui metode ekstraksi konvensional maupun modern. Di antara metode modern yang dapat digunakan adalah metode *Ultrasound Assisted Extraction* (UAE), penggunaan metode tersebut dalam ekstraksi bawang dayak diharapkan dapat meningkatkan total senyawa terekstrak. Diketahui bahwa metode UAE menggunakan kativasi akustik untuk memproduksi gelembung kativasi untuk menghasilkan gaya gesek yang tinggi. Hal tersebut akan membantu merusak dinding sel sehingga pelarut dapat masuk ke dalam bahan dan meningkatkan kontak antara pelarut dengan senyawa yang akan di ekstraksi (Sharon dkk., 2013).

## 2.7 Naftokuinon

Kuinon adalah salah satu golongan senyawa organik yang diturunkan senyawa aromatik (seperti benzena atau naftalena) dengan perubahan  $-CH=$  menjadi kelompok  $-C(=O)-$  dengan penataan ulang ikatan ganda, sehingga menjadi struktur dione siklik terkonjugasi. Golongan kuinon meliputi beberapa senyawa heterosiklik. Anggota golongan kuinon salah satunya adalah 1,4- naftokuinon.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa umbi bawang dayak mengandung senyawa naftokuinon dan turunannya seperti *eleutherine*, *elecanacine*, *eleutherol*, dan *eleutherinone*. Naftakuinon dikenal senyawa antimikroba, antiviral, antifungal, dan antiparasitik. Selain itu, naftoquinon memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang biasanya terdapat di dalam sel vakuola dalam bentuk glikosida. Sifat naftokuinon yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah menjadikan naftokuinon kurang baik diformulasikan dalam penghataran berbasis air (Babula *et al.*, 2005).

## 2.8 Uji Karakterisasi SNEDDS

Karakteristik SNEDDS dipengaruhi oleh komponen penyusunnya, yaitu fase minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Uji karakterisasi SNEDDS dapat dilakukan dengan beberapa tahapan antara lain uji persen transmitten, uji waktu emulsifikasi, uji ukuran partikel, uji viskositas, uji pH, uji stabilitas terhadap pengenceran dan uji termodinamik.

### 2.8.1 Uji Persen (%) Transmittan

Transmittan diartikan sebagai intensitas cahaya setelah melewati sampel, dengan satuan persen (%). Nilai transmittan dapat diamati secara fisik. Semakin jernih sediaan, maka semakin tinggi pula nilai transmittan yaitu antara 80%-100%. Nilai transmittan pada sediaan menggunakan SNEDDS mengindikasikan bahwa sediaan tersebut telah terdispersi sempurna dengan ukuran partikel nano <200 nm, jernih dan transparan. Transmittan (T) dapat dirumuskan dalam hukum Lambert-Beer sebagai mana berikut :

$$T = \frac{I}{I_0}$$

sedangkan mikroemulsi merupakan sistem yang stabil secara termodinamika (Fanun, 2011).

## 2.9 Spektrofotometer UV-Vis

Spektrofotometer adalah alat untuk mengukur transmittan 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.

Spektrofotometer UV-Vis merupakan alat dengan teknik spektrofotometer pada daerah ultra-violet dan sinar tampak. Alat ini digunakan guna mengukur serapan sinar ultra violet atau sinar tampak oleh suatu materi dalam bentuk larutan. Konsentrasi larutan yang dianalisis sebanding dengan jumlah sinar yang diserap oleh zat yang terdapat dalam larutan tersebut. Hasil percobaan diungkapkan dalam spektrum dengan absisnya menyatakan panjang gelombang (atau bilangan gelombang atau frekuensi) sinar datang dan ordinatnya menyatakan energi yang diserap sampel (Kusnanto, 2012).



Gambar 2.11 Spektrofotometer UV-Vis (News Medical, 2019).

Spektrofotometer terdiri dari beberapa bagian anantara lain adalah (Kusnanto, 2012):

### **1. Sumber Cahaya**

Sumber energi cahaya yang biasa untuk daerah tampak, ultraviolet dekat, dan inframerah dekat adalah sebuah lampu pijar dengan kawat rambut terbuat dari *wolfram* (tungsten). Lampu ini mirip dengan bola lampu pijar biasa, daerah panjang gelombang ( $\lambda$ ) adalah 350 – 2200 nm. Di bawah kira-kira 350 nm, keluaran lampu wolfram itu tidak memadai untuk spektrofotometer dan harus digunakan sumber yang berbeda. Paling lazim adalah lampu tabung tidak bermuatan (discas) hidrogen (atau deuterium) 175 ke 375 atau 400 nm. Lampu hidrogen atau lampu deuterium digunakan untuk sumber pada daerah *ultraviolet* (UV).

### **2. Monokromator**

Monokromator adalah alat yang berfungsi untuk menguraikan cahaya polikromatis menjadi beberapa komponen panjang gelombang tertentu (monokromatis) yang berbeda (terdispersi). Cahaya monokromatis ini 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. Monokromator berfungsi sebagai penyeleksi panjang gelombang, yakni mengubah cahaya yang berasal dari sumber sinar polikromatis menjadi cahaya monokromatis.

### **3. Sel sampel**

Berfungsi sebagai tempat meletakkan sampel, *UV-VIS* menggunakan kuvet sebagai tempat sampel. Kuvet biasanya terbuat dari kuarsa atau gelas, namun

kuvet dari kuarsa yang terbuat dari silika memiliki kualitas yang lebih baik. Hal ini disebabkan yang terbuat dari kaca dan plastik dapat menyerap UV sehingga penggunaannya hanya pada spektrofotometer sinar tampak (VIS). 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, (d) Tidak boleh rapuh, (e) Mempunyai bentuk (*design*) yang sederhana.

#### 4. Detektor

Berfungsi menangkap cahaya yang diteruskan dari sampel dan mengubahnya menjadi arus listrik. Syarat-syarat sebuah detektor antara lain: (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.

