

**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK SEDIAAN SNEDDS
EKSTRAK ETANOL BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.)
MERR.) DENGAN VARIASI PERBANDINGAN SURFAKTAN-
KOSURFAKTAN DAN MINYAK KELAPA SAWIT**

SKRIPSI

Oleh:
IHDA MAHILA ALAWIYAH
NIM. 16670019



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

**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK SEDIAAN SNEDDS
EKSTRAK ETANOL BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.)
MERR.) DENGAN VARIASI PERBANDINGAN SURFAKTAN-
KOSURFAKTAN DAN MINYAK KELAPA SAWIT**

SKRIPSI

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

**OLEH:
IHDA MAHILA ALAWIYAH
NIM. 16670019**

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

**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK SEDIAAN SNEDDS
EKSTRAK ETANOL BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.)
MERR.) DENGAN VARIASI PERBANDINGAN SURFAKTAN-
KOSURFAKTAN DAN MINYAK KELAPA SAWIT**

SKRIPSI

Oleh:
IHDA MAHILA ALAWIYAH
NIM. 16670019

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal: 8 Juli 2020

Pembimbing 1



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

Pembimbing 2



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

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi



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

**FORMULASI DAN UJI KARAKTERISTIK SEDIAAN SNEDDS
EKSTRAK ETANOL BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.)
MERR.) DENGAN VARIASI PERBANDINGAN SURFAKTAN-
KOSURFAKTAN DAN MINYAK KELAPA SAWIT**

SKRIPSI

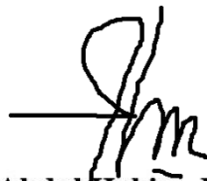
Oleh:
IHDA MAHILA ALAWIYAH
NIM. 16670019

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Tanggal: 8 Juli 2020

Penguji Utama : Dewi Sinta Megawati., M. Sc
NIP. 19840116 20170101 2 125
Ketua Penguji : apt. Alif Firman Firdausy, M. Biomed.
NIP. 19920607 201903 1 017
Sekretaris Penguji : apt. Rahmi Annisa, M. Farm
NIP. 19890416 201701012 123
Anggota Penguji : Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M. Kes.
NIP. 19800203 200912 2 003



Mengesahkan,
Ketua Program Studi Farmasi



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

HALAMAN PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ihda Mahila Alawiyah

NIM : 16670019

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul Penelitian : Formulasi Dan Uji Karakteristik Sediaan Snedds Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) Dengan Variasi Perbandingan Surfaktan-Kosurfaktan Dan Minyak Kelapa Sawit

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

Malang, 8 Juli 2020

Yang membuat pernyataan,



Ihda Mahila Alawiyah
NIM. 16670019

MOTTO

~ لَا أَقْعُدُ الْجُنَيْنَ عَنِ الْهَيْجَاءِ ❁ وَلَوْ تَوَالَتْ زُمُرُ الْأَعْدَاءِ ~

“Aku takan putus asa dalam meraih cita-cita sejati, walau cobaan datang silih berganti menghadangku. Aku tidak akan duduk bertopang dagu karna pertempuran, meski menghadapi gelombang musuh yang datang silih berganti”.

مَنْ جَدَّ وَجَدَ

“Barang siapa bersungguh-sungguh, maka ia akan mendapatkan”.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrohmanirrohim

Kuucapkan beribu syukur atas nikmat-Mu Ya Allah
Atas segala kekuatan dan Kemudahan yang Engkau limpahkan
Sholawat serta salam selalu terhaturkan kepada Rasulullah SAW

Ku persembahkan Skripsi ini :

Untuk bapakku Muhamad Kholik, ibuku Ni'matus Sa'adah yang telah ikhlas
membimbing dan mendidikku

Ku harap Engkau selalu dalam naungan kasih sayang-Nya

Untuk adikku M. Ali Fikri M dan seluruh keluarga besarku yang selalu
mensupportku untuk terus berjuang

Untuk teman-teman Farmasyifa 2016

Saudara-saudaraku di PPTQ As-Sa'adah

Dan segenap insan yang hadir setulus hati dengan tebaran kasih sayang dan
pembelajarannya

Terimakasih atas doa dan dukungannya selama ini

Terimakasih...

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, berkat rahmat dan hidayahnya dapat menyelesaikan penulisan proposal penelitian ini. Penulisan proposal ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat kelulusan dalam jenjang perkuliahan Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang. Dalam penulisan ini tidak lepas dari hambatan dan kesulitan. Namun, berkat bimbingan dan bantuan nasihat serta kerjasama dari banyak pihak, khususnya dosen pembimbing segala hambatan dapat diatasi dengan baik

Penulis menyadari bahwa proposal ini masih jauh dari sempurna, sehingga kritik dan saran yang membangun yang penulis harapkan dari para pembaca. Selanjutnya, dalam penulisan proposal ini penulis mendapat banyak sekali mendapat hambatan. Sehingga dalam kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada:

1. Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati PW, M.Kes, Sp. Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim, S.Si, M.PI, selaku KaProdi Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

4. apt. Rahmi Annisa, M.Farm., selaku dosen pembimbing utama yang dengan sabar memberikan ilmu, pengarahan, bimbingan, nasehat, waktu, tenaga, dan petunjuk selama penyusunan skripsi.
5. apt. Alif Firman F., M. Biomed, selaku dosen pembimbing dua yang telah membantu penulis dalam penyusunan skripsi.
6. Kedua orang tua serta adik tercinta yang tak pernah putus memberikan penulis doa dan dukungan sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.
7. Ummah Khusnul Inayah, selaku pengasuh PPTQ As-Sa'adah, yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis.
8. Ainun Maghfiroh, Ikfina Biha Ridha, Inka Silvia, Laila Fathiyatul, Fika Qurrotul Aini, Sayyidati Herlina dan Miladu Ahadi A, yang telah membantu, mendukung untuk menyelesaikan penulisan skripsi.
9. Saudara kamar A5: Mbak Lia, Uus, Nita, Titin, Shafira, Destin yang selalu menemani dan memberikan support.
10. Teman- teman PPTQ As-Sa'adah dan teman seperjuangan Farmasyifa yang selalu memberikan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan penulisan skripsi ini.
11. Teman – teman lain yang namanya tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama ini.

Akhir kata, semoga bantuan dan doa dibalik penulisan proposal skripsi ini menjadi berkah serta mendapat ganjaran dari Allah SWT.



Penulis.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL SKRIPSI.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
MOTTO	v
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
ABSTRAK.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian.....	9
1.4 Manfaat Penelitian.....	10
1.5 Batasan Penelitian	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1 Sistem Penghantaran	12
2.1.1 Definisi Sistem Penghantaran	12
2.1.2 Macam Sistem Penghantaran	12
2.1.3 Sistem Penghantaran Tertarget Pasif.....	13
2.1.4 Nanopartikel.....	14
2.2 <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i>	15
2.2.1 Definisi SNEDDS.....	15
2.2.2 Keunggulan SNEDDS	15
2.2.3 Kelemahan SNEDDS	16
2.3 Mekanisme Pembentukan SNEDDS	16
2.4 Mekanisme Kerja SNEDDS	18

2.5	Komponen Penyusun SNEDDS	19
2.5.1	Minyak.....	19
2.4.1.1.	Minyak Kelapa Sawit (<i>Elaeis guineensis</i> Jacq)	20
2.5.2	Surfaktan.....	21
2.5.3	Kosurfaktan.....	25
2.5.4	HLB (<i>Hydrophile-Lipophile Balance</i>).....	28
2.6	Bawang Dayak (<i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.).....	29
2.6.1	Klasifikasi dan Morfologi.....	29
2.6.2	Kandungan Kimia.....	30
2.6.3	Manfaat	30
2.6.4	Bioaktivitas Bawang Dayak (<i>Eleuthrine palmifolia</i> (L.))	31
2.7	Karakterisasi SNEDDS.....	33
2.7.1	Uji % Transmitan	33
2.7.2	Uji pH	34
2.7.3	Uji Waktu Emulsifikasi	34
2.7.4	Uji Viskositas.....	35
2.7.5	Uji Ukuran Partikel.....	35
2.7.6	Uji Stabilitas Pengenceran dengan Berbagai Media	36
2.7.7	Uji Stabilitas Termodinamik.....	36
2.8	Instrumen	37
2.8.1	Spektrofotometri UV-VIS.....	37
2.8.1.1	Instrumen UV-VIS	38
2.8.1.2	Tipe Instrumen Spektrofotometer	40
2.8.2	PSA (<i>Particle Size Analyzer</i>)	42
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN..		44
3.1	Kerangka Konseptual	44
3.2	Uraian Kerangka Konseptual.....	45
3.3	Hipotesis Penelitian	46
BAB IV METODE PENELITIAN.....		47
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	47
4.2	Waktu dan Tempat Pelaksanaan Penelitian	47

4.3	Sampel Penelitian	47
4.4	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	48
4.4.1	Variabel Penelitian	48
4.4.2	Definisi Operasional	48
4.5	Alat dan Bahan Penelitian	51
4.5.1.	Alat Penelitian	51
4.5.2.	Bahan Penelitian	51
4.6	Skema Kerja Penelitian	52
4.6	Tahapan Penelitian	53
4.6.1	Pembuatan ekstrak bawang dayak (<i>Eleutherine palmifolia</i>)	53
4.6.2	Optimasi Rancangan Formulasi SNEDDS Menggunakan Metode HLB ..	53
4.7.1.1.	Preparasi SNEDDS	55
4.7.1.2.	Preparasi SNEDDS ekstrak bawang dayak	58
4.8	Evaluasi Karakteristik Fisika Kimia SNEDDS ekstrak bawang dayak	58
4.8.1	Uji % Transmittan	58
4.8.2	Penentuan Waktu Emulsifikasi	58
4.8.3	Pengukuran pH	59
4.8.4	Pengukuran Viskositas	59
4.8.5	Pengukuran Ukuran Partikel	59
4.8.6	Uji Stabilitas Pengenceran	60
4.8.7	Uji Termodinamika SNEDDS	60
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN		61
5.1	Optimasi Komposisi Bahan SNEDDS	61
5.1.1	Optimasi Komposisi Surfaktan, Kosurfaktan dan Minyak	61
5.1.2	Pemilihan Formula SNEDDS	68
5.2	Uji Karakteristik Sediaan SNEDDS dengan ekstrak bawang dayak	68
5.2.1	Uji Visualisasi Sediaan	69
5.2.2	Uji % Transmittan	70
5.2.3	Uji Ukuran Partikel	71
5.2.4	Uji pH	73
5.2.5	Uji Viskositas	744

5.2.6 Uji Pengenceran dengan Berbagai Media	755
5.2.7 Uji Stabilitas Termodinamika.....	766
BAB VI PENUTUP	79
6.1 Kesimpulan	79
6.2 Saran	79
DAFTAR PUSTAKA.....	811
LAMPIRAN	89



DAFTAR GAMBAR

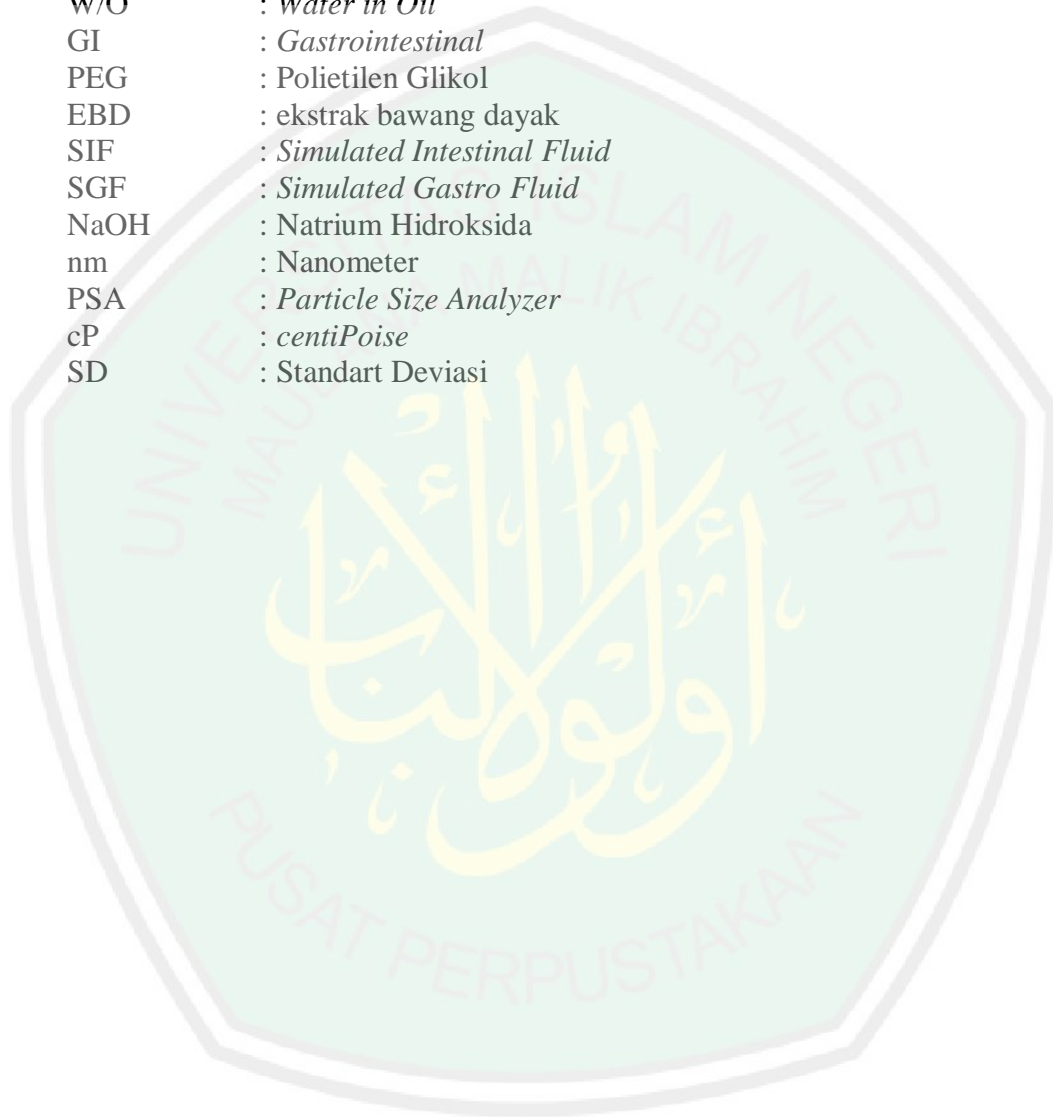
Gambar 2.1 Gambar Penyusun SNEDDS	17
Gambar 2.2 Kelapa Sawit	19
Gambar 2.3 Struktur Kimia Tween 80	23
Gambar 2.4 Struktur Kimia Tween 20	23
Gambar 2.5 Struktur Kimia Span 20	24
Gambar 2.6 Struktur Kimia Trancutol.....	24
Gambar 2.7 Struktur Polietylen Glykol (PEG 400)	26
Gambar 2.7 Mekanisme surfaktan dalam emulsi.....	27
Gambar 2.8 Bawang Dayak <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.....	28
Gambar 2.9 Struktur Kimia Naftakuinon (C ₁₀ H ₆ O ₂).....	29
Gambar 2.10 Instrumen dalam UV-VIS.....	38
Gambar 2.11 Spektrofotometer <i>double beam</i> (berkas ganda)	39
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	42
Gambar 4.1 Skema Kerja Penelitian	50
Gambar 5.1 Uji Visualisasi Sediaan SNEDDS EBD	72
Gambar 5.2 Uji <i>Heating Cooling Cycle</i>	80
Gambar 5.3 Uji <i>Freeze Thaw Cycle</i>	81

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Karakteristik material penyusun SNEDDS	51
Tabel 4.2 Rasio Komponen SNEDDS	51
Tabel 4.3 Rasio Campuran Surfaktan pada Berbagai Nilai HLB	52
Tabel 4.3.1 Perbandingan Minyak : Surfaktan : Kosurfaktan (1:8:1).....	52
Tabel 4.3.2 Perbandingan Minyak : Surfaktan : Kosurfaktan (1:7:2).....	52
Tabel 4.3.3 Perbandingan Minyak : Surfaktan : Kosurfaktan (2:7:1).....	52
Tabel 4.4 Keseluruhan Formula SNEDDS.....	53
Tabel 5.1 Hasil eliminasi formula SNEDDS EBD dengan uji organoleptis	64
Tabel 5.2 Data Uji % Transmitan SNEDDS tanpa EBD	66
Tabel 5.3 Uji Waktu Emulsifikasi SNEDDS tanpa EBD.....	68
Tabel 5.4 Uji Ukuran Partikel SNEDDS tanpa EBD.....	69
Tabel 5.5 Uji Transmitan (%) SNEDDS EBD	73
Tabel 5.6 Uji Ukuran Partikel SNEDDS EBD	74
Tabel 5.7 Hasil perolehan <i>Polydispesity Index</i> (PDI)	75
Tabel 5.8 Uji waktu emulsifikasi SNEDDS EBD dengan berbagai media	76
Tabel 5.9 Uji pH SNEDDS EBD.....	76
Tabel 5.10 Uji Viskositas SNEDDS EBD.....	77
Tabel 5.11 Uji Pengenceran SNEDDS EBD dengan Berbagai Media	78

DAFTAR SINGKATAN

SNEDDS	: <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
EBD	: ekstrak bawang dayak
HLB	: <i>Hydrophile-Lipophile Balance</i>
O/W	: <i>Oil in Water</i>
W/O	: <i>Water in Oil</i>
GI	: <i>Gastrointestinal</i>
PEG	: Polietilen Glikol
EBD	: ekstrak bawang dayak
SIF	: <i>Simulated Intestinal Fluid</i>
SGF	: <i>Simulated Gastro Fluid</i>
NaOH	: Natrium Hidroksida
nm	: Nanometer
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
cP	: <i>centiPoise</i>
SD	: Standart Deviasi



ABSTRAK

Alawiyah, Ihda Mahila. 2020. Formulasi Dan Uji Karakteristik Sediaan SNEDDS Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) Dengan Variasi Perbandingan Surfaktan-Kosurfaktan Dan Minyak Kelapa Sawit. Skripsi. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: (I) apt. Rahmi Annisa, M. Farm
(II) apt. Alif Firman F., M.Biomed

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) merupakan sistem pemberian obat yang stabil secara termodinamika dan mampu meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas bahan aktif. ekstrak bawang dayak (EBD) merupakan bahan aktif yang dikembangkan untuk meningkatkan efektifitas terapi. Penelitian ini bertujuan untuk formulasi, karakterisasi, dan studi stabilitas SNEDDS yang stabil dengan ekstrak bawang dayak dengan menggunakan pendekatan HLB dan rasio perbandingan komponen.

Formulasi menggunakan komponen terdiri minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Komponen terdiri dari minyak kelapa sawit, kombinasi surfaktan hidrofilik (tween 80, tween 20) dan lipofilik (span 20, transcutol) serta kosurfaktan PEG 400. Enam puluh formula dengan HLB berkisar 11-15 dan rasio 1:8:1, 1:7:2, dan 2:7:1 diformulasikan dengan penambahan EBD dan diuji karakteristik.

Dua formula dipilih yaitu F13 (HLB 13) dan F34 (HLB 14) dari rasio berturut-turut 1:8:1 dan 1:7:2. Hasil uji karakteristik menunjukkan pemisahan fase dan pengujian %T <90% dengan ukuran partikel F13 berkisar 10-200 nm dan F34 <10-200 nm. Nilai viskositas dan pH pada berbagai pengenceran menunjukkan kedua formula stabil dan mampu terlarut dalam SGF dan SIF. Stabilitas termodinamika menunjukkan sediaan tidak stabil. Formula SNEDDS ekstrak bawang dayak dengan minyak kelapa sawit (*long-chain trygliceride*) belum stabil dalam membentuk formula SNEDDS.

Kata kunci: SNEDDS, self-nanoemusification, uji karakteristik, minyak kelapa sawit, HLB

ABSTRACT

Alawiyah, Ihda Mahila. 2020. Formulation and Characteristics Test of SNEDDS Preparation of Dayak Onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) Ethanol Extract with Comparative Variation of Surfactant-Cosurfactant and Palm Oil. Thesis. Department of Pharmacy Faculty of Medicine and Health Sciences. Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang..

Supervisor: (I) apt. Rahmi Annisa, M. Farm
(II) apt. Alif Firman F., M.Biomed

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) is a thermodynamically stable drug delivery system that is able to increase the solubility and bioavailability of active ingredients. Dayak Onion Extract (EBD) is an active ingredient that was developed to increase the effectiveness of therapy. This study aims to formulate, characterize, and study stability of stable SNEDDS with Dayak onion extract using the HLB approach and component ratio ratio.

The formulation uses components consisting of oil, surfactants and cosurfactants. Components consist of palm oil, a combination of hydrophilic surfactants (tween 80, tween 20) and lipophilic (span 20, transcuto) and PEG 400 cosurfactants. Sixty formulas with HLB range from 11-15 and a ratio of 1: 8: 1, 1: 7 : 2, and 2: 7: 1 formulated with the addition of EBD and tested characteristics.

Two formulas were chosen namely F13 (HLB 13) and F34 (HLB 14) of the 1: 8: 1 and 1: 7: 2 successive ratios. The characteristic test results showed phase separation and% T test <90% with F13 particle size ranging from 10-200 nm and F34 <10-200 nm. Viscosity and pH values at various dilutions indicate that both formulas are stable and can dissolve in SGF and SIF. Thermodynamic stability indicates an unstable preparation. SNEDDS Formula Dayak Onion Extract with palm oil (long-chain trygliceride) is unstable in forming the SNEDDS formula.

Keywords: *SNEDDS, self-nanoemulsification, characteristic test, palm oil, HLB*

مُسْتَخْلَصُ البَحْثِ

أحدى محيلة علوية صياغة وخصائص اختبار تحضير SNEDDS من البصل Dayak (Eleutherine palmifolia) Merr (L.)، مستخلص الإيثانول مع اختلافات في الفاعل بالسطح - Cosurfactant و زيت النخيل مقارنة. أطروحة. قسم الصيدلة كلية الطب والعلوم الصحية. جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية في مالانغ.

