



OPTIMASI DAN UJI DIFUSI *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) ALFA TOKOFEROL ASETAT SEBAGAI ANTIOKSIDAN

TUGAS AKHIR

**Untuk memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh :

Vashti Talitha Chairissy

NIM 125070500111021

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

2016



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

OPTIMASI DAN UJI DIFUSI *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) ALFA TOKOFEROL ASETAT SEBAGAI ANTIOKSIDAN

Oleh :

Vashti Talitha Chairissy

NIM : 125070500111021

Telah diuji pada

Hari : Kamis

Tanggal : 1 September 2016

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

Oktavia Eka Puspita, M.Sc, Apt

NIK : 20111068510252001

Pembimbing-I/Penguji-II

Pembimbing-II/Penguji-III

Dahlia Permatasari M.Si., Apt.

NIK. 2009128404242001

Adeltrudis Adelsa D., S. Farm., M.Farm.Klin., Apt.

NIK. 2013048601082001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi,

Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt, Msi

NIP. 195408231981032001



KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas limpahan rahmat dan taufik-Nya sehingga penulisan Tugas Akhir dengan judul “Optimasi Dan Uji Difusi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Alfa Tokoferol Asetat sebagai Antioksidan” dapat diselesaikan dengan baik.

Ketertarikan penulis terhadap topik SNEDDS ini didasari oleh fakta bahwa obat yang tidak larut dalam air difasilitasi oleh sistem pengantaran obat emulsifikasi spontan untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Penulisan Tugas Akhir ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dahlia Permatasari M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan dukungan, bimbingan serta memberikan masukan dalam penyelesaian Tugas Akhir.
2. Adeltrudis Adelsa D.S. Farm., M.Farm.Klin., Apt. selaku dosen pembimbing II yang telah membimbing dan memberikan masukan dalam menyelesaikan Tugas Akhir.
3. Oktavia Eka Puspita, M.Sc, Apt selaku dosen penguji I yang telah memberikan masukan untuk menyempurnakan naskah Tugas Akhir.
4. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes. selaku Dekan FKUB yang telah memberikan kesempatan penulis untuk menempuh pendidikan di FKUB.
5. Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt, Msi selaku Ketua Program Studi Farmasi yang telah membimbing penulis selama menuntut ilmu di PS Farmasi FKUB.
6. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB yang telah membantu tahap persiapan penelitian dan melancarkan urusan administrasi.



7. Segenap Admin Laboratorium Farmasi, Pak Atmari, Mbak Septi, dan Bu Tri, yang telah membantu penulis untuk melakukan penelitian di Laboratorium
8. Kedua orang tua, Bapak Ir. Chairil Saleh, MT dan Ibu Dr. Ir. Ussy Andawayanti, MS, yang selalu memberikan motivasi, semangat, dukungan, dan doa kepada penulis dalam penyelesaian Tugas Akhir serta kasih sayang tak terhingga kepada penulis.
9. Kakak dan istri, dr. Marsha Dechastra Chairissy dan dr. Ratih, serta adik, Firqi Izdihar Chairissy yang selalu memberikan motivasi, semangat, dukungan, dan doa kepada penulis dalam penyelesaian Tugas Akhir.
10. Arsy Arundina dan Reni Tania, teman seperjuangan Tugas Akhir yang selalu menemani dan memberikan doa, semangat, dukungan, kritik, serta saran.
11. Kepada Wydha, Wayan Chintia, Ratri, Harisatul, dan Nilna, teman-teman yang selalu menjadi pendengar, penasihat, pendukung, dan penyemangat penulis.
12. Kepada Enik, Yustika, Amalia, Jenny, Karin, Aan, Novia, Ayuh, Thalita, Kimiko, Sarah, Doddy, Thariq, Ida, Arni dan teman-teman Farmasi UB 2012 yang selalu berbagi ilmu, cerita, dan tawa bersama.
13. Kepada Dimas Parikesit, yang selalu menjadi pendengar, penasihat, pendukung, penyemangat serta memberi motivasi dan doa kepada Penulis
14. Semua pihak yang telah membantu penulis dalam penyelesaian Tugas Akhir ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan pada Tugas Akhir ini dan membutuhkan kritik serta saran untuk perbaikan. Semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat untuk masyarakat.

Malang, 1 September 2016

Penulis



ABSTRAK

Chairissy, Vashti Talitha. 2016. *Optimasi dan Uji Difusi Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Alfa Tokoferol Asetat sebagai Antioksidan*. Tugas Akhir. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dahlia Permatasari M.Si., Apt. (2) Adeltrudis Adelsa D.S. Farm., M.Farm.Klin., Apt.

Alfa tokoferol adalah salah satu antioksidan untuk mencegah penuaan dini. Alfa tokoferol asetat bersifat tidak larut air, sehingga perlu di formulasi menjadi SNEDDS untuk meningkatkan penetrasi ke dalam dermis. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula SNEDDS yang optimal dengan fase minyak yaitu minyak jarak dan minyak bunga matahari serta jumlah dan jenis kosurfaktan yaitu gliserin, PEG 400, dan propilenglikol. Perbandingan formula optimal SNEDDS alfa tokoferol asetat antara komposisi minyak jarak dan alfa tokoferol asetat sebagai fase minyak serta *Smix* yang terdiri dari tween 80, span 80, dan propilenglikol adalah perbandingan 2:9,2. Hasil karakterisasi SNEDDS alfa tokoferol asetat adalah ukuran partikel $872,3 \pm 116,7$ nm; indeks polidispersitas $0,632 \pm 0,017$; efisiensi penjerapan $88,017 \% \pm 0,905$; Nilai pH $7,447 \pm 0,165$; dan persen transmitan $98,03 \% \pm 0,23$. Hasil uji stabilitas pada suhu $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 36 hari menunjukkan uji organoleptik, persen transmitan, efisiensi penjerapan dan pH yang stabil, sedangkan ukuran globul dan indeks polidispersitas menunjukkan perubahan yang signifikan. Pengujian stabilitas dengan metode sentrifugasi menunjukkan SNEDDS tidak mengalami pemisahan fase. Jumlah alfa tokoferol asetat pada sediaan SNEDDS yang berdifusi $1512,2 \pm 79,642 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pada menit ke-10. Dari hasil penelitian, formula SNEDDS 2:9,2 menghasilkan jumlah alfa tokoferol asetat yang berdifusi lebih besar secara signifikan ($p < 0,05$) daripada emulsi konvensional.

Kata kunci: Alfa tokoferol asetat, *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS); Optimasi, Uji Difusi



ABSTRACT

Chairissy, Vashiti Talitha. 2016. *Optimization and Diffusion Test of Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Alpha Tocopheryl Acetate as Antioxidant*. Final Assignment. Pharmacy Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisors: (1) Dahlia Permatasari M.Si., Apt. (2) Adeltrudis Adelsa D.S. Farm., M.Farm.Klin., Apt.

Alpha tocopherol is one of the antioxidants used to prevent skin aging. Alpha tocopheryl acetate is insoluble in water, so it can be formulated into SNEDDS to increase the penetration into the dermis. The aim of this study is obtaining an optimal formula of SNEDDS which consist of castor oil and sunflower oil as the oil phase; and glycerin, PEG 400, and propylenglycol as co-surfactant. Ratio the optimal formula SNEDDS alpha tocopherol acetate between castor oil and alpha tocopherol acetate as a oil phase, and tween 80, span 80, and propylenglycol as a *Smix* was 2:9:2. The evaluation result of SNEDDS alpha tocopheryl acetate showed that the particle size was 872.3 ± 116.7 nm; with polydispersity index 0.632 ± 0.017 ; entrapment efficiency 88.017 ± 0.905 ; pH value 7.447 ± 0.165 ; and percent transmittance $98.03 \pm 0.23\%$. Result stability test at $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ for 36 days was stable in organoleptic, percent transmittance, entrapment efficiency and pH parameter, but the particle size and polydispersity index were changed significantly. The result of the centrifugation test showed no phase separation in SNEDDS. The amount of alpha tocopheryl acetate diffusion at SNEDDS was $1512,200 \pm 79,642$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ at 10 minutes. The experiment result showed the amount of alpha tocopheryl acetate diffusion at SNEDDS formula 2:9:2 was significantly bigger ($p < 0.05$) than the conventional emulsion.

Keyword: Alpha tocopheryl acetate, *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS); optimization; Diffusion test



DAFTAR ISI

	Halaman	
Judul.....	i	
Halaman Pengesahan.....	ii	
Kata Pengantar.....	iii	
Abstrak.....	v	
Abstract.....	vi	
Daftar Isi.....	vii	
Daftar Tabel.....	x	
Daftar Gambar.....	xii	
Daftar Singkatan.....	xiv	
Daftar Lampiran.....	xv	
BAB 1 PENDAHULUAN		
1.1 Latar Belakang.....	1	
1.2 Rumusan Masalah.....	5	
1.3 Tujuan Penelitian.....	5	
1.4 Manfaat Penelitian.....	6	
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA		
2.1 Kulit.....	7	
2.1.1 Struktur kulit.....	7	
2.2 Alfa tokoferol asetat.....	13	
2.3 <i>Self Nano Emulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS).....	15	
2.3.1 Penetrasi Bahan Aktif pada Kulit.....	17	
2.4 Penuaan Kulit.....	18	
2.5 Komponen pembentuk SNEDDS.....	20	
2.5.1 Minyak.....	20	
2.5.2 Surfaktan.....	21	
2.5.3 Kosurfaktan.....	22	
2.6 Monografi Bahan.....	23	
2.6.1 Minyak bunga matahari.....	23	
2.6.2 Minyak jarak.....	24	
2.6.3 Tween 80.....	25	
2.6.4 Span 80.....	26	



2.6.5 Polietilenglikol 400	28
2.6.6 Gliserin	29
2.6.7 Propilenglikol	31
2.7 Difusi	32
2.7.1 Hukum Fick's 1	32
2.7.2 Hukum Fick's 2	33
2.7.3 Kinetika orde	33
2.7.3.1 Orde nol	33
2.7.3.2 Orde satu	34
2.7.3.3 Higuchi	34
2.7.3.4 Korsmeyer-Peppas	35
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konsep	36
3.2 Penjabaran Kerangka Konsep	37
3.3 Hipotesis Penelitian	38
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian	39
4.2 Variabel Penelitian	39
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	40
4.4 Alat dan Bahan	40
4.4.1 Alat Penelitian	40
4.4.2 Bahan Penelitian	40
4.5 Definisi Operasional	41
4.6 Rancangan Penelitian	42
4.6.1 Formulasi SNEDDS	42
4.6.2 Formulasi emulsi	46
4.7 Prosedur penelitian	46
4.7.1 Optimasi SNEDDS	46
4.7.2 Pembuatan SNEDDS	47
4.7.3 Pembuatan emulsi	48
4.8 Spesifikasi SNEDDS	48
4.9 Evaluasi Sediaan	49
4.9.1 Uji sistem	49
4.9.1.1 Uji organoleptik	48
4.9.1.2 Uji ukuran globul dan indeks polidispersitas	49
4.9.1.3 Uji pH	50
4.9.1.4 Uji stabilitas <i>long term/real time</i>	50
4.9.1.5 Uji efisiensi penyerapan	51
4.9.1.6 Uji difusi	52
4.9.1.7 Uji sentrifugasi	52
4.9.1.8 Persen transmittan	53
4.9.1.9 Uji Tipe Emulsi	53



DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 4.1 Perbandingan Bahan-Bahan SNEDDS dengan Basis Minyak Jarak	45
Tabel 4.2 Perbandingan Bahan-Bahan SNEDDS dengan Basis Minyak Bunga Matahari	45
Tabel 4.3 Perbandingan Bahan-Bahan Emulsi dengan Basis Minyak Jarak	46
Tabel 4.4 Spesifikasi karakteristik SNEDDS	48
Tabel 5.1 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Bunga Matahari dan Kosurfaktan Propilenglikol.....	59
Tabel 5.2 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Bunga Matahari dan Kosurfaktan PEG 400	59
Tabel 5.3 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Bunga Matahari dan Kosurfaktan Gliserin.....	59
Tabel 5.4 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Jarak dan Kosurfaktan Propilenglikol.....	60
Tabel 5.5 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Jarak dan Kosurfaktan PEG 400	60
Tabel 5.6 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Jarak dan Kosurfaktan Gliserin	60



Repository Universitas Brawijaya

Tabel 5.7 Hasil Persen Transmitan SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Penambahan Minyak Jarak dan Kosurfaktan Propilenglikol.....61

Tabel 5.8 Hasil Karakterisasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat.....63

Tabel 5.9 Hasil Pengamatan Organoleptik.....64

Tabel 5.10 Hasil Persen Transmitan65

Tabel 5.11 Hasil Ukuran Globul SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat66

Tabel 5.12 Hasil Indeks Polidispersitas SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat.....67

Tabel 5.13 Hasil pH SNEDDS alfa tokoferol asetat.....68

Tabel 5.14 Hasil Efisiensi Penjerapan SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat70

Tabel 5.15 Jumlah Alfa Tokoferol Asetat yang Berdifusi dari Sediaan SNEDDS.....71

Tabel 5.16 Jumlah Alfa Tokoferol Asetat yang Berdifusi dari Sediaan Emulsi Konvensional.....71

Tabel 5.17 Hasil Analisa kinetika pelepasan orde.....73

**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi Kulit	8
Gambar 2.2 Lapisan Epidermis	11
Gambar 2.3 Struktur Alfa Tokoferol	13
Gambar 2.4 Struktur Alfa Tokoferol Asetat	15
Gambar 2.5 Struktur Kimia Minyak Jarak	22
Gambar 2.6 Struktur Kimia Tween 80	24
Gambar 2.7 Struktur Kimia Span 80	26
Gambar 2.8 Struktur Kimia Polietilenglikol	27
Gambar 2.9 Struktur Kimia Gliserin	28
Gambar 2.10 Struktur Kimia Propilenglikol	30
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	36
Gambar 5.1 Diagram Pseudoterner Hasil Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat	61
Gambar 5.2 Hasil Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Fase Minyak yaitu Minyak Jarak dan Kosurfaktan Propilenglikol	62
Gambar 5.3 Hasil Formula SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat 2:9,2	63
Gambar 5.4 Hasil Uji Tipe Emulsi	64
Gambar 5.5 Persen Transmitan Hasil Uji Stabilitas	66



Gambar 5.6 Ukuran Globul Hasil Uji Stabilitas.....	67
Gambar 5.7 Indeks Polidispersitas Hasil Uji Stabilitas.....	68
Gambar 5.8 Nilai pH Sediaan Hasil Uji Stabilitas.....	69
Gambar 5.9 Hasil Uji Sentrifugasi.....	69
Gambar 5.10 Efisiensi Penjerapan Hasil Uji Stabilitas.....	70
Gambar 5.11 Perbandingan Difusi SNEDDS dan Emulsi Alfa Tokoferol Asetat.....	72



DAFTAR SINGKATAN

AP-1	: <i>activator protein 1</i>
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
HLB	: <i>Hydrophilic Lipophilic Balance</i>
IL	: Interleukin
JNK	: Jun Nterminal kinase
MMP	: matriks metalloproteinase
mtDNA	: Mitochondrial Deoxyribonucleic Acid
PEG	: Polietilen glikol
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SEDDS	: <i>Self Emulsifying Drug Delivery System</i>
SNEDDS	: <i>Self Nano Emulsifying Drug Delivery System</i>
UV	: Ultraviolet
UVA	: Ultraviolet A
UVB	: Ultraviolet B



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pernyataan Keaslian Tulisan.....	89
Lampiran 2. Pemeriksaan Bahan	90
Lampiran 3. Sertifikat Analisis Tween 80	91
Lampiran 4. Sertifikat Analisis Propilenglikol.....	92
Lampiran 5. Sertifikat Analisis Gliserin	93
Lampiran 6. Perhitungan HLB	94
Lampiran 7. Hasil Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat	95
Lampiran 8. Dokumentasi Pembuatan SNEDDS.....	96
Lampiran 9. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Alfa Tokoferol Asetat Dalam Etanol.....	98
Lampiran 10. Pengukuran Rata-Rata Diameter Ukuran Globul	99
Lampiran 11. Data Analisa Statistik Persen Transmittan	102
Lampiran 12. Data Analisa Statistik Rata-Rata Diameter Ukuran Globul.....	103
Lampiran 13. Data Analisa Statistik Indeks Polidispersitas.....	104
Lampiran 14. Data Analisa Statistik pH.....	105
Lampiran 15. Perhitungan Efisiensi Penjerapan	106
Lampiran 16. Data Analisa Statististik Efisiensi Penjeraan	108
Lampiran 17. Data Analisa Statistik Uji Difusi.....	109



Lampiran 18. Contoh Perhitungan Kadar Alfa Tokoferol Asetat yang Sebenarnya.....	113
Lampiran 19. Contoh Perhitungan Jumlah Alfa Tokoferol Asetat yang Berdifusi dari Sediaan SNEDDS pada Menit ke-15.....	114
Lampiran 20. Contoh Perhitungan Fluks pada Menit ke-15.....	115
Lampiran 21. Kurva Kurva Kalibrasi Alfa-Tokoferol Asetat dalam Ethanol 96% dan Dapar Fosfat pada Panjang Gelombang 284,0 nm.....	116
Lampiran 22. Kurva Kurva Kalibrasi Alfa-Tokoferol Asetat dalam Kloroform pada Panjang Gelombang 284,0 nm.....	116
Lampiran 23. Kinetika Pelepasan Obat.....	117

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

OPTIMASI DAN UJI DIFUSI *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*
(SNEDDS) ALFA TOKOFEROL ASETAT SEBAGAI ANTIOKSIDAN

Oleh :

Vashti Talitha Chairissy

NIM : 125070500111021

Telah diuji pada

Hari : Kamis

Tanggal : 1 September 2016

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

Oktavia Eka Puspita, M.Sc, Apt

NIK : 2011068510252001

Pembimbing-I/Penguji-II

Dahlia Permatasari M.Si., Apt.

NIK. 2009128404242001

Pembimbing-II/Penguji-III

Adeltrudis Adelsa D., S. Farm., M.Farm.Klin., Apt.

NIK. 2013048601082001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi,



Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt, Msi

NIP. 195408231981032001



ABSTRAK

Chairissy, Vashti Talitha. 2016. *Optimasi dan Uji Difusi Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Alfa Tokoferol Asetat sebagai Antioksidan*. Tugas Akhir. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dahlia Permatasari M.Si., Apt. (2) Adeltrudis Adelsa D.S. Farm., M.Farm.Klin., Apt.

Alfa tokoferol adalah salah satu antioksidan untuk mencegah penuaan dini. Alfa tokoferol asetat bersifat tidak larut air, sehingga perlu di formulasi menjadi SNEDDS untuk meningkatkan penetrasi ke dalam dermis. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula SNEDDS yang optimal dengan fase minyak yaitu minyak jarak dan minyak bunga matahari serta jumlah dan jenis kosurfaktan yaitu gliserin, PEG 400, dan propilenglikol. Perbandingan formula optimal SNEDDS alfa tokoferol asetat antara komposisi minyak jarak dan alfa tokoferol asetat sebagai fase minyak serta *Smix yang* terdiri dari tween 80, span 80, dan propilenglikol adalah perbandingan 2:9,2. Hasil karakterisasi SNEDDS alfa tokoferol asetat adalah ukuran partikel $872,3 \pm 116,7$ nm; indeks polidispersitas $0,632 \pm 0,017$; efisiensi penjerapan $88,017 \% \pm 0,905$; Nilai pH $7,447 \pm 0,165$; dan persen transmitan $98,03 \% \pm 0,23$. Hasil uji stabilitas pada suhu $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 36 hari menunjukkan uji organoleptik, persen transmitan, efisiensi penjerapan dan pH yang stabil, sedangkan ukuran globul dan indeks polidispersitas menunjukkan perubahan yang signifikan. Pengujian stabilitas dengan metode sentrifugasi menunjukkan SNEDDS tidak mengalami pemisahan fase. Jumlah alfa tokoferol asetat pada sediaan SNEDDS yang berdifusi $1512,2 \pm 79,642$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ pada menit ke-10. Dari hasil penelitian, formula SNEDDS 2:9,2 menghasilkan jumlah alfa tokoferol asetat yang berdifusi lebih besar secara signifikan ($p < 0,05$) daripada emulsi konvensional.

Kata kunci: Alfa tokoferol asetat, *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*; Optimasi, Uji Difusi



ABSTRACT

Chairissy, Vashti Talitha. 2016. *Optimization and Diffusion Test of Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Alpha Tocopheryl Acetate as Antioxidant*. Final Assignment Pharmacy Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisors: (1) Dahlia Permatasari M.Si., Apt. (2) Adeltrudis Adelsa D.S. Farm., M.Farm.Klin., Apt.

Alpha tocopherol is one of the antioxidants used to prevent skin aging. Alpha tocopheryl acetate is insoluble in water, so it can be formulated into SNEDDS to increase the penetration into the dermis. The aim of this study is obtaining an optimal formula of SNEDDS which consist of castor oil and sunflower oil as the oil phase; and glycerin, PEG 400, and propylenglycol as co-surfactant. Ratio the optimal formula SNEDDS alpha tocopherol acetate between castor oil and alpha tocopherol acetate as a oil phase; and tween 80, span 80, and propylenglycol as a *Smix*, was 2:9,2. The evaluation result of SNEDDS alpha tocopheryl acetate showed that the particle size was 872.3 ± 116.7 nm; with polydispersity index 0.632 ± 0.017 ; entrapment efficiency 88.017 ± 0.905 ; pH value 7.447 ± 0.165 ; and percent transmittance $98.03 \pm 0.23\%$. Result stability test at $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ for 36 days was stable in organoleptic, percent transmittance, entrapment efficiency and pH parameter, but the particle size and polydispersity index were changed significantly. The result of the centrifugation test showed no phase separation in SNEDDS. The amount of alpha tocopheryl acetate diffusion at SNEDDS was $1512,200 \pm 79,642$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ at 10 minutes. The experiment result showed the amount of alpha tocopheryl acetate diffusion at SNEDDS formula 2:9.2 was significantly bigger ($p < 0.05$) than the conventional emulsion.

Keyword: Alpha tocopheryl acetate, *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS); optimization; Diffusion test



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Paparan sinar matahari yang berlebih dapat mengganggu kesehatan kulit. Efek buruk dari radiasi matahari pada jaringan ikat dermal menyebabkan penuaan dini. Sinar UVB dapat berinteraksi langsung dengan DNA dari sel-sel kulit dimana efek buruk utama dari UVA disebabkan oleh pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang mengakibatkan perubahan DNA nukleus dan mitokondria serta aktivasi enzim metalloproteinase dan kerusakan matriks ekstraselular (Datta *et al.*, 2011).

Penuaan kulit adalah proses biologis yang kompleks dipengaruhi oleh kombinasi faktor endogen (genetik, metabolisme sel, hormon dan proses metabolisme) dan faktor eksogen (paparan cahaya kronis, polusi, radiasi pengion, bahan kimia, racun). Faktor-faktor ini menyebabkan progresifitas perubahan struktur dan fisiologis setiap lapisan kulit serta perubahan dalam penampilan kulit terutama pada daerah kulit yang terkena sinar matahari (Ganceviciene *et al.*, 2012).

Kerusakan kulit akibat paparan sinar matahari dan ROS yang dihasilkan oleh UV merupakan awal mula proses molekular yang menyebabkan adanya tanda pada struktur jaringan. Kerutan dan perubahan pigmen merupakan tanda yang terlihat pada penuaan dini. Strategi untuk mencegah penuaan karena sinar matahari adalah menghindari sinar matahari, menggunakan tabir surya



untuk mengurangi paparan radiasi dan menggunakan antioksidan untuk menetralkan radikal bebas (Ganceviciene, *et al*, 2012).

Teori radikal bebas dari penuaan menunjukkan bahwa penuaan adalah hasil dari reaksi yang disebabkan oleh jumlah radikal bebas yang berlebihan, yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan (Draelos, 2010).

Oksigen yang dihasilkan oleh sinar UVA merangsang ekspresi matriks metaloproteinase (MMP)-1 dalam fibroblas dermal melalui sekresi interleukin (IL)-1 α dan IL-6, lipid teroksidasi, seperti asam linoleat hidroperoksida. MMP-1 dirangsang oleh aktivasi c-Jun Nterminal kinase (JNK), yang dipicu oleh ROS setelah paparan UV. Aktivasi JNK disebabkan karena fosforilasi terus menerus dari faktor pertumbuhan reseptor epidermal. Sebuah studi *in vivo* menunjukkan bahwa akumulasi H₂O₂ di kulit akibat penurunan katalase juga merangsang MMP-1. Paparan UV pada kulit juga melemahkan sintesis kolagen baru, yang diatur oleh *activator protein* (AP)-1, karena penurunan sintesis kolagen dipengaruhi oleh ROS dan berefek pada MMP-1. Fibroblas dermal manusia yang terpapar ROS juga menurunkan sintesis kolagen (Masaki, 2010).

Alfa tokoferol adalah salah satu antioksidan yang digunakan untuk mencegah penuaan dini. Studi preklinis menunjukkan bahwa aplikasi topikal alfa tokoferol dapat melindungi terhadap kerusakan stres oksidatif yang diproduksi oleh paparan matahari, baik terhadap UVB dan UVA. Tokoferol dan tokotrienol akan terakumulasi dalam stratum korneum dan melawan radikal bebas, sehingga melindungi terhadap kerusakan *actinic* (kulit kering dan bersisik karena paparan sinar matahari) dan polusi lingkungan (Rona *et al*, 2004).

Alfa tokoferol diharapkan menurunkan regulasi dari MMP-1 melalui efek penekanan pada ikatan DNA AP-1. Alfa tokoferol melemahkan peningkatan



transkripsi gen kolagenase di fibroblas tanpa mengubah inhibitor jaringan metalloproteinase yang menghambat aktivitas protein kinase C. (Masaki, 2010).

Alfa tokoferol bersifat larut lemak, lokasi kerjanya lebih cenderung berada di lingkungan yang kaya lipid (misalnya membran sel) (Draelos, 2010).

Terdapat berbagai macam pengantaran berbasis lipid diantaranya adalah *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) yang termasuk dalam golongan emulsi. Dalam penelitian ini, dipilih sistem *Self Nano Emulsifying* sebagai sistem pengantaran obat, dikarenakan sistem ini merupakan metode untuk obat yang tidak larut air dan menghasilkan laju disolusi yang lebih cepat (Gupta, et al,2014). *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) adalah campuran isotropik dari bahan aktif, minyak dan surfaktan dengan satu atau lebih kosurfaktan hidrofilik yang kontak dengan media berair dengan agitasi ringan untuk membentuk nanoemulsi minyak dalam air yang jernih (Makadia et al, 2013).

Salah satu keuntungan SNEDDS adalah fase dapat memisah atau inversi fase dari nanoemulsi ketika diencerkan dengan cairan gastrointestinal atau dengan keringat pada kulit. Sistem tersebut digunakan untuk memberi efek pada dermal dan permukaan kulit serta untuk penetrasi ke kulit yang lebih dalam (Shostari, 2011). Ukuran globul minyak yang dianjurkan pada formula *Self Nano Emulsifying* adalah <100nm dan hasil pendispersiannya terlihat jernih. Kombinasi surfaktan yang diperlukan untuk emulsifikasi spontan berhubungan dengan minimal suhu inversi fase sehingga memudahkan pembentukan nanoemulsi.