#### 2.10 Particle Size Analyzer (PSA)

Particle Size Analyzer (PSA) adalah alat yang dapat digunakan untuk pengujian distribusi ukuran partikel berukuran nanometer. Alat ini menggunakan metode Dynamic Light Scattering (DLS) yang memanfaatkan hamburan inframerah. Hamburan inframerah ditembakkan oleh alat terhadap sampel sehingga sampel akan bereaksi menghasilkan gerak Brown (gerak acak dari partikel yang sangat kecil dalam cairan akibat dari benturan dengan molekulmolekul yang ada dalam zat cair). Gerak inilah yang kemudian di analisis oleh alat, semakin kecil ukuran molekul maka akan semakin cepat gerakannya.

Pengukuran partikel dengan menggunakan PSA biasanya menggunakan metode basah. Metode ini dinilai lebih akurat jika dibandingkan dengan metode kering ataupun pengukuran partikel dengan metode ayakan dan analisa gambar. Terutama untuk sampel-sampel dalam orde nanometer yang cenderung memiliki aglomerasi yang tinggi. Hal ini dikarenakan partikel didispersikan ke dalam media sehingga partikel tidak saling aglomerasi (Nuraeni dkk., 2013).

Analisa menggunakan PSA dinilai efektif karena ukuran partikel yang terukur adalah ukuran dari single particle. Selain itu hasil pengukuran ditampilkan dalam bentuk distribusi, sehingga hasil pengukuran dapat diasumsikan sudah menggambarkan keseluruhan kondisi sampel. Metode ini dinilai lebih akurat dibandingkan dengan metode analisa gambar seperti SEM dan TEM. Selain itu waktu analisa yang dibutuhkan lebih singkat (Nuraeni dkk., 2013).

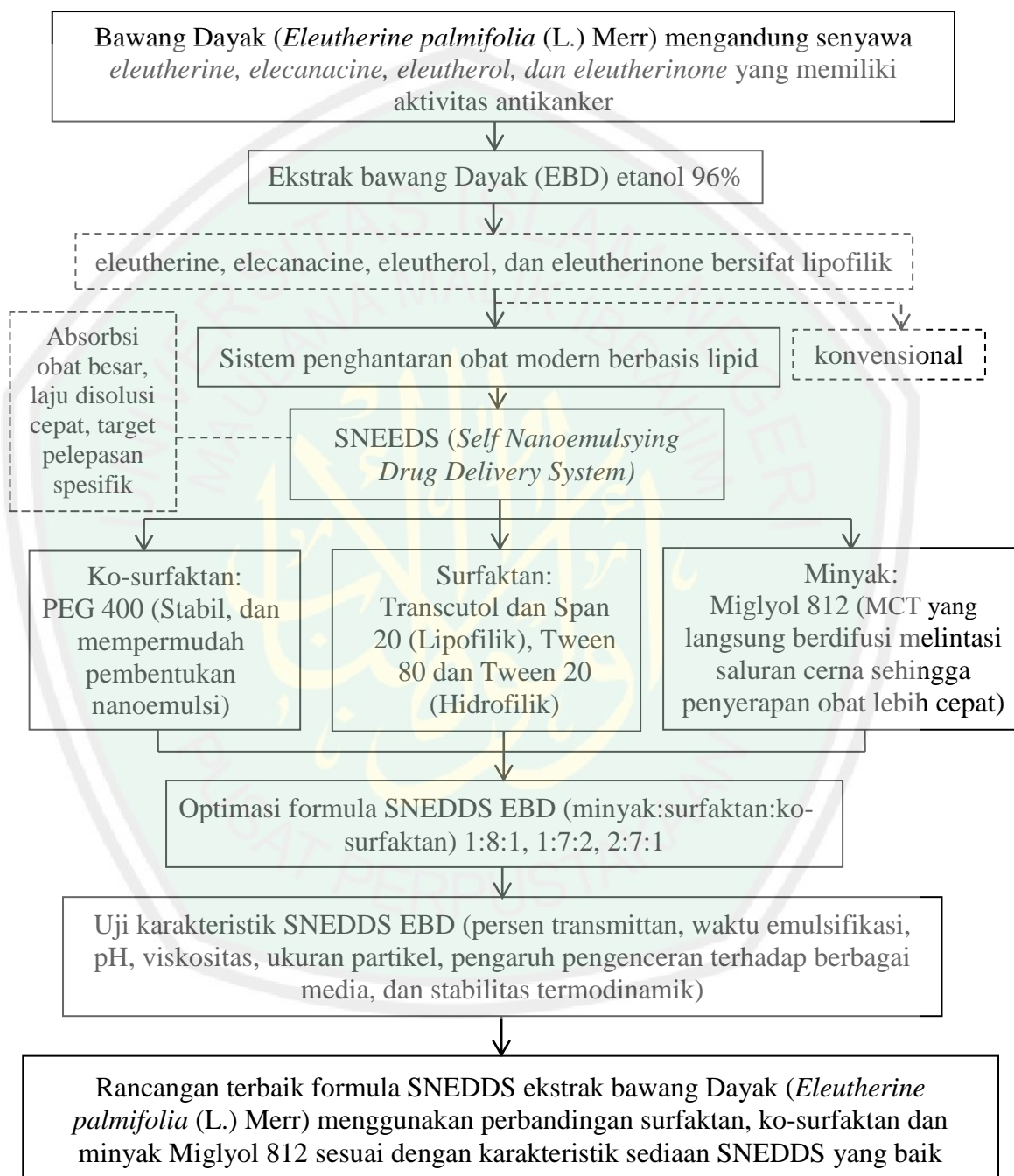


Gambar 2.12 *Particle Size Analyzer* (PSA) (Microtrac, 2019)

### BAB III

#### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

##### 3.1 Kerangka Konseptual



**Keterangan:**

= variabel diteliti    
  = variabel tidak diteliti    
 → = variabel berhubungan

Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

### 3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Tanaman bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) diketahui mengandung senyawa turunan Naftaquinon seperti *eleutherine*, *elecanacine*, *eleutherol*, dan *eleutherinone* yang dapat membantu dalam penyembuhan kanker. Menurut penelitian yang dilakukan, diketahui bahwa senyawa tersebut dapat menginduksi terjadinya apoptosis. Apoptosis ini berperan penting terhadap mekanisme perkembangan sel kanker dalam tubuh. Apabila apoptosis sel kanker meningkat, maka perkembangan sel kanker akan menurun.