مشرف : (أ) افت. رحمي النساء، الماجستير في الصيدلة، الصيدلي
(أ) افت. الف فيرمان فيرداوسي، الماجستير في الطب العلمي، الصيدلي

نظام توصيل الأدوية ذاتية النانو (SNEDDS) هو نظام توصيل دوائي مستقر ديناميكياً حرارياً قادراً على زيادة قابلية المكونات النشطة للدوبان والتوافر البيولوجي (Dayak Onion Extract (EBD). هو مكون نشط تم تطويره لزيادة فعالية العلاج. تهدف هذه الدراسة إلى صياغة وتوصيف ودراسة استقرار SNEDDS المستقر مع خلاصة البصل Dayak باستخدام نهج HLB ونسبة المكون.

تستخدم التركيبة مكونات تتكون من الزيت ، المواد الخافضة للتوتر السطحي ، والعوامل الخارجية. تتكون المكونات من زيت النخيل ومزيج من الفاعلات بالسطح المحبة للماء (tween 80) و (tween 20) ومحبة للدهون (تمتد 20 و transcutol) و PEG 400 cosurfactants. ستون صيغة مع HLB تتراوح من 11-15 ونسبة 1:8 و 1:7 : 2 ، و 1:7:2 مصاغ مع إضافة EBD والخصائص المختبرة.

تم اختيار صيغتين هما F13 (HLB 13) و F34 (HLB 14) من نسب متتالية 1:8:1 و 1:7:2. أظهرت نتائج الاختبار المميزة فصل الطور واختبار %T < 90 مع حجم جسيمات F13 تتراوح بين 10-200 نانومتر و F34 10-200 نانومتر. تشير قيم اللزوجة ودرجة الحموضة في التخفيفات المختلفة إلى أن كلا الصيغتين مستقرة وقادرة على الدوبان في SGF و SIF. يشير الاستقرار الديناميكي الحراري إلى إعداد غير مستقر. إن مستخلص البصل SNEDDS Formula Dayak مع زيت النخيل (trygliceride) طويل السلسلة) غير مستقر في تشكيل صيغة SNEDDS HLB، التحريك الذاتي النانو ، الاختبار المميز ، زيت النخيل ، SNEDDS الكلمات الرئيسية :

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Faktor utama dasar pengembangan teknologi untuk terapi farmasetis ada tiga macam yaitu menciptakan sistem yang efektif (*effectiveness*), menekan efek bahaya pada sistem jika diaplikasikan (*safety*), dan membuat agar sistem dapat diterima dengan baik oleh pasien (*acceptability*). Pada saat ini perkembangan teknologi penghantaran obat telah berkembang pesat sebagai upaya untuk melahirkan obat baru dengan sifat yang ideal, mulai dari penemuan struktur obat baru hasil sintesis origin maupun hasil modifikasi, kuantifikasi hubungan struktur-aktivitas hingga mencapai tentang pengembangan formulasinya (Martien dkk., 2012).

Teknologi formulasi sediaan farmasi dan sistem penghantaran obat memiliki peranan penting dalam proses penemuan terapi farmasetis. Beberapa pertimbangan yang mempengaruhi seperti kesetimbangan ion molekul, kesetimbangan hidrofilik-lipofilik, proses biofarmasetika, metabolisme dan biodegradasi, afinitas obat-reseptor, pertimbangan fisiologis, serta biokompatibilitas dari sistem menjadi faktor utama yang umum dilakukan dalam penelitian (Martien dkk., 2012).

Pentingnya perkembangan teknologi telah dijelaskan dalam Al-Qur'an bahwa hendaknya kita berusaha mengembangkan kemampuan dengan memanfaatkan akal dan sarananya untuk menggali pengetahuan sehingga mampu

memberi manfaat pada kehidupan manusia. Dalam firman Allah QS. Al_Baqarah ayat 164 yang berbunyi:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ وَالْفُلْكِ الَّتِي تَجْرِي فِي الْبَحْرِ بِمَا يَنْفَعُ النَّاسَ وَمَا أَنْزَلَ اللَّهُ مِنَ السَّمَاءِ مِنْ مَاءٍ فَأَحْيَا بِهِ الْأَرْضَ بَعْدَ مَوْتِهَا وَبَثَّ فِيهَا مِنْ كُلِّ دَابَّةٍ وَتَصْرِيفِ الرِّيَّاحِ وَالسَّحَابِ الْمُسَخَّرِ بَيْنَ السَّمَاءِ وَالْأَرْضِ لَآيَاتٍ لِقَوْمٍ يَعْقِلُونَ

Artinya: “Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, silih bergantinya malam dan siang, bahtera yang berlayar di laut membawa apa yang berguna bagi manusia, dan apa yang Allah turunkan dari langit berupa air, lalu dengan air itu Dia hidupakan bumi sesudah mati (kering)-nya dan Dia sebarkan di bumi itu segala jenis hewan, dan pengisaran angin dan awan yang dikendalikan antara langit dan bumi; sungguh (terdapat) tanda-tanda (keesaan dan kebesaran Allah) bagi kaum yang memikirkan).

Terkait penjelasan ayat diatas diterangkan bahwa dalam ayat ini Allah ﷻ “menuntun” manusia untuk mau melihat, memperhatikan dan memikirkan segala yang ada dan terjadi di sekitarnya dengan menyebutkan ciptaan-ciptaan Nya. Memahami kehebatan, kecanggihan dan keharmonisan jagat raya ini telah membuat tidak sedikit ilmuwan semakin menyadari dan yakin bahwa sesungguhnya semua yang ada di alam semesta ini sengaja direncanakan, dibuat, diatur, dan dipelihara oleh-Nya. Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi telah membawa manusia pada kesimpulan bahwa.hendaklah kita mampu memberi inovasi dengan sesuatu yang telah diberi Allah berupa akal pikiran sehingga mampu memanfaatkan dan mengembangkan sarana teknologi dengan baik, produktif dan inovatif dalam

pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, seperti halnya dalam bidang teknologi dan formulasi sediaan farmasi (Kementrian Agama RI., 2010).

Pengembangan teknologi formulasi yang telah banyak dilirik peneliti akhir-akhir ini adalah mengenai nanoteknologi. Tujuan utama dalam merancang nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat adalah untuk mengontrol ukuran partikel, sifat permukaan dan pelepasan agen farmakologis aktif sehingga obat mencapai target spesifik (Nugroho dkk., 2018).

Nanoemulsi merupakan sediaan yang stabil secara termodinamik, disperse transparan dari minyak dan air yang distabilisasi oleh interfasial film molekul surfaktan dan kosurfaktan dan memiliki ukuran droplet kurang dari 100 nm (Shafiq-Un-Nabi *et al.*, 2007). Bentuk dan ukuran mempunyai pengaruh dalam proses kelarutan, absorpsi dan distribusi obat. Pengaruh ukuran diameter ini telah disebutkan dalam beberapa sumber yang menyebutkan bahwa sifat khas akan muncul dengan diameter di bawah 100 nm, namun dalam sistem nanopartikel sulit untuk disamakan dalam batasan tersebut sebagai sistem penghantar obat (Martien dkk., 2012).

Sistem nanopartikel ini mempunyai beberapa kelebihan dengan kemampuan untuk meningkatkan absorpsi, membantu melarutkan obat bersifat lipofilik, meningkatkan bioavailabilitas, dapat digunakan untuk pemberian obat rute oral, topikal, dan intravena, tidak menimbulkan masalah *creaming*, flokulasi, koalesen, dan sedimentasi, tegangan permukaan yang tinggi, dan stabil secara termodinamik (Kumar dan Soni, 2017). Teknik sederhana dalam pembentukan

nanopartikel dapat dicapai dengan sistem dalam matriks seperti nanosfer dan nanokapsul, nanoliposom, nanoemulsi, dan SNEDDS (Martien dkk., 2012).

Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEEDS) merupakan salah satu pengembangan sistem penghantar obat yang mampu menembus jaringan sel dengan mempertimbangkan sifat fisikokimia bahan aktif dan bahan tambahan dalam formulasi sediaan sehingga mempengaruhi sediaan nanoemulsi yang dihasilkan, seperti ukuran droplet, distribusi ukuran, dan waktu emulsifikasi. *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEEDS) merupakan pengembangan sistem penghantaran obat dengan kelarutan yang rendah (Date *et al.*, 2010). SNEEDS secara substansial terbukti meningkatkan bioavailabilitas obat lipofilik atau obat berbasis minyak melalui pemberian oral. Hal ini dipengaruhi oleh komposisi atau bahan yang digunakan, yaitu nanoemulsi minyak dalam air, berupa tetesan minyak yang terdispersi di dalam fase air. Tipe air dalam minyak, dimana tetesan air terdispersi dalam fase minyak (Kumar dan Soni, 2017).

Komponen penyusun SNEEDS dipengaruhi oleh fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan (Huda dan Iis Wahyuningsih., 2016). Fase minyak akan mempengaruhi ukuran droplet dan stabilitas nanoemulsi yang terbentuk. Fase minyak akan membentuk ukuran medium disperse dengan pengaruh dari komposisi surfaktan dan kosurfaktan. Peran minyak dalam sediaan ini adalah sebagai pembawa utama zat aktif dan sebagai penentu ukuran droplet emulsi yang terbentuk. Minyak kelapa sawit yang digunakan dalam fase minyak ini memiliki fungsi yang dapat mempengaruhi kelarutannya dalam air (Marpaung, 2014).

Pada penelitian ini, minyak merupakan basis obat dalam SNEDDS, digunakan minyak kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) yaitu minyak pangan dengan asam lemak dominan rantai panjang yang penting untuk menurunkan tingkat unsaturasi dan penting untuk mencegah degradasi oksidatif dan mempengaruhi kelarutan obat dalam air (Marpaung, 2014). Ditinjau dari kesehatan, minyak kelapa sawit mempunyai keunggulan jika dibandingkan dengan minyak nabati lainnya karena mengandung beta karoten sebagai pro-vitamin A dan vitamin E. Vitamin E selalu diunggulkan ampuh untuk memerangi radikal bebas karena vitamin E membantu melawan radikal bebas, yang bermanfaat bagi kulit dan membantu mencegah pembentukan kerutan dengan mencegah kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh sinar ultraviolet. Betakaroten merupakan provitamin A yang akan diubah menjadi vitamin A. Vitamin A ini berguna bagi proses metabolisme (Departemen Perindustrian, 2007).

Penelitian yang menggunakan minyak kelapa sawit sebagai fase minyak telah beberapa kali dilakukan. Menurut Setiawan *et al* (2018) Formulasi SNEDDS buah merah/ kelapa sawit (*palm oil*) menunjukkan baik ukuran partikel (193.1 ± 1.68), potensial zeta (-43.26 ± 0.11 mV), dan Indeks polidispersitas ($0,50 \pm 0,01$).

Komposisi selanjutnya adalah surfaktan dan kosurfaktan ini memiliki peran penting sebagai stabilitas sediaan yang mempengaruhi homogenitas, kelarutan obat, absorpsi, dan ukuran partikel (Anindhita *et al.*, 2016). Surfaktan untuk memperkecil ukuran droplet atau tetesan emulsi dan penstabil zat aktif dalam jangka waktu lama pada tempat absorpsi sehingga tidak ada pengendapan dalam saluran cerna. Diantara surfaktan yang digunakan adalah Transcutol, Span 20, Tween 80, dan

Tween 20. Span 20 merupakan surfaktan non-ionik yang mempunyai nilai HLB 8,6. Ester sorbitan atau span 20 ini lebih sering digunakan dalam kombinasi bersama bermacam-macam proporsi polysorbate untuk menghasilkan emulsi atau krim, baik tipe *oil in water* (o/w) atau *water in oil* (w/o). Kadar yang digunakan apabila dikombinasikan dengan pengemulsi hidrofilik lain adalah 1-10% (Rowe *et al.*, 2009). Tween 20 mampu larut $2,965 \pm 0,014$ dan lebih baik daripada surfaktan lain, termasuk Cremophor RH 40, Labrafil M1944, Labrasol, dan Tween 80 (Syukri *et al.*, 2018). Tween 80 merupakan surfaktan non-ionik dengan nilai HLB 15 yang stabil untuk emulsi o/w dan aman bagi tubuh (Huda *et al.*, 2016).

Kosurfaktan berfungsi untuk membantu surfaktan dalam menemukan tegangan permukaan air dan minyak, meningkatkan disolusi zat aktif, dan memperbaiki absorpsi zat aktif (Huda dan Iis Wahyuningsih., 2016). Kosurfaktan yang digunakan adalah PEG yang 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 400 sebagai fase kosurfaktan karena memenuhi kriteria pembentukan sediaan SNEDDS yang baik yaitu memiliki ukuran partikel ≤ 200 nm, indeks polidispersitas (IP) $\leq 0,7$, potensial zeta ≥ 30 mV dan % transmitansi 70-100% (Nugroho dkk, 2018). Jumlah surfaktan-kosurfaktan dengan minyak juga mempengaruhi besar kecilnya tetesan emulsi yang dihasilkan. Jumlah surfaktan-kosurfaktan harus lebih banyak dari jumlah minyak agar saat teremulsi di dalam air, minyak mampu tertutupi sehingga menghasilkan ukuran tetesan dalam rentang nanometer (Anindhita *et al.*, 2016).

Jumlah perbandingan antara minyak, surfaktan dan kosurfaktan dalam penelitian ini menggunakan 3 perbandingan variasi antara ketiga komponen pembentuk, yaitu 1:8:1, 1:7:2, 2:7:1 (Winarti dkk., 2016). Hal ini juga dipengaruhi oleh nilai HLB dengan berbagai rasio surfaktan-kosurfaktan dan minyak digunakan untuk mendapatkan SNEDDS yang paling stabil. SNEDDS dengan HLB antara 11-15 yang merupakan rentan yang stabil dalam pembuatan sistem SNEDDS. Semakin tinggi nilai HLB maka menunjukkan sifat surfaktan yang hidrofilik, sehingga lebih larut dalam air (Winarti dkk., 2016).

Penelitian mengenai SNEDDS telah banyak dikembangkan oleh beberapa peneliti karena sistem ini mempunyai kemampuan untuk meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati. Hal ini memungkinkan SNEDDS untuk mengatasi beberapa permasalahan obat baru seperti menaikkan kelarutan, absorpsi dan stabilitas obat yang sukar larut dalam air, sehingga SNEDDS mampu berkembang sebagai alternatif perkembangan pemberian obat oral yang bersifat lipofilik (Patel *et al.*, 2011; Gupta *et al.*, 2011). Ketersediaan hayati obat mampu meningkat karena system SNEDDS yang memiliki ukuran nano dengan membentuk emulsi minyak dalam air dengan ukuran partikel <100 nm dengan adanya cairan lambung setelah administrasi oral, sehingga bioavailabilitas dalam tubuh akan meningkat secara signifikan karena terjadi peningkatan disolusi dan absorpsi oral suatu obat (Nazzal *et al.*, 2002, Joshi *e al.*, 2013). Disebutkan pula, sistem ini juga mampu meningkatkan permeabilitas obat melalui membrane biologis karena kandungan minyak atau lipid dan surfaktan dalam formulasi (Gupta *et al.*, 2011).

Pada penelitian ini, dilakukan pengembangan sediaan nanoemulsi SNEDDS ini akan dikembangkan pada penelitian ini dengan komponen yang digunakan adalah ekstrak bahan alam. Pada sediaan ekstrak bahan alam yang sudah dikembangkan menghasilkan efektivitas terapi dengan dosis yang cukup besar, kelarutannya rendah dan bioavailabilitas oral yang kurang maksimal. Sistem SNEDDS yang merupakan salah satu penghantaran obat dengan komposisi campuran minyak, surfaktan, kosurfaktan dan bahan obat alam mampu membentuk nanoemulsi minyak dalam air yang akan terbentuk dalam saluran cerna secara spontan dengan ukuran nanoemulsi (Patel *et al.*, 2011 & Makadia *et al.*, 2013). Sehingga sistem SNEDDS ini dimanfaatkan karena mampu meningkatkan absorpsi dan ketersediaan hayati obat di dalam tubuh terutama untuk obat yang memiliki kelarutan rendah di dalam air (Nasr *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2011), mampu menstabilkan produk alami dan pembawa sistem ini juga mampu meningkatkan ketersediaan hayati bahan bioaktif alami (Basalious *et al.*, 2010).

Pemanfaatan SNEEDS salah satunya dengan mengkombinasi bahan alam karena penggunaan bahan alam yang kurang nyaman jika digunakan secara oral sehingga digunakan sediaan SNEDDS untuk mengatasi masalah di atas. SNEEDS sendiri memiliki keuntungan dengan kemampuannya untuk memberikan obat dalam bentuk terlarut dalam lumen saluran cerna atau *Gastrointestinal* (GI), sehingga area antarmuka tersedia lebih besar sebagai tempat penyerapan obat (Nugroho dkk., 2018). Pemanfaatan bahan alam yang dilakukan dalam penelitian kali ini adalah menggunakan ekstrak bawang dayak dengan senyawa metabolit

sekunder naftakuinon yang memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang biasanya terdapat di dalam sel vakuola dalam bentuk glikosida.

Beberapa penelitian telah menunjukkan pemanfaatan system SNEEDS dalam penghantaran obat dengan komposisi minyak dan bahan alam seperti ekstrak Jinten Hitam (*Nigella sativa*) teruji sebagai imunostimulan, berbeda dalam penelitian Nugroho dkk (2018) yang menyebutkan penggunaan formulasi SNEDDS dengan ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomuyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) sebagai antioksidan. Tujuan dari penelitian ini diharapkan menjadi inovasi bagi perkembangan sistem penghantaran obat dengan ekstrak bahan alam dengan menggunakan berbagai macam konsentrasi surfaktan-kosurfaktan dengan minyak yang digunakan sehingga dapat memperbaiki ketersediaan hayati zat aktif dalam tubuh.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah perbandingan surfaktan, kosurfaktan dan minyak kelapa sawit dapat menghasilkan rancangan formula SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) yang baik?
2. Apakah formula SNEDDS ekstrak bawang dayak (EBD) menggunakan perbandingan surfaktan, kosurfaktan dan minyak kelapa sawit memenuhi syarat uji karakteristik fisikokimia sediaan farmasi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengembangkan sediaan SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) dengan bahan aktif ekstrak bawang

dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) yang dapat digunakan sebagai terapi anti kanker.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan Khusus penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui rancangan terbaik formula SNEDDS (*Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System*) menggunakan perbandingan minyak kelapa sawit, surfaktan dan kosurfaktan.
2. Untuk mengetahui karakteristik sediaan SNEDDS (*Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System*) menggunakan perbandingan minyak, surfaktan dan kosurfaktan kelapa sawit dengan bahan aktif ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr).

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah mampu mengetahui uji karakteristik fisik sediaan pada sistem penghantaran SNEDDS (*Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System*) dengan variasi perbandingan surfaktan, kosurfaktan dan minyak.

1.5 Batasan Penelitian

Batasan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Penelitian ini melakukan formulasi SNEDDS (*Self -Nanoemulsifying Drug Delivery System*) dengan bahan aktif Bawang Dayak yang diperoleh dari Tenggarong, Kalimantan Timur.
2. Fase minyak yang digunakan adalah minyak sawit, sedangkan surfaktan yang digunakan adalah Tween80, Tween 20, Span 20, dan Trancutol, sementara kosurfaktan yang digunakan adalah PEG 400.

3. Rancangan yang telah dilakukan dengan berbagai perbandingan minyak: surfaktan: kosurfaktan sebesar 1:8:1; 1:7:2; 2:7:1.
4. Uji karakteristik meliputi uji % transmitan, uji waktu emulsifikasi, uji pH, uji viskositas, uji ukuran partikel, uji stabilitas pengenceran dengan cairan SGF dan SIF, uji stabilitas termodinamika.
5. Uji kadar bahan aktif ekstrak bawang dayak dilakukan dengan instrument spektrofotometer UV-Vis.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Penghantaran

2.1.1 Definisi Sistem Penghantaran

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 "*homing device*" yaitu suatu ligan yang dapat dikenali oleh suatu reseptor spesifik kemudian berinteraksi dengan reseptor tersebut yang bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat pada tempat yang diinginkan (Winarti,2013).

2.1.3 Sistem Penghantaran Tertarget Pasif

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

- (1) Sistem tersebut harus memiliki stabilitas fisikakimia yang cukup sehingga obat tidak terdisosiasi atau terdekomposisi dari sistem penghantarnya sebelum mencapai tempat aksi.
- (2) Setelah sampai pada target aksi, sistem penghantar harus melepaskan obat dalam jumlah yang cukup untuk menimbulkan efek terapi.

- (3) sistem penghantar yang digunakan (*carrier*) harus terdegradasi dan dapat dieliminasi dari tubuh untuk menghindari toksisitas jangka panjang atau imunogenisitas.

2.1.4 Nanopartikel

Nanopartikel adalah sistem koloid dengan ukuran antara 10^{-6} - 10^{-9} terbuat dari berbagai macam bahan dalam berbagai komposisi. Vektor nanopartikel meliputi: liposom, misel, dendrimers, nanopartikel lipid padat, nanopartikel logam, semikonduktor nanopartikel dan polimer nanopartikel. Nanopartikel sangat baik untuk penargetan tumor karena sifat unik yang mampu melekat pada tumor padat. Pertumbuhan tumor padat yang cepat menyebabkan drainase limfatik pembuluh darah yang jelek serta peningkatan efek permeabilitas dan retensi (EPR) yang memungkinkan nanopartikel terakumulasi di lokasi tumor. Penelitian menunjukkan bahwa sistem penghantaran nanopartikel memungkinkan konsentrasi obat pada tumor mencapai 10 - 100 kali lipat lebih tinggi dibandingkan ketika pemberian obat bebas. Selain pentargetan tumor secara pasif melalui efek EPR, lokalisasi intratumoral nanopartikel dapat lebih ditingkatkan dengan pentargetan aktif melalui konjugasi partikel dengan molekul kecil pengenal tumor spesifik seperti asam folat, tiamin, dan antibodi atau lektin (Kayser, 2005).