Penambahan kosurfaktan dalam SNEDDS bertujuan untuk meningkatkan pemasukan bahan aktif kedalam SNEDDS untuk mengatur waktu *self-nano*



emulsification dalam SNEDDS, dan untuk mengatur ukuran globul nanoemulsi⁴ (Makadia *et al*, 2013, Avachat *et al*, 2015).

Pada penelitian ini dilakukan optimasi formulasi SNEDDS dengan bahan aktif alfa tokoferol asetat sebagai antioksidan untuk menghambat penuaan kulit menggunakan berbagai komposisi Smix (surfaktan dan kosurfaktan), minyak, dan air. Fase minyak yang digunakan adalah minyak bunga matahari dan minyak jarak. Minyak bunga matahari digunakan dalam formulasi kosmetik karena memiliki asam oleat yang tinggi, stabilitas oksidatif yang baik dan sifat emolien. Minyak jarak biasanya digunakan dalam kosmetik dan sediaan topikal dalam formulasi farmasi. Kedua minyak tersebut dijadikan eksipien karena bahan yang relatif tidak beracun dan tidak mengiritasi (Rowe *et al*, 2009). Surfaktan yang digunakan dalam optimasi adalah tween 80 dan span 80. Kombinasi Tween 80 dan Span 80 memiliki kompatibilitas tinggi untuk membuat lapisan antarmuka yang stabil dan memberikan kinerja yang lebih baik pada proses emulsifikasi di sebagian besar studi menghasilkan efek sinergis dari interaksi molekul surfaktan karena pembentukan misel campuran yang meningkatkan kapasitas kelarutan dengan peningkatan hidrofobisitas sistem surfaktan biner (Ngan *et al*, 2014). Kosurfaktan yang digunakan dalam optimasi adalah polietilen glikol, gliserin, dan propilenglikol. Optimasi yang paling baik ditentukan menggunakan diagram fase pseudoterner. Diagram fase pseudoterner digunakan untuk pemilihan bets dioptimalkan atas dasar wilayah emulsifikasi. Fase SNEDDDDS dapat diidentifikasi dengan melihat secara visual. Nanoemulsi terbentuk apabila terlihat jernih (Jadhav, 2015). Parameter karakterisasi yang dilakukan adalah pengujian organoleptik, rata-rata diameter ukuran globul dan indeks polidispersitas menggunakan *Particle Size Analyzer*, efisiensi penjerapan, pH, persen



transmitan, uji stabilitas meliputi uji stabilitas *long term/ real time*, uji sentrifugasi.

Formula SNEDDS yang optimal selanjutnya akan diuji difusi dan diperoleh hasil yaitu peningkatan jumlah alfa tokoferol asetat yang berdifusi dibandingkan emulsi.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana formula *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) alfa tokoferol asetat yang optimal berdasarkan uji organoleptik, rata-rata diameter ukuran globul dan indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan, persen transmitan, serta nilai pH?
2. Bagaimana hasil stabilitas formula *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) yang optimal?
3. Bagaimana pengaruh formulasi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) alfa tokoferol asetat terhadap difusi alfa tokoferol asetat dibandingkan dengan emulsi konvensional?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui formula *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) alfa tokoferol asetat yang optimal berdasarkan uji organoleptik, rata-rata diameter ukuran globul dan indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan, persen transmitan, serta nilai pH.



2. Untuk mengetahui hasil stabilitas formula *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) yang optimal.

3. Untuk mengetahui pengaruh formulasi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) alfa tokoferol asetat terhadap difusi alfa tokoferol asetat dibandingkan dengan emulsi konvensional.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan mahasiswa dapat mengembangkan ilmu pengetahuan dan dapat berkontribusi untuk pengembangan teknologi di dalam bidang farmasi khususnya *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) untuk mendapatkan perbandingan fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang optimal, sehingga dapat dijadikan referensi untuk pengembangan formula selanjutnya.

1.4.2 Manfaat praktis

Penelitian ini dapat dijadikan inovasi kosmetik sebagai antioksidan untuk penuaan kulit dengan sistem pengantaran *Self Nano Emulsifying*. Keuntungannya adalah peningkatan absorpsi ke kulit dan dapat diaplikasikan pemakaian sehari-hari.



BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

2.1.1 Struktur Kulit

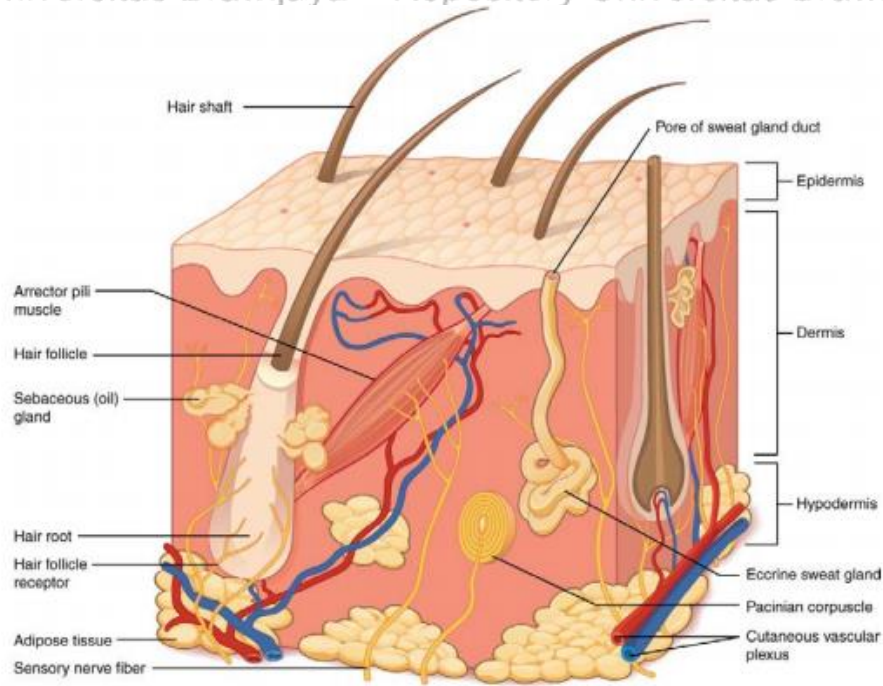
Kulit adalah permukaan terluar dari tubuh yang berhubungan langsung dengan lingkungan. Ada tiga kompartemen utama kulit: epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis adalah struktur terluar dan struktur terluar dari epidermis adalah stratum korneum. Stratum korneum akan menjadi penghalang permeabilitas untuk mencegah hilangnya air dan elektrolit. Peran pelindung atau penghalang lainnya meliputi: pertahanan imun, perlindungan UV, dan perlindungan dari kerusakan oksidatif. Perubahan barrier epidermal disebabkan oleh faktor lingkungan, usia, atau kondisi lain dapat mengubah penampilan serta fungsi kulit. Pemahaman struktur dan fungsi stratum korneum yang menjadi penghalang epidermis sangat penting karena merupakan faktor untuk kulit yang terlihat sehat (Opstax college, 2013). Kompartemen utama kulit yaitu:

a. Epidermis

Epidermis terdiri dari keratin, yang berisi epitel skuamosa yang berlapis. Lapisan epidermis terbuat dari empat atau lima sel lapisan epitel. Epidermis tidak memiliki pembuluh darah di dalamnya. Dari dalam hingga permukaan lapisan terdiri dari stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, dan stratum korneum. Kulit yang memiliki empat lapisan disebut kulit tipis dan kulit yang memiliki lima lapis disebut dengan kulit tebal. Kulit tebal hanya ditemukan pada



telapak tangan dan telapak kaki. Lapisan kelima inilah yang disebut stratum lucidum yang terletak diantara stratum korneum dan stratum granulosum. Sel-sel yang terdapat disemua lapisan kecuali stratum basal adalah keratinosit.



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Opetax college, 2013).

Keratinosit adalah sel yang memproduksi dan menyimpan protein keratin. Keratin merupakan protein berserat intraseluler yang memberikan adanya rambut, kuku, kekerasan kulit, dan bersifat tahan air. Keratinosit pada stratum korneum akan mati dan mengelupas secara teratur dan akan digantikan oleh sel dari lapisan yang lebih dalam (Opetax college, 2013). Epidermis terdiri dari:

1. Stratum basal

Stratum basal yang disebut juga stratum germinativum adalah lapisan epidermis terdalam dan menempel pad lamina basal, yang terletak di bawah lapisan dermis. Sel-sel dalam stratum basale berikatan



ke dermis melalui terjalannya serat kolagen, disebut sebagai membran basal. Papila dermal ditemukan di bagian superfisial dari dermis. Papila dermal meningkatkan kekuatan hubungan antara epidermis dan dermis; semakin besar lipatan, semakin kuat hubungan yang dibuat (Opetax college, 2013).

Stratum basal adalah satu lapisan yang terdiri dari sel-sel basal. Sel basal adalah sel induk berbentuk cuboidal yang menjadi prekursor dari keratinosit. Semua keratinosit yang dihasilkan dari lapisan tunggal sel, yang terus-menerus akan menghasilkan sel-sel baru melalui mitosis. Sebagai sel-sel yang baru terbentuk, sel-sel yang ada tersebut didorong dari stratum basal ke permukaan. Ada juga dua jenis sel yang tersebar dalam stratum basal yaitu, sel Merkel, yang berfungsi sebagai reseptor dan merangsang saraf sensorik di otak untuk merasakan sebagai sentuhan. Sel-sel ini banyak pada permukaan tangan dan kaki. Jenis yang kedua adalah melanosit, sel yang menghasilkan pigmen melanin. Melanin memberikan warna rambut dan kulit, serta membantu melindungi sel epidermis dari kerusakan radiasi ultraviolet (UV) (Opetax college, 2013).

2. Stratum spinosum

Stratum spinosum merupakan stratum yang penampilannya berduri karena proses sel yang menonjol bergabung dengan sel melalui struktur yang disebut desmosom. Desmosom akan saling berikatan dengan satu sama lain dan memperkuat ikatan antara sel-sel. Sifat lapisan ini "berduri" yang dimaksudkan adalah bentuk dari proses pewarnaan. Stratum spinosum terdiri dari 8 sampai 10 lapisan keratinosit,



yang terbentuk sebagai hasil dari pembelahan sel dari stratum basal, selingan diantara lapisan keratinosit ini terdapat jenis sel dendritik yang disebut sel Langerhans, yang berfungsi sebagai makrofag dengan membunuh bakteri, partikel asing, dan kerusakan sel juga dapat terjadi pada lapisan ini. Keratinosit pada stratum spinosum dimulai dengan sintesis keratin dan melepaskan *water-repelling glycolipid* yang membantu mencegah hilangnya air dari tubuh dan membuat kulit relatif tahan air. Sebagai keratinosit baru yang diproduksi di stratum basal, keratinosit dari stratum spinosum didorong ke dalam stratum granulosum (Opetax college, 2013).

3. Stratum granulosum

Stratum granulosum memiliki tampilan kasar karena perubahan lebih lanjut dari keratinosit yang didorong dari stratum spinosum. Sel-sel (3-5 lapisan dalam) menjadi datar, membran sel akan menebal, dan menghasilkan dalam jumlah besar protein keratin, yang mengandung *fibrous* dan keratohyalin, serta terakumulasi sebagai butiran lamellar dalam sel. Kedua protein membentuk massa keratinosit di stratum granulosum dan memberikan bentuk lapisan kasar. Nukleus dan organel sel lainnya hancur sebagai sel mati, meninggalkan selaput keratin, keratohyalin, dan sel yang akan membentuk stratum lusidum, stratum korneum, dan struktur aksesori dari rambut dan kuku (Opetax college, 2013).

4. Stratum lusidum

Stratum lusidum adalah lapisan halus, lapisan tampaknya transparan dari epidermis yang terletak tepat di atas stratum granulosum



dan di bawah stratum korneum. Lapisan sel tipis ini hanya ditemukan pada kulit yang tebal yaitu telapak tangan, dan telapak kaki. Keratinosit yang terbentuk dari stratum lusidum akan mati dan menjadi rata. Sel-sel ini berisi dengan protein yang kaya lipid, berasal dari keratohyalin, dan sel tersebut yang akan memberikan warna transparan dan bisa menjadi penghalang air (Opestay college, 2013).

5. Stratum korneum

Stratum korneum adalah lapisan yang paling luar dari epidermis dan lapisan yang terpapar dengan lingkungan luar. Peningkatan keratinisasi (juga disebut kornifikasi) dari sel-sel bawahnya terjadi di lapisan ini. Biasanya ada 15 sampai 30 lapisan sel di stratum korneum. Lapisan mati ini membantu mencegah penetrasi mikroba dan dehidrasi dari jaringan, serta memberikan perlindungan mekanis terhadap abrasi supaya lebih lembut. Sel di lapisan ini akan digantikan oleh sel-sel dari stratum granulosum (atau stratum lusidum pada telapak tangan dan telapak kaki) Seluruh lapisan diganti selama jangka waktu sekitar 4 minggu.

b. Dermis

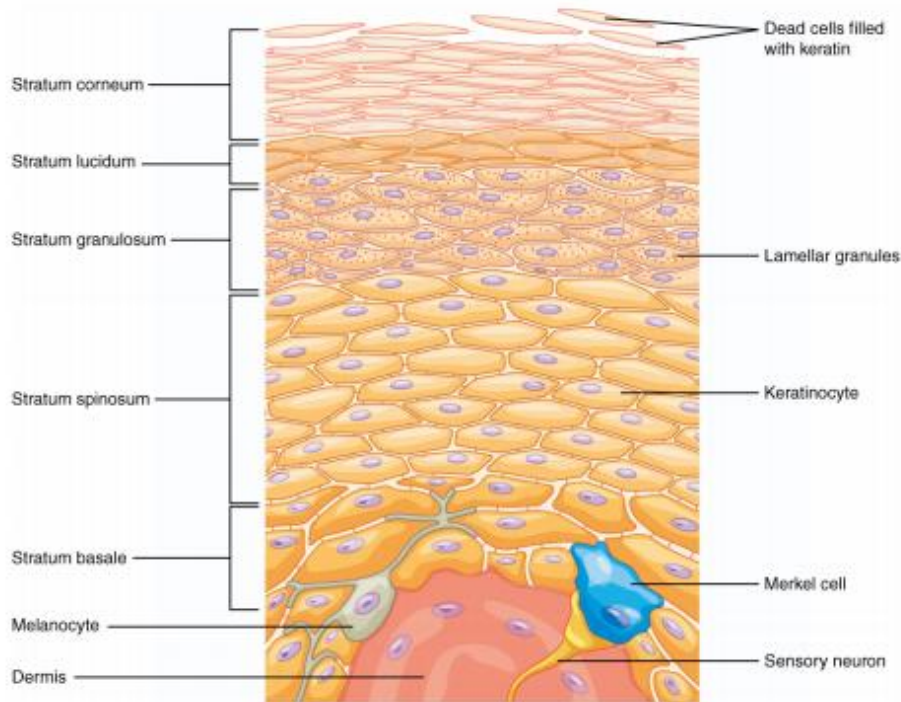
Dermis berisi darah dan pembuluh limfa, saraf, dan struktur lainnya, seperti folikel rambut dan kelenjar keringat. Dermis yang terbuat dari dua lapisan jaringan ikat yang membentuk hubungan dari elastin dan kolagen, yang diproduksi oleh fibroblast (Opestay college, 2013). Dermis terdiri dari:

1. Lapisan papiler

Lapisan papiler terbuat dari jaringan ikat areolar, yang berisi kolagen dan serat elastin. Lapisan ini untuk membentuk lapisan longgar. Permukaan



lapisan dermis ada dibawah dalam stratum basal epidermis yang membentuk jari-seperti dermal papila. Dalam lapisan papiler terdapat fibroblas, sejumlah kecil sel-sel lemak (adiposit), dan banyak pembuluh darah kecil. Selain itu, lapisan papiler mengandung fagosit, sel-sel pertahanan yang membantu memerangi bakteri atau infeksi lain yang telah memasuki kulit. Lapisan ini juga mengandung kapiler limfatik, serabut saraf dan reseptor sentuhan disebut korpuskel Meissner (Opetax college, 2013).



Gambar 2.2 Lapisan Epidermis (Opetax college, 2013)

2. Lapisan retikular

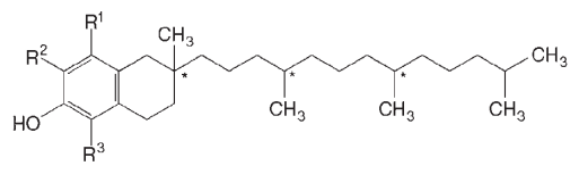
Dasar lapisan papiler adalah lapisan retikular yang lebih tebal, lapisan ini terdiri dari kepadatan dan jaringan ikat yang tidak teratur. Lapisan ini vaskularisasinya baik dan banyak memiliki pasokan saraf

sensorik dan simpatik. Serat elastin memberikan elastisitas pada kulit, yang memungkinkan gerakan pada tubuh. Serat kolagen memberi struktur dan kekuatan tarikan, dengan untaian kolagen memperluas ke kedua lapisan papiler dan hipodermis. Selain itu, kolagen mengikat air untuk menjaga kulit terhidrasi (Opestay college, 2013).

c. Hipodermis

Hipodermis (juga disebut lapisan subkutan atau superfisial fasia) adalah lapisan langsung di bawah dermis dan menghubungkan kulit ke jaringan fibrosa dari tulang dan otot. Hipodermis tidak sepenuhnya bagian dari kulit, meskipun perbatasan antara hipodermis dan dermis sulit untuk dibedakan. Hipodermis terdiri dari vaskularisasi, jaringan longgar, jaringan ikat areolar dan jaringan adiposa, yang berfungsi sebagai modus penyimpanan lemak dan bantalan untuk kulit (Opestay college, 2013).

2.2 Alfa Tokoferol Asetat



Gambar 2.3 Struktur Kimia Alfa Tokoferol (Rowe, et al, 2009)
Keterangan gambar: R1 = R2 = R3 = CH3

Berdasarkan struktur kimia, alfa tokoferol merupakan turunan *chromanol*. Alfa tokoferol terdiri dari dua unit fungsional, cincin *chromane* yang berhubungan dengan kelompok OH fenolik dan bercabang pada rantai samping. Rantai hidrokarbon diperlukan untuk aktivitas alfa tokoferolnya, sedangkan bagian kromanol memberikan sifat antioksidan. Alfa tokoferol memiliki fungsi



pelindung. Hal ini dianggap penting untuk stabilisasi membran biologis, terutama yang mengandung sejumlah besar asam lemak tak jenuh ganda. Membran sel lipid di kulit berada di bawah serangan radikal bebas yang terbentuk dari reaksi biologis normal dan berbagai faktor eksternal. Radikal bebas dapat mengambil elektron dari membran lipid, yang menyebabkan kerusakan membran di satu sisi. Di sisi lain, radikal bebas yang baru kemudian terbentuk yang melanjutkan merusak membran (Barel *et al*, 2001).

Alfa tokoferol adalah senyawa kimia yang terdiri dari cincin *chromanol* dan rantai samping hidrofobik, dari molekul isoprena, dan tersedia dalam delapan bentuk yang berbeda berdasarkan posisi yang akan diganti dari kelompok metil pada cincin *chromanol* dan kejenuhan yang berbeda dari rantai samping hidrofobik. Mekanisme antioksidan alfa tokoferol adalah karena kelompok hidroksil pada cincin *chromanol* menyumbangkan atom hidrogen untuk mengurangi radikal bebas (Masaki, 2010).

Alfa tokoferol bersifat sangat rentan terhadap oksidasi karena strukturnya *polyunsaturated* dan oleh karena itu, biasanya digunakan dalam bentuk yang diesterifikasi yaitu alfa tokoferol asetat. Alfa tokoferol asetat memiliki kelarutan dalam air yang rendah (Kim and Cho, 2013). Alfa tokoferol asetat akan menyumbangkan gugus hidrogen 6-fenol untuk radikal oksigen. Gugus hidroksil itu sendiri akan dilindungi oleh proses esterifikasi dengan gugus karboksil pada kelompok asam organik, yaitu asam asetat sehingga membentuk alfa tokoferol asetat. Alfa tokoferol asetat bertindak sebagai *prodrug* yang akan diaplikasikan pada kulit dan harus melepaskan bahan aktif oleh reaksi hidrolisis enzim katalase (Rangarajan & Zatz, 2001). Berikut adalah monografi alfa tokoferol asetat (BASF, 2005) :



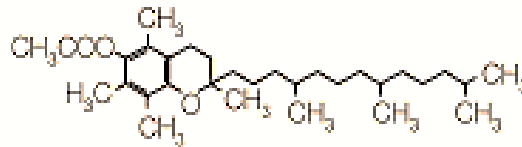
a. Nama kimia: *DL--tocopheryl acetate, DL-alpha-tocopherol acetate, all rac-aphatocopherol acetic acid ester, racemic 5,7,8-trimethyltolcol acetate*

b. Pemerian : berwarna kuning muda, kental, dan tidak berbau

c. Kelarutan: larut dalam hidrokarbon, alkohol, lemak dan minyak.

Tidak larut dalam air

d. Rumus kimia: $C_{31}H_{52}O_3$



Gambar 2.4 Struktur Alfa Tokoferol Asetat (BASF, 2005)

e. Berat molekul: 472.8 g/mol

f. Fungsi: digunakan pada emulsi kosmetik dan kosmetik dekoratif

Alfa tokoferol asetat memiliki karakteristik fisikokimia sebagai berikut:

a. Log P : 10 (Drugbank, 2005)

b. Kelarutan dalam air : 7.04×10^{-6} mg/L (Drugbank, 2005)

c. Titik leleh : -27.58 C (Rowe *et al.*, 2009).

2.3 Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

Sistem pengantaran berbasis lemak dibagi menjadi 3 macam, yaitu (i)

emulsi yang terdiri dari mikroemulsi, *Self-emulsifying drug delivery system* (SEEDS), nanoemulsi, dan *pickering emulsion*; (ii) sistem vasikular yang terdiri

dari liposom, niosom, farmakosom, fitosom, transferosom, etosom, arkaeosom,

vesosom, koloidosom, dan herbosom, serta (iii) sistem partikulat lemak yang



terdiri dari, liposfer, *solid lipid microparticles*, *solid lipid nanoparticles*, *nanostructure lipid carriers*, *lipid drug conjugates* (Shrestha, 2014).

Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) adalah campuran isotropik dari bahan aktif, minyak, surfaktan dan biasanya satu atau lebih kosurfaktan hidrofilik yang kontak dengan media berair dengan agitasi ringan untuk membentuk nanoemulsi minyak dalam air yang jernih (Makadia *et al*, 2013).

Emulsi dibentuk dengan mencampur dua cairan yaitu air dan minyak yang distabilkan oleh agen pengemulsi. Emulsi distabilkan dengan molekul surfaktan yang membentuk lapisan disekitar droplet fase internal. Dalam pembentukan emulsi, energi bebas permukaan berlebih tergantung pada ukuran droplet dan tegangan permukaan. Jika terjadi penurunan tegangan permukaan, dan energi bebas, emulsi mengalami ketidakstabilan dan dua fase akan memisah (Khan, 2012).

Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) mengalami pembentukan energi bebas sangat rendah dan menghasilkan termodinamika emulsifikasi spontan. *Self emulsification* terjadi karena penetrasi air ke dalam fase *liquid crystalline* (LC) yang terbentuk pada antarmuka minyak/surfaktan-air. Air dapat berpenetrasi dibantu dengan agitasi ringan selama *self emulsification*. Setelah air dapat menembus dalam batas tertentu, terdapat kekacauan antarmuka dan pembentukan droplet. Fase LC bertanggung jawab pada stabilitas yang dihasilkan nanoemulsi (Khan, 2012).



2.3.1 Penetrasi Bahan Aktif pada Kulit

Nanoemulsi menjadi penting sebagai sistem pengantaran obat untuk mengontrol pelepasan kosmetik ke kulit dan pendispersian bahan aktif di lapisan kulit tertentu. Nanoemulsi lebih cocok untuk membawa senyawa lipofilik daripada liposom karena sifat lipofiliknya. Mirip dengan liposom, nanoemulsi dapat membantu penetrasi bahan aktif ke kulit. Keuntungan lainnya adalah droplet yang kecil dengan luas permukaan yang besar memungkinkan transportasi bahan aktif lebih efektif di kulit. Selain itu, nanoemulsi meningkatkan efek bioaktif. Hal tersebut menurunkan *trans-epidermal water loss* (TEWL) dan mengindikasikan bahwa fungsi barrier kulit diperkuat (Shah *et al*, 2010)

Stratum korneum, juga disebut lapisan tanduk, telah terbukti menjadi penghalang kulit yang utama. Ruang-ruang antar di stratum korneum dipenuhi dengan *lipid bilayer*, yang terdiri dari lipid non-polar, termasuk ceramides (47%), asam lemak bebas (9%) dan ester serta kolesterol (27%) dan sulfat. Molekul bahan aktif dapat menembus kulit dengan tiga rute utama yang dijelaskan sebagai berikut (Kakadia and Conway, 2014):

- 1) transportasi intraseluler melibatkan transportasi obat melalui korneosit dan intervensi lipid; itu adalah rute yang paling menguntungkan untuk senyawa lipofilik.
- 2) transportasi interseluler adalah gerakan molekul antara lipid melalui daerah berair. Ini adalah jalur utama untuk sebagian besar obat, di mana molekul harus melewati daerah hidrofilik dalam lipid bilayer.
- 3) transportasi kulit epindageal merupakan transportasi di rambut folikel dan *sebaceous*. Hal tersebut berfungsi sebagai jalur untuk transportasi iontoporesis molekul bermuatan dan penetrasi sistem partikulat.



Difusi melalui lapisan lipid dijadikan jalur utama ketika substansi topikal diaplikasikan pada kulit. Terdapat bukti bahwa folikel rambut dapat menjadi jalur *shunt*, sehingga meningkatkan penetrasi dan penyerapan senyawa topikal.

Folikel rambut juga bekerja sebagai tempat diaplikasikannya substansi sehingga melipatgandakan penyimpanan di stratum korneum (Kakadia and Conway, 2014).

Partikulat formulasi akan berpenetrasi menembus kanal folikel rambut daripada stratum korneum, sehingga menimbulkan konsentrasi yang tinggi pada target substansi dalam penyimpanan di folikular infundibulum. Nanopartikel yang kontak dengan stratum korneum dapat memfasilitasi permeasi obat dengan meningkatkan koefisien partisi antara pembawa dan stratum korneum.

Pemanfaatan nanopartikel sebagai sistem pengantaran obat untuk penggunaan topikal secara signifikan meningkatkan kedalaman penetrasi dan tingkat permeasi obat (Gianeti *et al*, 2012).

Produk transdermal memenuhi karakteristik fisikokimia untuk penembusan ke kulit secara pasif, diantaranya adalah (Pathak and Thassu, 2009):

- a. Berat molekul : < 500 Da
- b. Log *P* : 1-3
- c. Kelarutan dalam air : ≥ 1 mg/mL
- d. Radius hidrodinamik : ≤ 2nm
- e. Titik leleh : < 200°C

2.4 Penuaan Kulit

Penuaan kulit adalah proses biologis yang dihasilkan dari 2 faktor, yaitu faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik dimana faktor intrinsik merupakan genetik dan faktor ekstrinsik diperoleh dari lingkungan. Metabolisme sel kulit dipengaruhi



oleh menurunnya estrogen pada saat menopause. Hal ini menyebabkan perubahan pada kolagen dan perubahan pada konsentrasi glukosaminoglikan (GAG). Penurunan glukosaminoglikan menyebabkan pengurangan kadar air untuk elastisitas kulit. Decorin, proteoglikan di kulit, memiliki ukuran yang kecil dengan protein inti sekitar 40kDa dan mempunyai satu rantai kondroitin sulfat glikosaminoglikan. Fungsi utama decorin adalah mengatur pembentukan matriks kolagen. Perubahan kolagen menyebabkan kekuatan kulit berkurang (Mackiewicz and Rimkevičius, 2008).

