

FORMULASI DAN KARAKTERISTIK SEDIAAN *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) EKSTRAK BUNGA KRISAN (*Chrysanthemum morifolium*)

SKRIPSI

Oleh:

MOKHAMAD ALI RIDLOH

15670053



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2022**

FORMULASI DAN KARAKTERISTIK SEDIAAN *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) EKSTRAK BUNGA KRISAN (*Chrysanthemum morifolium*)

SKRIPSI

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

Oleh :

MOKHAMAD ALI RIDLOH

NIM. 15670053

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2022**

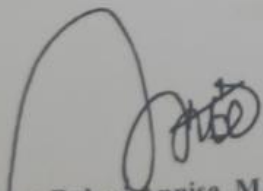
FORMULASI DAN KARAKTERISTIK SEDIAAN *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) EKSTRAK BUNGA KRISAN (*Chrysanthemum morifolium*)

SKRIPSI

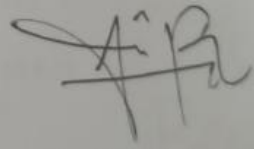
Oleh
MOKHAMAD ALI RIDLOH
NIM. 15670053

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Di Uji
Tanggal,

Pembimbing I


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

Pembimbing II


apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H
NIP. 1985121620190 31 008

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi




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

FORMULASI DAN KARAKTERISTIK SEDIAAN *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) EKSTRAK BUNGA KRISAN (*Chrysanthemum morifolium*)

SKRIPSI

Oleh
MOKHAMAD ALI RIDLOH
NIM. 15670053

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

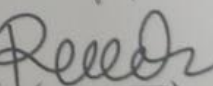
Ketua Penguji : Dewi Sinta Megawati, M.Sc.
NIP. 19840116 2017010 12 125

Anggota : 1. Dr. apt. Rahmi Annisa, M.Farm
NIP. 19890416 20170101 2 123

2. apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H
NIP. 1985121620190 31 008

3. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.(.....)
NIP. 19800203 200912 2 003


(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Mokhamad Ali Ridloh

NIM : 15670053

Jurusan : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan

Judul Skripsi : FORMULASI DAN KARAKTERISTIK SEDIAAN *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) EKSTRAK BUNGA KRISAN (*Chrysanthemum morifolium*)

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

Malang 13 Juli 2022
Yang membuat pernyataan,



MOKHAMAD ALI RIDLOH
NIM. 15670053

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warohmatullahi Wabarokatuh

Segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, nikmat, serta hidayah Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan penyusunan proposal skripsi dengan judul **“Formulasi dan Karakteristik Sediaan *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Bunga Krisan (*Chrysanthemum morifolium*)”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang Farmasi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Dalam penyusunan proposal skripsi ini penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan serta arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih penulis ucapkan sebesar – besarnya dan penghargaan setinggi – tingginya kepada

1. Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada penulis.
2. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag, selaku Rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah banyak memberikan pengetahuan dan pengalaman yang berharga.
3. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati P.W, M.Kes, Sp.Rad(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Prof . Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

5. Apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm selaku ketua program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
6. Dr. apt. Ibu Rahmi Anissa M.Farm. selaku dosen pembimbing utama yang banyak memberikan saran dan motivasi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
7. Bapak Hajar Sugihantoro, M.P.H, Apt Selaku dosen pembimbing kedua yang banyak memberikan saran dan motivasi sehingga proposal ini dapat terselesaikan.
8. Ibu Dewi Sinta Megawati M.Sc selaku penguji proposal skripsi yang telah banyak memberikan pengarahan.
9. Segenap civitas akademika Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Ilmu Kesehatan UIN MALANG.
10. Ayah dan Ibu tercinta yang telah mencurahkan kasih dan sayangnya, do'a, bimbingan, dan motivasi hingga terbentuknya skripsi ini.
11. Seluruh teman teman Farmasi 2015 "Pharmajelly" yang berjuang bersama untuk meraih cita cita.
12. Seluruh sahabat baik yang selalu memberikan motivasi dan dukungan.
13. Akhir kata, penulis berharap semoga penulisan skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan pembaca.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 13 Juli 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	i
KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.3.1 Tujuan Umum.....	8
1.3.2 Tujuan Khusus.....	8
1.4 Manfaat Penelitian	9
1.4.1 Manfaat Akademik	9
1.4.2 Manfaat Praktis.....	9
1.5 Batasan Masalah	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1 Sistem Penghantaran Obat	11
2.1.1 Liposom	11
2.1.2 Niosom	12
2.1.3 Etosom.....	13
2.1.4 Transfersom.....	13
2.1.5 Mikrosfer	14
2.1.6 <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i>	15
2.1.7 Komponen SNEDDS.....	18
2.1.7 Mekanisme Penghantaran SNEDDS dalam Tubuh Manusia	25
2.2 Karakteristik Formulasi SNEDDS	25
2.2.1 Organoleptik	25
2.2.2 %Transmitan.....	26
2.2.3 pH	28
2.2.4 Tipe Nanoemulsi	28
2.2.5 Ukuran Partikel	28
2.2.6 <i>Emulsification time</i>	31
2.3 Bunga Krisan (<i>Chrysanthemum morifolium</i>).....	31
2.3.1 Klasifikasi Bunga Krisan	31
2.3.2 Morfologi Tanaman Bunga Krisan	32
2.3.3 Daerah Persebaran Tanaman Bunga Krisan	34
2.3.4 Fitokimia Bunga Krisan	35
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	40
3.1 Kerangka Konseptual.....	40

3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual	40
3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual.....	41
3.2 Hipotesis Penelitian	42
BAB IV METODE PENELITIAN	43
4.1 Rancangan Penelitian.....	43
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	43
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	44
4.3.1 Variabel Penelitian	44
4.3.2 Definisi Operasional Variabel	44
4.4 Alat dan Bahan.....	46
4.4.1 Alat	46
4.4.2 Bahan.....	46
4.5 Skema Kerja Penelitian.....	47
4.5.1 Pembuatan Ekstrak	46
4.5.2 Pembuatan SNEDDS.....	47
4.6 Prosedur Penelitian	47
4.6.1 Metode Ekstraksi	47
4.6.2 Formulasi	48
4.6.3 Pembuatan SNEDDS.....	48
4.6.4 Karakteristik SNEDDS.....	49
4.7 Analisa data.....	51
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	54
5.1 Formulasi	54
5.2 Karakteristik SNEDDS (<i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i>).....	56
1. Organoleptik	56
2. pH.....	58
3. Tipe Nanoemulsi.....	59
4. Waktu Emulsifikasi (<i>emulsification time</i>)	61
5. %Transmitan.....	63
6. Ukuran Partikel	65
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	72
6.1 Kesimpulan	72
6.2 Saran	72
DAFTAR PUSTAKA.....	73
LAMPIRAN.....	85

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Liposom.....	12
Gambar 2.2 Niosom	12
Gambar 2.3 Etosom.....	13
Gambar 2.4 Transfersom.....	14
Gambar 2.5 Mikrosfer	15
Gambar 2.6 <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery system</i>	16
Gambar 2.7 Struktur Asam Laurat	20
Gambar 2.8 Strukur Tween 80	23
Gambar 2.9 Struktur PEG 400	24
Gambar 2.10 <i>Chrysanthemum morifolium</i> Syn. <i>Dendrathera grandiflora</i>	32
Gambar 2.11 Struktur Flavonoid.....	37
Gambar 5.1 SNEDDS Blanko (Tanpa ekstrak bunga krisan)	57
Gambar 5.2 Uji Tipe Nanoemulsi dengan Replikasi 3 Kali	60

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Kandungan Flavonoid pada Ekstrak Bunga Krisan	39
Tabel 4.2 Rancangan Formulasi SNEDDS	48
Tabel 4.3 Formulasi AGF dan AIF	51
Tabel 4.4 Analisis Statistik <i>Two Way Anova</i>	53
Tabel 5.1 Tabel Keterangan Formulasi	56
Tabel 5.2 Hasil Uji Organoleptik Sediaan SNEDDS.....	57
Tabel 5.3 Hasil Uji pH	58
Tabel 5.4 Hasil Uji Waktu Emulsifikasi	62
Tabel 5.5 Hasil Uji %Transmitan	64
Tabel 5.6 Hasil Uji Ukuran Partikel Sediaan SNEDDS Ekstrak Bunga Krisan	66
Tabel 5.7 Uji Multivariasi Sediaan SNEDDS Ekstrak Bunga Krisan	68
Tabel 5.8 Karakteristik Terbaik Formula SNEDDS Ekstrak Bunga Krisan	69

DAFTAR SINGKATAN

SNEDDS	: <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
Tween 80	: <i>Polyoxyethylen 20 sorbitan monooleate</i>
PEG 400	: <i>Polyoxyethylene glycol 400</i>
VCO	: <i>Virgin Coconut Oil</i>
M/A	: <i>Minyak dalam Air</i>
A/M	: <i>Air dalam Minyak</i>
LCT	: <i>Long-Chain Triglycerides</i>
MCT	: <i>Medium Chain Triglycerides</i>
pH	: <i>Potensial Hydrogen</i>
HLB	: <i>Hydrophylic-Lipophylic Balance</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
UV-Vis	: <i>Ultra Violet Visible</i>
UAE	: <i>Ultrasonic Assisted Extraction</i>

ABSTRAK

Ridloh, Mokhamad Ali. Formulasi dan Karakteristik Sediaan *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Bunga Krisan (*Chrysanthemum morifolium*). Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Ilmu Kesehatan. Pembimbing I: Apt. Rahmi Anissa M.Farm. Pembimbing II: Apt Hajar Sugihantoro, M.P.H. Penguji: Dewi Sinta Megawati M.Sc.

Bunga krisan yaitu senyawa golongan terpenoid dan senyawa golongan flavonoid mempunyai aktivitas antikanker. Dalam penelitian ini akan dilakukan modifikasi penghantaran *self nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) ekstrak bunga krisan yang diharapkan dapat meningkatkan efektivitasnya sebagai antikanker karena SNEDDS akan meningkatkan kelarutan ekstrak bunga krisan, sehingga lebih banyak zat aktif yang akan sampai pada sel kanker. Tujuan penelitian ini adalah (1) untuk mengetahui rancangan formula sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan dari variasi fase minyak VCO, *palm oil* dan gabungan VCO dengan *palm oil*. (2) untuk mengetahui pengaruh formulasi fase minyak VCO, *palm oil* dan gabungan VCO dengan *palm oil* terhadap karakteristik sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*). *Virgin coconut oil* (VCO) dan *palm oil* sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan. Karakteristik penentuan formula optimum yakni organoleptik, transmitansi, pH, tipe nanoemulsi, ukuran partikel, dan waktu emulsifikasi. Komposisi formula terbaik SNEDDS ekstrak bunga krisan adalah 1 g *palm oil*; 6,75 g tween 80; 2,25 g PEG 400. (1) Rancangan formula terbaik yakni pada formula ke 1 yakni *Palm Oil* karena memenuhi syarat penghantaran yang baik ditinjau dari ukuran partikel yakni AGF: 4.88 nm dan AIF: 2.23 nm, % transmitan mendekati 100%, waktu emulsifikasi < 2 menit, tipe nanoemulsi minyak dalam air, pH rentang 7.00, dan tidak terjadi pemisahan serta tidak berbau. (2) Formulasi fase minyak VCO, *palm oil*, gabungan VCO dengan *palm oil* berpengaruh terhadap karakteristik SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*). Penelitian ini berdasarkan parameter tersebut menunjukkan kestabilan yang baik.

Kata Kunci : Bunga Krisan, Nanoemulsi, SNEDDS, *Palm Oil*

ABSTRACT

Ridloh, Mokhamad Ali. Formulation and Characteristics of Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Chrysanthemum Flower Extract (*Chrysanthemum morifolium*). Thesis of the Department of Pharmacy, Faculty of Medicine and Health Sciences. Supervisor I: Apt. Rahmi Anissa M. Farm. Advisor II: Apt Hajar Sugihantoro, M.P.H. Examiner: Dewi Sinta Megawati M.Sc.

Chrysanthemum flowers are compounds of the terpenoid group and flavonoid group compounds have anticancer activity. In this study, a modification of the self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of chrysanthemum extract will be carried out which is expected to increase its effectiveness as an anticancer because SNEDDS will increase the solubility of chrysanthemum extract, so that more active substances will reach cancer cells. The purpose of this study was (1) to determine the design of the SNEDDS preparation formula for chrysanthemum extract from the various phases of VCO oil, palm oil and the combination of VCO with palm oil. (2) to determine the effect of the oil phase formulation of VCO, palm oil and the combination of VCO with palm oil on the characteristics of the SNEDDS preparation of chrysanthemum extract (*Chrysanthemum morifolium*). Virgin coconut oil (VCO) and palm oil as oil phase, tween 80 as surfactant and PEG 400 as cosurfactant. The characteristics of determining the optimum formula are organoleptic, transmittance, pH, nanoemulsion type, particle size, and emulsification time. The best formula composition of SNEDDS chrysanthemum extract is 1 g palm oil; 6.75 g tween 80; 2.25 g PEG 400. (1) The best formula design is in the first formula, namely Palm Oil because it meets the requirements for good delivery in terms of particle size, namely AGF: 4.88 nm and AIF: 2.23 nm, % transmittance is close to 100%, emulsification time < 2 minutes, the type of nanoemulsion is oil in water, the pH is in the range of 7.00, and there is no separation and no odor. (2) The oil phase formulation of VCO, palm oil, combined VCO with palm oil affected the SNEDDS characteristics of chrysanthemum flower extract (*Chrysanthemum morifolium*). This study based on these parameters showed good stability.

Keywords: Chrysanthemum, Nanoemulsion, SNEDDS, Palm Oil

مستخلص البحث

ريدلوه ومحمد علي صياغة وخصائص نظام توصيل العقاقير باستحلاب النانو الذاتي مستخلص زهرة الأقحوان (موريفوليوم الأقحوان). (أطروحة قسم الصيدلة بكلية الطب والعلوم الصحية. المشرف الأول: شقة. رحمي أنيسة م. الممتحن: ديبوي سينتا ميجاواتي ماجستير M.P.H. ، مزرعة. المستشار الثاني: أبت هاجر سوجيهانتورو

زهرة الأقحوان هي مركبات من مجموعة التربينويد ومركبات مجموعة الفلافونويد لها نشاط مضاد للسرطان. في هذه الدراسة ، سيتم إجراء تعديل على نظام توصيل دواء الاستحلاب الذاتي (SNEDDS) لمستخلص الأقحوان والذي من المتوقع أن يزيد من فعاليته كمضاد للسرطان لأن SNEDDS سيزيد من قابلية ذوبان مستخلص الأقحوان ، بحيث تصل المزيد من المواد الفعالة خلايا سرطان. كان الغرض من هذه الدراسة هو (1) تحديد تصميم صيغة تحضير SNEDDS لمستخلص الأقحوان من المراحل المختلفة لزيت VCO وزيت النخيل ومزيج VCO مع زيت النخيل. (2) لتحديد تأثير صياغة المرحلة الزيتية لـ VCO وزيت النخيل ومزيج VCO مع زيت النخيل على خصائص تحضير SNEDDS لمستخلص الأقحوان (*Chrysanthemum morifolium*). زيت جوز الهند البكر (VCO) وزيت النخيل كمرحلة زيتية ، توين 80 كخافض للتوتر السطحي و PEG 400 كمواد خافض للتجميل. خصائص تحديد الصيغة المثلى هي الحسية ، والنفاذية ، ودرجة الحموضة ، ونوع المستحلب النانوي ، وحجم الجسيمات ، ووقت الاستحلاب. أفضل تركيبة لمستخلص أقحوان SNEDDS هي 1 جم زيت نخيل ؛ 6.75 جم توين 80 ؛ 2.25 جم PEG 400. (1) أفضل تصميم للصيغة هو في الصيغة الأولى ، وهي زيت النخيل لأنه يلبي متطلبات التسليم الجيد من حيث حجم الجسيمات ، أي AGF: 4.88 نانومتر و AIF: 2.23 نانومتر ، نسبة النفاذية قريبة إلى 100٪ ، وقت الاستحلاب أقل من دقيقتين ، نوع مستحلب النانو هو زيت في الماء ، ودرجة الحموضة في حدود 7.00 ، ولا يوجد فصل ولا رائحة. (2) أثرت تركيبة المرحلة الزيتية لـ VCO وزيت النخيل و VCO الممزوج بزيت النخيل على خصائص SNEDDS لمستخلص زهرة الأقحوان (*Chrysanthemum morifolium*). أظهرت هذه الدراسة المستندة إلى هذه المعايير ثباتًا جيدًا.

زيت النخيل ، SNEDDS ، الكلمات المفتاحية :الأقحوان ، مستحلب النانو

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia diberkahi kekayaan dan keanekaragaman sumber daya hayati yang berpotensi untuk dikembangkan salah satunya sebagai bahan baku obat (BAPPENAS, 2016). Keanekaragaman hayati diciptakan oleh Allah SWT supaya dapat dimanfaatkan dengan baik oleh manusia. Hal tersebut merupakan rahmat yang diberikan Allah SWT terhadap manusia yang sebagaimana dijelaskan dalam Al-Qur`an :

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

awalam yarou ilal-ardhi kam ambatnaa fiihaa ming kulli zaujing kariim

"Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam (tumbuh-tumbuhan) yang baik?" (QS. Asy-Syu'ara' 26: Ayat 7) disini dijelaskan bahwa Allah menciptakan tumbuh-tumbuhan itu memiliki berbagai macam manfaat yang perlu kita gali agar dapat digunakan dan bermanfaat serta Allah menciptakan sesuatu tumbuhan tidaklah sebagai hiasan belaka tapi juga mengandung hal baik yaitu obat bagi tubuh yang membutuhkan.

Maha besar Allah SWT yang telah menciptakan beranekaragam jenis tumbuhan yang mampu tumbuh di bumi ini dengan adanya air hujan. Berbagai jenis tumbuhan tersebut merupakan fenomena alam yang harus dikembangkan dan dimanfaatkan sepenuhnya oleh manusia yang mau berfikir (Savitri, 2008). Salah satu pemanfaatan tanaman sebagai tanaman obat dan sebagai sumber daya alam bahan obat di Indonesia merupakan aset nasional yang perlu terus ditelaah, diteliti dan dikembangkan

pemanfaatannya (Depkes RI, 2007). Salah satu tumbuhan yang secara empiris digunakan sebagai obat dan mempunyai banyak manfaat adalah tanaman krisan atau dikenal juga dengan nama krisantemum.

Genus *Chrysantemum* termasuk dalam familia *asteraceae* memiliki berbagai macam spesies di dunia (Boutaghane *et al.*, 2013). Tanaman krisan sering dimanfaatkan sebagai tanaman hias disamping itu, tanaman krisan juga dimanfaatkan sebagai obat-obatan dan sebagai insektisida. Bunga dari tanaman krisan dikenal dengan bunga yang indah dan memiliki berbagai bentuk, ukuran, dan warna (Kalia *et al.*, 2016). Bunga krisan yang indah tersebut juga dibudidayakan dan dimanfaatkan sebagai ramuan kesehatan. Salah satu bentuk ramuan kesehatan yang sering dijumpai adalah bagian dari bunga krisan yang berwarna kuning dan putih (Asrini, 2012). Sebuah penelitian terbaru menyebutkan bahwa krisantemum memiliki aktivitas antikanker (Boutaghane *et al.*, 2013).

Senyawa yang dominan ditemukan pada bunga krisan yaitu senyawa golongan terpenoid dan senyawa golongan flavonoid (Ukiya *et al.*, 2002). Senyawa golongan flavonoid dan golongan terpenoid selain berperan sebagai senyawa antioksidan (Wang *et al.*, 2013) juga dapat berperan sebagai antikanker. Kanker payudara senyawa golongan flavonoid dan golongan terpenoid berperan dalam menghambat mutasi gen p53 sehingga dapat mencegah terjadinya proliferasi sel yang berlebihan dan dapat meningkatkan apoptosis sel (Bishayee *et al.*, 2011) dan (Cantero *et al.*, 2006). Hasil studi *in vitro* antiproliferatif tanaman krisan kuning (*Chrysanthemum coronarium*) menyatakan bahwa *C. coronarium* secara efektif dapat menghambat pertumbuhan

berbagai macam sel tumor seperti sel T47D, sel MCF-7, sel Caco-2, dan sel HeLa berdasarkan nilai LD₅₀ berturut-turut yaitu 75±5 µg/mL, 82±2 µg/mL, 43±6 µg/mL, dan 110±8 µg/mL (Bardaweel *et al.*, 2015).

Tindakan medis untuk mengobati kanker biasanya menggunakan kemoterapi, operasi, dan radioterapi, namun banyak menimbulkan efek samping dan biaya yang relative lebih mahal, maka diperlukan pengobatan secara alami (Arifianti *et al.*, 2014). Pengobatan terhadap penyakit kanker selain dengan tindakan medis juga dapat berasal dari bahan alam (Gratus *et al.*, 2009). Selain itu tanaman obat dilaporkan lebih aman dibandingkan dengan obat sintetik (Javed *et al.*, 2009). Namun demikian, diperkirakan 40% atau lebih senyawa bahan alam memiliki kelarutan yang rendah di dalam air (jing *et al.*, 2014) atau bahkan memberikan toksisitas yang tinggi (Xue *et al.*, 2012). Kelarutan yang rendah di dalam air serta kurangnya kemampuan permeabilitas menembus barrier absorpsi dapat mempengaruhi bioavailabilitas suatu senyawa bahan alam di dalam tubuh. Tidak hanya itu, bioavailabilitas suatu senyawa juga sangat dipengaruhi oleh stabilitas senyawa terhadap pH lambung dan kolon, metabolisme oleh mikroflora normal dalam saluran pencernaan, absorpsi melalui dinding usus, mekanisme aktif pompa *efflux* dan metabolisme lintas pertama (Kesarwani *et al.*, 2013), maka diperlukan sistem penghantaran obat untuk menghantarkan senyawa aktif ke tempat yang diinginkan.

Sistem penghantaran obat dapat diartikan dengan bagaimana suatu obat dapat sampai ke tempat yang dituju. Pengembangan sistem penghantaran obat tertarget bertujuan untuk meningkatkan kontrol dosis obat pada tempat yang diinginkan seperti

pada sel, jaringan atau organ. Sistem penghantaran yang tepat dapat mengurangi efek samping obat yang tidak diinginkan pada organ non target. Suatu molekul obat sangat sulit mencapai tempat aksinya karena jaringan seluler yang kompleks pada suatu organisme. Sistem penghantaran ini berfungsi sebagai pengarah molekul obat mencapai sasaran yang diinginkan (Shargel *et al.*, 2015). Macam sistem penghantaran obat antara lain liposom, niosom, etosom, transferosom, mikrosfer, SNEDDS.

Liposom adalah vesikel buatan yang berukuran kecil, memiliki bentuk *Spheric*, dan terdiri dari membran fosfolipid bilayer. Liposom dapat dibuat dari fosfolipid nontoksik dan kolesterol untuk membentuk satu atau multi membran bilayer yang memungkinkan dalam mengkapsulasi senyawa aktif yang hidrofilik maupun hidrofobik (Yang *et al.*, 2011). Niosom adalah sistem vesikel yang mirip dengan liposom yang dapat digunakan sebagai pembawa obat ampifilik dan lipofilik. Niosom stabil secara kimia, dapat menjerat obat yang hidrofilik dan hidrofobik, kedua-duanya dalam lapisan air atau membran. Niosom memiliki toksisitas yang rendah karena sifat nonionik (Tarekegn, 2010). Etosom adalah suatu sistem pembawa berupa vesikel yang lembut dan elastis dengan komponen utama adalah fosfolipid, alkohol (etanol atau isopropil alkohol) dengan konsentrasi cukup tinggi (20-45%) dan air. Secara umum, struktur dari etosom mirip dengan liposom, perbedaan dengan liposom yaitu pada komponen penyusunnya digunakan etanol dengan konsentrasi tinggi (Ramadon, 2016). Mikrosfer atau mikropartikel merupakan sediaan multiple unit yang terdiri dari polimer dan partikel obat yang terdispersi secara molekuler. Mikrosfer memiliki ukuran diameter 1-1000 μm (Sappidi *et al.*, 2014).

Pengembangan sistem penghantaran obat berbasis teknologi farmasi diperlukan suatu sediaan yang dapat meningkatkan kemampuan senyawa aktif untuk berpenetrasi (Gupta *et al.*, 2011), serta dapat meningkatkan bioavailabilitas obat oral dan memiliki kelarutan rendah di dalam air salah satunya dengan *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) (El-Laithy, 2008; Ghosh *et al.*, 2006; Xiong *et al.*, 2008).

SNEDDS merupakan campuran isotropis yang terdiri dari minyak, surfaktan, ko-surfaktan yang secara cepat membentuk emulsi ketika bertemu air (Nazzal dan Khan, 2002). 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 di dalam tubuh (Shafiq-un-Nabi *et al.*, 2007).

Komponen minyak pada formulasi SNEDDS berperan untuk menentukan ukuran suatu emulsi yang terbentuk serta kapasitas zat aktif yang dapat dibawa karena minyak merupakan pembawa utama zat aktif dalam SNEDDS (Date *et al.*, 2010). Pembuatan SNEDDS biasanya menggunakan minyak yang memiliki struktur rantai panjang (*long-chain triglycerides* atau LCT) dan MCT (*Medium-chain triglycerides*). LCT memiliki harga yang lebih murah dengan ketersediaan yang melimpah (McClements *et al.*, 2011) dari MCT, karena MCT harus melalui pemurnian untuk mendapatkannya. Minyak rantai panjang sering digunakan karena sifatnya yang lipofil

sehingga proses absorpsinya melalui jalur limfatik dari metabolisme hati serta meminimalkan efek hepatotoksik (Li *et al.*, 2009).