Nanoemulsi merupakan sediaan yang stabil secara termodinamik, disperse transparan dari minyak dan air yang distabilisasi oleh interfasial film molekul surfaktan dan kosurfaktan dan memiliki ukuran droplet kurang dari 100 nm (Shafiq-Un-Nabi, 2007). Terdapat berbagai keunggulan dari nanopartikel salah satunya ialah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat

di tembus oleh ukuran partikel koloidal (Buzea *et al.*, 2007). Pembentukan nanopartikel juga dapat dibuat dengan berbagai teknik yang sederhana. Nanopartikel pada sediaan farmasi dapat berupa sistem obat dalam matriks seperti nanosfer dan nanokapsul, nanoliposom, nanoemulsi, dan sebagai sistem yang dikombinasikan dalam perancah (*scaffold*) dan penghantaran transdermal (Martien dkk., 2012).

2.2 Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

2.2.1 Definisi SNEDDS

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

2.2.2 Keunggulan SNEDDS

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa SNEDDS mampu meningkatkan bioavailabilitas sehingga mampu meningkatkan efek dari obat. Keunggulan nanoemulsi minyak dalam air ialah kemampuan membawa obat yang bersifat hidrofobik di dalam minyak sehingga dapat teremulsi di dalam air dan pada akhirnya akan meningkatkan kelarutan obat tersebut ketika berada didalam tubuh (Shafiq-Un-Nabi *et al.*, 2007). SNEDDS memiliki kelebihan, diantaranya dapat

mempercepat waktu kelarutan senyawa lipofilik, mampu mengurangi adanya *First Pass Effect*, dan meningkatkan absorpsi (Kyatanwar *et al.*, 2010).

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, kosurfaktan, rasio masing-masing komponen, pH dan suhu emulsifikasi terjadi, serta sifat fisikokimia obat (Date *et al.*, 2010).

2.2.3 Kelemahan SNEDDS

Beberapa kelemahan dari penghantaran obat dengan sistem SNEDDS ini diantaranya adalah kurangnya prediktif yang baik dalam model *in vitro* untuk penilaian formulasi, Metode pemecahan obat secara sederhana 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 (*Gastrointestinal Track*), solvent co-volatile dapat bermigrasi ke cangkang lunak atau keraskapsul gelatin, menghasilkan presipitasi obat lipofilik (Sharma *et al.*, 2012).

2.3 Mekanisme Pembentukan SNEDDS

Mekanisme emulsifikasi energy rendah mendasari mekanisme emulsifikasi spontan SNEDDS melalui penambahan bertahap fase air ke dalam fase minyak,

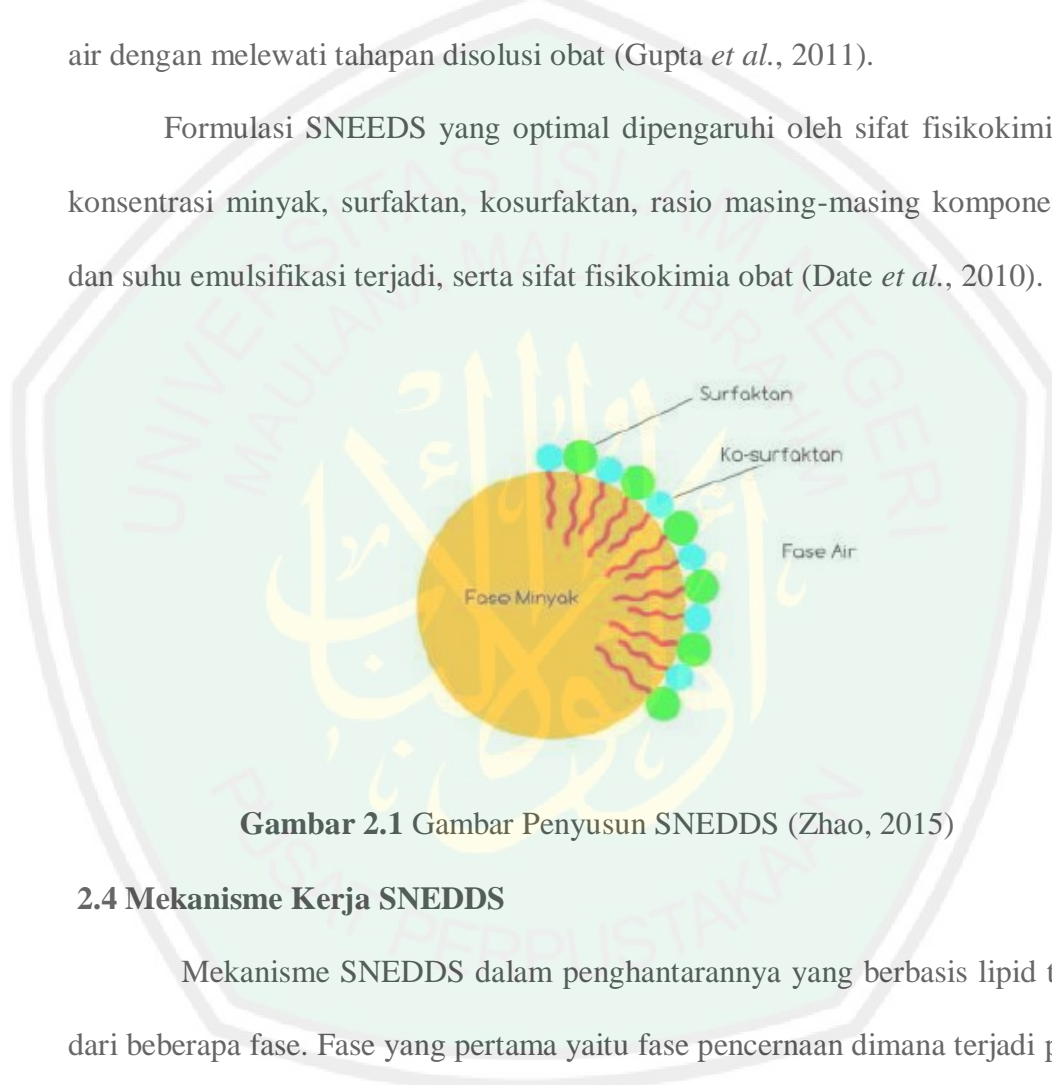
pada suhu konstan dan pengadukan ringan yang berkesesuaian dengan proses yang terjadi dalam lambung. Penelitian terhadap fase pembentukan dari komponen penyusun nanoemulsi menunjukkan bahwa komposisi terbentuknya *lamellar liquid crystalline* penting diperlukan dalam membentuk nanoemulsi (Forgiarini *et al.*, 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 *et al.*, 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 *et al.*, 2013; Komaiko dan McClements, 2015).

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

Metode SNEDDS lebih dipilih daripada metode nanoemulsi yang mengandung air karena lebih stabil dan lebih kecil volumenya sehingga memungkinkan untuk dijadikan bentuk sediaan hard atau soft gelatin capsule. Metode SNEDDS juga dapat meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air dengan melewati tahapan disolusi obat (Gupta *et al.*, 2011).

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



Gambar 2.1 Gambar Penyusun SNEDDS (Zhao, 2015)

2.4 Mekanisme Kerja SNEDDS

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

yang terakhir adalah fase sirkulasi dimana dilakukan proses seleksi ukuran partikel. Obat dengan sistem penghantaran berbasis lipid memiliki nilai log P >5 dengan solubilitas TG >50 mg/ml yang akan memasuki sistem penghantaran dengan sistem limfatik dan langsung menuju target sel (Debnath *et al.*, 2011).

2.5 Komponen Penyusun SNEDDS

2.5.1 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 (Makadia *et al.*, 2013).

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

Umumnya, minyak dengan rantai trigliserida yang panjang (13-21 karbon) yang mempunyai berbagai derajat saturasi digunakan untuk formulasi SNEDDS. Trigliserida rantai panjang memiliki keunggulan berupa kemampuan meningkatkan transpor obat melalui limfatik sehingga mengurangi metabolisme lintas pertama,

sementara trigliserida, digliserida ataupun monogliserida rantai medium memiliki kemampuan solubilisasi obat hidrofobik yang lebih baik. Namun, trigliserida rantai panjang sulit untuk teremulsifikasi dibandingkan dengan trigliserida rantai menengah, digliserida atau ester asam lemak. (Sapra *et al.*, 2012).

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

2.4.1.1. Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)

Tanaman kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) berasal dari Afrika Barat. Tetapi ada sebagian berpendapat justru menyatakan bahwa kelapa sawit berasal dari kawasan Amerika Selatan yaitu Brazil. Hal ini karena spesies kelapa sawit banyak ditemukan di daerah hutan Brazil dibandingkan Amerika. Pada kenyataannya tanaman kelapa sawit hidup subur di luar daerah asalnya, seperti Malaysia, Indonesia, Thailand, dan Papua Nugini. Bahkan, mampu memberikan hasil produksi perhektar yang lebih tinggi (Fauzi, 2012).



Gambar 2.2 Kelapa Sawit (Hariyadi, 2014).

Pada Proses Pengempresan, minyak sawit terdapat 2 jenis minyak CPO dan CPOK. CPO kaya akan dengan asam palmitat (C16) sedangkan CPOK kaya akan

asam laurat (C12) dan asam miristat (C14). Pada prakteknya CPO lebih banyak diproses menjadi minyak sawit (Hariyadi, 2014).

Menurut penelitian yang telah menggunakan minyak kelapa sawit sebagai fase minyak oleh Setiawan *et al* (2018). Formulasi SNEDDS buah merah/ kelapa sawit (*palm oil*) menunjukkan baikukuran partikel (193.1 ± 1.68), potensial zeta ($-43.26 \pm 0.11\text{mV}$), dan Indeks polidispersitas ($0,50 \pm 0,01$).

2.5.2 Surfaktan

Selain minyak, surfaktan juga merupakan komponen vital dalam formulasi SNEDDS (Makadia *et al.*, 2013). Surfaktan yang berasal dari alam lebih aman dalam penggunaannya dibanding surfaktan sintetis. Namun, surfaktan alami mempunyai kemampuan *self-emulsification* yang lebih rendah sehingga jarang digunakan untuk formulasi SNEDDS (Singh *et al.*, 2009). Komposisi surfaktan dalam formulasi SNEDDS tidak boleh terlalu banyak karena dapat mengakibatkan iritasi saluran cerna. Surfaktan yang bersifat amfifilik dapat melarutkan dalam jumlah banyak jenis obat hidrofobik (Sapra *et al.*, 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 *et al.*, 2009). Tween 20 sebagai surfaktan yang berikatan dengan co-surfaktan akan mampu meningkatkan stabilitas termodinamika formulasi nanoemulsi dan mampu meningkatkan fluiditas antarmuka (Syukri *et al.*, 2018). Transcutol dalam penelitian Basalious *et al* (2010) menyebutkan bahwa transcutol yang terpilih

menjadi co-surfaktan dalam pengembangan formulasi SNEDDS bertujuan untuk meningkatkan kemampuan pemuatan obat.

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 *et al.*, 2010). Surfaktan nonionik yang larut air (polioksietilen-20-sorbitan monooleat) banyak digunakan dalam formulasi SNEDDS. Surfaktan jenis ini juga lebih aman, biokompatibel dan tidak terpengaruh oleh pH jika dibandingkan dengan jenis surfaktan ionik (Singh *et al.*, 2009).

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

Surfaktan berfungsi untuk menurunkan tegangan antarmuka dan berpengaruh besar terhadap proses pembentukan nanoemulsi, serta ukuran tetesan nanoemulsi. Kemampuan SNEDDS terdispersi secara cepat dalam kondisi

pengadukan ringan ditentukan oleh kemampuan emulsifikasi surfaktan (Patel *et al.*, 2011). Surfaktan dalam SNEDDS dapat berupa sebagai surfaktan tunggal atau kombinasi beberapa surfaktan (Date *et al.*, 2010). Surfaktan yang berbeda diskriminasi untuk melihat kemampuan emulsifikasi fase minyak yang dipilih. Surfaktan dipilih berdasarkan transparansi dan kemudahan emulsifikasi (Patel *et al.*, 2011).

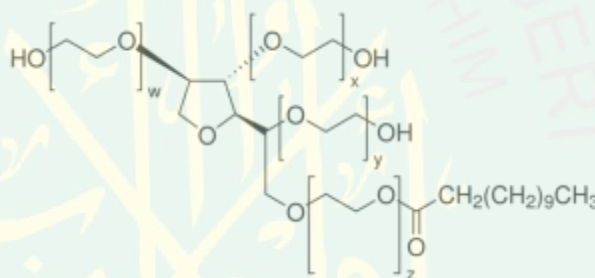
Secara umum, surfaktan untuk SNEDDS harus sangat hidrofilik dengan HLB berkisar antara 15 – 21 (Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan surfaktan nonionik dengan nilai HLB tinggi akan membantu dalam pembentukan nanoemulsi o/w dengan cepat dalam media berair. Surfaktan nonionik lebih sering digunakan mengingat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

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

Pemilihan surfaktan untuk pembuatan sediaan SNEDDS adalah surfaktan nonionik dengan sifat yang lebih cenderung hidrofilik ditandai dengan nilai HLB antara 15-21. Surfaktan nonionik dipilih karena ketoksikan, efek samping

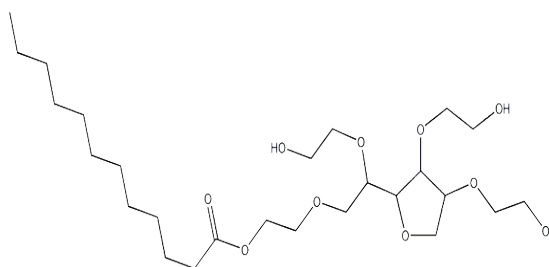
yang rendah, kurang terpengaruh terhadap pH, serta aman. Struktur dari surfaktan yang mempengaruhi atau memiliki efek penetrasi minyak kedalam lapisan surfaktan untuk pembentukan ukuran partikel nano adalah gugus rantai alkil. Surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Tween80, Tween 20, Span 20, dan transcutol.

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 Tween80 dikategorikan sebagai *Generally Regarded As Nontoxic And Nonirritant* (Rowe *et al.*, 2009).

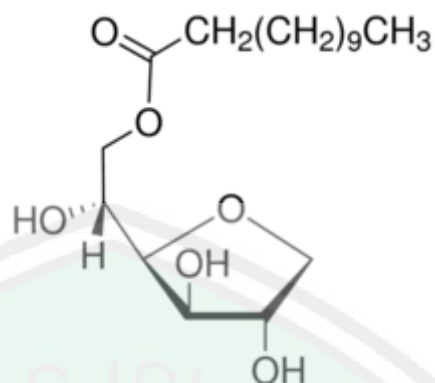


Gambar 2.3 Struktur Kimia Tween 80 (Rowe *et al.*, 2009)

Tween 20 (HLB16,7) adalah turunan dari Sorbitan mono-9- octadecanoate polyoxy-1,2-ethanediyl yang merupakan kompleks campuran dari polioxiethilen ether yang biasa digunakan secara luas sebagai emulsifier atau agen pengemulsi atau agen pendispersi pada suatu sediaan farmasi. Nama lain dari tween 20 adalah polysorbate 20, polyoxyethylene sorbitan.

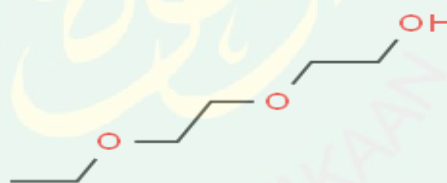


Gambar 2.4 Struktur Kimia Tween 20 (Rowe *et al.*, 2009)



Gambar 2.5 Struktur Kimia Span 20 (Rowe *et al.*, 2009)

Transcutol atau *diethylene glycol monoethyl ether* merupakan cairan higroskopis tidak berwarna larut dalam air, aseton dan alcohol, namun tidak larut dalam minyak mineral serta sedikit larut dalam minyak nabati. Transcutol memiliki berat molekul 134,2 dengan rumus kimia $C_6H_{14}O_3$ (Komisi Farmakope Eropa, 2013).



Gambar 2.6 Struktur Kimia Transcutol (Rowe *et al.*, 2009)

2.5.3 Kosurfaktan

Molekul rantai pendek atau kosurfaktan dapat membantu menurunkan tegangan antar muka sehingga dapat mengecilkan ukuran partikel nanoemulsi (Debnath *et al.*, 2011). Alkohol rantai pendek yang biasa digunakan sebagai kosurfaktan tidak hanya mampu menurunkan tegangan muka antara air dan minyak

saja, namun juga dapat meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon surfaktan sehingga lebih mudah terlarut dalam minyak (Debnath *et al.*, 2011; Thakur *et al.*, 2013).

Kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS juga berfungsi untuk meningkatkan drug loading dalam sistem SNEDDS. Kosurfaktan mempengaruhi emulsification time dan ukuran tetesan nanoemulsi sistem (Makadia *et al.*, 2013). Namun, kosurfaktan alkohol memiliki keterbatasan yaitu dapat menguap keluar dari sel dalam sediaan soft gelatin kapsul sehingga menyebabkan presipitasi obat (Singh *et al.*, 2009).

Kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS dapat meningkatkan disolusi dari zat aktif, serta memperbaiki dispersibilitas dan absorpsi zat aktif. Propilen glikol merupakan kosurfaktan yang dapat membantu absorpsi obat (Rowe *et al.*, 2009).

Senyawa amfifilik kosurfaktan memiliki afinitas terhadap air dan minyak. Secara umum, kosurfaktan yang dipilih berupa alkohol rantai pendek karena mampu mengurangi tegangan antarmuka, meningkatkan fluiditas antarmuka, dan mampu meningkatkan pencampuran air dan minyak karena partisipasinya diantara dua fase tersebut (Azeem *et al.*, 2009).

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

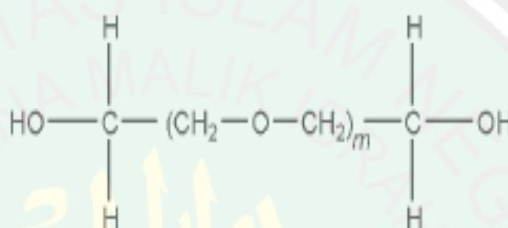
Kosurfaktan yang dapat digunakan dalam formulasi SNEDDS ini yaitu polietilen glikol (PEG). PEG mempunyai sifat stabil, mudah larut dalam air hangat, tidak beracun, non-korosif, tidak berbau, tidak berwarna, memiliki titik lebur yang sangat tinggi (580°F), tersebar merata, higroskopik (mudah menguap) dan juga dapat mengikat pigmen. PEG mempunyai bobot molekul antara 200-30.000. PEG 400 sebagai fase kosurfaktan karena memenuhi kriteria keberterimaan sediaan SNEDDS yang baik yaitu memiliki ukuran partikel ≤ 200 nm, indeks polidispersitas (IP) ≤ 0.7 , potensial zeta ≥ 30 mV dan % transmisi 70-100% (Nugroho dkk, 2018).

Polyethylen Glikol merupakan senyawa yang memiliki sinonim Carbowax, Carbowax Sentry, Lipoxol, Lutrol E, macrogola, PEG, Pluriol E, Polyoxyethylene glycol. Nama kimianya yaitu *-Hydro- -hydroxypoly(oxy-1,2-ethanediyl)*. Rumus kimia dari PEG 400 adalah $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ dimana (m) merupakan angka gugus oxyethylene dengan nilai 8,7. PEG 400 memiliki berat molekul sebesar 190-210 (Rowe *et al.* 2009).

PEG 400 berupa cairan kental, tidak berwarna, dan transparan. PEG 400 merupakan hasil kondensasi dari polimer etilen glikol. PEG 400 merupakan salah satu pembawa yang digunakan sebagai bahan tambahan dalam formulasi untuk meningkatkan kelarutan obat (Sinko, 2006). PEG 400 digunakan sebagai kosurfaktan karena senyawa ini mampu membantu kelarutan zat terlarut dalam medium dispers dengan meningkatkan fleksibilitas lapisan di sekitar area droplet (Lawrence and Rees., 2000). Keunggulan PEG 400 adalah tidak mahal, mudah terdegradasi dalam tubuh, tidak mudah terbakar, toksisitasnya rendah, dan mudah

larut bersama solven organik dan memiliki nilai HLB 11,6 dikategorikan sebagai *generally regarded as nontoxic and nonirritant material* (Rowe *et al.* 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Talegaonkar *et al.*, (2011) menunjukkan bahwa PEG 400 yang digunakan sebagai kosurfaktan dengan konsentrasi 10-20% dapat menghasilkan nanoemulsi yang jernih dan stabil serta ukuran *droplet* $t < 100\text{nm}$.

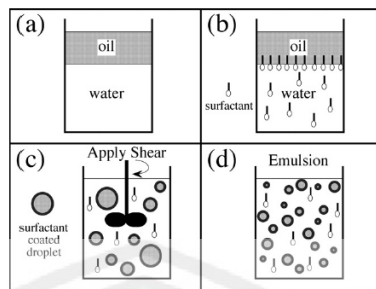


Gambar 2.7 Struktur Polietylen glycol 400 (PEG 400) (Rowe *et al.*, 2009)

2.5.4 HLB (*Hydrophile-Lipophile Balance*)

Hydrophile-lipophile balance (HLB) merupakan suatu ukuran untuk menunjukkan keseimbangan antara gugus hidrofil dan lipofil. Salah satu jenis surfaktan yang memiliki karakteristik spesifik yakni HLB adalah surfaktan non ionic. Berdasarkan hal tersebut, setiap zat memiliki nilai HLB yang menunjukkan polaritas zat tersebut. Kisaran lazimnya antara 1-20. Semakin tinggi nilai HLB, surfaktan semakin bersifat hidrofilik. Emulsi dengan potensi gugus hidrofilik lebih besar mempunyai viskositas yang lebih encer (Mollet dan Grubbermann, 2001).

Dua faktor yang menjadi pertimbangan dalam menentukan pilihan surfaktan adalah HLB dan faktor *safety*. HLB berfungsi untuk menentukan ukuran droplet SNEDDS yang dihasilkan (Constantinides 1995).