Elastin, yang merupakan komponen kulit ekstraseluler, terdegradasi perlahan dan terakumulasi. Peningkatan sintesis elastin yang tidak normal terjadi pada kulit yang terkena cahaya. Hal tersebut akan menyebabkan akumulasi elastin melebihi normal di dalam papiler dermis. Faktor utama yang menyebabkan penuaan kulit adalah akumulasi elastin disertai dengan degradasi MMP serta terjadi perubahan molekul di dermis termasuk penurunan sintesis kolagen, induksi MMP, dan akumulasi serat elastin dan proteoglikan (Mackiewicz and Rimkevičius, 2008).

Proses penuaan baik karena faktor intrinsik atau ekstrinsik dipengaruhi oleh pembentukan radikal bebas. ROS muncul selama proses penuaan secara normal dan ketika kulit manusia mengalami kerusakan akibat terkena sinar UV. ROS memediasi kerusakan setelah efek translasi pada penuaan kulit melalui modifikasi kimia langsung ke mitokondria DNA (mtDNA), sel lipid, asam deoksiribonukleat (DNA), dan protein matriks dermal, termasuk kolagen (Draeos, 2010).

Oksigen yang dihasilkan oleh sinar UVA merangsang ekspresi matriks metaloproteinase (MMP)-1 dalam fibroblas dermal melalui sekresi interleukin



(IL)-1a dan IL-6, lipid teroksidasi, seperti asam linoleat hidroperoksida, dan juga meningkatkan ekspresi MMP-1 dan MMP-3. MMP-1 dirangsang oleh aktivasi c-Jun Nterminal kinase (JNK), yang dipicu oleh ROS setelah paparan UV. Aktivasi JNK disebabkan karena fosforilasi terus menerus dari faktor pertumbuhan reseptor epidermal dengan tidak mengaktivasi *ROS-dependent* dari protein tirosin fosfatase. Sebuah studi *in vivo* menunjukkan bahwa akumulasi H₂O₂ di kulit akibat penurunan katalase juga merangsang MMP-1. Paparan UV pada kulit juga melemahkan sintesis kolagen baru, yang diatur oleh *activator protein* (AP)-1, karena penurunan sintesis kolagen dipengaruhi oleh ROS dan berefek pada MMP-1. Bahkan, fibroblast dermal manusia yang terpapar ROS juga menurunkan sintesis kolagen (Masaki, 2010).

2.5 Komponen Pembentuk SNEDDS

2.5.1 Minyak

Minyak merupakan salah satu yang paling penting eksipien dalam formulasi *Self-emulsifying drug delivery system* (SEEDS), tidak hanya karena dapat melarutkan dosis yang dibutuhkan dari obat lipofilik atau memfasilitasi emulsi spontan (Patil *et al.*, 2012). Pada umumnya pemilihan fase minyak berdasarkan parameter kelarutannya, nilai HLB (*Hydrophilic Lipophilic Balance*), derajat esterifikasi, aspek titik leleh, dan beberapa karakteristik fisik. Nilai HLB yang dianjurkan pada SNEDDS > 12. Ukuran droplet minyak yang dianjurkan pada formula *Self Nano Emulsifying* adalah <100nm dan hasil pendispersiannya terlihat jernih (Makadia *et al.*, 2013; Avachat *et al.*, 2015).



2.5.2 Surfaktan

Dua fase emulsi cenderung memisah seiring berjalannya waktu. Untuk mengurangi tegangan permukaan diperlukan penstabil emulsi yaitu *emulsifying agents*, yang membentuk droplet monolayer dan menghalangi terjadinya koalesen. Kombinasi surfaktan yang diperlukan untuk emulsifikasi spontan berhubungan dengan minimal suhu inversi fase sehingga memudahkan pembentukan nanoemulsi (Makadia *et al*, 2013; Avachat *et al*, 2015).

Ada empat kategori surfaktan yang digunakan untuk menstabilkan formulasi emulsi yaitu sebagai berikut (Patil *et al*, 2012):

(1) Anionik

Surfaktan yang bersifat hidrofilik yang membawa muatan negatif seperti karboksil (RCOO^-), sulfonat (RSO_3^-) atau sulfat (ROSO_3^-).

Surfaktan anionik contohnya adalah Kalium laurat, sodium lauryl sulfat.

(2) Kation

Surfaktan yang bersifat hidrofilik yang membawa muatan positif dan contohnya adalah ammonium halida kuarterner.

(3) Nonionik

Surfaktan yang bersifat hidrofilik yang tidak membawa muatan tetapi memperoleh kelarutan air dari gugus yang sangat polar seperti hidroksil atau polioksietilena. Surfaktan nonionik contohnya adalah Sorbitan esters (Span), polysorbates (Tween).

(4) Amfoter

Surfaktan yang biasa disebut zwitterionik membawa muatan positif dan negatif, contohnya adalah sulfobetaines.

2.5.3 Kosurfaktan

Untuk memproduksi SEEDS yang optimal membutuhkan surfaktan dalam konsentrasi yang relatif tinggi (umumnya lebih dari 30% b/b), dengan demikian konsentrasi surfaktan dapat dikurangi dengan kosurfaktan. Peran kombinasi surfaktan dan kosurfaktan adalah untuk menurunkan tegangan antar muka yang lebih kecil bahkan hingga bernilai negatif. Pada nilai ini, antarmuka dapat meluas untuk membentuk droplet dan kemudian menyerap surfaktan atau kosurfaktan hingga membuat muatan menjadi positif. Pemilihan surfaktan dan kosurfaktan tidak hanya penting membentuk emulsifikasi spontan, tetapi untuk kelarutan obat pada SEEDS (Patil *et al*, 2012).

Kosurfaktan seperti alkohol rantai sedang (5-8 unit karbon) adalah molekul amfifilik lemah yang mendukung agregasi surfaktan primer. Penggunaan surfaktan tunggal membuat lapisan tegangan permukaan kaku sehingga hanya dapat memproduksi nanoemulsi hanya dalam rentang konsentrasi terbatas. Adanya kosurfaktan dalam nanoemulsi ini membuat tegangan permukaan lebih fleksibel (Makadia, *et al*, 2013; Avachat, *et al*, 2015). Kosurfaktan membantu surfaktan untuk membentuk SNEDDS stabil. Sifat amfifilik dengan afinitas keduanya yaitu untuk fase minyak dan air serta partisi yang cukup besar ke dalam lapisan antarmuka pada surfaktan. Kosurfaktan memberikan tegangan permukaan yang sangat rendah yang diperlukan untuk stabilitas dan pembentukan nanoemulsi (Rachmawati *dkk*, 2011).

Tujuan penambahan kosurfaktan dalam SNEDDS adalah untuk meningkatkan pemasukan bahan aktif kedalam SNEDDS, untuk mengatur waktu *self-nano emulsification* dalam SNEDDS, dan untuk mengatur ukuran droplet nanoemulsi. Berbagai macam perbandingan antara fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan diplotkan dalam diagram fase pseudoterner. Fase air juga akan



mempengaruhi ukuran droplet dan stabilitas nanoemulsi dalam SNEDDS. Oleh karena itu, pH dan kadar ion penting pada desain SNEDDS (Makadia *et al*, 2013; Avachat *et al*, 2015).

2.6 Monografi Bahan

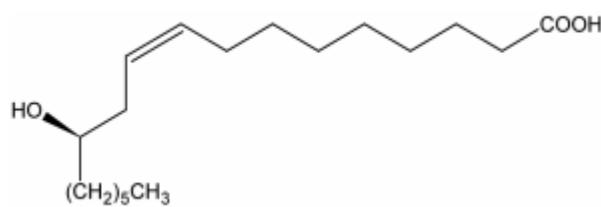
2.6.1 Minyak bunga matahari

- a. Pemerian: Minyak bunga matahari berwarna kuning terang, cair, dan jernih, serta tidak berasa (Rowe *et al*, 2009).
- b. Sinonim : *Helianthi annui oleum raffinatum*; *huile de tournesol*; *oleum helianthi*; *minyak biji bunga matahari* (Rowe *et al*, 2009).
- c. Nama Kimia: *Sunflower oil* (Rowe *et al*, 2009).
- d. Kelarutan: Larut dalam benzena, kloroform, karbon tetraklorida, dietil eter, dan petroleum; praktis tidak larut dalam etanol (95%) dan air (Rowe, *et al*, 2009).
- e. Titik didih/ titik leleh: 40–60 °C/ 18 °C (Rowe *et al*, 2009).
- f. Stabilitas: Minyak bunga matahari harus disimpan dalam kedap udara dan terlindung dari cahaya. Stabilitas dapat ditingkatkan dengan penambahan antioksidan seperti *butylated hydroxytoluene* (Rowe *et al*, 2009).
- g. Inkompatibilitas: Stabilitas oksidatif minyak bunga matahari berkurang dengan adanya oksida besi dan oksida seng. Minyak bunga matahari membentuk 'kulit' setelah terkena udara selama 2-3 minggu (Rowe *et al*, 2009).
- h. Nilai HLB: 8



2.6.2 Minyak jarak

- a. Pemerian: Minyak jarak hampir tidak berwarna atau berwarna kuning pucat, kental, sedikit beraroma dan tidak berasa pada awalnya tetapi setelah itu terasa sedikit tajam (Rowe *et al*, 2009).
- b. Sinonim : *EmCon CO*; *Lipovol CO*; *oleum ricini*; *ricini oleum virginale*; *ricinoleum*; *ricinus communis*; *ricinus oil*; *tangantangan* (Rowe, *et al*, 2009).
- c. Nama Kimia: $C_{18}H_{34}O_3$ (Salimon, 2010).



Gambar 2.5 Struktur Kimia Minyak Jarak (Salimon, 2010)

- d. Viskositas : 1000 mPa s (1000 cP) at 20 °C; 200 mPa s (200 cP) at 40 °C (Rowe *et al*, 2009).
- e. Kelarutan: Larut dengan kloroform, dietil eter, etanol, glasial asam asetat, dan metanol; larut dalam etanol (95%) dan petroleum eter; praktis tidak larut dalam air; praktis tidak larut dalam minyak mineral kecuali dicampur dengan sayuran lain minyak (Rowe *et al*, 2009).
- f. Titik didih/ titik leleh : 313°C / -12°C (Rowe *et al*, 2009).
- g. Stabilitas: Minyak jarak stabil dan tidak menjadi tengik kecuali mendapat paparan panas yang berlebihan. Pada pemanasan pada 300°C selama beberapa jam, minyak jarak polimerisasi dan menjadi larut dalam minyak mineral. Ketika didinginkan ke 0°C, menjadi lebih kental. Minyak jarak harus disimpan pada suhu tidak melebihi 25°C pada wadah kedap udara terlindung dari cahaya (Rowe *et al*, 2009).



h. Inkompatibilitas : Minyak jarak tidak kompatibel dengan oksidator kuat (Rowe *et al*, 2009).

i. Fungsi: *Emollient*, pembawa oleaginous; pelarut (Rowe *et al*, 2009).

j. Nilai HLB: 14

2.6.3 Tween 80

a. Pemerian: polisorbit memiliki karakteristik beraroma khas, hangat, sedikit terasa pahit dan minyak berwarna kuning (Rowe *et al*, 2009).

b. Sinonim : *Atlas E; Armotan PMO 20; Capmul POE-O; Cremophor PS 80;*

Crillet 4; Crillet 50; Drewmulse POE-SMO; Drewpone 80K; Durfax 80;

Durfax 80K; E433; Emrite 6120; Eumulgin SMO; Glycosperse O-20;

Hodag PSMO-20; Liposorb O-20; Liposorb O-20K; Montanox 80;

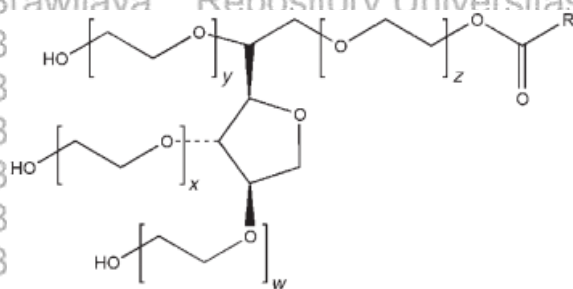
polyoxyethylene 20 oleate; polysorbatum 80; Protasorb O-20; Ritabate

80; (Z)-sorbitan mono-9 octadecenoate poly(oxy1,2- ethanediyl)

derivatives; Tego SMO 80; Tego SMO 80V; Tween 80 (Rowe *et al*, 2009).

c. Nama Kimia: Polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate (Rowe *et al*, 2009).

d. Rumus molekul : $C_{64}H_{124}O_{26}$ (Rowe *et al*, 2009).



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

Keterangan gambar: $w + x + y + z = 20$; R= asam lemak

e. Bobot molekul : 1310 (Rowe *et al*, 2009).



- f. Kelarutan: Larut dalam etanol dan air; tidak larut dalam minyak meral dan minyak nabati (Rowe, *et al*, 2009).
- g. Viskositas : 425 mPa s (Rowe *et al*, 2009).
- h. Stabilitas: Polisorbat stabil pada elektrolit dan asam lemah dan basa; saponifikasi bertahap terjadi dengan asam kuat dan basa. Ester asam oleat sensitif terhadap oksidasi. Polisorbat yang higroskopis dan harus diperiksa kadar air sebelum digunakan dan dikeringkan jika perlu. Penyimpanan jangka lama dapat menyebabkan pembentukan peroksida. Polisorbat harus disimpan dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya, di tempat yang sejuk dan kering (Rowe *et al*, 2009).
- i. Inkompatibilitas : Perubahan warna dan / atau pengendapan terjadi dengan berbagai zat, terutama fenol, tanin, dar tar. Aktivitas antimikroba dari pengawet paraben berkurang dengan adanya polisorbat (Rowe *et al*, 2009).
- j. Fungsi: agen pendispersi; agen pengemulsi; surfaktan nonionik; *suspending agent*, agen pembasah (Rowe *et al*, 2009).
- k. Nilai HLB: 15

2.6.4 Span 80

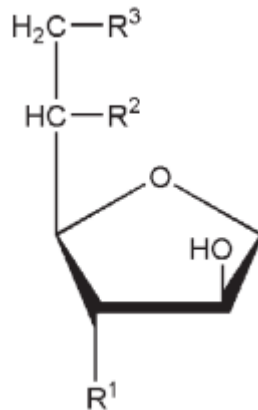
- a. Pemerian: karakteristik sorbitan ester berbentuk cairan atau padatan dengan aroma dan rasa yang khas. Sorbitan monooleat merupakan cairan kental berwarna kuning (Rowe *et al*, 2009).
- b. Sinonim : *Ablunol S-80; Arlancel 80; Armotan MO; Capmul O; Crill 4; Crill 50; Dehymuls SMO; Drewmulse SMO; Drewsorb 80K; E494; Glycomul O; Hodag SMO; Lamesorb SMO; Liposorb O; Montane 80; Nikkol SO-10;*



Nissan Nonion OP-80R; Norfox Sorbo S-80; Polycon S80 K; Proto-sorb

SMO; Protachem SMO; S-Maz 80K; Sorbester P17; Sorbirol O; sorbitan oleate; sorbitani oleas; Sorgen 40; Sorgon S-40-H; Span 80; Tego SMO (Rowe *et al*, 2009).

- c. Nama Kimia: Sorbitan monooleate (Rowe *et al*, 2009).
- d. Rumus molekul : $C_{24}H_{44}O_6$ (Rowe *et al*, 2009).
- e. Bobot molekul : 429 (Rowe *et al*, 2009).
- f. Kelarutan: Ester sorbitan umumnya larut atau terdispersi di minyak; mereka juga larut dalam kebanyakan pelarut organik. Dalam air, meskipun tidak larut, mereka umumnya terdispersi (Rowe *et al*, 2009).
- g. Stabilitas: Pembentukan sabun bertahap terjadi dengan asam kuat atau basa; sorbitan ester stabil dalam asam lemah atau basa. Ester sorbitan harus disimpan dalam wadah tertutup baik dalam sejuk dan kering (Rowe *et al*, 2009).



Gambar 2.7 Struktur Kimia Span 80 (Rowe *et al*, 2009)

Keterangan gambar: R₁ = R₂ = OH, R₃ = R; R = (C₁₇H₃₃)COO

- h. Inkompatibilitas : -
- i. Fungsi: agen pendispersi; agen pengemulsi; surfaktan nonionik; *suspending agent*; agen pembasah (Rowe *et al*, 2009).



Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

j. Nilai HLB: 4,3

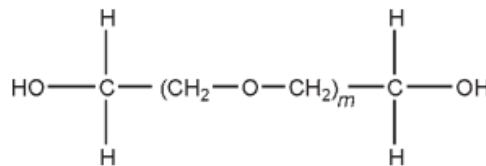
2.6.5 Polietilenglikol 400

a. Pemerian: Nilai cair (PEG 200-600) jernih, tidak berwarna atau sedikit berwarna kuning, cairan kental. Sedikit beraroma dan pahit, rasa sedikit terbakar (Rowe *et al*, 2009).

b. Sinonim : *Carbowax; Carbowax Sentry; Lipoxol; Lutrol E; macrogola; PEG; Pluriol E; polyoxyethylene glycol* (Rowe *et al*, 2009).

c. Nama Kimia: *a-Hydro-o-hydroxypoly(oxy-1,2-ethanediyl* (Rowe *et al*, 2009).

d. Rumus molekul : $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ dimana m menunjukkan rata rata jumlah gugus oksietilen (Rowe *et al*, 2009).



Gambar 2.8 Struktur Kimia Polietilenglikol (Rowe *et al*, 2009)

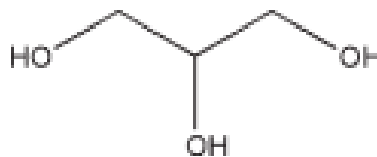
e. Bobot molekul : 380–420 (Rowe *et al*, 2009).

f. Kelarutan: Semua nilai polietilen glikol larut dalam air dan larut dalam semua proporsi dengan polietilen glikol lainnya. Larutan air dari nilai molekul yang tinggi dapat membentuk gel. Polietilen glikol cair yang larut dalam aseton, alkohol, benzena, gliserin, dan glikol. Polietilen glikol padat yang larut dalam aseton, diklorometana, etanol (95%), dan metanol; mereka sedikit larut dalam hidrokarbon alifatik dan eter, tetapi tidak larut dalam lemak, dan minyak mineral (Rowe *et al*, 2009).

- g. Stabilitas: Polietilen glikol secara kimiawi stabil di udara dan dalam larutan, meskipun nilai dengan berat molekul kurang dari 2000 adalah hidroskopis. Polietilen glikol tidak mendukung pertumbuhan mikroba, dan aromanya tidak menjadi tengik. Polietilen glikol dan polietilen glikol larutan dapat disterilkan dengan autoklaf, filtrasi, atau iradiasi gamma. Polietilen glikol harus disimpan dalam wadah yang tertutup di tempat yang sejuk dan kering. Stainless steel, aluminium, kaca, baja dilapisi atau kontainer lebih disukai untuk penyimpanan nilai cair (Rowe *et al*, 2009).
- h. Inkompatibilitas : agen pewarna; penurunan efikasi pengawet paraben (Rowe *et al*, 2009).
- i. Fungsi: basis salep; *plasticizer*; pelarut; basis supositoria; lubrikan tablet dan kapsul (Rowe *et al*, 2009).

2.6.6 Gliserin

- a. Pemerian: Gliserin tidak berwarna, tidak berbau, kental, cairan higroskopis jernih; memiliki rasa manis, kira-kira 0,6 kali semanis sukrosa (Rowe *et al*, 2009).
- b. Sinonim : *Croderol*; *E422*; *glycerol*; *glycerine*; *glycerolum*; *Glycon G-100*; *Kemstrene*; *Optim*; *Pricerine*; *1,2,3-propanetriol*; *trihydroxypropane glycerol* (Rowe *et al*, 2009).



Gambar 2.9 Struktur Kimia Gliserin (Rowe *et al*, 2009)

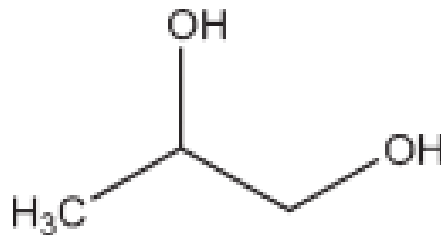


- c. Nama Kimia: Propane-1,2,3-triol (Rowe *et al*, 2009).
- d. Rumus molekul : $C_3H_8O_3$ (Rowe *et al*, 2009).
- e. Bobot molekul : 92,09 (Rowe *et al*, 2009).
- f. Kelarutan: sangat larut dalam aseton; praktis tidak larut dalam benzene, kloroform dan minyak; larut dalam ethanol 95%, methanol, dan air; 1 dalam 500 dalam eter; 1 dalam 11 dalam etil asetat (Rowe, *et al*, 2009).
- g. Titik didih/ titik leleh : $290^{\circ}C$ / $17,8^{\circ}C$ (Rowe *et al*, 2009).
- h. Stabilitas: Gliserin adalah higroskopis. Gliserin murni tidak rentan terhadap oksidasi oleh suasana di bawah kondisi penyimpanan biasa, tetapi terurai pada pemanasan dengan perubahan efek toksik akrolein. Campuran gliserin dengan air, etanol (95%), dan propilen glikol secara kimiawi stabil. Gliserin dapat mengkristal jika disimpan pada suhu rendah; kristal tidak meleleh pada suhu $208^{\circ}C$. Gliserin harus disimpan dalam wadah kedap udara, di tempat yang sejuk dan kering (Rowe *et al*, 2009).
- i. Inkompatibilitas : Gliserin dapat meledak jika dicampur dengan oksidator kuat seperti kromium trioksida, potasium klorat, atau kalium permanganat. Dalam larutan encer, reaksi berlangsung lebih lambat dengan beberapa produk oksidasi yang terbentuk. Perubahan warna hitam gliserin terjadi di hadapan cahaya, atau kontak dengan seng oksida atau dasar bismut nitrat. Sebuah kontaminan besi dalam gliserin yang menyebabkan berwarna gelap pada campuran yang mengandung fenol, salisilat, dan tanin. Gliserin membentuk kompleks asam borat, *glyceroboric acid*, yang merupakan asam kuat dari asam borat (Rowe *et al*, 2009).
- j. Fungsi: Pengawet antimikroba; kosolven; emolien; humektan; *plasticizer*; pelarut; agen pemanis; agen tonisitas (Rowe *et al*, 2009).



2.6.7 Propilenglikol

- Pemerian: Propilen glikol adalah jernih, tidak berwarna, kental, cairan beraroma, rasa sedikit pedas menyerupai gliserin (Rowe *et al*, 2009).
- Sinonim : *1,2-Dihydroxypropane; E1520; 2-hydroxypropanol; methyl ethylene glycol; methyl glycol; propane-1,2-diol; propylenglycolum* (Rowe *et al*, 2009).
- Nama Kimia: 1,2-Propanediol; (-)-1,2-Propanediol; (+)-1,2-Propanediol . (Rowe *et al*, 2009).
- Rumus molekul : $C_3H_8O_2$ (Rowe *et al*, 2009).



Gambar 2.10 Struktur Kimia Propilenglikol (Rowe *et al*, 2009)

- Bobot molekul : 76.09 (Rowe *et al*, 2009).
- Kelarutan: Larut dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air; larut pada 1 di 6 bagian eter; tidak larut dengan minyak minyak atau mineral, tetapi akan larut beberapa minyak esensial (Rowe *et al*, 2009).
- Titik didih/ titik leleh: $188^{\circ}C$ / $-59^{\circ}C$ (Rowe *et al*, 2009).
- Stabilitas: Pada suhu dingin, propilen glikol stabil dalam wadah tertutup, tetapi pada suhu tinggi, di tempat terbuka, ia cenderung untuk mengoksidasi, sehingga menimbulkan produk seperti propionaldehida, asam laktat, asam piruvat, dan asam asetat. Propilen glikol stabil secara

kimiawi saat dicampur dengan etanol (95%), gliserin, atau air; larutan air dapat disterilkan dengan autoklaf. Propilen glikol adalah higroskopis dan harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat yang sejuk dan kering (Rowe *et al*, 2009).

- i. Inkompatibilitas : Propilen glikol tidak kompatibel dengan reagen pengoksidasi seperti kalium permanganat (Rowe *et al*, 2009).
- j. Fungsi: Pengawet; antimikroba; desinfektan; humektan; *plasticizer*; pelarut; agen penstabil; pelarut larut air (Rowe *et al*, 2009)

2.7 Difusi

2.7.1 Hukum Fick's 1

Difusi adalah sebuah proses dimana molekul yang terlarut akan berpindah dari daerah dengan konsentrasi tinggi ke daerah yang konsentrasinya lebih rendah hingga menghasilkan konsentrasi yang homogen. Hal tersebut secara alami terjadi secara natural karena proses ini terjadi seiring menurunnya potensi kimia atau perubahan sebagian energi bebas. Laju difusi sebanding dengan (1) gradien konsentrasi (dc/dx), melewati batas, dimana c adalah konsentrasi yang terlarut dalam gram per mililiter larutan dan (2) area yang dilewati. Laju difusi dapat ditulis sebagai dW/dt , jumlah dalam gram terlarut yang melewati batas per detik (Ma and Hadzija, 2013).

$$dW/dt = -DA dc/dx \dots \dots \dots 2.1$$

Di mana D adalah koefisien difusi dan tanda negatif tersebut diberikan jika D memiliki nilai positif. Rumus 2.1 dikenal sebagai hukum Fick's 1 difusi. Koefisien difusi dikenal sebagai jumlah zat terlarut yang berdifusi melalui area 1 cm^2 dalam 1 detik dibawah pengaruh gradien konsentrasi dari $1\text{g/mL}\cdot\text{cm}$. Jika jumlah zat terlarut



dihitung dalam gram per detik per luas area maka akan ditulis pada persamaan

2.2 (Ma and Hadzija, 2013).

$$J = dw/dt = -D dc/dx \dots \dots \dots 2.2$$

Dimana dw/dt dikenal sebagai *flux* (J).

2.7.2 Hukum Fick's 2

Hukum Fick's kedua mendeskripsikan perubahan konsentrasi (dc/dt) pada $x+dx$, dimana sebanding dengan gradien konsentrasi ($C_1 - C_2$). Difusi berjalan perlahan ketika gradien konsentrasi menurun dan berhenti ketika $C_1 = C_2$, karena

hukum kedua ini umumnya menunjukkan sebagai aliran *non-steady-state*. Akan tetapi, gradien konsentrasi dapat dibuat dengan kondisi eksperimental, contohnya menjaga C_1 tetap jenuh dan menghilangkan C_2 dengan konstan untuk membuat kondisi sink. Flux dapat dihitung dengan rumus 2.3 (Ma and Hadzija, 2013).

$$J = -D dc/dx = -D \Delta C/\Delta x$$

Perubahan konsentrasi pada membran difusi adalah ($C_1 - C_2$). Jika terdapat ketebalan membran (h) maka $h=\Delta x$. Hukum Fick's kedua dapat dijelaskan bahwa perlunya konsentrasi gradien, sedangkan hukum pertama dijelaskan bahwa perpindahan massa berdasarkan gradien konsentrasi. Kondisi sink juga akan memastikan aliran difusi (Ma and Hadzija, 2013).