Surfaktan dan kosurfaktan menunjukkan bahwa dengan komponen tersebut dapat menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran *droplet* <100 nm. Penggunaan *palm oil* sebagai fase minyak bersama tween 80 dan PEG 400 memiliki ukuran rerata sebesar $30,37 \pm 4,10$ nm. 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 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 (Rowe *et al.*, 2009), Tween 80 memiliki kandungan Xlog p 6,5 sehingga akan mudah berikatan dengan fase minyak (Anandhita, 2016). Kosurfaktan yang dipakai adalah PEG 400 karena dapat digunakan sebagai kosurfaktan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif yang sukar larut (Wallick, 2009).

Variasi fase minyak yang digunakan adalah *Virgin coconut oil* (VCO) yang sering digunakan dalam pembuatan nanoemulsi karena VCO mengandung *Medium Chain Trygliceride* (MCT) yang memiliki kemampuan dalam mencegah terjadinya *Ostwald ripening* (bentuk ketidakstabilan yang utama pada nanoemulsi) dan dapat menghasilkan sediaan dengan ukuran *droplet* <500 nm (Wooster *et al.*, 2008). Anindhita *et al.*, (2016) menyatakan bahwa penggunaan VCO sebagai fase minyak

dengan tween 80 dan PEG 400 dengan komposisi surfaktan-kosurfaktan yang lebih besar yakni 1:10; 1:9 dan 1:7,5 menghasilkan formula yang stabil.

Penggunaan minyak *palm oil* juga memiliki lemak tak jenuh seperti asam oleat yang juga berfungsi untuk meningkatkan penetrasi. Asam lemak jenuh yang lebih sedikit ini mengakibatkan rendahnya kandungan *medium chain fatty acid* (MCFA) dari *palm oil*. *Palm oil* memiliki waktu pecah emulsi yang besar sehingga dapat disimpulkan penggunaan *palm oil* membuat emulsi lebih stabil daripada penggunaan minyak yang lain (Primahadi, 2006), serta penggunaan kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO diharapkan dapat membentuk sediaan yang stabil. Oleh sebab itu, perlunya optimasi formula dengan melihat variasi fase minyak yang bermacam-macam guna menghasilkan sediaan yang baik.

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini mengenai formulasi ekstrak bunga krisan menggunakan metode SNEDDS dengan variasi fase minyak VCO, *palm oil* dan gabungan VCO dengan *palm oil* dengan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400. Metode ini memungkinkan menghasilkan nanoemulsi fase minyak dalam air (O/W) secara spontan berupa campuran isotropik obat, minyak, dan surfaktan.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini yaitu :

1. Bagaimana rancangan formula terbaik sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan dari variasi fase minyak VCO, *palm oil* dan gabungan VCO dengan *palm oil*?

2. Apakah formulasi fase minyak VCO, *palm oil* dan gabungan VCO dengan *palm oil* berpengaruh terhadap karakteristik sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini yaitu :

1. Untuk mengetahui rancangan formula terbaik sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan dari variasi fase minyak VCO, *palm oil* dan gabungan VCO dengan *palm oil*.
2. Untuk mengetahui pengaruh formulasi fase minyak VCO, *palm oil* dan gabungan VCO dengan *palm oil* terhadap karakteristik sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*).

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini yaitu :

1. Untuk mengetahui rancangan formula terbaik sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan dari variasi fase minyak VCO, *palm oil* dan gabungan VCO dengan *palm oil*.
2. Untuk mengetahui pengaruh formulasi fase minyak VCO, *palm oil* dan gabungan VCO dengan *palm oil* terhadap karakteristik sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*) dengan variasi minyak pembawa sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang berpotensi untuk anti kanker.

2. Bagi Peneliti

Manfaat bagi peneliti yaitu menambah wawasan dan motivasi berfikir kritis dalam memberikan penjelasan secara ilmiah mengenai formulasi sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*) dengan variasi fase minyak pembawa.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pemanfaatan ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*) sebagai terapi kanker.

2. Bagi Peneliti Lain

Memberikan karakteristik sediaan SNEDDS dengan variasi fase minyak VCO, *palm oil*, dan minyak jarak dalam formulasi untuk dilakukan penelitian selanjutnya.

1.5 Batasan Masalah

1. Sampel bunga krisan dibeli di CV. Cempaka Mulya Batu.
2. Sampel yang digunakan adalah ekstrak etanol 96% bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*).
3. Metode pembuatan nanoemulsi adalah liquid dispersi.
4. Variasi fase minyak yang digunakan adalah VCO, *palm oil*, dan gabungan VCO dengan *palm oil* dengan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400.
5. Karakteristik yang digunakan adalah organoleptik, % transmitan, pH, ukuran partikel, tipe nanoemulsi dan *emulsification time*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

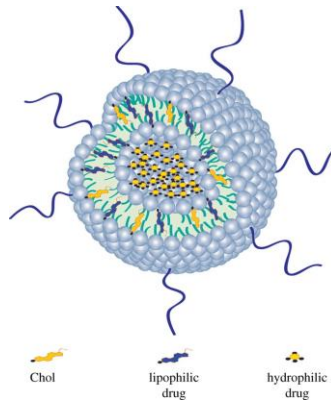
2.1 Sistem Penghantaran Obat

Sistem Penghantaran Obat atau disebut juga *Drug Delivery System* merupakan istilah yang menggambarkan bagaimana suatu obat dapat sampai ke tempat target aksinya. Pengembangan sistem penghantaran obat tertarget ini bertujuan untuk meningkatkan kontrol dosis obat pada tempat spesifik seperti pada sel, jaringan, atau organ. Sehingga dengan ini, dapat mengurangi efek samping obat yang tidak diinginkan pada organ non target. Suatu molekul obat sangat sulit mencapai tempat aksinya karena jaringan seluler yang kompleks pada suatu organisme. Sehingga dengan sistem penghantaran ini berfungsi untuk mengarahkan molekul obat mencapai sasaran yang diinginkan (Shargel *et al.*, 2005). Macam-macam sistem penghantaran obat antara lain liposom, niosom, etosom, transferosom, mikrosfer dan SNEDDS.

2.1.1 Liposom

Liposom adalah berupa gelembung kecil/vesikel yang terbuat dari fosfatidil lapis ganda. Liposom merupakan sistem yang menjadi kandidat penting sebagai penghantar obat menuju sel atau jaringan target, mengurangi toksisitas dan meningkatkan indeks terapeutik. (Febriyenti, 2018). Karakter amfifiliknya memungkinkan solubilisasi atau enkapsulasi obat, baik yang bersifat hidrofobik maupun hidrofilik. (Verawaty, 2016). Liposom adalah vesikel buatan yang berukuran kecil, memiliki bentuk *Spheric*, dan terdiri dari membrane fosfolipid bilayer. Liposom dapat dibuat dari fosfolipid

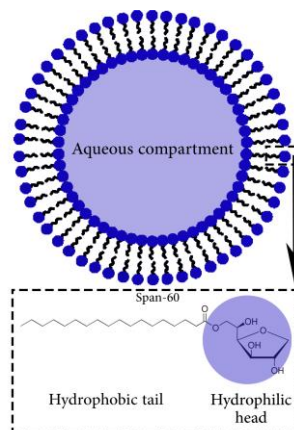
nontoksik dan kolesterol untuk membentuk satu atau multi membran bilayer yang memungkinkan dalam mengkapsulasi senyawa aktif yang hidrofilik maupun hidrofobik (Yang *et al.*, 2011).



Gambar 2.1 Liposom (Nelson *et al.*, 2014)

2.1.2 Niosom

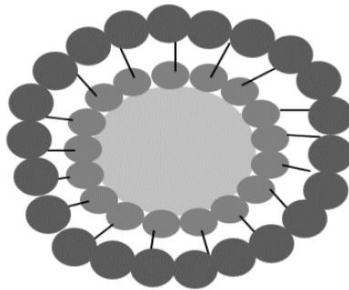
Niosom adalah sistem vesikel yang mirip dengan liposom yang dapat digunakan sebagai pembawa obat ampifilik dan lipofilik. Niosom stabil secara kimia, dapat menjerat obat yang hidrofilik dan hidrofobik, kedua-duanya dalam lapisan air atau membran. Niosom memiliki toksisitas yang rendah karena sifat nonionik (Tarekegn, 2010).



Gambar 2.2 Niosom (Moghassemi, 2014)

2.1.3 Etosom

Etosom merupakan sebuah vesikel yang tersusun atas fosfolipid, air, dan etanol. Risiko toksik rendah, bahan yang terkandung sudah disetujui untuk penggunaan farmasetika dan kosmetika (Grace *et al.*, 2014) permeasi lebih tinggi (Prausnitz, 2008 ; Schoellhammer, 2014) dan kompatibilitas lebih tinggi dibanding liposom konvensional (V. Dubey *et al.*, 2007). Etosom adalah suatu sistem pembawa berupa vesikel yang lembut dan elastis dengan komponen utama adalah fosfolipid, alkohol (etanol atau isopropil alkohol) dengan konsentrasi cukup tinggi (20-45%) dan air. Secara umum, struktur dari etosom mirip dengan liposom, perbedaan dengan liposom yaitu pada komponen penyusunnya digunakan etanol dengan konsentrasi tinggi (Ramadon, 2016).

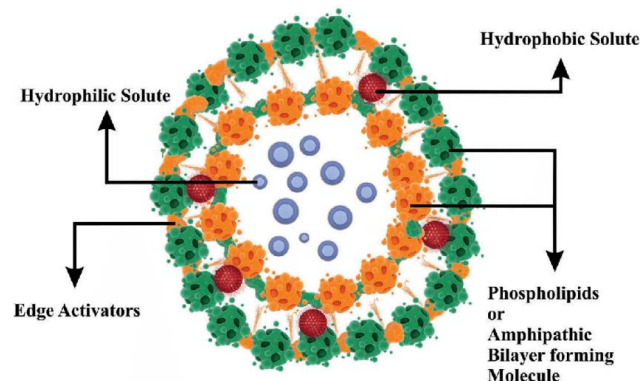


Gambar 2.3 Etosom (Mishra *et al*, 2010)

2.1.4 Transfersom

Transfersome adalah vesikel buatan dan mirip dengan vesikel sel alami. Sehingga cocok untuk penghantaran obat terkontrol. Transfersome artinya adalah tetesan lipid bilayer yang memiliki kemampuan deformability dimana mampu membuat penetrasi yang mudah melalui pori yang lebih kecil dibandingkan ukuran droplet itu sendiri. Ketika diaplikasikan ke dalam kulit, pembawa mencari dan

mengeksplotasi jalur hidrofilik atau pori diantara sel di dalam kulit, dimana cukup terbuka dan membiarkan vesikel masuk bersama muatan obatnya, mengubah bentuk dirinya dengan ekstrim tanpa kehilangan integritas bentuk vesikularnya. Transfersom berpenetrasi ke dalam SC baik dengan intraseluler atau transeluler. Fleksibilitas dari membrane transfersome diperoleh karena pencampuran yang sesuai antara komponen aktif dalam ratio yang tepat. Fleksibilitas dari membrane transfersom diperoleh karena pencampuran yang sesuai antara komponen aktif dalam ratio yang tepat. Fleksibilitas dari transfersom meminimalkan ratio vesikel pecah di dalam kulit dan membiarkan transfersome mengikuti gradien air alami melewati epidermis ketika diaplikasikan kondisi nonoklusif. Dosis transfersome diaplikasikan perunit area, dibandingkan jumlah total obat yang digunakan. Transfersome melindungi obat dari degradasi metabolisme dan bertindak sebagai depot melepaskan isinya perlahan-lahan.

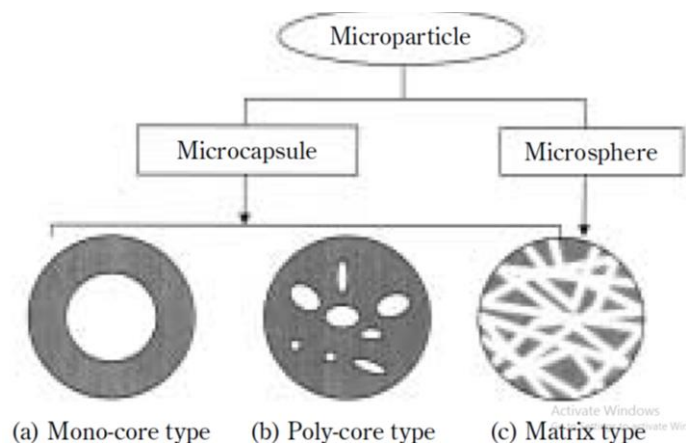


Gambar Transfersom (Rai, 2017)

2.1.5 Mikrosfer

Mikrosfer atau mikropartikel merupakan sediaan multiple unit yang terdiri dari polimer dan partikel obat yang terdispersi secara molekuler. Mikrosfer memiliki ukuran diameter 1-1000 μm (Sappidi *et al.*, 2014). Mikrosfer merupakan sistem

enkapsulasi berbentuk sferik yang dapat memberikan perlindungan untuk obat yang tidak stabil dan mengontrol pelepasan obat (Tjay, 2007). Mikrosfer dapat dibentuk dengan metode penguapan pelarut (evaporasi pelarut) dengan prinsip pembentukan droplet padat pada medium tidak saling bercampur dengan bantuan agen penstabil (Prajapati, 2011).



Gambar 2.5 Mikrosfer (Yoshizawa, 2004)

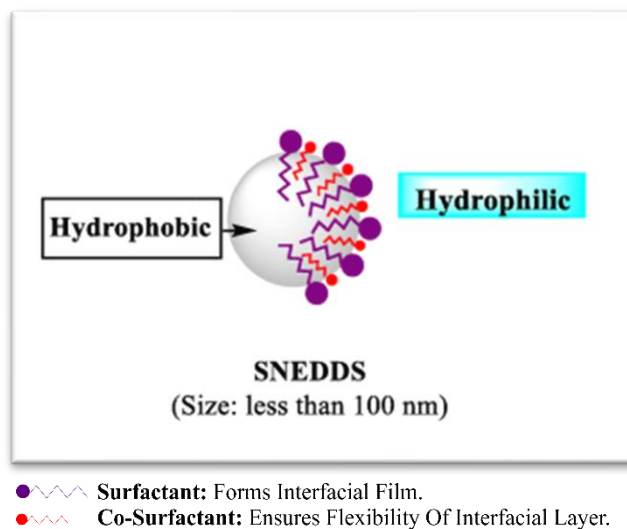
2.1.6 Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

a. Definisi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) adalah prekonsentrat nanoemulsi atau bentuk anhidrat nanoemulsi berupa campuran isotropik obat, minyak, dan surfaktan yang ketika digabungkan dengan fase air pada kondisi agitasi perlahan akan membentuk nanoemulsi fase minyak dalam air (M/A) secara spontan (Date *et al.*, 2010). SNEDDS memiliki komponen utama berupa minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai pengemulsi minyak ke dalam air melalui pembentukan lapisan film antarmuka dan menjaga stabilitas, dan kosurfaktan untuk meningkatkan penggabungan obat atau memfasilitasi nanoemulsifikasi dalam SNEDDS. 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).

Nanoemulsi dapat menghindari problem klasik emulsi yaitu creaming, flokulasi dan sedimentasi yang biasanya dijumpai pada makroemulsi. Bentuk emulsi ini juga dapat diaplikasikan dalam berbagai formulasi yaitu foam, spray, cairan, dan krim untuk rute transdermal karena tidak menimbulkan iritasi pada kulit dan juga tidak toksik. Nanoemulsi untuk rute penggunaan oral juga dapat dipastikan aman karena surfaktan yang digunakan memenuhi standar konsumsi manusia (Shah, 2010).



Gambar 2.6 Self-Nanoemulsifying Drug Delivery system (Rani *et al.*, 2019)

Droplet size yang sangat kecil membuat nanoemulsi berwujud cairan transparan yang stabil (Thakur, 2013). Selain itu, ukuran yang kecil ini juga mengakibatkan gerak *brown* yang dimiliki nanoemulsi mencegahnya dari sedimentasi atau creaming sehingga meningkatkan stabilitas emulsi (Fernandez, 2004). SNEDDS adalah sistem yang terdiri dari campuran minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang dapat membentuk

nanoemulsi secara spontan ketika bertemu fase air melalui agitasi yang ringan dalam lambung dengan ukuran tetesan emulsi berkisar nanometer (Mahmoud, 2013). Selain meningkatkan kelarutan dan disolusi, sistem SNEDDS dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat di dalam plasma darah (Gupta, 2011).

SNEDDS memiliki komponen utama berupa minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai pengemulsi minyak ke dalam air melalui pembentukan dan penjagaan stabilitas lapisan film antarmuka, dan ko-surfaktan untuk membantu tugas surfaktan sebagai pengemulsi. Karakteristik formula SNEDDS dipengaruhi oleh rasio minyak dan surfaktan, kepolaran dan muatan tetesan emulsi. Formula SNEDDS juga dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan, rasio masing-masing komponen, pH dan suhu saat emulsifikasi terjadi, serta sifat fisikokimia obat (Obitte, 2011).

b. Keuntungan dan Kerugian SNEDDS

SNEDDS memiliki beberapa keuntungan dibandingkan sistem penghantaran lainnya, yaitu: stabilitas yang baik, kapasitas melarutnya yang tinggi, dan sangat memungkinkan untuk diproduksi dalam skala yang lebih besar (Date *et al.*, 2010). Beberapa keuntungan SNEDDS, diantaranya meningkatkan bioavailabilitas obat oral sehingga memungkinkan pengurangan dosis, mudah disimpan karena memiliki kestabilan termodinamika yang baik, serta adanya minyak dapat mempercepat obat melewati saluran gastrointestinal sehingga meminimalisasi iritasi yang sering terjadi selama kontak antara zat obat dan dinding usus (Gursoy, 2004).

Kerugian nanoemulsi adalah membutuhkan konsentrasi besar dalam penggunaan surfaktan dan kosurfaktan untuk menstabilkan nanodroplet, stabilitas dipengaruhi oleh parameter lingkungan seperti suhu dan pH. Secara substansial SNEDDS terbukti meningkatkan bioavailabilitas obat melalui pemberian oral (Makadia *et al.*, 2013).

2.1.7 Komponen SNEDDS

SNEDDS memiliki komponen utama berupa minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai pengemulsi minyak ke dalam air melalui pembentukan dan penjagaan stabilitas lapisan film antarmuka, dan kosurfaktan untuk membantu tugas surfaktan sebagai pengemulsi. Karakteristik formula SNEEDS dipengaruhi oleh rasio minyak dan surfaktan, kepolaran dan muatan tetesan emulsi. Formula SNEDDS juga dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan, kosurfaktan, rasio masing-masing komponen, pH dan suhu saat emulsifikasi terjadi serta sifat fisikokimia obat (Obitte, 2011). Metode SNEDDS juga dapat meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air dengan melewati tahapan disolusi obat (Gupta, 2011). Komponen utama SNEDDS adalah sebagai berikut:

a. 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, 2013).

Minyak dengan rantai trigliserida yang panjang (13-21 karbon) mempunyai berbagai derajat saturasi dalam formulasi SNEDDS, trigliserida rantai panjang memiliki keunggulan berupa kemampuan meningkatkan transport obat melalui limfatik sehingga mengurangi metabolisme lintas pertama, sementara trigliserida, digliserida ataupun monogliserida rantai medium memiliki kemampuan solubilisasi obat hidrofobik yang lebih baik (Sapra, 2012).

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

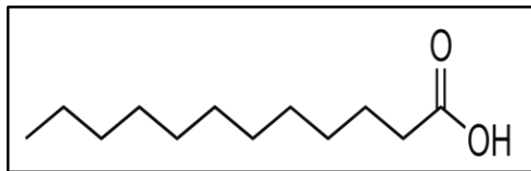
Umumnya, minyak dengan rantai trigliserida yang panjang (13-21 karbon) yang mempunyai berbagai derajat saturasi digunakan untuk formulasi SNEDDS. Trigliserida rantai panjang memiliki keunggulan berupa kemampuan meningkatkan transport obat melalui limfatik sehingga mengurangi metabolisme lintas pertama, 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, 2012).

Selain menggunakan campuran, minyak nabati juga banyak dipilih dalam formulasi karena lebih mudah didegradasi oleh mikroorganisme sehingga lebih ramah

lingkungan. Minyak nabati yang umum digunakan dalam formulasi SNEDDS yaitu *olive oil*, *corn oil*, *soya bean oil*, dan *virgin coconut oil* (VCO) (Patel, 2010).

1. VCO (*Virgin coconut oil*)

VCO (*Virgin coconut oil*) memiliki komposisi yang terdiri dari asam lemak, trigliserida, dan senyawa fenolik. Asam lemak utama dalam VCO adalah asam laurat sebanyak 43,53%. Asam laurat ($C_{12}H_{24}O_2$) merupakan suatu asam lemak jenuh dengan 12 rantai karbon yang memiliki efek antimikroba khususnya terhadap *Listeriamonocytogenes*. Struktur asam laurat adalah sebagai berikut:



Gambar 2.7 Struktur Asam laurat (Lide, 2005)

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

2. *Palm oil*

Palm oil diperoleh dari pengolahan buah kelapa sawit. Secara garis besar buah kelapa sawit terdiri dari serabut buah (pericarp) dan inti (kernel). Serabut buah kelapa sawit terdiri dari tiga lapis yaitu lapisan luar atau kulit buah yang disebut pericarp, lapisan sebelah dalam disebut mesocarp atau pulp dan lapisan paling dalam disebut endocarp. Inti kelapa sawit terdiri dari lapisan kulit biji (testa), endosperm dan embrio.

Mesocarp mengandung kadar minyak rata-rata sebanyak 56% inti (kernel) mengandung minyak sebesar 44% dan endocarp tidak mengandung minyak.

Palm oil seperti umumnya minyak nabati lainnya adalah merupakan senyawa yang tidak larut dalam air, sedangkan komponen penyusunnya yang utama adalah trigliserida dan nontrigliserida (Pasaribu, 2004). Berdasarkan penelitian dikatakan bahwa *palm oil* memiliki waktu pecah emulsi yang besar sehingga dapat disimpulkan penggunaan *palm oil* membuat emulsi lebih stabil daripada penggunaan minyak yang lain (Primahadi, 2006).

b. Surfaktan

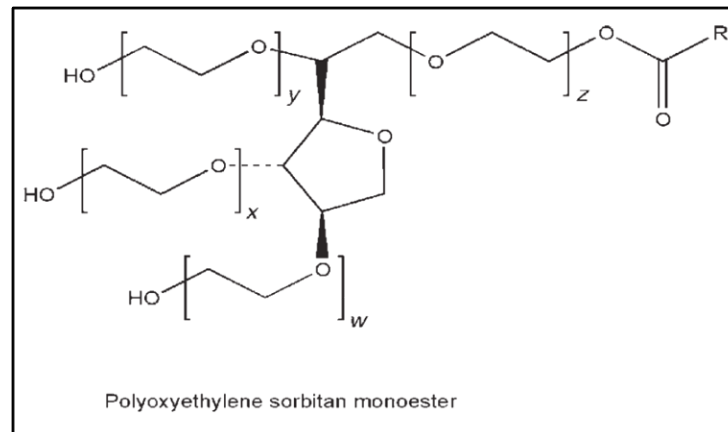
Selain minyak, surfaktan juga merupakan komponen vital dalam formulasi SNEDDS (Makadia, 2013). Surfaktan yang berasal dari alam lebih aman dalam penggunaannya dibanding surfaktan sintetis. Namun, surfaktan alami mempunyai kemampuan *self-emulsification* yang lebih rendah sehingga jarang digunakan untuk formulasi SNEDDS (Singh, 2009). Surfaktan yang bersifat amfifilik dapat melarutkan dalam jumlah banyak jenis obat hidrofobik (Sapra, 2012).

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. polisorbat 80*) dan dapat membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w). Dalam beberapa formulasi, dapat digunakan campuran surfaktan hidrofobik dan hidrofilik untuk membentuk nanoemulsi dengan karakteristik yang diinginkan (Debnath *et al.*, 2011).

Kemampuan emulsifikasi surfaktan menentukan kemampuan SNEDDS terdispersi secara cepat dalam kondisi pengadukan ringan. Surfaktan juga meningkatkan kemampuan minyak dalam melarutkan obat (Patel, 2010). Surfaktan nonionik yang larut air (*ex. polioksietilen-20-sorbitan monooleat*) banyak digunakan dalam formulasi SNEDDS. Surfaktan jenis ini juga lebih aman, biokompatibel dan tidak terpengaruh oleh pH jika dibandingkan dengan jenis surfaktan ionik (Singh, 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, 2009). Tween 80 atau *polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate* ($C_{64}H_{124}O_{26}$) memiliki HLB 15 dan dikategorikan sebagai *generally regarded as nontoxic and Nonirritant* (Rowe *et al.*, 2009). Struktur rantai alkil pada tween 80 memiliki efek dalam penetrasi minyak

ke lapisan surfaktan yang memungkinkan pembentukan nanoemulsi (Rao dan Shao, 2008).



Gambar 2.8 Struktur Tween 80 (Zang, 2009)

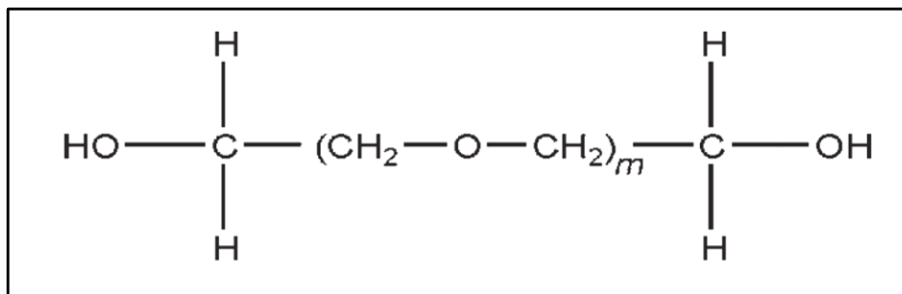
c. KoSurfaktan

Molekul rantai pendek atau ko-surfaktan dapat membantu menurunkan tegangan antar muka sehingga dapat mengecilkan ukuran partikel nanoemulsi (Debnath *et al.*, 2011). Alkohol rantai pendek yang biasa digunakan sebagai 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, 2013).

