

OPTIMASI FORMULA NANOEMULSI NIFEDIPIIN DENGAN METODE *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)*

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Zalfa Hibatullah Rahadatul Aisy

NIM 155070500111024

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Lampiran	xv
Daftar Singkatan	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan.....	5
1.4 Manfaat.....	6
1.4.1 Manfaat Akademik	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Hipertensi	7
2.2 Nifedipin.....	7

2.3	<i>Biopharmaceutics Classification System (BCS)</i>	11
2.4	Nanoemulsi.....	14
2.4.1	Metode Pembuatan Nanoemulsi.....	15
2.5	<i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i>	17
2.5.1	Kelebihan SNEDDS.....	20
2.5.2	Komponen SNEDDS.....	21
2.5.3	Mekanisme <i>Self-Emulsification</i>	26
2.6	Monografi Bahan.....	27
2.6.1	<i>Castor Oil</i>	27
2.6.2	Tween 80.....	28
2.6.3	Croduret 50SS.....	30
2.6.4	Span 20.....	30
2.6.5	Span 80.....	31
2.6.6	PEG 400.....	32
2.6.7	Akuades.....	34
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN		35
3.1	Kerangka Konsep.....	35
3.2	Penjabaran Kerangka Konsep.....	36
3.3	Hipotesis Penelitian.....	37
BAB 4 METODE PENELITIAN		38
4.1	Rancangan Penelitian.....	38
4.2	Variabel Penelitian.....	38
4.3	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	38



4.4	Bahan dan Alat.....	39
4.5	Definisi Operasional	39
4.6	Prosedur Penelitian	40
4.6.1	Optimasi Formula SNEDDS	40
4.6.2	Prosedur Pembuatan SNEDDS	46
4.6.3	Rasionalisasi Formula SNEDDS	47
4.6.4	Spesifikasi SNEDDS.....	50
4.6.5	Karakterisasi SNEDDS	50
4.6.6	Uji Stabilitas Termodinamika.....	53
4.6.7	Analisis Data	54
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....		56
5.1	Hasil Optimasi Formula SNEDDS.....	56
5.1.1	Hasil Uji Persen Transmittansi	58
5.1.2	Hasil Uji Waktu Emulsifikasi	59
5.2	Hasil Pembuatan SNEDDS Nifedipin	63
5.3	Hasil Evaluasi SNEDDS Nifedipin	63
5.3.1	Hasil Uji Persen Transmittansi	63
5.3.2	Hasil Uji Waktu Emulsifikasi	64
5.3.3	Hasil Uji Ukuran Globul dan Indeks Polidispersitas	67
5.3.4	Hasil Uji Stabilitas	69
5.3.5	Hasil Uji pH	75
5.3.6	Hasil Uji Loading Dose Capacity	76
5.3.7	Hasil Uji Penetapan Kadar	77

BAB 6 PEMBAHASAN	79
6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	79
6.2 Keterbatasan Penelitian	94
6.3 Implikasi pada Bidang Farmasi.....	94
BAB 7 PENUTUP	95
7.1 Kesimpulan.....	95
7.2 Saran.....	96
DAFTAR PUSTAKA	97
LAMPIRAN	106



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Nifedipin	9
Gambar 2.2 <i>Biopharmaceutics Classification System</i>	12
Gambar 2.3 Struktur Kimia Tween 80	29
Gambar 2.4 Struktur Kimia Span 20	31
Gambar 2.5 Struktur Kimia Span 80	32
Gambar 2.6 Struktur Kimia PEG 400	33
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	35
Gambar 5.1 Hasil uji <i>heating-cooling cycle</i>	70
Gambar 5.2 Hasil uji sentrifugasi	71
Gambar 5.3 Hasil uji <i>freeze-thaw</i>	72