2.7.3 Kinetika orde

2.7.3.1 Orde nol

Pelepasan kinetika orde nol menunjukkan proses obat lepas secara konstan dari sistem pengantaran obat seperti tablet osmotik, sistem transdermal,



tablet matrix dengan kelarutan obat yang rendah dan sistem pengantaran obat lainnya. Pelepasan orde nol dapat disajikan sebagai

$$Q = Q_0 + K_0 t \dots\dots\dots 2.4$$

Dimana Q adalah jumlah obat yang lepas atau difusi, Q_0 adalah jumlah awal obat dalam larutan, dan K_0 adalah orde nol yang pelepasannya konstan (Singhvi and Singh, 2011).

2.7.3.2 Orde satu

Pelepasan orde satu akan mengikuti persamaan 2.5(Singhvi and Singh, 2011).

$$\log C = \log C_0 - Kt / 2,303 \dots\dots\dots 2.5$$

di mana C_0 adalah konsentrasi awal obat, k adalah tingkat urutan pertama yang konstan, dan t adalah waktu (Singhvi and Singh, 2011).

2.7.3.3 Higuchi

Banyak produk obat lepas lambat yang didesain pada prinsip menempelkan obat pada matriks. Higuchi mencoba untuk menghubungkan laju pelepasan obat berdasarkan hukum difusi sederhana. Higuchi adalah yang persamaan untuk menggambarkan pelepasan obat dari matriks yang tidak larut sebagai akar kuadrat dari proses tergantung waktu berdasarkan difusi Fickian (Singhvi and Singh, 2011).

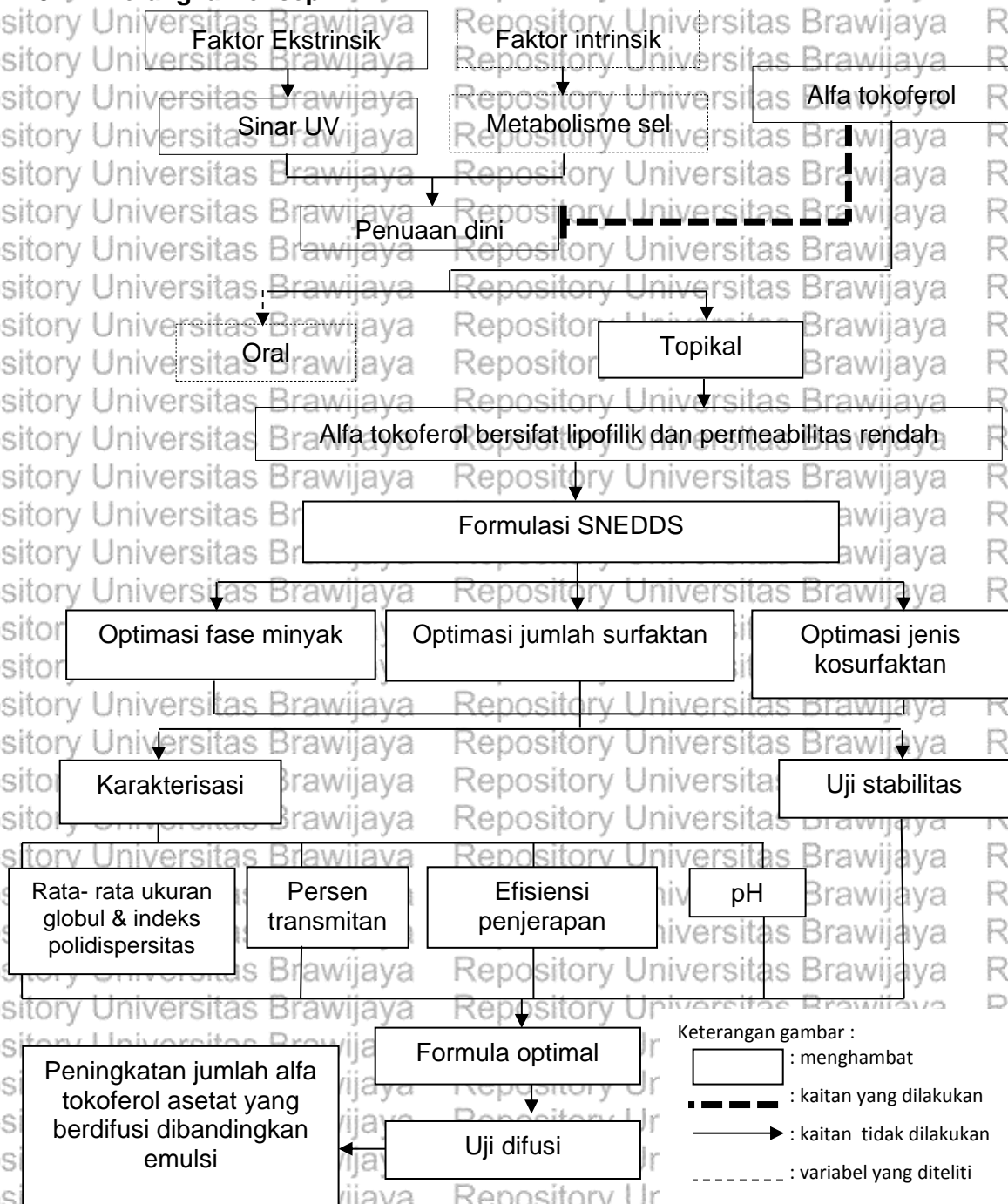
$$Q_t = kH (t)^{0.5} \dots\dots\dots 2.6$$

Dimana, Q_t adalah jumlah obat yang lepas dalam waktu, kH adalah pelepasan obat yang konstan untuk model higuchi (Singhvi and Singh, 2011).



BAB 3
KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual



3.2 Penjabaran Kerangka Konsep

Paparan sinar UV dan usia yang menjadi faktor ekstrinsik yang akan menyebabkan penuaan dini. Alfa tokoferol sebagai antioksidan akan menghambat penuaan pada kulit melalui rute oral dan topikal. Dalam penelitian ini, dilakukan melalui rute topikal dikarenakan aplikasinya mudah dan dapat diterima oleh masyarakat. Namun, alfa tokoferol bersifat lipofil dan permeasinya rendah. Oleh karena itu, dilakukan optimasi formula untuk membentuk SNEDDS sehingga dapat menembus barrier utama yaitu stratum korneum dan mencapai dermis untuk bekerja sebagai anti penuaan. *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)* digunakan sebagai sistem pengantaran obat dikarenakan sistem ini merupakan metode untuk obat yang tidak larut air dan dapat mengatasi kestabilannya dengan pemisahan fase nanoemulsi ketika diencerkan dengan keringat pada kulit. Sistem tersebut digunakan untuk memberi efek pada dermal dan permukaan kulit serta untuk penetrasi ke kulit yang lebih dalam. Formula SNEDDS ini dilakukan dengan mengoptimasi fase minyak yaitu minyak jarak dan minyak bunga matahari; jumlah surfaktan dan jenis kosurfaktan yaitu gliserin, PEG, dan propilenglikol. Setelah itu dilakukan karakterisasi dengan melakukan deskripsi organoleptik SNEDDS, rata-rata diameter ukuran globul menggunakan *Particle Size Analyzer*, indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan, uji pH, persen transmitan dan efisiensi penjerapan serta uji stabilitas. Formula SNEDDS yang optimal selanjutnya akan diuji difusi dan diperoleh hasil yaitu peningkatan jumlah alfa tokoferol asetat yang berdifusi dibandingkan emulsi.



BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN

1.1 Rancangan Penelitian

Dalam penelitian ini digunakan rancangan penelitian eksperimental. Pada penelitian eksperimental ini dilakukan intervensi secara terencana untuk mengungkapkan sebab akibat (Budiarto, 2002).

1.2 Variabel Penelitian

Variabel penelitian dibagi menjadi 2, yaitu:

1. Variabel terikat

Variabel terikat pada penelitian ini terdiri dari rata-rata ukuran globul, indeks poldispersitas, efisiensi penjerapan, nilai pH, persen transmittan, kestabilan formula dan jumlah alfa tokoferol asetat yang berdifusi dari *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) alfa tokoferol asetat.

2. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini terdiri dari perbandingan minyak bunga matahari dan minyak jarak sebagai fase minyak, tween 80, span 80, gliserin, propilen glikol dan PEG 400 sebagai surfaktan dan kosurfaktan.



1.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya untuk pembuatan *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS), uji organoleptik, efisiensi penyerapan, dan uji stabilitas. Unit layanan *Particle Size Analyzer* di Laboratorium Fisika FMIPA Institut Teknologi Sepuluh November untuk pengujian ukuran partikel dan indeks polidispersitas SNEDDS. Penelitian ini dilakukan selama ± 6 bulan mulai bulan Februari 2016 sampai Agustus 2016

1.4 Alat dan Bahan

1.4.1 Alat

Peralatan yang digunakan untuk pembuatan SNEDDS adalah vial, batang pengaduk, timbangan digital (Mettler Toledo), gelas beker, mikropipet, *magnetic stirrer*, *hand mixer* (nanotec), ultrasonikator (Sonica), enlemeyer, dan pipet tetes. Peralatan untuk uji sediaan, yaitu pH meter (SCHOTT Instrument Lab 850), *Particle size analyzer* zetasizer (Malvern), dan uji difusi Franz, spektrofotometer (Shimadzu UV-Vis 1800).

1.4.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah alfa tokoferol asetat, minyak bunga matahari, dan span 80 dari PT. Makmur Sejati, Tween 80, minyak jarak gliserin, propilen glikol dan PEG 400 dari PT. Brataco.



1.5 Definisi Operasional

1. Optimasi adalah suatu proses untuk mencari formula yang terbaik antara fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan serta diperoleh hasil akhir SNEDDS yang optimal
2. Optimal merupakan kondisi dimana hasil yang diperoleh sesuai dengan parameter yang ditetapkan pada interpretasi hasil pengujian SNEDDS (lihat tabel 4.4) yaitu organoleptik, rata-rata diameter ukuran globul menggunakan *Particle Size Analyze*, indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan, uji pH, persen transmitan dan efisiensi penjerapan
3. Karakterisasi adalah sebuah proses yang dilakukan untuk memperoleh karakter sediaan seperti organoleptik, rata-rata diameter ukuran globul menggunakan *Particle Size Analyze*, indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan, uji pH, persen transmitan dan efisiensi penjerapan
4. *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) adalah campuran dari bahan aktif, minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang kontak dengan media berair dengan agitasi ringan untuk membentuk nanoemulsi minyak dalam air yang jernih dengan ukuran droplet mulai dari 50 sampai 1000 nm.
5. Stabil adalah keadaan dimana sediaan tidak mengalami pemisahan fase, dan masih dalam rentang spesifikasi yang terlihat pada tabel 4.4.



1.6 Rancangan Formula

4.6.1 Formulasi SNEDDS

Perbandingan tween 80 dan span 80 yang memiliki nilai HLB sama dengan HLB fase minyak yang digunakan. Digunakan beberapa jenis kosurfaktan yaitu gliserin, propilenglikol, dan PEG 400. Kemudian dilakukan optimasi fase minyak : Smix (surfaktan : kosurfaktan) dengan perbandingan 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1. Setelah dilakukan optimasi seperti yang tertera pada tabel 4.1 dan 4.2, data yang diperoleh diplotkan ke dalam diagram pseudoterner untuk mengetahui area perbandingan yang dapat membentuk SNEDDS.

Dasar pemilihan bahan yang digunakan untuk optimasi:

1. Minyak bunga matahari

Minyak bunga matahari digunakan secara luas dalam formulasi kosmetik dan topikal serta umumnya dianggap relatif tidak beracun dan bahan yang tidak mengiritasi. Kandungan tinggi asam oleat dalam minyak bunga matahari dengan stabilitas oksidatif yang baik dan sifat emolien untuk digunakan dalam formulasi kosmetik. Minyak bunga matahari yang ditandai stabilitas oksidatif sangat cocok untuk agen pembuatan tabir surya. Minyak bunga matahari biasa digunakan sebagai diluen; emolien; agn pengemulsi; dan pelarut;. Minyak bunga matahari berbentuk cairan yang berwarna kuning terang dan jernih dan memiliki rasa yang khas. Minyak bunga matahari terlarut dalam benzena, kloroform, karbon tetraklorida, dietil eter, dan light petroleum dan praktis tidak larut dalam etanol (95%) dan air.



2. Minyak jarak

Minyak jarak banyak digunakan dalam kosmetik, makanan, maupun sediaan farmasi. Minyak jarak juga banyak digunakan secara oral, parenteral, maupun topikal. Minyak jarak merupakan bahan yang relatif tidak beracun dan tidak mengiritasi saat digunakan sebagai eksipien.

Minyak jarak banyak digunakan sebagai emolien; pembawa minyak; pelarut dan berwarna bening, hampir tidak berwarna atau kuning pucat berwarna kental, memiliki sedikit bau dan rasa yang awalnya hambar tapi setelah itu sedikit tajam.

3. Tween 80

Tween 80 merupakan sinonim dari Polysorbate 80. Biasa digunakan sebagai bahan pendispersi; bahan pembentuk emulsi; surfaktan nonionik; meningkatkan kelarutan; pensuspensi; pembasah. Surfaktan nonionik memiliki keunggulan dibandingkan dengan surfaktan anionik atau kationik terkait dengan toksisitas dan biodegradasi yang lebih rendah. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kombinasi Tween 80 dan Span 80 memiliki kompatibilitas tinggi untuk membuat lapisan antarmuka yang stabil dan memberikan kinerja yang lebih baik pada proses emulsifikasi.

4. Span 80

Span 80 merupakan sinonim dari Sorbitan monooleate, berbentuk cairan kental dan berwarna kuning. Biasa digunakan untuk agen pengemulsi meningkatkan kelarutan dan sebagai pembasah. Banyak digunakan dalam kosmetik, produk makanan, dan formula farmasi sebagai surfaktan lipofilik nonionik. Jumlah kecil dari Span 80 membantu dalam mengurangi



tegangan antar muka antara minyak dan air serta diperoleh pelapisan molekul yang kuat antara molekul surfaktan pada antarmuka minyak-air.

5. Gliserin

Gliserin digunakan dalam berbagai formulasi termasuk oral, mata, topikal, dan sediaan parenteral. Dalam formulasi topikal dan kosmetik, gliserin digunakan terutama untuk humektan dan sifat emolien. Gliserin yang besar pada pembentukan, stabilitas, dan sifat fisik dari nanoemulsi. Ukuran droplet awal dan kekeruhan nanoemulsi yang dibentuk menggunakan pendekatan emulsifikasi spontan menurun seiring dengan meningkatnya konsentrasi gliserol, dalam hal ini disebabkan perubahan kelarutan surfaktan. Stabilitas penyimpanan nanoemulsi sangat kuat tergantung pada gliserol.

6. Polietilen glikol 400

Polietilen glikol yang banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi. Umumnya, PEG dianggap tidak beracun dan bahan yang tidak mengiritasi. Kehadiran kosurfaktan atau surfaktan sekunder dapat mempengaruhi fase nanoemulsi tersebut. Lebih besar ukuran bidang nanoemulsi, semakin besar efisiensi sistem emulsifikasi nano. Antara kosurfaktan (Peceol, transcutool, Tween 80, tween 20 dan PEG 400), PEG 400 yang daerah nanoemulsinya maksimum.



Tabel 4.1 Perbandingan Bahan-Bahan SNEDDS dengan Basis Minyak Jarak dan Alfa Tokoferol Asetat dengan Dosis 5%

HLB butuh 11.3 → Tween 80 : Span 80 : = 65,98 : 34,02

Fase minyak : Smix	Minyak jarak (g)	Alfa tokoferol asetat (g)	Smix (Surfaktan : Kosurfaktan) 1:1		
			Surfaktan (Tween 80 : Span 80) (g)		Kosurfaktan (g)
			34,02% : 65,98%		
			Tween 80	Span 80	
1:9	2	1	17,8146	9,1854	27
2:8	2	1	7,9176	4,0824	12
3:7	2	1	4,6186	2,3814	7
4:6	2	1	2,9691	1,5309	4,5
5:5	2	1	1,9794	1,0206	3
6:4	2	1	1,3196	0,6804	2
7:3	2	1	0,8384	0,4373	1,2857
8:2	2	1	0,4949	0,2552	0,75
9:1	2	1	0,2199	0,1134	0,3333

Tabel 4.2 Perbandingan Bahan-Bahan SNEDDS dengan Basis Minyak Bunga Matahari dan Alfa Tokoferol Asetat dengan Dosis 5%

HLB butuh 9 → Span 80 : tween 80 = 55 : 45

Fase minyak : Smix	Alfa tokoferol (g)	Minyak bunga matahari (g)	Smix (Surfaktan : Kosurfaktan) 1:1		
			Surfaktan (Tween 80 : Span 80) (g)		Kosurfaktan (g)
			45% : 55%		
			Tween 80	Span 80	
1:9	1	2	12,15	14,85	27
2:8	1	2	5,4	6,6	12
3:7	1	2	3,15	3,85	7
4:6	1	2	2,025	2,475	4,5
5:5	1	2	1,35	1,65	3
6:4	1	2	0,9	1,1	2
7:3	1	2	0,5786	0,7081	1,2857
8:2	1	2	0,3375	0,4125	0,75
9:1	1	2	0,1499	0,1815	0,3333



7. Propilenglikol

Propilenglikol digunakan dalam industri kosmetik dan makanan sebagai pembawa untuk *emulsifier*. Propilenglikol digunakan dalam berbagai macam formulasi farmasi dan umumnya dianggap sebagai bahan yang relatif tidak toksik. Propilenglikol efek toksiknya kurang daripada glikol lainnya. Terdapat juga bukti bahwa dapat diserap secara topikal bila diterapkan pada kulit yang rusak. Dalam pembuatan sediaan topikal, propilenglikol dianggap sebagai minimal iritan, meskipun lebih iritan dari gliserin. Penambahan propilenglikol sebelumnya telah terbukti meningkatkan keseimbangan hidrofilik-lipofilik (HLB) dan titik keruh.

4.6.2 Formulasi emulsi

Pembuatan formula emulsi ini sebagai pembanding uji difusi dengan SNEDDS dengan tipe emulsi minyak dalam air.

Tabel 4.3 Perbandingan Bahan-Bahan Emulsi dengan Basis Minyak Jarak

HLB butuh 11.3 → span 80 : tween 80 = 65,42 : 34,58

	Konsentrasi (%)
Alfa tokoferol	5
Minyak jarak	10
Tween 80	65,42
Span 80	34,58
Akuades	ad

1.7 Prosedur Penelitian

1.7.1 Optimasi SNEDDS

Tween 80 dan Span 80 ditimbang kemudian dimasukkan dalam erlenmeyer. Dihomogenkan keduanya menggunakan *magnetic*



stirrer selama 10 menit. Setelah homogen ditambahkan minyak jarak atau minyak bunga matahari yang telah dicampurkan dengan alfa tokoferol asetat sebagai fase minyak dan dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 600 rpm selama 1 jam. Setelah homogen dititrasi menggunakan aquades dengan menggunakan mikropipet dengan tetap diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 600 rpm selama 5 menit. Sampai titik akhir titrasi ditandai dengan keruh menjadi jernih dan jernih menjadi keruh. Setelah homogen, sediaan nanoemulsi dilakukan pengecilan partikel dengan menggunakan *handmixer* (20.000 rpm) selama 11 menit dan disonikasi selama 30 menit. Setelah itu dicatat penambahan airnya dan diplotkan pada diagram pseudoterner.

1.7.2 Pembuatan SNEDDS

Tween 80 dan span 80 dimasukkan ke dalam *beaker glass*, ditambahkan gliserin, PEG, atau propilenglikol. Alfa tokoferol asetat dilarutkan dalam fase minyak. Fase minyak yaitu berupa minyak jarak atau berupa minyak bunga matahari ditambahkan ditambahkan pada sistem. Diaduk dengan *magnetic stirrer* 400 rpm selama 10 menit hingga terbentuk SNEDDS. Setelah homogen, sediaan SNEDDS dilakukan pengecilan partikel dengan menggunakan *handmixer* (20.000 rpm) selama 11 menit dan disonikasi selama 30 menit. Untuk mengecek terjadinya



emulsifikasi spontan, ditambah akuades sebanyak 1,5 ml dan diaduk hingga homogen.

1.7.3 Pembuatan emulsi

Fase minyak yang terdiri dari alfa tokoferol, minyak jarak atau minyak bunga matahari, dan span 80 ditimbang dan dicampur pada suhu 70°C. Fase air yang terdiri dari aquades dan tween 80 ditimbang dan dicampur pada suhu 70°C. Fase minyak dan fase air dicampur pada yang sama yaitu 70°C diaduk dengan *magnetic stirrer* hingga homogen.

1.8 Spesifikasi SNEDDS

Spesifikasi sediaan ditentukan untuk melihat apakah sistem telah mencapai parameter yang ditentukan seperti pada tabel:

Tabel 4.4 Spesifikasi Karakteristik SNEDDS

Uji Sediaan	Spesifikasi
Organoleptik	Berwarna kuning, jernih, tidak berbau dan cair
Ukuran droplet	100 – 1000 nm
pH	4 – 9,2
Uji efisiensi penjeratan	80 – 100%
Uji Stabilitas	Stabil secara fisik meliputi, organoleptik, pH dan ukuran droplet, indeks polidispersitas dan efisiensi penjerapan
Indeks polidispersitas	0,01-0,7
Uji sentrifugasi	Stabil secara fisik organoleptik
Persen transmittan	>90%
Tipe SNEDDS	Minyak dalam air



1.9 Evaluasi Sediaan

1.9.1 Uji Sistem

1.9.1.1 Uji Organoleptik

Tujuan

Untuk mengetahui bentuk, warna, dan bau dari SNEDDS alfa

tokoferol

Metode

SNEDDS alfa tokoferol asetat dideskripsikan bentuk, warna, dan

baunya.

Interpretasi Hasil

SNEEDS alfa tokoferol asetat berwarna kuning, jernih, tidak berbau

dan cair

1.9.1.2 Uji Ukuran Globul dan Indeks Polidispersitas

Tujuan

Untuk mengetahui ukuran droplet dan indeks polidispersitas SNEDDS

alfa tokoferol asetat.

Metode

Uji ukuran partikel dan indeks polidispersitas diukur menggunakan

Particle size analyzer zetasizer (Malvern).

Interpretasi Hasil

Ukuran droplet nanoemulsi mulai dari 100 sampai 1000 nm (Shankar,

2015). Indeks polidispersitas berada dalam rentang 0,01- 0,7

(Wahyuningsih dan Putranti, 2015).



1.9.1.3 Uji pH

Tujuan

Untuk mengetahui pH sediaan SNEDDS alfa tokoferol dan kesesuaian dengan pH kulit

Metode

Nilai pH diukur menggunakan pH meter (Schott) dengan menggunakan pH meter pada suhu $25^{\circ}\text{C} \pm 2$ (USP)

Interpretasi hasil

pH kulit adalah 4 – 6 (Ali and Yosipov, 2013). pH sediaan yang dapat ditoleransi kulit adalah 9,2 (Yati dkk, 2011)

1.9.1.4 Uji Stabilitas *Long Term/Real Time*

Tujuan

Untuk mengetahui stabilitas sediaan SNEDDS alfa tokoferol asetat

Metode

Sediaan disimpan selama 12 bulan pada kondisi penyimpanan $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ (ICH Q1A(R2), 2003). Namun karena keterbatasan waktu uji stabilitas dilakukan selama 1 bulan.

Interpretasi hasil

Stabil secara fisik meliputi, organoleptik, pH dan ukuran droplet, indeks polidispersitas dan efisiensi penjerapan



1.9.1.5 Uji Efisiensi Penjerapan

Tujuan

Untuk mengetahui jumlah alfa tokoferol yang terjerap dalam SNEDDS

Metode

Sediaan SNEDDS alfa tokoferol asetat ditambahkan 4 ml akuades dan 4 ml kloroform, dan dilakukan penjuanan selama 24 jam.

Diambil hasil ekstrak cairan bagian bawah berupa alfa tokoferol asetat yang larut dalam kloroform. Selanjutnya dilakukan pengenceran dan

diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum 284 nm.

Pembuatan kurva baku dari alfa tokoferol asetat yang dilarutkan dengan kloroform.

Interpretasi hasil

Presentase jerapan alfa tokoferol dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$EE = \frac{Qt - Qs}{Qt} \times 100 \% \dots\dots\dots 4.1$$

Keterangan:

EE : Presentase efisiensi penjeratan

Qt : Jumlah yang ditambahkan

Qs : Jumlah yang tidak terjerap

Semakin besar efisiensi penjerapan maka semakin baik sistem SNEDDS yang dihasilkan.



1.9.1.6 Uji Difusi

Tujuan

Untuk mengetahui potensi penembusan sediaan SNEDDS alfa tokoferol agar dapat menembus stratum korneum secara *in vitro*

Metode

Menggunakan sel difusi dan lepasan kulit ular *Phyton reticulatus* untuk mempelajari permeasi alfa tokoferol asetat ke kulit. Alat terdiri dari kompartemen donor dan reseptor. kompartemen donor berisi SNEDDS alfa tokoferol dan kompartemen reseptor berisi 27 mL buffer fosfat pH 5,5 pada suhu 37 C dan pengadukan paling lambat 400 rpm. 3 ml sampel diambil dengan interval waktu yang ditentukan yaitu selama 1 jam (5, 10, 15, 30 dan 45 dan 60 menit). Larutan buffer segera diisi kembali untuk menggantikan volume yang hilang dengan volume dan suhu yang sama.

Interpretasi hasil

Formula SNEDDS alfa tokoferol asetat memberikan hasil penetrasi ke dalam stratum korneum lebih besar dan lebih cepat dibandingkan emulsi konvensional alfa tokoferol asetat.

1.9.1.7 Uji Sentrifugasi

Tujuan

Untuk mengetahui kestabilan fisik dan pemisahan fase SNEDDS setelah pengocokan yang sangat kuat.



Metode

SNEDDS disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm dalam waktu 5 jam

Intrepretasi Hasil

Nanoemulsi disimpulkan stabil selama penyimpanan satu tahun jika fase tidak terpisah dan ukuran droplet masih dalam rentang (Lachman, dkk, 1994).

1.9.1.8 Persen transmittan

Tujuan

Untuk mengetahui persentase kejernihan suatu sediaan SNEDDS

Metode

Pengukuran menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang tertentu dan sebagai blanko digunakan air (Makadia, et al, 2013). Panjang gelombang yang digunakan adalah 284 nm.

