

**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK SNEDDS
EKSTRAK UMBI BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia*
(L.) Merr.) DENGAN VARIASI PERBANDINGAN MINYAK
KAPRILAT, SURFAKTAN DAN KO-SURFAKTAN**

SKRIPSI

Oleh :

**THORIQ DHIYA ULHAQI
NIM. 16670051**



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

**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK SNEDDS EKSTRAK UMBI
BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) DENGAN VARIASI
PERBANDINGAN MINYAK KAPRILAT, SURFAKTAN DAN KO-
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)**

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

**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK SNEDDS EKSTRAK UMBI
BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) DENGAN VARIASI
PERBANDINGAN MINYAK KAPRILAT, SURFAKTAN DAN KO-
SURFAKTAN**

SKRIPSI

Oleh :

THORIQ DHIYA ULHAQI

NIM. 16670051

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji :

Tanggal: 26 Juni 2020

Pembimbing I

Apt. Rahmi Annisa, M.Farm.

NIP. 19890416 20170101 2 123

Pembimbing II


Dr. Apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.

NIP. 19800203 200912 2 003

Mengetahui,

Dekan, Program Studi Farmasi




Dekan, Program Studi Farmasi

NIP. 19761214 200912 1 002

**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK SNEDDS EKSTRAK UMBI
BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) DENGAN VARIASI
PERBANDINGAN MINYAK KAPRILAT, SURFAKTAN DAN KO-
SURFAKTAN**

SKRIPSI

Oleh:

THORIQ DHIYA ULHAQI


NIM. 16670051

Telah Di pertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Tanggal 26 Juni 2020

Ketua Penguji : **Dr. Apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.** (.....) 
NIP. 19800203 200912 2 003

Anggota Penguji: **Apt. Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin.** (.....) 
NIP. 19930130 20180201 2 203


Apt. Rahmi Annisa, M.Farm. (.....) 
NIP. 19890416 20170101 2 123

Apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H. (.....) 
NIP. 19851216 201903 1 008

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 dibawah ini:

Nama : Thoriq Dhiya Ulhaqi

NIM : 16670051

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul Penelitian : Formulasi Dan Uji Karakteristik Snedds Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) dengan Variasi Perbandingan Minyak Kaprilat, Surfaktan Dan Ko-Surfaktan

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar 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, 26 Juni 2020

Yang membuat pernyataan,



Thoriq Dhiya Ulhaqi
NIM. 16670051

MOTTO

هَلْ جَزَاءُ الْإِحْسَانِ إِلَّا الْإِحْسَانُ

“Tidak ada balasan kebaikan kecuali kebaikan (pula).”

(QS. Ar-Rahman : 60)

خَيْرُ النَّاسِ أَنْفَعُهُمْ لِلنَّاسِ

“Sebaik-baik manusia adalah yang paling bermanfaat bagi manusia”

(HR. Ahmad, ath-Thabrani, ad-Daruqutni. Hadits ini dihasankan oleh al-Albani di dalam Shahihul Jami’ no:3289).

“Siapa yang menjauhkan diri dari sifat mengeluh maka ia akan mengundang kebahagiaan”

(Abu Bakar Ash-Shiddiq)

“Kesabaran itu ada dua macam: sabar atas sesuatu yang tidak kau ingin dan sabar menahan diri dari sesuatu yang kau ingini”

(Ali bin Abi Thalib)

“Akan selalu ada harapan untuk mereka yang terus berdoa, dan akan ada jalan bagi mereka yang selalu berusaha”

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah segala puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan taufik, rahmat, dan hidayah-Nya, sehingga skripsi yang berjudul “Formulasi Dan Uji Karakteristik SNEDDS Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) dengan Variasi Perbandingan Minyak Kaprilat, Surfaktan dan Ko-Surfaktan” dapat diselesaikan dengan baik dan semoga penulisan skripsi ini bernilai ibadah di mata-Nya.

Skripsi ini saya persembahkan kepada kedua orang tua saya yang saya sayangi Bapak Syamsudin dan Ibu Khotimatul Musa'adah yang selalu memberikan kasih sayang, doa, nasehat dan segala bentuk dukungan yang tiada tara. Serta kepada kedua adik yang saya sayangi Khuriyatul Fajrin Nadha dan Ahmad Najmi Hanifa, yang selalu menghibur dikala lelah ataupun sedih dan menjadi motivasi agar menjadi contoh yang baik bagi kedua adik.

Ucapan terimakasih kepada Ibu Apt. Rahmi Annisa, M.Farm. dan Ibu Dr. Apt. Roihatul Mutiah, M. Kes. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan waktu dan tenaga untuk membimbing serta memberikan masukan dan solusi permasalahan dalam penulisan skripsi. Serta kepada Ibu Apt. Yen Yen Ari Indrawijaya, M. Farm. Klin. dan Bapak Apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H. selaku penguji yang berkontribusi dalam penyempurnaan penulisan skripsi ini. Dan juga untuk seluruh dosen pengajar di Jurusan Farmasi yang telah mengajar dan mendidik penulis selama menempuh pendidikan di UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

Terimakasih kepada kawan-kawan Farmasyifa 2016 yang berjuang bersama menimba ilmu di Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang dan semua rekan dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas segala bantuannya kepada penulis.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga skripsi yang berjudul "Formulasi Dan Uji Karakteristik SNEDDS Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) dengan Variasi Perbandingan Minyak Kaprilat, Surfaktan dan Ko-Surfaktan" dapat diselesaikan dengan baik. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada junjungan kita, Nabi Muhammad SAW yang telah membimbing kita menuju jalan yang diridhai Allah SWT. Skripsi ini merupakan salah satu syarat menyelesaikan program S1 di Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penulis mengucapkan terima kasih dengan segenap kesungguhan dan kerendahan hati kepada:

1. Keluarga penulis, khususnya kedua orang tua penulis, yakni Bapak Syamsudin dan Ibu Khotimatul Musa'adah yang senantiasa mendoakan untuk kebaikan dan kesuksesan anaknya serta memberikan dukungan sepenuhnya.
2. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati P.W, M.Kes, Sp.Rad(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan.

4. Apt. Abdul Hakim, M.P.I., M. Farm. selaku Ketua Jurusan Farmasi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
5. Apt. Rahmi Annisa, M.Farm. selaku dosen dan pembimbing utama yang telah memberikan waktu dan tenaga untuk membimbing penulis demi terselesainya skripsi ini.
6. Dr. Apt. Roihatul Mutiah, M. Kes. selaku dosen pembimbing II yang memberikan motivasi kepada penulis serta memberikan masukan dan solusi permasalahan dalam penulisan skripsi.
7. Apt. Yen Yen Ari Indrawijaya, M. Farm. Klin., selaku dosen dan penguji utama yang bersedia meluangkan waktu untuk menghadiri ujian skripsi.
8. Apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H., selaku dosen dan penguji agama yang bersedia meluangkan waktu untuk menghadiri ujian skripsi.
9. Para Dosen Pengajar di Jurusan Farmasi yang telah mengajar dan mendidik penulis selama menempuh pendidikan di UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
10. Kawan-kawan seperjuangan Farmasyifa 2016 yang berjuang bersama selama bertahun-tahun menimba ilmu di Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
11. Semua rekan dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas segala bantuannya kepada penulis.

Penulis menyadari adanya kekurangan dan keterbatasan dalam skripsi ini. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 26 Juni 2020

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
HALAMAN MOTTO	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
ABSTRAK	xix
ABSTRACT	xx
مستخلص البحث.....	xxi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
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
1.4.2. Manfaat Praktis	8
1.5. Batasan masalah.....	8

BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Sistem Penghantaran Obat	9
2.1.1. Definisi.....	9
2.1.2. Macam Sistem Penghantaran	10
2.1.3. Sistem Penghantaran Tertarget Pasif	10
2.1.4. Nano Partikel	11
2.2. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS).....	12
2.2.1. Definisi.....	12
2.2.2. Keunggulan	13
2.2.3. Kelemahan	14
2.3. Mekanisme Emulsifikasi SNEDDS	14
2.4. Komponen Penyusun SNEDDS.....	16
2.4.1. Minyak.....	16
2.4.2. Surfaktan.....	19
2.4.3. Ko-Surfaktan.....	24
2.5. Pembuatan SNEDDS Metode Pendekatan HLB.....	26
2.6. Bawang Dayak (<i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.)	27
2.6.1. Klasifikasi dan Morfologi	27
2.6.2. Kandungan Kimia	28
2.6.3. Manfaat	30
2.6.4. Karakteristik Ekstrak Bawang Dayak.....	30
2.7. Karakterisasi SNEDDS	31
2.7.1. Waktu Emulsifikasi.....	32
2.7.2. Uji % Transmitan.....	32
2.7.3. Ukuran Tetesan	33
2.7.4. Uji Stabilitas Termodinamik.....	33
2.7.5. Uji pH.....	34
2.7.6. Uji Viskositas.....	34

2.7.7. Stabilitas pH Pengenceran Berbagai Media.....	34
2.8. Instrumen Spektrofotometer UV-Vis.....	35
2.9. Instrumen Particle Size Analyzer (PSA).....	39
2.10. Larutan Simulasi Cairan Lambung (AGF: <i>Artificial Gastric Fluid</i>) dan Simulasi Cairan Intestinal (AIF: <i>Artificial Intestinal Fluid</i>).....	41
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	43
3.1. Kerangka Konseptual.....	43
3.2. Uraian Kerangka Konseptual.....	44
3.3. Hipotesis Penelitian	46
BAB IV METODE PENELITIAN	47
4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	47
4.2. Sampel Penelitian.....	49
4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	49
4.3.1. Variabel Penelitian.....	49
4.3.2. Definisi Operasional	50
4.4. Alat dan Bahan Penelitian.....	52
4.4.1. Alat Penelitian.....	52
4.4.2. Bahan Penelitian	52
4.5. Waktu dan Tempat Penelitian.....	52
4.6. Tahapan Penelitian.....	53
4.6.1. Optimasi Rancangan Formula Menggunakan Metode HLB	53
4.6.2. Preparasi SNEDDS	54
4.6.3. Preparasi SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak	57
4.6.4. Uji Karakteristik SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak	57
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	62
5.1. Optimasi SNEDDS	62
5.2. Preparasi SNEDDS EBD	66
5.3. Evaluasi SNEDDS EBD	67

5.3.1. % Transmitan	67
5.3.2. Waktu emulsifikasi	68
5.3.3. Uji pH.....	72
5.3.4. Uji Viskositas.....	72
5.3.5. Uji Stabilitas.....	73
5.4. Integrasi Penelitian dalam Islam	77
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	81
6.1. Kesimpulan	81
6.2. Saran	81
DAFTAR PUSTAKA.....	83
LAMPIRAN.....	93



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Nilai HLB dan Tipe Sistem.....	26
Tabel 4. 1. Rasio Campuran Surfaktan Formula Perbandingan (1:8:1).....	53
Tabel 4. 2. Rasio Campuran Surfaktan Formula Perbandingan (1:7:2).....	54
Tabel 4. 3. Rasio Campuran Surfaktan Formula Perbandingan (2:7:1).....	54
Tabel 4. 4. Karakteristik material penyusun SNEDDS.....	55
Tabel 4. 5. Rasio Komponen SNEDDS	55
Tabel 4. 6. Formula Optimasi Tanpa Ekstrak Bawang Dayak.....	56
Tabel 5. 1. Hasil % Transmitan Optimasi SNEDDS	63
Tabel 5. 2. Hasil Waktu Emulsifikasi Optimasi SNEDDS	64
Tabel 5. 3. Hasil PSA Optimasi SNEDDS.....	65
Tabel 5. 4. Hasil % Transmitan Evaluasi SNEDDS EBD	68
Tabel 5. 5. Hasil Waktu Emulsifikasi Evaluasi SNEDDS EBD	69
Tabel 5. 6. Hasil PSA Evaluasi SNEDDS EBD.....	71
Tabel 5. 8. Hasil Uji Viskositas Evaluasi SNEDDS EBD	73
Tabel 5. 9. Hasil Uji Stabilitas pH Pengenceran SNEDDS EBD	74
Tabel 5. 10. Hasil Uji Stabilitas Termodinamika Evaluasi SNEDDS EBD	75
Tabel 5. 11. Hasil Uji Stabilitas Sentrifugasi Evaluasi SNEDDS EBD.....	76

DAFTAR GAMBAR

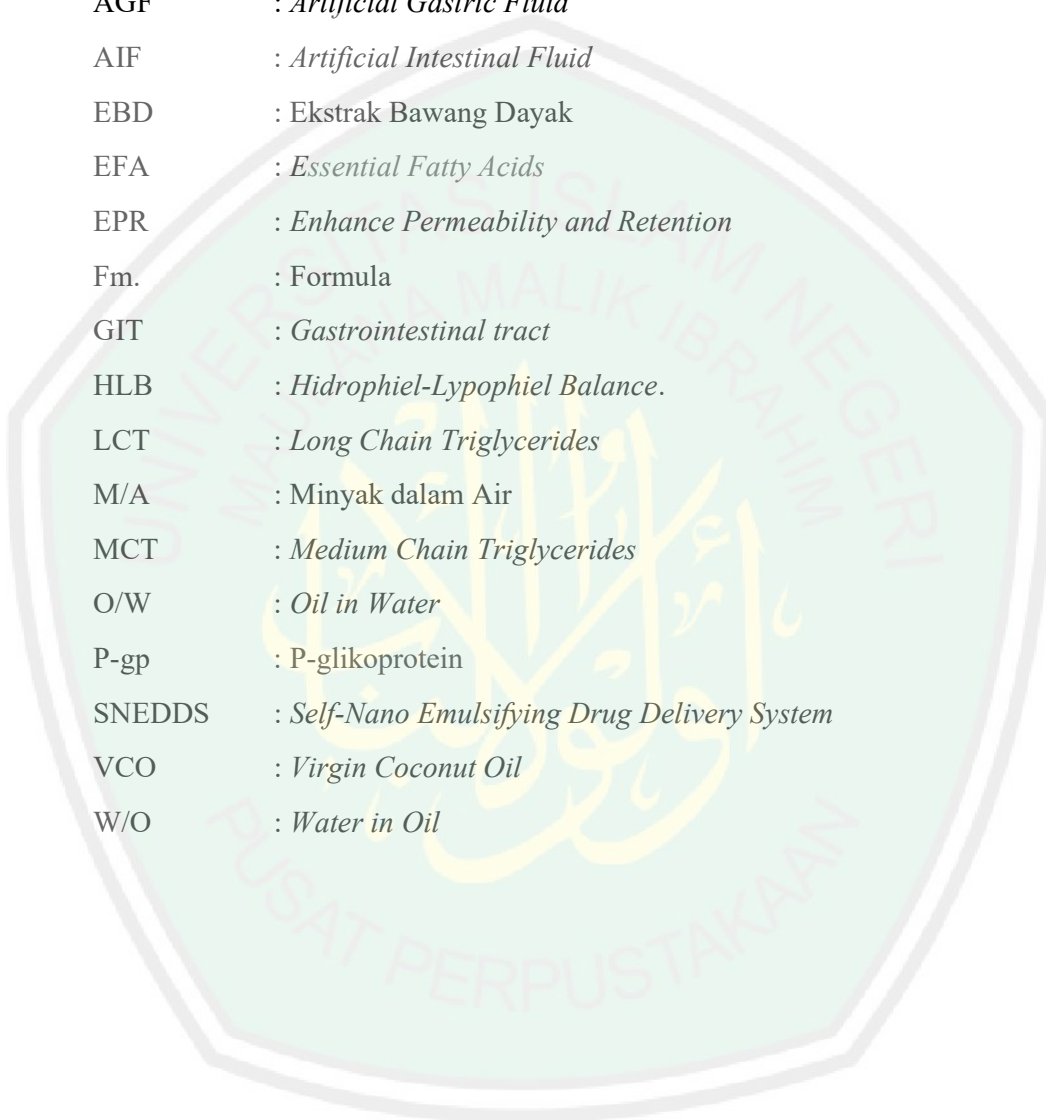
Gambar 2. 1. Struktur SNEDDS	13
Gambar 2. 2. Mekanisme SNEDDS.....	15
Gambar 2. 3. Struktur Kaprilat: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	18
Gambar 2. 4. Struktur Tween 80.....	22
Gambar 2. 5. Struktur Tween 20.....	23
Gambar 2. 6. Struktur Span 20.....	23
Gambar 2. 7. Struktur Transcutol.....	24
Gambar 2. 8. Struktur Polyethylen glycol 400.....	25
Gambar 2. 9. Bawang Dayak (<i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.)	28
Gambar 2.10. Struktur Kimia (a) 1,4-Naftokuinon, (b) elecanacin, (c) eleutherin, (d) eletherol, (e) eleutherinon.....	29
Gambar 2. 11. Instrumen dalam UV-Vis	39
Gambar 4. 1. Skema Tahapan Penelitian	47
Gambar 4. 2. Skema rancangan penelitian.....	48
Gambar 5. 1. Formula Hasil Optimasi	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan HLB Surfaktan Campuran.....	93
Lampiran 2. Gambar Langkah Kerja	100



DAFTAR SINGKATAN



A/M	: Air dalam Minyak
AGF	: <i>Artificial Gastric Fluid</i>
AIF	: <i>Artificial Intestinal Fluid</i>
EBD	: Ekstrak Bawang Dayak
EFA	: <i>Essential Fatty Acids</i>
EPR	: <i>Enhance Permeability and Retention</i>
Fm.	: Formula
GIT	: <i>Gastrointestinal tract</i>
HLB	: <i>Hidrophiel-Lypophiel Balance.</i>
LCT	: <i>Long Chain Triglycerides</i>
M/A	: Minyak dalam Air
MCT	: <i>Medium Chain Triglycerides</i>
O/W	: <i>Oil in Water</i>
P-gp	: P-glikoprotein
SNEDDS	: <i>Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System</i>
VCO	: <i>Virgin Coconut Oil</i>
W/O	: <i>Water in Oil</i>

ABSTRAK

Thoriq D. U. 2020. Formulasi dan Uji Karakteristik SNEDDS Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) dengan Variasi Perbandingan Minyak Kaprilat, Surfaktan dan Ko-surfaktan. Skripsi. Program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Rahmi Annisa, M.Farm., Apt.; Pembimbing II: Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes, Apt.

Pengembangan sistem penghantaran obat terbaru untuk mengoptimalkan penghantaran yang baik dan memenuhi efek terapi yaitu teknologi nanopartikel. *Self Nano-emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. SNEDDS merupakan campuran isotropik minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang ketika dilarutkan akan membentuk nanoemulsi o/w secara spontan. Nanoemulsi telah diteliti dapat meningkatkan bioavailabilitas. Pembuatan SNEDDS dengan bahan aktif Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) menggunakan variasi konsentrasi minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan dengan optimasi pendekatan HLB. Preparasi menggunakan surfaktan tunggal dan kombinasi surfaktan digunakan untuk mencapai HLB 11-15 untuk membentuk nanoemulsi o/w stabil dan optimal. Rancangan formula SNEDDS dengan variasi perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dengan minyak pembawa kaprilat dengan pendekatan HLB didapatkan 6 dari 60 rancangan formula SNEDDS yang baik didasarkan optimasi uji pendahuluan yaitu pada HLB 12; F7 (Tween 80/Span 20, 1:8:1), F12 (Tween 20/Span 20, 1:8:1), F32 (Tween 20/Span 20, 1:7:2) dan HLB 13; F8 (Tween 80/Span 20, 1:8:1), F13 (Tween 20/Span 20, 1:8:1), F33 (Tween 20/Span 20, 1:7:2). Penambahan ekstrak bawang dayak pada masing-masing formula, lalu dilakukan evaluasi dan hasilnya menunjukkan ketidakstabilan. Terjadi pemisahan fase dan kekeruhan dengan nilai transmittan < 80 % karena terjadi agregasi disebabkan zeta potensialnya yang buruk (*error* saat pengukuran dan seluruh formula terekam 200.0 mv).