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Komposisi Smix	41
Tabel 4.2 Optimasi Formula Smix ₁	42
Tabel 4.3 Optimasi Formula Smix ₂	43
Tabel 4.4 Optimasi Formula Smix ₃	43
Tabel 4.5 Optimasi Formula Smix ₄	44
Tabel 4.6 Optimasi Formula Smix ₅	44
Tabel 4.7 Optimasi Formula Smix ₆	45
Tabel 4.8 Optimasi Formula Smix ₇	45
Tabel 4.9 Optimasi Formula Smix ₈	46
Tabel 4.10 Spesifikasi SNEDDS Nifedipin	50
Tabel 5.1 Hasil Pengenceran Formula SNEDDS	57
Tabel 5.2 Hasil Uji Persen Transmittansi	58
Tabel 5.3 Hasil Uji Waktu Emulsifikasi	60
Tabel 5.4 Hasil Persen Transmittansi SNEDDS Nifedipin	63
Tabel 5.5 Hasil Uji Waktu Emulsifikasi SNEDDS Nifedipin	65
Tabel 5.6 Hasil Ukuran Globul dan Indeks Polidispersitas SNEDDS Nifedipin ..	68
Tabel 5.7 Hasil Uji <i>Heating-Cooling Cycle</i>	69
Tabel 5.8 Hasil Uji Sentrifugasi	71
Tabel 5.9 Hasil Uji <i>Freeze-Thaw</i>	72
Tabel 5.10 Hasil Uji Persen Transmittansi Sesudah Uji Stabilitas Termodinamika	73



Tabel 5.11 Hasil Uji Waktu Emulsifikasi Sesudah Uji Stabilitas Termodinamika	73
Tabel 5.12 Hasil Uji Stabilitas <i>On Going</i>	75
Tabel 5.13 Hasil Uji pH	76
Tabel 5.14 Hasil Uji <i>Loading Dose Capacity</i>	77
Tabel 5.15 Hasil Validasi Metode	78
Tabel 5.16 Hasil Penetapan Kadar Nifedipin	78



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Perhitungan HLB surfaktan	106
Lampiran 2. Gambar Hasil Optimasi SNEDDS	107
Lampiran 3. Gambar Hasil Pembuatan SNEDDS Nifedipin	111
Lampiran 4. Analisis Statistik Data Hasil Optimasi SNEDDS	112
Lampiran 5. Analisis Statistik Hasil Karakterisasi SNEDDS Nifedipin	117
Lampiran 6. Hasil Uji Ukuran Partikel F1	127
Lampiran 7. Hasil Uji Ukuran Partikel F2	130
Lampiran 8. Hasil Uji Ukuran Globul F3	133
Lampiran 9. Hasil Uji <i>Loading Dose Capacity</i>	136
Lampiran 10. Perhitungan Validasi Metode Analisis	138
Lampiran 11. Penetapan Kadar	147
Lampiran 12. <i>Certificate of Analysis</i> Nifedipin	148
Lampiran 13. <i>Certificate of Analysis</i> Croduret 50SS	151
Lampiran 14. <i>Certificate of Analysis</i> Span 80	152
Lampiran 15. <i>Certificate of Analysis</i> Tween 80	153
Lampiran 16. <i>Certificate of Analysis</i> Span 20	154
Lampiran 17. <i>Certificate of Analysis</i> PEG 400	155

DAFTAR SINGKATAN

BCS	= <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
HLB	= <i>Hydrophylic-Lipophylic Balance</i>
PEG	= <i>Polyethylene Glycol</i>
SNEDDS	= <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i>



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

OPTIMASI FORMULA NANOEMULSI NIFEDIPIIN DENGAN METODE SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)

Oleh:

Zalfa Hibatullah Rahadatul Aisy

NIM 155070500111024

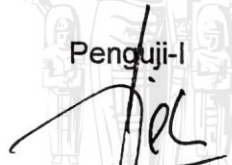
Telah diuji pada

Hari : Rabu

Tanggal : 26 Juni 2019

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I



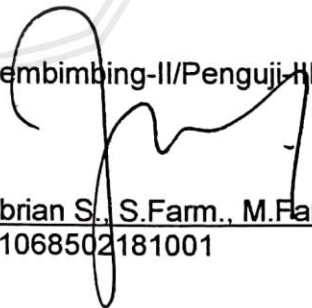
Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt.
NIP.2009127503151001

Pembimbing-I/Penguji-II,



Oktavia Eka P., S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 2011068510252001

Pembimbing-II/Penguji-III,



Alvan Febrian S., S.Farm., M.Farm., Apt
NIP. 2011068502181001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi

Alvan Febrian S., S.Farm., M.Farm., Apt
NIP. 2011068502181001



ABSTRAK

Aisy, Zalfa Hibatullah Rahadatul. 2019. *Optimasi Formula Nanoemulsi Nifedipin Dengan Metode Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt. (2) Alvan Febrian Shalas, S.Farm., M.Farm., Apt.

Nifedipin adalah obat golongan *calcium channel blocker* yang digunakan untuk terapi angina pektoris dan hipertensi. Nifedipin memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan bioavailabilitas yang rendah. Berdasarkan penggolongan *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*, nifedipin termasuk dalam kelas II. Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan nifedipin adalah membuat formulasi nanoemulsi nifedipin. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh nanoemulsi nifedipin yang optimal menggunakan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*. SNEDDS merupakan campuran isotropik dari fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang akan membentuk nanoemulsi minyak dalam air saat ditambahkan media aqueous dengan sedikit pengadukan. Nanoemulsi nifedipin diperoleh melalui formula SNEDDS yang terdiri dari *castor oil* sebagai fase minyak, Croduret 50SS dan Span 80 sebagai surfaktan, dan PEG 400 sebagai kosurfaktan dengan rasio fase minyak:surfaktan:kosurfaktan sebesar 1:6:3. Hasil karakterisasi SNEDDS nifedipin yang optimal menunjukkan karakteristik organoleptik homogen, berwarna kuning, jernih, kental, memiliki aroma khas SNEDDS, persen transmisi sebesar $98,37 \pm 0,49\%$, waktu emulsifikasi dalam akuades dan dalam HCl 0,1 N berturut-turut sebesar $14,09 \pm 1,05$ detik dan $11,38 \pm 0,66$ detik, ukuran globul sebesar $24,05 \pm 0,02$ nm, indeks polidispersitas sebesar $0,277 \pm 0,0038$, pH sebesar 6,95, *loading dose capacity* sebesar 50 mg nifedipin dalam 1 g SNEDDS dan kadar nifedipin dalam formula SNEDDS sebesar $9,857 \pm 0,345$ mg/g. Uji stabilitas termodinamika dan uji stabilitas *on going* menunjukkan bahwa sediaan stabil.

Kata kunci: nanoemulsi, SNEDDS, nifedipin, optimasi

ABSTRACT

Aisy, Zalfa Hibatullah Rahadatul. 2019. *Optimization of Nifedipine Nanoemulsion Formula Using Self-Nanoemulsifying Drug Delivey System (SNEDDS) Method*. Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt. (2) Alvan Febrian Shalas, S.Farm., M.Farm., Apt.