Gambar 2.8 Mekanisme surfaktan dalam emulsi (Mason *et al.*, 2006).

Karakteristik *self-emulsifying* yang baik (waktu emulsifikasi, penentuan drug loading, persen transmittan), dapat ditentukan apabila komponen surfaktan memberikan nilai HLB yang tinggi sehingga akan memberikan droplet emulsi yang bertipe O/W, yang akan mendukung dispersi droplet yang cepat dalam pengadukan ringan pada media cairan pencernaan (Constantinides 1995).

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

2.6.1 Klasifikasi dan Morfologi

Klasifikasi tumbuhan salam 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. (Azhari, 2018).

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

2.6.2 Kandungan Kimia

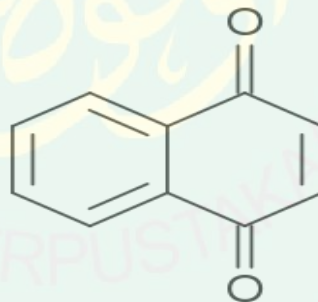
Menurut Ahmad (2013) dalam bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) terdapat beberapa golongan metabolit sekunder pada bawang dayak telah diketahui antara lain alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, steroid dan zat tannin. Umbi bawang dayak mengandung senyawa-senyawa bioaktif satunya yaitu flavonoid. Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang berpotensi sebagai antioksidan. Fungsi flavonoid sebagai antijamur dan antibakteri (Christoper dkk, 2017).

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* dan anti kanker (Christoper dkk, 2017).

2.6.4 Bioaktivitas Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.))

Bawang Dayak termasuk salah satu tanaman hias pada umumnya bagian tanaman yang digunakan yaitu umbi dan daun (Mangan, 2009). Tanaman bawang dayak memiliki banyak manfaat di antaranya sebagai antikanker payudara, mencegah penyakit jantung, immunostimulan, antiinflamasi, antitumor serta anti *bleeding agent* (Saptowalyono, 2007). Bawang dayak mengandung senyawa metabolit sekunder golongan naftokuinon dan turunannya seperti elecanin, eleutherine, eleuthrol, eleutherinon. Naftokuinon dikenal sebagai antimikroba, antifungal, antiviral, dan antiparasitik. Selain terdapat didalam sel vakuola dalam bentuk glikosida dan kandungan senyawa kimia lain dari tumbuhan umbi bawang dayak adalah flavonoid (Hidayah, *et al.*, 2015). Selain itu, naftokuinon memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang biasanya terdapat di dalam sel vakuola dalam bentuk glikosida (Babula *et al.*, 2005).



Gambar 2.10 Struktur Kimia Naftakuinon (C₁₀H₆O₂) (Rowe *et al.*, 2009)

Penelitian mengenai bawang dayak telah beberapa dilakukan dengan aktivitas antikanker. Ekstrak etanol bawang dayak memiliki efek aktivitas terhadap sel kanker kolon HT29 dengan nilai LC50 3,125 mg/ml dan terbukti dapat menekan mutasi pada gen p53 (Yusni, 2008) bawang dayak juga dilaporkan memiliki efek aktivitas terhadap sel kanker kolorektal. Eleutherine dan senyawa elecanin

menghambat transkripsi TCF/ β -catenin pada sel kanker kolorektal SW480 tergantung dari besar dosisnya. Kedua senyawa ini juga menunjukkan aktivitas yang selektif terhadap kolorektal (Mardaniangsih, 2012).

Keberadaan tumbuh-tumbuhan merupakan berkah dan nikmat Allah SWT yang diberikan kepada seluruh makhluknya. Allah SWT berfirman:

فَأَنْبَتْنَا فِيهَا حَبًّا (27) وَعِنَبًا وَقَضْبًا (28) وَزَيْتُونًا وَنَخْلًا (29) وَحَدَائِقَ غُلْبًا (30) وَفَاكِهَةً وَأَبًّا (31) مَتَاعًا
لَكُمْ وَلِأَنْعَامِكُمْ (32)

Artinya : *“lalu Kami tumbuhkan biji-bijian di bumi itu, anggur dan sayur-mayur, zaitun dan pohon kurma. kebun-kebun (yang) lebat, dan buah-buahan serta rumput-rumputan, untuk kesenangan kalian dan untuk binatang-binatang ternak kalian.”*

Ayat di atas menjelaskan tentang kuasa Allah SWT menciptakan biji-bijian, sayur-sayuran, buah-buahan serta rumput yang bisa jadi bahan makanan bagi manusia dan ternak. Setiap unsur makanan ini memiliki khasiat unik bagi tubuh manusia yang bisa diteliti dalam kehidupan kita, dan banyak hal lain dari unsur-unsur ini yang dapat dipelajari untuk mencerahkan dan memberikan pandangan mendalam akan keajaiban yang terkandung di dalam unsur tersebut (Imani,2005).

Keterkaitan dengan penelitian ini adalah tumbuhan yang diciptakan Allah dengan berbagai macam jenis yang didalamnya terkandung beribu manfaat bagi manusia agar dikembangkan dengan sebaik mungkin seperti tumbuhan bawang dayak dengan pemformulasian sediaan dengan proses sistem penghantaran dalam tubuh mampu memberikan efek antikanker dalam tubuh

2.7 Karakterisasi SNEDDS

Karakteristik SNEDDS dipengaruhi oleh komponen penyusunnya, yaitu fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Komponen minyak dalam formulasi SNEDDS berperan dalam menentukan ukuran emulsi yang terbentuk serta kapasitas zat aktif yang dapat dibawa karena minyak merupakan pembawa utama zat aktif dalam SNEDDS. 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. Kosurfaktan 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 kosurfaktan 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 Uji % Transmitan

Pengujian persen transmitan dilakukan untuk mengukur kejernihan nanoemulsi yang terbentuk. Pengukuran persen transmitan merupakan satu faktor penting dalam melihat sifat fisik nanoemulsi yang terbentuk. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm dan menggunakan akuades sebagai blanko. Jika hasil persen transmitan sampel mendekati persen transmitan akuades yakni 100%, maka sampel tersebut memiliki

kejernihan atau transparansi yang mirip dengan air (Patel, 2011; Chabib dkk., 2017).

Persen transmitan (%T) digunakan untuk mengukur kejernihan secara kuantitatif dari larutan atau sistem disperse. Nilai persen transmitan yang tinggi artinya ukuran globul semakin kecil (Abdassah, 2017).

2.7.2 Uji pH

Untuk memastikan bahwa formulasi emulsi memenuhi kriteria parameter pH (6-7) 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).

2.7.3 Uji 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. Pemilihan minyak, surfaktan dan kosurfaktan 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 *et al.*, 2013), termasuk tingkat A untuk waktu emulsifikasi kurang dari satu menit, dan memiliki penampilan kebiruan yang transparan atau bening (Winarti *et al.*, 2018).

2.7.4 Uji Viskositas

Viskositas menunjukkan sifat dari cairan untuk mengalir. Makin kental suatu cairan, maka semakin besar kekuatan yang diperlukan agar cairan dapat mengalir. Besarnya viskositas dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti suhu, ukuran molekul, konsentrasi larutan, serta gaya tarik menarik antar molekul (Martin dan Cammarata, 2008).

Pengukuran viskositas dilakukan untuk melihat kekentalan SNEDDS yang dihasilkan karena pengaruh penambahan bahan lain seperti surfaktan serta pengaruh dari teknik pembuatan. Viskositas yang rendah pada suhu ruang berguna untuk aplikasi mikroemulsi pada produk pangan cair seperti minuman (Cho *et al.*, 2008). Pengukuran viskositas menggunakan viskosimeter *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* dipasang kembali pada viskosimeter, viskosimeter dinyalakan, lalu dibiarkan beberapa saat sampai pembacaan stabil (Annisa *et al.*, 2016).

2.7.5 Uji Ukuran Partikel

Rerata ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel diukur menggunakan alat *Partikel Size Analysis (PSA)*. 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) (Zhao, 2015).

2.7.6 Uji Stabilitas Pengenceran dengan Berbagai Media

Stabilitas ekstrak bawang dayak dalam nanoemulsion setelah pengenceran dengan air, SGF dan SIF diperiksa dengan memantau konsentrasi ekstrak bawang dayak utuh selama inkubasi pada suhu kamar. SNEDDS ditambahkan ke 100 mL air suling, cairan usus buatan (SIF), dan cairan lambung buatan (SGF). Campuran kemudian dihomogenisasi dengan vortex selama 2 menit dan diinkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C (Astuti *et al.*, 2018; Ren, 2009). Pengujian ini dilakukan untuk melihat interaksi sediaan SNEDDS dengan cairan lambung sehingga membentuk sistem emulsifikasi sendiri (*Self-emulsification*).

2.7.7 Uji Stabilitas Termodinamik

Nanoemulsion adalah suatu sistem, yang secara termodinamik stabil dan diproduksi dengan adanya minyak, surfaktan, dan co-surfaktan tanpa pemisahan fasa, *creaming*, atau *cracking*. Ini membedakan nanoemulsion dan macroemulsion, yang secara kinetik tidak stabil dan dapat menyebabkan pemisahan fase (McClements, 2012).

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 dipilih untuk uji tegangan beku-cair. Nanoemulsi yang dihasilkan diamati untuk masalah ketidakstabilan (Syukri, *et. all*, 2018).

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

Tes pembekuan mencair dilakukan tiga siklus dalam kisaran suhu -20°C - $+25^{\circ}\text{C}$ disimpan untuk setidaknya 48 jam masing-masing. Nanoemulsi yang dihasilkan diamati untuk masalah ketidakstabilan (Syukri, et. all, 2018).

2.8 Instrumen

2.8.1 Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometer adalah alat untuk mengukur transmittan atau absorban suatu sampel sebagai fungsi panjang gelombang. Metode yang digunakan sering disebut dengan spektrofotometri. Spektrofotometri dapat dianggap sebagai perluasan suatu pemeriksaan visual dengan studi yang lebih mendalam dari absorpsi energi. Absorpsi radiasi oleh suatu sampel diukur pada berbagai panjang gelombang dan dialirkan oleh suatu perekam untuk menghasilkan spektrum tertentu yang khas untuk komponen yang berbeda.

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. Metoda 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).

2.8.1.1 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 : Prisma dan Grating (kisi difraksi). Keuntungan menggunakan kisi difraksi : Dispersi sinar merata, Dispersi lebih baik dengan ukuran pendispersi yang sama, 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 (slit width) 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).

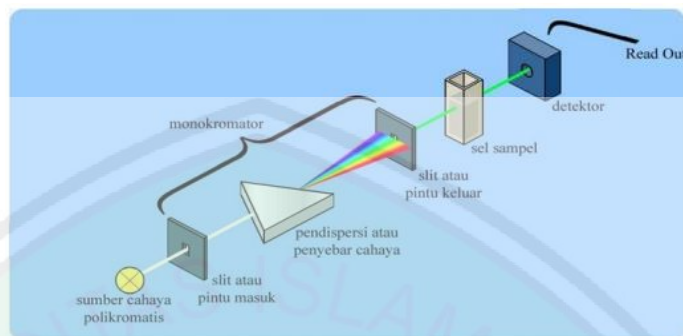
2.8.1.2 Tipe Instrumen Spektrofotometer

Pada umumnya terdapat dua tipe instrumen spektrofotometer, yaitu *single-beam* dan *double-beam*.

1. *Single-beam instrument*

Pada spektrofotometer ini hanya terdapat satu berkas sinar yang dilewatkan melalui cuvet. *Single-beam instrument* dapat digunakan untuk kuantitatif dengan mengukur absorbansi pada panjang gelombang tunggal. *Single-beam instrument* mempunyai beberapa keuntungan yaitu sederhana, harganya murah, dan mengurangi biaya yang ada merupakan keuntungan yang nyata. Beberapa instrumen menghasilkan *single-beam instrument* untuk pengukuran sinar ultra

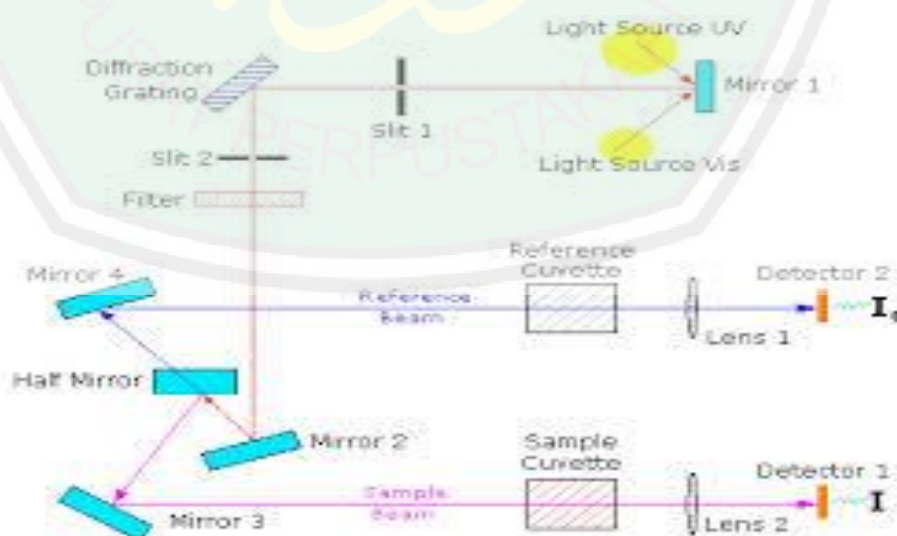
violet dan sinar tampak. Panjang gelombang paling rendah adalah 190 sampai 210 nm dan paling tinggi adalah 800 sampai 1000 nm (Skoog, DA, 1996).



Gambar 2.11 Gambar Instrumen dalam UV – Vis (Day, 2002)

2. *Double-beam instrument*

Double-beam dibuat untuk digunakan pada panjang gelombang 190 sampai 750 nm. *Double-beam instrument* dimana mempunyai dua sinar yang dibentuk oleh potongan cermin yang berbentuk V yang disebut pemecah sinar. Sinar pertama melewati larutan blangko dan sinar kedua secara serentak melewati sampel, mencocokkan foto detektor yang keluar menjelaskan perbandingan yang ditetapkan secara elektronik dan ditunjukkan oleh alat pembaca (Skoog, DA, 1996).



Gambar 2.12 Spektrofotometer *double beam* (berkas ganda)(Day, 2002)

2.8.2 PSA (*Particle Size Analyzer*)

Ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel merupakan suatu karakteristik khusus dalam sistem nanopartikel. Suatu materi dikatakan nanopartikel jika memiliki ukuran partikel di bawah 100 nm. Prinsip pengukuran alat PSA ini berdasarkan pada hamburan cahaya laser oleh partikel-partikel dalam sampel. Cahaya yang berasal dari laser dipancarkan melalui pinhole (jarum kecil) kemudian dikirim ke partikel dalam sampel. Partikel-partikel dalam sampel menghamburkan kembali cahayanya melalui pinhole dan masuk ke detektor. Sinyal analog yang terdeteksi diubah menjadi sinyal digital yang kemudian diolah menjadi deret hitung (Anonymous - HORIBA).

Ada banyak cara atau metode yang digunakan untuk menentukan ukuran partikel dari nanopartikel. Cara yang paling sering digunakan untuk menentukan ukuran suatu partikel adalah dengan metode PCS (*Photon Correlation Spectroscopy*) dan DLS (*Dynamic Light Scattering*). PCS dapat digunakan untuk menentukan ukuran partikel dengan cara mendispersikan sampel dalam medium cair. Pada kondisi ini, partikel-partikel sampel akan bergerak secara acak mengikuti aturan gerak Brown. PCS akan mengukur ukuran partikel dengan cara menembakkan partikel-partikel yang bergerak acak dengan menggunakan laser. PCS akan menentukan distribusi ukuran partikel rata-ratanya, sedangkan DLS digunakan untuk menentukan ukuran partikel dengan cara memasukkan partikel kecil di dalam suspensi yang bergerak dalam pola acak. Pengukuran dilakukan dengan prinsip bahwa partikel yang lebih besar akan bergerak dengan lambat dibandingkan dengan partikel yang lebih kecil (Jahanshashi *et al.*, 2008).

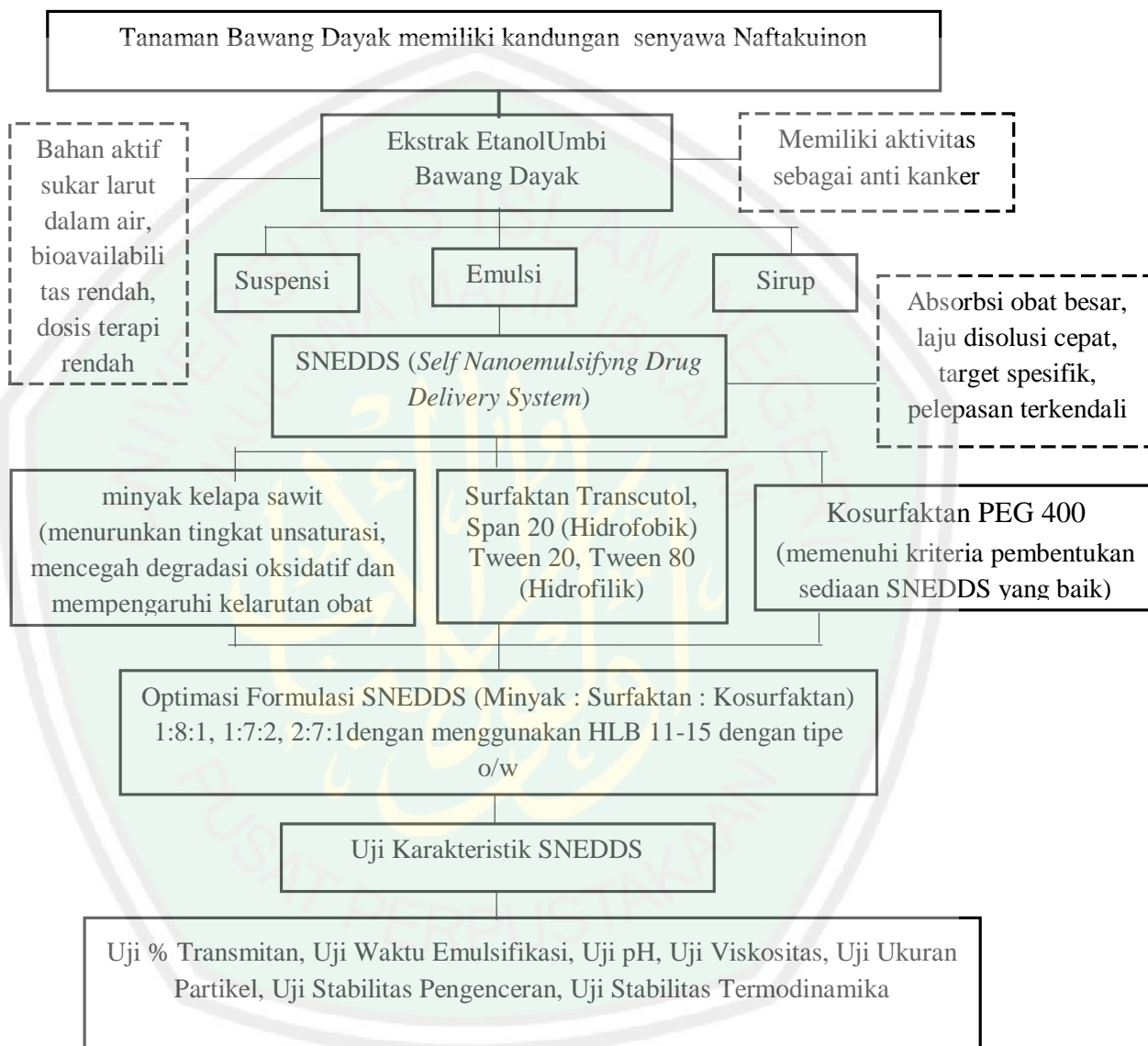
Keunggulan penggunaan Particle Size Analyzer (PSA) untuk mengetahui ukuran partikel adalah sebagai berikut:

- a) Lebih akurat dan mudah digunakan, pengukuran partikel dengan menggunakan PSA lebih akurat jika dibandingkan dengan pengukuran partikel dengan alat lain seperti TEM ataupun SEM. Hal ini dikarenakan partikel dari sampel yang akan diuji didispersikan ke dalam sebuah media sehingga ukuran partikel yang terukur adalah ukuran dari single particle.
- b) Hasil pengukuran dalam bentuk distribusi, sehingga dapat menggambarkan keseluruhan kondisi sampel, yang berarti penyebaran ukuran rata-rata partikel dalam suatu sampel.
- c) Rentang pengukuran dari 0,6 nanometer hingga 7 mikrometer (Rusli, 2011).

BAB III

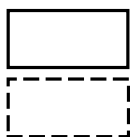
KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Tabel Kerangka Konseptual

Keterangan gambar :



Yang dilakukan

Tidak dilakukan

3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Umbi bawang dayak memiliki kandungan senyawa fitokimia yakni alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, steroid dan tannin. Secara empiris bawang dayak sudah dipergunakan masyarakat local sebagai obat berbagai jenis penyakit seperti kanker payudara, obat bisul, kanker usus, mencegah stroke dan mengurangi sakit perut setelah melahirkan. Selain itu, daun tanaman ini juga dapat digunakan sebagai pelancar air susu ibu (Galingging, 2009). Selain itu bawang dayak memiliki metabolit sekunder golongan naftokuinon dan turunannya yang dikenal pula sebagai antimikroba, antifungal dan memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang biasanya terdapat di dalam sel vakuola dalam bentuk glikosida.

Berdasarkan penelitian yang membuktikan bahwa umbi bawang dayak memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dalam hal ini dibuat dalam bentuk sediaan farmasi. Ekstrak tersebut dibuat dengan system penghantaran SNEEDS (*Self-nanoemulsifying Drug Delivery System*). Pemilihan sediaan ini dikarenakan memiliki banyak kelebihan diantaranya system penghantaran yang baik untuk obat dengan tingkat absorpsi yang rendah, dan meningkatkan bioavailabilitas obat (Date *et al.*, 2010).