Kata Kunci: sistem penghantaran obat, SNEDDS, nanoemulsi, ekstrak bawang dayak, *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.

ABSTRACT

Thoriq D. U. 2020. Formulation and Characteristics Test of SNEDDS of Extract of Dayak Onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) Bulbs Using Comparison Variation of Caprylic Oil, Surfactant and Co-surfactant. Thesis. Department of Pharmacist, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisor I: Rahmi Annisa, M. Farm., Apt.; Advisor II: Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes, Apt.

The development of the new drug delivery system to optimize good delivery and to meet the therapeutic effect is nanoparticle technology. *Self Nano-emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) is developed to improve the bioavailability of drugs. SNEDDS is an isotropic mixture of oil, surfactant and co-surfactant. When it is dissolved, it will form nanoemulsion o/w spontaneously. Nanoemulsion has been studied to improve bioavailability. Making SNEDDS with the active ingredient of Dayak Onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) Extract uses the variations in the concentration of oil, surfactants and co-surfactants with the optimization of the HLB approach. The preparation using a single surfactant and a combination of surfactants is used to achieve HLB of 11-15 to form a stable and optimal nanoemulsion o/w. The design of the SNEDDS formula with variations in the ratio of surfactants, co-surfactants with a caprylic carrier oil with the HLB approach is obtained 6 out of 60 designs of good SNEDDS formula. It is based on preliminary test optimization, namely on HLB 12; F7 (Tween 80 / Span 20, 1: 8: 1), F12 (Tween 20 / Span 20, 1: 8: 1), F32 (Tween 20 / Span 20, 1: 7: 2) and HLB 13; F8 (Tween 80 / Span 20, 1: 8: 1), F13 (Tween 20 / Span 20, 1: 8: 1), F33 (Tween 20 / Span 20, 1: 7: 2). The addition of extracts of Dayak on each formula, then evaluated and the results showed instability. Phase separation and turbidity occurred with a transmittance value <80% due to aggregation due to poor potential zeta (error during measurement and all formulas recorded 200.0 mv).

Keywords: Drug delivery system, SNEDDS, nanoemulsion, Dayak onion extract, *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.

مستخلص البحث

طريق د. أ. 2020. صياغة واختبار الخصائص SNEDDS خلاعة سلق بصيالات دايك (*palmifolia (L.) Merr. Eleutherine*) بأنواع مقارنة البترول الكابريلات والسورباكتان والقو-سورباكتان. البحث الجامعي، قسم الصيدلة لكلية الطب والعلوم الصحية بجامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. مشرفة أ: رحم النساء، الماجستير؛ مشرفة ب: الدكتوراة رائحة المطيعة، الماجستير.

يتطور نظام المواصلة علاجاً جديداً لأمثل المواصلة التي تحسن وتترع التأثير العلاج النفسي هو تكنولوجيا الجسيمات النانوية. يُطور SNEDDS لارتفاع *bioavailabilitas* الدواء. SNEDDS هو مجمع isotropic البترول والسورباكتان والقو-سورباكتان الذي يحزب أن سيشكل النانو المستحلب o/w تلقائياً. قد حلل النانو المستحلب أن يستطيع الارتفاع *bioavailabilitas*. صناعة SNEDDS بأغراض الفعال سلق بصيالات دايك (*palmifolia (L.) Merr. Eleutherine*) باستخدام أنواع المقارنة البترول الكابريلات والسورباكتان والقو-سورباكتان. بأمثل مدخل HLB. يستخدم التجهيز سورباكتان منفرداً، ويجمع السورباكتان لاستخدام في حصل على HLB 11-15 أن يشكل النانو المستحلب o/w ثابتاً وأمثلاً. خطة الصيغة SNEDDS بأنواع المقارنة السورباكتان والقو-سورباكتان بالبترول الذي يحمل الكابريلات بالمدخل HLB الذي يجد 6 من 60 خطة الصيغة SNEDDS الحسن الذي يستند إلى أمثل اختبار الخلفية على HLB 12؛ هـ 7 (توين /80 / سبان 20، 1:8:1)، هـ 12 (توين /20 / سبان 20، 1:8:1)، هـ 32 (توين /20 / سبان 20، 1:7:2)، و HLB 13؛ هـ 8 (توين /80 / سبان 20، 1:8:1)، هـ 13 (توين /20 / سبان 20، 1:8:1)، هـ 33 (توين /20 / سبان 20، 1:7:1). زيادة الخلاعة السلق البصيالات الداياك على الصيغة، ثم يفعل تقويماً ونتيجتها التي تثبت عدم الاستقرار. يحدث انفصال المرحلة والتعكر بنتيجة البث > 80 % لأن يثبت التجميع بسبب زيتاً قويا الذي يشع (خطأ حيث عيار وجميع الصيغة التي تسجل 200.0 mv).

الكلمات المفتاحية : نظام المواصلة العلاجية، SNEDDS، نانو مستحلب، خلاعة سلق بصيالات

دايك، *Eleutherine palmifolia (L.) Merr*.



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obat merupakan suatu substansi atau zat yang melalui efek kimianya dapat menimbulkan perubahan dalam fungsi biologi. Molekul obat akan berinteraksi dengan molekul khusus dalam sistem biologi di dalam tubuh yang berperan sebagai pengatur yaitu reseptor. Molekul obat harus memiliki ukuran, bentuk ion atau muatan listrik, dan komposisi atom yang sesuai untuk dapat berinteraksi secara kimia dengan reseptornya. Terdapat banyak pertimbangan-pertimbangan yang menjadi latar belakang perkembangan teknologi untuk terapi farmasetis diantaranya terdapat tiga faktor utama yaitu *effectiveness* atau efektifitas, *safety* atau keamanan dengan menekan efek bahaya pada sistem jika diaplikasikan, dan *acceptability* yaitu dapat diterima baik oleh pasien (Wicita, 2017).

Terapi medis seperti penggunaan obat-obatan, digunakan untuk usaha atau ikhtiar dalam mengobati penyakit jasmani, tentunya penyakit tersebut dapat sembuh juga dengan seizin Allah SWT. Seperti dalam firman-Nya Q.S. Asy-Syu'ara': 80

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku (Q.S. AsySyu'ara': 80)

Di dalam tafsirnya, Al-Maraghi dan Al-Harari mengatakan ketika aku sakit, tidak ada seorangpun selain Allah yang bisa memberiku obat. Tidak juga dokter (Al-Maraghi, 1993 tt : 19/72).

Obat berkembang sesuai dengan berkembangnya teknologi khususnya teknologi formulasi, demi mencapai *effectiveness*, *safety* dan *acceptability* yang lebih baik lagi. Teknologi formulasi sediaan farmasi dan sistem penghantaran obat memegang peranan penting dalam proses penemuan dan pengembangan terapi farmasetis yang baru. Terdapat faktor utama yang diperhatikan pada bidang ini di antaranya adalah pertimbangan molekuler dan fisikokimia seperti kesetimbangan ion-molekul, kesetimbangan hidrofilik-lipofilik, proses biofarmasetika, metabolisme dan biodegenerasi afinitas obat-reseptor, pertimbangan fisiologis, serta biokompabilitas. Jaringan seluler yang kompleks pada suatu organisme, menyebabkan suatu molekul obat sangat sulit mencapai tempat aksinya, sehingga sistem penghantaran memiliki fungsi sebagai sistem yang mengarahkan molekul obat untuk mencapai sasaran obat yang diinginkan. Hal tersebut yang mendorong semakin berkembangnya sistem penghantaran obat terutama dari segi formulasi untuk mengoptimalkan penggunaan obat terutama dari segi formulasi untuk mengoptimalkan penggunaan zat tambahan sehingga diperoleh suatu sediaan obat dengan sistem penghantaran yang baik dan memenuhi efek terapi (Wicita, 2017).

Pengembangan sistem penghantaran obat terbaru untuk mengoptimalkan penghantaran yang baik dan memenuhi efek terapi yaitu teknologi nano partikel. Penghantarannano partikel dideskripsikan sebagai sebuah formulasi suatu partikel yang terdispersi dengan ukuran nanometer atau skala seribu mikron. Nanopartikel

obat umumnya harus terkandung obat dengan jumlah yang cukup dalam matriks pada setiap bulir partikelnya, sehingga memerlukan ukuran yang relatif lebih besar daripada nanopartikel non farmasetik. kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal, kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui difusi maupun opsonifikasi, dan fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain sehingga membuka potensi yang luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target. Kelebihan lain dari nanopartikel adalah adanya peningkatan afinitas dari sistem karena peningkatan luas permukaan kontak pada jumlah yang sama (Martien, dkk., 2012). Teknologi dengan kombinasi nano partikel salah satunya ialah SNEDDS.

Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. SNEDDS merupakan campuran isotropik dari minyak alam atau sintetik, surfaktan padat atau cair, satu atau lebih pelarut hidrofobik dan co-solven/co-surfaktan. SNEDDS merupakan campuran isotropik minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang ketika dicampur dengan air akan membentuk nanoemulsi o/w secara spontan hanya dengan pengadukan yang ringan. Nanoemulsi telah diteliti secara luas untuk meningkatkan bioavailabilitas meliputi peningkatan kelarutan obat, perlindungan terhadap hidrolisis enzimatik, peningkatan luas permukaan spesifik globul sehingga obat terdistribusi luas dalam saluran gastrointestinal maupun perubahan permeabilitas yang diinduksi oleh surfaktan (Olii, dkk., 2014). Terdapat penelitian yang membandingkan formulasi SNEDDS dengan antara MCT (*medium chain triglycide*) dengan LCT (*long*

chain triglyceride). Disimpulkan Asam kaprilat dan asam kaprat termasuk dalam fase minyak MCT (*medium chain triglyceride*) dan memiliki sifat lebih polar dibandingkan dengan LCT (*long chain triglyceride*) seperti VCO sehingga lebih mudah larut dalam air (Yuliani, 2016). Pada penelitian tersebut juga juga terdapat hasil yang menyebutkan bahwa formulasi dengan fase minyak MCT (*medium chain triglyceride*) yang didalamnya juga termasuk kaprilat yaitu waktu emulsifikasinya yang lebih cepat dibanding dengan fase minyak menggunakan LCT (*long chain triglyceride*). Pemanasan pada suhu 35°C menyebabkan terurainya asam kaprat, 60°C hilangnya asam kaprat, sedangkan kaprilat menguap pada suhu 80°C (Siswati, dkk., 2007). Berdasarkan hal tersebut diketahui kaprilat lebih stabil secara termal dibandingkan dengan asam kaprat.

Sediaan dengan bentuk formulasi SNEDDS mampu meningkatkan disolusi dari zat aktif dengan cara memfasilitasi pembentukan fase tersolubilisasi, sehingga meningkatkan transpor melalui sistem limfatik usus, serta dapat menghindari effluks P-gp, sehingga terjadi peningkatan absorpsi dan bioavailabilitas zat aktif dari saluran cerna. Karakteristik SNEDDS dipengaruhi oleh komponen penyusunnya yang berupa minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Karakteristik sediaan formulasi SNEDDS baik diantaranya yaitu, nilai absorbansi mendekati 100% dan secara visual tampak transparansi, menunjukkan ukuran partikel terdispersi telah mencapai ukuran nanometer, serta syarat waktu emulsifikasi dikatakan baik yaitu sediaan terbentuk emulsi kurang dari < 2 menit (Huda, 2016, Winarti, dkk., 2016).

Telah banyak diteliti pemanfaatan SNEDDS untuk bahan alami diantaranya adalah, memanfaatkan SNEDDS untuk ekstrak daun mangrove sebagai sediaan terapi farmasi anti kanker dengan minyak ikan, Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 ko-surfaktan (Faoziyah, 2017). Adapun memanfaatkan SNEDDS untuk ekstrak daun pepaya dengan VCO (*Virgin Coconut Oil*) sebagai minyak pembawa, dan Tween 80 dan PEG 400 sebagai surfaktan dan ko-surfaktan (Anindhita, 2016). Adapun yang memanfaatkan SNEDDS untuk fraksi etil asetat kulit manggis sebagai anti kanker dengan VCO (*Virgin Coconut Oil*) sebagai minyak pembawa, dan Tween 80 dan PEG 400 sebagai surfaktan dan ko-surfaktan (Pratiwi, dkk.,2018). Dan juga penerapan SNEDDS pada Minyak Buah Merah sebagai anti kanker dengan surfaktan Tween 80 dan ko-surfaktan propilen glikol (Huda, 2016). Hasil dari setiap percobaan tersebut menghasilkan hasil yang baik berupa sediaan memiliki efek farmakologis yang diinginkan serta sediaan memiliki stabilitas yang baik. Pada penelitian ini akan memanfaatkan SNEDDS untuk bahan alam yaitu Ekstrak Bawang Dayak.

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) adalah tanaman khas daerah Kalimantan. Tanaman ini memiliki daun berwarna putih serta umbi berwarna merah yang menyerupai bentuk umbi bawang merah. Air rebusan atau perasan umbi bawang dayak secara tradisional diyakini mempunyai berbagai khasiat antara lain sebagai obat kanker payudara, darah tinggi (hipertensi), kencing manis (diabetes melitus), kolesterol, dan bisul. Bawang dayak berpotensi sebagai tanaman obat sehingga perlu kajian ilmiah untuk memanfaatkan potensi tersebut (Febrinda, 2013). Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.)

mengandung senyawa fenolat golongan naftokuinonsepertielecanacin, eleutherin, isoeleutherin, eleutherol dan eleutherinon. Senyawa fenolat telah diketahui memiliki efek antioksidan yang sangat kuat (Kuntorini, 2010). Ekstrak fenol pada umumnya bersifat sulit larut dalam air (Hagerman, 2002), sehingga sedikit senyawa yang terabsorpsi dalam tubuh.

Berdasarkan penjelasan diatas dapat diketahui perlu adanya pengembangan sistem penghantaran obat demi meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas suatu sediaan dari bahan alam yang dapat digunakan sebagai terapi maupun untuk menangkal radikal bebas. Penelitian ini meneliti dan merancang formulasi SNEDSS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) dengan minyak pembawa kaprilat dan variasi perbandingan minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Serta dilakukan uji karakteristik untuk menentukan formulasi yang paling baik.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut:

- 1) Apakah rancangan SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*) menggunakan variasi perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak pembawa asam kaprilat dapat menghasilkan rancangan formula yang baik?
- 2) Apakah karakterisasi sediaan SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*) menggunakan perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak asam kaprilat dengan bahan aktif ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) menghasilkan karakteristik SNEDDS yang baik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan Umum dari penelitian ini adalah memperoleh formula terbaik dalam sistem penghantaran *Self-Nano Emulsifying* ekstrak umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) untuk terapi kanker.

1.3.2. Tujuan Khusus

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka tujuan khusus dari penelitian ini sebagai berikut :

1. Mengetahui rancangan terbaik formula SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*) menggunakan perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak pembawa asam kaprilat.
2. Mengetahui karakteristik sediaan SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*) menggunakan perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak kaprilat dengan bahan aktif ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.).

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*) ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) untuk obat terapi dan pencegahan kanker.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi mengenai pemanfaatan ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) sebagai obat terapi dan pencegahan kanker.

1.5. Batasan masalah

Batasan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Sampel yang digunakan adalah ekstrak umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) yang berasal dari Kalimantan Timur
2. Minyak pembawa yang digunakan adalah kaprilat dengan variasi surfaktan berupa Trancutol, Span 20, Tween 80, Tween 20, dan ko-surfaktan berupa Polietilen Glikol (PEG) 400.
3. Formulasi yang dibuat adalah formulasi SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System*).
4. Pengujian karakterisasi SNEDDS yang dilakukan diantaranya adalah Uji pH, uji viskositas, uji % transmitan, uji waktu emulsifikasi, uji ukuran partikel, stabilitas pH pengenceran berbagai media, uji stabilitas termodinamika.

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 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 fisikakimia 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 “homingdevice” 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. 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. Nano Partikel

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 penghantar 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

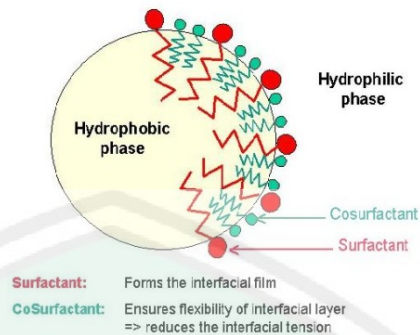
pengenal tumor spesifik seperti asam folat, tiamin, dan antibodi atau lektin (Kayser, 2005).

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, dkk., 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, 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 (Singh, dkk., 2009).



Gambar 2. 1. Struktur SNEDDS (Kumar, 2012)

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 (ShafiqunNabi, dkk., 2007). SNEDDS memiliki kelebihan, diantaranya dapat mempercepat waktu kelarutan senyawa lipofilik, mampu mengurangi adanya *First Pass Effect*, dan meningkatkan absorpsi (Kyatanwar, dkk., 2010).

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, dkk., 2010).

2.2.3. Kelemahan

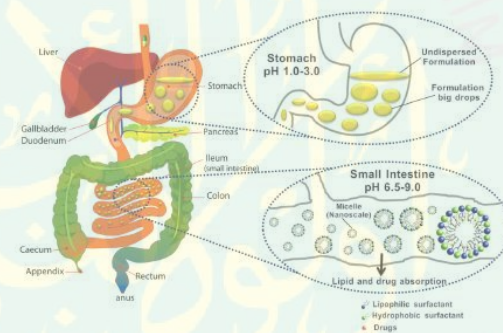
Beberapa kelemahan dari penghantaran obat dengan sistem SNEDDS ini diantaranya adalah Kurangnya predikatif yang baik dalam model *in vitro* untuk penilaian formulasi, Metode pelepasan tradisional tidak berfungsi, karena formulasi tergantung pada pencernaan sebelum rilis obat, Model *in vitro* membutuhkan pengembangan dan validasi lebih lanjut, Formulasi berbasis prototipe lipid yang berbeda perlu dikembangkan dan diuji *in vivo*, Ketidakstabilan obat kimia dan konsentrasi surfaktan yang tinggi dalam formulasi (sekitar 30-60%) dapat mengiritasi GIT, *Solvent covolatile* dapat bermigrasi ke cangkang lunak atau keras kapsul gelatin, menghasilkan presipitasi obat lipofilik (Sharma, dkk., 2012).

2.3. Mekanisme Emulsifikasi SNEDDS

Mekanisme emulsifikasi energi rendah mendasari 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. Penelitian terhadap *phase behavior* dari komponen penyusun nanoemulsi menunjukkan bahwa komposisi terbentuknya *lamellar liquid crystalline* penting diperlukan dalam membentuk nanoemulsi (Forgiarini, dkk., 2001). 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, dkk., 2005).

Proses pembuatan SNEDDS tetap 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 (Saber, dkk., 2013; Komaiko dan McClements, 2015).