Nifedipine is a calcium channel blocker used for angina and hypertension therapy. Nifedipine has low solubility in water thus low bioavailability in blood plasma. Nifedipine is classified in Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II. One of the ways to enhance the solubility of nifedipine is by formulating nifedipine nanoemulsion. The objective of this study is to obtain optimum formula of nifedipine nanoemulsion by using Self-Nanoemulsifying Drug Delivey System (SNEDDS) method. SNEDDS is an isotropic mixture of oil, surfactant, and cosurfactant which can form oil in water nanoemulsion in aqueous media with gentle agitation. Nifedipine nanoemulsion was made of castor oil as oil phase, Croduret 50SS and Span 80 as surfactant, and PEG 400 as cosurfactant. The optimum formula was found with ratio of oil:surfactant:cosurfactant 1:6:3. The optimum formulation yielded homogenous, clear, yellow, viscous SNEDDS. The percentage of transmittance was $98,37 \pm 0,49\%$. The emulsification time in water and in HCl 0,1 N were $14,09 \pm 1,05$ s dan $11,38 \pm 0,66$ s, consecutively. The droplet size was $24,05 \pm 0,02$ nm. The polidispersity index was $0,277 \pm 0,0038$. The pH was 6,95. Nifedipine SNEDDS had loading dose capacity 50 mg/g and nifedipine content $9,857 \pm 0,345$ mg/g. Thermodynamic stability test and on going stability test towards the formulation show stable formulation.

Keywords: nanoemulsion, SNEDDS, nifedipine, optimization

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan penyakit degeneratif yang memiliki prevalensi cukup tinggi di Indonesia. Menurut WHO (2013), hipertensi diartikan sebagai peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari atau sama dengan 90 mmHg. Peningkatan tekanan darah juga dapat meningkatkan risiko komplikasi yang dapat membahayakan kesehatan. Semakin tinggi tekanan darah, maka semakin tinggi risikonya pada jantung dan pembuluh darah di organ-organ penting seperti otak dan ginjal. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan komplikasi seperti gagal ginjal, penyakit jantung koroner, dan stroke (Kemenkes RI, 2014). Dari data Riskesdas (2013), diketahui bahwa prevalensi hipertensi di Indonesia sebesar 26,5%. Wilayah dengan prevalensi paling tinggi adalah Bangka Belitung (30,9%), diikuti Kalimantan Selatan (30,8%), Kalimantan Timur (29,6%), dan Jawa Barat (29,4%).

Nifedipin adalah obat *calcium channel blocker* golongan dihidropiridin yang telah dikenalkan sejak 30 tahun lalu. Nifedipin mulanya dikembangkan sebagai terapi profilaksis gejala angina dan kemudian hingga sekarang juga banyak sebagai antihipertensi (Lundy *et al.*, 2009). Nifedipin merupakan obat yang diberikan melalui rute per oral. Pada pemberian obat melalui rute per oral, efek farmakologi yang diperoleh bergantung pada mekanisme penghantaran obat dari

masuknya obat ke dalam tubuh hingga menuju target kerja obat. Namun, nifedipin bersifat lipofil dan memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Dalam *US Pharmacopeia* disebutkan bahwa nifedipin praktis tidak larut dalam air. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), Nifedipin termasuk ke dalam BCS kelas II, yaitu termasuk dalam golongan bahan aktif yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi. Meskipun kelarutannya dalam air rendah, absorpsi nifedipin cepat dan terjadi secara menyeluruh melalui saluran pencernaan pada pemberian rute oral. Bioavailabilitas absolut dari nifedipin adalah sekitar 43,8%. Bioavailabilitas oral dari nifedipin berkisar dalam rentang 45% hingga 75%. Hal ini disebabkan karena nifedipin mengalami metabolisme lintas pertama melalui hepar secara besar-besaran (Gajendran *et al.*, 2015; Sweetman, 2009). Oleh karena itu, bioavailabilitas obat yang termasuk dalam BCS kelas II sangat bergantung pada formulasi untuk meningkatkan kelarutan senyawa tersebut, serta dapat mencegah terjadinya metabolisme lintas pertama dari obat.