Formulasi SNEEDS yang optimal dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan, kosurfaktan, rasio masing-masing komponen, pH dan suhu emulsifikasi terjadi (Date *et al.*, 2010). Dalam penelitian ini minyak yang digunakan adalah variasi perbandingan minyak kelapa sawit yang mampu menurunkan tingkat unsaturasi, mencegah degradasi oksidatif dan mempengaruhi kelarutan obat dalam air, dengan tambahan variasi surfaktan tween 20 dengan

polysorbat lain menghasilkan emulsi baik, tween 20 dengan kelarutan baik $2,965 \pm 0,014$, tween 80 HLB stabil untuk emulsi o/w dan aman bagi tubuh, dan transcutol dengan kosurfaktan PEG 400 yang mampu memenuhi kriteria pembentukan sediaan SNEDDS yang baik. Selanjutnya akan dilakukan uji karakteristik SNEEDS yang meliputi pengujian uji % transmittan, uji waktu emulsifikasi, uji pH, uji viskositas, uji ukuran partikel, uji stabilitas pengenceran dengan cairan SGF dan SIF, uji stabilitas termodinamika.

3.3 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka konseptual di atas, dapat dirumuskan hipotesa penelitian sebagai berikut:

1. Perbandingan surfaktan, kosurfaktan dan minyak kelapa sawit dapat menghasilkan rancangan formula SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*).
2. Formula SNEDDS ekstrak bawang dayak (EBD) menggunakan perbandingan surfaktan, kosurfaktan dan minyak kelapa sawit memenuhi syarat uji karakteristik fisikokimia sediaan.

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 menggunakan variasi konsentrasi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan.
2. Pengujian evaluasi karakteristik fisika kimia *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) EBD, meliputi: % transmitan, waktu emulsifikasi, ukuran partikel, uji pH, viskositas, termodinamik SNEDDS dan stabilitas formula SNEDDS.

4.2 Waktu dan Tempat Pelaksanaan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2020- Maret 2020, bertempat di Laboratorium Teknologi Farmasi dan Laboratorium Analisis Farmasi Jurusan Farmasi Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Malang

4.3 Sampel Penelitian

Sampel penelitian yang digunakan untuk penelitian adalah 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.

4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.4.1 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini, diantaranya :

1. Variabel bebas adalah variasi konsentrasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan dalam komponen formula *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr).
2. Variabel terikat adalah karakteristik SNEDDS % transmisi, waktu emulsifikasi, ukuran partikel, uji pH, viskositas, stabilitas dengan berbagai pengenceran dan stabilitas termodinamika.
3. Variabel Kontrol meliputi suhu, kecepatan pengadukan dan metode pembuatan sediaan *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS).

4.4.2 Definisi Operasional

1. Ekstrak yang digunakan adalah ekstrak Etanol 96%, Umbi Bawang Dayak.
2. Variasi konsentrasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan merupakan komponen formula SNEDDS yang digunakan dalam formula SNEDDS. Minyak yang digunakan adalah minyak kelapa sawit. Surfaktan yang digunakan merupakan campuran surfaktan hidrofilik (tween 20, tween 80) dengan surfaktan lipofilik (span 20 dan transcutool). Kosurfaktan 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 kosurfaktan merupakan besaran konsentrasi formula dalam %(b/b), kemudian diformulasikan dengan pendekatan 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 11-15.
6. Karakteristik fisika kimia SNEDDS terbaik merupakan karakterisasi untuk menampilkan beberapa karakter SNEDDS ekstrak bawang dayak yang terdiri dari:
 - a. Uji %transmitan : Uji % transmitan dilakukan untuk melihat kemampuan larutan sampel dalam meneruskan cahaya yang ditembakkan dari spektrofotometri UV sedangkan nilai % transmitan suatu formula menggambarkan kemampuan proses emulsifikasi dari suatu surfaktan (Anton & Vandamma, 2011). Semakin tinggi nilai % transmitan maka semakin baik kemampuan surfaktan yang digunakan dalam proses emulsifikasi (Abdassah., 2017).

Persen transmitan (%T) digunakan untuk mengukur kejernihan secara kuantitatif dari larutan atau sistem disperse. Nilai persen transmitan yang tinggi artinya ukuran globul semakin kecil (Abdassah, 2017). Nilai absorbansi yang mendekati 100% menunjukkan bahwa ukuran tetesan dispersi yang dihasilkan oleh SNEDDS telah mencapai ukuran nanometer, yang secara visual tampak dari transparansi sistem yang terbentuk (Bali dkk., 2010).

- b. Uji pH : merupakan pH yang diperoleh dari pengukuran SNEDDS EBD dengan menggunakan pH meter (Zhao, 2015). Parameter yang digunakan adalah $7,0 \pm 0,1$ hingga $42,0 \pm 0,2$ centipoise (Zhao, 2015).
- c. 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 dilakukan dengan menggunakan viscometer *Brookfield Cone and Plate*. Nilai parameter viskositas ini adalah 238,92 – 251,36 cP (Beandrade, 2018).
- d. Ukuran partikel: merupakan ukuran partikel yang diperoleh dari pengukuran SNEDDS EBD dengan menggunakan *Particle size analyzer* (PSA) Nanowave II Microtec. Parameter uji ini memiliki nilai ukuran partikel 10 – 200 nm (Syukri *et al.*, 2016)
- e. Uji waktu emulsifikasi : Perhitungan waktu emulsifikasi dilakukan terhadap formula nanoemulsi dalam media aquades tmenggunakan alat magnetic stirrer yang dijaga konstan kecepatannya dan dalam suhu ruangan (Patel *et al.*, 2011). Penentuan emulsification time dilakukan untuk memperoleh gambaran kemudahan SNEDDS membentuk emulsi saat berada dalam tubuh. Pengerjaan waktu emulsifikasi hanya memerlukan sedikit energi sebagaimana emulsifikasi tersebut akan terjadi karena gerak peristaltik di saluran pencernaan. *Emulsification time* yang singkat dimediasi oleh kerja surfaktan dan kosurfaktan yang mampu dengan segera membentuk lapisan antarmuka minyak dan air (Huda dan Iis Wahyuningsih, 2016).
- f. Uji Stabilitas Pengenceran dengan Berbagai Media :

1. SGF : merupakan simulasi cairan lambung dengan pH yang digunakan adalah pH 1,0 dan 3,0 yang merupakan media asam (Syukri *et al.*, 2018; Zhao, 2015).
2. SIF : merupakan simulasi cairan usus dengan pH yang digunakan adalah buffer phospat dengan kisaran 7,0 hingga 9,0 (Syukri *et al.*, 2018; Zhao, 2015).
Stabilitas fisik ditandai dengan tidak adanya agregat, endapan, dan pemisahan fase (Astuti *et al.*, 2018).
- g. Uji Stabilitas Termodinamika : merupakan uji stabilitas dengan hasil formulasi yang bertahan dari temperatur-temperatur tanpa retak, *creaming*, pemisahan fasa, koalesensi, atau inversi fasa (Syukri *et al.*, 2018).

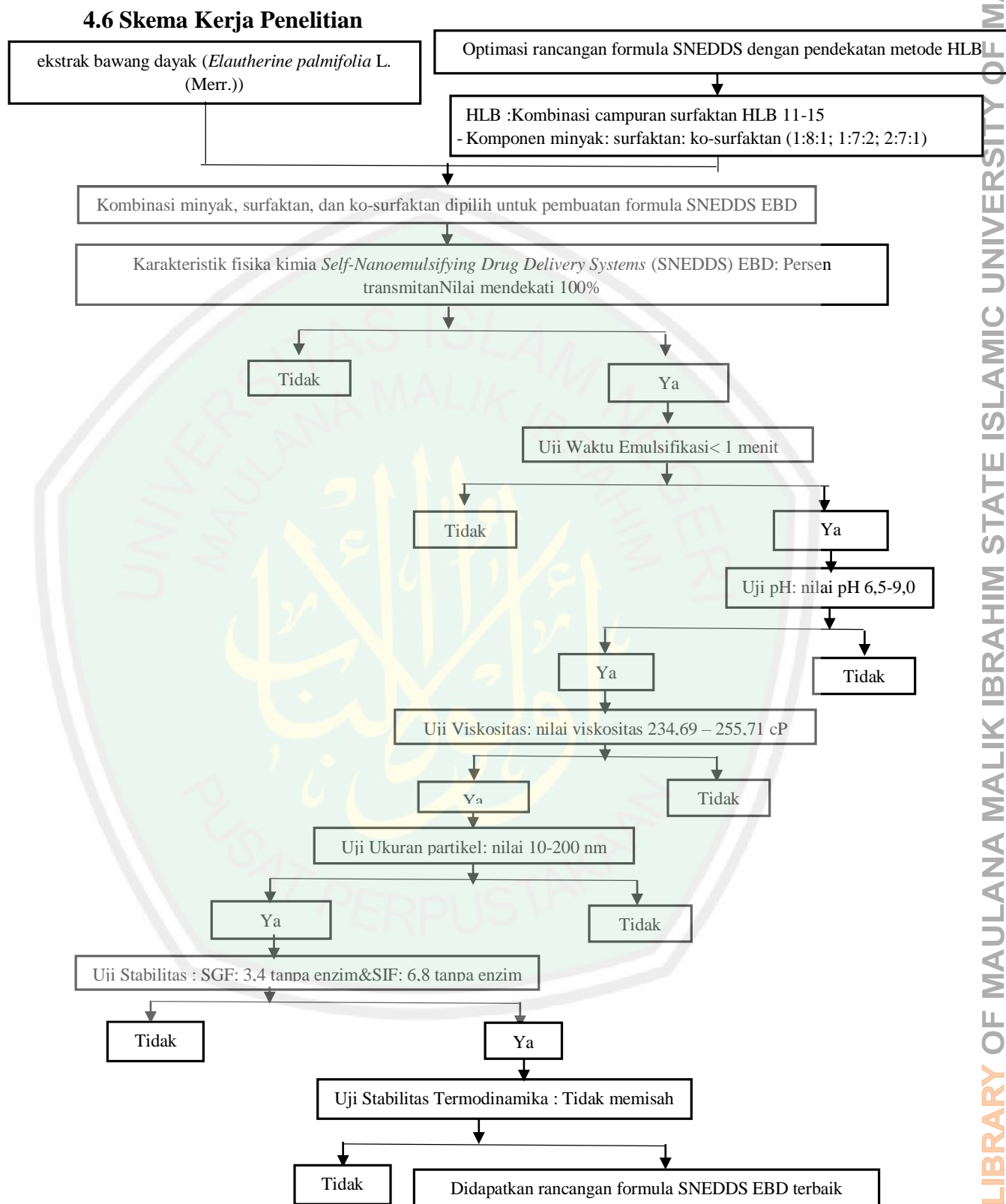
4.5 Alat dan Bahan Penelitian

4.5.1. Alat Penelitian

Instrumen yang dipergunakan pada penelitian ini antara lain: Rotary evaporator (Camag), Particle Size Analyzer (PSA) Nanowave II (Microtec), pH meter digital (pH-700), viskosimeter Brookfield (*Cone and Plate*), *Spectrophotometer* UV (Shimadzu UV-1800), *hot plate stirrer* (Dragon Lab MS-H), sentrifuse (Hettich Rotofix 32), *magnetic stirrer*, mikropipet (soccorex) dan alat-alat gelas.

4.5.2. Bahan Penelitian

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak bawang dayak, minyak kelapa sawit, tween 80 (Merck, Germany), transcitol (Gattefose, France), tween 20, span 20, PEG 400 (Brataco, Indonesia), Etanol, HCl, NaOH, KH₂PO₄ pro analisa (Merck, Germany), aquades.



Gambar 4.1 Gambar Skema Kerja Penelitian

4.6 Tahapan Penelitian

4.6.1 Pembuatan ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia*)

UAE (*Ultrasound-Assisted Extraction*) merupakan metode ekstraksi yang efisien dan mampu mengekstraksi senyawa dalam waktu yang singkat. Gelombang yang dihasilkan mampu mengubah materi secara fisik maupun kimia dengan meningkatkan penetrasi pelarut kedalam serbuk simplisia padat (Kumcuoghu *et al.*, 2014).

Prosedur yang dilakukan pada proses ekstraksi yaitu serbuk halus tiap bawang dayak ditimbang, kemudian tiap bagian tanaman tersebut dimasukkan kedalam gelas erlenmeyer dan ditambahkan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1:20. Proses selanjutnya, diekstraksi dengan UAE selama 2 menit dengan 3 kali replikasi. Hasil dari proses UAE, tiap bagian tanaman bawang dayak dimasukkan ke dalam labu evaporasi, kemudian dipasang pada *rotary evaporator*. Semua rangkaian alat *rotary evaporator* dipasang. Suhu diatur 50°C kemudian pelarut akan menguap hingga menghasilkan ekstrak kental. Ekstrak kental bawang dayak di keringkan menggunakan oven dengan suhu 40°C sampai tekstur ekstrak menjadi pekat.

4.6.2 Optimasi Rancangan Formulasi SNEDDS Menggunakan Metode HLB

Berbagai komponen berupa minyak yang terdiri dari minyak kelapa sawit, surfaktan (Tween 80, Tween 20, Span 20, dan Transcutol), dan kosurfaktan (PEG 400) yang digunakan untuk komponen SNEDDS diantaranya adalah dengan menggunakan perbandingan 1:8:1, 1:7:2, 2:7:1.

Tabel 4.1 Rasio Komponen SNEDDS

Komponen	Rasio		
	1	2	3
Surfaktan-Kosurfaktan	8:1	7:2	7:1
minyak kelapa sawit	1	1	2

Diperoleh nilai HLB tiap komponen minyak, surfaktan, dan kosurfaktan sebagai berikut:

Tabel 4.2 Karakteristik material penyusun SNEDDS

Komponen	Nama Bahan	HLB
Minyak	Kelapa sawit	10
Surfaktan	Tween 20	16,70
	Tween 80	15,00
	Span 20	8,60
	Transcutol	4,20
Kosurfaktan	Polyetilen Glikol	19,80

Pemilihan surfaktan didasarkan pada nilai HLB yang diperlukan untuk membentuk nanoemulsi O/W dengan nilai HLB yang seharusnya lebih besar dari 10 (Kommuru *et al.*, 2011). Dua surfaktan hidrofilik (tween 80, tween 20) dicampur dengan dua surfaktan lipofilik (span 20 dan transcutol) sehingga terbentuk 4 kombinasi biner surfaktan dengan kisaran HLB 11-15 (Tabel 4.1).

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

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

Keterangan :

HLB_A dan HLB_B : nilai surfaktan A dan B
 f_A : berat fraksi surfaktan A
 f_B : berat fraksi surfaktan B

Tabel 4.3 Rasio Campuran Surfaktan pada Berbagai Nilai HLB**Tabel 4.3.1 Perbandingan Minyak : Surfaktan : Kosurfaktan (1:8:1)**

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

Tabel 4.3.2 Perbandingan Minyak : Surfaktan : Kosurfaktan (1:7:2)

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

Tabel 4.3.3 Perbandingan Minyak: Surfaktan : Kosurfaktan (2:7:1)

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

4.7.1.1. Preparasi SNEDDS

SNEDDS dibuat dari komponen minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan komposisi yang sesuai sehingga terbentuk campuran isotropik yang stabil. Dalam preparasi sediaan SNEDDS, minyak kelapa sawit, surfaktan (tween 20, tween 80, span 20, dan transcutol), serta sebagai kosurfaktan adalah polietilen glikol (Tabel 4.1)

Prosedur preparasi SNEDDS yaitu surfaktan hidrofilik dan lipofilik distirer 200 rpm 10 menit kemudian kosurfaktan propilen glikol ditambahkan dan distirer selama 10 menit, terakhir ditambahkan minyak sedikit demi sedikit dan distirer selama 10 menit. Variasi dilakukan terhadap rasio surfaktan dan kosurfaktan dan minyak yang digunakan untuk memprediksi SNEDDS agar diperoleh sediaan SNEDDS yang paling stabil (Tabel 4.2).

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 (Winarti dkk., 2016).

Tabel 4.4 Keseluruhan Formula SNEDDS

Rasio HLB mix	Minyak Kelapa Sawit (mL)	Campuran Surfaktan(% b/b)				PEG 4000 (mL)
		Tween 80/Span 20	Tween 80/Transcutol	Tween 20/Span 20	Tween 20/Transcutol	
F. 1	1	30/50	-	-	-	1
F. 2	1	42,5/37,5	-	-	-	1
F. 3	1	55/25	-	-	-	1
F. 4	1	67,5/12,5	-	-	-	1
F. 5	1	80/0	-	-	-	1
F. 6	1	-	50,37/29,63	-	-	1
F. 7	1	-	57,77/22,23	-	-	1
F. 8	1	-	65,2/14,8	-	-	1
F. 9	1	-	72,6/7,1	-	-	1
F. 10	1	-	80/0	-	-	1
F. 11	1	-	-	23,7/56,3	-	1
F. 12	1	-	-	33,58/46,42	-	1
F. 13	1	-	-	43,46/36,54	-	1
F. 14	1	-	-	53,3/26,7	-	1
F. 15	1	-	-	63,21/16,79	-	1
F. 16	1	-	-	-	43,52/36,48	1
F. 17	1	-	-	-	49,92/30,8	1
F. 18	1	-	-	-	56,32/23,68	1

F. 19	1	-	-	-	62,72/17,8	1
F. 20	1	-	-	-	69,12/10,88	1
F. 21	1	26,25/43,75	-	-	-	2
F. 22	1	37,2/32,8	-	-	-	2
F. 23	1	48,13/21,87	-	-	-	2
F. 24	1	59,1/10,9	-	-	-	2
F. 25	1	70/0	-	-	-	2
F. 26	1	-	44,07/25,93	-	-	2
F. 27	1	-	50,56/19,44	-	-	2
F. 28	1	-	57,04/12,96	-	-	2
F. 29	1	-	63,52/6,48	-	-	2
F. 30	1	-	70/0	-	-	2
F. 31	1	-	-	20,74/49,26	-	2
F. 32	1	-	-	29,4/40,6	-	2
F. 33	1	-	-	38,02/31,98	-	2
F. 34	1	-	-	46,67/23,33	-	2
F. 35	1	-	-	55,31/14,69	-	2
F. 36	1	-	-	-	38,08/31,92	2
F. 37	1	-	-	-	43,68/26,32	2
F. 38	1	-	-	-	49,28/20,72	2
F. 39	1	-	-	-	54,88/15,12	2
F. 40	1	-	-	-	60,48/9,52	2
F. 41	2	26,25/43,75	-	-	-	1
F. 42	2	37,2/32,8	-	-	-	1
F. 43	2	48,13/21,87	-	-	-	1
F. 44	2	59,1/10,9	-	-	-	1
F. 45	2	70/0	-	-	-	1
F. 46	2	-	44,07/25,93	-	-	1
F. 47	2	-	50,56/19,44	-	-	1
F. 48	2	-	57,04/12,96	-	-	1
F. 49	2	-	63,52/6,48	-	-	1
F. 50	2	-	70/0	-	-	1
F. 51	2	-	-	20,74/49,26	-	1
F. 52	2	-	-	29,4/40,6	-	1
F. 53	2	-	-	38,02/31,98	-	1
F. 54	2	-	-	46,67/23,33	-	1
F. 55	2	-	-	55,31/14,69	-	1
F. 56	2	-	-	-	38,08/31,92	1
F. 57	2	-	-	-	43,68/26,32	1
F. 58	2	-	-	-	49,28/20,72	1
F. 59	2	-	-	-	54,88/15,12	1
F. 60	2	-	-	-	60,48/9,52	1

4.7.1.2. Preparasi SNEDDS ekstrak bawang dayak

Rancangan formula SNEDDS hasil optimasi yang terdiri atas minyak, surfaktan, dan kosurfaktan 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.

4.8 Evaluasi Karakteristik Fisika Kimia SNEDDS ekstrak bawang dayak

4.8.1 Uji %Transmitan

Formulasi SNEDDS diencerkan dengan aquades sebanyak 5 mL. Campuran dihomogenisasi dengan vortex selama 30 detik. Kemudian transmitan diperiksa menggunakan *Spectrophotometer* UV (Shimadzu UV-1800) pada panjang gelombang 650 nm dengan aquades sebagai blanko untuk mengetahui kejernihannya (Anindhita, 2016., Pratiwi *et al.*, 2017., Syukri, 2018., Huda dan Iis Wahyuningsih, 2016). Kemampuan membentuk nanoemulsi atau formula transparansi pada uji transmitan adalah dengan nilai >90% (Winarti dkk., 2018).

4.8.2 Penentuan Waktu Emulsifikasi

Formula SNEDDS dievaluasi secara visual untuk menentukan waktu emulsifikasi menggunakan *magnetic stirrer*. Sebanyak 100 µL SNEDDS EBD diteteskan ke dalam beaker berisi 100 mL SGF pH 1,2 suhu 37°C dengan pengadukan 200 rpm. Waktu untuk emulsifikasi ditentukan sebagai waktu SNEDDS untuk membentuk campuran homogen setelah pengadukan (Basalious *et al.*, 2010). Hasil waktu emulsifikasi yang stabil jika <120 detik (Winarti dkk., 2018).

4.8.3 Pengukuran 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 dengan parameter uji ini memiliki nilai pH 6,5-9,0 (Zhao, 2015; Annisa dkk., 2017)

4.8.4 Pengukuran Viskositas

Pengukuran viskositas menggunakan viskosimeter *Brookfield cone and plate*. *Plate stasioner* membentuk bagian bawah cangkir sampel yang dapat dipindahkan, dan diisi dengan 0,5 mL-2,0 mL SNEDDS EBD. Sistem akurat dalam $\pm 1,0$ % dari jangkauan skala penuh. *Reproducibility* $\pm 0,2\%$. Alat bekerja pada kisaran suhu 0-100°C. Sampel SNEDDS diletakkan pada *sample cup*, sampel dipastikan bebas gelembung dan tersebar merata pada permukaan *cup*. Selanjutnya *sample cup* dipasangkan kembali pada viskometer, viskometer dinyalakan, lalu dibiarkan beberapa saat sampai pembacaan stabil (Annisa *et al.*, 2017). Parameter yang digunakan adalah $7,0 \pm 0,1$ hingga $42,0 \pm 0,2$ centipoise (Zhao, 2015).