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

Penggunaan kosurfaktan pada SNEDDS bertujuan untuk meningkatkan *drug loading*, mempercepat *emulsification time*, dan mengatur ukuran droplet nanoemulsi (Date *et al.*, 2010). 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 partisinya diantara dua fase tersebut (Azeem *et al.*, 2009).

Kosurfaktan yang umum digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah PEG 400 dan propilen glikol, keduanya berupa cairan kental, tidak berwarna dan transparan. PEG 400 termasuk dalam kategori *generally regarded as nontoxic and nonirritant material*, selain itu PEG 400 juga termasuk dalam alkohol rantai pendek. Sedangkan propilen glikol termasuk dalam kategori *generally regarded as a relatively nontoxic material* (Rowe *et al.*, 2009). Pelarut organik seperti etanol, gliserol, propilen glikol (PG), polietilen glikol (PEG) cocok untuk pemberian oral dan memungkinkan disolusi dalam jumlah besar, baik kosurfaktan dengan surfaktan hidrofilik maupun dengan obat dalam basis lipid dan membuat lingkungan lebih hidrofobik dengan mengurangi konstanta dielektrik air (Debnath *et al.*, 2011).



Gambar 2.9 Struktur PEG 400 (Wallick, 2009)

2.1.8 Mekanisme Penghantaran SNEDDS dalam Tubuh Manusia

Konsep dari SNEDDS adalah formulasi antara minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang mengandung obat. Sistem ini selanjutnya akan masuk ke saluran cerna dan bercampur dengan cairan usus yang mengandung air. Ketika formula bercampur dengan cairan usus, maka akan terjadi emulsifikasi spontan yang menghasilkan ukuran nanometer. Salah satu produk sistem autoemulsifikasi yang telah dilaporkan adalah formulasi autoemulsi dari cefpodoxime (CTP), menunjukkan karakter yang baik, dimana emulsifikasi membentuk nanopartikel terjadi secara spontan dengan ukuran partikel bervariasi tergantung media dispersi, dengan rata-rata 170 nm. Sistem ini dapat melepaskan obat secara keseluruhan di dalam media dalam 20 menit dan stabil karena tidak dipengaruhi oleh perbedaan tingkat keasaman (Date, 2007). SNEDDS yang diberikan dalam kombinasi obat, minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dalam tubuh kemudian akan mengalami proses emulsifikasi spontan di dalam cairan cerna saat mengalami pencampuran dengan cairan usus dan nanoemulsi selanjutnya mengalami proses absorpsi (Martien, 2012).

2.2 Karakteristik Formulasi SNEDDS

2.2.1 Organoleptik

Uji organoleptik adalah uji yang didasarkan pada proses penginderaan yaitu indera penglihatan, dan penciuman. Interpretasi hasil SNEDDS yang telah dibuat tidak terjadinya perubahan fase, berwarna bening jernih, tidak berbau dan homogen (Stephanie, 2016).

2.2.2 %Transmitan

Pengukuran transmitan nanoemulsi dilakukan pada panjang gelombang 650 nm dengan akuades sebagai blanko. Akuades digunakan sebagai pembanding karena tidak memiliki partikel yang menahan transmisi cahaya yang melewatinya tanpa adanya efek penghamburan cahaya sehingga mempunyai nilai transmitan 100%. Interpretasi nilai transmitan yang baik itu lebih dari 90% - 100%, menandakan hasilnya semakin jernih atau semakin besar nilai transmitan maka dapat diperkirakan tetesan emulsi telah mencapai ukuran nanometer (Wahyuningsih, 2015).

Alat yang digunakan dalam mengukur transmitan adalah spektrofotometer UV-Visible. Spektrofotometri adalah alat yang terdiri dari spektrofotometer dan fotometer. Spektrofotometri menghasilkan sinar dan spektrum dengan panjang gelombang dari fotometri adalah alat pengukur intensitas cahaya yang ditransmisikan atau diabsorpsi. Spektrofotometri digunakan untuk mengukur energi secara relatif jika energi tersebut ditransmisikan, direfleksikan atau diemisikan sebagai fungsi dari panjang gelombang (Khopkar, 1990).

Prinsip penentuan spektrometer UV-Vis adalah aplikasi dari Hukum Lambert-Beer yaitu: (Day and Underwood, 2002)

$$A = -\log T = -\log I_t / I_0 = \epsilon \cdot b \cdot C$$

Dimana:

A = Absorbansi dari sampel yang akan diukur

T = Transmittansi

I_0 = Intensitas sinar masuk

I_t = Intensitas sinar yang diteruskan

ϵ = Serapan molar

b = Tebal kuvet yang digunakan

C = Konsentrasi dari sampel

Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis adalah dimana sinar/cahaya dilewatkan melalui sebuah wadah (kuvet) yang berisi larutan, dimana akan menghasilkan spektrum. Alat ini menggunakan hukum Lambert Beer sebagai acuan (Ewing, 1975). Cara kerja spektrofotometer dimulai dengan dihasilkannya cahaya monokromatik dari sumber sinar. Cahaya tersebut kemudian menuju ke kuvet (tempat sampel/sel). Banyaknya cahaya yang diteruskan maupun yang diserap oleh larutan akan dibaca oleh detektor yang kemudian menyampaikan ke layer pembaca (Hadi, 2009).

Mekanisme kerja spektrofotometer UV-Vis adalah sinar dari sumber sinar dilewatkan melalui celah masuk, kemudian sinar dikumpulkan agar sampai ke prisma untuk didifraksikan menjadi sinar-sinar dengan panjang gelombang tertentu. Selanjutnya sinar dilewatkan ke monokromator untuk menyeleksi panjang gelombang yang diinginkan. Sinar monokromatis melewati sampel dan akan diserap dan diteruskan. Sinar yang diteruskan akan dideteksi oleh detektor. Radiasi yang diterima oleh detektor akan diubah menjadi sinar listrik yang kemudian terbaca dalam bentuk transmitansi (Day and Underwood, 2002).

Keuntungan spektrofotometer adalah: (Skoog, 1996)

5. 1 Penggunaannya luas, dapat digunakan untuk senyawa anorganik, organik dan biokimia yang diabsorpsi di daerah ultra lembayung atau daerah tampak.

5. 2 Sensitivitasnya tinggi, batas deteksi untuk mengabsorpsi pada jarak 10 – 4 sampai 10 – 5 M. Jarak ini dapat diperpanjang menjadi 10 – 6 sampai 10 – 7.
5. 3 Selektivitasnya sedang sampai tinggi, batas deteksi untuk mengabsorpsi sendiri, persiapan pemisahan menjadi tidak perlu.
5. 4 Ketelitiannya baik, kesalahan relative pada konsentrasi yang ditemui dengan tipe spektrofotometer UV-Vis ada pada jarak dari 1% sampai 5%. Kesalahan tersebut dapat beberapa puluh persen dengan perlakuan yang khusus.
5. 5 Lebih mudah, spektrofotometer mengukur dengan mudah dan kinerjanya cepat dengan instrument modern, daerah pembacanya otomatis.

2.2.3 pH

pH adalah derajat keasaman atau kebasaan yang dimiliki oleh suatu larutan. pH sediaan nanoemulsi yang ditunjukkan untuk sediaan oral. Interpretasi hasilnya adalah pH dalam keadaan basa yaitu 7 (Frandsen, 1993).

2.2.4 Tipe Nanoemulsi

Uji tipe nanoemulsi dilakukan untuk mengetahui nanoemulsi tersebut termasuk tipe M/A atau A/M. Tipe M/A atau minyak dalam air yaitu dimana fase minyak terdispersi dalam fase air. Sebaliknya A/M atau air dalam minyak yaitu dimana fase air terdispersi dalam fase minyak. Interpretasi hasilnya nanoemulsi termasuk tipe M/A (Date *et al.*, 2010).

2.2.5 Ukuran Partikel

Tujuan dilakukannya uji ukuran partikel nanoemulsi adalah untuk menentukan permeasi obat. Interpretasi hasilnya diperoleh partikel dengan ukuran 50-1000 nm

(Sharma, 2012). Nilai potensial zeta ± 30 mV menunjukkan kestabilan, karena muatan listrik dari droplet cukup kuat untuk menolak antara droplet yang dominan dalam sistem nanoemulsi (Diba *et al.*, 2014). Zeta potensial menggambarkan perbedaan muatan antara medium dispersi dan lapisan cairan yang melekat pada partikel zat terdispersi. Zeta potensial juga menggambarkan besarnya tolak menolak antar partikel yang terdispersi dalam medium cair. Gaya tolak menolak ini terjadi karena masing-masing permukaan partikel terdispersi memiliki muatan yang sama. Semakin tinggi potensial zeta suatu partikel, akan semakin besar. Gaya ini akan mencegah terjadinya agregasi atau flokulasi antar globul sehingga sediaan nanoemulsi menjadi lebih stabil (Chabib, 2016).

Pengukuran partikel dan zeta potensial dilakukan menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) (Nanowave II). PSA dapat menganalisis suatu sampel yang bertujuan menemukan ukuran partikel dan distribusinya dari sampel. Distribusi ukuran partikel dapat diketahui melalui gambar yang dihasilkan. Ukuran tersebut dinyatakan dalam jari-jari untuk partikel yang berbentuk bola. Zeta potensial (dalam mV) adalah potensial/ tegangan elektrostatis yang terjadi pada bidang permukaan partikel baik akibat interaksi antar muatan pada permukaan partikel maupun dengan lingkungan sekitar partikel. Besar dan jarak antar muatan pada permukaan yang akan bertanggung jawab pada terjadinya interaksi elektrostatis sebagai sumber zeta potensial (Mujamilah, 2013). Metode yang digunakan dalam PSA adalah *laser diffraction* (LAS). Prinsip dari *laser diffraction* adalah ketika partikel-partikel tersebut dikumpulkan melebihi rentang sudut yang berhadapan langsung. Distribusi dari

intensitas yang dihamburkan ini yang akan dianalisis oleh komputer sebagai hasil distribusi ukuran partikel (Lusi, 2011).

Penentuan ukuran dan distribusi partikel menggunakan PSA dapat dilakukan dengan: (Etzler, 2004)

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

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

- a. Lebih akurat mudah digunakan, pengukuran partikel dengan menggunakan PSA lebih akurat jika digunakan dengan pengukuran partikel dengan alat lain seperti TEM atau SEM. Karena partikel dari sampel yang akan diuji.
- b. Didispersikan kedalam sebuah media sehingga ukuran partikel yang terukur merupakan ukuran partikel tunggal.
- c. Hasil pengukuran dalam bentuk distribusi, sehingga dapat menggambarkan keseluruhan kondisi sampel dalam artian penyebaran ukuran rata-rata partikel dalam suatu sampel.
- d. Rentang pengukuran dari 0,6 nanometer hingga 7 mikrometer.

2.2.6 *Emulsification time*

Waktu emulsifikasi dilakukan untuk menentukan seberapa cepat formula SNEDDS membentuk emulsi (Zhao, 2015). Semakin cepat waktu emulsifikasi maka akan meningkatkan absorpsi dari obatnya (Kaur *et al.*, 2013). Interpretasi dihasilnya kurang dari 1-2 menit maka formula SNEDDS mampu membentuk emulsi setelah langsung kontak dengan cairan gastrik, dengan menghasilkan sistem emulsi yang cukup jernih. Apabila waktu emulsifikasi lebih dari 2 menit akan menghasilkan sistem emulsi yang keruh, sehingga tidak direkomendasikan untuk formulasi SNEDDS (Makadia *et al.*, 2013).

2.3 Bunga Krisan (*Chrysanthemum morifolium*)

2.3.1 Klasifikasi Bunga Krisan

Secara taksonomi klasifikasi bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*) menurut Turang *et al.* (2007) adalah:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Asterales
Famili	: Asteraceae
Genus	: Chrysanthemum

Spesies : *Chrysanthemum morifolium* Syn. *Dendrathera grandiflora*



Gambar 2.10 *Chrysanthemum morifolium* Syn. *Dendrathera grandiflora* (Balai Penelitian Tanaman Hias, 2017)

2.3.2 Morfologi Tanaman Bunga Krisan

Tanaman krisan merupakan tanaman hari pendek yang secara alamiah di daerah sub tropis akan mengalami pertumbuhan vegetatif pada hari panjang (*long day*) pada musim panas dan akan mengalami perkembangan generatif pada hari pendek pada musim gugur. Manipulasi panjang hari dibutuhkan krisan agar dapat berbunga sepanjang waktu dalam setahun. Indonesia memiliki periode peyinaran matahari rata-rata 12 jam, maka diperlukan penambahan penyinaran. Tambahan penyinaran yang diperlukan tanaman krisan agar selalu dalam kondisi *long day* plant adalah 4-5 jam dengan maksud memberikan perlakuan pemutusan masa gelap, selama 30 hari sejak awal tanam, atau sampai ketinggian batang tanaman sekitar 25-30 cm. Tanaman krisan memerlukan panjang hari lebih pendek dari periode kritisnya (14,5 jam) untuk

berbunga, sehingga akan segera berbunga apabila panjang hari atau jumlah jam terang kurang dari suatu batasan tertentu (Martini, 2014).

Menurut Rukmana *et al.*, (1997), secara morfologi tanaman krisan berbatang tegak, berstruktur lunak, dan berwarna hijau. Bila dibiarkan terus menerus, batang akan menjadi keras (berkayu) dan berwarna kecoklatan-coklatan. Daun tanaman krisan pada bagian tepi bercelah atau bergerigi, tersusun secara berselang-seling pada cabang atau batang. Bentuk bunga digolongkan menjadi lima macam, yaitu bunga tunggal, anemone, pompon, dekoratif, dan besar.

Benang sari dan putik pada bunga krisan bertekstur halus, berada pada posisi tengah bunga dengan mahkota lonjong dan mudah lepas. Panjang benang sari antara 3-8 mm dan berwarna kuning. Buah yang dihasilkan krisan berbentuk lonjong, berukuran kecil, dan ditutupi selaput buah. Selaput buah krisan ketika masih muda berwarna putih, dan berwarna hitam setelah tua. Biji yang dihasilkan dari buah krisan berbentuk lonjong, berukuran kecil dan berwarna hitam; apabila biji diakarkan, akan tampak akar tunggang berwarna putih (Martini, 2014).

Satuan bunga krisan terdiri atas banyak bunga yang disebut dengan floret. Menurut Martini (2014), floret pada krisan terdiri atas dua tipe, yaitu *ray floret* dan *disc floret* yang berada ditengah bunga. Floret yang terdapat pada bagian luar disebut *ray floret*, yang pada umumnya hanya mengandung pistil dan tidak mempunyai segmen dan polen. Floret yang terdapat pada bagian dalam disebut dengan *discfloret*, yang mengandung dua alat reproduktif sehingga mempunyai banyak kemungkinan untuk menghasilkan biji.

Krisan berasal dari daerah subtropis, sehingga suhu terlalu tinggi merupakan faktor pembatas dalam pertumbuhan tanaman. Menurut Rukmana *et al.*, (1997) suhu terbaik untuk pertumbuhan krisan di daerah tropis adalah 20-26⁰C (siang hari) dan 18⁰C (malam hari) dengan kelembaban udara 70-80%. Toleransi kisaran suhu untuk tetap tumbuh baik adalah 17-30⁰C. Suhu yang terlalu rendah dapat menghambat pertumbuhan sehingga menimbulkan pertumbuhan vegetatif yang berkepanjangan, sedangkan suhu yang terlalu tinggi mengakibatkan bunga yang dihasilkan cenderung berwarna kusam, pucat, dan memudar (Rukmana *et al.*, 1997).

2.3.3 Daerah Persebaran Tanaman Bunga Krisan

Sejak tahun 1940 krisan mulai dikembangkan di Indonesia sebagai tanaman hias potensial dan sekarang dirancang secara komersial. Pembudidayaan bunga krisan sudah lama dikenal di daerah pegunungan misalnya daerah Cipanas dan Cianjur. Usaha ini dijalankan oleh petani bunga di Cipanas sejak zaman penjajahan Belanda (Soekartawi, 1996). Bunga krisan yang biasa ditanam di Indonesia terdiri dari krisan lokal, krisan introduksi (krisan modern atau krisan hibrida) serta krisan produk Indonesia yang dilepas oleh Balai Tanaman Hias.

Menurut Rukmana *et al.*, (1997), terdapat 1000 varietas krisan yang tumbuh di dunia. Beberapa varietas krisan yang dikenal antara lain adalah *Chrysanthemum daisy*, *Chrysanthemum indicum*, *Chrysanthemum coccineum*, *Chrysanthemum frutescens*, *Chrysanthemum maximum*, *Chrysanthemum hornorum*, dan *Chrysanthemum*

parthenium. Varietas krisan yang banyak ditanam di Indonesia umumnya diintroduksi dari luar negeri, terutama dari Belanda, Amerika Serikat dan Jepang.

Bunga krisan terdiri dari beberapa varietas di antaranya *Boris Becker* Putih, *Boris Becker* Kuning, *Cat Eyes*, *Crocodile* (*Yoko Ono*), *Cut Nya Dien*, *Euro* kuning, *Euro* putih, *Evergreen*, *Fiji* Kuning, *Fiji* Putih, *Fiji* Pink, *Fiji* Oranye, *Jaguar Red*, *Jaguar Purple*, *Kermit*, *Lamet*, *Puspita Nusantara*, *Puspita Pelangi* (Gambar 1), *Sakuntala*, *Snowdon White* (Rukmana *et al.*, 1997). Bunga krisan *spray* terdiri dari varietas *Puma*, *Yellow Puma*, *WhiteRegent*, *Town talk*, *Heidi Yellow*, *Heidi White*, *Zroland*, *Pompon*, *Soraya*, *Wendi*, *Caymano*, dan *Casablanca* (Rukmana *et al.*, 1997).

2.3.4 Fitokimia Bunga Krisan

Fitokimia adalah senyawa aktif kimia pada tanaman atau merupakan unsur pokok dalam tanaman. Fitokimia terdiri dari senyawa metabolit primer dan sekunder. Senyawa tersebut terdiri dari berbagai jenis, mempunyai struktur yang sangat beraneka ragam, dan memperlihatkan berbagai aktivitas biologi yang sangat berguna. Unsur pokok pada tanaman adalah senyawa alkaloid, tanin, saponin, flavonoid dan fenolik (Edeoga *et al.*, 2005). Unsur pokok metabolit primer adalah komponen kimia pada fungsi normal, seperti protein, karbohidrat dan lemak pada tanaman, sedangkan metabolit sekunder adalah turunan dari metabolit primer.

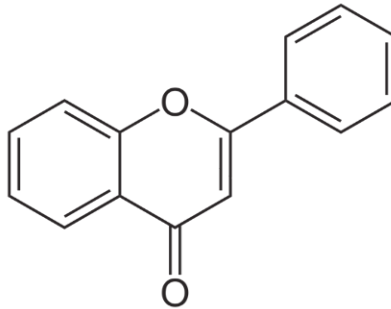
Menurut Rahardjo *et al.* (2000), senyawa aktif yang terdapat di dalam suatu tumbuhan disebut sebagai metabolit sekunder. Metabolit sekunder tersebut sangat menentukan khasiat tumbuhan obat yang banyak dipengaruhi oleh habitat, lokasi

tumbuh, perlakuan pra dan pasca panen. Produksi senyawa metabolit sekunder tergantung pada tahap-tahap perkembangan organisme (diferensiasi sel) yang menghasilkannya. Lindsey dan Jones (1989) menyatakan bahwa manfaat metabolit sekunder adalah sebagai bahan-bahan kimia alami yang bernilai komersial dan berperan sebagai proteksi, digunakan tumbuhan untuk melawan penyakit, serangan serangga atau binatang pemangsanya (predator).

Metabolit sekunder antara lain fenol, flavonoid, saponin, terpenoid, steroid, tannin, plobatamin, kumarin, alkaloid dan merupakan bioaktif pada tanaman (Lenny, 2009). Kemungkinan keberadaannya dalam daun dipengaruhi oleh adanya proses fotosintesis sehingga daun muda belum terlalu banyak mengandung flavonoid (Markham, 1988). Diperkirakan sekitar 2% dari seluruh karbon yang difotosintesis oleh tumbuh-tumbuhan (atau kira-kira 1×10^9 ton/tahun) diubah menjadi flavonoid dan turunannya (Natori, 1981).

Flavonoid sebagai salah satu kelompok senyawa fenolik yang banyak terdapat pada jaringan tanaman (Narasimhan *et al.*, 1988). Flavonoid tersebar luas di tanaman mempunyai banyak fungsi. Flavonoid hampir terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk buah, akar, daun dan kulit luar batang (Worotikan, 2011). Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C₆-C₃-C₆ (White dan Xing, 1994) (Gambar 3). Artinya kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C₆ (cincin benzena tersubstitusi) yang disambungkan oleh rantai alifatik tiga-karbon (Yunita *et al.*, 2009). Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub

kelompoknya. Sistem penomoran digunakan untuk membedakan posisi karbon di sekitar molekulnya (Cook dan Samman, 1996).



Gambar 2.11 Struktur Flavonoid (Cook dan Samman, 1996)

Sebagian besar flavonoid alami pada tumbuhan mengikat gula dan disebut flavonoid glikosida dan yang lainnya (sebagian kecil) tidak mengikat gula dan disebut flavonoid aglikon. Flavonoid glikosida larut di dalam pelarut polar (etanol, metanol, butanol, aseton, dimetilsulfoksida, dimetil formamida, air) dan mudah terhidrolisis menjadi aglikon yang tidak larut di dalam pelarut polar (Sabirin, 2004). Sebaliknya, aglikon yang kurang polar seperti isoflavon, flavanon, dan flavon serta flavonol yang termetoksilasi cenderung lebih mudah larut dalam pelarut seperti eter dan kloroform (Markham, 1988).

Penentuan flavonoid di dalam tumbuhan lebih baik dengan menguji keberadaan aglikon sebelum mempertimbangkan flavonoid glikosida (Sabirin, 2004). Analisis flavonoid lebih baik dengan memeriksa aglikon yang terdapat dalam ekstrak tumbuhan yang telah dihidrolisis sebelum memperhatikan kerumitan glikosida yang ada dalam ekstrak asal (Harborne, 1980). Flavonoid yang bersifat polar dapat menyerap gelombang radiasi pada daerah UV-Vis.

Klasifikasi flavonoid sangat beragam, diantaranya ada yang mengklasifikasikan flavonoid menjadi flavon, flavonon, isoflavon, flavanol, flavanon, antosianin, dan kalkon (Ferreira *et al.*, 1999). Kebanyakan flavonoid berbentuk monomer, tetapi terdapat pula bentuk dimer (biflavonoid), trimer, tetramer, dan polimer (Perruchon, 2004). Bagi tumbuhan, senyawa flavonoid berperan dalam pertahanan diri terhadap hama dan penyakit, interaksi dengan mikrobia, dormansi biji, pelindung terhadap radiasi sinar UV, molekul sinyal pada berbagai jalur transduksi, serta molekul sinyal pada polinasi dan fertilitas jantan (Setyawan *et al.*, 2008).

Manfaat flavonoid antara lain untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektifitas vitamin C, antiinflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik (Haris, 2011). Di sisi lain dilaporkan pula bahwa flavonoid dapat menyebabkan kerusakan DNA, mutasi dan apoptosis. Kajian terhadap flavonoid tidak hanya karena peran biologinya, tetapi lebih karena potensinya sebagai obat (Setyawan *et al.*, 2008). Semakin banyak substitusi gugus hidroksi pada flavonoid, maka aktivitas antiradikalnya semakin besar. Flavonoid dapat berperan langsung sebagai antibakteri karena senyawa ini dapat mendenaturasi protein sel bakteri dan merusak membran sel tanpa dapat diperbaiki lagi (Pelczar *et al.*, 1988).

Kandungan kimia daun dan bunga krisan mengandung saponin, di samping itu daunnya mengandung alkaloida dan tanin, sedang bunganya juga mengandung minyak atsiri. Beberapa kandungan senyawa alaminya yang berpotensi seperti flavonoid, triterpenoid, dan *caffeoylquinic acikanker derivatives* telah diisolasi pada beberapa penelitian sebelumnya. Prakash *et al.* (2014), menyatakan bahwa tanaman krisan

mengandung banyak senyawa aktif terutama terpenoid dan flavonoid. Menurut Sun *et al.* (2010) krisan memiliki berbagai macam jenis senyawa flavonoid. Berikut ini akan ditampilkan beberapa kandungan flavonoid pada ekstrak bunga krisan (*C. morifolium* Ramat) (Tabel 1) (Sun *et al.*, 2010).