Salah satu cara yang dapat dipilih untuk memodifikasi sistem penghantaran obat BCS kelas II adalah dengan membuat formulasi berbasis lipid. Tujuan modifikasi sistem penghantaran obat adalah untuk meningkatkan kelarutan obat sehingga akan meningkatkan bioavailabilitas obat. Formulasi berbasis lipid dapat meningkatkan absorpsi dengan meningkatkan kelarutan obat. Formulasi berbasis lipid yang dipilih adalah nanoemulsi. Nanoemulsi dapat memperbaiki bioavailabilitas obat dengan meningkatkan kelarutan obat yang tidak larut air seperti obat BCS kelas II. Nanoemulsi umumnya dibuat dengan metode yang membutuhkan energi tinggi untuk membentuk globul yang kecil. Namun, saat ini juga telah dikembangkan metode yang membutuhkan energi rendah, dimana energi internal dalam sistem membantu pembentukan nanoemulsi. Salah satu

metode untuk membuat nanoemulsi dengan menggunakan energi rendah adalah *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*. SNEDDS terdiri dari campuran isotropik dari obat, lipid, dan surfaktan, serta satu atau lebih kosolven hidrofilik atau kosurfaktan yang mana dengan pengadukan ringan akan menghasilkan droplet nanoemulsi minyak dalam air. Metode emulsifikasi spontan digunakan untuk mendapatkan nanoemulsi minyak dalam air sebagai pembawa obat yang tidak larut dalam air dalam media aqueous. Nanoemulsi memiliki ukuran globul antara 20-200 nm. Permukaan antar globul yang berukuran nano akan memfasilitasi pelarutan obat sehingga akan meningkatkan permeabilitas obat melalui membran biologis dengan adanya lipid dan surfaktan. Dengan meningkatnya permeabilitas partikel, maka absorpsi senyawa aktif akan meningkat dan bisa memberikan aktivitas yang maksimal. Formulasi berbasis lipid seperti SNEDDS juga dapat meningkatkan kapasitas pelarutan obat pada usus sehingga obat akan masuk ke jalur limfatik yang dapat mencegah terjadinya metabolisme lini pertama di hepar. Dengan terhindarnya obat dari metabolisme lini pertama, maka diharapkan bioavailabilitas obat akan meningkat (Parmar *et al.*, 2015; Kotta *et al.*, 2012; Solans dan Solé, 2012).

Jika dibandingkan dengan emulsi, yang sensitif dan cenderung tidak stabil, SNEDDS lebih stabil secara fisik. Selain itu, SNEDDS juga dapat meningkatkan kecepatan disolusi dan absorpsi obat, sehingga obat yang masuk ke dalam tubuh akan lebih banyak (Wang *et al.*, 2009). Dibandingkan dengan nanoemulsi biasa, SNEDDS memiliki beberapa kelebihan. SNEDDS dapat meningkatkan stabilitas fisik maupun kimiawi dari sediaan pada penyimpanan jangka panjang. Pembuatan SNEDDS juga memungkinkan formulasi lebih lanjut menjadi bentuk sediaan dosis terbagi, seperti kapsul gelatin atau hidrokispropil metilselulosa keras maupun

lunak, sehingga dapat meningkatkan kenyamanan pasien dalam meminum obat dan tidak menimbulkan rasa yang tidak enak (Tanvi *et al.*, 2016). SNEDDS akan mengalami emulsifikasi spontan saat memasuki cairan saluran cerna. Globul yang berukuran nano akan lebih cepat melewati lambung sehingga pelepasan obat di saluran pencernaan menjadi lebih cepat (Shahba *et al.*, 2012).

Pembentukan SNEDDS bergantung pada proses nanoemulsifikasi spontan yang dipengaruhi oleh karakteristik dari komponen yang digunakan pada formulasi SNEDDS, meliputi fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Minyak berfungsi untuk melarutkan obat, sehingga obat harus memiliki kelarutan yang baik dalam minyak yang digunakan. Surfaktan berfungsi untuk menstabilkan nanoemulsi dengan cara membentuk lapisan antara permukaan fase minyak dan air sehingga dapat menurunkan tegangan antar permukaan sehingga membentuk emulsi. Selain itu, surfaktan dapat mencegah penggabungan globul sehingga menstabilkan sediaan emulsi. Surfaktan dapat digunakan secara kombinasi untuk mencapai HLB yang diinginkan supaya dapat terbentuk emulsi. Kosurfaktan juga digunakan secara kombinasi dengan surfaktan untuk membantu proses nanoemulsifikasi.