4.8.5 Pengukuran Ukuran Partikel

Pengukuran ukuran partikel rata-rata dan distribusi ukuran partikel SNEDDS EBD dilakukan dengan menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) Nanowave II Microtec. Ditimbang 1,0 g SNEDDS, ditambahkan aquades hingga volume 10 mL, 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 *particle size*. Alat akan mengukur

sampel selama 10 menit. Data yang dihasilkan merupakan ukuran partikel yang dihitung dari fluktuasi rata-rata intensitas hamburan cahaya. Parameter uji ini memiliki nilai ukuran partikel 10-200 nm (Syukri *et al.*, 2016).

4.8.6 Uji Stabilitas Pengenceran

Formula diencerkan dengan media aquades, simulasi cairan lambung/SGF pada pH 1,2 tanpa enzim (mengandung 0,1523 MgCl₂, 0,1470g CaCl₂, 0,0931g KCl, 1,75850g NaCl, 0,4200g NaHCO₃ dalam 500 mL aquades) dan simulasi cairan usus/SIF pada pH6,8 tanpa enzim (mengandung 1,00 g NaCl dan 1,3 g HCl dalam 500 mL aquades) (Astuti *et al.*, 2018). Pengenceran dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* 200 rpm 37°C, kemudian diinkubasi selama 2 jam pada suhu ruangan untuk selanjutnya dilakukan uji pengenceran dengan pH.

4.8.7 Uji Termodinamika SNEDDS

Pengujian termodinamika dilakukan 10 mL SNEDDS EBD dengan sentrifugasi 3500 rpm selama 30 menit. Selanjutnya dimasukkan pada dua vial dan disimpan pada suhu -20°C dan lainnya pada suhu 25° C. pengamatan dilakukan setelah penyimpanan selama 24 jam (Winarti *et al.*, 2016).

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Optimasi Komposisi Bahan SNEDDS

5.1.1 Optimasi Komposisi Surfaktan, Kosurfaktan dan Minyak

Pada tahap optimasi komposisi minyak, surfaktan dan kosurfaktan dilakukan dengan mencampurkan setiap perbandingan komposisi surfaktan dan kosurfaktan (tween 80, tween 20, span 20, dan transcuto) yang homogen dengan minyak kelapa sawit sebagai minyak pembawa. Perbandingan yang digunakan adalah 1:8:1, 1:7:2, dan 2:7:1 dengan tujuan untuk mengetahui formula sediaan SNEDDS yang mampu terbentuk dengan sempurna dan stabil. Optimasi dibuat berdasarkan perbandingan tersebut dengan perhitungan yang sudah ditetapkan pada tabel 5.1, kemudian mencampurkan komposisi bahan SNEDDS seperti minyak: surfaktan: kosurfaktan. Dilakukan pengocokan manual agar sediaan tercampur secara homogen dan diamati selama 24 jam. Optimasi ini bertujuan untuk menentukan rasio komposisi bahan yang paling stabil ditandai dengan tidak adanya pemisahan fase komponen bahan setelah proses pencampuran setelah didiamkan selama 24 jam.

Tabel 5.1. Hasil pengamatan bentuk sediaan formula SNEDDS EBD secara visual

Rasio HLB mix	Minyak Kelapa Sawit (mL)	Campuran Surfaktan(% b/b)				PEG 400 (mL)	Keterangan
		Tween20/ Span 20	Tween 80/Transcutol	Tween20/S pan 20	Tween 20/ Transcutol		
F. 1	1	30/50	-	-	-	1	KJ/TP*
F. 2	1	42,5/37,5	-	-	-	1	KJ/TP*
F. 3	1	55/25	-	-	-	1	KJ/TP*
F. 4	1	67,5/12,5	-	-	-	1	KJ/TP*
F. 5	1	80/0	-	-	-	1	KJ/TP*
F. 6	1	-	50,37/29,63	-	-	1	KJ/P

F. 7	1	-	57,77/22,23	-	-	1	KJ/P
F. 8	1	-	65,2/14,8	-	-	1	KJ/P
F. 9	1	-	72,6/7,1	-	-	1	KJ/P
F. 10	1	-	80/0	-	-	1	KJ/TP*
F. 11	1	-	-	23,7/56,3	-	1	KJ/TP*
F. 12	1	-	-	33,58/46,42	-	1	KJ/TP*
F. 13	1	-	-	43,46/36,54	-	1	KJ/TP*
F. 14	1	-	-	53,3/26,7	-	1	KJ/P
F. 15	1	-	-	63,21/16,79	-	1	KJ/P
F. 16	1	-	-	-	43,52/36,48	1	KJ/P
F. 17	1	-	-	-	49,92/30,8	1	KJ/P
F. 18	1	-	-	-	56,32/23,68	1	KJ/P
F. 19	1	-	-	-	62,72/17,8	1	KJ/P
F. 20	1	-	-	-	69,12/10,88	1	KJ/P
F. 21	1	26,25/43,7 5	-	-	-	2	KJ/TP*
F. 22	1	37,2/32,8	-	-	-	2	KJ/TP*
F. 23	1	48,13/21,8 7	-	-	-	2	KJ/P
F. 24	1	59,1/10,9	-	-	-	2	KJ/P
F. 25	1	70/0	-	-	-	2	KJ/P
F. 26	1	-	44,07/25,93	-	-	2	KJ/P
F. 27	1	-	50,56/19,44	-	-	2	KJ/P
F. 28	1	-	57,04/12,96	-	-	2	KJ/P
F. 29	1	-	63,52/6,48	-	-	2	KJ/P
F. 30	1	-	70/0	-	-	2	KJ/P
F. 31	1	-	-	20,74/49,26	-	2	KJ/TP*
F. 32	1	-	-	29,4/40,6	-	2	KJ/TP*
F. 33	1	-	-	38,02/31,98	-	2	KJ/TP*
F. 34	1	-	-	46,67/23,33	-	2	KJ/TP*
F. 35	1	-	-	55,31/14,69	-	2	KJ/P
F. 36	1	-	-	-	38,08/31,92	2	KJ/P
F. 37	1	-	-	-	43,68/26,32	2	KJ/P
F. 38	1	-	-	-	49,28/20,72	2	KJ/P
F. 39	1	-	-	-	54,88/15,12	2	KJ/P
F. 40	1	-	-	-	60,48/9,52	2	KJ/P
F. 41	2	26,25/43,7 5	-	-	-	1	KJ/P
F. 42	2	37,2/32,8	-	-	-	1	KJ/P
F. 43	2	48,13/21,8 7	-	-	-	1	KJ/P
F. 44	2	59,1/10,9	-	-	-	1	KJ/P
F. 45	2	70/0	-	-	-	1	KJ/P
F. 46	2	-	44,07/25,93	-	-	1	KJ/P
F. 47	2	-	50,56/19,44	-	-	1	KJ/P
F. 48	2	-	57,04/12,96	-	-	1	KJ/P

F. 49	2	-	63,52/6,48	-	-	1	KJ/P
F. 50	2	-	70/0	-	-	1	KJ/P
F. 51	2	-	-	20,74/49,26	-	1	KJ/P
F. 52	2	-	-	29,4/40,6	-	1	KJ/P
F. 53	2	-	-	38,02/31,98	-	1	KJ/P
F. 54	2	-	-	46,67/23,33	-	1	KJ/P
F. 55	2	-	-	55,31/14,69	-	1	KJ/P
F. 56	2	-	-	-	38,08/31,92	1	KJ/P
F. 57	2	-	-	-	43,68/26,32	1	KJ/P
F. 58	2	-	-	-	49,28/20,72	1	KJ/P
F. 59	2	-	-	-	54,88/15,12	1	KJ/P
F. 60	2	-	-	-	60,48/9,52	1	KJ/P

Keterangan : KJ = Kuning jernih
 TP = Tidak Pisah
 P = Pisah
 * = jernih dan tidak ada pemisahan fase

Dari optimasi tersebut, dapat diketahui bahwa komposisi bahan yang mampu menghasilkan fase homogen terdapat pada 15 formula yang terdiri dari F1, F2, F3, F4, F5, F10, F11, F12, F13, F21, F22, F31, F32, F33 dan F34. Diantaranya pada formula tersebut terdiri dari surfaktan tween 80 dan span 20 dengan perbandingan komposisi bahan minyak surfaktan dan kosurfaktan 1:8:1 (F1, F2, F3, F4, F5), surfaktan tween 80 dan transcutol perbandingan 1:8:1 (F10), surfaktan tween 20 dan span 20 perbandingan 1:8:1 (F11, F12, F13), surfaktan tween 80 dan span 20 perbandingan 1:7:2 (F21, F22), surfaktan tween 20 dan span 20 perbandingan 1:7:2 (F31, F32, F33, F34).

5.1.2 Pemilihan Formula SNEDDS

Pemilihan formula SNEDDS bertujuan untuk menentukan formula yang menghasilkan emulsi dengan kejernihan nilai %transmitan yang mendekati tranmitansi aquades sebesar 100%. Transmitan (%) diperoleh melalui pengamatan kekeruhan (turbidimetri) dengan spektrofotometri.

Pemilihan ini dilakukan pada ke 15 formula yang terpilih di atas. 100 µl sediaan SNEDDS dilarutkan ke dalam 100 ml cairan SIF (*Artificial Intestinal Fluid*) atau cairan dengan pH hampir sama dengan pH usus. Pengamatan %transmitan ini menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 650 nm dengan syarat memiliki nilai nilai % transmitan >90% (Winarti dkk., 2018) dan hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 5.2. Data Uji % Transmitan SNEDDS tanpa EBD

No.	HLB	Formula	%T
1	11	F1	13.341
2	12	F2	35.817
3	13	F3	57.863
4	14	F4	65.407
5	15	F5	66.693
6	15	F10	66.818
7	11	F11	33.684
8	12	F12	46.352
9	13	F13	94.362*
10	11	F21	21.703
11	12	F22	49.458
12	11	F31	20.404
13	12	F32	23.114
14	13	F33	27.956
15	14	F34	90.936*

Keterangan : * nilai %T > 90%.

Hasil pengamatan %transmitan pada panjang gelombang 650 nm pada tabel diatas menunjukkan formula dengan transmitan tinggi yaitu F13 dan F34. Emulsi yang semakin jernih dan memiliki nilai transmitan mendekati aquades menandakan terbentuknya tetesan emulsi yang semakin kecil sehingga diperkirakan memiliki ukuran tetesan 10-200 nm (Syukri *et al.*, 2016).

Ukuran fase terdispersi sangat mempengaruhi penampilan emulsi akan jernih atau keruh, hal ini karena ukuran droplet-droplet minyak yang terdispersi dalam air. Bila sistem emulsi yang memiliki ukuran droplet sangat kecil dilewati cahaya, maka berkas cahaya akan diteruskan sehingga warna larutan terlihat transparan dan Transmittan yang dihasilkan semakin besar (Sahumena, 2014).

Hasil yang rendah mampu dipengaruhi karena jumlah komposisi antara komponen pembentuk tidak sesuai dan mempengaruhi kejernihan sediaan karena fase minyak yang semakin tinggi namun komposisi surfaktan yang dipakai kurang dapat melingkupi minyak kelapa sawit. Maka semakin tinggi komposisi fase minyak, diperlukan surfaktan yang lebih banyak pula untuk dapat melingkupi zat aktif tersebut sehingga diperoleh ukuran partikel yang kecil dengan penampilan SNEDDS semakin jernih dan %Transmittan yang besar mendekati 100%. Kemudian hasil uji transmittan yang terpilih akan dilanjutkan pada uji waktu emulsifikasi.

Perhitungan *waktu emulsifikasi* bertujuan untuk mendapatkan gambaran sediaan SNEDDS dapat dengan mudah terbentuk emulsi ketika berada dalam tubuh karena adanya gerakan peristaltik pada saluran cerna, sehingga sediaan SNEDDS diencerkan dengan berbagai media yang pH nya sesuai dengan pH pada cairan di dalam saluran cerna.

Hasil pengukuran waktu emulsifikasi diperoleh bahwa kedua formula yakni formula F13 dan F34, keduanya mampu membentuk emulsi dengan baik pada cairan lambung (SGF) dan pada cairan usus (SIF).

Tabel 5.3. Uji Waktu Emulsifikasi SNEDDS tanpa EBD

Formula	HLB	SGF	SIF
---------	-----	-----	-----

		(detik)	(detik)
F13	13	64 detik	51 detik
F34	14	30 detik	40 detik

Menurut penelitian Winarti *et al.*, (2016) Sediaan SNEDDS yang menunjukkan hasil terbaik adalah dengan nilai kurang dari 2 menit. Pada perhitungan waktu emulsifikasi diatas menunjukkan formula F13 dan F34 memiliki waktu kurang dari 2 menit sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua formula optimum dalam membentuk sistem SNEDDS di dalam saluran cerna.

Kemampuan pembentukan formula menjadi homogen saat dicampurkan dengan cairan SIF dapat ditinjau dari kemampuan minyak dengan asam lemak rantai karbon panjang yang dikombinasikan dengan surfaktan tertentu. Surfaktan dengan HLB 11-15 yang digunakan dapat berpenetrasi ke minyak membentuk lapisan surfaktan sehingga mampu membentuk emulsi secara spontan (Rao dan Shao, 2008).

Selain minyak dan surfaktan, kosurfaktan juga berpengaruh terhadap pembentukan nanoemulsi, yakni PEG 400 yang mampu menyisipkan pada ruang antar molekul surfaktan dilapisan film globul. Hal ini menyebabkan terbentuknya konformasi rapat antarmuka yang menghasilkan tegangan permukaan rendah dan menyebabkan terbentuknya nanoemulsi yang stabil.

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).

Hasil terbaik dari uji waktu emulsifikasi tersebut akan dilanjutkan dengan uji ukuran partikel dengan syarat sediaan SNEDDS memiliki rentaan ukuran antara 10-200 nm (Syukri *et al.*, 2016).

Tabel 5.4. Uji Ukuran Partikel dan PDI SNEDDS tanpa EBD

Formula	HLB	ukuran droplet (nm)		Nilai PDI	
		SGF	SIF	SGF	SIF
F13	13	90	104,5	0,18	0,10
F34	14	102,3	17,44	0,10	0,09

Berdasarkan hasil yang tersaji pada tabel diatas bahwa rentang ukuran partikel adalah 10-200 nm. Perolehan ukuran partikel nanoemulsi pada kedua formula menunjukkan nilai kisaran pada rentang yang diberikan. Hal ini menunjukkan bahwa kedua formula optimum dalam membentuk tetesan emulsi yang sesuai untuk di cerna dalam saluran cerna tubuh.

Allah berfirman dalam surat al Hijr ayat 21:

وَإِنْ مِنْ شَيْءٍ إِلَّا عِنْدَنَا خَزَائِنُهُ وَمَا نُنزِّلُهُ إِلَّا بِقَدَرٍ مَعْلُومٍ

Artinya :

“Dan tidak ada sesuatupun melainkan pada sisi Kamilah khazanahnya, dan Kami tidak menurunkannya melainkan dengan ukuran yang tertentu.”

Shihab (2000) menafsirkan bahwa Allah SWT yang memiliki segala sesuatu dan Dia-lah yang memiliki perbedaan yang terdiri atas berbagai macam jenis dan raganya. Maka jelaslah Allah SWT telah menentukan segala ciptan-Nya berdasarkan ukuran yang telah ditetapkan. Setiap ciptan pasti memiliki perbedaan antara satu sama lain. Hal ini bila dikaitkan dengan penelitian tentang nanoemulsi, maka ukuran yang dihasilkan dalam formulasi sediaan SNEDDS minyak kelapa

sawit dengan ekstrak bawang dayak mempunyai kemampuan sendiri untuk meningkatkan bioavailabilitas obat sebagai sediaan oral.

5.2 Uji Karakteristik Sediaan SNEDDS dengan ekstrak bawang dayak

Uji karakteristik sediaan SNEDDS dengan ekstrak bawang dayak ini dilakukan pada formula yang lolos dalam pemilihan formula SNEDDS tanpa ekstrak bawang dayak yang dijelaskan di atas. Formula yang terpilih dari pemilihan formula SNEDDS adalah F13 dan F34. Perolehan ini didapatkan formula dengan perbandingan 1:8:1 pada HLB 13 dan 1:7:2 pada HLB 14. Menurut penelitian Syukri *et al* (2019) menyebutkan bahwa pada rasio tersebut mampu menghasilkan komposisi yang stabil setelah dilakukan pengenceran, ukuran tetesan yang baik serta memenuhi syarat untuk uji stabilitas. Penggunaan minyak nabati khususnya minyak kelapa sawit juga disebutkan dalam penelitian Syukri *et al* (2019) menyebutkan bahwa eksipien yang berbasis lipid seperti asam lemak dan gliserida serta kombinasi surfaktan ionik- non ionic mampu meningkatkan fluiditas membran. Obat lipofilik dan trigliserida rantai panjang akan masuk dalam system limfatik dan menghindari metabolisme obat yang terjadi di hati.

Kedua formula ini stabil dalam proses pemilihan yang dilakukan evaluasi sediaan SNEDDS dengan beberapa uji seperti uji visualisasi sediaan, uji transmisi (%), uji waktu emulsifikasi dan uji ukuran partikel. Setelah didapat seleksi formula yang paling stabil ditandai dengan homogenya percampuran komposisi SNEDDS yaitu minyak, surfaktan dan koosurfaktan maka selanjutnya formula yang lolos akan dilakukan uji karakteristik fisik dari sediaan SNEDDS dengan ekstrak bawang dayak.

5.2.1 Uji Visualisasi Sediaan

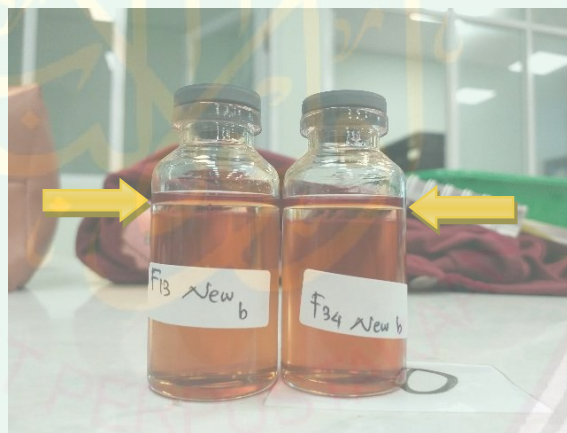
Formula yang terpilih kemudian di buat kembali dengan menambahkan ekstrak bawang dayak. Sediaan dibuat sesuai dengan perbandingan komposisi bahan sediaan SNEDDS yaitu dengan pebandingan 1:8:1 dan 1:7:2 yang masing masing bahannya menggunakan minyak kelapa sawit: Tween 20/Span 20: PEG 400 dan ditambahkan 0,05 gr ekstrak bawang dayak.

Pembuatan dilakukan dengan mencampurkan masing-masing komponen bahan sesuai dengan jumlah yang telah dihitung menggunakan *magnetic stirrer* sampai kesemua bahan homogen dan memperkecil ukuran partikel. Kemudian sediaan di letakkan ke dalam vial dan didiamkan selama 24 jam pada suhu kamar yang selanjutnya akan diamati homogenitas.

Dari hasil optimasi tersebut diketahui komposisi bahan pada masing masing formula menunjukkan bahwa kedua formula terjadi pemecahan atau tidak terjadinya homogenitas setelah didiamkan selama 24 jam. Beberapa percobaan mengenai cara preparasi bahan atau pencampuran bahan telah dilakukan dan diamati selama 24 jam tetap menghasilkan sediaan yang tidak stabil atau tidak homogen selama 24 jam. Hal ini sesuai dengan Sapra *et al* (2012) yang menyebutkan 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. Dan juga trigliserida rantai panjang sulit untuk teremulsifikasi dibandingkan dengan trigliserida rantai menengah, digliserida atau ester asam lemak.

Pemisahan juga terjadi kemungkinan dari beberapa faktor seperti berat jenis minyak kelapa sawit sebesar 0.9 serta tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut nonpolar seperti dietil eter, benzena, kloroform dan heksana sedangkan dalam ekstraksi EBD pelarut yang digunakan adalah etanol yang mampu membantu senyawa dalam bawang dayak terlarut dalam etanol. Selanjutnya, sediaan SNEDDS EBD pada F13 dan F34 tetap di lanjutkan pada uji karakteristik sediaan SNEDDS.

Beberapa uji karakteristik yang dilakukan pada penelitian berikut adalah uji % transmitan, uji ukuran partikel, uji waktu emulsifikasi, pengukuran ph, pengukuran viskositas, uji stabilitas pengenceran dengan berbagai media, uji freeze thaw.



Gambar 5.1. Uji Visualisasi sediaan SNEDDS EBD. Tampak pemisahan fase setelah sediaan didiamkan selama 24 jam dalam suhu ruang (tanda panah).

5.2.2 Uji % Transmittan

Formula terpilih yang sudah ditambahkan dengan ekstrak bawang dayak selanjutnya dilakukan uji %transmittan. Prosedur yang dilakukan sama dengan uji transmittan (%) saat pemilihan formula. 100 μ l SNEDDS dihomogenkan dengan 100 ml larutan SIF. Kemudian dilakukan pengamatan kejernihan larutan

menggunakan spektrofotometri pada panjang gelombang 650 nm. Hasil pengamatan pada F13 dan F34 mencapai rata rata dari 3 kali pengujian transmitansi sebesar.