Gambar 2. 2. Mekanisme SNEDDS (Zhao, 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, dkk., 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, dkk., 2010).

2.4. Komponen Penyusun SNEDDS

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, dkk., 2010).

2.4.1. 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, dkk., 2013).

Oleh karena itu, dalam formulasi dapat juga digunakan campuran minyak dan trigliserida rantai medium (6-12 karbon) untuk mendapatkan emulsifikasi dan drugloading yang bagus. Trigliserida rantai medium ini mempunyai solventcapacity yang tinggi dan resisten terhadap oksidasi (Debnath, dkk., 2011). Sehingga campuran minyak dan trigliserida akan menghasilkan karakteristik fase minyak yang dibutuhkan dalam sistem SNEDDS (Makadia, dkk., 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, dkk., 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, dkk., 2010).

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, dkk., 2010).

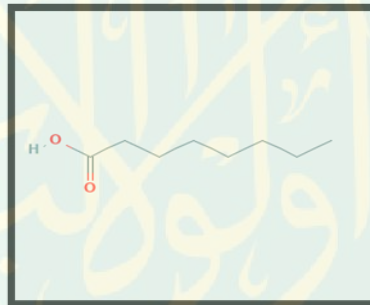
Minyak merupakan eksipien penting dalam pembuatan nanoemulsi karena dapat menentukan spontanitas emulsifikasi, kelarutan obat, dan ukuran tetesan emulsi. Selain itu mampu meningkatkan fraksi obat lipofilik yang ditranspor melalui sistem intestinal limfatik sehingga absorpsi pada saluran gastrointestinal (Gursoy & Benita, 2004).

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, dkk., 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 & Benita, 2000).

Asam Kaprilat atau MCT (*Medium-Chain Triglycerides*)

MCToil merupakan minyak yang diperoleh dari hasil pemurnian VCO. Proses pemurnian ini melewati tahapan panjang dan membutuhkan biaya yang cukup mahal. Penggunaan MCToil sebagai fase minyak dalam formulasi nanoemulsi pernah dilakukan pada penelitian sebelumnya yang menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran droplet 230-280 nm (Silva, dkk., 2009, Yuliani, dkk., 2016).



Gambar 2. 3. Struktur Kaprilat: CH₃(CH₂)₆COOH (Pubchem.NCBI, 2019)

MCT merupakan satu kelompok ester yang unik yang mengandung asam lemak-asam lemak jenuh dengan rantai karbon C₆-C₁₂, seperti asam kaprilat (C₈; 50%-80%), asam kaprat (C₁₀; 20%-50%), asam kaproat (C₆; 1%-2 %), dan asam laurat (C₁₂; 1%-2%). MCT memiliki sifat-sifat fisis yang unik sebagai contoh, MCT adalah lebih berifat polar dari pada trigliserid rantai panjang (LCT) sehingga MCT lebih mudah larut dalam air. Kelarutan asam lemak dengan rantai karbon C₈ dalam air hampir seratus kali kelarutan asam lemak dengan rantai

karbon C₁₆. MCT di dalam air digunakan untuk memperluas permukaan untuk membentuk emulsi yang stabil pada 0.01% berat, sedangkan LCT tidak dapat larut di dalam air (Wibowo, 2015)

Trigliserida rantai menengah (MCT) terdiri dari molekul gliserol yang melekat pada 3 rantai asam lemak yang panjangnya berkisar antara 6 hingga 12 karbon. Tidak seperti kebanyakan molekul lipid lain yang membutuhkan proses pencernaan yang kompleks, MCT lebih mudah diserap ke dalam aliran darah dari saluran pencernaan (Shah, 2017).

Kelompok asam lemak MCT meliputi asam kaproat, asam kaprilat, asam kaprat, dan asam laurat. Dibandingkan dengan LCT, MCT lebih kecil dalam berat molekul, larut dalam air, cepat teroksidasi untuk energi, memiliki titik asap yang lebih rendah (suhu ketika zat volatil diproduksi dan asap berwarna biru dilihat sebagai hasil dari oksidasi minyak) dan cair pada suhu kamar. MCT hanya mengandung jenuh asam lemak dan karenanya tidak mengandung salah satu EFA, asam linoleat dan asam linolenat. Karena MCT tidak mengandung EFA, mereka juga tidak berfungsi sebagai pendahulu untuk sintesis eikosanoid. MCT masing-masing menyediakan lebih sedikit kalori per gram daripada LCT, 8,3 vs 9,2 (Shah, 2017).

2.4.2. Surfaktan

Selain minyak, surfaktan juga merupakan komponen vital dalam formulasi SNEDDS (Makadia, dkk., 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, dkk., 2009). 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, dkk., 2012).

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, dkk., 2009).

Surfaktan merupakan salah satu komponen penting dalam pembuatan SNEDDS. Surfaktan adalah 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).

Kemampuan emulsifikasi surfaktan menentukan kemampuan SNEDDS terdispersi secara cepat dalam kondisi pengadukan ringan. Surfaktan juga meningkatkan kemampuan minyak dalam melarutkan obat (Patel, dkk., 2010). Surfaktan nonionik yang larut air (ex. polioksietilen-20-sorbitanmonooleat) banyak digunakan dalam formulasi SNEDDS. Surfaktan jenis ini juga lebih aman, biokompatibel dan tidak terpengaruh oleh pH jika dibandingkan dengan jenis surfaktan ionik (Singh, dkk., 2009).

Surfaktan dengan nilai HLB <10 bersifat hidrofobik (ex. Sorbitanmonoester) dan dapat membentuk nanoemulsi air dalam minyak (w/o).

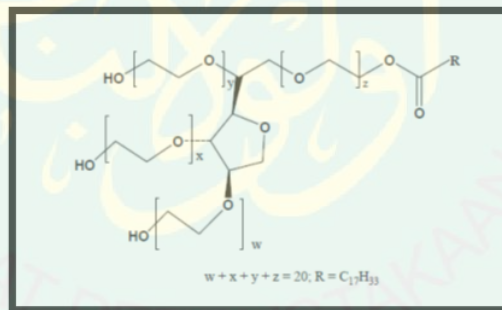
Sedangkan surfaktan dengan nilai HLB > 10 bersifat hidrofilik (ex. polisorbat 80) dan dapat membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w). Dalam beberapa formulasi, dapat digunakan campuran surfaktan hidrofobik dan hidrofilik untuk membentuk nanoemulsi dengan karakteristik yang diinginkan (Debnath, dkk., 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, dkk., 2011). Surfaktan dalam SNEDDS dapat berupa sebagai surfaktan tunggal atau kombinasi beberapa surfaktan (Date, dkk., 2010). Surfaktan yang berbeda diskriming untuk melihat kemampuan emulsifikasi fase minyak yang dipilih. Surfaktan dipilih berdasarkan transparansi dan kemudahan emulsifikasi (Patel, dkk., 2011).

Secara umum, surfaktan untuk SNEDDS harus sangat hidrofilik dengan HLB berkisar antara 15 – 21 (Rowe, dkk., 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, dkk., 2009).

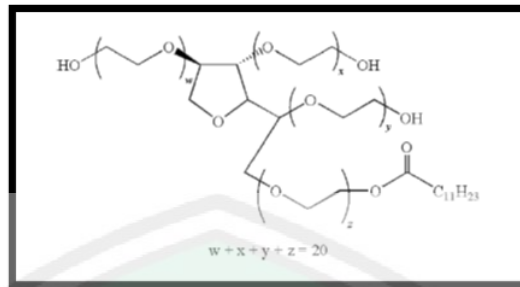
Konsentrasi surfaktan berperan dalam pembentukan tetesan berukuran nanoemeter. Banyaknya jumlah obat hidrofobik yang ingin dilarutkan dalam sistem SNEDDS membutuhkan surfaktan dalam konsentrasi yang besar juga. Oleh karena itu, konsentrasi surfaktan dalam sistem SNEDDS harus disesuaikan agar tidak terlalu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



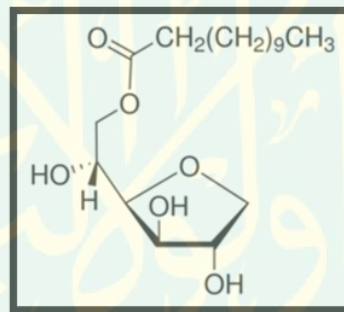
Gambar 2. 4. Struktur Tween 80 (Parma, 2015)

Tween 20 memiliki nama kimia polyoxyethylene 20 sorbitanmonolaurat dengan rumus kimia $C_{58}H_{114}O_{26}$. Tween 20 memiliki nilai HLB sebesar sekitar 16,7 (Bouchemal, dkk., 2004; Singh, dkk., 2009). Tween 20 juga terbukti dapat memperbaiki disolusi dan absorpsi molekul obat lipofilik (Bandivadekar, dkk., 2013).



Gambar 2. 5. Struktur Tween 20 (Parma, 2015)

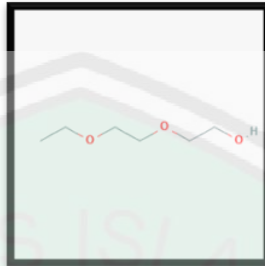
Span 20 memiliki nama kimia *sorbitan monolaurate* merupakan nonionik surfaktan yang termasuk pada bagian *sorbitan monoesters* dengan rumus kimia $C_{18}H_{34}O_6$, memiliki HLB 8,6 (Rowe, dkk., 2009, Amin, dkk., 2018)



Gambar 2. 6. Struktur Span 20 (Hickey, 2009)

Transcutol® mewakili suatu pelarut yang kuat, tidak beracun, dan dapat terurai secara hayati yang mampu secara signifikan meningkatkan penetrasi obat-obatan yang berbeda, seperti lidokain, clonazepam, dll. Ini biasanya digunakan dalam kombinasi dengan pelarut bersama, seperti propilen glikol. Ini juga telah digunakan bersama dengan Azone® seperti yang ditunjukkan dalam kombinasi itu efek peningkatan yang lebih tinggi daripada ketika digunakan sendiri (Dragicevic,

2015) Transcutol memiliki nama kimia *diethylene glycol monoethyl ether* dengan rumus kimia $C_6H_{14}O_3$.



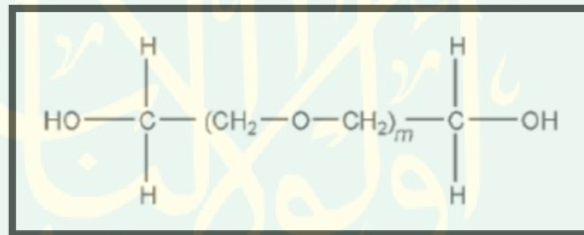
Gambar 2. 7. Struktur Transcutol (Pubchem.NCBI, 2019)

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, dkk., 2009).

Ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS juga berfungsi untuk meningkatkan drugloading dalam sistem SNEDDS. Ko-surfaktan mempengaruhi emulsificationtime dan ukuran tetesan nanoemulsi sistem (Makadia, dkk., 2013). 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, dkk., 2009).

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 (mudah menguap) dan juga dapat mengikat pigmen. PEG mempunyai bobot molekul antara 200-30.000, PEG 400 berupa cairan kental, tidak berwarna dan transparan memiliki nilai HLB sebesar 9,7. 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. 8. Struktur Polyethylen glycol 400 (Rowe, dkk., 2009)

PEG 400 dengan Tween 80 mampu membentuk sistem nanoemulsi yang optimal karena gugus hidroksi pada tween 80 secara sinergis mampu berikatan dengan gugus hidroksi PEG 400 membentuk suatu ikatan hidrogen sehingga mempermudah PEG 400 untuk memposisikan diri diantara surfaktan yang menyebabkan kecepatan emulsifikasi meningkat dan mampu untuk memperkecil ukuran tetesan. (Fathoroni, 2014).

2.5. Pembuatan SNEDDS Metode Pendekatan HLB

Surfaktan atau amfifil, menurunkan tegangan permukaan minyak/air dan membentuk film monomolekuler. Sifat-sifat *surface active* dari molekul surfaktan mengandung efek mengenai sifat relatif hidrofil/lipofil dari surfaktan yang disebut H.L.B. (Anief, 2010)

H.L.B. adalah singkatan dari *Hidrophiel-Lypophiel Balance*. Nomor H.L.B. diberikan bagi tiap-tiap surfaktan. Daftar di bawah ini menunjukkan hubungan nilai H.L.B. dengan bermacam-macam tipe sistem (Anief, 2010)

Tabel 2. 1. Nilai HLB dan Tipe Sistem

Nilai H.L.B.	Tipe sistem
3-6	A/M emulgator
7-9	Zat pembasah (<i>wetting agent</i>)
8-18	M/A emulgator
13-15	Zat pembersih (detergent)
15-18	Zat Penambah pelarutan (solubilizer)

Makin rendah nilai H.L.B. suatu surfaktan maka akan makin lipofil surfaktan tersebut, sedang makin tinggi nilai H.L.B. surfaktan akan makin hidrofil. (Anief, 2010)

Pemilihan surfaktan didasarkan pada nilai HLB yang diperlukan untuk membentuk nanoemulsi O / W, yang harus lebih besar dari 10. Dua surfaktan hidrophillik (Tween 20, Tween 80) dicampur dengan dua surfaktan hidrofobik

(Span 20 dan Transcutol) untuk merumuskan empat kombinasi surfaktan biner dengan HLB mulai dari 11 hingga 15 (Winarti, dkk., 2016).

HLB_{mix} setiap surfaktan dihitung dengan menggunakan persamaan berikut:

$$\text{HLB}_{\text{mix}} = f_A \text{HLB}_A + f_B \text{HLB}_B$$

di mana HLB_A dan HLB_B adalah nilai HLB surfaktan A dan surfaktan B; dan f_A dan f_B masing-masing adalah fraksi berat surfaktan A dan surfaktan B (Winarti, dkk., 2016).

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

2.6.1. Klasifikasi dan Morfologi

Klasifikasi tumbuhan menurut Firdaus (2014) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Kelas : Liliopsida

Ordo : Liliales

Famili : Liliaceae

Genus : *Eleutherine*

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



Gambar 2. 9. Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.)

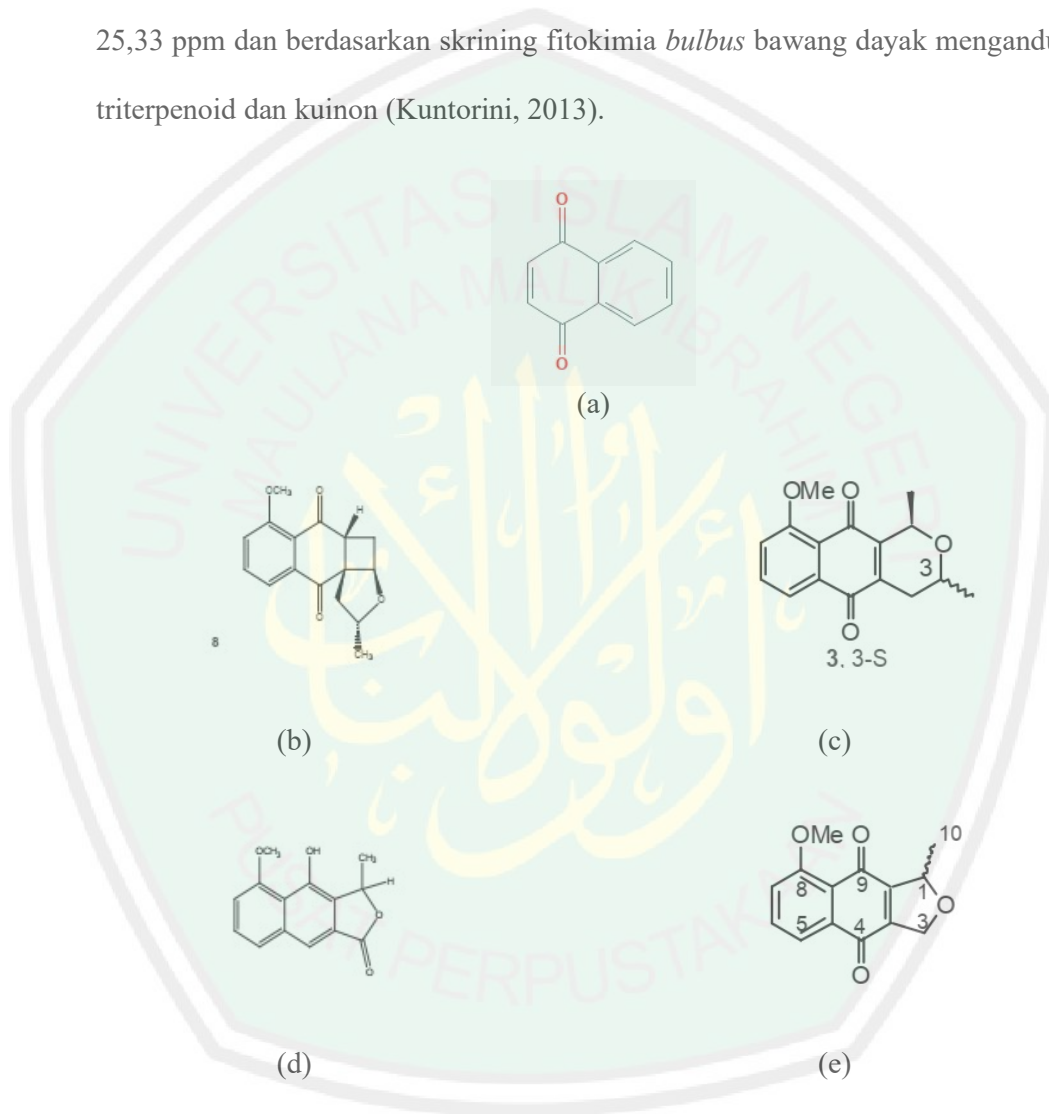
Bawang dayak memiliki bentuk sama seperti bawang merah, yaitu umbi lapis. Hanya saja untuk ukuran masih lebih besar bawang Dayak dan untuk struktur lebih tebal daripada bawang merah. Di mana di atas umbi tersebut terdapat daun berwarna hijau yang memiliki panjang 20-30 cm. Bawang Dayak dapat hidup di daerah tropis, di Indonesia sendiri terdapat di Kalimantan dan Jawa (Galingging, 2009).

2.6.2. Kandungan Kimia

Bawang dayak *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) terdapat beberapa golongan metabolit sekunder pada bawang dayak telah diketahui antara lain alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, steroid dan zat tannin. Umbi bawang dayak mengandung senyawa-senyawa bioaktif satunya yaitu flavonoid. Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang berpotensi sebagai antioksidan. Fungsi flavonoid sebagai antijamur dan antibakteri (Armanda, 2017).

Bulbus tumbuhan genus *Eleutherine* ini dari beberapa penelitian diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder golongan naftokuinon (elecanacin,

eleutherin, eletherol, eleutherinon). Beberapa senyawa turunan naftokuinon diketahui memiliki fungsi sebagai antioksidan. Hasil penelitian ekstrak etanol *bulbus* bawang dayak memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC₅₀ sebesar 25,33 ppm dan berdasarkan skrining fitokimia *bulbus* bawang dayak mengandung triterpenoid dan kuinon (Kuntorini, 2013).