Weerapol *et al.* (2014) membuat formulasi SNEDDS nifedipin menggunakan Imwitor 742 sebagai fase minyak dan Tween/Span atau Cremophor/Span sebagai campuran surfaktan dan diperoleh hasil bahwa disolusi SNEDDS nifedipin lebih baik daripada serbuk nifedipin. Pada penelitian ini dibuat formulasi SNEDDS nifedipin menggunakan *castor oil* sebagai fase minyak, Tween 80/Span 20 dan Croduret 50SS/Span 80 sebagai surfaktan, dan PEG 400 sebagai kosurfaktan. *Castor oil* merupakan minyak dengan trigliserida rantai panjang yang dapat meningkatkan transpor obat menuju jalur limfatik sehingga obat dapat

terhindar dari metabolisme lintas pertama di hati dan bioavailabilitas obat meningkat. Pembentukan nanoemulsi dengan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* tergantung pada rasio minyak dan surfaktan. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan optimasi formula nanoemulsi nifedipin dengan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* menggunakan beberapa perbandingan surfaktan, kosurfaktan, dan minyak. Konsentrasi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang optimal perlu ditentukan untuk mendapatkan nanoemulsi yang sesuai dengan spesifikasi dan stabil. Sediaan SNEDDS nifedipin dikarakterisasi dengan melakukan uji organoleptik, uji ukuran dan distribusi globul, uji waktu emulsifikasi, uji persen transmitansi, uji stabilitas, uji pH serta uji penetapan kadar.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapa rasio antara fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dapat membentuk SNEDDS nifedipin dengan karakteristik yang optimal?
2. Bagaimana stabilitas SNEDDS nifedipin formula optimal dari uji organoleptik, persen transmitansi, dan waktu emulsifikasi?