Berdasarkan penelitian tersebut, bawang Dayak dibuat sebagai sediaan farmasi dalam bentuk ekstrak etanol 96% (EBD). Senyawa *eleutherine*, *elecanacine*, *eleutherol*, dan *eleutherinone* yang terkandung dalam EBD diketahui memiliki kelarutan dalam air yang rendah (lipofilik), sehingga perlu digunakan sistem penghantaran obat yang modern yang berbasis lipid yaitu SNEDDS (*Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems*) yang memiliki absorpsi obat besar, laju disolusi cepat, dan target pelepasan obat yang spesifik.

Karakteristik SNEDDS dipengaruhi oleh komponen penyusunnya, yaitu fase minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Minyak yang berfungsi sebagai pembawa zat aktif adalah Miglyol 812. Miglyol 812 dipilih karena merupakan golongan MCT (*Medium-chain triglycerides*) yang dapat secara pasif dan langsung berdifusi melintasi saluran cerna sehingga penyerapan obat terjadi lebih cepat. Sementara itu, surfaktan yang berguna sebagai penurun tegangan antar muka dipilih dengan menggunakan kombinasi surfaktan hidrofilik yaitu Transcutol, Span 20 dan surfaktan lipofilik yaitu Tween 20, Tween 80. Hal

tersebut dilakukan agar mendapat keseimbangan nilai HLB sehingga terbentuk nanoemulsi yang baik. Ko-Surfaktan yang berfungsi untuk meningkatkan *drug loading* sekaligus membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan, pada formulasi ini dipilih PEG 400 yang merupakan bahan pembawa stabil yang dapat meningkatkan laju disolusi obat karna kelarutannya cepat dalam air sekaligus membantu dalam pembentukan nanoemulsi.

Berdasarkan tiga komponen utama tersebut, formulasi SNEDDS EBD dibuat dengan optimasi variasi perbandingan konsentrasi antara minyak:surfaktan:ko-surfaktan yang selanjutnya dilakukan uji karakteristik dengan tujuan untuk mengetahui formula terbaik. Variasi konsentrasi komponen SNEDDS yang dilakukan antara lain 1:8:1, 1:7:2, 2:7:1. Uji karakteristik yang dilakukan meliputi uji persen transmitten, uji waktu emulsifikasi, uji pH, uji viskositas, uji ukuran partikel, uji stabilitas terhadap pengenceran berbagai macam media, dan uji stabilitas termodinamika.

### 3.3 Hipotesis Penelitian

Penelitian ini memiliki hipotesis anantara lain yaitu:

1. Formula terbaik sediaan SNEDDS ekstrak bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) adalah menggunakan perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak Miglyol 812.
2. SNEDDS ekstrak bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dengan menggunakan variasi perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak Miglyol 812 memenuhi karakteristik SNEDDS yang baik.

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis Rancangan Penelian**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *true experimental laboratory*.

Tahapan penelitian meliputi :

1. Formulasi SNEDDS EBD dilakukan menggunakan variasi perbandingan konsentrasi minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan.
2. Pengujian karakteristik SNEDDS EBD meliputi: persen transmitten, waktu emulsifikasi, nilai pH, viskositas, ukuran partikel, pengaruh pengenceran terhadap berbagai media, dan stabilitas termodinamik.

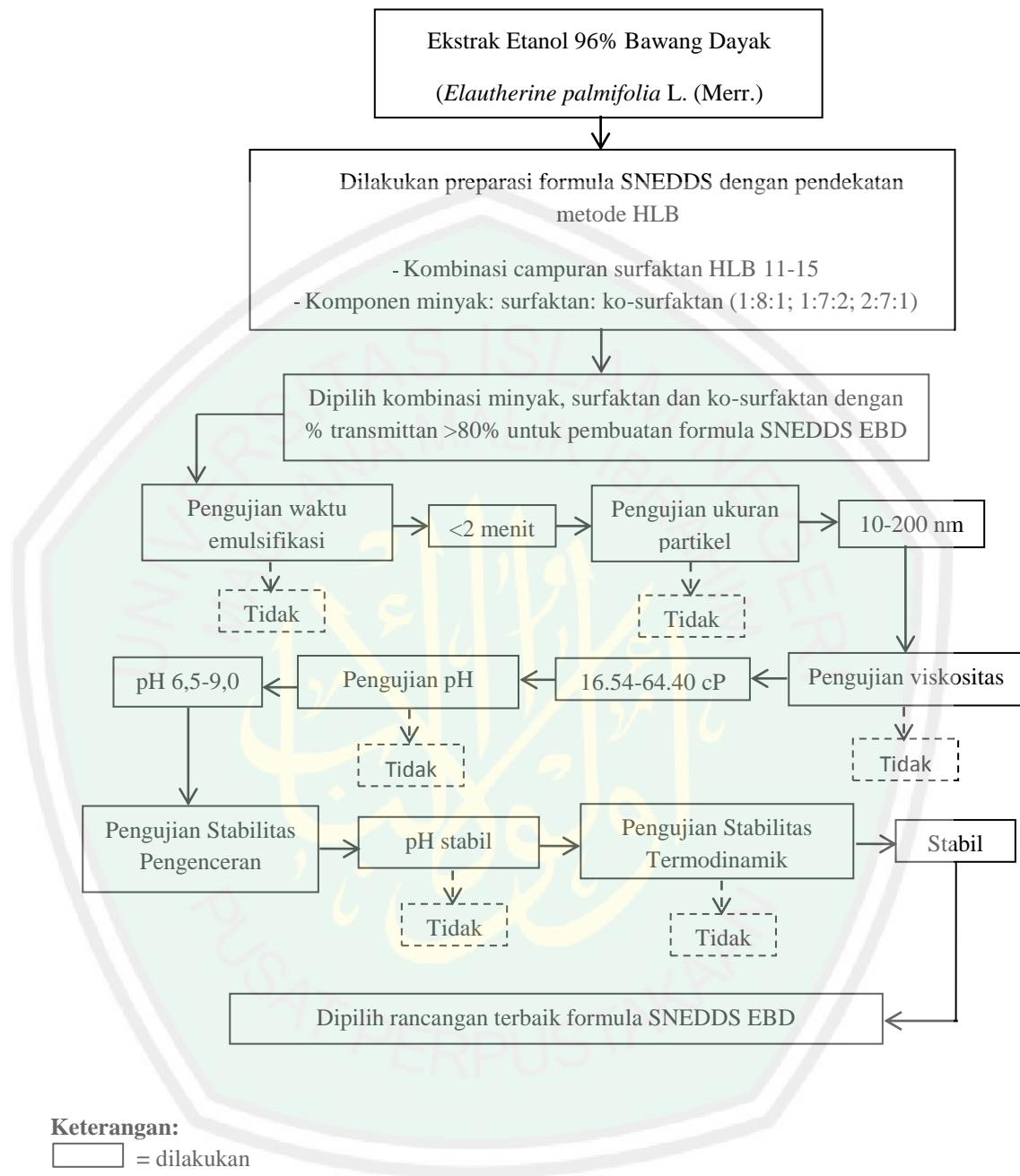
#### **4.2 Waktu dan Tempat Pelaksanaan Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2020 sampai dengan Maret 2020, bertempat di Laboratorium Riset Tekonologi Farmasi Jurusan Farmasi Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Malang.