Intrepretasi hasil

SNEDDS yang baik memiliki kejernihan dengan transmittan $>90\%$. (Winarti, et al, 2016)

1.9.1.9 Uji tipe emulsi

Tujuan

Menegetahui tipe emulsi SNEDDS alfa tokoferol asetat



Metode

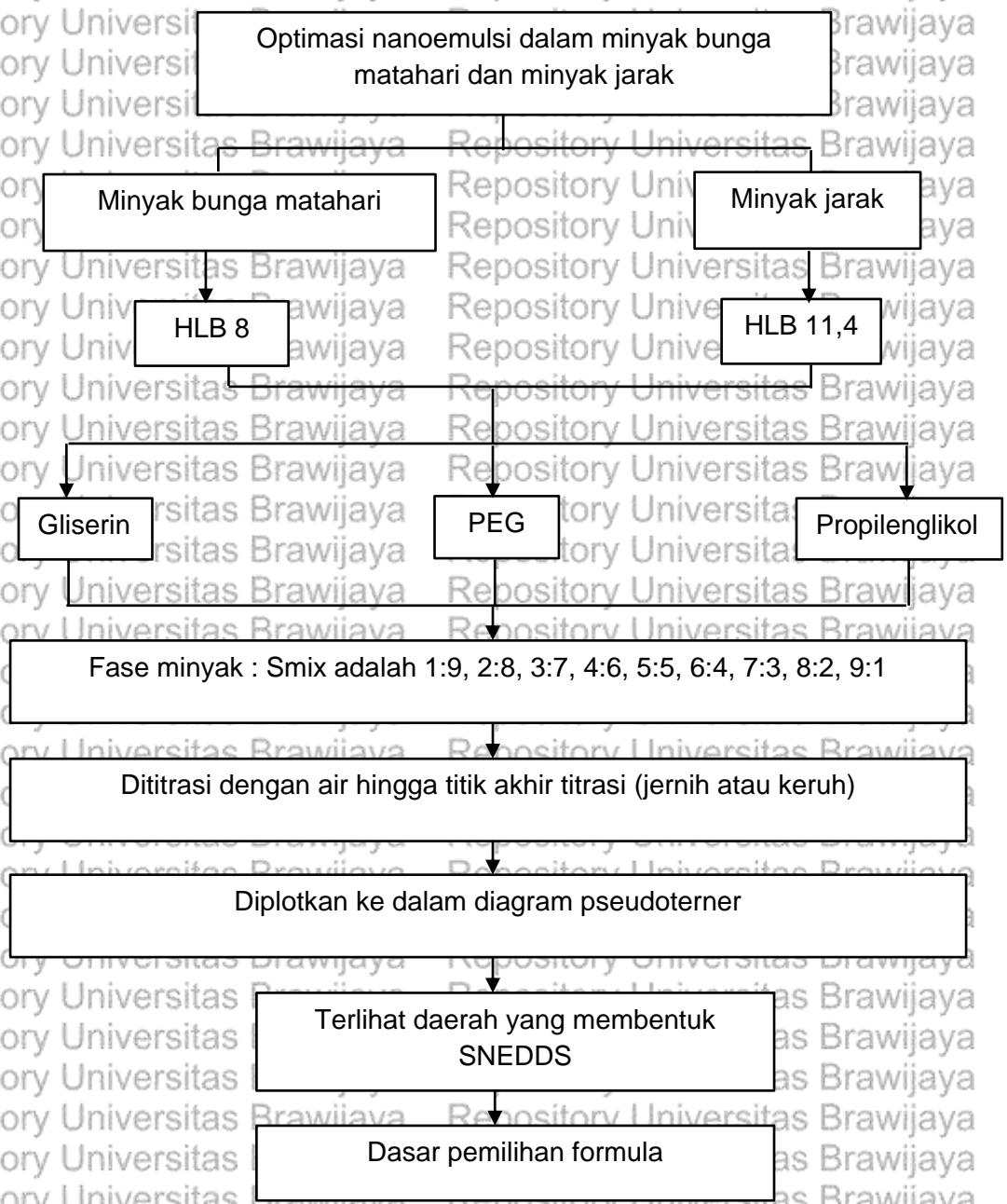
Metode *filter paper test*, dimana sediaan ditetaskan pada kertas saring dibandingkan tingkat penyebarannya dengan akuades dan minyak jarak

Intrepretasi hasil

Jika penyebaran pada kertas saring cepat, maka tipe emulsi SNEDDS alfa tokoferol asetat ini adalah minyak dalam air (Jaiswal, et al, 2015).

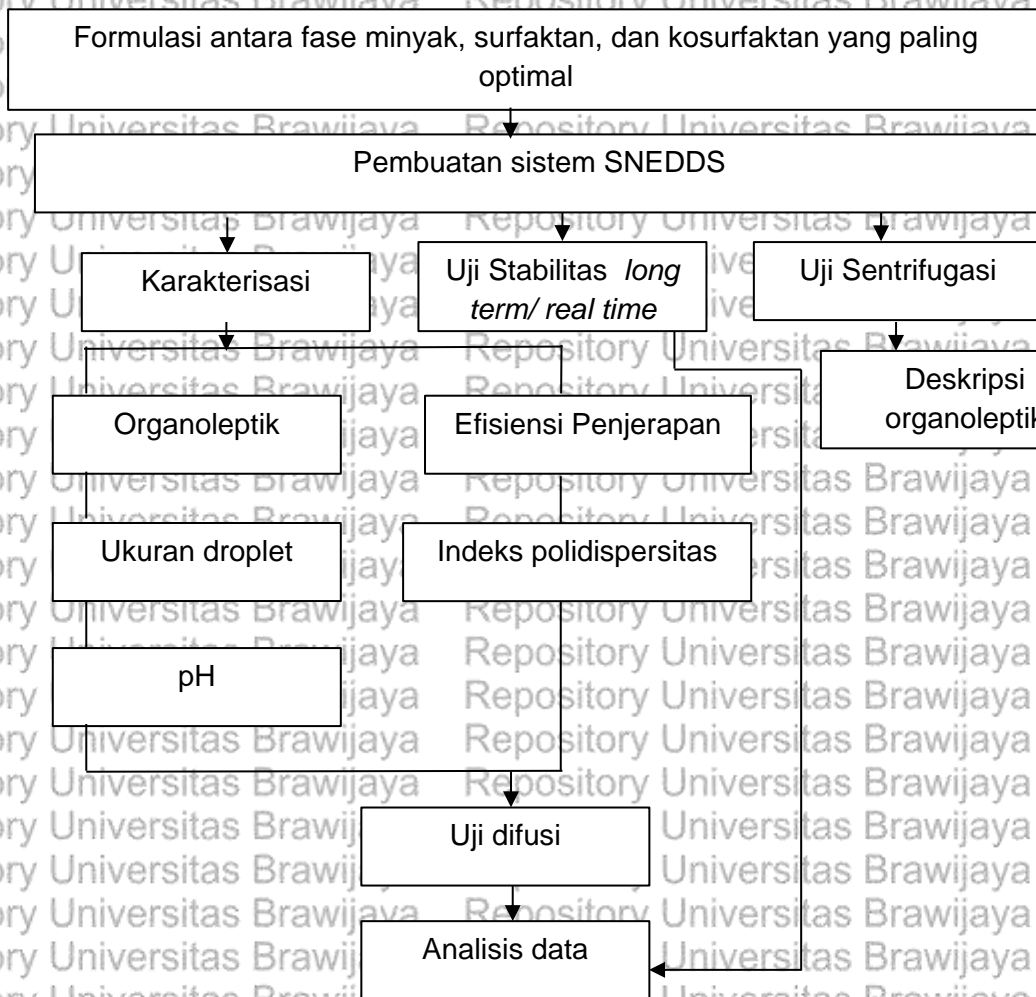
1.10 Skema Kerja

1.10.1 Optimasi SNEDDS



Gambar 4.1 Kerangka Kerja Optimasi

1.10.2 Karakterisasi SNEDDS



Gambar 4.2 Kerangka Kerja Karakteristik Sediaan

1.11 Analisis data

Analisis data dilakukan secara deskriptif dalam bentuk narasi, tabel atau grafik. Data yang diperoleh dideskripsikan dan dibandingkan dengan persyaratan spesifikasi yang telah ditentukan. Data yang diperoleh kemudian diolah dengan *Microsoft Office Excel 2007*. Data yang dianalisa menggunakan deskriptif yaitu ukuran partikel, indeks polidispersitas, pH, organoleptik, uji stabilitas, efisiensi penjerapan, dan uji difusi.

Data stabilitas dan data difusi juga ditentukan dengan hubungan dari data yang diperoleh menggunakan uji hipotesis komparatif dengan data yang berpasangan. Dua atau lebih kelompok data dikatakan berpasangan apabila data tersebut dari sampel yang sama karena pengukuran berulang. Jika data yang diperoleh hanya 2 macam, maka menggunakan uji T berpasangan. Jika data yang dipilih lebih dari 2 macam, maka uji *repeated* ANOVA yang dipilih (Dahlan, 2010). Uji T berpasangan digunakan untuk data uji stabilitas (ukuran partikel, indeks polidispersitas dan efisiensi penjerapan). Sedangkan uji *repeated* ANOVA digunakan untuk data pH dan persen transmittan. Data dikatakan tidak berpasangan apabila data yang diambil dari sampel yang berbeda. Apabila data yang diperoleh hanya 2 macam uji statistik yang digunakan adalah uji T tidak berpasangan, apabila data yang diperoleh lebih dari 2 maka uji statistik yang digunakan adalah *one-way* ANOVA (Dahlan, 2010). Uji statistik inilah yang digunakan untuk data uji difusi.

Hasil dari pengujian uji difusi akan dimasukkan dalam model kinetika pelepasan obat sehingga dapat diketahui mekanisme pelepasan obat tersebut. Kinetika pelepasan obat terdiri dari orde nol dan orde satu.





BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Optimasi Sistem SNEDDS

Optimasi SNEDDS terdiri dari campuran alfa tokoferol asetat, surfaktan berupa tween 80 dan span 80; kosurfaktan berupa PEG, propilenglikol, atau gliserin; serta fase minyak berupa minyak jarak atau minyak bunga matahari. Surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan adalah 1:1. Perbandingan minyak dan Smix yang digunakan adalah 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1. Penambahan air dengan titrasi dilakukan hingga terjadi perubahan dari keruh menjadi jernih atau jernih menjadi keruh dan dicatat hasil penambahan airnya. Hasil pemeriksaan organoleptik optimasi formula terdapat pada tabel 5.1 hingga 5.6.

Setelah dilakukan optimasi, maka formula SNEDDS yang digunakan untuk pengujian selanjutnya adalah formula SNEDDS dengan alfa tokoferol asetat 5%, fase minyak yaitu minyak jarak, dan kosurfaktan berupa propilenglikol. Formula tersebut kemudian dimasukkan ke dalam diagram pseudoterner dengan menggunakan *ProSim Ternary Diagram* yang tersaji pada gambar 5.1

Formula SNEDDS alfa tokoferol asetat yang jernih didapatkan dari perbandingan 1:9:1,2, 2:8:1,2, dan 3:7:1,2. Persen transmitan diukur pada panjang gelombang 760,5 nm dan diambil yang paling jernih untuk dilakukan uji selanjutnya.

Hasil persen transmitan ketiga formula tersebut ditunjukkan dalam tabel 5.7.

Tabel 5.1 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Bunga Matahari Dan Kosurfaktan Propilenglikol

Fase minyak : Smix	Jenis Minyak	Kosurfaktan	Volume penambahan air (ml)	Pengamatan Organoleptik
1:9	Minyak bunga matahari	Propilenglikol	2,9	Keruh
2:8	Minyak bunga matahari	Propilenglikol	1,7	Keruh
3:7	Minyak bunga matahari	Propilenglikol	1,5	Keruh
4:6	Minyak bunga matahari	Propilenglikol	1,5	Keruh
5:5	Minyak bunga matahari	Propilenglikol	1	Keruh
6:4	Minyak bunga matahari	Propilenglikol	1	Keruh
7:3	Minyak bunga matahari	Propilenglikol	1	Keruh
8:2	Minyak bunga matahari	Propilenglikol	1	Keruh
9:1	Minyak bunga matahari	Propilenglikol	1	Keruh

Tabel 5.2 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Bunga Matahari Dan Kosurfaktan PEG 400

Fase minyak : Smix	Jenis Minyak	Kosurfaktan	Volume penambahan air (ml)	Pengamatan Organoleptik
1:9	Minyak bunga matahari	PEG 400	1	Keruh
2:8	Minyak bunga matahari	PEG 400	1	Keruh
3:7	Minyak bunga matahari	PEG 400	0,8	Keruh
4:6	Minyak bunga matahari	PEG 400	1,2	Keruh
5:5	Minyak bunga matahari	PEG 400	0,8	Keruh
6:4	Minyak bunga matahari	PEG 400	1	Keruh
7:3	Minyak bunga matahari	PEG 400	0,6	Keruh
8:2	Minyak bunga matahari	PEG 400	0,6	Keruh
9:1	Minyak bunga matahari	PEG 400	0,5	Keruh

Tabel 5.3 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Bunga Matahari Dan Kosurfaktan Gliserin

Fase minyak : Smix	Jenis Minyak	Kosurfaktan	Volume penambahan air (ml)	Pengamatan Organoleptik
1:9	Minyak bunga matahari	Gliserin	0,5	Keruh
2:8	Minyak bunga matahari	Gliserin	0,5	Keruh
3:7	Minyak bunga matahari	Gliserin	0,5	Keruh
4:6	Minyak bunga matahari	Gliserin	0,8	Keruh
5:5	Minyak bunga matahari	Gliserin	1	Keruh
6:4	Minyak bunga matahari	Gliserin	1	Keruh
7:3	Minyak bunga matahari	Gliserin	1,2	Keruh
8:2	Minyak bunga matahari	Gliserin	1,2	Keruh
9:1	Minyak bunga matahari	Gliserin	1,2	Keruh



Tabel 5.4 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Jarak dan Kosurfaktan Propilenglikol

Fase minyak : Smix	Jenis Minyak	Kosurfaktan	Volume penambahan air (ml)	Pengamatan Organoleptik
1:9	Minyak jarak	Propilen glikol	1,2	Jernih
2:8	Minyak jarak	Propilen glikol	1,2	Jernih
3:7	Minyak jarak	Propilen glikol	1,2	Jernih
4:6	Minyak jarak	Propilen glikol	3,6	Keruh
5:5	Minyak jarak	Propilen glikol	2	Keruh
6:4	Minyak jarak	Propilen glikol	1,6	Keruh
7:3	Minyak jarak	Propilen glikol	3,2	Keruh
8:2	Minyak jarak	Propilen glikol	2,2	Keruh
9:1	Minyak jarak	Propilen glikol	2	Keruh

Tabel 5.5 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Jarak dan Kosurfaktan PEG 400

Fase minyak : Smix	Jenis Minyak	Kosurfaktan	Volume penambahan air (ml)	Pengamatan Organoleptik
1:9	Minyak jarak	PEG 400	1	Keruh
2:8	Minyak jarak	PEG 400	1	Keruh
3:7	Minyak jarak	PEG 400	1	Keruh
4:6	Minyak jarak	PEG 400	1	Keruh
5:5	Minyak jarak	PEG 400	1	Keruh
6:4	Minyak jarak	PEG 400	1	Keruh
7:3	Minyak jarak	PEG 400	1	Keruh
8:2	Minyak jarak	PEG 400	1	Keruh
9:1	Minyak jarak	PEG 400	1	Keruh

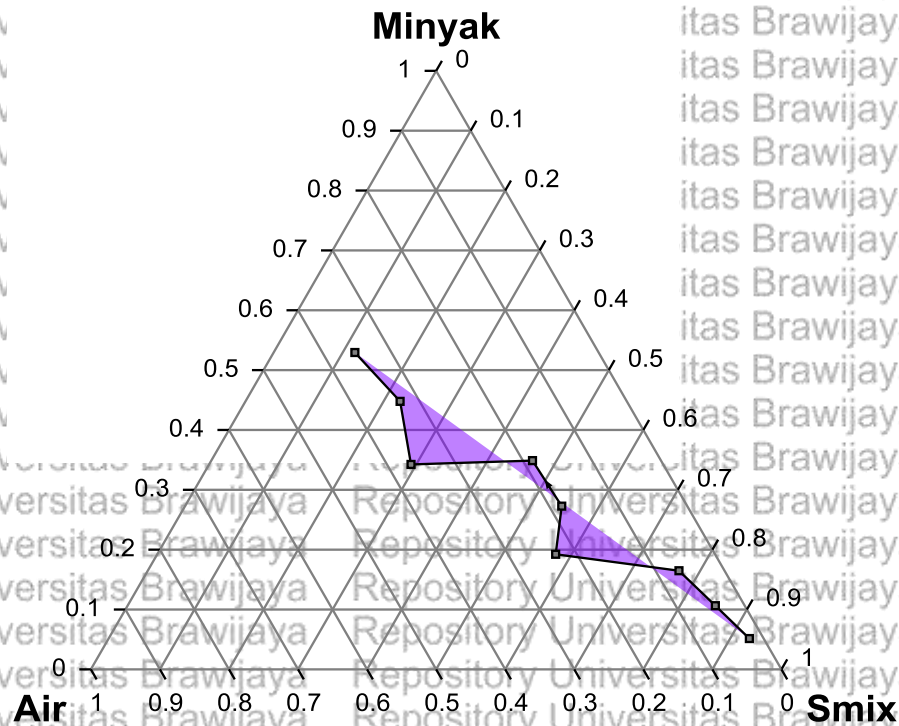
Tabel 5.6 Hasil Organoleptik Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Minyak Jarak dan Kosurfaktan Gliserin

Fase minyak : Smix	Jenis Minyak	Kosurfaktan	Volume penambahan air (ml)	Pengamatan Organoleptik
1:9	Minyak jarak	Gliserin	0,5	Keruh
2:8	Minyak jarak	Gliserin	0,5	Keruh
3:7	Minyak jarak	Gliserin	0,5	Keruh
4:6	Minyak jarak	Gliserin	0,5	Keruh
5:5	Minyak jarak	Gliserin	0,8	Keruh
6:4	Minyak jarak	Gliserin	0,8	Keruh
7:3	Minyak jarak	Gliserin	0,8	Keruh
8:2	Minyak jarak	Gliserin	1	Keruh
9:1	Minyak jarak	Gliserin	1	Keruh

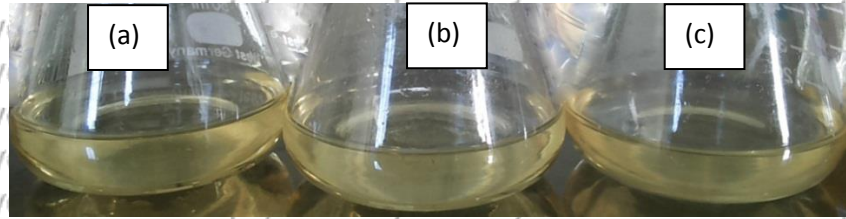
Tabel 5.7 Hasil Persen Transmitan SNEDDS Alfa Tokerol Asetat dengan Penambahan Minyak Jarak dan Kosurfaktan Propilenglikol

Perbandingan	Persen Transmitan
1:9	97,499 %
2:8	98,4011% - 98,6279%
3:7	97,2747% - 97,499%

Pada pembuatan SNEDDS, fase air akan dimasukkan kedalam perbandingan Smix dan perbandingan fase air akan dihilangkan (Pachava, 2014). Formula dengan persen transmitan yang paling tinggi yaitu 2 : 8 : 1,2 yang dipilih untuk dilakukan replikasi dan uji selanjutnya. SNEDDS dibuat dengan perbandingan 2 : 9,2, karena fase air digeser ke dalam perbandingan Smix. Formula tersebut kemudian dilakukan replikasi dan dilakukan pengujian selama 36 hari.



Gambar 5.1 Diagram Pseudoterner Hasil Optimasi SNEDDS Alfa Tokerol Asetat



Gambar 5.2 Hasil Optimasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat dengan Fase Minyak yaitu Minyak Jarak Dan Kosurfaktan Propilenglikol

Keterangan: (a) perbandingan 1:9, (b) perbandingan 2:8, (c) perbandingan 3:7

Dari uji persen transmittan diatas pada tabel 5.7 selanjutnya dilakukan uji normalitas data. Hasil normalitas data diperoleh $p = 0,172$ yang artinya distribusi data normal. Untuk melihat perbedaan data, digunakan one way ANOVA. Hasil uji tersebut tidak memunculkan data signifikansi dikarenakan jumlah data yang terlalu sedikit.

5.2 Hasil Karakterisasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat

Formula SNEDDS alfa tokoferol asetat dengan perbandingan 2 : 9;2 dibuat dengan cara mencampurkan alfa tokoferol asetat, minyak jarak, tween 80, span 80, dan propilenglikol dengan pengadukan ringan. Air ditambahkan sebanyak 1,5 ml untuk memastikan bahwa SNEDDS bisa tercampur di fase air dengan pengadukan ringan. SNEDDS alfa tokoferol asetat dilakukan karakterisasi berupa organoleptik, persen transmittan, rata-rata ukuran globul, indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan, pH, dan uji sentrifugasi. Hasil karakterisasi ditunjukkan pada tabel 5.8.



Gambar 5.3 Hasil Formula SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat 2:9,2

Tabel 5.8 Hasil Karakterisasi SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat

	Spesifikasi	Hasil
Repo: Organoleptik	Cairan, jernih, transparan, berwarna kuning, tidak berbau	Cairan, jernih, transparan, berwarna kuning, tidak berbau
Repo: Persen transmitan	> 90 %	98,03 ± 0,23 %
Repo: Rata-rata ukuran globul	100 – 1000 nm	872,3 ± 116,7 nm
Repo: Indeks polidispersitas	0,01 – 0,7	0,632 ± 0,017
Repo: Efisiensi penjerapan	80 – 100 %	88,017 ± 0,905 %
Repo: pH	4 – 9,2	7,447 ± 0,165
Repo: Uji sentrifugasi	Stabil secara organoleptik, tidak terdapat pemisahan fase	Stabil secara organoleptik, tidak terdapat pemisahan fase
Repo: Tipe emulsi	Minyak dalam air	Minyak dalam air

Pengujian tipe emulsi menggunakan metode *filter paper test*, dimana sediaan ditetaskan pada kertas saring dibandingkan tingkat penyebarannya dengan akuades dan minyak jarak. Hasil ditunjukkan oleh gambar 5.4, yang menghasilkan tipe emulsi minyak dalam air.

Berdasarkan tabel 5.9, terlihat bahwa formula yang dihasilkan stabil secara fisik. Sediaan SNEDDS memiliki bentuk fisik, warna, dan bau yang stabil dari hari ke-0 hingga hari ke-36. Sistem ini homogen dan terlihat tidak pecah selama 36 hari pengamatan.

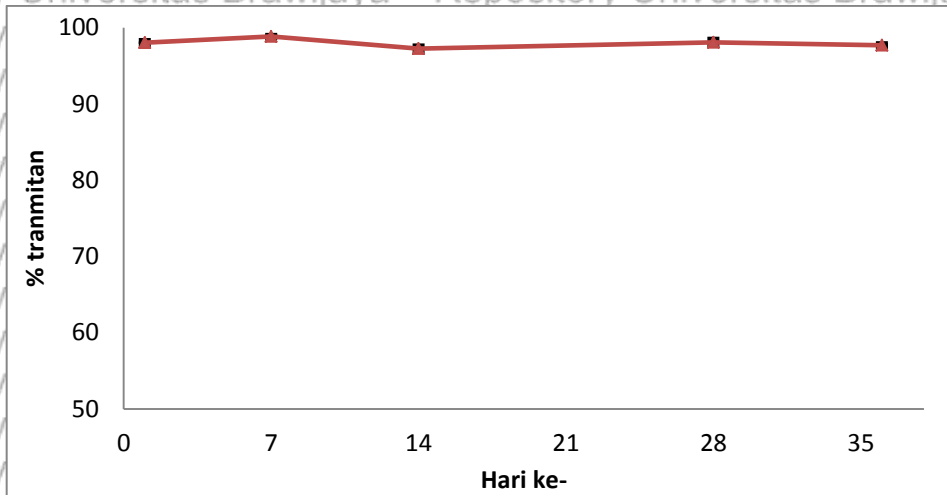
5.3.2 Persen Transmitan

Pengujian persen transmitan dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV. Panjang gelombang yang digunakan pada replikasi 1 adalah 760,5 nm, sedangkan pada replikasi 2 dan 3 panjang gelombang yang digunakan adalah 760,0 nm. Hasil persen transmitan yang dilakukan selama 36 hari ditunjukkan pada tabel 5.10.

Tabel 5.10 Hasil Persen Transmitan

	Hari ke-1	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-28	Hari ke-36	Spesifikasi
Formula	98,03 ±	98,85 ±	97,26 ±	98,08 ±	97,69 ±	>90%
2:9,2	0,23	0,09	0,29	0,35	0,14	

Persen transmitan yang diperoleh dari replikasi formula adalah diantara 97,26 – 98,85. Data persen transmitan diatas selanjutnya akan dilakukan uji normalitas data dan uji *Repeated ANOVA*. Hasil persen transmitan diatas menunjukkan data yang normal ($p > 0,05$). Berdasarkan uji *Repeated ANOVA* (pada lampiran 12) yang dihasilkan adalah 0,030 ($p < 0,05$) yang artinya persen transmitan terdapat perbedaan yang signifikan.



Gambar 5.5 Persen Transmittan Hasil Uji Stabilitas

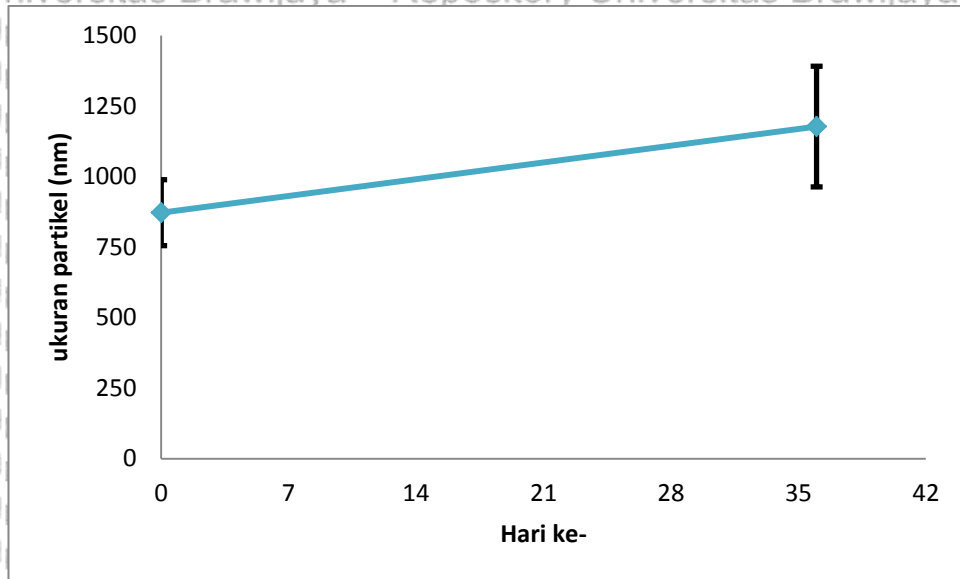
5.3.3 Ukuran Globul

Pengujian ukuran globul menggunakan *Particle Size Analyzer*. Hasil pengukuran partikel SNEDDS Alfa tokoferol asetat dijelaskan dalam tabel 5.11.

Tabel 5.11 Ukuran Globul SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat

	Hari ke-0 (nm)	Hari ke-36 (nm)	Spesifikasi
Formula 2:9,2	872,3 ± 116,7	1177,489 ± 214,0	100-1000nm

Dari data yang ada pada tabel diatas, selanjutnya dilakukan uji normalitas data dan dilakukan uji statistik yaitu uji T berpasangan (lampiran 13). Data ukuran partikel selama dilakukan uji stabilitas selama 30 hari menunjukkan distribusi data yang normal ($p > 0.05$). Uji T berpasangan menyatakan bahwa nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) yang artinya adalah ukuran partikel yang dihasilkan berbeda secara signifikan.