Tabel 4.1 Kandungan Flavonoid pada Ekstrak Bunga Krisan

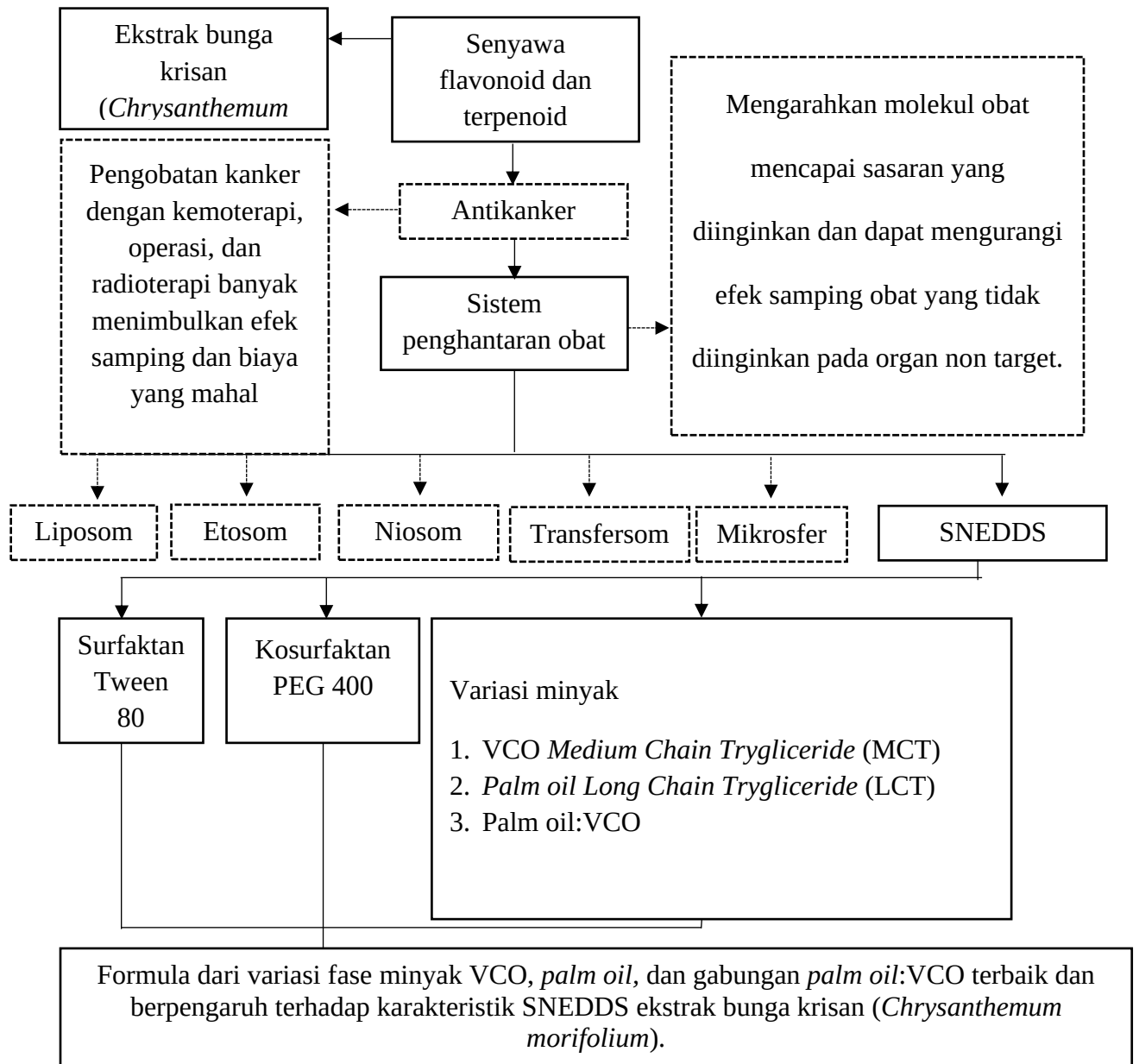
Senyawa Flavonoid	Kadar (mg/gr)
Vitexin-2-O-rhamnoside	0.10 ± 0.01
Quercetin-3-galactoside	2.46 ± 0.02
Luteolin-7-glucoside	50.59 ± 0.94
Quercetin-3-glucoside	1.33 ± 0.09
Quercitrin	21.38 ± 0.80
Myricetin	2.13 ± 0.08
Luteolin	5.22 ± 0.48
Apigenin	0.70 ± 0.10
Kaempferol	0.14 ± 0.02
Total	83.95 ± 2.77

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konseptual

3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual



Keterangan :

————— : Dilakukan penelitian

..... : Tidak dilakukan penelitian

3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual

Tumbuhan bunga krisan mengandung senyawa yang memiliki aktivitas antikanker yaitu senyawa golongan flavonoid dan golongan terpenoid (Wang *et al.*, 2013). Pada kanker payudara senyawa golongan flavonoid dan golongan terpenoid berperan dalam menghambat mutasi gen p53 sehingga dapat mencegah terjadinya proliferasi sel yang berlebihan dan dapat meningkatkan apoptosis sel (Bishayee *et al.*, 2011) dan (Cantero *et al.*, 2006). Hasil studi *in vitro* antiproliferatif tanaman krisan kuning (*Chrysanthemum coronarium*) menyatakan bahwa *C. coronarium* secara efektif dapat menghambat pertumbuhan berbagai macam sel tumor seperti sel T47D, sel MCF-7, sel Caco-2, dan sel Hela berdasarkan nilai LD₅₀ berturut-turut yaitu 75±5 µg/mL, 82±2 µg/mL, 43±6 µg/mL, dan 110±8 µg/mL (Bardaweel *et al.*, 2015). Sedangkan pengobatan kanker dengan kemoterapi, operasi, dan radioterapi banyak menimbulkan efek samping dan biaya yang mahal (Arifianti *et al.*, 2014), oleh sebab itu diperlukan pengobatan dengan bahan dasar alam.

Berdasarkan penelitian yang telah membuktikan bahwa bunga krisan memiliki bioaktivitas sebagai antikanker maka dalam penelitian ini dibuat ekstrak bunga krisan menggunakan pelarut etanol 96% dengan tujuan sebagai antikanker payudara. Ekstrak bunga krisan dibuat dalam sistem penghantaran nanopartikel tipe nanoemulsi dengan menggunakan metode SNEDDS. Sistem penghantaran nanopartikel digunakan karena berfungsi untuk mengarahkan molekul obat mencapai sasaran yang diinginkan dan dapat mengurangi efek samping obat yang tidak diinginkan pada organ non target (Shargel *et al.*, 2005). *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

merupakan prekonsentrat nanoemulsi atau bentuk anhidrat nanoemulsi berupa campuran *isotropic* obat, minyak, dan surfaktan yang ketika digabungkan dengan fase air pada kondisi agitasi perlahan akan membentuk nanoemulsi fase minyak dalam air (M/A) secara spontan (Date *et al.*, 2010).

Formulasi nanoemulsi dipengaruhi oleh fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Surfaktan yang digunakan yaitu tween 80, dan kosurfaktan yang digunakan yaitu PEG 400. Fase minyak yang digunakan yaitu VCO, *palm oil*, dan gabungan VCO dan *palm oil*. Formulasi sistem SNEDDS yang optimum ditentukan dari organoleptik, transmittan, pH, tipe nanoemulsi, ukuran partikel dan *emulsification time*.

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka konseptual diatas dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut:

1. Rancangan formulasi terbaik dari salah satu variasi fase minyak VCO, *palm oil*, dan gabungan *palm oil*:VCO ekstrak bunga krisan (*Chrysantemum morifolium*).
2. Formulasi dari variasi fase minyak VCO, *palm oil*, dan gabungan *palm oil*: VCO berpengaruh terhadap karakteristik SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysantemum morifolium*).

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Jenis dan rancangan penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental. Tahapan penelitian meliputi (1) Pembuatan ekstrak bunga krisan menggunakan pelarut etanol 96%. (2) Pembuatan SNEDDS (3) Dibuat variasi minyak VCO, *palm oil*, dan gabungan VCO dan *palm oil* (4) Evaluasi karakteristik.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan pada bulan Agustus sampai September 2020, bertempat di:

- a. Laboratorium Teknologi Formulasi Sediaan Liquid dan Semi Solid Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
- b. Laboratorium Riset Farmasi Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

a. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah rancangan formula dengan variasi konsentrasi fase minyak VCO, *palm oil*, dan gabungan VCO dan *palm oil* yang digunakan dalam pembuatan SNEDDS.

b. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu karakteristik fisikokimia formulasi SNEDDS yang diukur dari aspek organoleptik, transmitan, pH, tipe nanoemulsi, ukuran partikel, dan *emulsification time*.

4.3.2 Definisi Operasional Variabel

1. Variasi jenis minyak adalah jenis minyak yang cocok digunakan sebagai SNEDDS. Minyak merupakan salah satu bahan penting dalam pembuatan SNEDDS, karena dapat melarutkan sejumlah obat lipofilik atau memfasilitasi emulsifikasi.
2. Karakteristik fisikokimia formulasi SNEDDS merupakan karakteristik sifat dari sediaan SNEDDS yang dibuat dengan mempertimbangkan evaluasi organoleptik, transmitan, pH, ukuran partikel, zeta potensial, tipe nanoemulsi, dan *emulsification time*.
3. Uji organoleptik adalah uji yang didasarkan pada proses penginderaan yaitu indera penglihatan dan penciuman (Stephanie, 2016).

4. Uji transmitan dilakukan untuk mengetahui tingkat kejernihan suatu larutan dengan blanko akuades (Wahyuningsih, 2015).
5. pH adalah derajat keasaman atau kebasaan yang dimiliki oleh suatu larutan. pH sediaan nanoemulsi yang ditunjukkan untuk sediaan oral, yaitu 7 (Frandsen, 1993).
6. Ukuran partikel ditunjukkan untuk mengukur seberapa besar partikel dalam formula (Sharma, 2012).
7. Uji tipe nanoemulsi dilakukan untuk mengetahui nanoemulsi tersebut termasuk tipe M/A atau A/M dengan harapan hasil M/A (Zhao, 2015).
8. *Emulsification time*, waktu emulsifikasi dilakukan untuk menentukan seberapa cepat formula SNEDDS membentuk emulsi (Zhao, 2015).

4.4 Alat dan Bahan

4.4.1 Alat

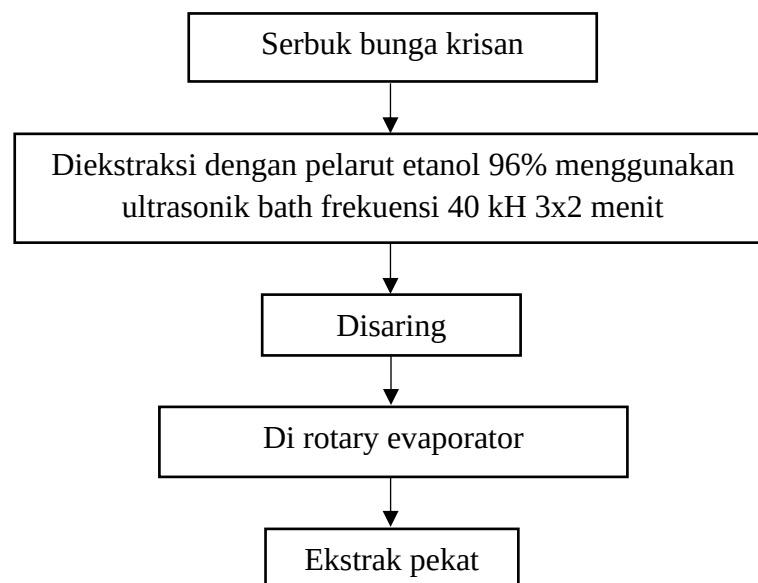
Peralatan yang digunakan untuk pembuatan nanoemulsi adalah peralatan gelas, timbangan analitik tipe 210-LG (ADAM), cawan porselen, mikropipet, *magnetic stirrer*, sonikator, hot plate. Peralatan untuk uji sediaan yaitu spektrofotometer UV (Shimatzu 1800), *Particle Size Analyzer* (PSA) (Nanowave II), pH meter tipe 510 (Eutech Instrument).

4.4.2 Bahan

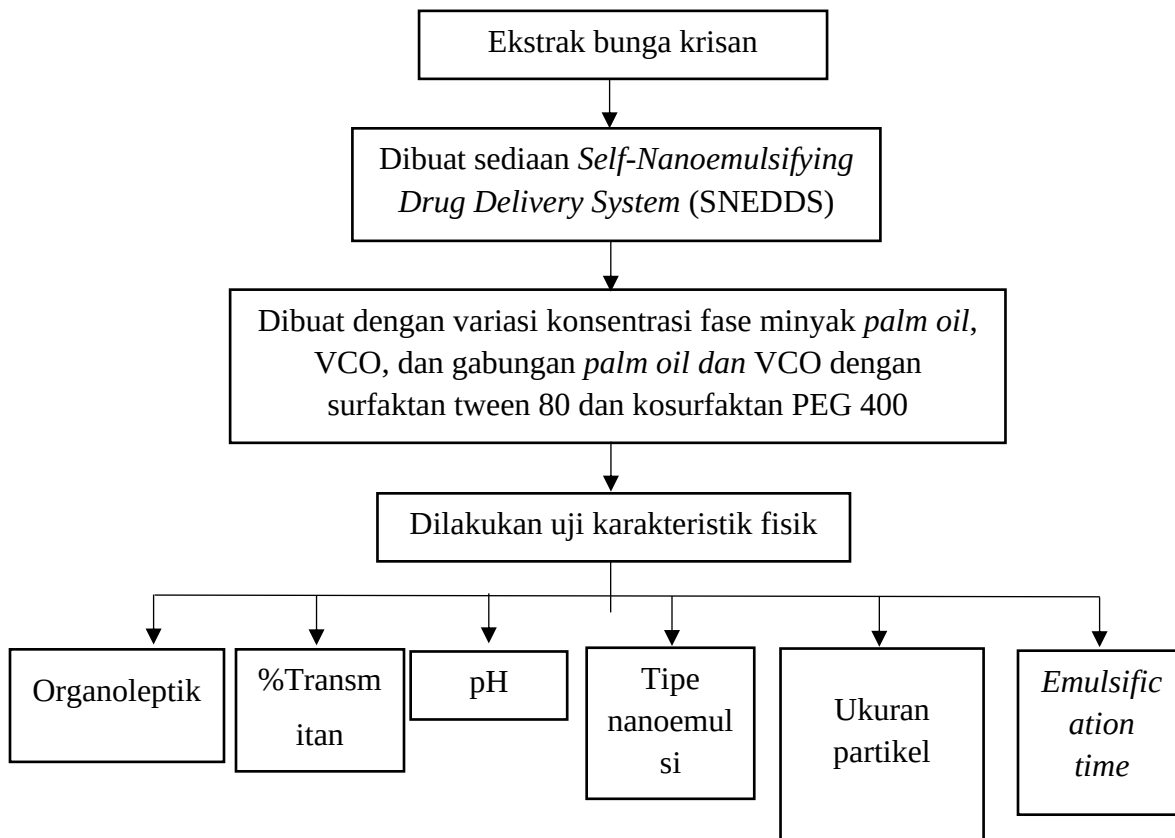
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu ekstrak bunga krisan, etanol 96%, akuades (asian chemical), tween 80, PEG 400, *Palm Oil*, VCO (Tekun jaya).

4.5 Skema Kerja Penelitian

4.5.1 Pembuatan Ekstrak



4.5.2 Pembuatan SNEDDS



4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Metode Ekstraksi

Ekstraksi bunga krisan dilakukan dengan cara ekstraksi ultrasonik dengan menggunakan serbuk simplisia bunga krisan kemudian ditambah pelarut etanol dengan perbandingan 1:10 (b/v) (Yuswi, 2017). Serbuk simplisia ditimbang sebanyak 150 gram kemudian dibagi menjadi tiga yaitu 50 gram, kemudian dimasukkan dalam labu Erlenmeyer dan ditambahkan pelarut etanol 96%. Diekstraksi dengan ultrasonik bath frekuensi 40 kH selama 2 menit dan dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali. Selanjutnya disaring dengan kertas saring halus sehingga diperoleh filtrat. Filtrat yang diperoleh dilakukan pemekatan ekstrak dengan suhu dan tekanan rendah menggunakan

rotary evaporator hingga didapat ekstrak kental. Ekstrak bunga krisan tersebut digunakan sebagai zat aktif dalam SNEDDS.

4.6.2 Formulasi

Formula SNEDDS dengan perbandingan surfaktan, kosurfaktan dan minyak pembawa yang dibuat mengacu pada jurnal Fitriani (2013) dan Anindhita (2016) Pembuatan SNEDDS ekstrak bunga krisan dengan replikasi 3 kali menggunakan fase *palm oil* dan VCO sebagai berikut :

Tabel 4.2 Rancangan Formulasi

Nama Bahan	Fungsi	Berat (b/b)		
		F1	F2	F3
Ekstrak bunga krisan	Bahan Aktif	0,05 g	0,05 g	0,05 g
<i>Palm oil</i>	Minyak pembawa	1,00 g	-	0,50 g
VCO	Minyak pembawa	-	1,00 g	0,50 g
Tween 80	Surfaktan	6,75 g	6,75 g	6,75 g
PEG 400	Kosurfaktan	2,25 g	2,25 g	2,25 g

Perhitungan konsentrasi formulasi (%):

Fase Minyak : $10,00\% \times 10 \text{ gram} = 1,00 \text{ gram}$

Tween 80 : $67,50\% \times 10 \text{ gram} = 6,75 \text{ gram}$

PEG 400 : $22,50\% \times 10 \text{ gram} = 2,25 \text{ gram}$

Bunga Krisan : $00,05\% \times 10 \text{ gram} = 0,05 \text{ gram}$

4.6.3 Pembuatan SNEDDS

Pembuatan SNEDDS dilakukan dengan menggunakan surfaktan tween 80, kosurfaktan PEG 400 dan variasi minyak pembawa *palm oil*, VCO dan gabungan *palm oil*:VCO. Langkah pertama ialah diambil tween 80 sebanyak 6,75 gram dimasukkan kedalam beaker glass kemudian ditambah PEG 400 sebanyak 2,25 gram. Kemudian

fase minyak *palm oil*, VCO dan gabungan *palm oil*:VCO dengan konsentrasi masing-masing 1 gram. Sediaan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* 400 rpm selama 10 menit hingga terbentuk SNEDDS. Setelah terbentuk SNEDDS, ekstrak bunga krisan dimasukkan sebanyak 0,05 g dalam formula SNEDDS dan tetap diaduk sampai larut.

4.6.4 Karakteristik SNEDDS

Tahapan dalam pembuatan nanoemulsi ekstrak bunga krisan adalah sebagai berikut:

a. Uji Organoleptik

Pengamatan secara visual mengenai warna dan bentuk dengan menggunakan indera penciuman untuk mengetahui bau sediaan, dan indera penglihatan untuk melihat warna sediaan.

b. Uji Transmittan

Sebanyak 100 μ L calon formula SNEDDS ditambah akuades hingga volume akhir 50 mL (Patel *et al.*, 2011^a, 2011^b). Homogenisasi campuran dilakukan dengan bantuan *vortex* selama 30 detik. Hasil pencampuran berupa emulsi yang homogen dan memberikan tampilan visual jernih menjadi tanda awal keberhasilan pembuatan nanoemulsi. SNEDDS yang telah diemulsikan kemudian diukur transmittannya menggunakan spektrofotometri pada panjang gelombang 650 nm dengan blanko akuades untuk mengetahui tingkat kejernihannya (Patel *et al.*, 2011^a, 2011^b).

c. pH

Sediaan diukur pH nya dengan menggunakan pH meter, yaitu disesuaikan dengan pH usus halus karena sediaan diabsorpsi diusus halus (Pambudi, 2013).

d. Ukuran partikel

Untuk mengetahui ukuran nanoemulsi dilakukan pengukuran menggunakan *Partikel Size Analyzer* (PSA) (Nanowave II). Sebanyak 2 tetes sampel ditambah kedalam 5 mL akuades, diambil 3 mL dan dimasukkan ke dalam kuvet untuk dianalisis (Wardhani, 2016).

e. Tipe Nanoemulsi

Pengujian tipe nanoemulsi dilakukan dengan metode dilusi atau pengenceran. Uji ini dilakukan dengan melarutkan sampel kedalam fase minyak (1:100). Jika sampel larut sempurna dalam akuades, maka tipe nanoemulsi tergolong dalam tipe minyak dalam air (M/A), sedangkan jika sampel larut sempurna dalam fase minyak, maka tipe nanoemulsi tergolong dalam tipe air dalam minyak (A/M) (Yuliani, 2016).

f. Pengamatan *emulsification time*

Perhitungan *emulsification time* dilakukan terhadap nanoemulsi ekstrak herbal dalam tiga media yaitu akuades, *artificial gastric fluid* tanpa pepsin, dan *artificial intestinal fluid* tanpa pancreatin. Media sebanyak 500 mL dikondisikan pada suhu 37°C diatas *magnetic stirrer* dengan kecepatan 50 rpm. SNEDDS 1 mL diteteskan ke dalam media secara cepat. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan sejak awal penetesan hingga terbentuk nanoemulsi. Pengamatan visual dilakukan dengan melihat

efisiensi nanoemulsi, transparansi, pemisahan fase dan tetesan ekstrak. Nanoemulsi yang terbentuk, ditandai dengan terlarutnya SNEDDS (Patel *et al.*, 2011^a, 2011^b).

Tabel 4.3 Formulasi *Artificial Gastric Fluid* (AGF) dan *Artificial Intestinal Fluid* (AIF)

Formula artificial gastric fluid		Formula artificial intestinal fluid	
NaCl	200 mg	MgCl ₂	0,1523 g
HCL 37%	0,7 mL	CaCl ₂	0,1470 g
Akuades	Ad 100 mL	KCl	0,0931 g
		NaCl	1,75850 g
		NaHCO ₃	0,4200 g
		Akuades bebas	Ad 500 mL
		CO ₂	
*Kondisi pH 1,2		*Kondisi pH 6,8	

4.7 Analisa Data

A. Deskriptif

Analisa data pada organoleptik dan tipe emulsi dilakukan secara deskriptif, sedangkan analisis data secara statistik pada pH, ukuran partikel, *emulsification time* dan uji transmitan dianalisis menggunakan uji normalitas dengan *Saphiro Wilks*, untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak. Data dikatakan normal jika nilai p-value > 0,05 selanjutnya dilakukan uji variasi data dengan *Levene's test* untuk mengetahui homogenitas data. Data dikatakan homogen jika nilai p-value > 0,05 apabila data hasil penelitian terdistribusi normal dan homogen, maka dilakukan uji statistik parametik, sedangkan uji statistik non-parametik dilakukan apabila data hasil penelitian terdistribusi tidak normal dan tidak homogen, menggunakan uji statistik *Kruskal-Wallis*. Hasil pengujian yang diperoleh bila p-value < 0,05.

Pada uji statistik parametrik, digunakan uji statistik *Two Way Anova* menggunakan software SPSS, untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antara sistem nanoemulsi formula 1 dan 2. Data dapat dikatakan signifikan apabila memiliki p-value $\leq 0,05$. Apabila terdapat perbedaan pada uji ANOVA maka dilanjutkan uji non parametrik apabila ingin mengetahui rata-rata signifikansinya maka dilakukan uji *Least Signifikasi Difference* (LSD). Uji ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda secara signifikan dengan formula lainnya, misal formula 1 dengan formula 2. Adanya perbedaan ditunjukkan dengan nilai p-value $< 0,05$.

Tabel 4.4 Analisis Statistik Multivariasi *Anova*

No	Parameter	Formula 1 (X)	Formula 2 (Y)	Formula 3 (Z)
1	Transmitan (A)	A1X	A2Y	A3Z
2	pH (B)	B1X	B2Y	B3Z
3	Ukuran partikel (C)	C1X	C2Y	C3Z
4	Zeta potensial (D)	D1X	D2Y	D3Z
5	<i>Emulsification time</i> (E)	E1X	E2Y	E3Y

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi fase minyak VCO, *palm oil*, dan gabungan VCO dengan *palm oil* terhadap formula SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*). Penelitian ini dilakukan dengan uji karakteristik yang meliputi: organoleptik, tipe nanoemulsi, pH, waktu emulsifikasi, transmitan dan ukuran partikel.

5. 1 Formulasi

Formulasi sediaan SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems*) adalah suatu campuran minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dan bahan yang digunakan untuk obat yang mampu membentuk nanoemulsi minyak dengan air (Date *et al.*, 2010). Komponen pembentuk nanoemulsi ini menunjang terjadinya sebuah sediaan yang baik untuk dikonsumsi dan dicerna di usus dengan komponen utama berupa minyak pembawa sebagai navigator, surfaktan sebagai pengemulsi atau penggabung antara minyak dengan air melalui pembentukan lapisan antarmuka dan menjaga stabilitas, dan kosurfaktan bahan tambahan untuk membantu penggabungan bahan obat atau membantu pengemulsian dalam SNEDDS (Makadia *et al.*, 2013). Komponen formulasi ini dengan variasi fase minyak yakni VCO, *palm oil*, dan gabungan VCO dan *palm oil*.

VCO (*Virgin coconut oil*) merupakan minyak yang baik digunakan untuk pembuatan nanoemulsi. VCO memiliki komposisi yang terdiri dari asam lemak,

trigliserida, dan senyawa fenolik. Asam lemak utama pada VCO adalah asam lemak laurat. Kandungan fenolik dalam VCO berupa asam protokatekuat, asam vanilat, oleatkafeate dan lain lain yang berfungsi sebagai antioksidan (Mansor, 2012). Sekitar 50% asam lemak dalam VCO adalah asam laurat yang sesuai untuk pembuatan nanoemulsi (Enig, 2004). VCO merupakan MCT (Medium-chain triglycerides) atau minyak yang memiliki rantai trigliserida sedang yang dapat mencegah terjadinya suatu penyakit seperti kanker (Timoti, 2005). Penggunaan VCO sebagai fase minyak dapat menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran partikel nanometer (Suciati, 2014). Selain VCO, fase minyak lain yang dapat digunakan diantaranya *Palm oil*.

Penggunaan *palm oil* sudah banyak digunakan, diantaranya penggunaan dalam penggorengan ikan dll, di sisi lain ternyata *palm oil* dapat digunakan untuk media penghantar obat atau bahan untuk pencampuran. *Palm oil* memiliki kandungan atau susunan lemak tak jenuh seperti asam oleat yang berfungsi sebagai peningkatan penetrasi. *Palm oil* memiliki waktu emulsifikasi yang lebih stabil daripada penggunaan minyak lain (Primahadi, 2006). *Palm oil* merupakan senyawa yang tidak larut dalam air, sedangkan komponen penyusunnya adalah trigliserida dan nontrigliserida (Pasaribu, 2004).

SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) memiliki beberapa keuntungan, yaitu dapat melindungi obat yang sensitif terhadap bahan lain atau jalur yang akan dilaluinya, meningkatkan bioavailabilitas obat oral sehingga memungkinkan pengurangan dosis, mudah disimpan karena memiliki kestabilan termodinamika yang

baik, serta adanya minyak dapat mempercepat obat melewati saluran gastrointestinal sehingga meminimalisir iritasi yang sering terjadi antara bahan obat dengan dinding usus (Gursoy and Benita, 2004).

Berdasarkan pada tabel 4.2 pada penelitian ini, dibuatlah 3 formula dengan bahan aktif ekstrak bunga krisan dan tanpa ekstrak bunga krisan sebagai blanko. Formula tersebut digunakan untuk uji organoleptik, pH, tipe nanoemulsi, waktu emulsifikasi, transmitan, dan ukuran partikel.

5. 2 Karakteristik SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*)

karakteristik sediaan bertujuan untuk membandingkan antara spesifikasi sediaan yang diharapkan dengan hasil dari sediaan SNEDDS yang terbentuk. Uji karakteristik SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysantemum morifolium*) meliputi organoleptik, pH, tipe nanoemulsi, *emulsification time*, transmitan, dan ukuran partikel.

5. 1 Tabel Keterangan Formulasi

Formula	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Bahan	<i>Palm oil</i> , Tween 80, PEG 400	VCO, Tween 80, PEG 400	<i>Palm oil</i> , VCO, Tween 80, PEG 400
Kode	1.1, 2.1, 3.1	1.2, 2.2, 3.2	1.3, 2.3, 3.3

1. Organoleptik

Uji organoleptik adalah untuk mengamati sediaan SNEDDS secara fisik dengan panca indra. Uji organoleptik yang dilakukan meliputi warna, bentuk, dan bau.

Tabel 5. 2 Hasil uji organoleptik sediaan SNEDDS

Organoleptik	SNEDDS ekstrak bunga krisan		
	Warna	Bau	Fase Pemisahan
Formula 1 (<i>Palm oil</i>)	kuning kemerahan, jernih	Tidak Berbau	Homogen
Formula 2 (VCO)	kuning kemerahan, jernih	Tidak Berbau	Homogen
Formula 3 (<i>Palm oil</i> dan VCO)	kuning kemerahan, jernih	Tidak Berbau	Homogen

*Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi dan tidak ada perbedaan antara blanko SNEDDS dengan SNEDDS yang ditambahkan ekstrak bunga krisan

Uji organoleptik SNEDDS yang dilakukan berdasarkan pengamatan secara deskriptif. Formula SNEDDS (dengan ekstrak bunga krisan) ke 1 memiliki hasil yang bening, bau sedikit tengik layaknya minyak, berwarna kuning kemerahan, tidak terjadi pemisahan fase atau homogen. Formula SNEDDS (dengan ekstrak bunga krisan) ke 2 memiliki hasil sedikit keruh, berbau agak tengik layaknya minyak, berwarna kuning kemerahan, dan tidak terjadi pemisahan fase atau homogen. Formula SNEDDS (dengan ekstrak bunga krisan) ke 3 memiliki hasil paling bening dari Formula ke 1 dan ke 2, berbau agak tengik layaknya minyak tapi tidak meyangat, berwarna kuning kemerahan, dan tidak terjadi pemisahan fase atau homogen, Sedangkan formula SNEEDS blanko pada gambar 5.1 (tanpa ekstrak bunga krisan) kuning bening, berbau agak tengik layaknya minyak dan homogen. Disini tidak ada perbedaan diantara minyaknya, hal ini dimungkinkan karena secara fisik dasar warna minyaknya tidak ada perbedaan dan homogenitasnya masih tetap karena adanya pemanasan yang terjadi saat pengadukan. SNEDDS yang terbentuk masih sesuai dengan standar yang baik dimana

masih tetap dengan hasil yang diharapkan yakni standar karakteristik SNEDDS, Seperti yang dijelaskan oleh Negara, et al (2016) bahwa proses pengamatan dilihat dari konsistensi yang sesuai, warna yang sesuai dengan bahan aktif, bau tidak tengik dan homogen.

2. pH

Sediaan SNEDDS diukur pH nya menggunakan pH meter, yaitu disesuaikan dengan pH usus halus karena sediaan diabsorpsi di usus halus (Pambudi, 2013). Menurut Gauthier (2007), pH digesti normal pada jejunum 6,5-7.

Tabel 5. 3 Hasil Uji pH

Formula	Replikasi			Rata-rata±SD
	R1	R2	R3	
Formula 1 (1,1;1,2;1,3)	6,90	7,60	6,70	7,06±0,47
Formula 2 (2,1;2,2;2,3)	6,90	6,80	6,90	6,86±0,05
Formula 3 (3,1;3,2;3,3)	6,70	6,80	6,80	6,76±0,05

Berdasarkan Tabel 5.3 pH sediaan SNEDDS formula 1, 2 dan 3 yang telah diukur menunjukkan perbedaan pH formulasi masuk rentang pH usus jejunum yakni 6,5- 7 dan telah direplikasi sebanyak 3 kali. Formula ke 1 di tunjukkan dengan hasil rata-rata 7,06 dengan SD (standar deviasi) 0,47 hal ini menunjukkan bahwa pada formula ke 1 pada pH usus. Formula ke 2 menunjukkan nilai rata-rata 6,86 dengan standar deviasi 0,05 hal ini menunjukkan bahwa dari ketiga replikasi pada pH yang

sama diantara ketiganya. Formula ke 3 ditunjukkan dengan hasil rata-rata 6,76 dengan standar deviasi 0,05, hasil ini menunjukkan tidak jauh berbeda dengan formula ke 2 yang dari ketiga replikasi tidak jauh berbeda rentang pH nya. Hasil tersebut mendekati pendapat dari pambudi (2013) yang menyatakan bahwa pH sediaan oral tersebut disesuaikan dengan pH dalam usus halus, karena pada usus halus terjadi proses penyerapan. pH sediaan nanoemulsi yang ditunjukkan untuk sediaan oral yaitu 6,8 (Hanum, 2008). Formula terbaik dengan pH rata rata 6,8 - 7 memiliki nilai rata rata terbaik yakni formula 1 karena mendekati pH usus dan masih dalam karakteristik sediaan SNEDDS.

Jadi, dapat hipotesis bahwa sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysantemum morifolium*) tersebut dapat memberikan penyerapan yang baik di usus, ketika sediaan SNEDDS bercampur dengan cairan yang ada di usus maka akan terjadi proses emulsifikasi secara spontan yang menghasilkan bentuk ukuran nano dan kemudian akan diabsorpsi oleh usus (Date and Nagarsenker, 2007).

3. Tipe Nanoemulsi

Tipe nanoemulsi menentukan suatu sediaan termasuk dalam kategori minyak yang terdispersi dalam air (M/A) atau air yang terdispersi dalam minyak (A/M). Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan SNEDDS formula 1, 2 dan 3 memiliki tipe emulsi minyak dalam air. Karena sediaan 1 mL SNEDDS dapat larut dalam 100 mL akuades. Sampel yang larut dalam akuades, maka tipe nanoemulsi tergolong dalam tipe

minyak dalam air (M/A), sedangkan jika sampel larut sempurna dalam fase minyak, maka tipe nanoemulsi tergolong tipe air dalam minyak (A/M) (Yuliani, 2016).

Hasil yang diperoleh ini dikarenakan HLB dari surfaktan yang digunakan juga sesuai untuk pembentukan tipe minyak dalam air, surfaktan yang digunakan yaitu tween 80 yang memiliki HLB 15 dan kosurfaktan PEG 400 memiliki HLB 11,6 dengan kombinasi yang sempurna dapat menghasilkan Tipe nanoemulsi minyak dalam air sesuai dengan HLB surfaktan yang digunakan, HLB 15 dan HLB 11,6 dengan kelarutan sangat larut dalam air dan membentuk tipe minyak dalam air. Hal ini disebabkan sebagian besar dari komponen yang terdapat di dalam formula bersifat hidrofilik atau polar sehingga walaupun terdapat komponen yang bersifat hidrofob yang biasanya terjadi pada minyak yang dengan jumlah rantai karbon banyak, tipe SNEDDS dari sediaan bersifat minyak dalam air (M/A) (Utami, 2012).

4. Waktu Emulsifikasi (*Emulsification time*)

Waktu emulsifikasi dilakukan dengan tujuan untuk menentukan seberapa cepat formula suatu sediaan SNEDDS membentuk emulsi (Zhao, 2015). Formula SNEDDS diharapkan mampu melakukan emulsifikasi atau membentuk emulsi secara spontan ketika suatu formula sediaan kontak dengan cairan gastrik, emulsifikasi suatu formula sediaan SNEDDS dapat terjadi secara spontan ketika tidak adanya halangan pendistribusian obat saat di saluran cerna (Sahumena, 2014). Semakin cepat waktu emulsifikasi yang dibutuhkan, maka semakin baik suatu obat itu digunakan, yaitu kurang dari 2 menit, ini akan meningkatkan absorpsi obatnya (Kaur *et al.*, 2013).

Waktu emulsifikasi yang dihasilkan kurang dari 2 menit maka formula SNEDDS mampu membentuk emulsi setelah langsung kontak dengan cairan gastrik, dengan menghasilkan sistem emulsi yang cukup jernih. Jika waktu emulsifikasi lebih dari 2 menit akan menghasilkan sistem emulsi yang keruh dan dimungkinkan memiliki ukuran partikel yang besar, sehingga tidak direkomendasikan untuk formula SNEDDS (Makadia *et al.*, 2013).

Tabel 5. 4 Uji Waktu Emulsifikasi (*Emulsification Time*)

Media	Formula	Replikasi			Rata-rata $\pm$ SD Waktu emulsifikasi (detik)
		R1	R2	R3	
AGF	Formula 1	36.22	100.08	57.95	64.75 $\pm$ 3.24
	Formula 2	44.09	101.04	59.74	68.29 $\pm$ 2.94
	Formula 3	43.02	121.21	36.65	66.96 $\pm$ 4.70
AIF	Formula 1	41.84	51.48	53.50	48.94 $\pm$ 6.23
	Formula 2	54.28	53.16	143.04	83.49 $\pm$ 5.15
	Formula 3	43.58	30.89	56.26	43.57 $\pm$ 1.26

Berdasarkan table formula 1 hingga formula 3 dapat dilihat bahwa yang terbaik yakni formula 3 pada media AIF karena memiliki rentang waktu dengan rata-rata paling singkat dan pada media AGF formula 1 yang terbaik karena memiliki rentang waktu yang lebih singkat dari yang lain. Hal ini menunjukkan bahwa dari kesemua formula memerlukan waktu emulsifikasi kurang dari 2 menit, menurut Huda (2016) menyatakan bahwa semakin kecil ukuran partikel yang terbentuk pada sediaan ditandai dengan waktu emulsifikasi yang kurang dari 2 menit.

Formula SNEDDS yang dibuat telah mampu membentuk nanoemulsi dalam waktu yang sangat singkat. Pembentukan nanoemulsi dalam tiap media terjadi karena adanya surfaktan dan kosurfaktan yang memiliki mekanisme kerja menurunkan tegangan antarmuka dari air dan minyak (Anindhita, 2016). Kosurfaktan akan terselip dan membentuk ruang kosong diantara surfaktan, sehingga strukturnya lebih membengkak tetapi memiliki fluiditas yang tinggi dan mampu membentuk nanoemulsi lebih cepat dan baik (Wahyuningsih, 2015).

5. %Transmitan

Uji transmitan berguna untuk mengetahui tingkat kejernihan suatu larutan. Transmitan diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan blanko akuades pada panjang gelombang maksimum yaitu 650 nm, panjang gelombang 650 nm digunakan karena diharapkan memiliki serapan maksimal yaitu mendekati 100%. Akuades digunakan sebagai blanko karena tidak memiliki partikel yang menahan transmisi cahaya yang melewati tanpa adanya efek penghamburan cahaya (Wahyuningsih, 2015).

Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis yaitu apabila cahaya monokromatik melalui suatu media/larutan, maka sebagian cahaya tersebut akan diserap, sebagian akan dipantulkan dan sebagian lagi akan dipancarkan (Yanlinastuti, 2016). Cara kerja spektrofotometer UV-Vis dimulai dengan dihasilkannya cahaya monokromatik dari sumber sinar. Cahaya tersebut kemudian menuju kuvet (tempat sampel). Cahaya yang

diteruskan maupun yang diserap oleh larutan akan dibaca oleh detektor yang kemudian ditampilkan ke layar pembaca (Hadi, 2005).

Tabel 5. 5 Hasil Uji Transmittan

Media	Formulasi	Replikasi			Rata-rata±SD (%)
		R1	R2	R3	
AGF	Formula 1	99.11	100.21	100.15	99.82±6.16
	Formula 2	100.21	98.44	93.02	97.22±37.50
	Formula 3	99.83	99.99	100.29	100.04±2.30
AIF	Formula 1	99.65	99.69	92.93	97.42±38.93
	Formula 2	99.44	97.77	99.74	98.98±10.65
	Formula 3	99.84	96.65	99.69	98.73±18.01

Berdasarkan hasil yang ditunjukkan tabel 5.4 tersebut pada formula 1 dengan media AGF didapatkan hasil 99.82±6.16, formula 2 dengan hasil 97.22±37.50, dan formula 3 dengan hasil 100.04±2.30, sedangkan pada media AIF formula ke 1 didapatkan hasil 97.42±38.93, formula ke 2 dengan hasil 98.98±10.65, dan pada formula ke 3 didapatkan hasil 98.73±18.01. Formula 3 pada media AGF menunjukkan nilai yang terbaik karena memiliki tingkat kejernihan maksimal, sedangkan media AIF yang terbaik yakni pada formula 2, dimungkinkan karena rantai sedang pada VCO lebih mudah diserap di usus. Hal ini menunjukkan tingkat kejernihan yang sangat baik dan telah mencapai ukuran nanopartikel.

Ukuran fase terdispersi sangat mempengaruhi tampilan emulsi terhadap kejernihan suatu sediaan, hal ini karena ukuran droplet-droplet minyak yang terdispersi dalam air. Semakin besar nilai transmittan maka ukuran tetesan emulsi telah mencapai ukuran nanometer. Ukuran sangat mempengaruhi penampakan emulsi. Sistem emulsi

memiliki ukuran yang sangat kecil, jika dilewati cahaya akan diteruskan sehingga warna larutan terlihat transparan dan transmittan yang dihasilkan semakin besar (Sahumena, 2014). Hasil jernih dalam uji transmittan terjadi karena penggunaan tween 80 sebagai surfaktan yang mampu membentuk nanoemulsi M/A secara spontan. Hasil tersebut didukung pula oleh penggunaan kosurfaktan yaitu PEG 400 yang dapat membantu kelarutan dari tween 80 maupun dari obat dalam basis minyak (Amrutkar *et al.*, 2014).

6. Ukuran Partikel

Uji ukuran partikel bertujuan untuk mengetahui seberapa besar suatu sediaan formula SNEDDS dengan menggunakan alat yang dinamakan PSA (*Particle Size Analyzer*). Prinsip kerja PSA adalah dengan penambahan sinar laser mengenai partikel dalam sampel sehingga menghasilkan hamburan cahaya. Cahaya yang dihamburkan tersebut akan dibaca oleh detektor foton pada sudut tertentu secara cepat. Kemudian hasil dari pengukuran droplet dinyatakan sebagai diameter dari droplet yang terdapat dalam medium dispers (Volker, 2009 dalam Stephanie, 2015). Menurut Sharma (2012) uji ukuran partikel bertujuan untuk menentukan intensitas distribusi spasial dari cahaya terhambur yang diakibatkan oleh sinar laser.

Tabel 5. 6 Hasil uji ukuran partikel sediaan SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*).

Media	Formulasi	Replikasi			Rata-rata±SD Ukuran partikel (nm)
		R1	R2	R3	
AGF	Formula 1	3.13	8.84	2.67	4.88±3.44
	Formula 2	2.16	2.22	2.07	2.15±0.07
	Formula 3	2.49	3.93	9.00	5.14±3.42
AIF	Formula 1	1.94	2.35	2.40	2.23±0.25
	Formula 2	2.72	3130.00	4.80	1045.84±1804.94
	Formula 3	2.96	2.75	2836.00	947.24±1635.72

*Keterangan: AGF (*Artificial Gastric Fluid*), AIF (*Artificial Intestinal Fluid*)

Berdasarkan hasil tabel 5.6 dari uji ukuran partikel pada media AGF didapatkan hasil pada formula ke 1 didapatkan hasil rata-rata $4,88 \pm 3,44$ nm, pada formula 2 dengan hasil $2,15 \pm 0,07$ nm, dan pada formula 3 dengan hasil $4,80 \pm 3,64$ nm, sedangkan media AIF didapatkan hasil pada formula 1 dengan rata-rata $2,23 \pm 0,25$ nm, formula 2 dengan hasil rata-rata $1045,84 \pm 1804,94$ nm didapatkan hasil yang besar di replikasi yang ke 2 3130,00 nm kemungkinan terjadi kesalahan dalam pembuatan, pada formula 3 dengan hasil rata-rata $947,24 \pm 1635,72$ didapatkan hasil sebesar itu dikarenakan pada replikasi ke 3 dengan hasil 2836,00 nm yang kemungkinan terjadi kesalahan Penggumpalan pada sediaan dengan fase minyak VCO dikarenakan menunggu 3 hari lagi dalam proses deteksi dengan alat PSA sehingga menjadi agak menggumpal atau menjadi granulan granulan kecil dan akhirnya yang terdeteksi menjadikan ukuran partikel yang terlihat menjadi besar. Menurut Volker (2009) Prinsip kerja PSA adalah adanya hamburan cahaya yang terjadi akibat penembakan sinar laser mengenai partikel dalam

sampel. Cahaya yang dihamburkan tersebut akan dibaca oleh detektor foton pada sudut tertentu secara cepat sehingga dapat menentukan ukuran partikel.

Hasil terbaik dari suatu sediaan jika bisa menghasilkan ukuran yang terkecil yakni pada formula 2 media AGF dan formula 1 pada media AIF. Jadi dimungkinkan bahwa formula 2 yakni VCO (MCT) baik pada lambung sedangkan formula 1 Palm oil rantai panjang (LCT) baik pada media AIF.

Hasil formula 1, 2 dan 3 SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*) dalam media AGF dan AIF masih dalam rentang interpretasi dan hanya 2 bagian yang tidak dalam interpretasinya. Menurut Martien (2012) interpretasi ukuran nanoemulsi pada SNEDDS yaitu < 1000 nm. SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*) dalam media AGF pada formula 2 memiliki nilai terkecil memungkinkan karena nanoemulsi fase minyak VCO berbentuk MCT (Medium Chain Trygliseride) yang memiliki diameter droplet yang lebih kecil dibanding dengan palm oil yang berbentuk LCT (Long Chain Trygliseride) (Arifiani, 2018). MCT memiliki sifat lebih polar dibanding dengan LCT sehingga mempunyai afinitas lebih besar dan menyebabkan ukuran menjadi lebih kecil. MCT dapat mengikat surfaktan dan kosurfaktan, semakin banyak surfaktan dan kosurfaktan yang diikat maka semakin memperbesar tekanan terhadap minyak sehingga mempengaruhi ukuran partikel pada ekstrak SNEDDS bunga krisan.

Hasil yang tertera pada penelitian yang tidak dapat dilakukan dengan *two way* anova dikarenakan banyaknya variabel dan besarnya perbedaan data maka dilakukan

uji MANOVA digunakan untuk melihat pengaruh satu atau lebih variabel independen yang bersifat kategorikal, yaitu menggunakan skala nominal atau ordinal, terhadap dua atau lebih variabel-variabel dependen yang berskala numerik. MANOVA juga dapat melakukan fungsi diskriminan, yaitu melakukan pengolahan data sedemikian, sehingga beda means variabel-variabel dependen pada setiap variabel independen maksimal.

Tabel 5.7 Uji Multivariasi

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.958	76.150 ^b	3.000	10.000	.000
	Wilks' Lambda	.042	76.150 ^b	3.000	10.000	.000
	Hotelling's Trace	22.845	76.150 ^b	3.000	10.000	.000
	Roy's Largest Root	22.845	76.150 ^b	3.000	10.000	.000
Uji	Pillai's Trace	1.029	3.885	6.000	22.000	.009
	Wilks' Lambda	.065	9.716 ^b	6.000	20.000	.000
	Hotelling's Trace	12.883	19.325	6.000	18.000	.000
	Roy's Largest Root	12.770	46.825 ^c	3.000	11.000	.000
Media	Pillai's Trace	.308	1.485 ^b	3.000	10.000	.278
	Wilks' Lambda	.692	1.485 ^b	3.000	10.000	.278
	Hotelling's Trace	.445	1.485 ^b	3.000	10.000	.278
	Roy's Largest Root	.445	1.485 ^b	3.000	10.000	.278
Uji * Media	Pillai's Trace	.459	1.093	6.000	22.000	.397
	Wilks' Lambda	.563	1.109 ^b	6.000	20.000	.392
	Hotelling's Trace	.736	1.104	6.000	18.000	.398
	Roy's Largest Root	.677	2.481 ^c	3.000	11.000	.115

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari tabel 5.7. bahwa fase minyak yang memiliki nilai signifikasnsi $< 0,05$ hanya fase minyak palm oil atau yang memiliki

rantai karbon panjang, hal ini dapat diasumsikan bahwa minyak yang memiliki rantai panjang dapat menghantarkan obat dengan baik dan dapat menembus membran paling mudah dan cepat di bandingkan dengan fase minyak yang lain.

Fase minyak palm oil memiliki kestabilan lebih baik dari fase minyak yang lain dikarenakan rantai karbon yang panjang dapat memperlambat terjadinya perubahan karakteristik sediaan. Hal ini dapat dilihat dari nilai signifikansi yang mencakup dari beberapa uji yakni pada uji waktu emulsifikasi, uji transmitan, uji ukuran partikel serta pada media AGF dan AIF. LCT dari palm oil memiliki sifat non polar dibandingkan dengan MCT pada VCO sehingga memiliki afinitas lebih besar terhadap medium dispers dan menyebabkan cenderung mempunyai ukuran lebih besar. Ukuran partikel yang besar dapat membuat difusi bahan aktif ke target lebih lambat dibandingkan dengan ukuran partikel yang lebih kecil (Dubey, 2012) dan dapat mempengaruhi karakteristik suatu sediaan terutama sediaan SNEDDS pada ekstrak bunga krisan. Jadi dapat diambil hipotesis dari tabel 5.7 bahwa formula yang terbaik yakni pada formula 1 karena memberikan nilai yang terbaik dari ketiga formula, dan dari ketiga formula ada yang memiliki pengaruh yakni pada formula 1 dan tidak ada pengaruh pada formula 2 dan 3 terhadap uji karakteristik SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysantemum morifolium*).

Tabel 5.8 Karakteristik Terbaik Formula SNEDDS Ekstrak Bunga Krisan

No	Evaluasi	Hasil
1.	Ukuran Partikel	AGF: 4.88 nm SD: ± 3.44
2.		AIF: 2.23 nm SD: ± 0.25
3.	% Transmittan	AGF: 99.82 % SD: ± 6.16
4.		AIF: 97.42 % SD: ± 38.93
5.	Waktu Emulsifikasi	AGF : 64.75 detik SD: ± 3.24
6.		AIF: 48.94 detik SD: ± 6.23
7.	Tipe Nanoemulsi	Minyak dalam Air
8.	pH	$7,06 \pm 0,47$
9.	Organoleptik	Warna: Kuning kemerahan, Jernih Bau: Tidak Berbau Fase Pemisahan: Homogen

5. 3 Keistimewaan Tumbuhan

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) merupakan metode penghantaran obat dengan pembuatan campuran minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dan obat atau bahan yang digunakan untuk penyembuhan. Pencampuran ini dapat membentuk nanoemulsi minyak dalam air secara spontan di dalam saluran cerna dan menghasilkan ukuran tetesan nanometer. Minyak adalah komponen dalam suatu formula SNEDDS, karena minyak berperan sebagai pembawa bahan obat. Minyak yang digunakan antara lain VCO (*Virgin coconut oil*), dan *palm oil*.

Hal ini telah dijelaskan dalam Al-Qur'an tentang berbagai manfaat tentang apa yang telah di tumbuhkan oleh Allah dan berguna untuk manusia bagi yang menggunakan akal nya, hal ini terdapat dalam surat Ar Ra'd (4) :

وَفِي الْأَرْضِ قِطْعٌ مُتَجَاوِرَاتٌ وَجَنَّاتٌ مِنْ أَعْنَابٍ وَزَرْعٌ وَنَخِيلٌ صِنْوَانٌ وَغَيْرُ صِنْوَانٍ يُسْقَى بِمَاءٍ وَاحِدٍ وَنُفِصِلُ
بَعْضَهَا عَلَى بَعْضٍ فِي الْأُكُلِ ۚ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِقَوْمٍ يَعْقِلُونَ

Artinya “Dan di bumi ini terdapat bagian-bagian yang berdampingan, dan kebun-kebun anggur, tanaman-tanaman dan pohon kurma yang bercabang, disirami dengan air yang sama. Kami melebihkan sebagian tanaman-tanaman atas sebagian yang lain dalam rasanya. Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berfikir.”