#### **4.3 Sampel Penelitian**

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah bagian umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) yang telah diekstraksi dengan etanol 96% menggunakan metode UAE.

#### 4.6 Skema Kerja Penelitian



Gambar 4.1 Skema Kerja Penelitian

## BAB V

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 5.1 Preparasi SNEDDS

Preparasi formula SNEDDS dilakukan dengan tujuan untuk menentukan formula yang stabil sebagai sediaan SNEDDS dan nantinya akan dipilih sebagai rancangan formula SNEDDS EBD. Perparasi SNEDDS pada penelitian ini dilakukan pada 60 rancangan formula SNEDDS yang menggunakan tiga komponen utama yaitu; surfaktan, ko-surfaktan dan minyak Miglyol 812 dengan berbagai perbandingan. Komponen-komponen tersebut dirancang sebagai formula SNEDDS dengan HLB campuran 11-15, yang merupakan rentang HLB optimal SNEDDS.

Seluruh formula SNEDDS dibuat sebanyak 10 mL dengan cara ditimbang sesuai perhitungan, kemudian surfaktan hidrofilik dan lipofilik distirer 300 rpm 10 menit, ko-surfaktan PEG 400 ditambahkan dan distirer selama 10 menit, terakhir ditambahkan minyak sedikit demi sedikit dan distirer selama 10 menit. Sediaan SNEDDS dikatakan baik apabila tidak terjadi pemisahan fase, memiliki penampakan yang jernih, dapat membentuk sistem emulsifikasi dan mempunyai ukuran droplets <200 nm. Berdasarkan hal tersebut maka, perlu dilakukan uji organoleptis dan beberapa uji karakteristik fisika-kimia antara lain; uji persen transmittan, uji waktu emulsifikasi dan uji ukuran partikel pada sediaan SNEDDS.

### 5.1.1 Uji Pemisahan Fase

Uji pemisahan fase dilakukan pada sediaan SNEDDS yang telah dibuat dan disimpan selama 24 jam dalam suhu ruangan. Hal tersebut guna mengetahui stabilitas sediaan secara visual. Pengujian ini yang diamati adalah pemisahan fase antara minyak dan air. Sediaan SNEDDS dinyatakan stabil apabila, tidak menunjukkan adanya pemisahan fase (Winarti *et al.*, 2016). Dari keseluruhan formula, terdapat 36 formula stabil yang ditandai dengan tidak adanya pemisahan fase setelah penyimpanan selama 24 jam sebagaimana pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil Uji Pemisahan Fase Preparasi SNEDDS

Formula	HLB	Campuran Surfaktan	Rasio	Pemisahan fase
F 1*	11	Tween 20/Transcutol	1:8:1	Tidak
F 2*	12	Tween 20/Transcutol	1:8:1	Tidak
F 3*	13	Tween 20/Transcutol	1:8:1	Tidak
F 4*	14	Tween 20/Transcutol	1:8:1	Tidak
F 5*	15	Tween 20/Transcutol	1:8:1	Tidak
F 6*	11	Tween 80/Span 20	1:8:1	Tidak
F 7*	12	Tween 80/Span 20	1:8:1	Tidak
F 8	13	Tween 80/Span 20	1:8:1	Ada
F 9*	14	Tween 80/Span 20	1:8:1	Tidak
F 10	15	Tween 80/Span 20	1:8:1	Ada
F 11*	11	Tween 20/Span 20	1:8:1	Tidak
F 12	12	Tween 80/Span 20	1:8:1	Ada
F 13*	13	Tween 20/Span 20	1:8:1	Tidak
F 14*	14	Tween 20/Span 20	1:8:1	Tidak
F 15*	15	Tween 20/Span 20	1:8:1	Tidak
F 16*	11	Tween 80/Transcutol	1:8:1	Tidak
F 17*	12	Tween 80/Transcutol	1:8:1	Tidak
F 18*	13	Tween 80/Transcutol	1:8:1	Tidak
F 19*	14	Tween 80/Transcutol	1:8:1	Tidak
F 20*	15	Tween 80/Transcutol	1:8:1	Tidak
F 21	11	Tween 20/Transcutol	1:7:2	Ada
F 22	12	Tween 20/Transcutol	1:7:2	Ada
F 23	13	Tween 20/Transcutol	1:7:2	Ada
F 24	14	Tween 20/Transcutol	1:7:2	Ada
F 25	15	Tween 20/Transcutol	1:7:2	Ada
F 26*	11	Tween 80/Span 20	1:7:2	Tidak