Gambar 5.6 Ukuran Globul Hasil Uji Stabilitas

5.3.4 Indeks polidispersitas

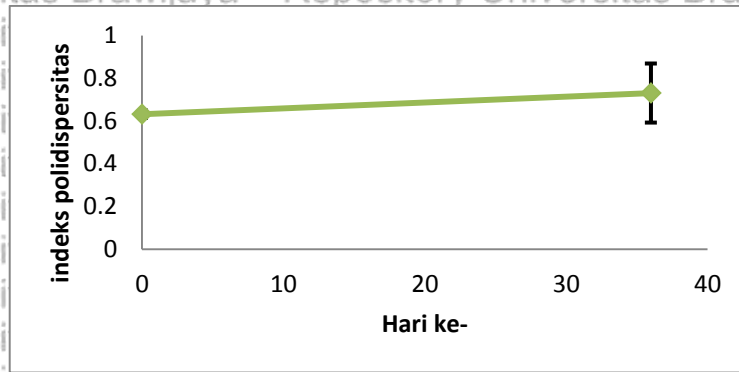
Indeks polidispersitas diukur menggunakan *Particle Size Analyzer*. Pengukuran indeks polidispersitas ini untuk melihat distribusi ukuran partikel.

Indeks polidispersitas dikatakan terdispersi homogen apabila indeks berada pada rentang 0,2 – 0,7 (Wahyuningsih dan Putranti, 2015). Hasil indeks polidispersitas ditunjukkan pada tabel 5.12.

Tabel 5.12 Indeks Polidispersitas Sediaan SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat

	Hari ke-0	Hari ke-36	Spesifikasi
Formula 2:9,2	0,632 ± 0,017	0,731 ± 0,138	0,2 – 0,7

Data replikasi indeks polidispersitas diatas selanjutnya akan dilakukan uji normalitas data dan uji T berpasangan (lampiran 14). Uji normalitas data menunjukkan distribusi normal ($p > 0,05$). Berdasarkan hasil uji T berpasangan, data indeks polidispersitas menghasilkan $p=0,101$ yang artinya tidak ada perbedaan data yang signifikan sehingga dapat disimpulkan bahwa indeks polidispersitas stabil selama 36 hari.



Gambar 5.7 Indeks Polidispersitas Hasil Uji Stabilitas

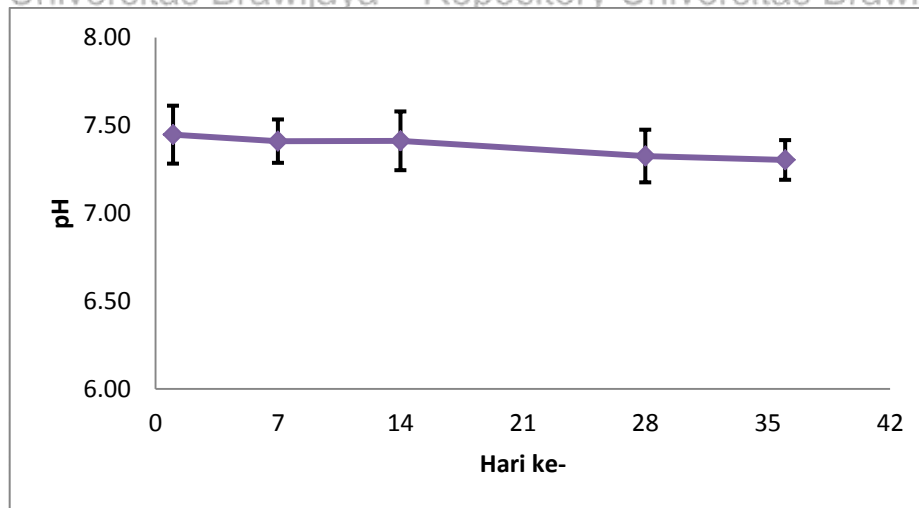
5.3.5 Uji pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter pada suhu $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Hasil pengukuran pH ditunjukkan dalam tabel 5.13.

Tabel 5.13 Nilai pH SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat

	Hari ke-1	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-28	Hari ke-36	Spesifikasi
Formula 2:9,2	7,167- 7,670	7,205 – 7,597	7,254 – 7,645	7,201- 7,548	7,182 – 7,519	4 – 9,2

Data hasil pengukuran pH menunjukkan pH SNEDDS yang dihasilkan adalah 7,303 – 7,447. Data pada tabel diatas selanjutnya akan diuji normalitas data dan uji statistik *Repeated ANOVA* (lampiran 15). Data stabilitas pH menunjukkan ada data yang tidak normal ($p > 0,05$). Dilakukan uji non parametrik yaitu uji Friedman karena data menunjukkan tidak normal. Berdasarkan uji Friedmen menunjukkan bahwa $p = 0,001$ ($p < 0,05$) yang artinya adalah pH berbeda secara signifikan.



Gambar 5.8 Nilai pH Sediaan Hasil Uji Stabilitas

5.3.6 Uji Sentrifugasi

Uji sentrifugasi dilakukan dengan mensentrifugasi sediaan pada kecepatan 3750 rpm selama 5 jam. Hasil sesudah disentrifugasi selama 5 jam ditunjukkan dalam gambar 5.7.



Gambar 5.9 Hasil Uji Sentrifugasi

Pada gambar 5.7 diatas, terlihat tidak adanya fase yang memisah setelah di sentrifugasi selama 5 jam. Hal tersebut dapat dinyatakan stabil secara termodinamika selama setahun dengan melihat bentuk fisik, warna dan pemisahan fase secara organoleptik (Lahman, dkk, 1994).



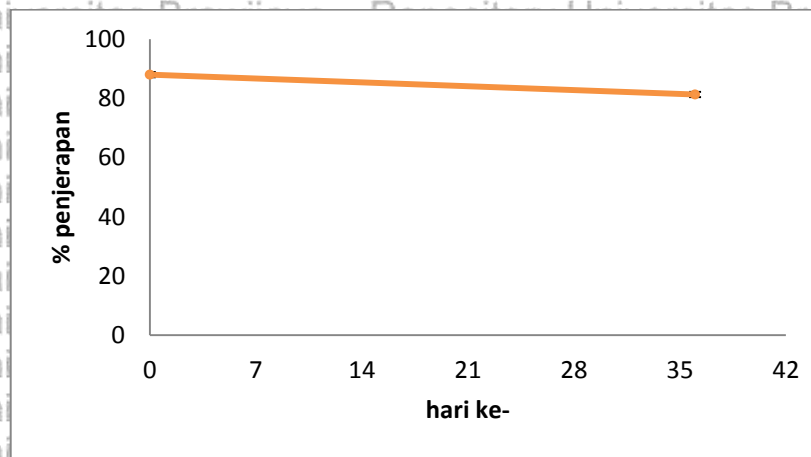
5.3.7 Uji Efisiensi Penjerapan

Uji efisiensi penjerapan dilakukan untuk melihat berapa persen alfa tokoferol asetat yang terjerap dalam SNEDDS dilihat selama 36 hari. Tabel 5.14 menunjukkan hasil uji efisiensi penjerapan.

Tabel 5.14 Hasil Efisiensi Penjerapan

	Hari ke-0 (%)	Hari ke -36 (%)	Spesifikasi
Formula 2:9,2	88,017 ± 0,905	81,325 ± 0,887	80 – 100%

Data efisiensi penjerapan diatas selanjutnya akan diuji normalitas data dan uji T berpasangan (lampiran 16). Uji normalitas data menunjukkan distribusi data normal ($p > 0,05$). Berdasarkan uji T berpasangan, efisiensi penjerapan menghasilkan $p = 0,022$ yang artinya ada perbedaan data yang signifikan.



Gambar 5.10 Hasil Uji Stabilitas Efisiensi Penjerapan

5.4 Uji Difusi Secara *In Vitro*

5.4.1 Uji Difusi Sediaan SNEDDS Alfa Tokoferol Asetat

Uji difusi dilakukan *in vitro* dengan menggunakan sel difusi Franz. Pengujian dilakukan untuk mengetahui jumlah alfa tokoferol asetat yang terdifusi selama 1 jam. Membran yang digunakan adalah lapisan kulit ular *Phyton*



reticulatus. Cairan reseptor yang digunakan adalah dapar fosfat pH 5,5⁷¹ disesuaikan dengan pH kulit.

Tabel 5.15 Jumlah Alfa Tokoferol Asetat yang Berdifusi dari Sediaan SNEDDS

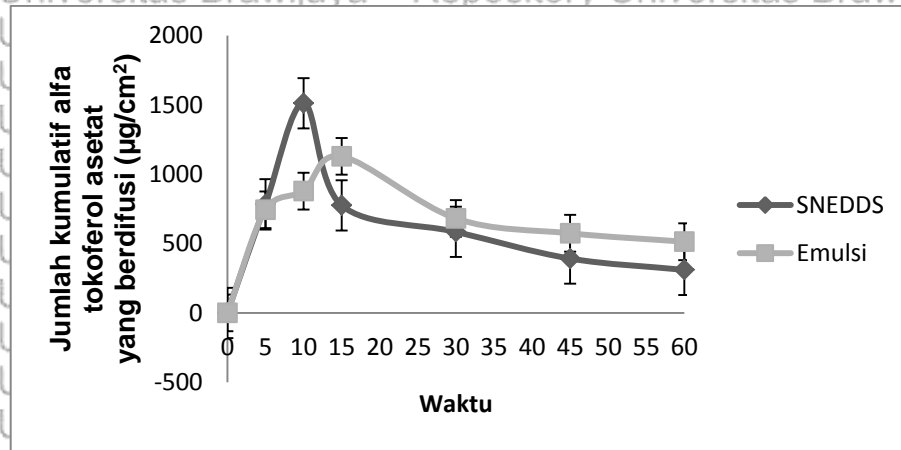
Menit ke-	Jumlah kumulatif alfa tokoferol asetat yang berdifusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
5	782,773 \pm 69,850
10	1512,200 \pm 79,642
15	775,633 \pm 75,395
30	584,608 \pm 154,704
45	391,884 \pm 77,510
60	310,092 \pm 4,102

5.4.2 Uji Difusi Emulsi Alfa Tokoferol Asetat

Uji difusi SNEDDS akan dibandingkan dengan uji difusi emulsi alfa tokoferol asetat. Data uji difusi emulsi ditunjukkan dalam tabel 5.15.

Tabel 5.16 Jumlah Alfa Tokoferol Asetat yang Berdifusi dari Sediaan Emulsi Konvensional

Menit ke-	Jumlah kumulatif alfa tokoferol asetat yang berdifusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
5	743,628 \pm 86,567
10	878,258 \pm 93,744
15	1128,951 \pm 143,837
30	681,232 \pm 59,968
45	574,113 \pm 19,498
60	513,358 \pm 19,4986



Gambar 5.11. Perbandingan Difusi SNEDDS Dan Emulsi Alfa Tokoferol Asetat

Jumlah kumulatif alfa tokoferol asetat yang terpenetrasi pada SNEDDS akan dibandingkan pada sediaan emulsi setiap menitnya. Pada gambar 5.8 menunjukkan bahwa jumlah kumulatif alfa tokoferol asetat yang berdifusi pada sediaan SNEDDS lebih besar dan lebih cepat daripada sediaan emulsi. Uji statistik yang digunakan adalah uji T tidak berpasangan untuk membandingkan secara statistik pada menit ke-10 dan menit ke-15.

a. Uji difusi menit ke-10

Uji normalitas data uji difusi *Shapiro-wilk* menunjukkan distribusi data yang normal yaitu $p = 0,274$ ($p > 0,05$). Uji statistik yang dilakukan adalah uji T tidak berpasangan karena distribusi normal. Uji homogenitas pada uji T tidak berpasangan didapatkan hasil $p = 0,754$ ($p > 0,05$) pada kolom *Levene's Test*, yang artinya data uji difusi pada menit ke-10 seragam atau homogen. Berdasarkan uji T tidak berpasangan, didapatkan $p = 0,020$ ($p < 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan bahwa data berbeda secara signifikan.

b. Uji difusi menit ke-15

Uji normalitas data uji difusi *Shapiro-wilk* menunjukkan distribusi data yang normal yaitu $p = 0,557$ ($p > 0,05$). Uji statistik yang dilakukan adalah uji T

tidak berpasangan karena distribusi normal. Uji homogenitas pada uji T tidak berpasangan didapatkan hasil $p = 0,171 (p > 0,05)$ pada kolom *Levene's Test*, yang artinya data uji difusi pada menit ke-15 seragam atau homogen.

Berdasarkan uji *independent T test*, didapatkan $p = 0,037 (p < 0,05)$, maka dapat diambil kesimpulan bahwa data berbeda secara signifikan.

c. Uji difusi SNEDDS pada menit ke-10 dan Uji difusi emulsi pada menit ke-15

Uji normalitas data uji difusi *Shapiro-wilk* menunjukkan distribusi data yang normal yaitu $p = 0,300 (p > 0,05)$. Karena distribusi normal, maka uji statistik yang dilakukan adalah uji T tidak berpasangan. Uji homogenitas pada uji T tidak berpasangan didapatkan hasil $p = 0,206 (p > 0,05)$ pada kolom *Levene's Test*, yang artinya data uji difusi SNEDDS pada menit ke-10 dan Uji difusi SNEDDS pada menit ke-5 seragam atau homogen. Berdasarkan uji T tidak berpasangan, didapatkan $p = 0,030 (p < 0,05)$, maka dapat diambil kesimpulan bahwa data berbeda secara signifikan.

Dari hasil difusi diatas, maka selanjutnya akan dilakukan analisa kinetika pelepasan obat. Kinetika pelepasan obat terdiri dari orde nol, ordesatu, Higuchi, Korsmeyer-Peppas. Kinetika pelepasan obat ditentukan dengan melihat hasil R^2 yang mendekati nilai 1. Hasil kinetika pelepasan obat ditunjukkan dalam tabel 5.17.

Tabel 5.17 Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Obat

Formula	Orde nol		Orde satu		Higuchi		Korsmeyer-peppas	
	R^2	Ko	R^2	Ko	R^2	Ko	R^2	Ko
SNEDDS	0,999	0,7852	0,4994	0,1607	0,9404	23419	0,8459	0,6762
Emulsi	0,9092	0,1607	0,5372	0,1516	0,8459	1,9201	0,9693	0,7507



BAB 6 PEMBAHASAN

Hasil optimasi diperoleh SNEDDS alfa tokoferol asetat yang jernih adalah perbandingan 1:9:1,2; 2:8:1,2; 3:7:1,2 dengan fase minyak yaitu minyak jarak, surfaktan yaitu tween 80 dan span 80, serta kosurfaktan propilenglikol. Dari ketiga perbandingan tersebut akan ditentukan persen transmitan yang paling tinggi. Persen transmitan yang mendekati 100% menandakan bahwa sediaan jernih dan transparan serta menyiratkan bahwa ukuran globul berada pada skala nanometer (Shailesh, 2014). Persen transmitan yang paling tinggi adalah perbandingan 2:8:1,2. Pada sediaan SNEDDS fase air akan digeser ke perbandingan Smix (Pachava, 2014), maka perbandingan fase minyak dan Smix adalah 2:9,2. HLB yang digunakan pada SNEDDS alfa tokoferol adalah 11,3.

Pada umumnya pemilihan fase minyak berdasarkan pada parameter kelarutan, nilai HLB, derajat esterifikasi, dan titik leleh (Payal, *et al*, 2014). Fase minyak sangat penting untuk meningkatkan penghantaran obat ke dalam kompartemen interselular. Ukuran globul nanoemulsi juga tergantung pada komposisi minyak dan surfaktan. Fase minyak dapat meningkatkan kemampuan SNEDDS untuk membawa obat, tetapi akan meningkatkan ukuran globul SNEDDS, sehingga rasio fase minyak yang digunakan selalu lebih rendah daripada surfaktan (Winarti, *et al*, 2016). Alfa tokoferol asetat adalah cairan yang viskositasnya sangat tinggi, maka sulit dihomogenkan jika digunakan tunggal. Alfa tokoferol asetat harus dicampur dengan minyak dengan viskositas rendah



untuk memfasilitasi homogenisasi. Viskositas minyak jarak lebih rendah bila dibandingkan dengan alfa tokoferol asetat. Penggunaan fase minyak yang viskositasnya terlalu tinggi akan mengakibatkan pertumbuhan globul karena sulit dihomogenisasi, sedangkan penggunaan fase minyak yang terlalu rendah viskositasnya akan menimbulkan *Ostwald ripening*. Fase minyak yang seharusnya digunakan adalah fase minyak dengan viskositas intermediet (Ozturk *et al*, 2014).

Surfaktan adalah komponen terbesar untuk pembuatan SNEDDS. Surfaktan non ionik, seperti tween 80 dan span 80, memiliki nilai HLB yang tinggi. Jumlah yang optimal dapat digunakan untuk pembuatan SNEDDS, tetapi surfaktan dalam jumlah yang banyak bisa memberikan efek toksisitas kimia. Surfaktan non ionik bersifat lebih stabil daripada surfaktan ionik, tidak toksik, dan stabil secara termodinamik (Savale, 2015). Surfaktan non ionik dengan HLB tinggi (HLB=10) diperlukan untuk membuat globul minyak dalam air serta tercampur pada fase air secara spontan.

Dalam SNEDDS surfaktan yang umumnya digunakan adalah HLB 8-16 (Vilas,*et al*, 2014). Campuran molekul lipid dengan rasio surfaktan dan kosurfaktan yang lebih tinggi akan menyebabkan pembentukan SNEDDS. Kosurfaktan memiliki fungsi yang sama dengan surfaktan. Kombinasi surfaktan dan kosurfaktan akan menambah kelarutan obat yang tidak larut air (Savale, 2015).

Pembuatan SNEDDS menggunakan metode energi rendah, sonikasi, dan ditambah dengan *hand-mixer* untuk memperkecil ukuran globul. Metode emulsifikasi energi rendah menggunakan energi kimia internal dari sistem yang hanya membutuhkan pengadukan sederhana (Sokoloev, 2014). Alfa tokoferol asetat, minyak jarak, tween 80, span 80, dan PG dihomogenkan dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* 400 rpm selama 10 menit. Menurut penelitian Oh, *et al* (2011), semakin meningkatnya kecepatan pengadukan maka diikuti dengan



penurunan ukuran globul yang tidak signifikan. Berbeda dengan penelitian sebelumnya yaitu Tsukada, *et al* (2009), ukuran globul akan menurun seiring peningkatan pengadukan. Dengan demikian, seiring meningkatnya pengadukan, maka surfaktan yang akan menangkap globul semakin meningkat pula. Seiring meningkatnya kecepatan pengadukan maka distribusi globul akan lebih luas, yang artinya ukuran globul tidak homogen. Distribusi globul yang sempit menunjukkan ukuran yang seragam atau homogen (Oh, *et al*, 2011). Sediaan SNEDDS dibuat dengan agitasi ringan agar membentuk nanoemulsi minyak dalam air (Makadia *et al*, 2013).

Setelah dihomogenkan lalu globul diperkecil dengan menggunakan *hand-mixer* dan disonikasi selama 30 menit pada suhu $25^{\circ}\text{C} \pm 2$. Pada penelitian Shahavi, *et al* (2015), lamanya sonikasi berpengaruh terhadap ukuran globul. Peningkatan waktu sonikasi menyebabkan peningkatan gaya pengecilan globul dimana menyebabkan perubahan bentuk dan fragmentasi globul. Akan tetapi jika waktu sonikasi yang terlalu lama, globul tidak menurun secara signifikan.

Karakterisasi akan dilakukan pada sediaan SNEDDS alfa tokoferol asetat meliputi organoleptik, rata-rata diameter ukuran globul dan indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan, persen transmitan, serta nilai pH. SNEDDS alfa tokoferol asetat berbentuk cairan, berwarna kuning, jernih, transparan, dan tidak berbau. Hal tersebut sudah memenuhi spesifikasi yang diinginkan. Persen transmitan yang dihasilkan adalah $98,03 \pm 0,23$ %, maka dapat diambil kesimpulan bahwa persen transmitan sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan yaitu $>90\%$. SNEDDS alfa tokoferol asetat memiliki rata-rata ukuran globul sebesar $872,3 \pm 116,7$ nm.

Spesifikasi sediaan SNEDDS yang diinginkan adalah 100 - 1000 nm. Rata-rata ukuran globul yang dihasilkan berada dalam rentang yang diinginkan. Indeks



polispersitas juga berada dalam rentang 0,01-0,7. Indeks polidispersitas yang dihasilkan adalah $0,632 \pm 0,017$. Efisiensi penjerapan SNEDDS adalah $88,017 \pm 0,905 \%$, hal itu berada dalam rentang dan memenuhi spesifikasi yang diinginkan.

Uji stabilitas *real time/long term* akan diamati selama 36 hari pada suhu $25^{\circ}\text{C} \pm$

2. Parameter yang diamati adalah persen transmitan, ukuran globul, indeks polidispersitas, pH, dan persen penjerapan. Selain itu, dilakukan pula uji stabilitas sentrifugasi untuk melihat pemisahan fase dengan perlakuan pengocokan kuat.

SNEDDS alfa tokoferol asetat dengan perbandingan fase minyak dan Smix 2:9,2 terlihat jernih, berbentuk cairan, berwarna kuning, dan tidak berbau. Selama 36 hari, uji organoleptik ini tidak berubah atau stabil, tidak ada pemisahan fase, dan tidak terjadi kekeruhan. Hal ini sesuai dengan pengertian SNEDDS sendiri yaitu campuran isotropik dari bahan aktif, minyak, surfaktan dan biasanya satu atau lebih kosurfaktan hidrofilik yang kontak dengan media berair dengan agitasi ringan untuk membentuk nanoemulsi minyak dalam air yang jernih (Makadia, *et al*, 2013).

SNEDDS alfa tokoferol asetat ini membentuk tipe minyak dalam air. Hal ini dibuktikan dengan metode *filter paper test*, dimana sediaan diteteskan pada kertas saring dibandingkan tingkat penyebarannya dengan akuades dan minyak jarak. Jika penyebaran pada kertas saring cepat, maka tipe emulsi SNEDDS alfa tokoferol asetat ini adalah minyak dalam air (Jaiswal, *et al*, 2015).

Pada pengukuran persen transmitan dilakukan dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 760,5 nm. Hasil yang diperoleh adalah diantara 97,26% - 98,85%. Berdasarkan uji statistik uji *Repeated ANOVA*, persen transmitan berbeda secara signifikan. Akan tetapi persen transmitan yang dihasilkan masih berada dalam rentang yang diinginkan selama 36 hari. Grafik hasil uji stabilitas menunjukkan pada hari ke-14 sedikit menurun akan tetapi meningkat kembali pada hari ke-28.



Menurut Winarti, et al (2016), nanoemulsi yang baik memiliki kejernihan dengan transmittan >90%. Persen transmittan yang mendekati 100% menandakan bahwa sediaan jernih dan transparan serta menyiratkan bahwa ukuran globul berada dalam rentang nanometer (Shailesh, 2014).

Pada pengujian ukuran globul dan indeks polidispersitas dilakukan menggunakan *Particle Size Analyzer*. Ukuran globul pada hari pertama dan hari ke 36 berturut-turut adalah 872,3 nm dan 1177,46 nm. SNEDDS alfa tokoferol asetat yang diharapkan adalah dalam rentang 100-1000nm (Shankar, 2015). Pada hari ke-0 rata-rata diameter ukuran globul masih berada dalam spesifikasi yang diharapkan, tetapi setelah 36 hari rata-rata ukuran globul meningkat dan keluar dari spesifikasi yang diharapkan. Uji statistik yaitu uji T berpasangan menyatakan bahwa rata-rata ukuran globul berbeda secara signifikan. Pada grafik juga terlihat meningkat selama 36 hari. Peningkatan ukuran globul setelah uji stabilitas dimungkinkan karena terjadinya fenomena seperti koalesens dan Ostwald ripening (Hashtjin, 2015). Koalesen terjadi ketika dua globul berdekatan satu sama lain. Jika koalesen terjadi, energy Gibbs akan menurun (Lyklema, 2005).

Koalesen adalah fenomena yang dihasilkan dari penggabungan dua atau lebih globul menjadi globul yang besar. Hal tersebut terjadi ketika kekuatan adhesi antara kedua globul melebihi kekuatan yang dibutuhkan untuk membentuk dispersi yang dihasilkan dari pemecahan lapisan film antara globul yang berdekatan dan hasil penggabungan globul yang lebih kecil menjadi lebih besar ukurannya. Hal tersebut dapat diatasi dengan penambahan surfaktan untuk mencegah koalesen. *Ostwald ripening* dalam nanoemulsi dikarakteristikan dengan perubahan dalam ukuran globul seiring berjalannya waktu karena difusi molekular. Proses perpindahan massa terjadi ketika pembentukan globul dalam fase terdispersi pindah ke fase *continuous*. Ketika



nanoemulsi disimpan dalam jangka waktu lama, terdapat perubahan distribusi ukuran globul terhadap ukuran globul yang lebih besar dan terlihat keruh pada nanoemulsi. Perbedaan ukuran globul dalam nanoemulsi minyak dalam air terjadi karena potensi kimia fase minyak. Penambahan komponen yang tidak larut dalam globul menurunkan laju *Ostwald ripening* karena stabilisasi entropik. Hal tersebut terlihat dari penambahan minyak dengan rantai panjang trigliserid membuat tidak larut dalam air sehingga melindungi barrier dari *Ostwald ripening* (Setya, *et al*, 2013).

Pada pembentukan emulsifikasi spontan, energi yang dibutuhkan untuk membentuk emulsi sangat rendah untuk pembentukan globul yang baik (Grumezescu, 2016).

Indeks polidispersitas yang dihasilkan pada hari pertama dan hari ke-36 secara berturut-turut adalah 0,632 dan 0,731. Hasil yang diperoleh menunjukkan monodispersi. Selama 36 hari, indeks polidispersitas masih berada dalam rentang spesifikasi yang diharapkan. Berdasarkan uji T berpasangan, indeks polidispersitas tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Pada grafik terjadi peningkatan indeks polidispersitas selama 36 hari. Pada hari ke-36, indeks polidispersitas tidak berada dalam rentang yang diinginkan, artinya indeks polidispersitas pada hari ke-36 termasuk dalam polidispersi. Indeks polidispersitas digunakan untuk mengetahui distribusi ukuran globul dan mengetahui ada tidaknya agregasi. Ukuran globul terdistribusi dengan baik dan dinyatakan sebagai monodispersi apabila di dalam rentang 0,01-0,7 (Wahyuningsih dan Putranti, 2015). Dikatakan monodispersi adalah jika distribusi ukuran globul sempit dan memiliki tingkat homogenitas baik. Sistem monodispersi lebih stabil daripada sistem polidispersi karena polidispersi cenderung agregasi. Agregasi globul disebabkan oleh sistem polidispersi yang memiliki muatan berlawanan sehingga terjadi tarik menarik antar globul (Rahmawanty, dkk, 2014).



Pada pengujian pH SNEDDS alfa tokoferol asetat terdapat pada rentang 7,303-7,447. Nilai pH tersebut sesuai dengan spesifikasi pH sediaan yang masih ditoleransi kulit yaitu 4 – 9,2. Uji statistik yaitu Uji *Repeated ANOVA* menyatakan Nilai pH signifikan berbeda. Grafik menunjukkan garis yang cenderung menurun selama 36 hari. Menurut Yati (2011), pH sediaan yang masih ditoleransi oleh kulit adalah 9,2. Dengan demikian, SNEDDS alfa tokoferol asetat ini masih dapat diaplikasikan dalam kulit.