Gambar 2.10. Struktur Kimia (a) 1,4-Naftokuinon, (b) elecanacin, (c) eleutherin, (d) eletherol, (e) eleutherinon (Alves, dkk., 2003, Insanua, dkk., 2014, Pubchem.NCBI, 2019)

Naftokuinon memiliki sifat fisika kimia antara lain: kristal berbentuk jarum kuning dari ekstrak alkohol atau petroleum eter, memiliki bau seperti benzokuinon, densitas 1,422 g/cm³ titik lebur 126°C, larut dalam larutan alkali hidroksida, hemat larut dalam air dingin, sedikit larut dalam petroleum eter, bebas larut dalam karbon disulfida, asam asetat, alkohol panas, eter, benzena, dan kloroform. Naftokuinon memiliki koefisien partisi 1,71 dan kelarutan pada air sebesar 0,35 g/100ml pada suhu 25°C. (Hansch, 1995, NTP, 1992, O'Neil, 2001).

2.6.3. Manfaat

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, 2016). Umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) dapat menghambat bakteri gram positif *S. Aureus* (Armanda, 2017). dan anti kanker (Ahmad, 2013).

2.6.4. Karakteristik Ekstrak Bawang Dayak

Hasil rendemen kental dari ekstrak heksan mempunyai rendemen yang lebih sedikit dibandingkan dengan etanol. Perbedaan jumlah rendemen tersebut diakibatkan karena perbedaan titik didih dari masing-masing pelarut. Pelarut etanol memiliki titik didih sebesar 78.32°C, dan heksan memiliki titik didih sebesar 69°C. Sehingga pada saat pelarut diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40°C dengan kecepatan 50 rpm, pelarut heksan lebih cepat menguap

dibandingkan dengan etanol. Sehingga komponen yang terekstrak pada pelarut etanol menjadi lebih banyak. Hal ini sesuai dengan konsep *like dissolve like* dimana zat akan terlarut dan terekstrak dengan baik apabila pelarut yang digunakan memiliki tingkat kepolaran yang sama (Sax and Lewis, 1998). Selain itu, komponen polar yang terdapat pada umbi bawang dayak jumlahnya cukup tinggi, sedangkan komponen non polarnya rendah senyawa bioaktif non polar yang terkandung didalam bawang dayak tersebut seperti minyak atsiri, dan lemak golongan triterpenoid, monoterpen, seskuiterpen dan glikosida. (Mintowati, 2010).

2.7. Karakterisasi 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. Propilen glikol merupakan ko-surfaktan yang dapat membantu absorpsi obat (Huda, 2016).

Cara utama penilaian swa-emulsifikasi adalah evaluasi visual. Berbagai cara untuk mengkarakterisasi SNEDDS disusun di bawah ini:

2.7.1. Waktu Emulsifikasi

Waktu emulsifikasi dilakukan untuk menentukan seberapa cepat formula SNEDDS membentuk emulsi (Zhao, 2015). Suatu formula SNEDDS harus mampu membentuk emulsi secara spontan setelah kontak langsung dengan cairan gastrik, hal tersebut merupakan parameter penting dalam formulasi SNEDDS. Emulsifikasi secara spontan dapat terjadi ketika sediaan SNEDDS mampu membentuk emulsi tanpa adanya proses pengocokan yang berarti. Pemilihan minyak, surfaktan dan ko-surfaktan dalam formula SNEDDS sangat penting dalam kaitannya terhadap terjadinya emulsifikasi spontan ketika berada pada saluran cerna (Sahumena, 2014), semakin cepat waktu emulsifikasi maka akan meningkatkan absorpsi dari obatnya (Kaur dkk., 2013).

2.7.2. Uji % Transmitan

Kejernihan yang diukur dalam persen Transmittan adalah salah satu kontrol terhadap pembentukan dispersi dari SNEDDS. Pengamatan kejernihan secara visual merupakan parameter kualitatif spontanitas dispersi (Xi dkk., 2009). Nilai Transmittan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa SNEDDS menghasilkan dispersi jernih dan transparan dengan ukuran tetesan diperkirakan mencapai nanometer (Bali dkk., 2010). Untuk memastikan tingkat kejernihan nanoemulsi yang terbentuk selanjutnya dilakukan pembacaan Transmittan dengan

menggunakan spektrofotometri dengan panjang gelombang 650 nm (Rawat dkk., 2014; Patel dkk., 2014).

2.7.3. Ukuran Tetesan

Ini adalah faktor penting dalam kinerja Self-emulsifying karena menentukan tingkat dan tingkat pelepasan obat, serta stabilitas emulsi. Penentuan ukuran partikel dilakukan menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA). Sebanyak 100 μ L formula SNEDDS dilarutkan kedalam 100 mL aquades dan diameter globul diukur menggunakan alat PSA (Zhao.dkk., 2010).

2.7.4. Uji Stabilitas Termodinamik

a. Siklus pemanasan-pendinginan (*Heating-coolingcycle*)

Uji siklus panas-dingin dilakukan sebagai salah satu uji termodinamika pada studi stabilitas dalam penelitian ini. Uji ini bertujuan untuk melihat secara visual efek yang ditimbulkan oleh pemanasan dan pendinginan serta sentrifugasi terhadap stabilitas termodinamika SNEDDS (Patel, dkk., 2008). Uji ini dilakukan sebanyak 6 siklus pada suhu 4°C dan 45°C dengan penyimpanan tidak kurang dari 48 jam (Sawant, dkk., 2011).

b. Siklus beku-mencair (*Freeze-thawcycle*)

Uji siklus beku-cair dilakukan untuk melihat stabilitas termodinamika SNEDDS akibat efek pemanasan dan pendinginan. Perbedaan uji siklus beku-cair dengan uji siklus panas-dingin terletak pada suhu yang digunakan. Suhu yang digunakan pada uji siklus beku-cair adalah -20°C dan 25°C dengan penyimpanan tidak kurang dari 48 (Chabib, 2017).

2.7.5. Uji pH

Untuk memastikan bahwa formulasi emulsi memenuhi kriteria parameter pH maka dilakukan uji 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).

2.7.6. Uji Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan untuk melihat kekentalan SNEDDSEBD yang dihasilkan karena pengaruh penambahan bahan lain seperti surfaktan serta pengaruh dari teknik pembuatan. Pengukuran viskositas menggunakan viskosimeter *Brookfield cone and plate*. *Plate stationer* 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).

2.7.7. Stabilitas pH Pengenceran Berbagai Media

Formulasi pH SNEDDS stabil dalam media asam (pH 1.0 dan 3.0), mampu menahan cairan lambung yang keras dan melindungi obat. Emulsifikasi hanya parsial pada pH 6,8, sementara meningkatkan pada pH yang lebih tinggi

secara konsisten dengan kisaran pH (7,0 hingga 9,0) (Zhao, dkk., 2010). Pada uji ini bertujuan untuk melihat kestabilan pH SNEDDS EBD saat berinteraksi dengan berbagai cairan dalam tubuh, masing-masing formula sebanyak 100 μ L dilarutkan pada 100 ml aquadest serta larutan simulasi cairan lambung (AGF, 0,1 N HCL pada pH 1,2 tanpa enzim) dan simulasi cairan intestinal (AIF, dapar fosfat pada pH 6,8 tanpa enzim) hingga homogen lalu diukur pHnya menggunakan pH meter (Patel, dkk., 2011, Ren, dkk., 2009, Zhao, dkk., 2010,).

2.8. Instrumen Spektrofotometer UV-Vis

A. Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometer adalah alat untuk mengukur transmittan atau absorbansi 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.

Teknik spektroskopi pada daerah ultra violet dan sinar tampak disebut spektroskopi UV-VIS. Spektrofotometri ini merupakan gabungan antara spektrofotometri UV dan *Visible*. 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.

Metode penyelidikan dengan bantuan spektrometer disebut spektrometri. Dalam spektrometer modern, sinar yang datang pada sampel diubah panjang gelombangnya secara kontinu. 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, 2013).

B. Instrumen UV-Vis

Spektrofotometer adalah alat yang terdiri dari spektrometer dan fotometer. Spektrofotometer menghasilkan sinar dari spektrum dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer adalah alat pengukur intensitas cahaya yang ditransmisikan atau yang diabsorpsi. Jadi spektrofotometer digunakan untuk mengukur energi secara relatif jika energi tersebut ditransmisikan, direfleksikan atau diemisikan sebagai fungsi dari panjang gelombang. Kelebihan spektrofotometer dibandingkan dengan fotometer adalah panjang gelombang dari sinar putih dapat lebih terseleksi dan ini diperoleh dengan alat pengurai seperti prisma, grating ataupun celah optis.

Spektrofotometer terdiri dari :

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 (λ) 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).

Ada 2 macam monokromator yaitu :

- a. Prisma
- b. Grating (kisi difraksi)

Keuntungan menggunakan kisi difraksi :

1. Dispersi sinar merata
2. Dispersi lebih baik dengan ukuran pendispersi yang sama
3. Dapat digunakan dalam seluruh jangkauan spectrum

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 (slitwidth) yang dipakai. Monokromator berfungsi sebagai penyeleksi panjang gelombang, yaitu 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 :

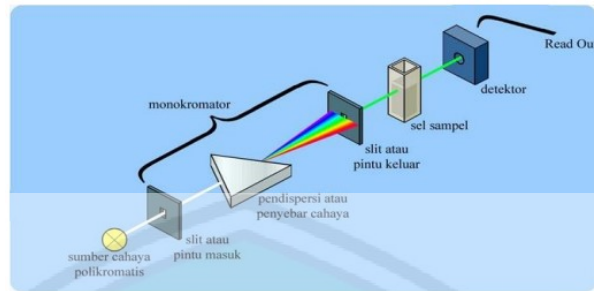
- a. Tidak berwarna sehingga dapat mentransmisikan semua cahaya.
- b. Permukaannya secara optis harus benar- benar sejajar.
- c. Harus tahan (tidak bereaksi) terhadap bahan- bahan kimia.
- d. Tidak boleh rapuh.
- e. Mempunyai bentuk (design) yang sederhana.

4. Detektor

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

- 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

(Larry, 1988).



Gambar 2. 11. Instrumen dalam UV-Vis (Larry, 1988)

2.9. Instrumen Particle Size Analyzer (PSA)

Instrumen *particle size analyzer* memanfaatkan sebuah alat sumber cahaya dan detektor; umumnya memakai detektor berupa tabung *photomultiplier* dan *fotodiode*. Selain analisis ukuran partikel, instrumen tersebut sering kali dilengkapi dengan pengukuran bobot molekul dan potensial zeta. Setiap jenis pengukuran menggunakan teknik hamburan cahaya yang berbeda: hamburan cahaya dinamis untuk ukuran partikel, hamburan cahaya elektroforesis untuk potensial zeta, dan hamburan cahaya statis untuk bobot molekul. Pada teknik hamburan cahaya dinamis, intensitas cahaya terhambur setelah mengenai sampel yang terdispersi dalam cairan diukur oleh instrumen. Fluktuasi intensitas ini digunakan untuk menghitung koefisien difusi sehingga radius partikel dapat diketahui dengan persamaan *Stokes-Einstein*. Pada teknik hamburan cahaya elektroforesis, terjadi pergeseran *Doppler* pada cahaya terhambur saat sampel koloidal dikenai suatu medan listrik. Pergeseran ini dapat dikaitkan dengan kecepatan gerak partikel, yang dapat digunakan untuk menghitung potensial zeta. Pada hamburan cahaya statis, intensitas hamburan cahaya yang berlebih diukur pada beberapa konsentrasi sampel yang berbeda untuk mendapatkan koefisien

virial kedua, yang akan digunakan dalam persamaan Rayleigh untuk mendapatkan bobot molekul sampel. Dikarenakan kecepatan difusi pada hamburan cahaya dinamis berbanding terbalik dengan viskositas, perhitungan sifat-sifat reologi seperti viskositas menjadi salah satu fitur dalam beberapa instrumen *particlesizeanalyzer*, sehingga secara keseluruhan instrumen ini merupakan alat yang sangat berguna untuk karakterisasi material (Anindya, 2018).

Saat suatu berkas cahaya mengenai suatu partikel, berkas cahaya tersebut terhambur ke berbagai sudut sehingga intensitas cahaya yang diteruskan berkurang. Peristiwa ini diistilahkan sebagai hamburan cahaya atau *light scattering*. Hamburan cahaya pada rentang cahaya tampak dapat memberikan beberapa informasi mengenai suatu partikel, seperti ukuran, potensial zeta, dan bobot molekul, sehingga banyak instrumen komersil yang dapat mengukur beberapa parameter berbeda dari suatu partikel dengan sumber cahaya yang sama (L. Øgandal, 2017).

Secara sederhana, instrumen hamburan cahaya terdiri dari suatu sumber cahaya yang akan menghasilkan berkas cahaya, yang mana akan melewati sampel, dan detektor. Umumnya detektor yang digunakan ada dua, satu untuk mengukur intensitas cahaya yang diteruskan dan yang lain untuk mengukur intensitas cahaya terhambur pada sudut tertentu, Berkas cahaya tampak yang digunakan umumnya berasal dari lampu Helium atau Neon, sedangkan detektor yang digunakan umumnya berupa *photomultiplier* atau *fotodioda*, masing-masing memiliki kekurangan dan kelebihan (Anindya, 2018).

A. Pengukuran Ukuran Partikel

Teknik *dynamic light scattering* meliputi pengukuran intensitas hamburan cahaya pada sudut tertentu saat mengenai partikel *Brownian*. Ukuran partikel diperoleh dengan memasukkan data fluktuasi intensitas hamburan cahaya pada persamaan *Stokes-Einstein*. Partikel yang terdispersi dalam suatu cairan akan mengikuti suatu pola pergerakan acak tertentu yang disebut gerak *Brown*. Persamaan *Stokes-Einstein* yang digunakan pada teknik *dynamic light scattering* memodelkan hubungan antara mobilitas partikel *Brownian* dengan ukuran partikel, sehingga pada pengukuran *dynamic light scattering*, sampel yang ingin diukur harus dalam bentuk terdispersi (G. Metcalfe, dkk., 2012).

2.10. Larutan Simulasi Cairan Lambung (AGF: *Artificial Gastric Fluid*) dan Simulasi Cairan Intestinal (AIF: *Artificial Intestinal Fluid*)

Kelarutan dan perilaku pelarutan obat dalam saluran pencernaan adalah properti kunci untuk keberhasilan pemberian melalui rute oral dan salah satu faktor kunci dalam sistem klasifikasi biofarmasi. Sifat ini dapat ditentukan dengan menginvestigasi kelarutan obat dalam cairan lambung dan usus manusia tetapi ini sulit diperoleh dan sangat bervariasi, yang telah menyebabkan resep pengembangan cairan gastrik dan intestinal disimulasikan (Khadra, dkk., 2015). Formula AIF dan AGF yang menggunakan enzim yaitu, cairan lambung buatan (AGF), mengandung pepsin 0,5% dan asam klorida 0,6%, pH 1,8, dalam air suling, dan cairan intestinal buatan (AIF), mengandung 1% pankreatin, 1% natrium bikarbonat, dan empedu 5% sapi, pH 8,0, dalam air suling (Makioka, dkk., 2006). Penelitian ini menggunakan larutan simulasi cairan lambung (AGF,

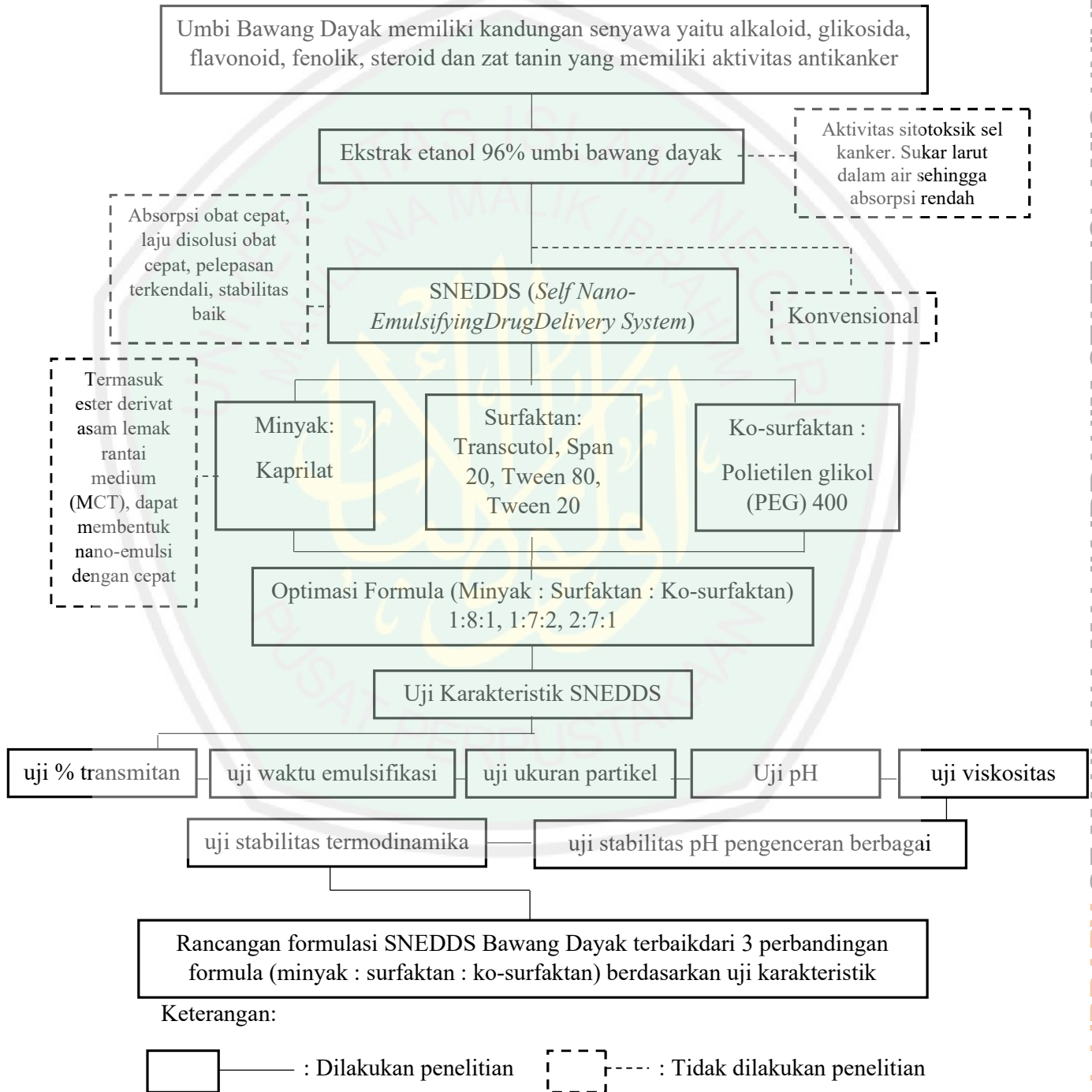
0,1 N HCL pada pH 1,2 tanpa enzim) dan simulasi cairan intestinal (AIF, dapar fosfat pada pH 6,8 tanpa enzim) (Ren, dkk., 2009).



BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konseptual



3.2. Uraian Kerangka Konseptual

Bawang dayak (*Eleutherinepalmifolia*(L.) Merr.) secara tradisional telah digunakan sebagai antidiabetes, antiinflamasi, antimikroba, dan antikanker. Selain itu, bawang dayak juga merupakan salah satu tanaman yang mengandung beberapa golongan metabolit sekunder pada bawang dayak telah diketahui antara lain alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, steroid dan zat tannin. Umbi bawang dayak mengandung senyawa-senyawa bioaktif satunya yaitu flavonoid. Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang berpotensi sebagai antioksidan. Fungsi flavonoid sebagai antijamur dan antibakteri Ekstrk bawang dayak dapat dikonsumsi secara oral dengan bentuk sediaan liquid.