F 27*	12	Tween 80/Span 20	1:7:2	Tidak
F 28*	13	Tween 80/Span 20	1:7:2	Tidak
F 29*	14	Tween 80/Span 20	1:7:2	Tidak
F 30*	15	Tween 80/Span 20	1:7:2	Tidak
F 31*	11	Twen 20/Span 20	1:7:2	Tidak
F 32*	12	Twen 20/Span 20	1:7:2	Tidak
F 33*	13	Twen 20/Span 20	1:7:2	Tidak
F 34	14	Twen 20/Span 20	1:7:2	Ada
F 35*	15	Tween 20/Span 20	1:7:2	Tidak
F 36*	11	Tween 80/Transcutol	1:7:2	Tidak
F 37*	12	Tween 80/Transcutol	1:7:2	Tidak
F 38*	13	Tween 80/Transcutol	1:7:2	Tidak
F 39*	14	Tween 80/Transcutol	1:7:2	Tidak
F 40*	15	Tween 80/Transcutol	1:7:2	Tidak
F 41	11	Twen 20/Span 20	2:7:1	Ada
F 42	12	Twen 20/Span 20	2:7:1	Ada
F 43	13	Twen 20/Span 20	2:7:1	Ada
F 44	14	Twen 20/Span 20	2:7:1	Ada
F 45	15	Tween 20/Span 20	2:7:1	Ada
F 46	11	Tween 80/Span 20	2:7:1	Ada
F 47	12	Tween 80/Span 20	2:7:1	Ada
F 48*	13	Tween 80/Span 20	2:7:1	Tidak
F 49*	14	Tween 80/Span 20	2:7:1	Tidak
F 50*	15	Tween 80/Span 20	2:7:1	Tidak
F 51	11	Tween 20/Span 20	2:7:1	Ada
F 52	12	Tween 20/Span 20	2:7:1	Ada
F 53*	13	Tween 20/Span 20	2:7:1	Tidak
F 54*	14	Tween 20/Span 20	2:7:1	Tidak
F 55	15	Tween 20/Span 20	2:7:1	Ada
F 56	11	Tween 80/Transcutol	2:7:1	Ada
F 57	12	Tween 80/Transcutol	2:7:1	Ada
F 58	13	Tween 80/Transcutol	2:7:1	Ada
F 59	14	Tween 80/Transcutol	2:7:1	Ada
F 60	15	Tween 80/Transcutol	2:7:1	Ada

**Keterangan:** \*Formula lolos uji

Tabel 5.17 Karakteristik SNEDDS EBD Terbaik

Formula	%T	Waktu Emulsifikasi (menit:detik)		Ukuran Partikel (nm)		PDI		Viskositas (cP)	pH	Stabilitas
		SGF	SIF	SGF	SIF	SGF	SIF			
F 19	97.9 7 ± 0.17	0:23 ± 2.52	00:29 ± 1.53	12.0 8 ± 0.04	10.60 ± 0.34	1.31 ± 1.14	0.08 ± 0.04	32.81 ± 0.41	8.90 ± 0.06	Stabil pengen ceran dan termo dinamik

### 5.5 Pemanfaatan Bawang Dayak dalam Prespektif Islam

Allah SWT telah menciptakan segala sesuatu di bumi untuk dimanfaatkan, tidak terkecuali berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang tersedia. Tumbuhan diciptakan dengan berbagai manfaat salah satunya adalah sebagai obat dalam upaya menyembuhkan suatu penyakit. Terdapat ayat Alquran yang mengingatkan manusia terhadap penciptaan tumbuhan dan mafaatnya bagi manusia yaitu surat Asy-Syuara ayat 7 yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

“Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?”(Q.S. Asy-Syu'ara : 7)”

Sesungguhnya Allah menumbuhkan di bumi semua jenis tanaman yang indah lagi berguna, pada perkara ditumbuhkannya tanaman-tanaman di muka bumi benar-benar terkandung bukti petunjuk yang jelas tentang kesempurnaan Kuasa Allah, dan sesungguhnya Allah benar-benar Dia-lah dzat Yang Mahaperkasa atas segala makhluk, juga Mahapenyayang, yang rahmatNya meliputi segala sesuatu (Abdurahman, 2014). Pemanfaatan tumbuh-tumbuhan

sebagai obat dalam islam juga telah lama dicontohkan oleh Nabi Muhammad SAW disebut dengan *Ath-Thibbun Nabawi* (pengobatan cara nabi), yang merupakan metode pengobatan yang digunakan Nabi Muhammad SAW untuk mengobati sakit yang diderita beliau, salah satunya dengan menggunakan pengobatan alami atau herbal (Anissyifa, 2010).

Berdasarkan hal tersebut, sebagai umat yang beriman hendaklah kita mengikuti ajaran maupun perilaku nabi sebagai upaya dalam pengamalan ajaran islam maupun kitab suci Alquran, penelitian tentang pemanfaatan tumbuhan bawang dayak sebagai bahan aktif obat merupakan salah satunya. Bawang dayak yang mengandung berbagai senyawa yang bermanfaat dalam upaya penyembuhan kanker, dibuat dalam sediaan farmasi agar memaksimalkan khasiat serta keefektifitasannya.

Sebagai manusia beriman juga hendaknya memiliki perilaku *Ulul Albab* yang mana menggunakan pikirannya dalam mengambil manfaat serta hidayah-Nya (Al-Maraghi, 1992). Perilaku *Ulul Albab* tersebut yang mendorong beragam pengembangan ilmu pengetahuan yang sebelumnya telah ditemukan. Dalam dunia pengobatan, pengembangan teknologi pemberian obat telah lama dikembangkan oleh ilmuan farmasi. Salah satu contohnya adalah pengembangan sistem penghantaran obat yang modern, sistem penghantaran ini memiliki keefektifitasan yang lebih baik sehingga dalam pemberiannya efek obat akan diterima tubuh dengan maksimal. Tentu saja dalam pengembangannya dibutuhkan kemampuan berfikir yang baik, sehingga keberhasilannya dapat dicapai. Hal tersebut juga mengingat firman Allah SWT dalam Alquran surat Al-A'raf ayat 185:

أَوَلَمْ يَنْظُرُوا فِي مَلَكُوتِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَمَا خَلَقَ اللَّهُ مِنْ شَيْءٍ وَأَنْ عَسَىٰ أَنْ يَكُونَ قَدِ  
أَقْتَرَبَ أَجَلُهُمْ ۖ فَبِأَيِّ حَدِيثٍ بَعْدَهُ يُؤْمِنُونَ

*“Dan apakah mereka tidak memperhatikan kerajaan langit dan bumi dan segala sesuatu yang diciptakan Allah, dan kemungkinan telah dekatnya kebinasaan mereka? Maka kepada berita manakah lagi mereka akan beriman sesudah Al Quran itu?” (Q.S Al-A’raf:185)*

Dalam firman-Nya, Allah SWT menyampaikan kepada manusia agar mencermati dan menggunakan akalnya untuk mendapatkan dalil kekuasaan Allah dan senantiasa berfikir untuk mengambil manfaat dari hasil pemikiran mereka, dan tidak pula mengamati makhluk-makhluk ciptaan Allah entah itu hewan, tumbuh-tumbuhan, ataupun bintang-bintang sehingga dapat mengantarkan mereka kepada keimanan Allah SWT (Abdurahman, 2014).

Pengembangan sistem penghantaran obat dengan menggunakan bahan aktif tumbuhan merupakan salah satu contoh kemampuan berfikir manusia dalam upaya mengamati kekuasaan Allah atas apa yang telah diciptakanNya. Sudah seharusnya sebagai makhluk yang beriman memanfaatkan berbagai tumbuhan yang diciptakan Allah melimpah di bumi ini, salah satunya SNEDDS ekstrak bawang dayak.

## BAB VI

### PENUTUP

#### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Rancangan formula terbaik SNEDDS ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) adalah F19 pada HLB 14, memiliki perbandingan surfaktan (Tween 80/Transcutol), ko-surfaktan dan minyak Miglyol 812 sebesar 1:8:1
2. Karakteristik sediaan SNEDDS ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dengan variasi perbandingan konsentrasi surfaktan, ko-surfaktan dan minyak Miglyol 812 yang baik diantaranya adalah jernih, memiliki waktu emulsifikasi <2 menit, ukuran partikel 10-200 nm, viskositas 16.54-64.40 cP, pH stabil, serta stabil terhadap pengenceran dan termodinamik.

#### 6.2 Saran

Saran pada penelitian ini antara lain:

1. Perlu dilakukan uji menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM). Hal tersebut dilakukan untuk mengetahui SNEDDS EBD telah menghasilkan partikel *sferis*. Sebagaimana partikel dengan morfologi *sferis* merupakan salah satu karakteristik fisik SNEDDS.
2. Dilakukan uji aktivitas sediaan SNEDDS secara *in vivo*. Uji aktivitas tersebut diperlukan untuk membuktikan adanya aktivitas sediaan terhadap target terapi melalui pemberian oral.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrahman, S. 2015. *Tafsil Al-Qur`an Al-Sa'di*. Jakarta : Darul Haq.
- Al-Maraghi, A. M. 1992. *Tafsir Al-Maraghi*. Semarang: Toha Putra.
- Anissyifa, H. 2010. Pendidikan Karakter Dalam Perspektif Pendidikan Islam. *Jurnal Pendidikan*. 17.
- Annisa, R., Esti H., Dan D. 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.
- Apriandanu, D.O.B. 2013. Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Metode Poliol dengan Agen Stabilisator Polivinilalkohol (PVA). *Skripsi Diterbitkan*. Semarang: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang
- Ashadi S., R Wahyu N., C Edra S., Indah W., Memik D. 2017. Penentuan Total Fenol Ekstrak Umbi Bawang Dayak Hasil Ekstraksi Dengan Metode *Ultrasound Assisted Extraction* (UAE) dan *Ultrasonic-Microwave Assisted Extraction* (UMAE). *Jurnal Sains Terapan*. Vol. 3, No. 2, Hal: 16-21.
- Attama, A., H., Momoh, M., A., Builders, P., F. 2012. Lipid Nanoparticle Drug Delivery System: A Revolution in Dosage Form Design and Development. *Recent Advances in Novel Drug Carrier System*. Vol. 12, No. 10, Hal: 110-118
- Babula, V., Mikelova, R., Patesil, D., Adam, V., Kizek, R., Havel, L., Sladky, Z. 2015. Simultaneous Determination of 1,4-Naphtoquinone, Lawsone, Juglone, and Plumbagin by Liquid Chromatography with UV Detection. *Biomed paper*. Vol. 149, No. 1, Hal: 25.
- Basalious., Emad B., Nevine S., 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, Hal: 203-211
- Beandrade, M. 2018. Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS Ekstrak Jinten Hitam (*Nigella Sativa*) dengan Fase Minyak Ikan Hiu Cucut Botol (*Centrophorus Sp*) serta Uji Aktivitas Imunostimulan. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. Vol. 1, No. 5, Hal: 234-244
- Buzea, C., Blandino, I., dan Robbie, K. 2007. Nanomaterial and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases*. Vol 2, Hal: MR170– MR172