Uji efisiensi penyerapan untuk melihat berapa persen yang terjerap dalam sediaan SNEDDS alfa tokoferol asetat selama 45 hari. Hasil efisiensi penyerapan hari ke 0 dan hari ke 45 secara berturut-turut adalah 88,017% dan 81,325%. Secara statistik efisiensi penyerapan SNEDDS alfa tokoferol asetat berubah secara signifikan ($p>0,05$), tetapi masih berada dalam rentang spesifikasi selama 36 hari uji stabilitas. Grafik uji stabilitas efisiensi penyerapan menunjukkan garis yang menurun selama 36 hari. Semakin tinggi nilai efisiensi penyerapan menunjukkan sistem SNEDDS yang terbentuk semakin baik.

Uji sentrifugasi selama 5 jam menunjukkan tidak adanya pemisahan fase secara organoleptik. Hal tersebut menunjukkan bahwa SNEDDS stabil secara termodinamika selama setahun dengan melihat bentuk fisik, warna dan pemisahan fase secara organoleptik (Lahman, dkk, 1994).

Uji difusi dilakukan dengan menggunakan difusi *Franz* menggunakan membran lepasan kulit ular *Phyton reticulatus*. Lepasannya hampir menyerupai stratum korneum dari kulit manusia. Struktur vaskularisasi dan jaringan ikat kolagen ditemukan pada lepasan kulit ular dan menyerupai kulit manusia. Kesamaan lainnya adalah ketebalan lepasan kulit ular *P. reticulatus* dan stratum korneum kulit manusia yang kira-kira berada pada ukuran 11-16mm dan pada kulit manusia 15 mm



(Rahmawati, *et al*, 2014). Pada pengujian difusi SNEDDS alfa tokoferol asetat menunjukkan bahwa jumlah alfa tokoferol asetat pada SNEDDS terpenetrasi secara signifikan ($p < 0,05$) lebih besar daripada emulsi alfa tokoferol asetat. Pengujian ini dilakukan selama 1 jam. SNEDDS alfa tokoferol asetat mencapai puncak jumlah alfa tokoferol asetat yang terpenetrasi pada menit ke-10 yaitu $1512,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, sedangkan emulsi alfa tokoferol asetat puncak terpenetrasi paling besar adalah pada menit ke 15 yaitu $1128,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Menurut Elnaggar, *et al* (2011) tiga faktor utama yang menentukan efikasi obat transdermal adalah pergerakan obat dalam pembawanya, pelepasan obat dari pembawanya, dan penetrasi obat ke dalam kulit. Faktor-faktor inilah yang berpengaruh pada termodinamika pelepasan obat ke dalam kulit. Ukuran globul melibatkan luas permukaan yang besar dan pembentukan lapisan yang konsekuensinya adalah kontak obat dengan korneosit, sehingga meningkatkan jumlah obat yang menembus kulit.

Kinetika pelepasan alfa tokoferol asetat dilihat dari r^2 yang mendekati 1. Kinetika pelepasan SNEDDS alfa tokoferol asetat dan emulsi dilihat dari r^2 mengikuti orde nol. Kinetika pelepasan orde nol menunjukkan proses pelepasan obat dari penghantaran obat konstan (Singhvi and Singh, 2011). Berdasarkan kinetika pelepasan Korsmeyer-peppas, Nilai eksponen, (n) yang dihasilkan SNEDDS dan emulsi adalah 0,6762 dan 0,7507. Hal tersebut menunjukkan mekanisme difusi non-Fickian. Difusi non-Fickian menggambarkan pelepasan obat dikendalikan gabungan dari 2 mekanisme yaitu difusi dan erosi (Iskandarsyah dkk, 2010).

Penelitian ini memiliki banyak keterbatasan, diantaranya adalah tidak dilakukannya uji *Freeze-thaw* atau *heating-cooling* untuk mengetahui stabilitas sediaan dengan berbagai macam suhu penyimpanan. Perlu dilakukan uji lanjutan seperti uji iritasi dan uji aktivitas antioksidan.



7.1 Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Perbandingan fase minyak dan *Smix* yang optimal untuk membentuk SNEDDS alfa tokoferol asetat adalah 2:9,2. Fase minyak berupa minyak jarak dan alfa tokoferol asetat. *Smix* terdiri dari surfaktan tween 80 dan span 80, sedangkan kosurfaktan berupa propilen glikol. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa SNEDDS berbentuk cairan jernih berwarna kuning, dan tidak berbau. Hasil ukuran partikel sebesar $872,3 \pm 116,7$ nm; indeks polidispersitas $0,632 \pm 0,017$; efisiensi penjerapan sebesar $88,017 \pm 0,905$; Nilai pH sediaan SNEDDS alfa tokoferol asetat adalah $7,447 \pm 0,165$; dan persen transmitan yang diperoleh adalah $98,03 \pm 0,23\%$.
2. Hasil stabilitas SNEDDS alfa tokoferol asetat pada suhu $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 36 hari yang masih dalam rentang spesifikasi adalah uji organoleptik, persen transmitan, efisiensi penjerapan dan pH, sedangkan untuk parameter rata-rata ukuran globul dan indeks polidispersitas diluar dari rentang spesifikasi yang diharapkan. Hasil uji stabilitas sentrifugasi tidak mengalami pemisahan fase



3. Jumlah alfa tokoferol asetat pada sediaan SNEDDS berdifusi lebih besar dan lebih cepat secara signifikan ($p < 0,05$) daripada emulsi konvensional. Jumlah kumulatif alfa tokoferol yang berdifusi pada sediaan SNEDDS adalah $1512,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pada menit ke-10 sedangkan pada emulsi konvensional adalah $1128,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pada menit ke-15.

7.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan uji stabilitas *freeze thaw* atau *heating-cooling* dan pengujian waktu terjadinya emulsifikasi spontan. Pengujian selanjutnya juga perlu dilakukan yaitu uji iritasi dan uji antioksidan.



DAFTAR PUSTAKA

- Akib, N. I., Rahman, L., Manggau, Marianti, A., Uji Permeasi In Vitro Gel Etosom Vitamin C. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 2012, 16 (1): 1 – 6.
- Anonim, 2009. *USP 32: United States Pharmacopeia Convention*, United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 32 - NF 27), The United States Pharmacopeial Convention, Rockville.
- Avachat, A. M., Patel, V. G., Self Nanoemulsifying Drug Delivery System of Stabilized Ellagic Acid–Phospholipid Complex with Improved Dissolution and Permeability. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2015, 23: 276–289.
- Barel, A. O., Paye M, Maibach, Howard I., 2001. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, Marckel Dekker, Inc., New York.
- BASF. 2005. *Vitamin E Acetate*, Products for the Dietary Supplement, Beverage and Food Industries – Technical Information.
- Budiarto, E., 2002. *Metodologi Penelitian Kedokteran*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Burke, K. E., Photodamage of The Skin: Protection and Reversal with Topical Antioxidants. 2004, *Journal of Cosmetic Dermatology*, 3:149–155.
- Dahlan, S. M., 2011. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*, Salemba Medika, Jakarta.
- Datta, H. S., S. K. Mitra, R. Paramesh, and B. Patwardhan, Theories and Management of Aging Modern and Ayurveda Perspective. *Hindawi Publishin Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011, Article ID 528527.
- Draelos, Z. D., 2010. *Cosmetic Dermatology Products and Procedures*, Blackwell Publishing Ltd, USA.
- Drugbank, 2005. Vitamin E, <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00163>, diakses pada tanggal 10 Februari 2016.
- Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products*, 2003, USA, Page. 3.
- Ganceviciene, R., Liakou, A. I., Theodoridis, A., Makrantonaki E., and Zouboulis C. C., Skin Anti-aging Strategies. *Dermato-endocrinology*, 2012, 4:3, 308–319.



Gianetia, M. D., Wagemakera, T., A. L., Seixasb, V. C. and Patricia M.B.G., The Use of Nanotechnology in Cosmetic Formulations: The Influence of Vehicle in the Vitamin A Skin Penetration. *Current Nanoscience*, 2012, 8, 526-534.

Grumezescu, A., 2016. *Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials: Applications of Nanobiomaterials*, Elsevier, UK.

Gupta, P., Kumar, P., Sharma, Kumar, N., Pawar, Y., Gupta, J., Self Nano Emulsifying Drug Delivery System: A Strategy to Improve Oral Bioavailability, *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 2014, 3 (5), 506-512.

Hashtjin, A. M., and Abbasi, S., Optimization of Ultrasonic Emulsification Conditions for The Production of Orange Peel Essential Oil Nanoemulsions. *J Food Sci Technol*, 2015, 52(5):2679–2689.

Iskandarsyah, S., dan Hayati, D., Pengaruh Kombinasi Hidroksipropil Metilselulosaxanthan Gum sebagai Matriks pada Profil Pelepasan Tablet Teofilin Lepas Terkendali. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2010, 7(3): 58-70.

Jadhav, C., Kate, V., Payghan, S. A., Investigation of Effect of Non-Ionic Surfactant on Preparation of Griseofulvin Non-Aqueous Nanoemulsion. *J Nanostruct Chem*, 2015, 5:107–113

Jaiswal, M., Dudhe, R., Sharma, P. K., Nanoemulsion: An Advanced Mode Of Drug Delivery System. *Biotech*, 2015, 5:123–127.

Kakadia, P. G., Conway, B. R., Solid Lipid Nanoparticles: A Potential Approach for Dermal Drug Delivery. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 2014, 2 (5A): 1-7.

Khan, B. A., Bakhsh S., Khan, H., Mahmood, T., Rasul, A. Basics of Self Micro Emulsifying Drug Delivery System. *Journal of Pharmacy and Alternative Medicine*, 2012, 1: 13-19.

Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi ke-3, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, hal. 223-228.

Lyklema, J., 2005. *Fundamentals of Interface and Colloid Science: Soft Colloids*. Elsevier. UK.

Ma, J. K. H., Hadzija, B., 2013. *Basic Physical Pharmacy*, Jones & Barlett Learning, Burlington.

Mackiewicz, Z., Rimkevičiu, A Theory and Practice: Skin Aging. 2008, *Gerontologija*, 9(2):103–108.



Makadia, H. A., Bhatt, Ami Y., Parmar, R. B., Paun, J. S., Tank, H.M., Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Asian J. Pharm.* 2013, Res. 3(1): 21-27.

Masaki, H.. Role of Antioxidants in The Skin: Anti-aging Effects. 2010, *Journal of Dermatological Science*, 58:85–90.

Ngan, C. L., Basri, M., Tripathy, M., Karjiban, R. A., and Emilia A. M., Physicochemical Characterization and Thermodynamic Studies of Nanoemulsion-Based Transdermal Delivery System for Fullerene. *The Scientific World Journal*, 2014.

Oh, D. H., Balakrishnana, P., Oh, Y., Ki, D., Yonga, C. S., Choi, H., Effect Of Process Parameters On Nanoemulsion Droplet Size And Distribution In SPG Membrane Emulsification. *International Journal Of Pharmaceutics*, 2011, 404, 191–197.

Opetax college, 2013. *Anatomy & Physiology*, Rice university openstax college, 172-178.

Ozturk, B., Arginc, S., Ozilgenc, M., McClements, D. J., Formation and Stabilization Of Nanoemulsion-Based Vitamin E Delivery Systems using Natural Surfactants: Quillaja Saponin And Lecithin. *Journal of Food Engineering*, 2014, 142 (5): 57-63.

Pachava, S., Puttachari, S., Shariff, A., Thakur, Formulation and Evaluation of Solid Self-microemulsifying Drug Delivery System of A Selective Second Generation Cephalosporin Antibiotic. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 2014, 24(2): 176-181.

Parmar, N, Singla, N, Amin, S, Kohli, K., Study Of Cosurfactant Effect on Nanoemulsifying Area and Development of Lercanidipine Loaded (SNEDDS) Self Nanoemulsifying Drug Delivery System. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2011, 86:327-338.

Pathak, Y , and Thassu, D. *Drug Delivery Nanoparticles: Formulation and Characterization*. Informa Healthcare, New York.

Patil, S. Y., et al. Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS): A Review. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2012, 2 (2): 42-52.

Payal, G., Pramod, K. S., Kumar, N., Pawar, Y., Jitendra, G., Self Nano Emulsifying Drug Delivery System: A Strategy To Improve Oral Bioavailability. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 2014, 3 (5), 506-512.

Rachmawati, H., Rasaputri, D.H., Susilowidodo, R. A., Darijanto, S.T., Sumirtapura Y. C., The Influence Of Oils And Surfactants On The Formation Of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) Containing Therapeutic Protein. *Materials Science And Technology*, 2011, 247-252.



Rahmawanty, D., Anwar, E., Bahtiar, A., Formulasi Gel Menggunakan Serbuk Daging Ikan Haruan (*Channa Striatus*) Sebagai Penyembuh Luka. *Media Farmasi*, 2014, 11(1): 29-40.

Rangarajan, M. and Zatz, J. L. Effect Of Formulation On The Delivery And Metabolism Of Tocopheryl Acetate. *J. Cosmet. Sci*, 2001, 52, 225-236.

Rona, C., Vailati, F., and Berardesca E., The Cosmetic Treatment of Wrinkles. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2004, 3:26–34.

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

Savale, S. K., A Review - Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS), *International Journal Of Research In Pharmaceutical And Nano Sciences*. 2015, 4(6): 385 – 397.

Setya, S., Talegaonkar, S., Razdan B.K., Nanoemulsions : Formulation Methods And Stability Aspects. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 2013, 3(2): 2214-2228.

Shah, P., Bhalodia D., Shelat P., Nanoemulsion: A Pharmaceutical Review. 2010, *Syst Rev Pharm*, 1: 24-32.

Shahavi, M. H., Hosseini, M., Jahanshahi, M., Meyer, R. L., Darzi, G. N. Evaluation of Critical Parameters for Preparation of Stable Clove Oil Nanoemulsion. *Arabian Journal Of Chemistry*. 2015,

Shailesh ,T. P. *et al*, Formulation and Evaluation of Self-Nanoemulsifying Powder Of Ezetimibe. *J Pharma Sci Drug*, 2014, 1(1): 1-8.

Shoshtari, S. Z., 2011. *Transdermal Delivery of Progesterone*. Thesis. The University of Auckland, New Zealand.

Shrestha, H., Bala, R. and Arora, S. Review Article: Lipid-Based Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmaceutics*, 2014, p. 1-10.

Singh, S. K., Verma P. R., Razdan B., Development And Characterization of A Lovastatin-Loaded Self-Microemulsifying Drug Delivery System. *Pharm. Dev. Technol*, 2010, 15: 469-483.

Singhvi, G., Singh M., Review: In-Vitro Drug Release Characterization Models. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*. 2011, 2 (1): 77-84.

Sokolov, Y. V., Nanoemulsion Formation By Low-Energy Methods: A Review. *News Of Pharmacy*, 2014, 3(79), ISSN 1562-7241.



Verma, A., Singh, S., Kaur, R., Kumar A., Jain, U. K. Formulation, Optimization And Evaluation of Clobetasol Propionate Gel. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2013, 5(4):

Vilas, P. C. , Nayan, G., Bhushan, R., Sunil, P., Preparation And In Vitro Evaluation Of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Containing Clopidogrel. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 2014, 25(1): 10-15.

Wahyuningsih, I., Putranti, W., Optimasi Perbandingan Tween 80 Dan Polietilenglikol 400 Pada Formula Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam. *Pharmacy*, 2015, 12 (2), ISSN 1693-3591.

Winarti, L., Martien, R., Suwaldi, Hakim L., An Experimental Design of SNEDDS Template Loaded with Bovine Serum Albumin and Optimization Using D-Optimal. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2016, 8(5)Suppl: 425-432

Yadav, S. A., Singh, D., Poddar, S., Influence Of Components Of Nanoemulsion System for Transdermal Drug Delivery of Nimodipine. *Asian J Pharm Clin Res*, 2012, 5 (3): 209-214.

Yati, K., Lucida, H., Ben, E. S., Evaluasi Stabilitas Fisik Mikroemulsi Natrium Askorbil Fosfat Berbasis Minyak Kelapa Murni (*Virgin coconut oil*). *Farmasains*, 2011, 1(3): 107-111.

LAMPIRAN 1. Pernyataan Keaslian Tulisan

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Vashti Talitha Chairissy

NIM : 125070500111021

Program Studi : Program Studi Farmasi

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya aku sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 1 September 2016

Yang membuat pernyataan,

(Vashti Talitha Chairissy)

NIM. 125070500111021



LAMPIRAN 2. Pemeriksaan Bahan Baku

Bahan	Jenis pemeriksaan	Spesifikasi	Hasil	Kesesuaian
Alfa tokoferol Asetat	Organoleptik	Kuning muda, kental, tidak berbau	Kuning muda, kental, tidak berbau	Sesuai
	Kelarutan	Mudah larut dalam etanol, kloroform	larut dalam etanol dan klorform	Sesuai
	Panjang gelombang	286 nm dalam etanol	286 nm dalam etanol	Sesuai
Minyak bunga matahari	Organoleptik	Minyak bunga matahari berwarna kuning terang, cair, dan jernih, serta tidak berasa	berwarna kuning terang, cair, dan jernih, serta tidak berasa	sesuai
Minyak jarak	Organoleptik	Minyak jarak hampir tidak berwarna atau bewarna kuning pucat, kental, sedikit beraroma dan tidak berasa pada awalnya tetapi setelah itu terasa sedikit tajam	Berwarna kuning, kental, sedikit beraroma	sesuai
Span80	Organoleptik	Cairan kental berwarna kuning	Cairan kental berwarna kuning	Sesuai



LAMPIRAN 3. Sertifikat Analisis Tween 80



HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Tween 80
 Batch : J 0759/15 (2841)
 Ex : Kao Corporation
 Grade : Farma

Jenis pemeriksaan	Persyaratan FI IV	Hasil
Pemerian	Cairan kental, jernih, berwarna kuning muda hingga coklat, berbau khas lemah	Cairan, kuning muda, jernih, bau khas lemah
Kelarutan	Larut dalam air, dalam etanol 95%, dalam etil asetat P, tidak larut dalam minyak mineral	Sesuai
Identifikasi	Menurut cara identifikasi pada F.I. ed.IV	Sesuai
Susut Pengeringan	≤ 3.0 %	1.83%
pH	5.0 – 7.0 (Lar. 5% aqua bebas CO2)	6.0
Bobot Jenis	1,06 g/ml – 1,09 g/ml	1,074 g/ml
Bilangan asam	Tidak lebih dari 2,2	1.23 mg KOH/gr
Bilangan sabun	45-55	53.47 mg KOH/gr

Kesimpulan : Memenuhi syarat

Cikarang, 10 – 07 – 2015

Pemeriksa

Putreni
 Analisis

Penanggung Jawab



Dra. Tri Hartati
 Apoteker
 SIK.3836/B



LAMPIRAN 4. Sertifikat Analisis Propilen glikol



HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Propylene Glycol
 No Batch : J 0755/15 (C815F8BTD1)
 Ex : Dow Chemical Co.
 E.D : 08/2017
 Grade : Farma

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan USP NF 19	Hasil
Pemerian	Cairan kental jernih,tidak berwarna, tidak berbau,rasa agak manis, hygroskopik	Sesuai
Kelarutan	Dapat bercampur dgn air,dengan etanol dan dengan kloroform	Sesuai
Keasam-basaan	≤ 0.3 ml NaOH 0.1N	0.1 ml NaOH 0.1 N
Index Bias	1,431 - 1,433	1,431
Bobot per-ml	1,035 g - 1,037 g/ml	1,037 g/ml
pH	±6.5	6.5

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Cikarang, 02- 11 - 2015

Pemeriksa

Putreni
 Analis

Penanggung Jawab

Dra. Tri Hartati
 Apoteker
 SIK.3836/B



LAMPIRAN 5. Sertifikat Analisis Gliserin



HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Glycerin
 Batch : J 0745/15 (52480388-GB-1).
 Ex : P&G Chemicals
 ED : 09/2017
 Grade : Farma

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan FI IV	Hasil
Pemerian	Cairan, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa manis diikuti rasa hangat, higroskopik	Sesuai
Kelarutan	Dapat bercampur dengan air dan etanol, praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter	Sesuai
Identifikasi	Panaskan dengan kalium bisulfat P; terjadi uap merangsang	Positif
pH	5,5 – 7,5	5.5
Index Bias	1.471-1.474	1.472
Susut Pengerangan	≤ 2.0 %	1.52%
Bobot jenis	1,255 g/ml – 1,260 g/ml sesuai dengan kadar 98,0% – 100,0%	1.260 g/mL

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Cikarang, 26 – 10 - 2015

Pemeriksa

Putreni
Analis

Penanggung Jawab



Dra. Tri Hartati
Apoteker
SIK.3836/B

HEAD OFFICE : Jl. Cideng Barat No. 78, Jakarta Pusat 10150, Telp. (021) 3522736 (hunting) Fax : (021) 3522734, E-mail : btosek@brataco.com
 BRANCH OFFICE :
 • JAKARTA : Jl. Mangga Besar V No.5, Jakarta 11180 Telp. (021) 6290113 (hunting 3 lines) Fax. (021) 6292430
 • JI. Boulevard Raya Blok TB2 No. 5, Jakarta 14240 Telp. (021) 45846992-94 Fax. (021) 4532615
 • BANDUNG : Jl. Kelencong No. 8, Bandung Telp. (022) 6077129, 6030808 Fax. (022) 6031979
 • JI. Terusan Jakarta No. 77G, Bandung Telp. (022) 7101277, 7210308-309 Fax. (022) 7210310
 • SEMARANG : Jl. Brigjen. Katarmo No. 19 Telp. (024) 8415272, 8415999 Fax. (024) 8414960
 • YOGYA : Jl. Bhayangkara No. 45, Yogya Telp. (0274) 543349, 515390 Fax. (0274) 543349
 • SURABAYA : Jl. Tidar No. 69, Surabaya Telp. (031) 5322887, 5325057 Fax. (031) 5310465
 • MEDAN : Jl. Ikataniar Muda no. 40 B, Medan Telp. (061) 4148272, 4523199 Fax. (061) 4525996
 SUD BRANCH OFFICE : TANGERANG, BOGOR, CIKARANG, CIREBON, TASIKMALAYA, SOLO, PURWOKERTO, TEGAL, MALANG, SIDOARJO, DENPASAR, PALEMBANG, MAKASSAR
 The Nationwide Chemicals and Ingredients Distributor



LAMPIRAN 6. Contoh Perhitungan HLB

$$\text{Kadar Alfa Tokoferol Asetat} = \frac{5\%}{15\%} = 33\%$$

$$\text{Kadar Minyak Biji Jarak} = \frac{10\%}{15\%} = 67\%$$

a. Perbandingan Surfaktan pada Minyak Biji Jarak

$$\text{Hlb fase minyak} = (14 \times 67\%) + (6 \times 33\%) = 11,36$$

$$\% \text{ Tween 80} = \frac{(11,36 - 4,3)}{(15 - 4,3)} \times 100\% = 65,98\%$$

$$\% \text{ Span 80} = 100\% - 65,98\% = 34,02\%$$



LAMPIRAN 7. Hasil optimasi SNEDDS alfa tokoferol asetat

Fase minyak	Kosurfaktan	HLB	Perbandingan	Hasil organoleptik
Minyak jarak, ATA 10%	PEG	10,2	1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1	Keruh
	Propilenglikol		1:9	Jernih
	Gliserin		2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1	Keruh
Minyak jarak, ATA 5%	PEG	11,3	1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1	keruh
	Propilenglikol		1:9, 2:8, dan 3:7	Jernih
	Gliserin		4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1	Keruh
Minyak bunga matahari, ATA 10%	PEG	9,1	1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1	keruh
	Propilenglikol		1:9	Jernih
	Gliserin		2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1	Keruh
Minyak bunga matahari, ATA 5%	PEG	8, 9, 10	1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1	keruh
	Propilenglikol		1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1	Keruh
	Gliserin		1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1	Keruh

**LAMPIRAN 8.** Dokumentasi Pembuatan SNEDDS

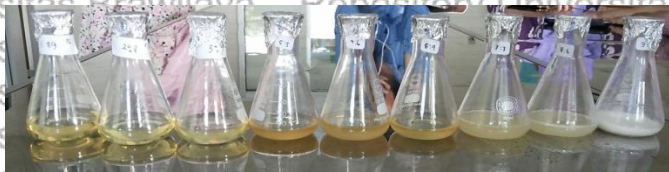
- a. Minyak jarak HLB 10,2 dan kosurfaktan propilenglikol (ATA 10%)



- b. Minyak bunga matahari HLB 9,1 dan kosurfaktan propilenglikol (ATA 10%)



- c. Minyak jarak HLB 11,3 dan kosurfaktan propilenglikol (ATA 5%)



- d. Minyak bunga matahari HLB 8 dan kosurfaktan propilenglikol (ATA 5%)



- e. Minyak bunga matahari HLB 9 dan kosurfaktan propilenglikol (ATA 5%)

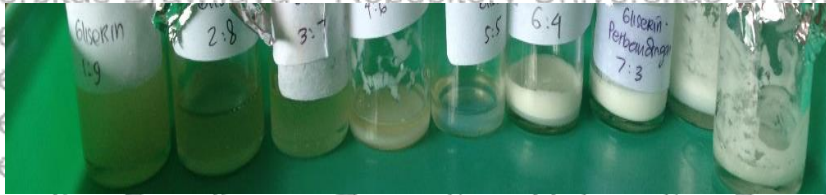




- f. Minyak bunga matahari HLB 8 dan kosurfaktan propilenglikol (ATA 5%)



- g. Minyak bunga matahari HLB 8 dan kosurfaktan gliserin (ATA 10%)



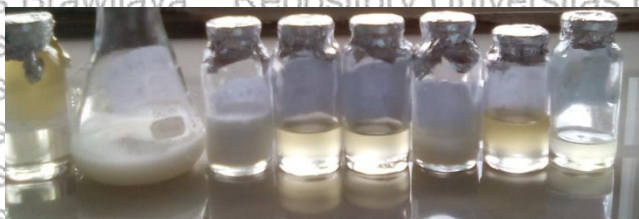
- h. Minyak bunga matahari HLB 9,2 dan kosurfaktan gliserin (ATA 10%)