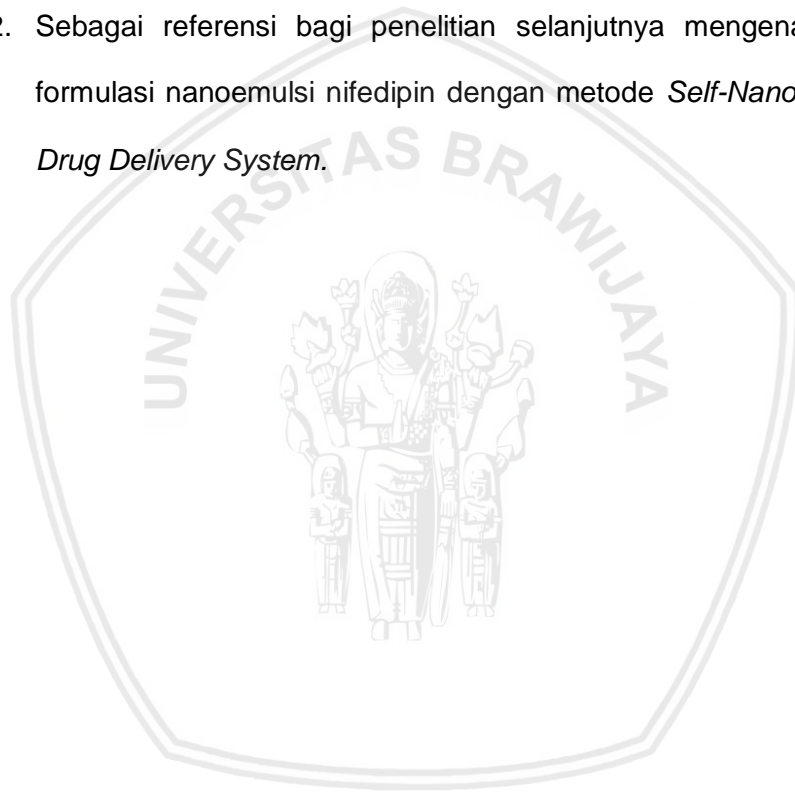
1.3 Tujuan

1. Untuk mendapatkan hasil perbandingan fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dapat membentuk SNEDDS nifedipin dengan karakteristik yang optimal.
2. Untuk mengetahui stabilitas formula optimal SNEDDS nifedipin dari uji organoleptik, persen transmitansi, dan waktu emulsifikasi.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Untuk mengembangkan ilmu pengetahuan baik kepada peneliti, masyarakat, maupun industri mengenai optimasi minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan untuk pembuatan formula nanoemulsi nifedipin dengan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*.
2. Sebagai referensi bagi penelitian selanjutnya mengenai optimasi formulasi nanoemulsi nifedipin dengan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

Hipertensi adalah suatu kelainan hemodinamik, yang disertai dengan peningkatan resistensi perifer yang dapat menyebabkan komplikasi seperti infark miokard, gagal ginjal, stroke, hingga kematian, jika tidak diidentifikasi mulai dini dan tidak diberikan terapi secara tepat. Mekanisme yang berperan dalam mengontrol tekanan darah, antara lain sistem saraf simpatikus, sistem renin-angiotensin-aldosterone, fungsi endotel, serta retensi natrium dan air yang diatur oleh ginjal. *Cardiac output* dan resistensi vaskular perifer adalah dua faktor penting dalam penentuan tekanan darah (Delacroix *et al.*, 2014). Diagnosis hipertensi didasari pada peningkatan tekanan darah pada dua kali atau lebih pengukuran. Target terapi hipertensi adalah untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien. Menurut JNC 8, target tekanan darah adalah < 140/90 mmHg untuk pasien hipertensi kurang dari 60 tahun, tanpa komorbiditas. Obat-obatan seperti *angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors*, *angiotensin II receptor blockers (ARB)*, *calcium channel blockers (CCB)*, dan diuretik thiazid merupakan pilihan lini pertama untuk terapi hipertensi (Aronow, 2012).

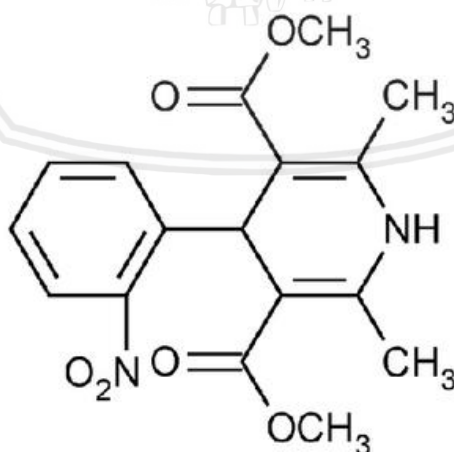
2.2 Nifedipin

Nifedipin adalah obat yang digunakan secara luas untuk terapi angina pectoris dan hipertensi. Nifedipin bekerja dengan menghambat masuknya ion

kalsium selama depolarisasi membran sel otot jantung dan otot polos pembuluh darah. Karena efeknya pada otot polos pembuluh darah, nifedipin dapat menurunkan resistensi perifer sehingga menurunkan tekanan darah sistolik maupun diastolik. Nifedipin menurunkan kontraktilitas otot polos arteri dan vasokonstriksi dengan menghambat influks ion kalsium melalui kanal kalsium tipe-L. Ion kalsium yang masuk ke sel melalui kanal ini berikatan ke calmodulin. Calmodulin yang mengikat kalsium kemudian berikatan dengan *myosin light chain kinase* (MLCK) dan mengaktifasi enzim tersebut. MLCK yang teraktivasi akan mengkatalisis fosforilasi myosin yang berperan dalam kontraksi otot. Penghambatan influks kalsium akan menghambat proses kontraksi dari sel otot polos yang menyebabkan pelebaran arteri koroner dan sistemik, meningkatkan penghantaran oksigen ke miokard, menurunkan resistensi perifer, menurunkan tekanan darah, serta menurunkan *after load*. Efek vasodilatasi dari nifedipin menyebabkan penurunan tekanan darah secara keseluruhan (Sojitra *et al.*, 2015).