Ayat diatas menjelaskan bahwa di bumi terdapat sesuatu bagian yang diciptakan untuk berdampingan dan setiap tanaman memiliki rasa dan khasiat yang berbeda antara satu dengan yang lainnya. Hal ini diperuntukkan bagi orang yang mau berfikir dengan menggunakan akal yang sudah diberi oleh Allah kepada manusia.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Rancangan formula terbaik yakni pada formula ke 1 yakni *Palm Oil* karena memenuhi syarat penghantaran yang baik ditinjau dari ukuran partikel yakni AGF: 4.88 nm dan AIF: 2.23 nm, % transmittan mendekati 100%, waktu emulsifikasi < 2 menit, tipe nanoemulsi minyak dalam air, pH rentang 7.00, dan tidak terjadi pemisahan serta tidak berbau.
2. Formulasi fase minyak VCO, *palm oil*, gabungan VCO dengan *palm oil* berpengaruh terhadap karakteristik SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*).

6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat diambil saran:

1. Perlu dilakukan uji fisikokimia lebih lanjut tentang pembuatan SNEDDS ekstrak bunga krisan (*Chrysanthemum morifolium*) agar dapat mengetahui perbedaan dari fase minyak yang lain.
2. Perlu diperhatikan dan berhati-hati dalam pembuatan formula.
3. Perlu dilakukan pembuatan SNEDDS lebih lanjut dengan modifikasi menjadi *solid* SNEDDS dalam upaya meningkatkan bioavailabilitas sediaan farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Amrutkar C., Salunkhe K., and Chaudhari S. 2014. Study on Self Nanoemulsifying Drug Delivery System Poorly Water Soluble Drug Rosuvastatin Calcium. *World Journal of Pharmaceutical research*. Vol. 3. No. 4.
- Anindhita, M. A. dan Oktaviani, N. 2016. Formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) Sebagai Minyak Pembawa. *Jurnal Pena Medika*. Vol. 6, No. 2.
- Arifiani, S., Atmaka, W., Raharhi, S. 2018. Karakteristik dan Uji Stabilitas Digestif Nanoemulsi B-Karoten yang Dibuat dengan Metode Emulsifikasi Spontan. *Agritech*. Vol. 36. No. 1
- Asrini, J. 2012, Desember. *Krisan Flower Retrieved November*. Kamis, 2017, from Word Press: <https://juniekshan.wordpress.com/2012/12/>.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F. J., Iqbal, Z., Khar, R. K., Aqil, M., *et al.*, 2009, *Nanoemulsion Components Screening and Selection: a Technical Note*. *AAPS Pharm SciTech*, 10: 69–76.
- Badan Perencanaan Pembangunan Nasional. 2004. *Tata Cara Perencanaan Pembangunan Daerah*. Deputy Bidang Otonomi Daerah dan Pengembangan Regional. Jakarta: Bappenas.
- Balai Penelitian Tanaman Hias. 2017. *Deskripsi Tanaman Krisan*. Balai Penelitian Tanaman Hias Badan Litbang Pertanian. Halaman: 39
- Bardaweel, S. K., Hudaib, M. M., Tawaha, K. A., and Bashatwah, R. M. 2015. Studies on the In Vitro Antiproliferative, Antimicrobial, Antioxidant, and Acetylcholinesterase Inhibition Activities Associated with *Chrysanthemum coronarium* Essential Oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Hal: 1-6.
- Bishayee, A., Ahmed, S., Brankov, N., and Perloff, M. 2011. Triterpenoids as Potential agents for the Chemoprevention and Therapy of Breast Cancer. *NIH Public Acces*, 980-996.

- Boutaghane, N., Voutquenne-Nazabadioko, L., Simon, A., Harakat, D., Benlabed, K., dan Kabouche, Z. 2013. A New Triterpenic Diester from the Aerial Parts of *Chrysanthemum macrocarpum*. *Phytochemistry Letters*. Hal: 519-525.
- Cantero, G., Campanella, C., Mateos, S., dan Corté's, F. 2006. *Topoisomerase II Inhibition and High Yield of Endoreduplication Induced by The Flavonoids Luteolin and Quercetin*. *Mutagenesis*, 321-325.
- Chabib, F., Ikawati, Z., Martien, R., Ismail, H. 2016. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Turunan Kurkumin Gamavuton sebagai Obat Rheumatoid Arthritis: Karakteristik Surfaktan. *Semnas-OHI. Researchgate*.
- Cook, N. C. dan Samman, S. 1996. Review Flavonoids-Chemistry, Metabolism, Cardioprotective Effect, And Dietary Sources. *J. Nutr. Biochem.* (7): 66- 76.
- Date, A. A. dan Nagarsenker, M. S. 2007. Design and Evaluation of Self Nanoemulsifying Drug Delivery systems (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil. *International Journal of Pharmaceutics*, 392: 166-172.
- Date, A. A., Desai, N., Dixit, R., dan Nagarsenker, M., 2010, *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System: Formulation Insights, Applications and Advances*, *Nanomedicine*, 5: 1595–1616.
- Day, J. R. dan Underwood. A. L. 2002. *Analisis Kimia Kuantitatif Edisi Keenam*. Jakarta: Erlangga.
- Debnath, S., Satayanarayana, dan Kumar, G. V., 2011, Nanoemulsion-A Method to Improve The Solubility of Lipophilic Drugs, *Pharmanest.*, 2 (2-3), 72-76.
- Diba, R. F., Yasni S., Yuliani S. 2014. Nanoemulsifikasi Spontan Ekstrak Jinten Hitam dan Karakteristik Produk Enkapsulasinya, *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. Vol. 25, No. 2.
- Edeoga, H. O., Okwu, D. E., dan Mbaebre, B. O. 2005. Phytochemical Constituent of Some Nigerian Medicinal Plants. *Journal of Biotechnology*. 4: 685-688.
- Enig, G. M., 2004, Health and Nutritional Benefits from Coconut Oil and Its Advantages Over Competing Oils. Maryland USA : *Enig Associates Inc*

- Etzler, F. M and Sanderson M. S. 2004. Particle Size Analysis: A Comparative Study of Various Methods. *Particle and Particle Systems Characterization*. Vol. 1, No. 5.
- Ewing, G. W., 1975, *Instrumental Methodes of Chemical Analysis*, 4th ed.,pp.148-162, McGraw-Hill Kogakhusya, Ltd.
- Febriyenti, Deddi, Prima Putra, Elyana, Indah Wicaksanti, and Citra, Dewi Hamami. 2018. Formulasi Liposom Ekstrak Terpurifikasi *centella asiatica* menggunakan Fosfatidilkolin dan Kolesterol. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. Vol. 5 No. 2. Universitas Andalas. Pp. 78-82.
- Ferreira, D., Nel, R. J. J. dan Bekker, R. 1999. *Comprehensive Natural Products Chemistry*. Elsevier. New York. Halaman: 86-89.
- Fitriani, N. R. 2013. *Formulasi SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) untuk Pentagamavunon-o dengan Menggunakan Minyak Nabati*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Frandsen, R. D. 1993. *Anatomi dan Fisiologi Ternak*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Gediya, S. K. 2011. Herbal Plants: Used as a Cosmetic. *Journal Nature Product Plant Resources*. India.
- Grace, Fatima., Rahul Raj S., Reshma I, Sandeep T, Shanmuganthan S and Chamundeeswari D. 2014. Herbal Ethosomes – A Novel Approach in Herbal Drug Technology. *American Journal of Ethnomedicine* Vol. 1 No. 4 : 226-230.
- Gupta, H., Bhandari, D., Sharma, A. 2009. Recent trends in oral drug delivery: A review. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 3:162–73.
- Gupta, S., Sandip C., Krutika K. S. 2011. Self – nanoemulsifying drug delivery system for adefoir dipivoxil: Design, characterization, *in vitro* and *ex vivo* evaluation. *Colloids and Surfaces A: Phisicochemical Engineering Aspects*. 392: 145 – 155.

- Gursoy, R. N., and Benita, S., 2004. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs, *Biomed. Pharmacother.*, 58 (3), 173-182.
- Gursoy, R.N., Benita, S. 2004. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improver oral delivery of lipophilic drug. *Biomed Pharmacother.* Vol. 58. No. 3
- Hadi, A. 2005. *Prinsip Pengelolaan pengambilan Sampel Lingkungan*. PT. Gramedia: Jakarta.
- Hadi, M. 2009. *Biologi Insecta Entomologi*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Hanum, T.I. 2008. Uji Pelepasan Kalsium dari Dinding Kapsul Kalsium Alginat dan Pengaruh Penyimpanan serta Viskositas Natrium Alginat terhadap Disolusi Aspirin dari Kapsul. *Tesis Pascasarjana*. Universitas Sumatra Utara. Medan
- Harborne, J. B. 1980. *Plant Phenolics Encyclopedia of Plant Physiology*. Springer. Berlin. Halaman: 71-99.
- Haris, M. 2011. *Penetapan Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan dari Daun Dewa (Gynura pseudochina [Lour] DC) Dengan Spektrofotometer UV- Visible*. (Skripsi). Padang: Universitas Andalas.
- Huda, H., dan Wahyuningsih. I. 2016. Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. 3, No. 2.
- Kalia, R., Katnoria, J. K., and Nagpal, A. K. 2016. Antitumor Activity of Aqueous Leaf Extract of Different Cultivars of *Chrysanthemum morifolium* R. using Potato Disc Tumor Assay. *journal pharmacuetical scinces and research*. Hal: 1262-1265.
- Kaur, G., Pankaj, C. & Halimakur, S. L. 2013. Formulation Development of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Celecoxib for Improvement of Oral Bioavailability. *Pharmacophore*. Vol. 4, No. 4.
- Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 381/MENKES/SK/III/2007 tentang Kebijakan Obat Tradisional (KOTRANAS).

- Khopkar. 1990. *Konsep Dasar Kimia Analitik*. Jakarta: UI Press.
- Lenny, S. 2009. *Senyawa Terpenoid dan Steroid*. Department Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Medan: Universitas Sumatera Utara Press.
- Li, Z. F., Wang, Z. D., Ji, Y. Y., Zhang, S., Huang, C., Li, J., & Xia X. M., 2009. Induction of apoptosis and cell cycle arrest in human HCC MHCC97H cell with *Chrysanthemum indicum* extract. *World journal of Gastroenterology*, 15(36), 4538-4546.
- Lide, D. R., ed. (2005). *CRC Handbook of Chemistry and Physics* (edisi ke-86). Boca Raton (FL): CRC Press.
- Lindsey, K. dan Jones, M. G. K. 1989. *The Biology of Cultured Plant Cells*. In: *Plant Biotechnology in Agriculture*. Open University Press Biotechnology Series. Milton Keynes.
- Lusi, L. 2011. Cara mengetahui ukuran suatu partikel. *Nanotech Indonesia*.
- Mahmoud, H., Saleh A., Shaimaa E. 2013. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems of simvastatin aiming dissolution enhancement. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 7(22), 1482-1500.
- Makadia, H. A., Bhatt A. Y., Parmar R. B., Paun J. S., dan Tank H. M., 2013, Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects, *Asian J Pharm Res*, 3(1): 21-24.
- 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, *Int. Food. Res. J.*, 19 (3), 837-845.
- Markham, K. R. 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*. ITB. Bandung. Halaman: 38-47.

- Martien, R, Adhyatmka, I. D. K. Irianto, V. F, Dian P. S, 2012, Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmaseutik*, 8(1): 133-144.
- Martini, T. 2014. Kajian Pengendalian Penyakit Karat (*Puccinia horiana*) pada Tanaman Krisan Berdasarkan Prinsip Epidermis. *Disertasi*. Fakultas Pertanian, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- McClements, D. J, Lulu H. <https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Henson%2C+Lulu>, L. Michael P., Eric A. D., Seung J. C. 2011. Inhibition of Ostwald Ripening in Model Beverage Emulsions by Addition of Poorly Water Soluble Triglyceride Oils. *Journal of Food Science*. Institute of Technologists.
- Mishra, D. & B., Neelam & Dhote, Vinod & Mishra, Pradyumna. 2017. *Ethosomes: A Novel Carrier for Dermal or Transdermal Drug Delivery*.
- Moghassemi, S., Hadjizadeh, A. 2014. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review. *Journal of Controlled Release*. 185: 22–36.
- Mujamilah dan Sulubbudi G.T. 2013. Karakteristik Dinamik Sistem Koloid Magnetik Berbasis Nanopartikel Oksida Fe-Chitosan. *J. Kimia Kemasan*. Vol. 35. No.1.
- Narasimhan, R., Osawa, T., Namiki, M., dan Kawakishi, S. 1988. Chemical Studies on Novel Rice Hull Antioxidants. 1. Isolation, Fractination, and Partial Characterization. *J. Agric. Food. Chem.* (37):732-737.
- Natori, S., Ikekawa, N. dan Suzuki, M. 1981. *Advances in Natural Products Chemistry*. John Wiley & Sons. Toronto. Halaman: 59.
- Nelson, M., Albino, M., Rui, L. R., Nuno, M. N. 2014. Liposomes in tissue engineering and regenerative medicine. *Journal Royal Society Interface*. Vol. 11(101).
- Obitte, N. C, Kenneth C. O., Ifeanyi T. N., Charles O. E. and Ifeanyi E. O. 2011. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems Based on Melon Oil and its Admixture with a Homolipid from *Bos indicus* for the Delivery of Indomethacin. *Tropical Journal of Pharmaceutical*, 10 (3): 299-307.

- Pambudi, K. 2013. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Emulsi Minyak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn.). *FMIPA Universitas Indonesia Depok*.
- Pasaribu, Nurhida. 2004. *Minyak Buah Kelapa Sawit*. Sumatra Utara: Departemen Kimia FMIPA. Universitas Sumatra Utara.
- Patel, J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., dan Sheth, N. 2011^a. Design and Development of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Telmisartan for Oral Drug Delivery. *Int J Pharm Investing*. Vol. 1.
- Patel, J., Patel, A., Raval, M., dan Sheth, N. 2011^b. Formulation and Development of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Irbesartan. *J Adv Pharm Technol Res*. Vol. 2.
- Pelczar, M. J. dan Chan, E. C. S. 1988. *Dasar-dasar Mikrobiologi*. Jilid 2. Penerjemah Ratna Siri hadioetomo. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Perruchon, S. 2004. *Synthese and Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Flavonoiden. Dissertation*. Technischen Universität Darmstadt. Darmstadt.
- Prajapati TS, Patel CG, Patel CN. 2011. Transfersomes: A Vesikular Carrier System for Transdermal Drug Delivery. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*. Issue 2 Vol. 1.
- Prakash, N. K. U., Bhuvaneswari, S., Sripriya, N., Arulmozhi, R., Kavitha, K., Aravitha, R., dan Bharathiraja, B. 2014. Studie On Phytochemistry, Antioxidant, Antibacterial, Larvicidal, and Pesticidal Activities Of Aromatic Plants From Yelagiri Hills. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6(5):1-4.
- Prausnitz, MR, Langer R. 2008. *Transdermal Drug Delivery*. *Nat Biotechnol*. 26(11): 1261-1268.
- Primahadi, Yoga. 2006. *Pengaruh Variasi Jenis Minyak pada Emulsi Air dalam Minyak Menggunakan Emulsifier Fosfolipid*.
- Rahardjo, M., Rosita, S.M.D., Sudiarto dan Hernani. 2000. Produktivitas dan Kadar Flavonoid Simplisia Tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) yang Diperoleh pada

Berbagai Kondisi Stress Air. *Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri*. 6 (2) : 1-3.

Rai, S., Vikas, Pandey, & Gopal, R. 2017. Transfersomes as Versatile and Nano-Vesicular Carriers in Skin Cancer Therapy: The State of The Art. *Nano Review & Experiments*: India

Ramadon, D. dan Mun'in, A. 2016. Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Penghantaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. 14, No. 2.

Rani, S., Rana, R., Saraogi, G. K. *et al.* 2019. Self-Emulsifying Oral Lipid Drug Delivery Systems: Advances and Challenges. *AAPS PharmSciTech*. 20: 129. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1335-x>.

Rao, S. V. R. & Shao, J. 2008. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Oral Delivery of Protein Drugs: I. Formulation Development. *Int. J Pharm.* 362(2-3), 7-8.

Rowe, R. C., Sheckey, P. J., and Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition*. Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association. London.

Rukmana, R., & Mulyana A.E. 1997. Budidaya Krisan. Penerbit Kanisius. Yogyakarta. 53 hal.

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

Sabirin, M. 2004. *Sintesis Flavonoid : Potensi Metabolit Sekunder Aromatik dari Sumber Daya Alam Nabati Indonesia*. Gadjah Mada Press . Yogyakarta.

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, *Int. J. Pharm. Sci.*, 2 (3), 314, 317-318, 320.
- Savitri, E, S. 2008. *Rahasia Tumbuhan Berkhasiat Obat Perspektif Islam*. Malang: UIN-Malang Press.
- Schoellhammer CM., Blankschtein D, Langer R. 2014. Skin permeabilization for transdermal drug delivery: recent advances and future prospects. *Expert Opin Drug Delivery*. 11(3): 393-407.
- Setyawan, A. D. Latifah, K. D. 2008. Review: Senyawa Biflavonoid pada *Selaginella* Pal. Beauv. dan Pemanfaatannya. *Biodiversitas*. Bogor: IPB. Vol. 9, No. 1. Hal: 64-81.
- Shah, P, Bhalodia D, Shelat P. 2010. Nanoemulsions: A Pharmaceutical Review. *Syst Rev Pharm*, 1: 24-32.
- Shargel, L. dan Yu. (2005). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi Kedua. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sharma, R., 2012. Cancer Chemoprevention: Prevention is Better Than Cure. *Journal of Cancer Science & Therapy*, 01(S3), 5956.
- Singh, B., Bandopadhyay, S., Kapil, R., Singh, R., dan Katare, O., 2009, *Selfemulsifying Drug Delivery System (SEDDS): Formulation Development, Characterization and Applications*, *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 26: 427–521.
- Skoog, D. A. 1996. *Principle of Instrumental Analysis*, 7th ed. Saunders College Publishing.,
- Soekartawi. 1996. *Manajemen Agribisnis Bunga Potong*. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hal: 35.
- Stephanie, 2016, *Pengaruh Variasi Fase Minyak Virgin Coconut Oil Dan MediumChain Triglycerides Oil Terhadap stabilitas Fisik Nanoemulsi Minyak*

Biji Delima Dengan Kombinasi Surfaktan Tween 80 dan Kosurfaktan PEG 400. Skripsi. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.

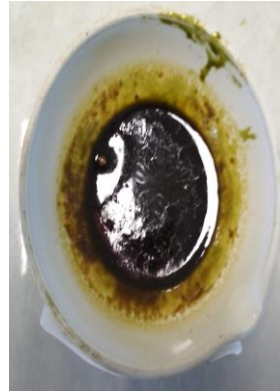
- Stephanie. 2016. Pengaruh Variasi Fase Minyak Virgin Coconut Oil dan Medium-Chain Triglycerides oil terhadap Stabilitas Fisik nanoemulsi Minyak Biji Delima dengan Kombinasi Surfaktan Tween 80 dan Kosurfaktan PEG 400. *Skripsi Fakultas Farmasi*. Universitas Sanata Dharma. Hal 35.
- Suciati, T., Aliyandi, A., and Satrialdi, 2014, Development of Transdermal Nanoemulsion Formulation for Simultaneous Delivery of Protein Vaccine and Artin-M Adjuvant. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 6(6):536-541.
- Sun, Q. L., Hua, S., Ye, J. H., Zheng, X. Q., dan Liang, Y. R. 2010. Flavonoids and Volatiles in *Chrysanthemum morifolium* Ramat Flower from Tongxiang County in China. *African Journal of Biotechnology*. 9 (25):3817-3821.
- Thakur, N., Walia, M. K., and Kumar, S. L. H. 2013. Nanoemulsion in Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs: A Review, *Pharmacophore*, 4(1), 15-25.
- Timoti, Hana. 2005. *Aplikasi Teknologi Membran Pada Pembuatan Virgin Coconut Oil (VCO)*. PT Nawapanca Adhi Cipta.
- Ukiya, M., Akihisa, T., Tokuda, H., Suzuki, H., Mukainaka, T., Ichiishi, E., et al. 2002. Constituents of Compositae Plants III Anti-tumor Promoting Effects and Cytotoxic Activity against Human Cancer Cell Lines of Triterpenoid Diols and Triols from Edible Chrysanthemum Flowers. *Cancer Letters*. Hal: 7-12.
- Utami, Suci Syafitri. 2012. Formulasi dan uji Penetrasi in Vitro Nanoemulsi, Nanoemulsi Gel, dan Gel Kurkumin. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Farmasi Depok.
- V Dubey, D. Mishra, and N. K. Jain. 2007. Melatonin loaded athanolic liposomes: physicochemical characterization and enhanced transdermal delivery, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 67, No. 2, 398-405.

- Verawaty, Auzal, Halim, dan Febriyenti. 2016. Efektivitas Sistem Penghantaran Liposom pada Katekin Sebagai Antioksidan. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*. Vol. 2. No. 2. (176-182).
- Wahyuningsih, I., dan W. Putranti, 2015, Optimasi Perbandingan Tween 80 dan Polietilenglikol 400 Pada Formula Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam, *Pharmacy*, 12(02): 223- 241.
- Wallick, D., 2009. Polyethylene Glycol in Rowe, R. C., *et al.*, *Handbook of Pharmaceuticals Excipients* , 6th edition, Pharmaceuticals Press London, P. 546.
- Wang, W., Wang, H., Zhang, Y., and Zu, Y. 2013. In vitro Antioxidant and Antimicrobial Activity of Anthotaxy Extracts from *Dendranthema morifolium*(Ramat.) Tzvel. and *Chrysanthemum indicum* L. *Journal of Medicinal Plants Research*. Hal: 2657-2661.
- Wardhani, M. I. 2016. Optimasi Formula Sediaan SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) dari Ekstrak Kloroform Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) dengan Oleic Acid Sebagai Minyak Pembawa. *Tugas Akhir*. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- White, P. J. dan Xing, Y. 1994. *Antioxidants from Cereals and Legumes dalam Foreidoon Shahidi: Natural Antioxidants, Chemistry, Health Effect and Applications*. Champaign: AOCS Press.
- Worotikan, D.E. 2011. Efek Buah Lemon Cui (*Citrus microcarpo*) Terhadap Kerusakan Lipida Pada Ikan Mas (*Cyprinus carpio* L) Dan Ikan Cakalang (*Katsuwonus pelamis*) Mentah. *Skripsi*. FMIPA UNSRAT, Manado.
- Yang, F., Jin, C., Jiang, Y., Li, J., Di, Y., Ni, Q., & Fu, D. 2011. Liposome based delivery systems in pancreatic cancer treatment: from bench to bedside. *Cancer treatment reviews*, 37(8), 633-642.
- Yanlinastuti dan Fatimah, S. 2016. *Pengaruh Konsentrasi Pelarut untuk Menentukan Kadar Zirkonium dalam Paduan U-Zr dengan Menggunakan Metode Spektrofotometri Uv-Vis*. Pusat Teknologi Bahan Bakar Nuklir.
- Yoshizawa, H. 2004. *Trends in Microencapsulation Research*. KONA 22: 23-31.

- Yuliani, S. H., Hartini M., Stephanie, Pudyastuti B., dan Enade P. I. 2016. Perbandingan Stabilitas Fisis Sediaan Nanoemulsi Minyak Biji Delima dengan Fase Minyak *Long-Chain Triglyceride* dan *Medium-Chain Triglyceride*. *Trad. Med. J., May*. Vol. 21, No. 2.
- Yunita, Irwan, A., dan Nurmasari, R. 2009. Skrining Fitokimia Daun Tumbuhan Katimaha (*Kleinhovia hospital L.*). *J Sains dan Terapan Kimia*. 3(2):112– 123.
- Zang, D., 2009, Polyoxyethylene Sorbitan Fatty Acid Esters in Rowe, R. C., *et al.*, *Handbook of Pharmaceuticals Excipients* , 6th edition, Pharmaceuticals Press London, p. 549.
- Zhao, T. 2015. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for the Oral Delivery of Lipophilic Drugs. *Thesis Department Industrial Engineering*. Italy: University of Trento.