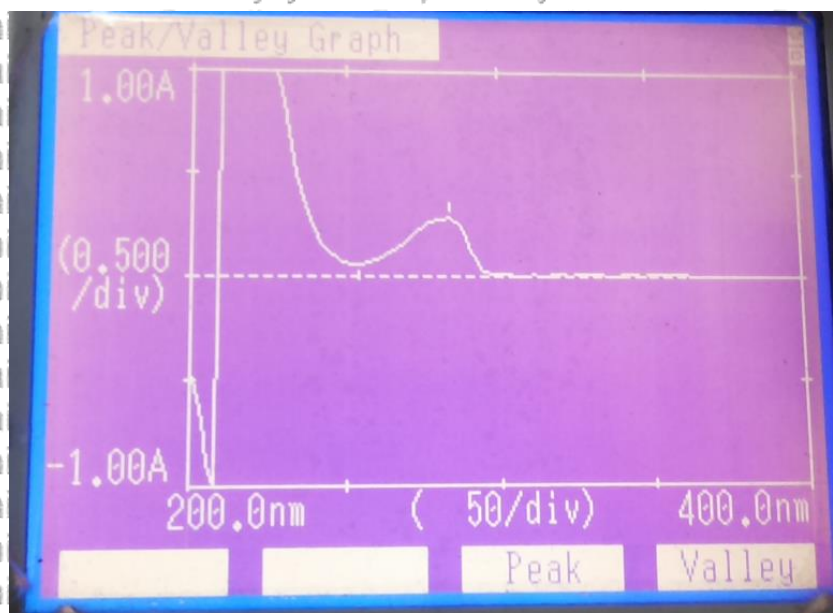
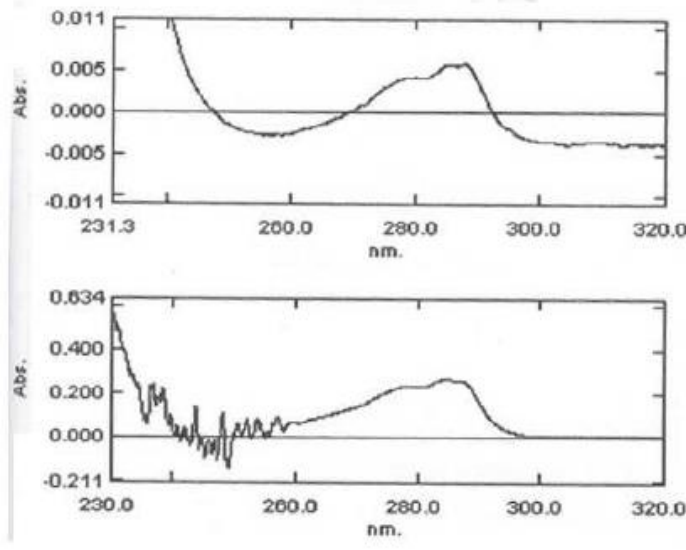
- i. Minyak bunga matahari dan kosurfaktan PEG 400 (ATA 5%)



- j. Minyak bunga matahari dan kosurfaktan PEG 400 (ATA 5%)



LAMPIRAN 9. Penentuan panjang gelombang maksimum alfa tokoferol asetat dalam etanol



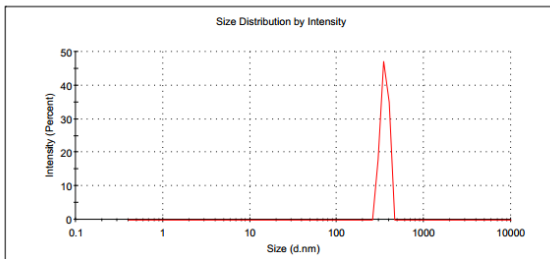
LAMPIRAN 10. Pengukuran rata-rata diameter ukuran globul

Hari ke-0

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n....)
Z-Average (d.nm): 1185	Peak 1: 352.5	100.0	36.08
Pdl: 0.850	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.856	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

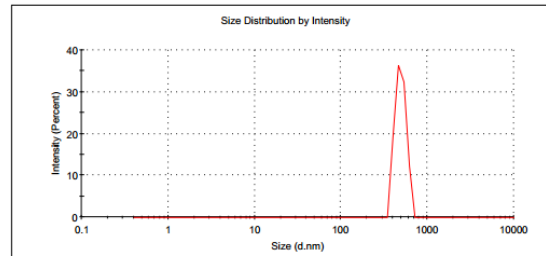
Result quality **Refer to quality report**



Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n....)
Z-Average (d.nm): 932.4	Peak 1: 489.3	100.0	67.11
Pdl: 0.614	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.861	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

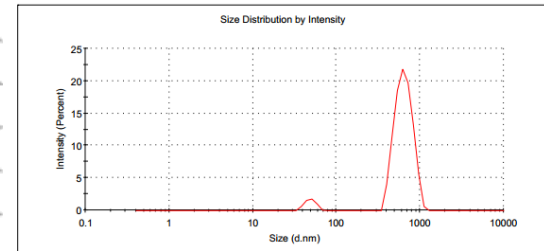
Result quality **Refer to quality report**



Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n....)
Z-Average (d.nm): 715.0	Peak 1: 643.3	94.9	148.8
Pdl: 0.489	Peak 2: 48.83	5.1	7.026
Intercept: 0.832	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

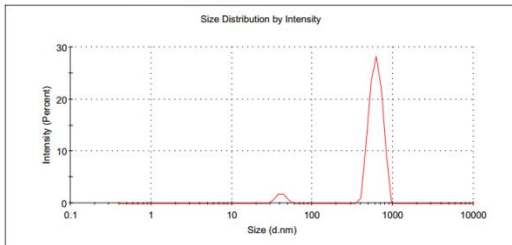
Result quality **Refer to quality report**



Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n....)
Z-Average (d.nm): 895.4	Peak 1: 616.5	95.0	107.7
Pdl: 0.561	Peak 2: 40.98	5.0	5.374
Intercept: 0.844	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

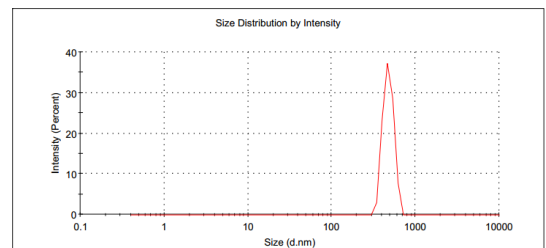
Result quality **Refer to quality report**



Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n....)
Z-Average (d.nm): 962.1	Peak 1: 473.5	100.0	67.26
Pdl: 0.662	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.849	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

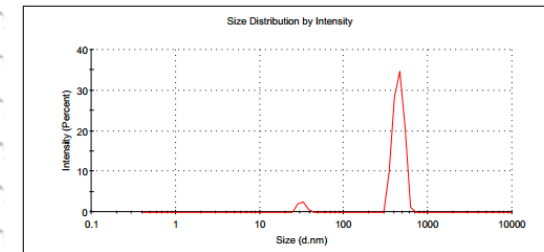
Result quality **Refer to quality report**



Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n....)
Z-Average (d.nm): 948.0	Peak 1: 445.6	94.6	62.30
Pdl: 0.684	Peak 2: 31.68	5.4	3.215
Intercept: 0.824	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

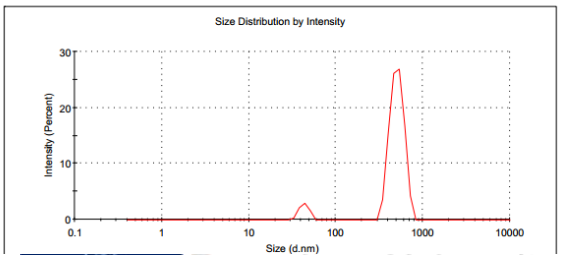
Result quality **Refer to quality report**



Results

	Size (d.nm)	% Intensity	St Dev (d.nm)
Z-Average (d.nm):	711.5		
Pdl:	0.792		
Intercept:	0.838		
Peak 1:	504.6	92.9	89.18
Peak 2:	43.04	7.1	5.203
Peak 3:	0.000	0.0	0.000

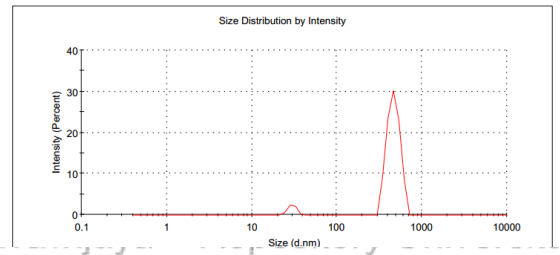
Result quality Refer to quality report



Results

	Size (d.nm)	% Intensity	St Dev (d.nm)
Z-Average (d.nm):	759.5		
Pdl:	0.558		
Intercept:	0.849		
Peak 1:	463.8	94.6	76.13
Peak 2:	29.70	5.4	3.084
Peak 3:	0.000	0.0	0.000

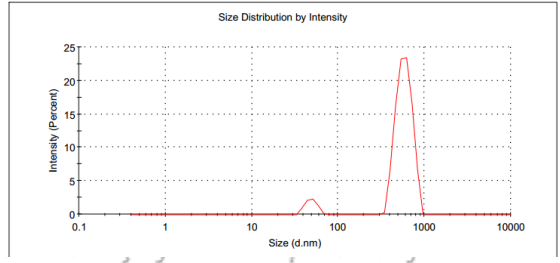
Result quality Refer to quality report



Results

	Size (d.nm)	% Intensity	St Dev (d.nm)
Z-Average (d.nm):	741.9		
Pdl:	0.513		
Intercept:	0.843		
Peak 1:	582.6	93.0	116.2
Peak 2:	48.77	7.0	7.338
Peak 3:	0.000	0.0	0.000

Result quality Refer to quality report

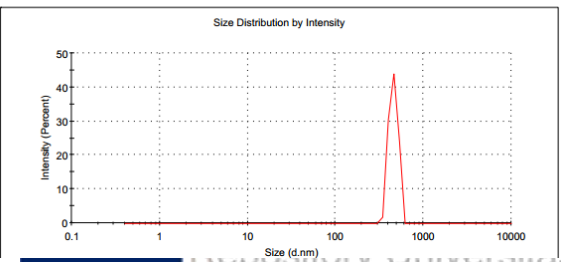


Hari ke 28

Results

	Size (d.nm)	% Intensity	St Dev (d.nm)
Z-Average (d.nm):	1230		
Pdl:	0.706		
Intercept:	0.807		
Peak 1:	454.9	100.0	51.77
Peak 2:	0.000	0.0	0.000
Peak 3:	0.000	0.0	0.000

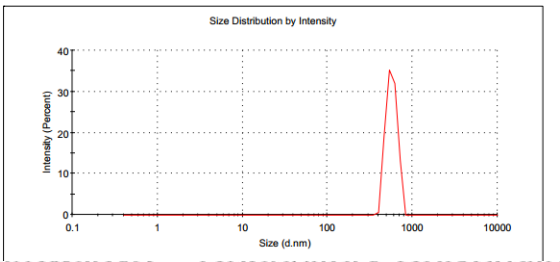
Result quality Refer to quality report



Results

	Size (d.nm)	% Intensity	St Dev (d.nm)
Z-Average (d.nm):	1112		
Pdl:	0.600		
Intercept:	0.796		
Peak 1:	567.4	100.0	80.06
Peak 2:	0.000	0.0	0.000
Peak 3:	0.000	0.0	0.000

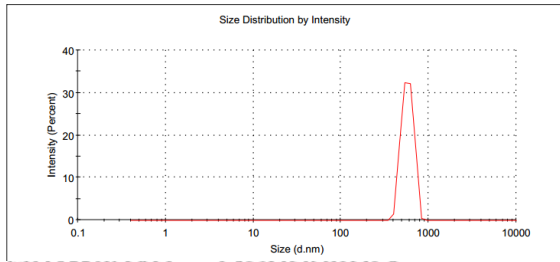
Result quality Refer to quality report



Results

	Size (d.nm)	% Intensity	St Dev (d.nm)
Z-Average (d.nm):	1008		
Pdl:	0.615		
Intercept:	0.813		
Peak 1:	574.8	100.0	85.60
Peak 2:	0.000	0.0	0.000
Peak 3:	0.000	0.0	0.000

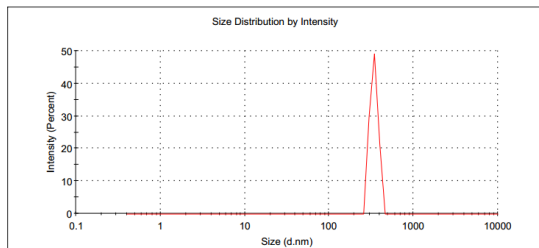
Result quality Refer to quality report



Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 1347	Peak 1: 339.6	100.0	35.54
Pdl: 0.845	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.850	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

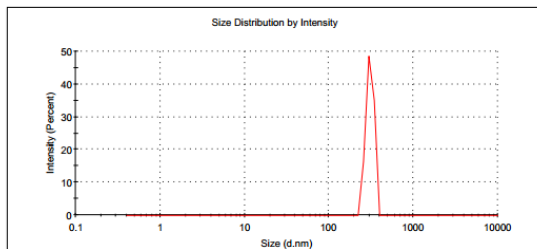
Result quality [Refer to quality report](#)



Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 1418	Peak 1: 305.1	100.0	30.59
Pdl: 0.907	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.810	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

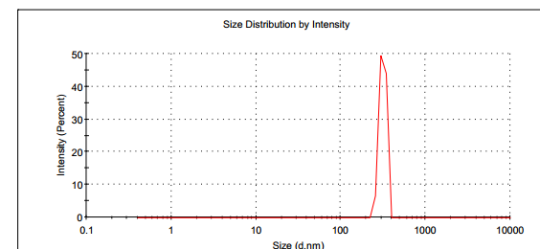
Result quality [Refer to quality report](#)



Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 1481	Peak 1: 313.2	100.0	27.34
Pdl: 0.913	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.809	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

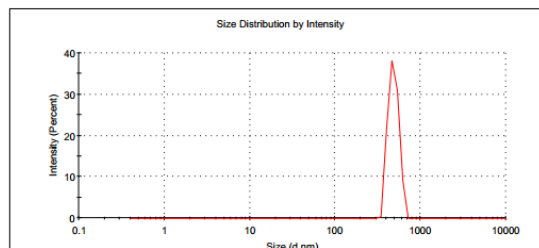
Result quality [Refer to quality report](#)



Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 999.6	Peak 1: 481.7	100.0	65.07
Pdl: 0.676	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.865	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

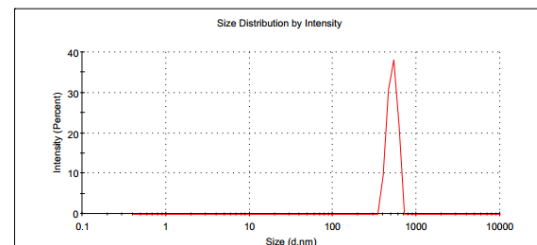
Result quality [Refer to quality report](#)



Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 1037	Peak 1: 514.1	100.0	67.89
Pdl: 0.668	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.844	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

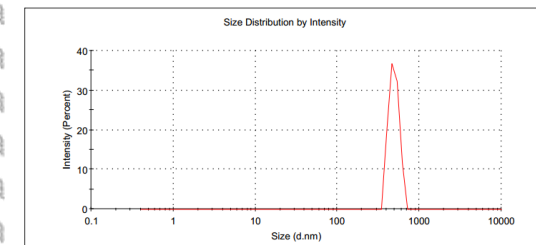
Result quality [Refer to quality report](#)



Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 964.8	Peak 1: 488.3	100.0	66.66
Pdl: 0.642	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.854	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality [Refer to quality report](#)





LAMPIRAN 12. Data Analisa Statistik Persen Transmitan

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
h1	.209	9	.200*	.892	9	.211
h7	.183	9	.200*	.928	9	.461
h14	.224	9	.200*	.927	9	.456
h28	.200	9	.200*	.851	9	.077
h32	.212	9	.200*	.903	9	.272

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Uji repeated ANOVA

Mauchly's Test of Sphericity^b

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
transmitan	.052	18.947	9	.030	.411	.503	.250

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b. Design: Intercept

Within Subjects Design: transmitan

LAMPIRAN 13. Data Analisa Statistik Rata-Rata Diameter Ukuran Globul

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
H0	.209	9	.200*	.883	9	.170
H28	.206	9	.200*	.886	9	.183

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Uji T berpasangan

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	H0 - H28	-305.17778	153.09209	51.03070	-422.85478	-187.50078	-5.980	8	.000

LAMPIRAN 14. Data Analisa Statistik Indeks Polidispersitas

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pdi0	.181	9	.200*	.920	9	.391
pdi30	.245	9	.126	.843	9	.062

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Uji T berpasangan

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 pdi0 - pdi30	-.098889	.159986	.053329	-.221865	.024087	1.854	8	.101



LAMPIRAN 15. Data Analisa Statistik Ph

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
H1	.164	9	.200*	.954	9	.730
H7	.239	9	.148	.935	9	.527
H14	.325	9	.007	.761	9	.007
H28	.338	9	.004	.735	9	.004
H36	.171	9	.200*	.924	9	.423

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Uji Friedman

Test Statistics^a

N	9
Chi-Square	19.911
df	4
Asymp. Sig.	.001

a. Friedman Test



LAMPIRAN 16. Perhitungan Efisiensi Penjerapan

Hari ke 0

	Penimbangan	Absorbansi	Kadar
I	1,0148 gr	0,465	101,979 ppm
II	1,0783 gr	0,424	93,170 ppm
III	1,0339 gr	0,438	96,234 ppm

$$y = 0,004x - 0,014$$

1 gram sediaan dilarutkan dalam 4 ml -> diambil 0,5ml diencerkan dalam labu ukur 5 ml

Perhitungan I

$$\begin{aligned} &\rightarrow 1,0148 \text{ g} = \frac{1014,8 \text{ mg}}{4 \text{ ml}} = \frac{1014,8 \text{ mg} \times 250 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} \\ &= 253700 \text{ ppm} \\ &\rightarrow 0,5 \text{ ml} \times 253700 = 5 \cdot x \\ &x = 25370 \text{ ppm} \\ &\rightarrow 25370 \times 3,115\% = 790,35 \text{ mg} \\ &\rightarrow 100\% - \left(\frac{101,979}{790,35} \times 100\% \right) = 87,097\% \end{aligned}$$

Perhitungan II

$$\begin{aligned} &\rightarrow 1,0783 \text{ g} = \frac{1078,3 \text{ mg}}{4 \text{ ml}} = \frac{1078,3 \text{ mg} \times 250 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} \\ &= 269575 \text{ ppm} \\ &\rightarrow 0,5 \text{ ml} \times 269575 = 5 \cdot x \\ &x = 26957,5 \text{ ppm} \\ &\rightarrow 26957,5 \times 3,115\% = 839,807 \text{ mg} \\ &\rightarrow 100\% - \left(\frac{93,170}{839,807} \times 100\% \right) = 88,906\% \end{aligned}$$

Perhitungan III

$$\begin{aligned} &\rightarrow 1,0339 \text{ g} = \frac{1033,9 \text{ mg}}{4 \text{ ml}} = \frac{1033,9 \text{ mg} \times 250 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} \\ &= 258475 \text{ ppm} \\ &\rightarrow 0,5 \text{ ml} \times 258475 = 5 \cdot x \\ &x = 25847,5 \text{ ppm} \\ &\rightarrow 25847,5 \times 3,115\% = 805,227 \text{ mg} \\ &\rightarrow 100\% - \left(\frac{96,234}{805,227} \times 100\% \right) = 88,049\% \end{aligned}$$



Hari ke 45

	Penimbangan	Absorbansi	Kadar
I	1,0163 g	0,511	111,766 ppm
II	1,0093 g	0,552	120,489 ppm
III	1,0243 g	0,634	137,936 ppm

$$y = 0,004x - 0,014$$

1 gram sediaan dilarutkan dalam 4 ml -> diambil 0,2ml diencerkan dalam labu ukur 5 ml

Perhitungan I

$$\begin{aligned} &\rightarrow 1,0163 \text{ g} = \frac{1016,3 \text{ mg}}{4 \text{ ml}} = \frac{1016,3 \text{ mg} \times 250 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} \\ &= 508150 \text{ ppm} \\ &\rightarrow 0,2 \text{ ml} \times 508150 = 5 \cdot x \\ &x = 20326 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\rightarrow 20326 \times 3,115\% = 633,2159 \text{ mg} \\ &\rightarrow 100\% - \left(\frac{111,766}{633,2159} \times 100\% \right) = 82,349\% \end{aligned}$$

Perhitungan II

$$\begin{aligned} &\rightarrow 1,0093 \text{ g} = \frac{1009,3 \text{ mg}}{4 \text{ ml}} = \frac{1009,3 \text{ mg} \times 250 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} \\ &= 504650 \text{ ppm} \\ &\rightarrow 0,2 \text{ ml} \times 504650 = 5 \cdot x \\ &x = 20186 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\rightarrow 20186 \times 3,115\% = 628,854 \text{ mg} \\ &\rightarrow 100\% - \left(\frac{120,489}{628,854} \times 100\% \right) = 80,83\% \end{aligned}$$

Perhitungan III

$$\begin{aligned} &\rightarrow 1,0368 \text{ g} = \frac{1036,8 \text{ mg}}{4 \text{ ml}} = \frac{1036,8 \times 250 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} \\ &= 512150 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\rightarrow 0,225 \text{ ml} \times 512150 = 5 \cdot x \\ &x = 23046,75 \text{ ppm} \\ &\rightarrow 23046,75 \times 3,115\% = 717,9754 \text{ mg} \\ &\rightarrow 100\% - \left(\frac{137,9362}{717,9754} \times 100\% \right) = 80,788\% \end{aligned}$$



LAMPIRAN 17. Data Analisa Statistik Efisiensi Penjerapan

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
hari0	.181	3		.999	3	.942
hari36	.375	3		.774	3	.055

a. Lilliefors Significance Correction

Uji T berpasangan

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 hari0 - hari36	6.69200	1.73112	.99946	2.39167	10.99233	6.696	2	.022



LAMPIRAN 18. Data analisa Statistik Uji difusi

SNEDDS

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
replikasi1	.201	7	.200*	.937	7	.616
replikasi2	.200	7	.200*	.920	7	.470
replikasi3	.170	7	.200*	.953	7	.761

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

EMULSI

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
repemulsi1	.244	7	.200*	.927	7	.523
repemulsi2	.161	7	.200*	.986	7	.984
repemulsi3	.248	7	.200*	.882	7	.236

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.



Uji difusi menit ke-10

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
menit10	.225	6	.200*	.881	6	.274

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Independent T test

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
menit10	Equal variances assumed	.113	.754	7.288	4	.002	633.94146	86.97925	392.44834	875.43457
	Equal variances not assumed			7.288	3.898	.002	633.94146	86.97925	389.94091	877.94200

Menit ke-15

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
menit15	.206	6	.200*	.927	6	.557



Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
menit15	.206	6	.200*	.927	6	.557

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Independent T test

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
menit15	Equal variances assumed	2.769	.171	-3.077	4	.037	353.3184799	114.8338726	-672.1484233	-34.4885364
	Equal variances not assumed			-3.077	3.022	.054	353.3184799	114.8338726	717.2787210	10.6417612

Perbandingan menit ke-10 dan menit ke-15

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
menit10	.217	6	.200*	.886	6	.300

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
menit10	.217	6	.200*	.886	6	.300

*. This is a lower bound of the true significance.

Independent T test

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
menit10	Equal variances assumed	2.276	.206	3.297	4	.030	383.2486667	116.2584111	60.4635702	706.0337632
	Equal variances not assumed			3.297	3.121	.043	383.2486667	116.2584111	21.2437390	745.2535943



LAMPIRAN 19. Contoh perhitungan kadar alfa-tokoferol asetat yang sebenarnya

$$\text{Serapan (y)} = 0,786$$

$$y = 0,0032x + 0,0059$$

$$x = 87,530 \text{ ppm}$$

$$\text{Faktor pengenceran} = \text{volume labu terukur} : \text{volume sampling}$$

$$= 10 \text{ ml} : 3 \text{ ml}$$

$$= 3,333$$

$$\text{Kadar sebelum pengenceran} = \text{Konsentrasi } x \text{ faktor pengenceran}$$

$$= 87,530 \text{ ppm} \times 3,333$$

$$= 291,767 \text{ ppm}$$

$$\text{Bobot dalam 27 ml} = 27 \text{ ml} / 1000 \text{ ml} \times 291,767 \text{ ppm}$$

$$= 7,878 \text{ mg}$$

$$\text{Bobot yang sebenarnya} = \text{bobot dalam 27 ml} + \text{faktor koreksi}$$

$$= 7,878 \text{ mg} + 0,421$$

$$= 8,299 \text{ mg}$$



LAMPIRAN 20. Contoh perhitungan jumlah alfa tokoferol asetat yang berdifusi dari sediaan SNEDDS pada menit ke-15

Bobot yang sebenarnya = bobot dalam 27 ml + faktor koreksi

$$= 7,878 \text{ mg} + 0,421$$

$$= 8,299 \text{ mg}$$

Jumlah kumulatif alfa tokoferol yang berdifusi =

$$Q = \frac{\{C_n \cdot V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S\}}{A}$$

C_n = konsentrasi alfa tokoferol asetat pada sampling menit ke 15 = 291,767 $\mu\text{g/ml}$

V = volume sel difusi Franz = 27 ml

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ = faktor koreksi = 0,421

S = Volume sampling = 3 ml

A = luas permukaan membran = 4,991 cm^2

$$Q = \frac{(291,767 \mu\text{g/ml} \times 27 \text{ ml}) + (0,421 \times 3 \text{ ml})}{4,991 \text{ cm}^2} = 1604,446 \mu\text{g/cm}^2$$

$$4,991 \text{ cm}^2$$



LAMPIRAN 21. Contoh perhitungan fluks pada menit ke -15

$$J = \frac{M}{S \times t}$$

J = fluks (µg/cm²/menit)

M= Jumlah kumulatif yang berdifusi (µg)

S= luas area membran (cm²)

T = waktu (menit)

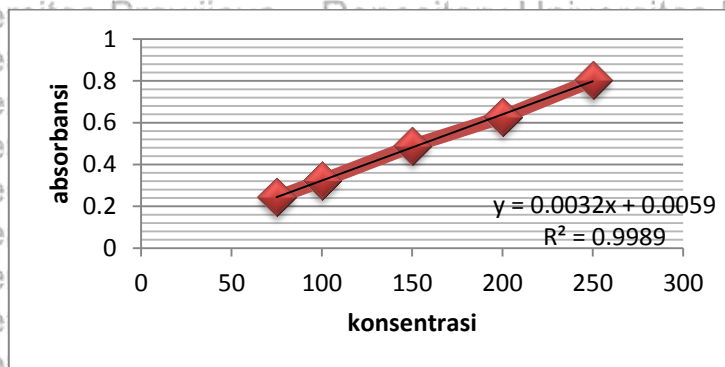
Perhitungan fluks menit ke-15

$$J = \frac{1604,446 \mu\text{g/cm}^2}{15 \text{ menit}} = 106,963 \mu\text{g/cm}^2/\text{menit}$$



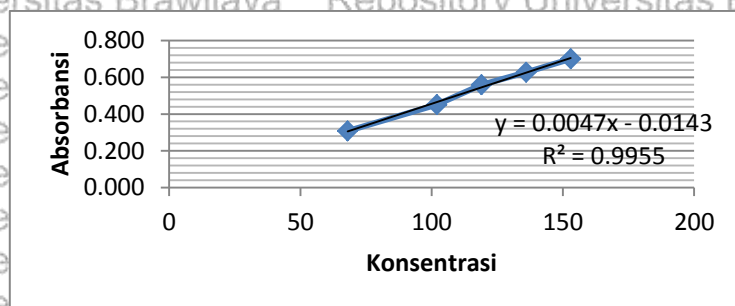
LAMPIRAN 22. Kurva kurva kalibrasi alfa-tokoferol asetat dalam ethanol 96% dan dapar fosfat pada panjang gelombang 284,0 nm

Panjang gelombang (nm)	Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
284,0	75	0.243
284,0	100	0.322
284,0	150	0.489
284,0	200	0.628
284,0	250	0.803



LAMPIRAN 23. Kurva kurva kalibrasi alfa-tokoferol asetat dalam kloroform pada panjang gelombang 284,0 nm

Panjang gelombang (nm)	Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
284,0	68	0.308
284,0	102	0.451
284,0	119	0.559
284,0	136	0.628
284,0	153	0.700





LAMPIRAN 23. Kinetika pelepasan obat