- Date, A.A., Desai, N., Dixit, R., dan Nagarsenker, M., 2010. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomed.* Vol. 5, Hal: 1595–1616.
- Debnath, S., Satyanarayana, Kumar, G. V. 2011. Nanoemulsion-A Method to Improve The Solubility of Lipophilic Drugs, *Pharmanest.* Vol. 2, No. 2. Hal. 72-76.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia, Ed IV.* Jakarta: Departemen Kesehatan RepublikIndonesia.
- Drugbank.ca. 2018. *Canadian Institutes of Health Research.* Canada: OMx Personal Health Analytics, Inc.
- Edi, R. 2014. *Metode Statistika: Parametrik & Non-Parametrik,* Tangerang: Pustaka Mandiri
- Fanun. 2011. *Colloids in Biotechnology.* London: CRC Press.
- Fitri, Y., Rosidah, Suwarso S. 2014. Effects of Inhibition Cell Cycle and Apoptosis of Sabrang Onion extract (*Eleutherine bulbosa (Mill.) Urb.*) on Breast Cancer Cells. *International Journal of Pharm Tech Research.* Vol. 6: 1392-1396.
- Galvin, P.,Thompson, D., Ryan, K. B., Mccarthy, A., Moore, A. C., Burke, C. S., Dyson, M., Macraith, B. D., Gun'Ko, Y. K., Byrne, M. T. 2011. Nanoparticle-Based Drug Delivery: Case Studies for Cancer and Cardiovascular Applications. *Cell. Mol. Life Sci.* Vol. 69, Hal: 389–404.
- Gursoy, R.N., Benita, S. 2004. Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) for Improved Oral Delivery of Lipophilic Drugs. *Biomed and Pharmacother.* Vol. 58, No. 4, Hal: 1110-1123.
- Hana, M., Renny, I., Leenawaty, L., Tata, B. 2018. Ragam Metode Ekstraksi Karotenoid dari Sumber Tumbuhan dalam Dekade Terakhir (Telaah Literatur). *Jurnal Rekayasa Kimia dan Lingkungan.* Vol. 13, No. 1, Hal: 40-50.
- Huda, Nurul dan iis Wahyuningsih., 2016. Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus Lam.*). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia.* Vol. 3 No. 02.
- Jaworska, M., Sikora, E., Ogonowski, E. 2014. The influence of glicerides oil phase on O/W nanoemulsion formation by pic method. *Per. Pol. Chem. Eng.* Vol. 58 Hal: 43-48.

- Jeevana, J., Sreelakshmi. 2011. Design and Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Flutamide. *J Young Pharm.* Vol. 3, No. 1, Hal: 2345-2348
- Kaur, G., Pankaj, C., Halikumar, S. L. 2013. Formulation Development of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Celecoxib for Improvement of Oral Bioavailability. *Pharmacophore*; 4(4); 120-133.
- Kayser, H. 2005. *Medical Microbiology: Fungi as Human Pathogens*. New York: Thieme Stuttgart.
- Kommuru, T.R., Gurley, B., Khan, M.A., Reddy, I.K. 2001. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) of Coenzyme Q10: Formulation Development and Bioavailability Assessment. *Int. J. Pharm.* No. 212, Hal: 233-246.
- Kuntorini, M., Astuti, D. 2010. Penentuan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Bulbus Bawang Dayak (*Eleutherine Americana* Merr.). *J. Sains dan Terapan Kimia*. Vol. 4, No.1, Hal.15-22.
- Kusnanto, W. 2012. *Analisis Spektroskopi Uv-Vis*. Surakarta: Universitas Negeri Sebelas Maret.
- Kusuma, Asarina, Rahmawati, Susanti. 2016. Efek Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.)Merr) dan Ubi Ungu (*Ipomoea batatas* L) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol dan Trigliserida Darah pada Tikus Jantan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. Vol.6, No. 2, Hal: 56-71.
- Latif, M., Rusdiana, T., Gozali, D. 2018. Artikel Tinjauan: Pengaruh *P Glycoprotein* (P-gp) Terhadap Bioavailabilitas Atorvastatin. *Farmaka*. Vol. 15, No. 3, Hal: 1-6.
- Leuner, C dan Dressman J. 2010. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 50, No. 1, Hal: 689-693.
- Listyorini, N., Wijayanti, K., Astuti, W. 2018. Optimasi Pembuatan Nanoemulsi *Virgin Coconut Oil*. *Jurnal Kimia*. Vol. 12, No. 1, Hal: 8-12
- Makadia, H. A., Bhatt, A. Y., Parmar, R. B., Paun, J. S. & Tank, H. M. 2013. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Future Aspects Asian J. Pharm.* Vol. 3, No. 1, Hal: 122-129
- Microtrac. 2019. Nanotracer Wave II. <https://www.microtrac.com/products/particle-size-shape-analysis/dynamic-light-scattering-zeta-potential/nanotracer-wave-ii> (diakses 15 April 2020)

- Muzaffar, F. Singh, U., Chauhan. L. 2013. Review On Microemulsion As Futuristic Drug Delivery. *International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. Vol. 5, No. 3, Hal: 39-53
- Naspiah, N., Iskandar, Y., Moelyono, M. 2014. Artikel Ulasan: Bawang Tiwai (*Eleutherine americana Merr.*), Tanaman Multiguna. *IJAS*. Vol. 04, No. 2, Hal: 18-30.
- Nasr, A., Gardouh, A., Ghonaim, H., Abdelghany, E., Ghorab, M. 2016. Effect Of Oils, Surfactants And Cosurfactants On Phase Behavior And Physicochemical Properties Of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) For Irbesartan And Olmesartan. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. Vol. 8, No. 1, Hal: 13-25.
- News Medical. 2019. Spectrophotometer from Shimadzu. <https://www.news-medical.net/UV-1800-UV-VIS-Spectrophotometer-from-Shimadzu> (diakses 15 April 2020)
- Norvisari, M. 2008. Pengaruh Penambahan PEG Terhadap Sifat Fisik dan Pelepasan Asam Mefenamat Pada Sediaan Supositoria. *Skripsi Diterbitkan*. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Nuraeni, W., Isti D., Eva W., dan Maula S. 2013. Verifikasi Kinerja alat Particle Size Analyzer (PSA) Horiba Lb-550 Untuk Penentuan Distribusi Ukuran Nanopartikel. *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir*. Hal: 13-23.
- Nurdianti, L., Aryani, L., Indra. 2017. Formulasi dan Karakterisasi SNE (Self Nanoemulsion) Astaxanthin dari *Haematococcus pluvialis* sebagai Super Antioksidan Alami. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. Vol. 4, No. 2, Hal: 30-36.
- Patel, H., Santwani, P., Patel, P., Akshay, K., Ranch, K., Shah, D., 2013. A Review on Solid Self Emulsification-Techniques, Dosage Forms Development and Pharmaceutical Applications. *J.Biomed. Pharm.Res*. Vol. 4, No.2 Hal: 52-56
- Poole, CPJr., Owens, FJ. 2013. *Introduction to Nanotechnology*. New Jersey: John Wiley & Sons Inc.
- Pratiwi, L., Achmad, F., Ronny., Suwidjiyo, P. 2018. Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Topical Delivery of *Mangosteen Peels (Garcinia Mangostana l.)*: Formulation Design and *In vitro* Studies. *J Young Pharm*. Vol. 23, No. 2, Hal: 84-90
- Ren, F., Qiufang, J., Jingbin, C., Jianming, C., Yongjia, S. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Anethole Trithione by Combined