Tabel 5.5. Uji Transmittan (%) SNEDDS EBD

Formula	Replikasi	HLB	%Transmittan	Rerata \pm SD
F13	1	13	49.193	49.903 \pm 807,32
	2		49.734	
	3		50.781	
F34	1	14	50.441	53.849 \pm 5408,05
	2		51.022	
	3		60.085	

Keterangan: SD: Standart Deviasi

Hasil pengamatan dengan panjang gelombang 650 nm seperti pada tabel diatas menunjukkan bahwa kedua formula dinilai kurang stabil. Hal tersebut ditunjukkan dengan nilai %transmittan rendah tidak sesuai dengan penelitian Syukri *et al* (2016) menyatakan bahwa suatu formula mampu membentuk nanoemulsi formula transparansi apabila nilai uji transmittan adalah $>90\%$, diperkirakan partikel pada F13 dan F34 memiliki ukuran partikel yang besar yakni di atas 10 -200 nm, yang merupakan parameter uji sediaan SNEDDS yang baik.

5.2.3 Uji Ukuran Partikel

Karakterisasi ukuran tetesan dilakukan untuk mengetahui ukuran tetesan nanoemulsi. Ukuran partikel ini mempengaruhi pada area permukaan antarmuka yang lebih besar untuk penyerapan obat. Ukuran nanoemulsi memiliki ukuran tetesan kurang dari 200 nm (Syukri dkk., 2019). Semakin kecil tetesan, semakin besar area penyerapan dan semakin cepat pelepasan obat yang dapat memberikan area permukaan yang lebih besar yang memungkinkan lipase pankreas terhidrolisis dan mempromosikan lebih banyak pelepasan obat (Winarti dkk., 2016). Ukuran droplet nanoemulsi dipengaruhi oleh rasio minyak terhadap

surfaktan dan semakin besar ukuran partikel, semakin keruh globul minyak dan sistem nanoemulsi (Winarti dkk., 2016).

Tabel 5.6. Hasil Uji Ukuran Partikel SNEDDS EBD

Formula	Replikasi	HLB	SGF	SIF	Rerata ± SD (SGF)	Rerata ± SD (SIF)
			(ukuran tetesan (nm))	(ukuran tetesan (nm))		
F13	1	13	88,6	86,2	93,13 ± 4,36	106,43 ± 17,64
	2		93,5	118,6		
	3		97,3	114,5		
F34	1	14	1,33	32,6	1,14 ± 0,16	50,17 ± 15,52
	2		1,05	62		
	3		1,04	55,9		

Keterangan:

SD: Standart Deviasi

SIF: *Simulation Intestinal Fluid* (simulasi cairan usus)

SGF: *Simulasi Gastro Fluid* (simulasi cairan lambung)

Berdasarkan hasil yang tersaji pada tabel 5.6 menunjukkan bahwa tetesan nanoemulsi pada F13 telah berada pada rentang 10-200 nm yang memberikan gambaran bahwa formula ini telah terbentuk dengan sempurna pada pengenceran menggunakan SIF ataupun SGF. Namun pada formula F34 nilai yang muncul menunjukkan rentang yang jauh dari parameter yang diberikan. Sediaan F34 setelah pengenceran memiliki penampilan tidak transparansi dan keruh sehingga bisa dikategorikan sebagai mikroemulsi. Perolehan hasil tetesan SNEDDS telah mencapai hasil yang sesuai.

Ketidakstabilan pada uji ini pada saat penambahan cairan SIF dapat diamati visualisasi transparansi sediaan tampak keruh dikarenakan kemampuan membentuk nanoemulsi atau formula transparansi pada uji transmisi adalah dengan nilai <90%, sehingga diperkirakan sediaan pada kedua formula tersebut memiliki ukuran partikel yang besar atau tidak berkisar 10 -200 nm.

Sedangkan pada nilai *Polydispersity Index* (PDI) diketahui jika nilai dari 1 menunjukkan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk. Nilai PI kurang dari satu memiliki fungsi indikator distribusi ukurannya homogen yang bisa digunakan untuk preparasi nanoemulsi reabilitas yang baik.

Tabel 5.7. Hasil perolehan *Polydispersity Index* (PDI)

Formula	HLB	PengenceranSGF			Rerat a ± SD	Pengenceran SIF			Rerat a ± SD
		R1	R2	R3		R1	R2	R3	
F13	13	0,1015	0,0945	0,0975	0,10 ± 0,00	0,164 4	0,505	0,126 8	0,27 ± 0,21
F34	14	0,0480	0,1470	0,1217	0,11 ± 0,05	0,108 8	0,118 5	0,212 2	0,15 ± 0,06

5.2.4 Pengukuran pH

Pengujian selanjutnya adalah uji pH pada sediaan formula SNEDDS. Uji yang bertujuan untuk mengetahui kadar pH pada sediaan SNEDDS sudah memenuhi standart parameter agar udah terpenetrasi pada usus dengan pH 6-9 (Zhao, 2015). Hasil yang ditampilkan tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam 3 kali replikasi pada masing masing formula.

Tabel 5.9. Pengukuran pH SNEDDS EBD

Formula	HLB	Uji pH SNEDDS EBD			Rerata ± SD
		R1	R2	R3	
F13	13	9,1	9,0	8,9	9±0,1
F34	14	7,8	8,4	8,7	8,3±0,46

Keterangan : R= Replikasi

Tabel diatas menunjukkan bahwa pada F13 dan F34 memberikan hasil yang bervariasi. Hasil ini sama dengan penelitian McClements (2015) menyatakan bahwa pH 6-8 nanoemulsi minyak dalam air menggunakan surfaktan akan menghasilkan muatan negatif yang besar untuk mencegah droplet untuk saling mendekat dan teragregasi sehingga nanoemulsi dapat bertahan stabil.

Dalam hal ini sesuai dengan penelitian Zhao, (2015) yang menyatakan bahwa sediaan SNEDDS akan meningkat dalam penetrasi di usus dalam kisaran pH 6-9 yang merupakan pH dari usus.

5.2.5 Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan dengan tujuan untuk melihat kekentalan SNEDDS yang dihasilkan karena pengaruh penambahan bahan lain seperti surfaktan serta pengaruh dari teknik pembuatan. Hasil dari uji viskositas jika menunjukkan hasil yang lebih rendah akan mampu mempengaruhi hasil dari ukuran partikel (Shafiq-Un-Nabi *et al.*, 2007). Dari hasil pengujian ini dapat diamati pada tabel, bahwa pada F13 dan F34 menunjukkan hasil yang signifikan. Nilai yang muncul sesuai dengan penelitian menunjukkan peningkatan viskositas formulasi dengan meningkatnya proporsi surfaktan dalam formulasi dengan nilai untuk formulasi optimal mulai dari $7,0 \pm 0,1$ hingga $42,0 \pm 0,2$ centipoise, tergantung pada komposisi formulasi (Zhao, 2015).

Tabel 5.10. Uji Viskositas SNEDDS EBD

Formula	HLB	Uji Viskositas SNEDDS EBD (cP)			Rerata \pm SD
		R1	R2	R3	
F13	13	29,13	32,41	29,93	$30,49 \pm 1,71$
F34	14	15,02	34,65	35,11	$28,26 \pm 11,47$

Keterangan:

R1: Replikasi 1

R2: Replikasi 2

R3: Replikasi 3

SD: Standart Deviasi

cP: Centipoise

Dari hasil yang di dapatkan, dapat diambil kesimpulan bahwa hasil viskositas SNEDDS ekstrak bawang dayak menggunakan minyak kelapa sawit memenuhi nilai standart yang diberikan.

5.2.6 Uji Pengenceran dengan Berbagai Media

Uji ini dilakukan dengan mengencerkan SNEDDS EBD dengan berbagai media. Pengujian ini dilakukan untuk mendapatkan sediaan yang stabil pada berbagai pengenceran dengan pH yang berbeda. Pengenceran mempengaruhi profil pelepasan obat dan kemungkinan pengendapan obat dalam pengenceran rendah (*in vivo*) yang secara signifikan dapat menghambat penyerapan (Syukri *et al.*, 2018). Media yang digunakan adalah media dengan pH usus (SIF), media pH lambung (SGF), dan aquades.

Tabel 5.11. Uji Pengenceran SNEDDS EBD dengan Berbagai Media

Formul a	HL B	PengenceranSGF			Rer ata ± SD	Pengenceran SIF			Rer ata ± SD	Pengenceran Aquades			Rer ata ± SD
		R1	R2	R3		R1	R2	R3		R1	R2	R3	
F13	13	1,3	1,3	1,1	1,23 ± 0,12	7,4	7,4	7,4	7,4 ±1,0 9E- 15	8,8	8,7	8,5	8,67 ± 0,15
F34	14	1,2	1,1	1,0	1,1 ± 0,1	7,4	7,5	7,5	7,47 ± 0,06				

Keterangan:

R1: Replikasi 1

R2: Replikasi 2

R3: Replikasi 3

SD: Standart Deviasi

Hasil yang disajikan pada tabel di atas merupakan pengukuran pH pada masing-masing formula setelah pengenceran dengan pH yang sudah disetarakan pada pH cairan di saluran pencernaan yakni cairan lambung, cairan usus dan aquades. Data menunjukkan bahwa dari formula yang tersedia stabil pada pengenceran dengan media cairan lambung maupun cairan usus. Hasil ini sesuai dengan penelitian Zhao (2015) yang menyatakan bahwa lingkungan fisiologis memiliki rentang pH bervariasi dari pH 1,2 (pH dalam lambung) hingga 7,4 dan lebih besar (pH darah dan usus). Nilai pH nanoemulsi yang dihasilkan aman

digunakan sebagai bahan dasar obat karena sesuai dengan pH usus halus (7-7,24) sebagai organ utama penyerapan obat (Jusnita dkk., 2019).

5.2.7 Uji Stabilitas Termodinamika

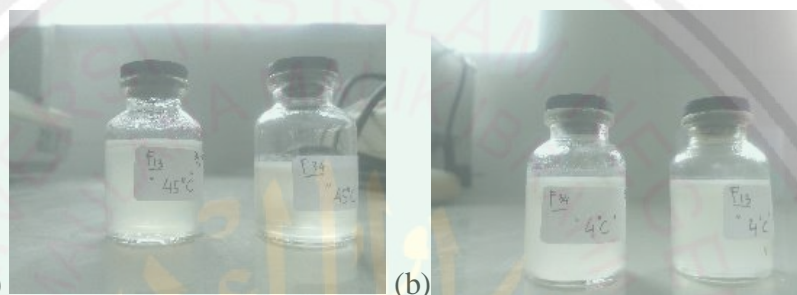
Optimasi yang stabil pada pemilihan formula SNEDDS yang baik adalah tidak menunjukkan adanya perubahan bermakna pada sediaan SNEEDDS. Sistem yang spontan harus dapat membentuk SNEDDS pada saluran cerna khususnya saluran usus. Formula yang stabil adalah yang mampu menahan *creaming*, *cracking*, atau endapan yang selanjutnya akan dilakukan pada formula terpilih untuk mengikuti siklus pendinginan, pemanasan dan sentrifugasi sebagai uji stabilitas sediaan SNEDDS. Stabilitas ini dilakukan untuk mengetahui formulasi pada siklus pemanasan-pendinginan serta siklus beku-cair untuk menghilangkan metastabilitas. Formulasi yang memenuhi syarat ditunjukkan dengan tidak adanya kekeruhan, pemisahan fase, atau tanda-tanda presipitasi obat (Syukri *et al.*, 2018).

a. *Heating Cooling Cycle*

Uji ini dilakukan dalam 48 jam menggunakan suhu 4° C dan 45° C dengan 3 kali pertukaran suhu pada masing-masing formula. Suhu ini diberikan untuk mengamati apakah sediaan terjadi tanda-tanda ketidakstabilan seperti *creaming* dan *cracking*.

Pada pengamatan hari pertama, kedua formula terdapat dua fase yaitu bening dan keruh yang merupakan tanda bahwa kedua formula tidak stabil karena kedua formula terjadi *creaming*. Kemudian kedua formula dipindah atau ditukar pada suhu berbeda dan diamati selama 48 jam. Setelah itu didapat hasil bahwa kedua formula tetap terdapat dua pemisahan fase bening dan keruh. Setelah itu,

sediaan ditukarkan pada suhu awal dan diamati selama 48 jam lagi. Hasil terakhir tetap terdapat pemisahan fase. Hal ini menandakan bahwa sediaan tidak stabil dalam proses panas-dingin. Kemungkinan terjadinya pemisahan pada F13 dan F34 dijelaskan dalam penelitian Hadning (2011) bahwa ukuran partikel berpengaruh terhadap pemisahan fasa. Jika ukuran sediaan semakin kecil maka semakin besar energy bebas permukaan yang memungkinkan terjadinya pemisahan fasa.



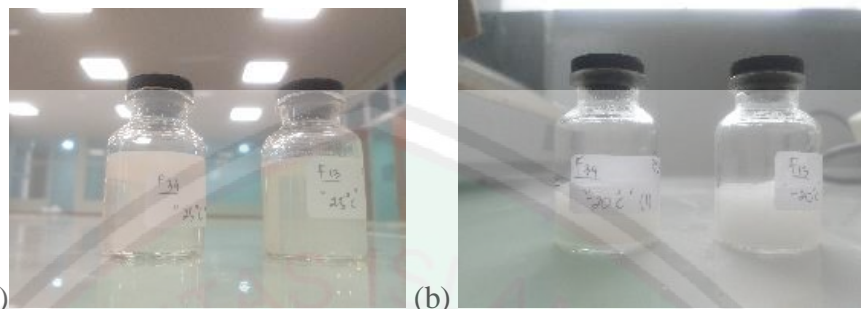
Gambar 5.2 (a) Uji *heating-cooling cycle* pada suhu 45°C (b) Uji *heating-cooling cycle* pada suhu Suhu 4°C. Sediaan terdapat 2 fase bening dan keruh setelah dilakukan uji 3 siklus dengan lama penyimpanan 48 jam.

b. Freeze Thaw Cycle

Uji freeze thaw dilakukan dengan 3 kali siklus dengan satu siklus pada suhu -20° dan 25° C dengan lama penyimpanan tiap siklus 48 jam. Pengaruh freeze thaw ini terhadap sediaan F13 dan F34 adalah mengamati ada atau tidaknya tanda ketidakstabilan sediaan pada masing formula seperti adanya *cracking* atau *creaming*.

Hasil yang didapat pada siklus pertama adalah terdapat pemisahan fase pada suhu 25° C dan pada suhu -20° C terjadi pembekuan dengan sediaan yang keruh. Kemudian sediaan ditukar dengan suhu yang berbeda pada masing-masing sediaan dan diamati selama 48 jam dan didapatkan hasil pada masing masing sediaan pada tiap suhu yaitu tetap terdapat pemisahan fase bening dan keruh pada

sediaan dengan penyimpanan di suhu 25° C dan pada suhu -20° C adanya pembekuan dengan sediaan keruh.



Gambar 5.3 (a) uji *Freeze thaw cycle* pada suhu 25°C (b) uji *freeze thaw cycle* pada suhu -20°C. Sediaan mengalami *cracking* dilakukan uji 3 siklus dengan lama penyimpanan 48 jam.

Dari seluruh uji yang telah dilakukan bahwa sediaan SNEDDS EBD dengan minyak kelapa sawit belum memenuhi kriteria sebagai sediaan nanoemulsi. Beberapa faktor yang mempengaruhi seperti minyak kelapa sawit yang merupakan minyak dengan golongan rantai panjang, preparasi yang kurang tepat sampai pengamatan dalam tiap uji yang kurang teliti menjadi bahan pertimbangan dalam ketidakstabilan uji sediaan SNEDDS ekstrak bawang dayak ini. Diharapkan dalam penelitian selanjutnya bisa diamati kembali uji stabilitas sediaan nanoemulsi khususnya SNEDDS dengan komposisi minyak kelapa sawit yang mampu menjadi alternatif pengobatan herbal dengan bioavailabilitas yang tinggi.

BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

1. Perbandingan surfaktan, kosurfaktan dan minyak kelapa sawit dapat menghasilkan rancangan formula SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) yang baik.
2. Formula SNEDDS ekstrak bawang dayak (EBD) menggunakan perbandingan surfaktan, kosurfaktan dan minyak kelapa sawit belum memenuhi syarat uji karakteristik fisikokimia sediaan farmasi diantaranya %transmitan <90%, ukuran partikel kurang dari rentang 10-200nm, stabilitas termodinamika diantaranya *freeze thaw, cooling cycle* dan sentrifugasi tidak terbentuk sediaan yang homogen sehingga timbul tanda sediaan tidak stabil seperti *creaming* saat pengamatan uji. Namun pada uji karakteristik lain seperti uji waktu emulsifikasi, uji pH, uji viskositas, dan uji pengenceran dengan berbagai media mampu menghasilkan nilai sesuai dengan parameter uji.

6.2 Saran

1. Perlu dilakukan penyusunan kembali komponen yang stabil untuk optimasi sediaan SNEDDS EBD dengan minyak kelapa sawit.
2. Perlu dilakukan uji stabilitas termodinamika pada sediaan SNEDDS ekstrak bawang dayak dengan minyak kelapa sawit sebagai pembawa dengan tujuan untuk meningkatkan stabilitas sediaan.

3. Perlu dilakukan formulasi SNEDD minyak kelapa sawit menggunakan bahan aktif dari ekstrak tumbuhan lain.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, Marline. (2017). Nanopartikel dengan Gelasi Ionik. *Farmaka*, 15 (1), 51.
- Agrawal OP, Satish A. (2012). An Overview of New Drug Delivery System: Microemulsion. *Asian Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, 2(1), 5.
- Anindhita, Metha Anung dan Nila Oktaviani. 2016. Formulasi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Minyak Pembawa. *Jurnal Pena Medika*. Vol. 6(2).
- 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.* 2016. Vol 3. No. 3.
- Anonimous. Manual Book LB-550 Dynamic Light Scattering. HORIBA
- Astuti, Ika Yuni, Marchaban, Ronny Martien, dan Agung Endro Nugroho. 2018. Physical Characterization and Dissolution Study of Pentagamavunon-0 Loaded Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System. *Indonesian J. Pharm.* 29(2), 60-65.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F.J., Iqbal, Z., Khar, R.K., Aqil, M., Talegaonkar, S., 2009, Nanoemulsion Components Screening and Selection: a Technical Note, *AAPS PharmSciTech.*, 10(1), 69-76.
- Azhari, Azwan Bin Mohamed. 2018. Efektivitas ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L)) Terhadap Pertumbuhan *Stapilococcus aureus* Isolat Pus Infeksi Odontogenik. *Skripsi Sarjana*. Sumatera Utara: Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Sumatera Utara.
- Babula, P., Mikelova, R., Patesil, D., Adam, V., Kizek, R., Havel, L., 2005. Simultaneous Determination of 1,4 Naphtoquinone, Lawsone, Juglone and Plumbgin by Liquid Chromathography with UV Detection. *Biomed paper.* 149 (25).
- 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
- Basalious, Emad B., Nevine Shawky., dan Shaimaa M. Badr-Eldin. 2010. SNEDDSContaining 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 (*Nigella sativa*) dengan Fase Minyak Ikan Hiu Cucut Botol (*Centrophorus sp*) serta Uji AKtivitas Immunostimulan. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. Vol. 01 (50-61).
- Buzea, C., Blandino, I.I.P., dan Robbie, K. 2007. Nanomaterial and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases*. Vol 2: MR170– MR172.
- Constantinides PP. 1995. Lipid microemulsion for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. *Pharm Res* 12: 1561-1572.
- 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*.
- Cho, Y.H., Kim, S., Bae, E.K., Mok, C.K. dan Park, J. 2008. Formulation of a cosurfactant-free o/w microemulsion using nonionic surfactant mixtures. *Journal of Food Science* 73 (3): E115-E121.
- Christoper woris, Diana natalia, dan Sari rahmayanti. 2017. Uji Aktivitas Antijamur Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine Americana* (Aubl) Merr. Ex K. Heyne) Terhadap *Trichophyton Mentagrophytes* Secara Invitro. *Jurnal Kesehatan Andalas*: 6 (3)
- Date, A.A., Desai, N., Dixit, R., dan Nagarsenker, M. 2010. Selfnanoemulsifyingdrug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine*, 5: 1595–1616.
- 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.
- Departemen Agama RI, Al-Qur'an dan Terjemahannya (Bandung: CV. Diponegoro, 2004), hlm. 75.
- Departemen Perindustrian. 2007. Gambaran Sekilas Industri Minyak Kelapa Sawit. Jakarta.
- Fauzi, Yan. 2012. Kelapa Sawit. Penebar Swadaya. Jakarta
- Firdaus T. Efektivitas ekstrak bawang dayak (*Eleutherine Palmifolia*) dalam menghambat pertumbuhan bakteri *staphylococcus aureus*. Skripsi. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. 2014.
- Forgiarini A., Iglesias E., Anderes J., & Salager J. L. 1995. A new methode 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, p.115.
- Galingging RY. 2009. Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia*) Sebagai Tanaman Obat Multifungsi. *Warta Penelitian dan Pengembangan*. Vol 15, No 3: 2-4.
- Gupta, P. 2010. Callusing in *Stevia rebaudiana* (Natural Sweetener) for SteviolGlycoside Production. *International Journal of Agricultural and Biological Sciences*. 1:1.
- Hariyadi, Purwiyatno. 2014. *Mengenal Minyak Sawit dengan Beberapa Karakter Unggulnya*. Jakarta Pusat: GAPKI (Gabungan) Gabungan Pengusaha Kelapa Sawit Indonesia.
- Hidayah, A. S., Mulkiya, K., dan Purwanti, L. 2015. Ujian Aktivitas Antioksidan Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* Merr.). *Prosiding Penelitian Spesia Unisba*.
- Huda, Nurul dan Iis Wahyuningsih. 2016. Karakterisasi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery Sistem* (SNEEDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus Conoideus* Lam.) *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. 3 (2).
- Imani, AKF. 2006. *Tafsir nurul Quran*. Jakarta: Al-Huda.
- Jahanshashi dan Babaei. 2008. Protein Nanoparticle: A Unique System as Drug Delivery Vehicle. *J. Biotechnology*. 7:4926-4934.
- Joshi, K. 2013. Therapeutic Efficiency of *Centella asiatica* (L) Urb. An Underutilized Green Leafy Vegetable? An Overreview. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.*, 4 (1): 135-149.
- Kaur, G., Pankaj, C. & Halikumar, S. L. 2013. Formulation Development of Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Celecoxib for Improvement of Oral Bioavailability. *Pharmacophore*; 4(4); 120- 133.
- Kayser, O., Lemke, A., Trejo, N., H. 2005. The Impact of Nanobiotechnology on The Delivery of New Drug Delivery System. *Current Pharmaceutical Biotechnology*.
- Komaiko, J., dan McClements, D.J. 2015. Food-grade nanoemulsion filled hydrogels formed by spontaneous emulsification and gelation: optical properties, rheology, and stability, *Food Hydrocolloid.*, 46, 67–75.
- Komisi Farmakope Eropa. 2005. *European Pharmacopoeia 5.0*. Uppsala, Dewan Eropa.
- Kyatanwar, A. U., Jadhav, K. R., & Kadam, V. J. (2010). Self micro-emulsifying drug delivery system (SMEDDS): Review. *J Pharm Res*, 3(1): 75-83.