SNEDDS salah satu bentuk liquid yang dapat diterapkan, kelebihan dari SNEDDSdiantaranya dapat mempercepat waktu kelarutan senyawa lipofilik, mampu mengurangi adanya *First Pass Effect*, dan meningkatkan absopsi. 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, dkk., 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, dkk., 2011). 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, dkk., 2010). Pada penelitian ini menggunakan komponen minyak berupa kaprilat dengan variasi surfaktan berupa Trancutol, Span 20, Tween 80, dan Tween 20. Ko-surfaktan berupa Polietilen Glikol (PEG) 400 dan masing-masing bahan dengan rasio atau perbandingan 1:8:1, 1:7:2, 2:7:1

. 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. Propilen glikol merupakan ko-surfaktan yang dapat membantu absorpsi obat (Huda, 2016). Uji karakteristik yang dilakukan adalah Uji pH, uji viskositas, uji % transmittan, uji waktu emulsifikasi, uji ukuran partikel, stabilitas pH pengenceran berbagai media, uji stabilitas termodinamika.

3.3. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka konseptual di atas, dapat dirumuskan hipotesis yaitu:

1. Didapatkan rancangan formulasi yang baik SNEDDS dari variasi perbandingan antar komponen penyusun (minyak pembawa asam kaprilat, surfaktan dan ko-surfaktan).
2. Karakterisasi sediaan SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*) menggunakan perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak kaprilat dengan bahan aktif ekstrak Bawang Dayak menghasilkan karakteristik formula yang memenuhi parameter dari uji karakteristik.

BAB IV

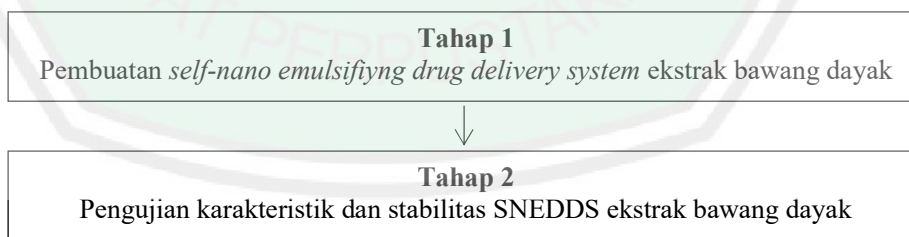
METODE PENELITIAN

4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah *true experimental*. Penelitian ini terdiri dari 2 tahapan, yaitu :

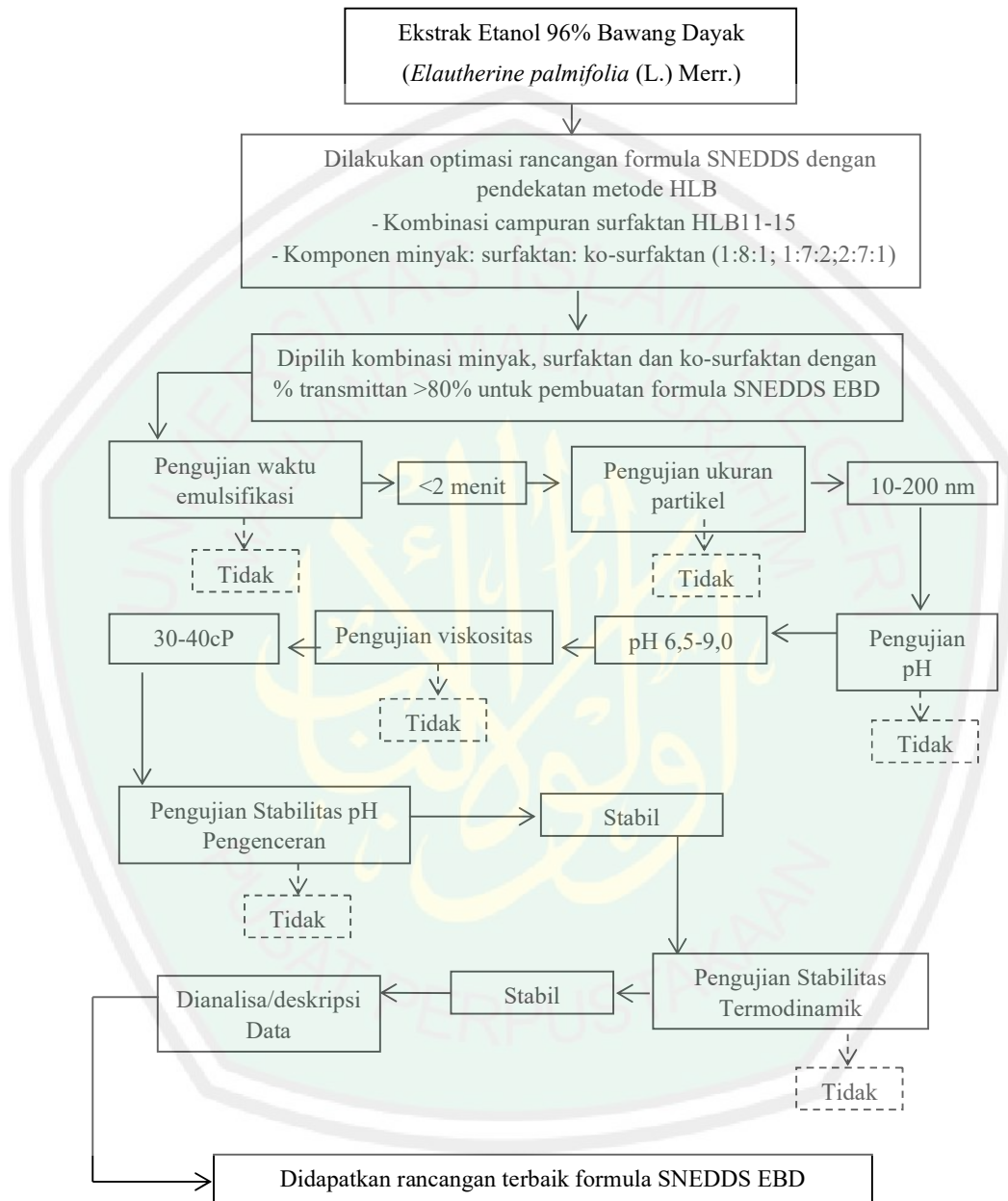
1. Pembuatan *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) dengan bahan aktif Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) menggunakan variasi konsentrasi minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan.
2. Pengujian evaluasi karakteristik fisika kimia *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) ekstrak bawang dayak, meliputi: uji pH, uji viskositas, uji % transmittan, uji waktu emulsifikasi, uji ukuran partikel, stabilitas pH pengenceran berbagai media, uji stabilitas termodinamika

Skema tahapan penelitian ini disajikan pada gambar di bawah ini:



Gambar 4. 1. Skema Tahapan Penelitian

Adapun skema rancangan penelitian ini disajikan pada gambar di bawah ini:



Gambar 4. 2. Skema rancangan penelitian

4.2. Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah bagian umbi tanaman *Eleutherine palmifolia* yang didapatkan dari Kota Tenggarong, Kalimantan Timur. Sampel yang digunakan dideterminasi di Materia Medika, Batu Jawa Timur dengan nomor determinasi 074/342A/102.7/2018.

4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas : Variasi jenis dan konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan dalam komponen formula *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) ekstrak bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.).
2. Variabel Terikat : Karakteristik SNEDDS ekstrak bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) (nilai pH, viskositas, % transmittan, waktu emulsifikasi, ukuran partikel, stabilitas pH pengenceran berbagai media, stabilitas termodinamika)
3. Variabel Kontrol : Tanaman bawang Dayak yang digunakan berasal dari Tenggarong Kalimantan Timur, bagian yang digunakan adalah umbi, metode yang digunakan untuk ekstraksi adalah maserasi dengan metode *Ultrasound Assisted Extraction* (UAE), metode pembuatan optimasi menggunakan pendekatan HLB, suhu pembuatan 25°C, kecepatan pengadukan 200 rpm selama 10 menit.

4.3.2. Definisi Operasional

1. Ekstrak yang digunakan merupakan ekstrak Etanol 96% umbi bawang dayak.
2. Variasi jenis minyak, surfaktan dan ko-surfaktan merupakan komponen formula SNEDDS yang digunakan dalam optimasi formula SNEDDS. Minyak yang digunakan adalah kaprilat. Surfaktan yang digunakan adalah campuran surfaktan hidrofilik (tween 20 dan tween 80) dengan surfaktan lipofilik (span 20 dan transcutol). Ko-surfaktan yang digunakan adalah polietilen glikol 400.
3. Metode pembuatan optimasi menggunakan pendekatan HLB, suhu pembuatan 25°C, kecepatan pengadukan 100 rpm selama 10 menit.
4. Variasi konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan merupakan besaran konsentrasi formula dalam % (b/b) yang digunakan dalam formulasi menggunakan pendekatan metode HLB.
5. 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. HLB surfaktan kombinasi yang digunakan adalah 10-15.
6. Karakteristik SNEDDS terbaik merupakan karakterisasi untuk menampilkan beberapa karakter SNEDDS ekstrak bawang dayak yang terdiri dari:
 - a. % transmitten : nilai transmitten pada sediaan diukur untuk mendapatkan tingkat kejernihan sistem dispersi berdasarkan absorbansi dispersi larutan air pada panjang gelombang 650 nm (Syukri, dkk., 2018). Parameter uji ini adalah 80% -100% (Thakkar, Nangesh, Parmar, dan Patel, 2011).

- b. pH: merupakan pH yang diperoleh dari pengukuran SNEDDS ekstrak bawang dayak dengan menggunakan pH meter. Parameter uji ini memiliki nilai pH 6,5-9,0 (Zhao,dkk., 2010)
- c. Viskositas: merupakan viskositas yang diperoleh dari pengukuran SNEDDS ekstrak bawang dayak dengan menggunakan viskosimeter *Brookfield Cone and Plate*. Parameter uji ini yaitu nilai viskositas antara 30 – 40 cP (Abdullah, dkk., 2010)
- d. Waktu emulsifikasi: merupakan waktu dibutuhkan untuk membentuk emulsifikasi. Parameter uji ini memiliki waktu emulsifikasi < 2 menit (Winarti, dkk., 2016).
- e. Ukuran partikel: merupakan ukuran partikel yang diperoleh dari pengukuran SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak dengan menggunakan *Particle Size Analyzer (PSA) Nanowave II Microtec*. Parameter uji ini memiliki nilai ukuran partikel 10-200 nm (Syukri,dkk., 2016)
- f. Stabilitas pengenceran pH terhadap berbagai media : dilakukan untuk meniru proses pengenceran fisiologis setelah pemberian oral, formula yang terpilih diencerkan dengan media air, AGF dan AIF tanpa enzim. Pengujian ini dilakukan untuk melihat interaksi sediaan SNEDDS dengan cairan lambung sehingga membentuk sistem emulsifikasi sendiri (Self-emulsification)
- g. Stabilitas termodinamika: dilakukan untuk melihat stabilitas fisik dari nanoemulsi, yang meliputi *Heating-coolingcycle* dan *Freeze-thawcycle*. Parameter uji ini yaitu tidak terjadi pemisahan fase pada sediaan.

4.4. Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain: *Spectrophotometer* UV-VIS (Shimadzu UV-1800), Viskosimeter *Brookfield (Cone and Plate)*, pH meter digital (pH-700), *hot plate stirer* (Dragon Lab MS-H), *magnetic stirer*, *Particle Size Analyzer* (PSA) Nanowave II (Microtec), sentrifuse (Hettich Rotofix 32), mikropipet (soccorex), neraca analitik, alat-alat gelas.

4.4.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan antara lain: Ekstrak etanol 96% Bawang Dayak, Minyak Kaprilat, Transcutol (Gattefose, France), Tween 20, PEG 400, Span 20 (Bratachem, Indonesia), Tween 80 (Merck, Germany), HCl, NaOH, KH₂PO₄ pro analisa (Merck, Germany).

4.5. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan mulai bulan Januari 2020 sampai dengan bulan Maret 2020. Proses pelaksanaan formulasi dan pembuatan SNEDDS dilakukan di Laboratorium Teknologi Formulasi Semisolid & Liquid dan Laboratorium Riset Teknologi Farmasi Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim, Malang.

4.6. Tahapan Penelitian

4.6.1. Optimasi Rancangan Formula Menggunakan Metode HLB

Pemilihan surfaktan didasarkan pada nilai HLB yang diperlukan untuk membentuk nanoemulsi O/W dengan nilai HLB yang seharusnya lebih besar dari 10 (Kommuru,dkk., 2001). Dua surfaktan hidrofilik (tween 80 dan tween 20) dicampur dengan dua surfaktan lipofilik (span 20 dan transcutol) sehingga terbentuk 4 kombinasi biner surfaktan dengan kisaran HLB 11-15.

HLB_{mix} setiap campuran surfaktan dihitung dengan persamaan berikut :

(Wang, dkk., 2009)

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

Keterangan :

HLB_A dan HLB_B : nilai surfaktan A dan B

f_A : berat fraksi surfaktan A

f_B : berat fraksi surfaktan B

Tabel 4. 1. Rasio Campuran Surfaktan Formula Perbandingan (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	49,92/30,08	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	62,72/17,28	67,5/12,5	53,3/26,7	72,6/7,4
15	69,12/10,88	80/0	63,21/16,79	80/0

Tabel 4. 2. Rasio Campuran Surfaktan Formula Perbandingan (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

Tabel 4. 3. Rasio Campuran Surfaktan Formula Perbandingan (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

4.6.2. 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 kaprilat, surfaktan (tween 20, tween 80, span 20, dan transcutol), serta sebagai ko-surfaktan adalah PEG 400.

Tabel 4. 4. Karakteristik material penyusun SNEDDS

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

Prosedur preparasi SNEDDS yaitu surfaktan hidrofilik dan lipofilik distirer 300rpm 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) (Winarti, 2016).

Tabel 4. 5. Rasio Komponen SNEDDS

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

Sediaan SNEDDS yang dipreparasi dengan rasio 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 ekstrak bawang dayak.

Tabel 4. 6. Formula Optimasi Tanpa Ekstrak Bawang Dayak

Formula	Kaprilat	Campuran Surfaktan (%b/b)				PEG 400
		Tween 20/Transcutol	Tween 80/Span 20	Tween 20/Span 20	Tween 80/Transcutol	
Fm. 1	1	43,52/36,48	-	-	-	1
Fm. 2	1	49,92/30,08	-	-	-	1
Fm. 3	1	56,32/23,68	-	-	-	1
Fm. 4	1	62,72/17,28	-	-	-	1
Fm. 5	1	69,12/10,88	-	-	-	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	-	-	23,7/56,3	-	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	-	-	-	72,6/7,4	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	49,28/20,72	-	-	-	2
Fm. 24	1	54,88/15,12	-	-	-	2
Fm. 25	1	60,48/9,52	-	-	-	2
Fm. 26	1	-	26,25/43,75	-	-	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	49,28/20,27	-	-	-	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

4.6.3. Preparasi SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak

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

4.6.4. Uji Karakteristik SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak

1. Persen Transmittan

Pengukuran persen (%) transmittan SNEDDS dilakukan menggunakan UV-VIS dengan cara mengambil 100 µl dari masing-masing formula kemudian diencerkan dengan AIF 100 ml. Campuran tersebut dihomogenisasi. Emulsi telah diperoleh serapan diukur pada panjang gelombang 650 nm dengan blanko AIF

untuk menentukan persen transmiteman (Patel, dkk., 2011, Pratiwi, 2017, Thakkar, dkk., 2011).

2. Penentuan Waktu Emulsifikasi

Formula SNEDDS dievaluasi secara visual untuk menentukan waktu emulsifikasi menggunakan *magnetic stirrer*. Sebanyak 100 μ L SNEDDS ekstrak bawang dayak ditetaskan ke dalam beaker berisi 100 mL AGF (*Artificial Gastric Fluid*) & AIF (*Artificial Intestinal Fluid*) pada suhu 37°C dengan pengadukan 200 rpm diatasmagneticstirrer. Nanoemulsi yang terbentuk, ditandai dengan terlarutnya SNEDDS ekstrak secara sempurna dalam media. Waktu untuk emulsifikasi ditentukan sebagai waktu SNEDDS untuk membentuk campuran homogen setelah pengadukan (Patel, dkk., 2011, Winarti, dkk., 2016).

3. Pengukuran pH

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

4. Pengukuran Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan untuk melihat kekentalan SNEDDS ekstrak bawang dayak yang dihasilkan karena pengaruh penambahan bahan lain seperti surfaktan serta pengaruh dari teknik pembuatan. Pengukuran viskositas menggunakan viskosimeter *cone and plate*. *Plate stationer* membentuk lapisan pada bagian bawah cangkir yang telah diisi 0,5 mL-2,0 mL SNEDDS ekstrak bawang dayak dapat dipindahkan dan diukur. 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).

5. Pengukuran Ukuran Partikel SNEDDS

Pengukuran ukuran partikel rata-rata dan distribusi ukuran partikel SNEDDS ekstrak bawang dayak dilakukan dengan menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) Nanowave II Microtec. Sebanyak 100 μL masing-masing formula SNEDDS yang telah dilarutkan dan dihomogenkan ke dalam 100 mL AGF & 100 mL AIF, kemudian dimasukkan ke dalam 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 *particlesize*. Alat akan mengukur sampel selama 10 menit. Data yang dihasilkan merupakan ukuran partikel yang dihitung dari fluktuasi rata-rata intensitas hamburan cahaya (Patel, dkk., 2011, Syukri, dkk., 2016).

6. Stabilitas pH Pengenceran Terhadap Berbagai Media

Formula SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak diencerkan dengan media air, simulasi cairan lambung (AGF, 0,1 N HCL pada pH 1,2 tanpa enzim) dan simulasi cairan intestinal (AIF, dapar fosfat pada pH 6,8 tanpa enzim). (Ren, dkk., 2009). Formulasi pH-SNEDDS stabil dalam media asam (pH 1.0 dan 3.0), mampu menahan cairan lambung yang keras dan melindungi obat. Emulsifikasi hanya parsial pada pH 6,8, sementara meningkatkan pada pH yang lebih tinggi secara

konsisten dengan kisaran pH (7,0 hingga 9,0) (Zhao, dkk., 2010). Pada uji ini bertujuan untuk melihat kestabilan pH SNEDDS EBD saat berinteraksi dengan berbagai cairan dalam tubuh, masing-masing formula sebanyak 100 μ L dilarutkan pada 100 ml AGF, AIF dan aquadest hingga homogen lalu diukur pHnya menggunakan pH meter (Patel, dkk., 2011, Zhao, dkk., 2010).