LAMPIRAN

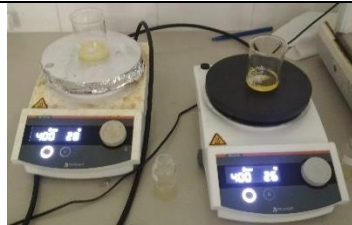
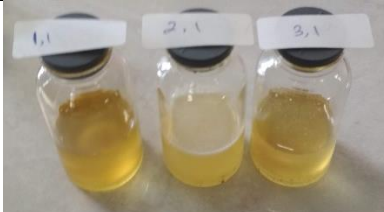
Lampiran 1. Pembuatan SNEDDS



Sebagian Bahan pembuatan SNEDDS

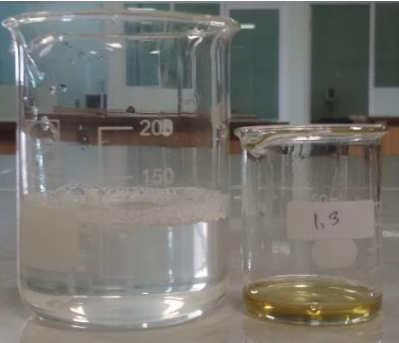
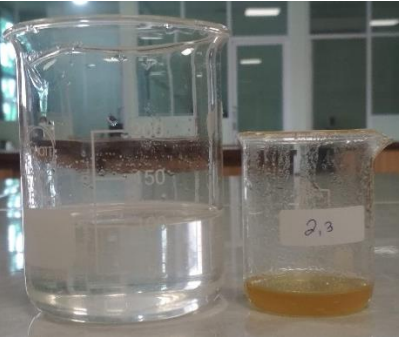
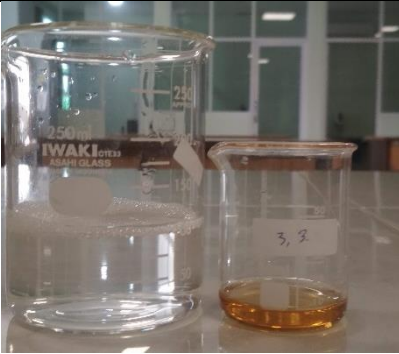
Pembuatan SNEDDS ekstrak bunga krisan

Perlakuan	Hasil	Gambar
Ditimbang Tween 80	Ditimbang sebanyak 6,75 gram	
Ditimbang PEG 400	Ditimbang sebanyak 2,25 gram	

Ditimbang masing-masing minyak (<i>palm oil</i> , VCO, gabungan <i>palm oil</i> & VCO)	Ditimbang Sebanyak 1 gram	
Dimasukkan dalam 1 beker gelas	Sediaan dalam wadah beker gelas	
Dimagnetik stirer 400 rpm dalam 10 menit	Sediaan diatas magnetik stirer	
Dimasukkan dalam vial 20 mL	Sediaan dalam vial 20 mL	

Ditimbang ekstrak bunga krisan dan ditambahkan etanol 96% kemudian di UAE	Ekstrak dalam etanol 96%	
Dicampur sediaan SNEDDS dan ekstrak bunga krisan dan diaduk menggunakan batang pengaduk	Sediaan bercampur	

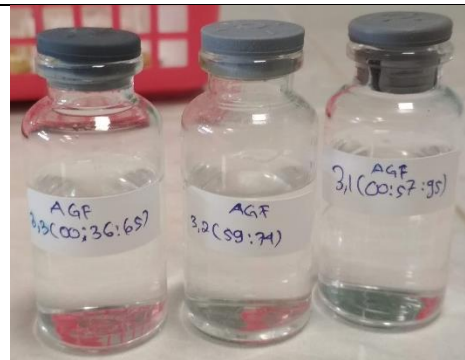
Lampiran 2. Hasil uji karakteristik SNEDDS ekstrak bunga krisan

Uji ukuran partikel	
Uji fase minyak	

Uji pH SNEDDS



Uji Waktu Emulsifikasi

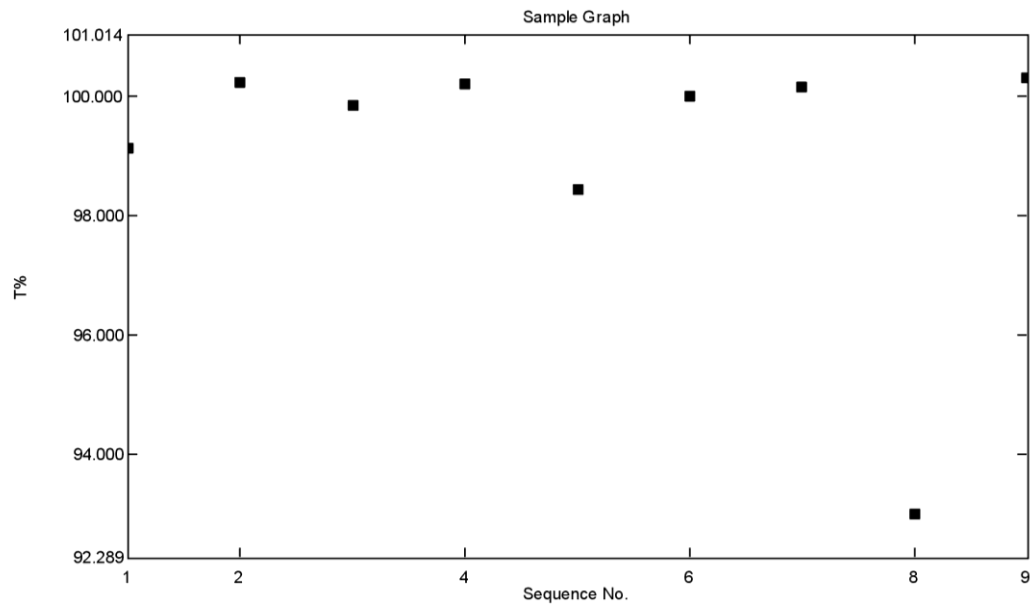


Lampiran 3. Uji Trnasmitan
SNEDDS AGF ekstrak bunga krisan

Sample Table Report

11/12/2020 03:51:29 PM

File Name: F:\SNEDDS AGF KRISAN.unk



Sample Table

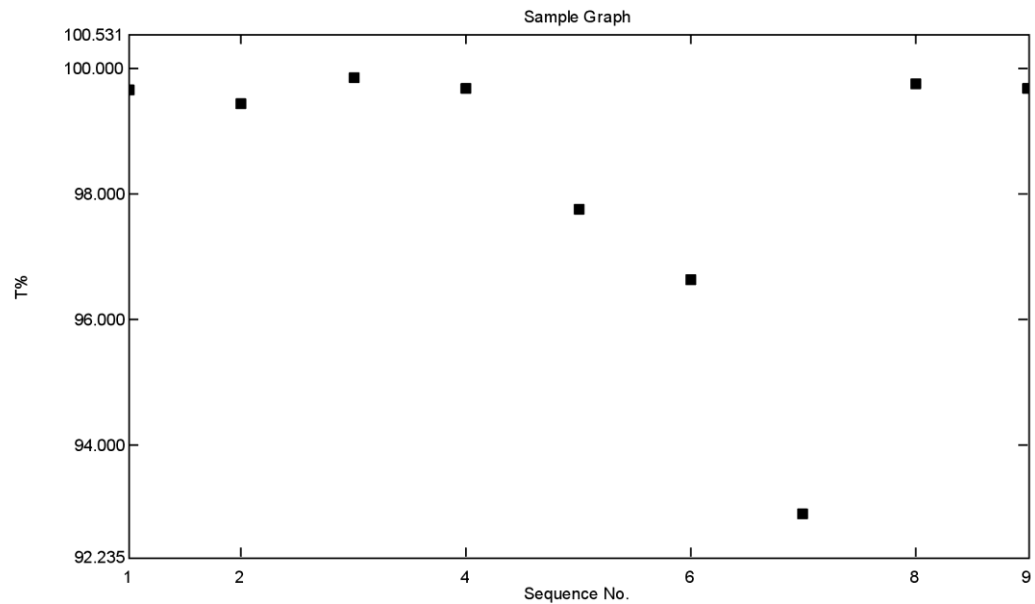
	Sample ID	Type	Ex	WL650.0	Comments
1	AGF KRISAN F1	Unknown		99.113	PALM OIL 1,1
2	AGF KRISAN F2	Unknown		100.214	VCO 1,2
3	AGF KRISAN R3	Unknown		99.832	PALM OIL VCO 1,3
4	AGF KRISAN F4	Unknown		100.208	PALM OIL 2,1
5	AGF KRISAN F5	Unknown		98.441	VCO 2,2
6	AGF KRISAN F6	Unknown		99.991	PALM OIL VCO 2,3
7	AGF KRISAN F7	Unknown		100.151	PALM OIL 3,1
8	AGF KRISAN F8	Unknown		93.016	VCO 3,2
9	AGF KRISAN F9	Unknown		100.287	PALM OIL DAN VCO
10					

SNEDDS AIF ekstrak bunga krisan

Sample Table Report

11/12/2020 03:32:58 PM

File Name: F:\SNEDDS AIF KRISAN.unk



Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	WL650.0	Comments
1	AIF KRISAN F1	Unknown		99.649	PALM OIL 1,1
2	AIF KRISAN F2	Unknown		99.445	VCO 1,2
3	AIF KRISAN F3	Unknown		99.840	VCO DAN PALM OIL 1,3
4	AIF KRISAN F4	Unknown		99.690	PALM OIL 2,1
5	AIF KRISAN F5	Unknown		97.766	VCO 2,2
6	AIF KRISAN F6	Unknown		96.648	VCO DAN PALM OIL 2,3
7	AIF KRISAN F7	Unknown		92.926	PALM OIL 3,1
8	AIF KRISAN F8	Unknown		99.742	VCO 3,2
9	AIF KRISAN F9	Unknown		99.692	VCO DAN PALM OIL 3,3
10					

- Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.08	99.96
5500	0.00	100.00	12.77	0.14	99.88
4620	0.00	100.00	10.74	0.22	99.74
3890	0.00	100.00	9.03	0.33	99.52
3270	0.00	100.00	7.60	0.50	99.19
2750	0.00	100.00	6.39	0.82	98.69
2312	0.00	100.00	5.37	1.50	97.87
1944	0.00	100.00	4.52	2.94	96.37
1635	0.00	100.00	3.80	5.94	93.43
1375	0.00	100.00	3.19	11.62	87.49
1156	0.00	100.00	2.690	20.71	75.87
972.0	0.00	100.00	2.260	32.09	55.16
818.0	0.00	100.00	1.900	23.07	23.07
687.0	0.00	100.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00	0.00	0.00	
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.00	100.00			
21.48	0.01	100.00			
18.06	0.03	99.99			
25.55	0.00	100.00			
21.48	0.05	100.00			
		99.95			

Summary	Data	Value
MV(nm):	2.960	
MN(nm):	2.140	
MA(nm):	2.490	
CS:	2413	
SD:	0.590	
PDI:	0.0592	
Mz:	2.651	
σ:	0.00114	
Ski:	0.581	
Kg:	1.727	
Mz:	4.01	
σ:	0.00263	
Ski:	0.840	
Kg:	3.53	

Percentiles	%TileSize(nm)
10.00	1.750
20.00	1.870
30.00	1.970
40.00	2.080
50.00	2.190
60.00	2.340
70.00	2.530
80.00	2.820
90.00	3.39
95.00	4.11
70.00	2.930
80.00	3.20
90.00	3.74
95.00	6.56

Peaks Summary
Dia(nm)Vol%Width
2.19 100 1.18
Dia(nm)Vol%Width
9.13 6.1 6.03
2.6 93.9 0.86
11/20/2020 12:17 PM

FLEX

FLEX

11.1.0.4

FLEX

11.1.0.4

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

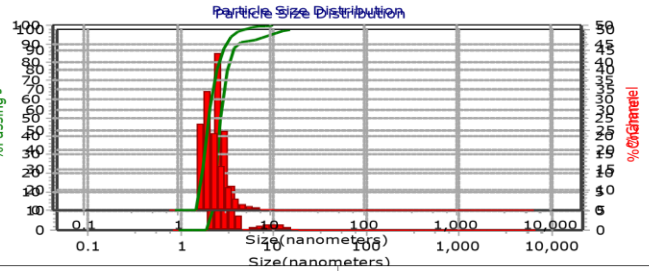
FLEX

FLEX

FLEX

FLEX

FLEX



- Measurement Info -

Title	Particle Size Analysis
Identifiers	1.3
-	-
Database Record	645
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	12:14 PM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	12:14 PM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	6.36E-3
Conc. Index : cc/ml	7.34 : 9.51E-5
RMS Residual	0.078%
Cell Temp (C)	23.38
Viscosity(cp)	0.9270
Reflected Pwr (uW)	.90
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas : : Original :	

- SOP Info -

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEDDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

- Notes -

Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas : : Original :	

- Notes -

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

- Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	6.30	95.67
5500	0.00	100.00	12.77	10.79	89.37
4620	0.00	100.00	10.74	14.79	78.58
3890	0.00	100.00	9.03	17.68	63.79
3270	0.00	100.00	7.60	20.30	46.11
2750	0.00	100.00	6.39	23.37	25.81
2312	0.00	100.00	5.37	2.44	2.44
1944	0.00	100.00	4.52	0.00	0.00
1635	0.00	100.00	3.80	0.00	0.00
1375	0.00	100.00	3.19	0.00	0.00
1156	0.00	100.00	2.690	0.00	0.00
972.0	0.00	100.00	2.260	0.00	0.00
818.0	0.00	100.00	1.900	0.00	0.00
687.0	0.00	100.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00	0.00	0.00	
243.0	0.00	100.00	0.00	0.00	
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.03	100.00			
30.40	0.09	99.97			
25.55	0.32	99.88			
21.48	1.03	99.56			
18.06	2.86	98.53			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.00	100.00			
		99.99			

Summary	Data	Value
MV(nm):	60.10	
MN(nm):	7.32	
MA(nm):	8.84	
CS:	678.6	
SD:	2.810	
PDI:	0.0872	
Mz:	9.65	
σ:	0.00362	
Ski:	0.334	
Kg:	0.991	
Mz:	2.218	
σ:	0.00094	
Ski:	0.597	
Kg:	2.326	

Percentiles	%TileSize(nm)
10.00	5.75
20.00	6.15
30.00	6.60
40.00	7.18
50.00	7.88
60.00	8.68
70.00	9.67
80.00	10.96
90.00	12.95
95.00	14.83
70.00	2.180
80.00	2.390
90.00	2.760
95.00	3.19

Peaks Summary
Dia(nm)Vol%Width
7.88 100 5.63
Peaks Summary
Dia(nm)Vol%Width
1.93 100 0.83
11/24/2020 8:13 AM

FLEX

FLEX

11.1.0.4

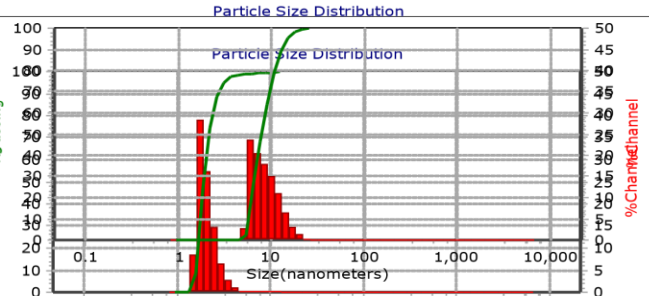
FLEX

11.1.0.4

FLEX

FLEX

FLEX



- Measurement Info -

Title	Particle Size Analysis
Identifiers	2.1
-	-
Database Record	648
Run Number	1 of 1
Date	11/24/2020
Time	8:09 AM
Acquired Date	11/24/2020
Acquired Time	8:09 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	3.12E-3
Conc. Index : cc/ml	0.1286 : 6.33E-7
RMS Residual	0.360%
Cell Temp (C)	16.62
Viscosity(cp)	1.0830
Reflected Pwr (uW)	.80
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas : : Original :	

- SOP Info -

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEDDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

- Notes -

Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas : : Original :	

- Notes -

-

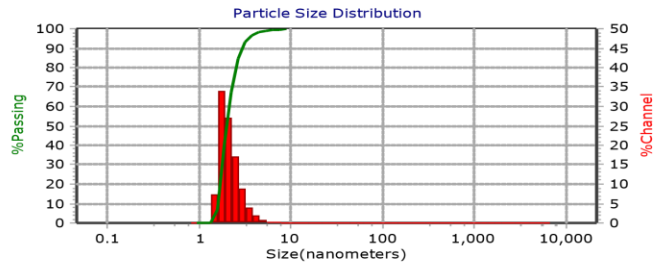
-

-

-

-Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.04	99.98
5500	0.00	100.00	12.77	0.07	99.94
4620	0.00	100.00	10.74	0.10	99.87
3890	0.00	100.00	9.03	0.13	99.77
3270	0.00	100.00	7.60	0.19	99.64
2750	0.00	100.00	6.39	0.34	99.45
2312	0.00	100.00	5.37	0.69	99.11
1944	0.00	100.00	4.52	1.58	98.42
1635	0.00	100.00	3.80	3.75	96.84
1375	0.00	100.00	3.19	8.48	93.09
1156	0.00	100.00	2.690	16.90	84.61
972.0	0.00	100.00	2.260	26.96	67.71
818.0	0.00	100.00	1.900	33.72	40.75
687.0	0.00	100.00	1.600	7.03	7.03
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.00	100.00			
21.48	0.00	100.00			
18.06	0.02	100.00			



- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
-	
Database Record	646
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	12:21 PM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	12:21 PM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	6.43E-3
Conc. Index : cc/ml	10.92 : 8.82E-6
RMS Residual	0.088%
Cell Temp (C)	23.53
Viscosity(cp)	0.9240
Reflected Pwr (uW)	.90
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas :: Original :	

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEEDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

Summary	
Data	Value
MV(nm):	2.520
MN(nm):	1.960
MA(nm):	2.220
CS:	2709
SD:	0.490
PDI:	0.2176
Mz:	2.313
σ:	0.00076
Ski:	0.491
Kg:	1.358

Percentiles	
%Tile	Size(nm)
10.00	1.630
20.00	1.720
30.00	1.810
40.00	1.890
50.00	2.000
60.00	2.130
70.00	2.300
80.00	2.530
90.00	2.950
95.00	3.43

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol	%Width
2	100	0.98

FLEX

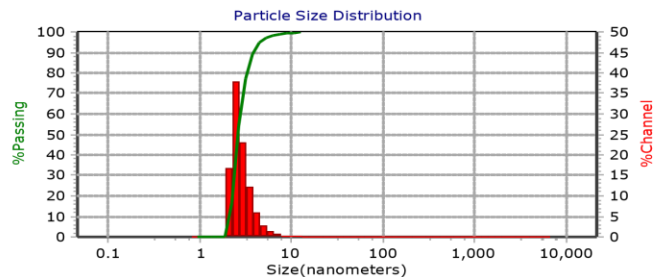
11.1.0.4

11/20/2020 12:25 PM

- Notes -

-Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.11	99.93
5500	0.00	100.00	12.77	0.19	99.82
4620	0.00	100.00	10.74	0.28	99.63
3890	0.00	100.00	9.03	0.39	99.35
3270	0.00	100.00	7.60	0.63	98.96
2750	0.00	100.00	6.39	1.18	98.33
2312	0.00	100.00	5.37	2.54	97.15
1944	0.00	100.00	4.52	5.62	94.61
1635	0.00	100.00	3.80	11.94	88.99
1375	0.00	100.00	3.19	22.72	77.05
1156	0.00	100.00	2.690	37.70	54.33
972.0	0.00	100.00	2.260	16.63	16.63
818.0	0.00	100.00	1.900	0.00	0.00
687.0	0.00	100.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.00	100.00			
21.48	0.02	100.00			
18.06	0.05	99.98			



- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
2.3	
-	
Database Record	644
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	12:00 PM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	12:00 PM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	8.42E-3
Conc. Index : cc/ml	4.44 : 3.89E-6
RMS Residual	0.203%
Cell Temp (C)	23.11
Viscosity(cp)	0.9330
Reflected Pwr (uW)	.90
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas :: Original :	

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEEDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

Summary	
Data	Value
MV(nm):	3.37
MN(nm):	2.590
MA(nm):	2.930
CS:	2045
SD:	0.610
PDI:	0.0575
Mz:	3.06
σ:	0.00111
Ski:	0.573
Kg:	1.667

Percentiles	
%Tile	Size(nm)
10.00	2.160
20.00	2.300
30.00	2.410
40.00	2.510
50.00	2.630
60.00	2.770
70.00	2.990
80.00	3.30
90.00	3.89
95.00	4.61

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol	%Width
2.63	100	1.23

FLEX

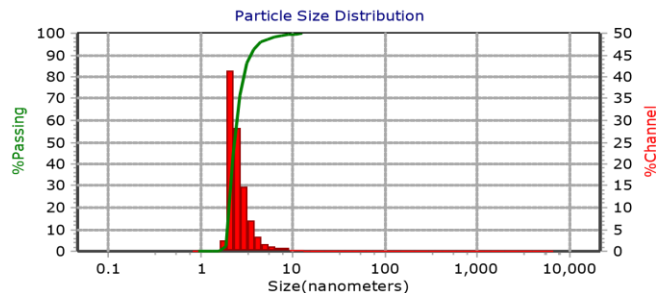
11.1.0.4

11/20/2020 12:06 PM

- Notes -

-Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.13	99.93
5500	0.00	100.00	12.77	0.25	99.80
4620	0.00	100.00	10.74	0.36	99.55
3890	0.00	100.00	9.03	0.46	99.19
3270	0.00	100.00	7.60	0.58	98.73
2750	0.00	100.00	6.39	0.84	98.15
2312	0.00	100.00	5.37	1.48	97.31
1944	0.00	100.00	4.52	3.05	95.83
1635	0.00	100.00	3.80	6.77	92.78
1375	0.00	100.00	3.19	14.62	86.01
1156	0.00	100.00	2.690	27.99	71.39
972.0	0.00	100.00	2.260	41.16	43.40
818.0	0.00	100.00	1.900	2.24	2.24
687.0	0.00	100.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.00	100.00			
21.48	0.02	100.00			
18.06	0.05	99.98			



- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
3.1	
-	
Database Record	651
Run Number	1 of 1
Date	11/24/2020
Time	8:36 AM
Acquired Date	11/24/2020
Acquired Time	8:36 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	3.8E-3
Conc. Index : cc/ml	1.899 : 7.55E-7
RMS Residual	0.102%
Cell Temp (C)	17.38
Viscosity(cp)	1.0640
Reflected Pwr (uW)	.80
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas : : Original :	

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEEDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

Summary	
Data	Value
MV(nm):	3.20
MN(nm):	2.340
MA(nm):	2.670
CS:	2251
SD:	0.530
PDI:	0.1310
Mz:	2.788
σ:	0.00129
Ski:	0.653
Kg:	2.296

Percentiles	
%TileSize(nm)	
10.00	1.980
20.00	2.060
30.00	2.140
40.00	2.230
50.00	2.330
60.00	2.470
70.00	2.660
80.00	2.930
90.00	3.47
95.00	4.25

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol	%Width
2.33	100	1.06

FLEX

11.1.0.4

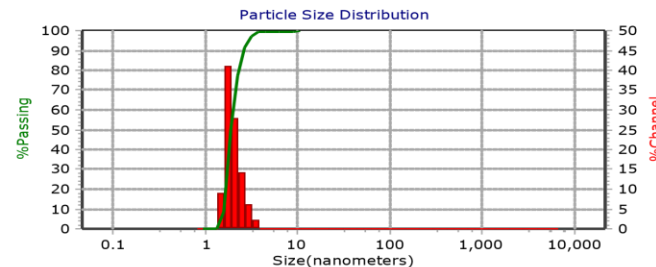
- Notes -

-

11/24/2020 8:45 AM

-Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.08	99.94
5500	0.00	100.00	12.77	0.11	99.86
4620	0.00	100.00	10.74	0.12	99.75
3890	0.00	100.00	9.03	0.12	99.63
3270	0.00	100.00	7.60	0.10	99.51
2750	0.00	100.00	6.39	0.00	99.41
2312	0.00	100.00	5.37	0.00	99.41
1944	0.00	100.00	4.52	0.11	99.41
1635	0.00	100.00	3.80	1.90	99.30
1375	0.00	100.00	3.19	5.93	97.40
1156	0.00	100.00	2.690	14.13	91.47
972.0	0.00	100.00	2.260	27.61	77.34
818.0	0.00	100.00	1.900	40.91	49.73
687.0	0.00	100.00	1.600	8.82	8.82
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.00	100.00			
21.48	0.02	100.00			
18.06	0.04	99.98			



- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
3.2	
-	
Database Record	652
Run Number	1 of 1
Date	11/24/2020
Time	8:50 AM
Acquired Date	11/24/2020
Acquired Time	8:50 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	6.24E-3
Conc. Index : cc/ml	6.56 : 2.19E-6
RMS Residual	0.075%
Cell Temp (C)	17.78
Viscosity(cp)	1.0540
Reflected Pwr (uW)	.80
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas : : Original :	

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEEDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

Summary	
Data	Value
MV(nm):	2.390
MN(nm):	1.890
MA(nm):	2.070
CS:	2899
SD:	0.380
PDI:	0.1500
Mz:	2.113
σ:	0.00051
Ski:	0.451
Kg:	1.177

Percentiles	
%TileSize(nm)	
10.00	1.610
20.00	1.690
30.00	1.760
40.00	1.830
50.00	1.900
60.00	2.000
70.00	2.130
80.00	2.320
90.00	2.620
95.00	2.920

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol	%Width
1.9	100	0.75

FLEX

11.1.0.4

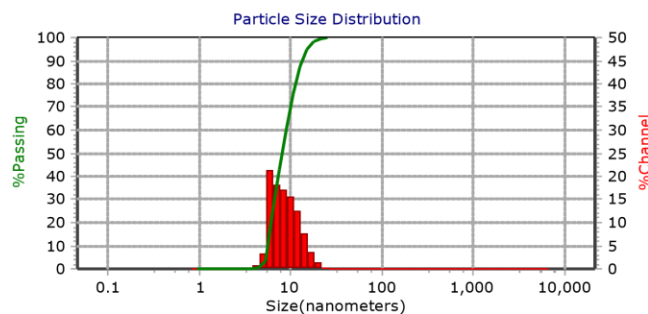
- Notes -

-

11/24/2020 8:59 AM

-Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	7.40	94.91
5500	0.00	100.00	12.77	12.22	87.51
4620	0.00	100.00	10.74	15.55	75.29
3890	0.00	100.00	9.03	16.75	59.74
3270	0.00	100.00	7.60	18.14	42.99
2750	0.00	100.00	6.39	21.19	24.85
2312	0.00	100.00	5.37	3.03	3.66
1944	0.00	100.00	4.52	0.63	0.63
1635	0.00	100.00	3.80	0.00	0.00
1375	0.00	100.00	3.19	0.00	0.00
1156	0.00	100.00	2.690	0.00	0.00
972.0	0.00	100.00	2.260	0.00	0.00
818.0	0.00	100.00	1.900	0.00	0.00
687.0	0.00	100.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.03	100.00			
36.10	0.05	99.97			
30.40	0.13	99.92			
25.55	0.37	99.79			
21.48	1.18	99.42			
18.06	3.33	98.24			



- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
3.3	
-	
Database Record	647
Run Number	1 of 1
Date	11/24/2020
Time	7:52 AM
Acquired Date	11/24/2020
Acquired Time	7:52 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	2.13E-3
Conc. Index : cc/ml	0.0825 : 2.91E-6
RMS Residual	0.166%
Cell Temp (C)	16.30
Viscosity(cp)	1.0910
Reflected Pwr (uW)	.80
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas :: Original :	

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEDDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