- Lawrence, M.J., and Ress, G.D. 2000. Microemulsion-based Media as Novel Drug Delivery System, *Adv. Drug delivery Rev.*, 45(1): 89-121.
- 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.
- Mangan, Y. 2009. *Solusi Mencegah dan Mengatasi kanker*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- 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*, 19(3):837-745.
- Mardaningsih, Fitri et al. 2012. Pengaruh Konsentrasi Etanol Dan Suhu Spray Dryer Terhadap Karakteristik Bubuk Klorofil Daun Alfalfa (*Medicago Sativa L.*) Dengan Menggunakan Binder Maltodekstrin. Dalam *Jurnal Teknosains Pangan Vol 1 No 1 Oktober 2012*.
- Martien, Ronny,. Adhyatmika,. Iramie D. K. Irianto,. Verda Farida,. Dian Purwita Sari. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmaseutik*. Vol. 8 (1).
- Marpaung YG. 2014. Formulasi Nanoemulsi Minyak Sawit dengan High Pressure Homogenizer. [Skripsi]. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- Mason TG, Wilking JN, Meleson K, Chang CB, Graves SM. 2006. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. *J Phys Condens Matter* 18: 635-666.
- McClements, D.J., 2012. Nanoemulsions versus Microemulsions: Terminology, Differences, and Similarities. *Soft Matter*, 8: 1719-1729.
- McClements, D.J. 1995. Advances in The Application of Ultrasound in Food Analysis and Processing. *Trends Food Science Technology*. 6. Hlm 293-299
- Mollet, H dan Grubberman A. 2001. *Formulation Technology Emulsions, Suspensions, Solid Form*, diterjemahkan oleh Payne, H.R., Wiley-vch, Weinheim, pp. 59-85.
- Nasr, A., Gardouh, A., & Ghorab, M. 2016. Novel Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System(S-SNEDDS) for Oral Delivery of Olmesartan Medoxomil: Design, Formulation, Pharmacokinetic and Bioavailability Evaluation. *MDPI Pharmaceutics Journal*. 8(20):1-29.
- Nazzal, S., Smalyukh, I. I., Lavrentovich, O. D., & Khan, M. A. 2002. Preparation and In vitro Characterization of a Eutectic Based Semisolid

Selfnanoemulsified Drug Delivery System (SNEDDS) of Ubiquinone: Mechanism and Progress of Emulsion Formation, *International Journal of Pharmaceutics*, 235 (1), 247-265.

Nugroho, Bambang Hermawan dan Nilam Permata Sari. 2018. *Formulasi Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEEDS) Ekstrak DAun Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa (Ait.) Hassk).*

Pahan, I. 2012. *Panduan Lengkap Kelapa Sawit: Manajemen Agribisnis dariHulu Hingga Hilir.* Jakarta: Penebar Swadya. 411 hal.

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, J., Kadam, C., Vishwajith, V. & Gopal, V. 2011. Formulation, Design, andEvaluation of Orally Disintegrating Tablets of Loratadine Using Direct Compression Process, *Int. J. Pharm. Biol. Sci.*, 2(2), 389-400.

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 dkk. 2018. Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System) dan Nanoemulsi Fraksi Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*). *Traditional Medicine Journal*. Vol. 23(2).

PTPN VII. 2006. *Vademecum Kelapa Sawit.* Medan: Sumatera Utara.

Rao, S. V. R., & Shao, J. (2008). Selfnanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of protein drugs : I. Formulation Development, *Int J Pharm*, 362(2-3), 7-8.

Ren, Fuzheng, Qiufang Jing, Jingbin Cui, Jianming Chen & Yongjia Shen. 2013. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Anethole Trithione by Combined Use of Surfactants. *Journal of Dispersion Science andTechnology*. 30:5, 664-670

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Owen, S. C. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6 th Ed., Pharmaceutical Press, London, hal. 782-785.

Rusli, P. R. 2011. Pembuatan dan Karakterisasi Nanopartikel Titanium Dioksida Fasa Anatase dengan Metode Sol Gel (Skripsi). Universitas Negeri Medan. Medan.

Saberi, M., Akhoondinasab MR., Akhoondinasab M. 2013. Comparison of Healing Effect of *Aloe Vera* Extract and Silver Sulfadiazine in Burn Injuries in Experimental Rat Model. *Original Article*. Vol. 3 (1); 29-34.

- Sadurní, N., Solans, C., Azemar, N., and García-Celma, M.J. 2005. Studies on the Formation of O/W Nano-Emulsions, by Low-Energy Emulsification Methods, Suitable for Pharmaceutical Applications, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 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.
- 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.
- Saptowalyono CA. 2007. Bawang Dayak, Tanaman Obat Kanker yang Belum Tergarap. www.kompas.com [15 Juni 2007]
- Setiawan, Satria Dwi *et al.*, 2018. Study of Nano-Emulsifying Drug Delivery Sistem (SNEDDS) Loaded red Fruit Oil (*Pandanusconoides* Lamk.) As An Eliminated Cancer Cell MCF-7. *International Journal of Drug Delivery Technology* 2018; 8(4); 229-232.
- 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.
- Sharma, Vijay., Pratiush Saxena., Lalit Singh dan Pooja Singh. 2012. Self Emulsifying Drug Delivery System; A Novel Approach. *Journal of Pharmacy Research*. Vol. 5 (1).
- Shihab, Quraish. 2002. *Tafsir al Misbah(Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Quran)*. Jakarta : Lentera Hati.
- Singh, KK dan Shah, HC. 2009. Xanthan Gum In: Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Weller P.J. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6 th Edition, Minneapolis, Pharmaceutical Press.
- Sinko, J.S., (Eds). 2006. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences : Phisical Chemical and Biopharmaceutical Principles in The Pharmaceutical Sciences*, Lippincontt William and Wilkins. USA.
- Skoog D.A, D. M. West and F. J. Holler, *Fundamentals of Analytical Chemistry*, 7th Edition, Saunders College Publishing, Philadelphia, 1996.
- Sudjadi. 1986. *Metode Pemisahan*. Kanisius. Yogyakarta.
- Sudarmadji, S. 2003. *Mikrobiologi Pangan*. PAU Pangan dan Gizi UGM. Yogyakarta.
- Syukri Y., et al. 2018. Novel Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of andrographolide isolated from *Andrographis paniculata*

- Nees: Characterization, in-vitro and in-vivo assessment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (47).
- Syukri Y., Agung E.N., Ronny M., dan Endang L. 2015. Validasi Penetapan Kadar Isolat Andrografolid dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Menggunakan HPLC. *J. Sains Farmasi dan Klinis* 2 (4). 8-14.
- Talegaonkar, S., Tariq, M., and Alabood, R.M. 2011. Design and Development of O/W Nanoemulsion for the Transdermal Delivery of Ondansentron, *Bulletin of Pharmaceutical Research*. 1(3): 18-30
- Thakur R., M, N. Kumar., Puttachari, S., S, U. Shankar M., dan S, Shudeer, P. 2012. Approaches to Development of Solid-Self Micron Emulsifying Drug Delivery System: Formulation Techniques and Dosage Forms-A Review, *Asian. J. Pharm. Life. Sci.*,2(2), 214-218.
- Tiyaboonchai W. 2003. Chitosan nanoparticles: A promising system for drug delivery. *Naresuan Univ. J.* Vol. 11, No. 3.
- Winarti, Lina. 2013. Sistem Penghantaran Obat Tertarget, Macam, Jenis-Jenis Sistem Penghantaran, Dan Aplikasinya. *Stomatognatic (J. K. G Unej)* Vol. 10 No. 2.
- Winarti, Lina., Suwaldi, Ronny Martien, dan Lukman Hakim. 2016. Formulation Of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Of Bovine Serum Albumin Using Hlb (Hydrophilic-Lypophilic Balance) Approach. *Indonesian J. Pharm.* Vol. 27. No. 3 : 117 – 127.
- Wirnarti, Suwaldi, Matin, Hakim. 2018. Formulation of Insulin Self Nanoemulsifying Drug Delivery System and Its In Vitro-In Vivo Study . *Indonesian J. Pharm.* Vol. 29, No. 3, Hal: 158-166.
- Yuda Aulia P. 2017. Pembuatan Mikropartikel Poli Asam Laktat (Pal) Sebagai Sistem Penghantar Obat (Drug Delivery) [Skripsi]. Bandar Lampung: Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
- Yuliani, Sri Hartati., Medaliana Hartini., Syephanie, Bety Pudyastuti dan Enade Perdana Istyastono. 2016. Perbandingan Stabilitas Fisis Sediaan Nanoemulsi Minyak Biji Delima dengan Fase Minyak *Long-Chain Triglyceride* dan *Medium-Chain Triglyceride*. *Traditional Medicine Journal*. Vol. 21 (2).
- Yusni, M. A. 2008. Perbedaan Pengaruh Pemberian Fraksi Etanolik Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*, (L.) Merr) Dengan 5-Fluorouracil Terhadap Penghambatan Pertumbuhan Galur Sel Karsinoma Kolon HT29 Dan Ekspresi P53 Mutan.[Skripsi]. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret. Solo. Hal. 34-38.

- Zhang, J., Peng, Q., Shi, S., Zhang, Q., Sun, X., Gong, T., & Zhang, Z. 2011. Preparation, Characterization, and In Vivo Evaluation of A Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Loaded With Morin-Phospholipid Complex. *International Journal of Nanomedicine*. 6(1):3405-3414.
- Zhao, T. 2015. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for the Oral Delivery of Lipophilic Drugs. Thesis Departement Industrial Engineering; University of Trento, Italy.



LAMPIRAN I

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. Perbandingan 1 : 8 : 1 → surfaktan 80 %

1. HLB mix 11 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

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

Keterangan :

x = Harga HLB yang diminta (HLB Butuh)

A = Harga HLB tinggi

B = Harga HLB rendah

$$15,00 - 4,20$$

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

2. HLB mix 12 :

Tween 20 / Transcutol :

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

$$16,70 - 4,20$$

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

Tween 80 / Span 20 :

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

$$15,00 - 8,60$$

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

Tween 20 / Span 20 :

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

$$16,70 - 8,60$$

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

Tween 80 / Transcutol:

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

$$15,00 - 4,20$$

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

3. HLB mix 13 :

Tween 20 / Transcutol :

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

$$16,70 - 4,20$$

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

4. HLB mix 14 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

5. HLB mix 15 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

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

1. HLB mix 11 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

$$15,00 - 8,60$$

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

Tween 20 / Span 20 :

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

$$16,70 - 8,60$$

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

Tween 80 / Transcutol:

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

$$15,00 - 4,20$$

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

2. HLB mix 12 :

Tween 20 / Transcutol :

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

$$16,70 - 4,20$$

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

Tween 80 / Span 20 :

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

$$15,00 - 8,60$$

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

Tween 20 / Span 20 :

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

$$16,70 - 8,60$$

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

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 :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

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

Tween 80 / Transcutol:

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

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

5. HLB mix 15 :

Tween 20 / Transcutol :

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

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

Tween 80 / Span 20 :

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

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

Tween 20 / Span 20 :

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

$$16,70 - 8,60$$

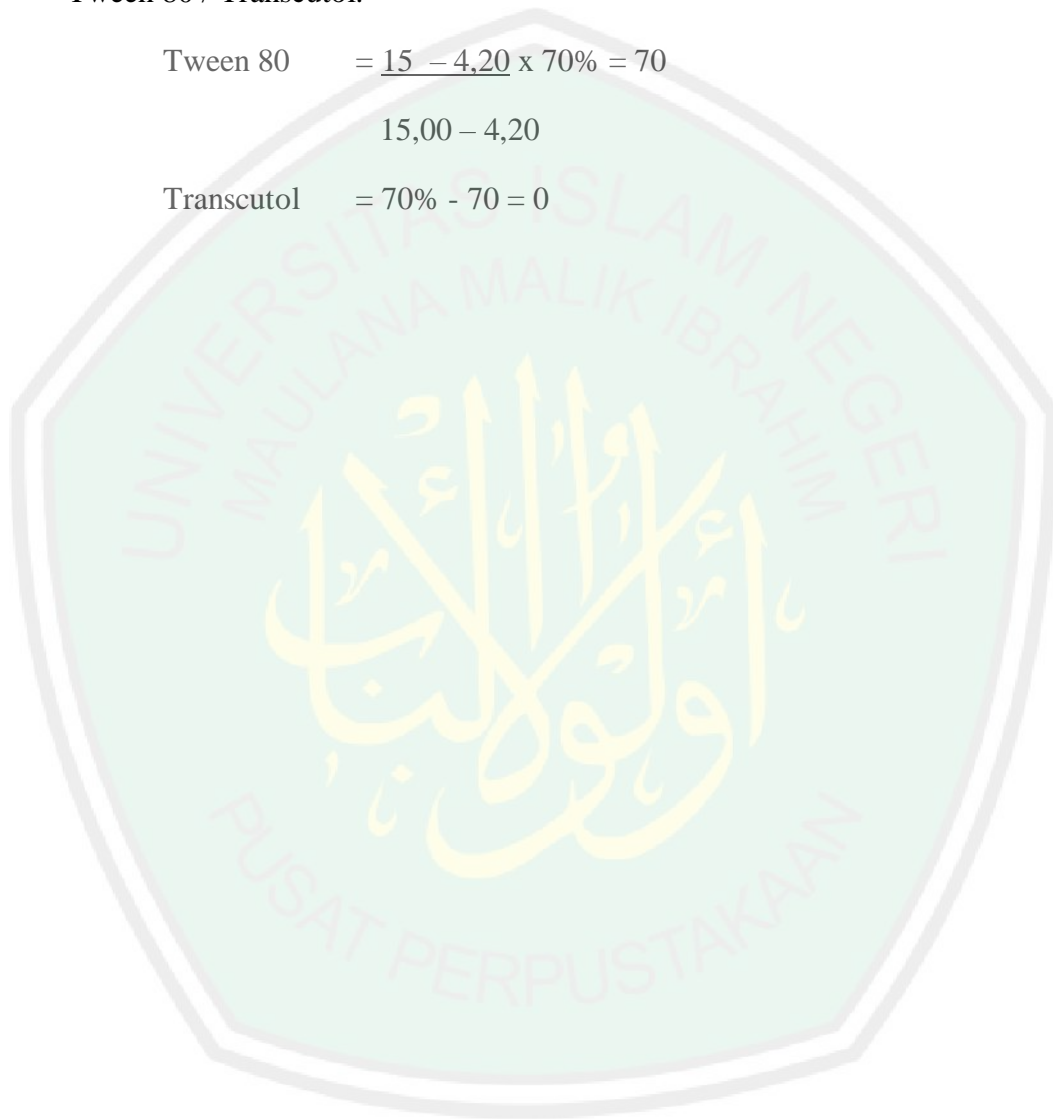
$$\text{Span 20} = 70\% - 55,31 = 14,69$$

Tween 80 / Transcutol:

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

$$15,00 - 4,20$$

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






LAMPIRAN II



LANGKAH KERJA PREPARASI SNEDDS EBD

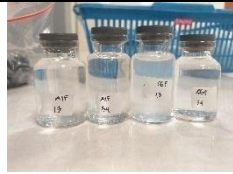
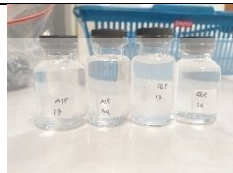
a. Proses Pembuatan ekstrak bawang dayak

No.	Perlakuan	Gambar
1.	Ditimbang serbuk simplisia Bawang Dayak 25 gr	
2.	Simplisia dimasukkan ke dalam beaker glass dan ditambahkan etanol 96% 250 ml	
3.	Dilakukan ekstraksi dengan UAE selama 3 X 2 menit	





4.	Ekstrak cair disaring untuk mendapatkan cairannya	
5.	Dimaukkan <i>Rotary Evaporator</i> untuk mendapatkan ekstrak kental	
6.	Ekstrak kental dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 40°C	

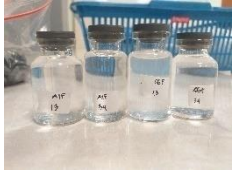


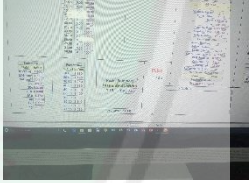


b. Proses preparasi dan uji karakteristik SNEDDS tanpa EBD

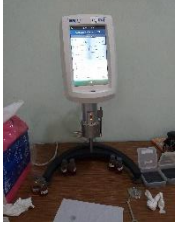
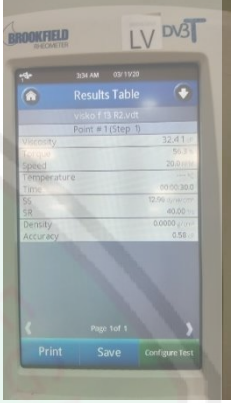



No.	Perlakuan	Gambar
1.	Dipersiapkan alat dan bahan komposisi SNEDDS	
2.	Dilakukan penimbangan komposisi SNEDDS (minyak+ surfaktan + kosurfaktan)	
3.	Didiamkan selama 24 jam	
4.	Diamati hasil uji organoleptis	
5.	Dilakukan uji %transmitan, dieleminasi jika hasil tidak sesuai dengan parameter (>90%)	
6.	Hasil yang lolos dilanjutkan pada uji ukuran partikel, dieleminasi jika hasil tidak sesuai dengan parameter (ukuran partikel 10-200 nm)	


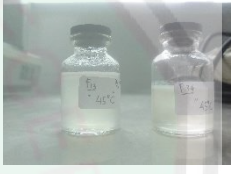
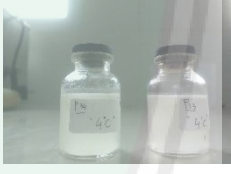
7.	Hasil yang baik dilanjutkan pada uji waktu emulsifikasi, dielemenasi hasil jika tidak sesuai parameter (waktu <2 menit)	
8.	Kemudian dilanjutkan uji waktu emulsifikasi dengan mencampurkan 100µl dengan 100 ml cairan simulasi SIF dan SGF	

c. Proses preparasi dan uji karakteristik SNEDDS EBD

No.	Perlakuan	Gambar
1.	Formula yang lolos pada tabel b, akan ditimbang kembali sesuai dengan perhitungan SNEDDS + EBD	
	Distirrer agar terhomogenkan secara sempurna	
2.	Didiamkan selama 24 jam,	-
3.	Diamati organoleptisnya (terjadi pemisahan fase)	
4.	Dilakukan uji %transmitan, dengan menambahkan 100 µl formula ke 100 ml SIF	

5.	Diamati hasil (jika >90% hasil stabil) menunjukkan nilai <90%	
6.	Dilanjutkan uji waktu emulsifikasi. Menambahkan masing-masing 100 µl formula pada 100 ml SIF dan SGF dan dilakukan pengadukan dengan stirrer pada suhu 37°C dan 200 rpm	
7.	Diamati terbentuknya homogenitas sediaan < 2menit	
8.	Dilanjutkan uji ukuran partikel. Diambil 100 µl campuran masing-masing formula dengan cairan SGF dan SIF. Dimasukkan pada alat PSA	-
9.	Diamati hasil yang menunjukkan ukuran partikel pada rentang 10-200 nm	
10.	Dilanjutkan uji pH. Menggunakan pH meter	
11.	Diamati hasil yang memiliki nilai pH 6,5-9,0	

12.	(Uji Viskositas). Dimasukkan sampel ke dalam spindle.	
13.	Diamati hasil viskositas dengan nilai $7,0 \pm 0,1$ hingga $42,0 \pm 0,2$ centipoise	
14.	(Uji pengenceran dengan berbagai media). Di homogenkan masing-masing formula 100 μ l dengan 100 ml cairan SIF dan SGF	
15.	Diamati hasil. Cairan di uji dengan pH pada masing-masing pencampuran simulasi SIF (3,6) dan SGF (1,2)	
16.	(Uji stabilitas termodinamika). Masing-masing formula di lakukan uji <i>heating-cooling</i> dan <i>freeze thaw</i>	-
17.	Dimasukkan 2ml formula dilarutkan dengan aquades 50 ml. dibagi dalam beberapa vial.	

18.	<p>(<i>freeze thaw cycle</i>) dimasukkan pada suhu -20°C, 25°C. dilakukan 3 kali siklus. Dan diamati adanya perubahan fisik dari sediaan formula</p>	<p>Suhu 25°C</p>  <p>Suhu -20°C</p> 
19.	<p>(<i>heating-cooling cycle</i>) dimasukkan pada suhu 4°C, dan 45°C. dilakukan 3 kali siklus. Dan diamati adanya perubahan fisik dari sediaan formula</p>	<p>Suhu 45°C</p>  <p>Suhu 4°C</p> 
20.	<p>(<i>sentrifugasi</i>) diambil 10 ml formula diletakkan pada tabung sentrifugasi. Kemudian diletakkan dalam alata sentrifugasi dan di set dengan kecepatan 3500 rpm selama 30 menit. Diamati perubahan fisik formula.</p>	

21.	Didapatkan pemisahan fase fisik formula. Kemudian diletakkan di dalam suhu -20°C dan 25°C . diamatai perubahan fisik.	<p>Suhu 25°C</p>  <p>Suhu -20°C</p> 
-----	---	--