7. Stabilitas Termodinamika

a. Siklus pemanasan-pendinginan (*Heating-cooling cycle*)

Siklus pemanasan-pendinginan dilakukan tiga kali pada suhu antara 4°C dan 45°C masing-masing disimpan selama minimal 48 jam. Formulasi-formulasi yang bertahan dari temperatur-temperatur ini tanpa retak, creaming, pemisahan fasa, koalesensi, atau inversi fasa dan nano-emulsi yang dihasilkan diamati untuk masalah ketidakstabilan (Syukri, dkk., 2018). Uji ini bertujuan untuk melihat secara visual efek yang ditimbulkan oleh pemanasan dan pendinginan (Patel, dkk., 2008, Sawant, dkk., 2011).

b. Siklus beku-mencair (*Freeze-thaw cycle*)

Tes pembekuan mencair dilakukan tiga siklus dalam kisaran suhu -20°C hingga 25°C disimpan untuk setidaknya 48 jam masing-masing. (Syukri, dkk., 2018). Uji siklus beku-cair dilakukan untuk melihat stabilitas termodinamika SNEDDS akibat efek pemanasan dan pendinginan. Perbedaan uji siklus beku-cair dengan uji siklus panas-dingin terletak pada suhu yang digunakan (Chabib, 2017).

c. Studi Sentrifugasi (*Centrifugation Study*)

Untuk menyelidiki efek sentrifugasi dan perubahan suhu pada stabilitas nanoemulsion, formulasi SNEDDS dievaluasi dengan menggunakan uji stabilitas

termodinamika, termasuk studi sentrifugasi dan uji siklus beku cair. Sediaandisentrifugasi pada 3500 rpm selama 30 menit dan dan disimpan pada suhu -20°C dan 25°C selama 24 jam,kemudian diamati apakah pemisahan fase dan presipitasi terjadi (Khedekar dan Mittal, 2013; Reddy dan Sowjanya, 2015).



BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Optimasi 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). 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, dkk., 2010).

Sebelum preparasi SNEDDS menggunakan ekstrak bawang dayak, dilakukan terlebih dahulu dilakukan optimasi formula SNEDDS tanpa ekstrak menggunakan pendekatan nilai HLB untuk menentukan rancangan formula terbaik untuk dilanjutkan pemberian kandungan zat aktif berupa ekstrak bawang dayak sehingga terbentuk sediaan SNEDDS EBD yang optimal. Dilakukan preparasi semua formula SNEDDS yang telah dirumuskan pada Tabel 4.6. Formula Ekstrak Bawang Dayak.

SNEDDS dibuat dengan komponen minyak, surfaktan, dan co-surfaktan dalam komposisi yang sesuai untuk membentuk campuran isotropik yang stabil. Kaprilat digunakan sebagai fase minyak, Tween 20 dan Tween 80 sebagai

surfaktan, Transcutol dan Span 20 sebagai co-surfaktan (Tabel 4.4). Semua komponen penyusun SNEDDS dicampur dan dihomogenkan (Winarti, 2016).

Sejumlah 60 formula SNEDDS dengan HLB antara 11-15 menggunakan rasio minyak, surfaktan dan co-surfaktan yang berbeda (Tabel 4.6.) disiapkan dan dievaluasi stabilitasnya setelah 24 jam penyimpanan pada suhu kamar. Dipilih formula stabil, yang tidak menunjukkan pemisahan fasa (Winarti, 2016). Didapatkan 17 dari 60 formula yang tidak mengalami pemisahan fase yaitu, antara lain : F6, F7, F8, F9, F11, F12, F13, F20, F26, F27, F28, F29, F31, F32, F33, F34, F35. Formula tersebut dilanjutkan uji selanjutnya yaitu uji % transmittan.

Pengukuran persen (%) transmittan SNEDDS dilakukan menggunakan UV-VIS dengan cara mengambil 100 μ l dari masing-masing formula kemudian diencerkan dengan AIF 100 ml. Campuran tersebut dihomogenisasi. Emulsi telah diperoleh serapan diukur pada panjang gelombang 650 nm dengan blanko AIF untuk menentukan persen transmittan. Parameter uji ini adalah 80%-100% (Patel, dkk., 2011, Thakkar, dkk., 2011).

Tabel 5. 1. Hasil % Transmittan Optimasi SNEDDS

Formula	% Transmittan
F6	26,254
F7	86,172
F8	102,528
F9	92,433
F11	32,501
F12	96,318
F13	103,076
F20	96,606
F26	34,340
F27	102,086
F28	102,802

F29	95,593
F31	36,815
F32	96,294
F33	84,323
F34	84,880
F35	75,957

Didapatkan 12 formula yang lulus uji % transmisi yaitu, antara lain: F7, F8, F9, F12, F13, F20, F27, F28, F29, F32, F33, F34. Formula tersebut dilanjutkan uji selanjutnya yaitu waktu emulsifikasi.

Formula SNEDDS dievaluasi secara visual untuk menentukan waktu emulsifikasi menggunakan *magnetic stirrer*. Sebanyak 100 μ L SNEDDS ekstrak bawang dayak ditetaskan ke dalam beaker berisi 100 mL AGF & AIF suhu 37°C dengan pengadukan 200 rpm. Waktu untuk emulsifikasi ditentukan sebagai waktu SNEDDS untuk membentuk campuran homogen setelah pengadukan. Parameter uji ini memiliki waktu emulsifikasi < 2 menit (Winarti, dkk., 2016).

Tabel 5. 2. Hasil Waktu Emulsifikasi Optimasi SNEDDS

Formula	Waktu Emulsifikasi	
	AGF	AIF
F7	01:27	00:34
F8	01:24	00:49
F9	01:15	00:57
F12	00:50	00:52
F13	01:31	01:01
F20	01:35	01:06
F27	02:25	02:34
F28	01:38	00:58
F29	01:17	01:01
F32	00:59	01:06
F33	00:22	00:42
F34	00:25	00:50

Didapatkan 11 formula yang lulus uji waktu emulsifikasi adalah antara lain pada pelarut AGF dan AIF : F7, F8, F9, F12, F13, F20, F28, F29, F32, F33, F34.

Formula tersebut dilanjutkan uji selanjutnya yaitu ukuran partikel.

Penentuan ukuran partikel dilakukan menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA). Sebanyak 100 μ L masing-masing formula SNEDDS yang telah dilarutkan dan dihomogenkan ke dalam 100 mL AGF & 100 mL AIF dan diameter globul diukur menggunakan alat PSA. Parameter uji ini memiliki nilai ukuran partikel dengan diameter 10-200 nm (Syukri, dkk., 2016)

Tabel 5. 3. Hasil PSA Optimasi SNEDDS

Formula	Ukuran Partikel (nm)	
	AGF	AIF
F7	33,5	30,9
F8	15,34	11,39
F9	6,62	8,61
F12	59	24,74
F13	19,71	11,93
F20	7,94	8,57
F28	3,48	8,22
F29	2,34	10,32
F32	42,3	76,6
F33	104,3	19,2
F34	8,87	9,64

Hasil dari uji ukuran partikel didapatkan formula yang lulus yaitu dengan pelarut AGF didapatkan 6 formula antara lain: F7, F8, F12, F13, F32, F33. Sedangkan dengan pelarut AIF didapatkan 7 formula antara lain: F7, F8, F12, F13, F29, F32, F33. Proses optimasi selesai dan didapatkan rancangan formula SNEDDS yang baik yang akan selanjutnya dilakukan preparasi SNEDDS menggunakan ekstrak bawang dayak pada formula hasil optimasi yaitu 6 formula antara lain: F7, F8, F12, F13, F32, dan F33.



Gambar 5. 1. Formula Hasil Optimasi

5.2. Preparasi SNEDDS EBD

Sejumlah 7 formula hasil dari optimasi dipreparasi dengan tambahan ekstrak bawang dayak. Formula dipreparasi dengan total 20ml dan dengan kandungan ekstrak bawang dayak 50mg dan dihomogenkan menggunakan magnetic stirer. Setelah selesai disiapkan lalu dievaluasi stabilitasnya setelah 24 jam penyimpanan pada suhu kamar. Dipilih formula stabil, yang tidak menunjukkan pemisahan fase (Winarti, 2016). Diantara 7 formula yang dipreparasi terdapat 2 formula yang tidak mengalami pemisahan fase dan dilanjutkan ke tahap evaluasi sediaan. 2 formula tersebut adalah F7 dan F8, formula tersebut memiliki komponen penyusun dan perbandingan yang sama,

komponennya berupa minyak kaprilat, campuran surfaktan tween 80 dan span 20, serta ko-surfaktan PEG 400 dan dengan perbandingan 1:8:1. 2 formula ini memiliki perbedaan pada nilai HLBnya F7 memiliki nilai HLB 12 sedangkan F8 memiliki nilai HLB 13.

5.3. Evaluasi SNEDDS EBD

5.3.1. % Transmitan

Kejernihan yang diukur dalam persen Transmittan adalah salah satu kontrol terhadap pembentukan dispersi dari SNEDDS. Pengamatan kejernihan secara visual merupakan parameter kualitatif spontanitas dispersi (Xi, dkk., 2009). Nilai Transmittan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa SNEDDS menghasilkan dispersi jernih dan transparan dengan ukuran tetesan diperkirakan mencapai nanometer (Bali, dkk., 2010). Semakin besar ukuran partikel, semakin keruh globul minyak dan sistem nanoemulsi, sehingga semakin kecil ukuran partikel maka kejernihannya semakin tinggi dan % transmittan semakin besar (Larsen, dkk., 2013).

Pengukuran persen (%) transmittan SNEDDS dilakukan menggunakan UV-VIS dengan cara mengambil 100 μ l dari masing-masing formula kemudian diencerkan dengan AIF 100 ml. Campuran tersebut dihomogenisasi. Emulsi telah diperoleh serapan diukur pada panjang gelombang 650 nm dengan blanko AIF untuk menentukan persen transmittan. Parameter uji ini adalah 80%-100% (Thakkar, dkk., 2011).

Tabel 5. 4. Hasil % Transmitan Evaluasi SNEDDS EBD

Formula	Replikasi	% Transmitan
F7	1	56,030
	2	55,602
	3	57,570
Rata-rata \pm SD		56,401 \pm 1,04
F8	1	49,760
	2	45,163
	3	47,890
Rata-rata \pm SD		47,604 \pm 2,31

Kedua formula secara organoleptik tampak keruh sehingga hasil uji persen transmitan menunjukkan tidak ada formula yang memenuhi parameter yang telah ditentukan. Sehingga diputuskan untuk kedua formula dilanjutkan diuji pada seluruh pengujian untuk memilih formula yang terbaik secara deskriptif melalui perbandingan masing-masing hasil uji.

5.3.2. Waktu emulsifikasi

Waktu emulsifikasi dilakukan untuk menentukan seberapa cepat formula SNEDDS membentuk emulsi (Zhao, 2015). Suatu formula SNEDDS harus mampu membentuk emulsi secara spontan setelah kontak langsung dengan cairan gastrik, hal tersebut merupakan parameter penting dalam formulasi SNEDDS. Emulsifikasi secara spontan dapat terjadi ketika sediaan SNEDDS mampu membentuk emulsi tanpa adanya proses pengocokan yang berarti. Pemilihan minyak, surfaktan dan ko-surfaktan dalam formula SNEDDS sangat penting dalam kaitannya terhadap terjadinya emulsifikasi spontan ketika berada pada saluran cerna (Sahumena, 2014), semakin cepat waktu emulsifikasi maka akan meningkatkan absorpsi dari obatnya (Kaur, dkk., 2013).

Formula SNEDDS dievaluasi secara visual untuk menentukan waktu emulsifikasi menggunakan *magnetic stirrer*. Sebanyak 100 μ L SNEDDS ekstrak bawang dayak ditetaskan ke dalam beaker berisi 100 mL AGF (*Artificial Gastric Fluid*) & AIF (*Artificial Intestinal Fluid*) pada suhu 37°C dengan pengadukan 200 rpm diatas *magnetic stirrer*. Nanoemulsi yang terbentuk, ditandai dengan terlarutnya SNEDDS ekstrak secara sempurna dalam media. Waktu untuk emulsifikasi ditentukan sebagai waktu SNEDDS untuk membentuk campuran homogen setelah pengadukan. Parameter uji ini memiliki waktu emulsifikasi < 2 menit (Patel, dkk., 2011, Winarti, dkk., 2016).

Tabel 5. 5. Hasil Waktu Emulsifikasi Evaluasi SNEDDS EBD

Formula	Pelarut	Replikasi	Waktu Emulsifikasi	
F7	AGF	1	02:49.8	
		2	03:10.4	
		3	03:11.0	
	Rata-rata \pm SD		03:03.7 \pm 00:12,1	
	AIF	1	00:30.8	
		2	00:37.3	
		3	00:31.3	
Rata-rata \pm SD		00:33.1 \pm 00:03,6		
F8	AGF	1	00:32.8	
		2	00:35.5	
		3	00:39.1	
	Rata – rata \pm SD		00:35.8 \pm 00:03,1	
	AIF	1	00:51.5	
		2	00:37.0	
		3	00:40.5	
Rata-rata \pm SD		00:43.0 \pm 00:07,6		

Hasil uji waktu emulsifikasi menunjukkan bahwa formula yang memiliki waktu emulsifikas melebihi 2 menit ialah F7 pelarut AGF. Sedangkan F7 pelarut AIF dan F8 pelarut AGF dan AIF kurang dari 2 menit dan memenuhi parameter uji waktu emulsifikasi. Sehingga pada uji waktu emulsifikasi, F8 lebih unggul

dibanding dengan F7 karena dapat teremulsifikasi kurang dari 2 menit pada pelarut AGF dan AIF, walaupun F7 pada pelarut AIF memiliki waktu emulsifikasi yang lebih cepat. Komponen yang mempengaruhi waktu emulsifikasi ini adalah surfaktan dan ko-surfaktan yang dapat menurunkan tegangan permukaan antara pelarut dengan minyak (Meirista, 2014). Kedua formula menggunakan surfaktan dan ko-surfaktan serta dengan perbandingan yang sama yaitu tween 80 dan span 20 perbandingan 1:8:1, hal yang membedakan di antara kedua formula yaitu nilai HLB_{F7} dengan HLB 12 dan F8 dengan 13. Span 20 merupakan surfaktan lipofilik sehingga F7 yang memiliki kandungan span 20 yang lebih banyak dari F8 menghasilkan waktu emulsifikasi yang lebih buruk (Winarti, dkk., 2016).

5.3.3. Ukuran Partikel

Ukuran partikel adalah parameter penting dari evaluasi SNEDDS. Semakin kecil tetesan, semakin besar area penyerapan dan semakin cepat pelepasan obat. Tetesan kecil dapat memberikan area permukaan yang lebih besar yang memungkinkan lipase pankreas terhidrolisis dan mendorong pelepasan lebih banyak obat (Mueller, dkk., 1994). Ukuran droplet nanoemulsi dipengaruhi oleh rasio minyak terhadap surfaktan (Fernandez, dkk, 2004) dan rasio surfaktan terhadap co-surfaktan. Semakin besar ukuran partikel, semakin keruh globul minyak dan sistem nanoemulsi (Larsen, dkk., 2013).

Penentuan ukuran partikel dilakukan menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA). Sebanyak 100 μ L masing-masing formula SNEDDS yang telah dilarutkan dan dihomogenkan ke dalam 100 mL AGF & 100 mL AIF dan diameter globul diukur menggunakan alat PSA. Parameter uji ini memiliki nilai

ukuran partikel dengan diameter 10-200 nm (Patel, dkk., 2011, Syukri, dkk., 2016)

Tabel 5. 6. Hasil PSA Evaluasi SNEDDS EBD

Formula	Pelarut	Replikasi	Ukuran Partikel (nm)	PDI
F7	AGF	1	27.99	0,965
		2	32.7	0,083
		3	24.73	0,330
	Rata-rata \pm SD		28.47 \pm 4,01	0,46 \pm 0,46
	AIF	1	44	0,551
		2	34.7	2,544
		3	38.8	0,358
Rata-rata \pm SD		39.17 \pm 4,66	1,15 \pm 1,21	
F8	AGF	1	16.43	0,194
		2	15.34	1,625
		3	15.76	4,97
	Rata – rata \pm SD		15.84 \pm 0,55	2,26 \pm 2,45
	AIF	1	8.02	2,086
		2	7.93	0,156
		3	7.92	0,738
Rata-rata \pm SD		7.96 \pm 0,06	0,99 \pm 0,99	

Hasil uji sebelumnya berupa organoleptis dan % transmittan menghasilkan kedua formula tampak keruh sehingga diartikan ukuran partikel yang terbentuk besar, akan tetapi hasil uji ukuran partikel dari droplet nanoemulsi menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan nilai ukuran partikel yang tidak memasuki rentang 10-200 nm hanya pada formula F8 pelarut AIF yang menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil dari 10 nm. Sedangkan F7 pelarut AGF dan AIF, serta F8 pelarut AGF memasuki rentang 10-200 nm, sehingga memenuhi parameter yang ditentukan. Pada hasil uji ukuran partikel ini diketahui F7 lebih unggul karena pada pelarut AGF dan AIF menghasilkan ukuran partikel yang dapat memenuhi parameter 10-200 nm sedang F8 pada pelarut AIF tidak memenuhi parameter tersebut. Adapun nilai PDI di bawah 0,40, yang menunjukkan bahwa tetesan

dalam ukuran yang seragam.(Zhao, dkk., 2010). Sedang pada F7 dan F8 menunjukkan nilai PDI diatas 0,40 sehingga ukuran tetesan tidak seragam hal inilah yang membuat sediaan tampak keruh.

5.3.3. Uji pH

Pengukuran pH masing-masing formula dilakukan dengan menggunakan pH meter. Diambil 10 mL SNEDDS EBD, kemudian elektroda dimasukkan ke dalam SNEDDS EBD lalu dicatat angka yang ditunjukkan pH meter (Annisa, dkk., 2017). Parameter uji ini memiliki nilai pH 6,5-9,0 (Zhao, dkk., 2010).

Tabel 5. 7. Hasil Uji pH Evaluasi SNEDDS EBD

Formula (Replikasi)	Replikasi	pH
F7	1	8.0
	2	8.8
	3	9.1
Rata-rata \pm SD		8.63 \pm 0,57
F8	1	9.2
	2	9.1
	3	9.2
Rata-rata \pm SD		9.17 \pm 0,06

Hasil pengujian pH diperoleh formula yang memnuhi parameter yang ditentukan adalah F7 sedangkan F8 tidak memenuhi karena memiliki pH yang melebihi 9.

5.3.4. Uji 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 *Brookfield cone and plate*. *Plate stationer* membentuk bagian bawah cangkir sampel yang dapat dipindahkan, dan diisi dengan 0,5 mL-2,0

mLSNEDDS EBD. 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). Parameter uji viskositas ini antara 30 – 40 cP (Abdullah, dkk., 2010)

Tabel 5. 7. Hasil Uji Viskositas Evaluasi SNEDDS EBD

Formula (Replikasi)	Replikasi	Viskositas (cP)
F7	1	30.22
	2	32.81
	3	31.14
Rata-rata ± SD		31.39 ± 1,31
F8	1	26.42
	2	29.13
	3	28.67
Rata-rata ± SD		27,78 ± 1,92

Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula yang memiliki viskositas masuk dalam parameter ialah F7. Sedangkan F8 viskositasnya kurang untuk memasuki rantang parameter yang ditentukan.

5.3.5. Uji Stabilitas

a. Stabilitas pH Pengenceran

Formulasi pH-SNEDDS stabil dalam media asam (pH 1.0 dan 3.0), mampu menahan cairan lambung yang keras dan melindungi obat. Emulsifikasi hanya parsial pada pH 6,8, sementara meningkatkan pada pH yang lebih tinggi secara konsisten dengan kisaran pH (7,0 hingga 9,0) (Zhao, dkk., 2010). Pada uji ini bertujuan untuk melihat kestabilan pH SNEDDS EBD saat berinteraksi dengan berbagai cairan dalam tubuh, masing-masing formula sebanyak 100 μ L dilarutkan

pada 100 ml AGF, AIF dan aquadest hingga homogen lalu diukur pHnya menggunakan pH meter (Patel, dkk., 2011, Zhao, dkk., 2010).