FLEX

11.1.0.4

- Notes -

-

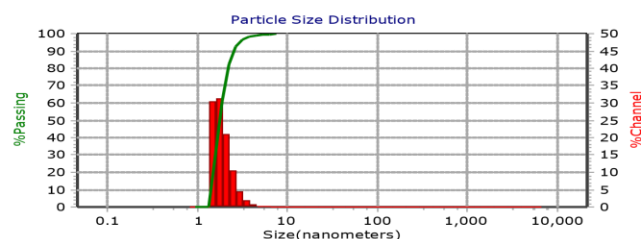
Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol%	Width
8.16	100	6.09

11/24/2020 8:06 AM

Uji ukuran partikel AIF pada SNEDDS ekstrak bunga krisan

-Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.03	99.99
5500	0.00	100.00	12.77	0.05	99.96
4620	0.00	100.00	10.74	0.07	99.91
3890	0.00	100.00	9.03	0.10	99.84
3270	0.00	100.00	7.60	0.13	99.74
2750	0.00	100.00	6.39	0.19	99.61
2312	0.00	100.00	5.37	0.34	99.42
1944	0.00	100.00	4.52	0.71	99.08
1635	0.00	100.00	3.80	1.70	98.37
1375	0.00	100.00	3.19	4.27	96.67
1156	0.00	100.00	2.690	10.31	92.40
972.0	0.00	100.00	2.260	20.75	82.09
818.0	0.00	100.00	1.900	31.06	61.34
687.0	0.00	100.00	1.600	30.28	30.28
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.00	100.00			
21.48	0.00	100.00			
18.06	0.01	100.00			



- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
1.1	
-	
Database Record	638
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	10:33 AM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	10:33 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	4.7E-3
Conc. Index : cc/ml	13.93 : 1.48E-4
RMS Residual	0.126%
Cell Temp (C)	20.64
Viscosity(cp)	0.9870
Reflected Pwr (uW)	.90
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas :: Original :	

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEDDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

FLEX

11.1.0.4

- Notes -

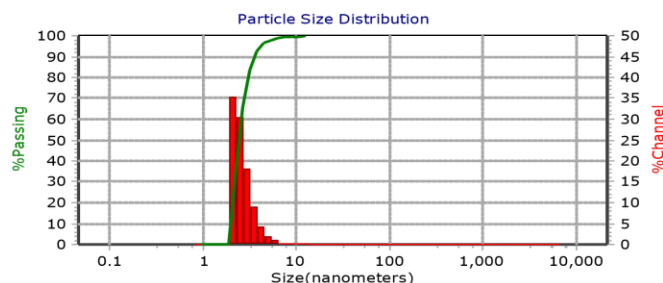
-

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol%	Width
1.77	100	0.83

11/20/2020 10:36 AM

-Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.11	99.89
5500	0.00	100.00	12.77	0.16	99.78
4620	0.00	100.00	10.74	0.20	99.62
3890	0.00	100.00	9.03	0.27	99.42
3270	0.00	100.00	7.60	0.41	99.15
2750	0.00	100.00	6.39	0.77	98.74
2312	0.00	100.00	5.37	1.68	97.97
1944	0.00	100.00	4.52	3.90	96.29
1635	0.00	100.00	3.80	8.85	92.39
1375	0.00	100.00	3.19	18.03	83.54
1156	0.00	100.00	2.690	30.30	65.51
972.0	0.00	100.00	2.260	35.21	35.21
818.0	0.00	100.00	1.900	0.00	0.00
687.0	0.00	100.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.01	100.00			
21.48	0.03	99.99			
18.06	0.07	99.96			



- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
1.2	
Database Record	643
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	11:52 AM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	11:52 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	7.25E-3
Conc. Index : cc/ml	5.34 : 2.05E-5
RMS Residual	0.194%
Cell Temp (C)	22.96
Viscosity(cp)	0.9360
Reflected Pwr (uW)	.90
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas :: Original :	

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEEDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

FLEX

11.1.0.4

- Notes -

Summary	
Data	Value
MV(nm):	3.19
MN(nm):	2.410
MA(nm):	2.720
CS:	2204
SD:	0.570
PDI:	0.0802
Mz:	2.828
σ:	0.00102
Ski:	0.548
Kg:	1.656

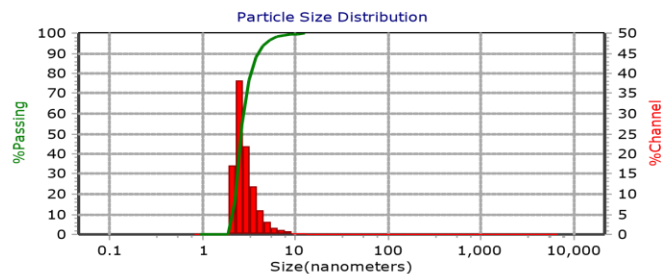
Percentiles	
%TileSize(nm)	
10.00	2.020
20.00	2.110
30.00	2.210
40.00	2.310
50.00	2.440
60.00	2.590
70.00	2.780
80.00	3.06
90.00	3.58
95.00	4.19

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol%	Width
2.44	100	1.13

11/20/2020 11:57 AM

-Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.12	99.90
5500	0.00	100.00	12.77	0.20	99.78
4620	0.00	100.00	10.74	0.31	99.58
3890	0.00	100.00	9.03	0.47	99.27
3270	0.00	100.00	7.60	0.77	98.80
2750	0.00	100.00	6.39	1.39	98.03
2312	0.00	100.00	5.37	2.77	96.64
1944	0.00	100.00	4.52	5.71	93.87
1635	0.00	100.00	3.80	11.59	88.16
1375	0.00	100.00	3.19	21.84	76.57
1156	0.00	100.00	2.690	37.90	54.73
972.0	0.00	100.00	2.260	16.83	16.83
818.0	0.00	100.00	1.900	0.00	0.00
687.0	0.00	100.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.01	100.00			
21.48	0.03	99.99			
18.06	0.06	99.96			



- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
1.3	
Database Record	641
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	10:53 AM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	10:53 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	8.54E-3
Conc. Index : cc/ml	4.21 : 1.56E-6
RMS Residual	0.112%
Cell Temp (C)	21.33
Viscosity(cp)	0.9720
Reflected Pwr (uW)	.90
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas :: Original :	

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEEDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

FLEX

11.1.0.4

- Notes -

Summary	
Data	Value
MV(nm):	3.47
MN(nm):	2.590
MA(nm):	2.960
CS:	2026
SD:	0.640
PDI:	0.1648
Mz:	3.12
σ:	0.00123
Ski:	0.608
Kg:	1.749

Percentiles	
%TileSize(nm)	
10.00	2.150
20.00	2.300
30.00	2.400
40.00	2.510
50.00	2.630
60.00	2.770
70.00	2.990
80.00	3.32
90.00	3.97
95.00	4.78

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol%	Width
2.63	100	1.27

11/20/2020 11:03 AM

-Tabular Data -

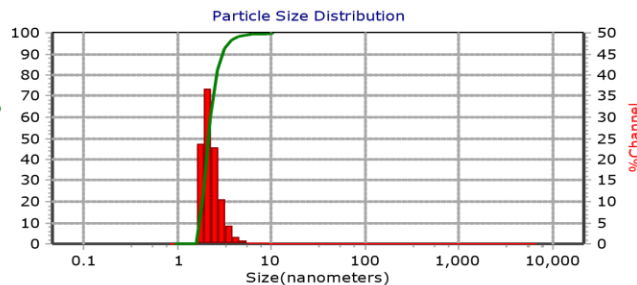
Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.07	99.96
5500	0.00	100.00	12.77	0.10	99.89
4620	0.00	100.00	10.74	0.14	99.79
3890	0.00	100.00	9.03	0.18	99.65
3270	0.00	100.00	7.60	0.23	99.47
2750	0.00	100.00	6.39	0.35	99.24
2312	0.00	100.00	5.37	0.66	98.89
1944	0.00	100.00	4.52	1.52	98.23
1635	0.00	100.00	3.80	3.96	96.71
1375	0.00	100.00	3.19	10.22	92.75
1156	0.00	100.00	2.690	22.54	82.53
972.0	0.00	100.00	2.260	36.49	59.99
818.0	0.00	100.00	1.900	23.50	23.50
687.0	0.00	100.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.00	100.00			
21.48	0.01	100.00			
18.06	0.03	99.99			

Summary	
Data	Value
MV(nm):	2.690
MN(nm):	2.110
MA(nm):	2.350
CS:	2557
SD:	0.460
PDI:	0.0921
Mz:	2.409
σ:	0.00076
Ski:	0.497
Kg:	1.631

Percentiles	
%Tile	Size(nm)
10.00	1.750
20.00	1.860
30.00	1.960
40.00	2.050
50.00	2.150
60.00	2.260
70.00	2.410
80.00	2.620
90.00	3.00
95.00	3.45

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol%	Width
2.15	100	0.91

11/20/2020 10:42 AM

FLEX
11.1.0.4

- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
2.1	
-	
Database Record	639
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	10:38 AM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	10:38 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	5.39E-3
Conc. Index : cc/ml	7.3 : 4.16E-5
RMS Residual	0.366%
Cell Temp (C)	20.82
Viscosity(cp)	0.9830
Reflected Pwr (uW)	.90
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas :: Original :	

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEDDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

- Notes -

-

-Tabular Data -

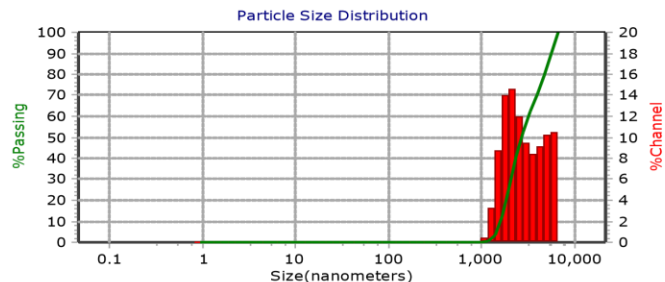
Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	10.42	100.00	15.19	0.00	0.00
5500	10.15	89.58	12.77	0.00	0.00
4620	9.00	79.43	10.74	0.00	0.00
3890	8.40	70.43	9.03	0.00	0.00
3270	9.32	62.03	7.60	0.00	0.00
2750	11.83	52.71	6.39	0.00	0.00
2312	14.55	40.88	5.37	0.00	0.00
1944	13.97	26.33	4.52	0.00	0.00
1635	8.73	12.36	3.80	0.00	0.00
1375	3.25	3.63	3.19	0.00	0.00
1156	0.38	0.38	2.690	0.00	0.00
972.0	0.00	0.00	2.260	0.00	0.00
818.0	0.00	0.00	1.900	0.00	0.00
687.0	0.00	0.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	0.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	0.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	0.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	0.00			
289.0	0.00	0.00			
243.0	0.00	0.00			
204.4	0.00	0.00			
171.9	0.00	0.00			
144.5	0.00	0.00			
121.5	0.00	0.00			
102.2	0.00	0.00			
85.90	0.00	0.00			
72.30	0.00	0.00			
60.80	0.00	0.00			
51.10	0.00	0.00			
43.00	0.00	0.00			
36.10	0.00	0.00			
30.40	0.00	0.00			
25.55	0.00	0.00			
21.48	0.00	0.00			
18.06	0.00	0.00			

Summary	
Data	Value
MV(nm):	3820
MN(nm):	2129
MA(nm):	3130
CS:	1.914
SD:	1648
PDI:	0.2764
Mz:	3831
σ:	1.603
Ski:	0.0383
Kg:	0.652

Percentiles	
%Tile	Size(nm)
10.00	1576
20.00	1806
30.00	2028
40.00	2287
50.00	2632
60.00	3140
70.00	3860
80.00	4670
90.00	5530
95.00	5950

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol%	Width
4760	38	2150
2053	62	1150

11/20/2020 10:14 AM

FLEX
11.1.0.4

- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
2.2	
-	
Database Record	635
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	10:09 AM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	10:09 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	8.8E-2
Conc. Index : cc/ml	0.325 : 2.68E-4
RMS Residual	1.339%
Cell Temp (C)	19.99
Viscosity(cp)	1.0020
Reflected Pwr (uW)	.80
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas :: Original :	

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEDDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

- Notes -

-

-Tabular Data -

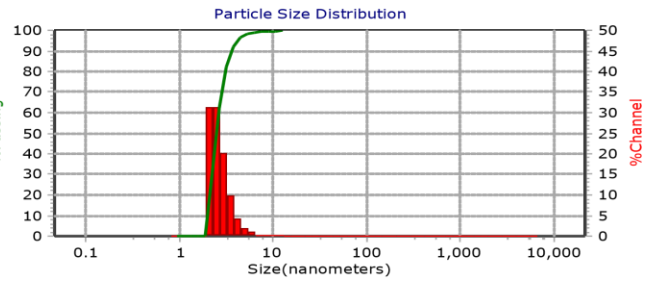
Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.10	99.93
5500	0.00	100.00	12.77	0.16	99.83
4620	0.00	100.00	10.74	0.22	99.67
3890	0.00	100.00	9.03	0.28	99.45
3270	0.00	100.00	7.60	0.40	99.17
2750	0.00	100.00	6.39	0.73	98.77
2312	0.00	100.00	5.37	1.65	98.04
1944	0.00	100.00	4.52	4.11	96.39
1635	0.00	100.00	3.80	9.84	92.28
1375	0.00	100.00	3.19	20.03	82.44
1156	0.00	100.00	2.690	31.28	62.41
972.0	0.00	100.00	2.260	31.13	31.13
818.0	0.00	100.00	1.900	0.00	0.00
687.0	0.00	100.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.00	100.00			
21.48	0.02	100.00			
18.06	0.05	99.98			

Summary	
Data	Value
MV(nm):	3.16
MN(nm):	2.450
MA(nm):	2.750
CS:	2180
SD:	0.580
PDI:	0.0384
Mz:	2.851
σ:	0.00097
Ski:	0.502
Kg:	1.576

Percentiles	
%TileSize(nm)	
10.00	2.040
20.00	2.140
30.00	2.250
40.00	2.360
50.00	2.490
60.00	2.650
70.00	2.840
80.00	3.11
90.00	3.60
95.00	4.18

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol	%Width
2.49	100	1.16

11/20/2020 11:49 AM

FLEX
11.1.0.4

- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
2.3	
-	
Database Record	642
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	11:06 AM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	11:06 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	5.47E-3
Conc. Index : cc/ml	5.67 : 2.78E-5
RMS Residual	0.685%
Cell Temp (C)	21.77
Viscosity(cp)	0.9620
Reflected Pwr (uW)	.90
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas :: Original :	

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEDDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

- Notes -

-Tabular Data -

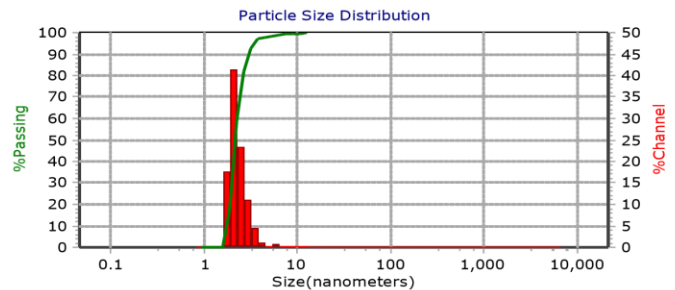
Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.09	99.95
5500	0.00	100.00	12.77	0.16	99.86
4620	0.00	100.00	10.74	0.24	99.70
3890	0.00	100.00	9.03	0.30	99.46
3270	0.00	100.00	7.60	0.40	99.16
2750	0.00	100.00	6.39	0.52	98.76
2312	0.00	100.00	5.37	0.32	98.24
1944	0.00	100.00	4.52	0.84	97.92
1635	0.00	100.00	3.80	4.27	97.08
1375	0.00	100.00	3.19	10.91	92.81
1156	0.00	100.00	2.690	23.18	81.90
972.0	0.00	100.00	2.260	41.22	58.72
818.0	0.00	100.00	1.900	17.50	17.50
687.0	0.00	100.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.00	100.00			
25.55	0.00	100.00			
21.48	0.01	100.00			
18.06	0.04	99.99			

Summary	
Data	Value
MV(nm):	2.810
MN(nm):	2.150
MA(nm):	2.400
CS:	2505
SD:	0.440
PDI:	0.1337
Mz:	2.443
σ:	0.00098
Ski:	0.590
Kg:	2.502

Percentiles	
%TileSize(nm)	
10.00	1.810
20.00	1.920
30.00	2.010
40.00	2.090
50.00	2.170
60.00	2.280
70.00	2.420
80.00	2.640
90.00	3.01
95.00	3.41

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol	%Width
2.17	100	0.87

11/20/2020 10:50 AM

FLEX
11.1.0.4

- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
3.1	
-	
Database Record	640
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	10:44 AM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	10:44 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	1.06E-2
Conc. Index : cc/ml	6.49 : 2.23E-6
RMS Residual	0.178%
Cell Temp (C)	21.04
Viscosity(cp)	0.9780
Reflected Pwr (uW)	.90
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas :: Original :	

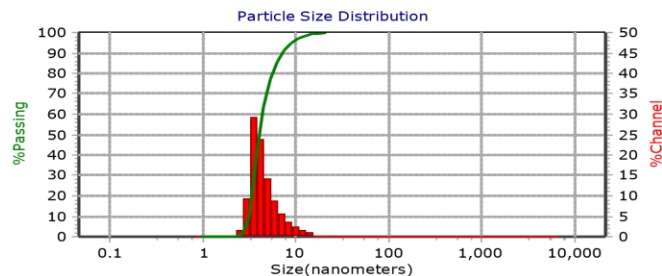
-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEDDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

- Notes -

-Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.80	99.29
5500	0.00	100.00	12.77	1.40	98.49
4620	0.00	100.00	10.74	2.29	97.09
3890	0.00	100.00	9.03	3.56	94.80
3270	0.00	100.00	7.60	5.48	91.24
2750	0.00	100.00	6.39	8.57	85.76
2312	0.00	100.00	5.37	13.92	77.19
1944	0.00	100.00	4.52	23.68	63.27
1635	0.00	100.00	3.80	29.17	39.59
1375	0.00	100.00	3.19	9.02	10.42
1156	0.00	100.00	2.690	1.40	1.40
972.0	0.00	100.00	2.260	0.00	0.00
818.0	0.00	100.00	1.900	0.00	0.00
687.0	0.00	100.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	100.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	100.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	100.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	100.00			
289.0	0.00	100.00			
243.0	0.00	100.00			
204.4	0.00	100.00			
171.9	0.00	100.00			
144.5	0.00	100.00			
121.5	0.00	100.00			
102.2	0.00	100.00			
85.90	0.00	100.00			
72.30	0.00	100.00			
60.80	0.00	100.00			
51.10	0.00	100.00			
43.00	0.00	100.00			
36.10	0.00	100.00			
30.40	0.03	100.00			
25.55	0.08	99.97			
21.48	0.19	99.89			
18.06	0.41	99.70			



- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
3.2	
-	
Database Record	636
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	10:17 AM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	10:17 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	9.91E-3
Conc. Index : cc/ml	1.378 : 1.95E-6
RMS Residual	0.466%
Cell Temp (C)	20.17
Viscosity(cp)	0.9980
Reflected Pwr (uW)	.90
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas : :	Original :

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEEDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

FLEX

11.1.0.4

- Notes -

Summary	
Data	Value
MV(nm):	14.84
MN(nm):	3.91
MA(nm):	4.80
CS:	1250
SD:	1.400
PDI:	0.1286
Mz:	5.48
σ1:	0.00269
Ski:	0.612
Kg:	1.352

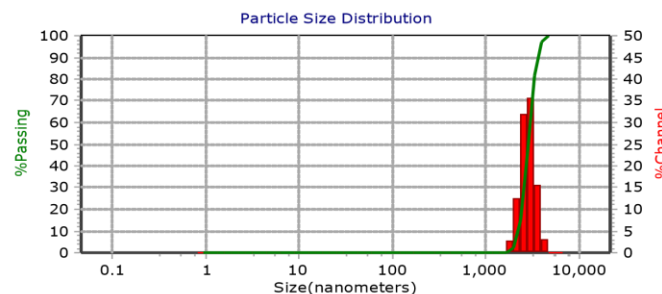
Percentiles	
%Tile	Size(nm)
10.00	3.18
20.00	3.40
30.00	3.60
40.00	3.81
50.00	4.07
60.00	4.39
70.00	4.85
80.00	5.64
90.00	7.25
95.00	9.14

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol	%Width
4.07	100	2.8

11/20/2020 10:22 AM

-Tabular Data -

Size(nm)	%Chan	%Pass	Size(nm)	%Chan	%Pass
6540	0.00	100.00	15.19	0.00	0.00
5500	0.10	100.00	12.77	0.00	0.00
4620	2.75	99.90	10.74	0.00	0.00
3890	15.46	97.15	9.03	0.00	0.00
3270	35.31	81.69	7.60	0.00	0.00
2750	31.65	46.38	6.39	0.00	0.00
2312	12.17	14.73	5.37	0.00	0.00
1944	2.56	2.56	4.52	0.00	0.00
1635	0.00	0.00	3.80	0.00	0.00
1375	0.00	0.00	3.19	0.00	0.00
1156	0.00	0.00	2.690	0.00	0.00
972.0	0.00	0.00	2.260	0.00	0.00
818.0	0.00	0.00	1.900	0.00	0.00
687.0	0.00	0.00	1.600	0.00	0.00
578.0	0.00	0.00	1.340	0.00	0.00
486.0	0.00	0.00	1.130	0.00	0.00
409.0	0.00	0.00	0.950	0.00	0.00
344.0	0.00	0.00			
289.0	0.00	0.00			
243.0	0.00	0.00			
204.4	0.00	0.00			
171.9	0.00	0.00			
144.5	0.00	0.00			
121.5	0.00	0.00			
102.2	0.00	0.00			
85.90	0.00	0.00			
72.30	0.00	0.00			
60.80	0.00	0.00			
51.10	0.00	0.00			
43.00	0.00	0.00			
36.10	0.00	0.00			
30.40	0.00	0.00			
25.55	0.00	0.00			
21.48	0.00	0.00			
18.06	0.00	0.00			



- Measurement Info -

Title	
Particle Size Analysis	
Identifiers	
3.3	
-	
Database Record	637
Run Number	1 of 1
Date	11/20/2020
Time	10:25 AM
Acquired Date	11/20/2020
Acquired Time	10:25 AM
Serial Number	W3733
Calculated Data	
Above Residual	0
Below Residual	0
Loading Index	8.15E-2
Conc. Index : cc/ml	0.2654 : 2.56E-4
RMS Residual	1.940%
Cell Temp (C)	20.42
Viscosity(cp)	0.9920
Reflected Pwr (uW)	.90
User Defined Calculations	
Name	Value
Recalculation Status	
Live-Meas : :	Original :

-SOP Info-

SNEEDS RAHMI PEG(*)	
Timing	
Setzero Time	60 (sec)
Run Time	60 (sec)
Number of Runs	1
Analysis	
SNEEDS	
Refractive Index	1.30
Transparency	Transp
Shape	Spherical
SNEEDS RAHMI PEG	
Refractive Index	1.35
Low Temperature	20.0
Low Temp. Visc.	1.002
High Temperature	30.0
High Temp. Visc.	0.797
Options:	
Analysis Type	Distribution
Filter:Resolution	Std:Norm
Sensitivity	Standard
Algorithm	2.0
Perspective	
Progression	Standard
Distribution	Area
Upper Edge(nm)	6540
Lower Edge(nm)	0.8
Residuals	Disabled

FLEX

11.1.0.4

- Notes -

Summary	
Data	Value
MV(nm):	2927
MN(nm):	2661
MA(nm):	2836
CS:	2.115
SD:	497.0
PDI:	0.0311
Mz:	2915
σ1:	0.515
Ski:	0.0951
Kg:	1.013

Percentiles	
%Tile	Size(nm)
10.00	2212
20.00	2398
30.00	2539
40.00	2668
50.00	2796
60.00	2927
70.00	3070
80.00	3240
90.00	3510
95.00	3730

Peaks Summary		
Dia(nm)	Vol	%Width
2796	100	994

11/20/2020 10:30 AM

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Sig.
Corrected Model	Formula 1	.000
	Formula 2	.521
	Formula 3	.520
Intercept	Formula 1	.000
	Formula 2	.205
	Formula 3	.207
Uji	Formula 1	.000
	Formula 2	.514
	Formula 3	.507
Media	Formula 1	.302
	Formula 2	.329
	Formula 3	.351
Uji * Media	Formula 1	.634
	Formula 2	.401
	Formula 3	.390
Error	Formula 1	
	Formula 2	
	Formula 3	
Total	Formula 1	

	Formula 2	
	Formula 3	
Corrected Total	Formula 1	
	Formula 2	
	Formula 3	

Pairwise Comparisons

Dependent Variable	(I) Uji (Waktu Emulsifikasi, Transmitan, Ukuran Partikel)	(J) Uji (Waktu Emulsifikasi, Transmitan, Ukuran Partikel)	Std. Error	Sig. ^b
Formula 1	Waktu Emulsifikasi	Transmitan	7.890	.001
		Ukuran Partikel	7.890	.000
	Transmitan	Waktu Emulsifikasi	7.890	.001
		Ukuran Partikel	7.890	.000
	Ukuran Partikel	Waktu Emulsifikasi	7.890	.000
		Transmitan	7.890	.000
Formula 2	Waktu Emulsifikasi	Transmitan	425.659	1.000
		Ukuran Partikel	425.659	.940
	Transmitan	Waktu Emulsifikasi	425.659	1.000
		Ukuran Partikel	425.659	1.000
	Ukuran Partikel	Waktu Emulsifikasi	425.659	.940
		Transmitan	425.659	1.000

Formula 3	Waktu Emulsifikasi	Transmitan	385.715	1.000
		Ukuran Partikel	385.715	.890
	Transmitan	Waktu Emulsifikasi	385.715	1.000
		Ukuran Partikel	385.715	1.000
	Ukuran Partikel	Waktu Emulsifikasi	385.715	.890
		Transmitan	385.715	1.000