- Use of Surfactants *Journal of Dispersion Science and Technology*. Vol. 30, Hal: 580-586
- Romadon, D., Mun'im, A. 2016. Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Penghantaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. 14, No. 02, Hal: 118-127
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition*. London: Pharmaceutical Press.
- Sapra., Bhalodia, D., dan Shelat, P. 2012. Review Article Nanoemulsion: A Pharmaceutical Review. *Sys. Rev. Pharm.* Vol. 1, No. 1, Hal. 29-30.
- Sari, R., Liza, P., Pratiwi, A. 2016. Efektivitas SNEDDS Ekstrak Kulit Manggis Terhadap Bakteri *P. mirabilis* dan *S. epidermidis* yang Terdapat pada Ulkus Diabetik. *Pharm Sci Res.* ISSN: 2407-2354.
- 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, Hal: E12–E17.
- Sharma, G., Wilson, K., van der Walle, F., Sattar, N., Petrie, JR., Ravi, MNV., 2012. Microemulsions for oral delivery of insulin: Design, development and evaluation in streptozotocin induced diabetic rats. *E J Pharm Biopharm*. No. 76, Hal: 159–169.
- Sharon, N., Anam, S., Yuliet. 2013 Formulasi Krim Antioksidan Ekstrak Etanol Bawang Hutan (*Eleutherine palmifolia* L. Merr). *Journal of Natural Science*. Vol. 24, No. 16. Hal: 1120-1126.
- Sintov, AC., Shapiro, L. 2004. New Microemulsions Vehicle Facilitates Percutaneous Penetration In Vitro and Cutaneous drug Bioavailability In-Vivo. *J.Cont.Rel.* 95:173-183
- Sudarmawan, H. 2009. Pengaruh Pemberian Fraksi Etanolik dan Petroleum Eter Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* L., Merr) terhadap Ekspresi p53 Mutan Galur Sel Kanker Payudara T47D. *Skripsi Diterbitkan*. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Sun, M., Han, J. 2011. Design, Preparation and In Vitro Evaluation of Paclitaxel-Loaded Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System. *Asian Journal of Pharmaceutical Science*. Vol. 6, No. 1, Hal. 1304-1308.
- Syukri, Y., Agung, E.N., Ronny, M., dan Endang, L. 2016. Validasi Penetapan Kadar Isolat Andrografolid dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Menggunakan HPLC. *J. Sains Farmasi dan Klinis*. Vol. 2, No.4, Hal: 8-14.

- Syukri, Y., Fitriani, H., Padapotan, H., Nugroho, B. 2019. Formulation Characterization and Stability of Ibuprofen-Loaded Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Indonesian Journal of Pharmacy*. Vol. 30, No. 02, Hal: 105-113.
- Syukri, Y., Ronny, M., Endang, L., Agung Endro N. 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*. Vol. 47, Hal: 514–520.
- Taurin, W., Ronny, M., Hilda, I. 2013. Preparasi Nanopartikel Gamavuton-0 Menggunakan Kitosan Rantai Pendek Dan Tripolifosfat Sebagai Cross Linker. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Vol. 10, No. 2, Hal: 55-60.
- Thakkar, H., Patel B., Thakkar, S. 2011. Development And Characterization Of Nanosuspensions Of Olmesartan Medoxomil For Bioavailability Enhancement. *J Pharm Bioall Sci*. Vol. 03, Hal: 426-34.
- Tiyaboonchai, W. 2003. Chitosan nanoparticles: A promising system for drug delivery. *Naresuan Univ. J*. Vol. 11, No. 3.
- Tjitrosoepomo, G. 2005. *Taksonomi Tumbuhan*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Wang, S., Yulien, P. 2009. Natural Zeolit as Effective Adsorbents in Water and Wastewater Treatment, *Chemical Engineering Journal*. Vol.156, Hal:11-24.
- Wijayanti, H. 2018. Potensi Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) Dalam Mencegah Ulcerative Colitis Pada Mencit Yang Diinduksi DSS (*Dextran Sulphate Sodium*). *Jurnal Ilmu Pangan dan Pertanian*. Vol. 1, No 23.
- Winarti, L. 2013. Sistem Penghantaran Obat Tertarget, Macam, Jenis Sistem Penghantaran, dan Aplikasinya. *Stomatognatic J. K. G Unej*. Vol. 10, No. 2, Hal: 75-81
- Winarti, L., Suwaldi., Ronny, M., Hakim, L. 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, Hal: 117-127.
- Wirnarti, L., Suwaldi., Ronny, M., Hakim, L. 2018, Formulation of Insulin Self Nanoemulsifying Drug Delivery System and Its In Vitro-In Vivo Study . *Indonesian J. Pharm*. Vol. 29, No. 3, Hal: 158-166.

- Yuda, P. 2017. Pembuatan Mikropartikel Poli Asam Laktat (Pal) Sebagai Sistem Penghantar Obat (*Drug Delivery*). *Skripsi Diterbitkan*. Bandar Lampung: Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
- Yuliani, S., Medaliana, H. 2016. Perbandingan Stabilitas Fisis Sedian Nanoemulsi Minyak Biji Delima dan Fase Minyak Long Chain Triglyceride dan Medium Chain Triglyceride. *Skripsi Diterbitkan*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma.
- Zhao, T., Maniglio, D., Chen, J., Chen, B., Motta, A., Migliaresi, C. 2015. Design And Optimization Of Self-Nanoemulsifying Formulations pH For Lipophilic Drugs. *Nanotechnology*. No. 26, Hal: 125-132.