Tabel 5. 8. Hasil Uji Stabilitas pH Pengenceran SNEDDS EBD

Formula	Replikasi	pH Pengenceran Pada Pelarut		
		AGF	AIF	Aquadest
F7	1	1.3	7.3	8.8
	2	1.4	7.4	8.6
	3	1.2	7.4	8.7
Rata-rata ± SD		1.3 ± 0,1	7.3667 ± 0,06	8,7 ± 0,1
F8	1	1.2	7.5	8.6
	2	1.2	7.5	8.6
	3	1.2	7.5	8.6
Rata-rata ± SD		1.2 ± 0	7.5 ± 0	8.6 ± 0

Hasil tersebut menunjukkan bahwa kedua formula tidak stabil pada pelarut AGF, sedang pada pelarut AIF dan aquadest pH stabil kisaran 7 hingga 9.

b. Stabilitas Termodinamika (*Heating-coolingcycle, Freeze-thawcycle & Centrifugation Study*)

Uji *Heating-coolingcycle* dilakukan sebagai salah satu uji termodinamika pada studi stabilitas dalam penelitian ini. Uji ini bertujuan untuk melihat secara visual efek yang ditimbulkan oleh pemanasan dan pendinginan (Patel, dkk., 2008). Uji ini dilakukan sebanyak 6 siklus pada suhu 4°C dan 45°C dengan penyimpanan tidak kurang dari 48 jam (Sawant, dkk., 2011).

Uji siklus beku-cair dilakukan untuk melihat stabilitas termodinamika SNEDDS akibat efek pemanasan dan pendinginan. Perbedaan uji siklus beku-cair dengan uji siklus panas-dingin terletak pada suhu yang digunakan. Suhu yang

digunakan pada uji siklus beku-cair adalah -20°C dan 25°C dengan penyimpanan tidak kurang dari 48 (Chabib, 2017).

Tabel 5. 9. Hasil Uji Stabilitas Termodinamika Evaluasi SNEDDS EBD

Formula	Suhu Penyimpanan	Jangka Waktu (48 jam)		
		1	2	3
F7	Suhu Kamar	Homogen	Pisah fase	Pisah Fase
	(25°C)	Homogen	(pindah suhu - 20°C) Membeku	(kembali suhu 25°C) Pisah fase
	(-20°C)	Membeku	Membeku	Membeku
	$(-20^{\circ}\text{C})'$	Membeku	(Pindah suhu 25°C) Pisah fase	(kembali suhu - 20°C) Membeku
	(4°C)	Homogen	(pindah suhu 45°C) Homogen	(kembali suhu 4°C) Pisah fase
	(45°C)	Homogen	(pindah suhu 4°C) Homogen	(kembali suhu 45°C) Pisah fase
F8	Suhu kamar	Pisah fase	Pisah fase	Pisah fase
	(25°C)	Pisah fase	(pindah suhu - 20°C) Membeku	(kembali suhu 25°C) Pisah fase
	(-20°C)	Membeku sebagian	Membeku	Membeku
	(-20°C)	Membeku sebagian	(pindah suhu 25°C) Pisah fase	(kembali suhu -20°C) Membeku
	(4°C)	Pisah fase	(pindah suhu 45°C) Pisah fase	(kembali suhu 4°C) Pisah fase
	(45°C)	Pisah fase	(pindah suhu 4°C) Pisah fase	(kembali suhu 45°C) Pisah fase

Hasil tersebut menunjukkan bahwa hasil akhirnya F7 dan F8 kedua formula tidak stabil, akan tetapi jika diperhatikan pada setiap siklus F7 lebih stabil dibanding F8

karena pada siklus pertama F7 masih dalam keadaan stabil sedang F8 sudah menunjukkan tanda ketidakstabilan.

Untuk menyelidiki efek sentrifugasi dan perubahan suhu pada stabilitas nanoemulsion, formulasi SNEDDS dievaluasi dengan menggunakan uji stabilitas termodinamika, termasuk studi sentrifugasi dan uji siklus beku cair. Sediaan disentrifugasi pada 3500rpm selama 30 menit dan disimpan pada suhu -20C dan 25C selama 24 jam, kemudian diamati apakah pemisahan fase dan presipitasi terjadi (Khedekar dan Mittal, 2013; Reddy dan Sowjanya, 2015).

Tabel 5. 10. Hasil Uji Stabilitas Sentrifugasi Evaluasi SNEDDS EBD

Formula	Hasil Sentrifugasi (disimpan pada suhu) (24 Jam)	
	-20°C	25°C
F7	Pisah fase	Pisah fase
F8	Pisah fase	Pisah fase

Hasil tersebut menunjukkan bahwa kedua formula, F7 dan F8 tidak stabil.

Berdasarkan hasil karakterisasi sediaan SNEDDS Ekstrak Bawang dayak dapat disimpulkan bahwa SNEDDS dengan minyak pembawa asam kaprilat tidak dapat menghasilkan sediaan SNEDDS yang baik karena tidak bisa memenuhi parameter yang telah ditentukan. Hal ini dimungkinkan karena zeta potensial dari formula yang buruk. Hal ini ditemukan saat pengukuran ukuran partikel menggunakan PSA dan terjadi notifikasi *error* saat pengukuran yang mengindikasikan zeta potensial yang buruk dan tidak bisa terukur dan terekam dengan PSA, sehingga semua zeta potensial yang terekam pada PSA dari seluruh formula yang diukur sama besar dengan nilai 200.0 mv. Hal ini sebelumnya tidak

dihiraukan karena pengukuran zeta potensial bukanlah topik utama dalam penelitian ini, dan juga tujuan utama pengujian menggunakan PSA adalah pengukuran ukuran partikel nanoemulsi dari SNEDDS dan dapat terukur dengan baik, sedangkan untuk mengukur zeta potensial dengan tepat yaitu dengan menggunakan *zetasizer*.

Zeta potensial adalah ukuran permukaan muatan partikel yang tersebar dalam kaitannya dengan medium pendispersi. Partikel harus memiliki muatan atau zeta potensial yang tinggi dibanding dengan medium pendispersi untuk mencegah agregasi. Kekuatan tolak menolak yang dibawa oleh muatan ion serupa pada partikel permukaan akan mencegah gaya tarik menarik yang ditentukan oleh ikatan hydrogen dan ikatan van der Waals, dengan mengendalikan zeta potensial akan didapatkan kondisi yang ideal untuk terjadi agregasi (Vaughn & Williams 2007). Nanopartikel dapat dikatakan stabil jika memiliki nilai zeta potensial (+/-) 30 mV (Mardiyadi *et al.* 2012). Sehingga formula SNEDDS EBD F7 dan F8 menunjukkan ketidakstabilan ditandai pemisahan fase dan kekeruhan dengan nilai transmittan < 80 % karena terjadi agregasi disebabkan zeta potensialnya yang buruk.

5.4. Integrasi Penelitian dalam Islam

Allah SWT dengan kebesaran dan kekuasaan-Nya telah menciptakan alam semesta beserta isinya dan dengan segala kesempurnaan-Nya telah menciptakan berbagai macam tumbuh-tumbuhan sebagai salah satu diantara tanda-tanda akan kekuasaanNya. Keanekaragaman tumbuhan dapat digunakan

sebagai tumbuhan obat, seperti yang dicontohkan Nabi Muhammad SAW disebut *Ath-Thibbun Nabawi* (Al-Jauziyah, 2007). Allah berfirman dalam Al-Qur'an Surat Asy-Syu'ara' ayat 7:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ 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? (Q.S. Asy-Syu'ara':7)

Ibnu Katsir dalam tafsirnya menjelaskan bahwa, kemudian Allah SWT mengingatkan tentang kebesaran pengaruh-Nya, keagungan, kekuasaan dan kedudukan-Nya atas orang-orang yang berani menentang dan mendustakan Kitab-Nya. Dia Yang menciptakan bumi dan menumbuhkan padanya berbagai macam tetumbuhan dan hewan yang baik (Bahreisy dan Said, 1988).

Pada Q.S. Asy-Syu'ara' ayat 7 menjelaskan bahwa Allah memperingatkan kepada orang-orang yang tidak beriman dengan menunjukkan kebesaran dan kekuasaan Allah SWT dengan ciptaan-Nya berupa berbagai macam tumbuhan yang baik dan bermanfaat bagi mereka. Bagi orang yang beriman ayat tersebut sebagai petunjuk bahwa Allah menciptakan bumi dan tumbuh-tumbuhan yang ada di bumi untuk kebaikan dan manfaat bagi manusia dalam segala bidang, termasuk dalam bidang pengobatan penyakit.

Pada dasarnya semua penyakit berasal dari Allah, maka yang dapat menyembuhkan juga Allah semata. Akan tetapi untuk mencapai kesembuhan tersebut tentunya dengan usaha yang maksimal. Sesungguhnya Allah

mendatangkan penyakit, maka bersamaan dengan itu Allah juga mendatangkan obat. Hal ini sesuai dengan sabda Rasulullah SAW :

حَدَّثَنَا مُحَمَّدُ بْنُ الْمُثَنَّى حَدَّثَنَا أَبُو أَحْمَدَ الزُّبَيْرِيُّ حَدَّثَنَا عُمَرُ بْنُ سَعِيدٍ بْنِ أَبِي حُسَيْنٍ
قَالَ حَدَّثَنِي عَطَاءُ بْنُ أَبِي رِبَاحٍ عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ عَنِ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ
عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Telah menceritakan kepada kami Muhammad bin al-Mutsanna telah menceritakan kepada kami Abu Ahmad Az Zubairi telah menceritakan kepada kami 'Umar bin Sa'id bin Abu Husain dia berkata; telah menceritakan kepadaku 'Atha' bin Abu Rabah dari Abu Hurairah radliallahu 'anhu dari Nabi shallallahu 'alaihi wasallam beliau bersabda: "Allah tidak akan menurunkan penyakit melainkan menurunkan obatnya juga." (HR Bukhari).

Menurut Ibnu Qayyim al-Jauziyyah dalam kitabnya yang berjudul *Ath-Thibb an-Nabawi*, hadits-hadits tersebut mengandung pengabsahan terhadap adanya sebab musabab dan sanggahan terhadap orang yang menolak kenyataan tersebut (Al-Jauziyah, 2007).

Berdasarkan ayat dan hadist diatas dapat disimpulkan bahwa setiap penyakit yang diturunkan Allah SWT pasti ada obatnya yang diturunkan Allah juga. Maka dari itu manusialah yang memiliki tugas untuk berusaha dan berikhtiar untuk mencarinya dan salah satu tempat untuk mencarinya adalah pada tumbuh-tumbuhan yang telah ditumbuhkan Allah dibumi ini. Obat herbal dari tumbuh-tumbuhan yang digunakan untuk mengobati suatu penyakit dapat efektif

mengobati penyakit, tentunya dengan seizin Allah SWT. Seperti dalam firman-Nya Q.S. Asy-Syu'ara': 80

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku (Q.S. AsySyu'ara': 80)

Di dalam tafsirnya, Al-Maraghi dan Al-Harari mengatakan ketika aku sakit, tidak ada seorangpun selain Allah yang bisa memberiku obat. Tidak juga dokter (Al-Maraghi, 1993 tt : 19/72).



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan dapat disimpulkan bahwa:

1. Rancangan formula SNEDDS dengan variasi perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dengan minyak pembawa kaprilat dengan pendekatan HLB didapatkan 6 rancangan formula SNEDDS yang baik didasarkan optimasi uji pendahuluan yaitu antar lain pada HLB 12; F7 (Tween 80/Span 20, 1:8:1), F12 (Tween 20/Span 20, 1:8:1), F32 (Tween 20/Span 20, 1:7:2) dan HLB 13; F8 (Tween 80/Span 20, 1:8:1), F13 (Tween 20/Span 20, 1:8:1), F33 (Tween 20/Span 20, 1:7:2).
2. Karakterisasi formula SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak dengan variasi perbandingan surfaktan, ko-surfaktan dengan minyak pembawa kaprilat, menghasilkan bahwa keseluruhan formula tidak menghasilkan formula yang baik atau memenuhi parameter karakterisasi yang ditentukan. Hal ini karena keseluruhan formula menunjukkan ketidakstabilan yang ditandai pemisahan fase dan kekeruhan dengan nilai transmitan $< 80\%$ karena terjadi agregasi disebabkan zeta potensialnya yang buruk.

6.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh bahwa formula yang didapatkan masih tidak stabil, maka penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk

menemukan rancangan formula yang lebih baik. Studi pendahuluan tentang pemilihan komponen penyusun seperti minyak pembawa serta surfaktan dan ko-surfaktan perlu dilakukan lebih mendalam, sehingga formula yang didapatkan lebih baik lagi.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, Dorothy Eka Ria, Uripto Trisno Santoso, dan Kholifatu Rosyidah, 2010, Penentuan Waktu Reaksi dan Jumlah Katalis (H₂SO₄ dan KOH) Optimum Pada Pembuatan Biodiesel Dari Minyak Goreng Bekas, *INFO – TEKNIK*, Volume 11 No. 1
- Ahmad, Islamudin dan Adhe Septa Ryant Agus. 2013. Uji Stabilitas Formula Tabir Surya Estrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine americana* L. Merr.) *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 2(3), 159-165.
- Al-Jauziyah, Q.I. 2007. *Metode Pengobatan Nabi SAW*. Jakarta: Griya Ilmu.
- Al-Maraghi, Ahmad Mushthafa. 1993. *Tafsir Al-Maraghi*, (Terjemah), juz 26. Jilid 19 hal: 72. Semarang: Toha Putra
- Alves, Tânia Maria Almeida, Kloos, Helmut and Zani, Carlos Leomar, 2003, Eleutherinone, A Novel Fungitoxic Naphthoquinone From *Eleutherine Bulbosa* (Iridaceae). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Vol.98, N.5 Pp.709-712.
- Amin, Alif Hidayatullah, Baharuddin Hamzah, dan Purnama Ningsih. 2018. Pengaruh Konsentrasi Surfaktan Campuran (Span 80 Dan Span 20) dan Rasio Volume Emulsi Fasa Eksternal Terhadap Estraksi Ion Kadmium (Cd) Menggunakan Teknik Emulsi Membran Cair. *J. Akademika Kim.* Volume 7 Nomor 4 : 210-213
- Anief, Moh. 2010, *Ilmu Meracik Obat*, Yogyakarta: Gajah Mada University Press
- Anindhita, Metha Anung, dan Nila Oktaviani. 2016. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstak Daun Pepaya (*Caricapapaya* L.) dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Minyak Pembawa. *Jurnal Pena Medika*. Volume 6, Nomor 2
- Anindya, Atsarina Larasati, 2018, Particle size analyser: beberapa penggunaan instrumen hamburan cahaya, *Seminar Nasional Instrumentasi, Kontrol dan Otomasi (SNIKO) 2018*
- 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*, Volume 3, Nomor 3
- Armanda, Ferdio, Muhammad Yanuar Ichrom Nahzi, dan Lia Yulia Budiarti. 2017. Efektivitas Daya Hambat Bakteri Ekstrak Bawang Dayak

Terstandarisasi Flavonoid Terhadap *Enterococcus Faecalis* (In Vitro).
DENTINO Jurnal Kedokteran Gigi, Vol 2 No. 2 183 - 187

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 Pharm Sci Tech.*, Volume 10 Nomor 1, 69-76.

Bahreisy, Salim, dan Said Bahreisy, 1988, *Terjemah Singkat Tafsir Ibnu Katsier*, Surabaya : PT. Bina Ilmu

Bali, V., Ali, M. & Ali, J., 2010, Study of Surfactant Combinations and Development of a Novel Nanoemulsion for Minimising Variations in Bioavailability of Ezetimibe. *Colloids and Surfaces Biointerfaces*; 76; 410-420

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*, Volume 1 Nomor 11

Barry, B. W. 1987. *Dermatological Formulations, Percutaneous Absorption*, New York and Bassel : Marcel DekkerInc

Basalious, Emad B., NevineShawky., 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*. 391 :203-2011

Beandrade, Maya Uzia, 2018, Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS Ekstrak Jinten Hitam (*Nigellasativa*) dengan Fase Minyak Ikan Hiu Cucut Botol (*Centrophorus*) serta Uji Aktivitas Imunostimulan. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research* Volume 01 :50-61

Bouchemal, K., Briancon, S., Perrier, E., and Fessi, H., 2004, Nano-emulsion Formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimization, *Int. J. Pharm.* 280 : 241-251.

Buzea, C., Blandino, I.I.P., dan Robbie, K., 2007, *Nanomaterial and nanoparticles: sources and toxicity, Biointerphases*, 2: MR170– MR172

Chabib, Lutfi, Dimas Adhi Pradana, Jamalullail, Nadya Aqliyah H, 2017, Karakterisasi Formulasi SNEDDS Nano Kurkumin Sebagai Anti Arthritis Rematoid, Prosiding Seminar Nasional seri 7, *Menuju Masyarakat Madani dan Lestari*.

- Date, A.A., Desai, N., Dixit, R., dan Nagarsenker, M. 2010. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine*, 5: 1595–1616.
- Day, R., dan Underwood, A. 2002, *Analisis Kimia Kuantitas Edisi Keenam*, Jakarta: Erlangga.
- Debnath, S., Satyanarayana, dan Kumar, G.V., 2011, Nanoemulsion - A Method to Improve The Solubility of Lipophilic Drugs, *Int. J. Adv. Pharm. Sci.*, 2: 72–83.
- Dragicevic, Nina, and Howard I. Maibach, 2015, *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement Modification of the Stratum Corneum*. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg
- Faoziyah, Anita Ratna, dan Wahyu Kurniawan, 2017, Pemanfaatan Ekstrak Daun Mangrove (*Rhizophora mucronata* sp.) dengan Variasi Pelarut Sebagai Bahan Aktif Sediaan Farmasi Terapi Anti Kanker. *Journal of Health* Volume. 4 Nomor. 2
- Fathoroni A. 2014. Formulasi SNEDDS simvastatin menggunakan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.
- Febrinda, Andi Early, Made Astawan, Tutik Wresdiyati dan Nancy Dewi Yuliana. 2013. Kapasitas Antioksidan dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak. *J. Teknol dan Industri Pangan* Volume 24 Nomor. 2
- Forgiarini A., Iglesias E., Anderez J., & Salager J. L., 1995, A new method to estimate the stability of short-life foams, *Colloid Surface A: Physicochem. Eng. Aspect* 98 167-174.
- Fudholi, A. 2013, *Disolusi dan Pelepasan Obat In-vitro*, Pustaka Pelajar: Yogyakarta
- Gershanik, T., Benita, S., 2000, Self-dispersing Lipid Formulations for Improving Oral Absorption of Lipophilic Drugs, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 50 Nomor 1: 179-188.
- G. Metcalfe, M. F. M. Speetjens, D. R. Lester, and H. J. H. Clercx, 2012, Beyond Passive: Chaotic Transport in Stirred Fluids, *Advances in Applied Mechanics*, vol. 45, pp. 109-188
- Gupta, P., 2010, Callusing in Stevia rebaudiana (Natural Sweetener) for Steviol Glycoside Production, *International Journal of Agricultural and Biological Sciences*. Volume 1 Nomor 1

- Gursoy, R.N. dan Benita, S. 2004, Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs, *Biomed. Pharmacother.*, Volume 58 Nomor 3:173–182.
- Hansch, C., Leo, A., D. Hoekman., 1995 *Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*, Washington, DC: American Chemical Society
- Hagerman, Ann, E. 2002, *Tannin Handbook*, USA: Miami University
- Hickey, Sinead, Sue A Hagan, Evgeny Kudryashov, and Vitaly Buckin, 2009, Analysis Of Phase Diagram and Microstructural Transitions In An Ethyl Oleate/Water/Tween 80/Span 20 Microemulsion System Using High-Resolution Ultrasonic Spectroscopy. *International Journal Of Pharmaceutics* 12 (17)
- 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. 2
- Insanua, Muhamad, Siti Kusmardiyania, and Rika Hartati, 2014, Recent Studies on Phytochemicals and Pharmacological Effects of *Eleutherine americana* Merr., *Procedia Chemistry* (13): 221 – 228
- Kaur, G., Chandel P., Harikumar S.L, 2013, Formulation Development of Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Celecoxib for Improvement of Oral Bioavailability, *Pharmacophore*, Volume 4 Nomor 4: 120-133
- Kayser, O., Lemke, A., Trejo, N., H., 2005, The Impact of Nanobiotechnology on The Delivery of New Drug Delivery System, *Current Pharmaceutical Biotechnology*.
- Khadra I, Zhou Z, Dunn C, Wilson CG, Halbert G. 2015. Statistical investigation of simulated intestinal fluid composition on the equilibrium solubility of biopharmaceutics classification system class II drugs. *Eur J Pharm Sci.*;67:65-75.
- Khedekar K., Mittal S., 2013. Self emulsifying Drug Delivery Systems: A Review. *IJPSR*, 4(12):4494-4507
- Kommuru, T.R., Gurley, B., Khan, M.A., Reddy, I.K., 2001, Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) of Coenzyme Q10: Fomulation Development and Bioavaibility Assessment, *Int. J. Pharm.*, 212, 233-246.
- Komaiko, J., dan Mc Clements, D.J., 2015, Food-grade nanoemulsion filled hydrogels formed by spontaneous emulsification and gelation: optical properties, rheology, and stability, *Food Hydrocolloid.*, 46, 67–75.

- Kuntorini, E.M, & Astuti, M.D. 2010. Penentuan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Bulbus Bawang Dayak (*Eleutherine Americana* Merr.). *J. Sains dan Terapan Kimia*. Volume. 4, Nomor 1: 15-22.
- Kumar S, Gupta SK, Sharma PK. 2012. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for oral delivery of lipid based formulation-a review. *African Journal of Basic & Applied Sciences* 4:1-5.
- Kuntorini, Evi Mintowati, 2013, Kemampuan Antioksidan Bulbus Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr) Pada Umur Berbeda, *Prosiding Semirata FMIPA Universitas Lampung*, Semirata 2013 FMIPA Unila
- Kusnanto, Mukti, 2013, Seminar Proposal “*Desain Kaca TZBN untuk Fiberoptik ber-Numerical Aperture (NA) rendah*”, Surakarta: UNS.
- KyatanwarA.U, Jadhav, Kadam, 2010. Self Micro Emulsifying Drug Delivery System (SMEDDS), *Review J. Pharm. Res.* 3: 75-83
- Larry G Hargis. 1988. *Analytical Chemistry: Principles and Techniques*. New Jersey: PrenticeHallInc.
- Larsen, AT., Ogbonna A., Abu-Rmaileh R., Abrahamsson B., Ostergaard J., Mullertz A., 2012. SNEDDS Containing Poorly Water Soluble Cinnarizine; Development and in vitro Characterization of Dispersion, Digestion and Solubilization. *Pharmaceutics*. 4, 641-665
- 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.
- L. Øgøndal, 2017, *Light Scattering: a brief introduction*, Copenhagen: University of Copenhagen.
- Makadia, H. A., Bhatt, A.Y., Parmar, R. B., Paun, J. S., & Tank, H.M., 2013, Self- Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspect, *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 3(1), 21-27.
- Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S, Takeuchi T. 2006. Effect of artificial gastrointestinal fluids on the excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens*. *Parasitol Res.*;98 (5):443-446.
- 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*, Volume 19 Nomor 3: 837-745.

- Mardiyadi E, Muttaqien SE, Setyawati DR, Rosidah I, & Sriningsih. 2012. *Preparasi dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan Sebagai Sistem Penghantaran Insulin Secara Oral*. Prosiding InSINAS MT-25, 25-30.
- Martien Ronny, dkk., 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmaseutik*. Volume. 8 Nomor. 1
- Meirista, Indri., 2014, Formulasi dan Uji Aktivitas Nano-Herbal Anti-Hiperkolestrol dari Kombinasi Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) Dan Sambung Nyawa (*Gynura Procumbens* (Lour.) Merr.) Menggunakan Myritol 318 sebagai Fase Minyak [Tesis]. Yogyakarta : Farmasi UGM.
- Mintowati Evi. 2010. *Struktur Anatomi dan Aktivitas Antioksidan Bulbus Bawang Dayak (Eleutherine americana Merr) Dari Daerah Kalimantan Selatan*. Fakultas MIPA. Universitas Gajah Mada. Yogyakarta
- Mueller EA., Kovarik JM., Van Bree JB., Tetzloff W., Grevel J., Kutz K., 1994. Improved Dose Linearity of Cyclosporine Pharmacokinetics from a Microemulsion Formulation. *Pharm.Res.* 11(2):301-4
- National Toxicology Program, Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health (NTP). 1992. *National Toxicology Program Chemical Repository Database*. Research Triangle Park, North Carolina.
- Olii, Triani, Jessie Sofia Pamudji, Diky Mudhakhir, dan Maria ImmaculataIwo. 2014. Pengembangan, Evaluasi, dan Uji Aktivitas Antiinflamasi Akut Sediaan Nanoemulsi Spontan Minyak Jintan Hitam Audia. *Jurnal Farmasi Indonesia* Volume. 7 Nomor. 2
- O'Neil, M.J. (ed.). 2001., *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., p. 1146
- Pakki, Ermina, Sumarheni, S., Aisyah F., Ismail I., & Syafina Safirahidzni. 2016. Formulasi Nanopartikel Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine americana* (Aubl) Merr) dengan Variasi Konsentrasi Kitosan-Tripolifosfat (TPP). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 3(4), 251-263.
- Parma, 2015. Scientific Opinion on the re-evaluation of polyoxyethylene sorbitan monolaurate (E 432), polyoxyethylene sorbitan monooleate (E 433), polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (E 434), polyoxyethylene sorbitan monostearate (E 435) and polyoxyethylene sorbitan tristearate (E 436) as food additives¹. *European Food Safety Authority Journal* 2015;13(7): 4152.
- Patel PA, Chaulang GM, Akolkotkar A., 2008, Self-emulsifying drug delivery system. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, Volume. 1, Nomor. 4.

- Patel, J., Kadam, C., Vishwajith, V. & Gopal, V., 2011, Formulation, Design, and Evaluation of Orally Disintegrating Tablets of Loratadine Using Direct Compression Process, *Int. J. Pharm. Biol. Sci.*, Volume 2 Nomor 2: 389-400.
- Patel, J., Patel, A., Raval, M., dan Sheth, N., 2011, Formulation and Development of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Irbesartan, *J Adv Pharm Technol Res*, 2: 9–16.
- 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.*, 5: 266-267.
- Patel, P. K., Patel, M. R. & Patel, K. R., 2014, Design and Development of Self-Microemulsifying Drug Delivery System of Febuxostat. *International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences*; 3(2); 285-299.
- Pecsokand Shield. 1968. *Modern Methods of Chemical Analysis*. New York : John Wiley & Sons.
- 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.*, 11: 93–98.
- Pratiwi Liza, Achmad Fudholi, Ronny Martien, Suwidjiyo Pramono. 2017. Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Topical Delivery of Mangosteen Peels (*Garcinia mangostana L.*): Formulation Design and *In vitro* Studies. *J Young Pharm.* Volume. 23, Nomor. 2, Hal: 84-90
- Pratiwi, Liza, Achmad Fudholi, Ronny Martien, 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.*). *Trad. Med. J.*, Vol. 23(2)
- Pubchem.NCBI, 2019. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (diakses 18 Desember 2019)
- Rahayuni, Sari dan Andrianopsyah Mas Jaya Putra. 2019. Karakterisasi Minyak Atsiri Biji Buah Delima (*Punica granatum L.*) dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap Bakteri Penyebab Jerawat (*Propionibacterium acnes*). *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal* Vol 4, No.2 pp.12-22
- Rawat, S., Derle, D. V., Parve, B. S. & Shinde, P. R. (2014). Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS): A Method for Bioavailability Enhancement, *International Journal Of Pharmaceutical, Chemical And Biological Sciences*, Volume 4 Nomor 3; 479-494.

- Reddy S., Sowjanya N., 2015. Formulation and In-Vitro Characterization of Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (s-SNEDDS) of Simvastatin. *J.Pharm.Sci.& Res.* 7(1):40-48
- Ren Fuzheng, Qiufang Jing, Jingbin Cui, Jianming Chen & Yongjia Shen. 2009. 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
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Owen, S. C., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed.*, Pharmaceutical Press, London, hal. 782-785.
- 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*. Volume 3 Nomor 1; 29-34.
- Sadurni, N., Solans, C., Azemar, N., and Garcia-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.*, 26, 438-445.
- Sahumena, M. H. (2014). Pengembangan Nanopartikel Ketoprofen dengan Teknik SNEDDS dan Uji Aktifitas Antiinflamasi. *Tesis Program Pasca Sarjana*; Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Salunkhe, S.S., Thorat J.D., Bhatia M.S., Bhatia N.M., Choudhari P.B., 2014, Formulation Development and Evaluation of Ibuprofen Loaded Nanoemulsion Prepared by Nanoprecipitation Technique: Use of Factorial Design Approach as a Tool of Optimization Methodology, *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 44 (4): 273-290
- Sapra, K., Sapra, A., Singh, S.K., dan Kakkar, S., 2012. Self-emulsifying drug delivery system: A tool in solubility enhancement of poorly soluble drugs. *Indo global journal of pharmaceutical sciences*, 2: 313–332.
- Sawant. Krutika K, Gupta S, Chavhan S., 2011, Self-nanoemulsifying drug delivery system for adenovir dipivoxil: Design, characterization, in vitro and ex vivo evaluation. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, 392: 145-155
- Sax and Lewis. 1998. Source of natural phenolic antioxidants. Laboratory of Food Chemistry and Technology, School of Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki, 54124 Thessaloniki. *J Food Sci* 17, 505–512.
- Shafiq un Nabi, S., Shakeel, F., Talegaonkar, S., Ali, J., Baboota, S., Ahuja, A., dkk., 2007. Formulation development and optimization using nanoemulsion technique: a technical note. *AAPS pharmscitech*, (8): E12–E17.

- Shah, Neha D. and Berkeley N. Limketkai. 2017. The Use of Medium-Chain Triglycerides in Gastrointestinal Disorders. *Practical Gastroenterology, Nutrition Issues In Gastroenterology, Series #160*
- Sharma, Vijay., Pratiush Saxena., LalitSingh dan PoojaSingh. 2012. Self Emulsifying Drug Delivery System; A Novel Approach. *Journal of Pharmacy Research*. Volume. 5 Nomor 1.
- Silva, A.P.C., Nunes, B.R., Oliveira, M.C., Koester, L.S., Mayogra, P., Bassani, V.L., *et al.*, 2009, Development of Topical Nanoemulsions Containing the Isoflavone Genistein, *Pharmazie*, 64: 32-35.
- Singh, KK dan Shah, HC., 2009, Xanthan Gum In: Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan WellerP.J. (eds.) *Handbookof Pharmaceutical Excipients 6 thEdition*, Minneapolis, Pharmaceutical Press.
- Siswati, Nana Dyah, Eko Nurcahyo, dan Masyitoh Febrianti. 2007. Kajian Pengaruh Konsentrasi Enzim Tripsin dan PH Terhadap Kualitas *Virgin Coconut Oil*. *Buana Sains* Volume. 7 Nomor. 1 : 97-100
- Syukri, Yandi, 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-vitroand in-vivo assessment. *Journal of Drug Delivery Scienceand Technology* 47: 514-520
- Thakkar, Hetal, Jitesh Nangesh, Mayur Parmar, Divyakant Patel, 2011, Formulation and characterization of lipid-based drug delivery system of raloxifene-microemulsion and self-microemulsifying drug delivery system, *Journal of Pharmacy and Bio Allied Sciences*, Volume 3 Issue 3 : 442-448
- 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 DosageForms-A Review,*Asian. J. Pharm. Life. Sci.*,2(2), 214-218.
- Tiyaboonchai W., 2003, Chitosannanoparticles: A promising system for drug delivery, *Naresuan Univ. J.*, 11(3): 51-66
- Vaughn, J.M. and Williams R.O. 2007. *Nanoparticle Engineering. In Swarbrick. James. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Third Edition. Volume 1. New York: Nova Science Publisher, 48.
- Wibowo, Tri Yogo, Wiwik Handayani, Astuti, dan Wahyu B. Setianto. 2015. Sintesis Triglisericid Rantai Sedang Melalui EsterifikasiEnzimatis Gliserol dan Asam Laurat Dari Minyak Inti Sawit. *Jurnal Teknologi Pertanian* Vol. 16 No. 2 151-158

- Wicita, Prisca Safriani. 2017. Aplikasi Xanthan Gum Dalam Sistem Penghantaran Obat: Review . *Farmaka* Volume 15 Nomor 3
- Winarti Lia. 2013. Sistem Penghantaran Obat Tertarget, Macam, Jenis Sistem Penghantaran, dan Aplikasinya. *Stomatognatic (J. K. G Unej)* Vol. 10 No. 2, Hal: 75-81
- Winarti Lina, Suwaldi , Ronny Martien, 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, Hal: 117-127.
- Xi, J., Chang, Q., Chan, C, K., Meng, Y., Wang, G, N., Sun, J. B., Wang, Y, T., Tong, H. Y. & Zgheng, Y. (2009). Formulation Development and Bioavailability Evaluation of a Self Nanoemulsified Drug Delivery System of Oleanolic Acid. *AAPS Pharmaceutical Science and Technology*; Volume 10 Nomor 1; 172-182.
- Yuda Aulia 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, 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*. Volume. 21 Nomor 2
- Zhao, T. 2015. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for the Oral Delivery of Lipophilic Drugs. *Thesis Departement Industrial Engineering*; University of Trento, Italy
- Zhao, Y., Wang C., Chow A.H.L., Ren K., Gong T., Zhang Z., Zhenga Y., 2010, Self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery of Zedoary essential oil: Formulation and bioavailability studies, *International Journal of Pharmaceutics*, 383: 170-177.

LAMPIRAN

Lampiran 1. 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

$$A \% b = \frac{(x - HLBb)}{HLBa - HLBb} \times 100 \%$$

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

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 :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

2. HLB mix 12 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

3. HLB mix 13 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

4. HLB mix 14 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

5. HLB mix 15 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\text{Tween 20} = \frac{15 - 4,20}{16,70 - 8,60} \times 80\% = 69,12$$

$$16,70 - 4,20$$

$$\text{Transcutol} = 80\% - 69,19 = 10,88$$

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

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

1. HLB mix 11 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

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:

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

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

2. HLB mix 12 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

3. HLB mix 13 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

4. HLB mix 14 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

$$\begin{aligned} \text{Tween 80} &= \frac{14 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 70\% = 63,52 \\ \text{Transcutol} &= 70\% - 63,52 = 6,48 \end{aligned}$$

5. HLB mix 15 :

Tween 20 / Transcutol :

$$\begin{aligned} \text{Tween 20} &= \frac{15 - 4,20}{16,70 - 4,20} \times 70\% = 60,48 \\ \text{Transcutol} &= 70\% - 60,48 = 9,52 \end{aligned}$$

Tween 80 / Span 20 :

$$\begin{aligned} \text{Tween 80} &= \frac{15 - 8,60}{15,00 - 8,60} \times 70\% = 70 \\ \text{Span 20} &= 70\% - 70 = 0 \end{aligned}$$

Tween 20 / Span 20 :

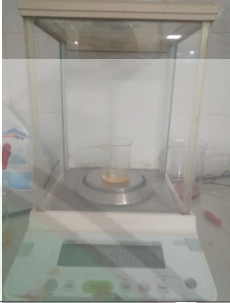

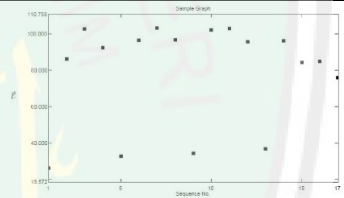
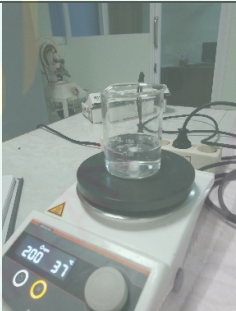

$$\begin{aligned} \text{Tween 20} &= \frac{15 - 8,60}{16,70 - 8,60} \times 70\% = 55,31 \\ \text{Span 20} &= 70\% - 55,31 = 14,69 \end{aligned}$$

Tween 80 / Transcutol:

$$\begin{aligned} \text{Tween 80} &= \frac{15 - 4,20}{15,00 - 4,20} \times 70\% = 70 \\ \text{Transcutol} &= 70\% - 70 = 0 \end{aligned}$$



Lampiran 2. Gambar Langkah Kerja

1. Optimasi Rancangan Formula

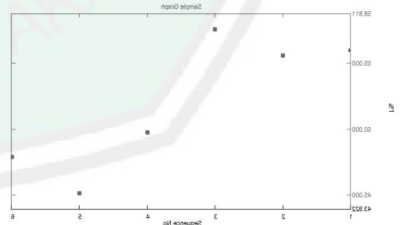
No	Perlakuan	Gambar
1	Preparasi rancangan formula SNEDDS tanpa Ekstrak Bawang Dayak	
2	Disimpan selama 24 jam pada suhu kamar dan diamati secara organoleptis (pemisahan fase)	
3	Uji persen transmittan	
4	Uji Waktu Emulsifikasi	
5	Uji Ukuran Partikel	

		
6	Formula Optimal	

2. Preparasi SNEDDS Ekstrak Bawang Dayak

No.	Perlakuan	Gambar
1	Formula optimal dipreparasi dengan Ekstrak Bawang Dayak	
2	Disimpan selama 24 jam pada suhu kamar dan diamati secara organoleptis (pemisahan fase)	
3	Formula terpilih	F7 & F8

3. Evaluasi Formula SNEDDS EBD (Uji Karakteristik Fisika Kimia)

No.	Perlakuan	Gambar
1	Persen Transmittan	

2	Waktu Emulsifikasi	
3	Ukuran Partikel Droplet	
4	Nilai pH	
5	Nilai Viskositas	
6	Uji Stabilitas pH Pengenceran Berbagai Media	

		
7	Uji Stabilitas Termodinamika	Freez-Thaw & Heating-Cooling
		 <p>Siklus 1</p>

			
			Siklus 2
			

			 
		<p>Studi Sentrifugasi</p>	<p>Siklus 3</p>   