Nifedipin diberikan melalui rute administrasi per oral. Nifedipin tersedia dalam beberapa formulasi, yaitu tablet dan kapsul dengan preparasi *short-acting* maupun *long-acting*. Untuk tata laksana hipertensi, dosis nifedipin yang diberikan adalah 10 mg hingga 40 mg dua kali sehari, atau 20 mg hingga 90 mg satu kali sehari. Nifedipin diabsorpsi secara cepat melalui saluran pencernaan, namun juga mengalami metabolisme lintas pertama ke hepar. Bioavailabilitas kapsul nifedipin oral adalah antara 45 dan 75%. Konsentrasi puncak dari nifedipin berlangsung 30 menit setelah pemberian dosis oral (Sweetman, 2009). Konsentrasi efektif minimal nifedipin diperkirakan sebesar 14,3 ng/mL. Selama terapi kronis, konsentrasi plasma sebesar 10 ng/mL efektif dalam menurunkan tekanan darah (Gajendran *et al.*, 2015).

Nifedipin berbentuk serbuk kuning dan sangat terpengaruh oleh paparan cahaya. Nama kimia nifedipin adalah dimetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-pyridine dikarboksilat. Nifedipin memiliki rumus molekul $C_{17}H_{18}N_2O_6$ dengan bobot molekul 345,33 mg/mol. Titik lebur nifedipin adalah antara $171^{\circ}C$ - $175^{\circ}C$. Kelarutan nifedipin dalam air adalah $1:>10.000$ dan dalam aseton 1:10, sehingga praktis tidak larut dalam air dan mudah larut dalam aseton (USP, 2007). Menurut Weerapol *et al.* (2014) kelarutan nifedipin dalam air adalah sebesar $5,8 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$. Kelarutan nifedipin dalam *castor oil* adalah $7.656,5 \pm 2.003,2 \mu\text{g/mL}$; dalam Cremophor RH40 adalah $67.214,5 \pm 9.823,5 \mu\text{g/mL}$; dalam Tween 80 adalah $66.988,4 \pm 2.479,5 \mu\text{g/mL}$; dalam Span 20 adalah $3.073,3 \pm 69,2 \mu\text{g/mL}$; dan dalam Span 80 adalah $2.922,1 \pm 535,1 \mu\text{g/mL}$ (Weerapol *et al.*, 2014). Nifedipin merupakan senyawa obat yang sangat sensitif terhadap cahaya. Nifedipin terdekomposisi jika terpapar sinar UV menjadi homolog 4-(2-nitrofenil)-pyridine dan jika terpapar cahaya menjadi homolog 4-(2-nitrosifenil)-pyridine (Gajendran *et al.*, 2015).



Gambar 2.1 Struktur Nifedipin (USP, 2007)

Untuk obat-obatan yang memiliki kelarutan dalam air rendah, seperti nifedipin, disolusi obat akan menjadi lebih lambat. Selain itu, bioavailabilitas oral dari nifedipin termasuk rendah akibat nifedipin mengalami metabolisme lintas pertama melalui hepar secara besar-besaran (Gajendran *et al.*, 2015). Pada penelitian ini, dibuat SNEDDS yang mengandung nifedipin untuk meningkatkan bioavailabilitas nifedipin. Weerapol *et al.* (2014) melakukan modifikasi sistem penghantaran nifedipin menggunakan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). Formulasi SNEDDS yang dibuat menggunakan campuran surfaktan Cremophor RH40 dan Span 80 pada rasio tertentu dengan nilai HLB yang dipilih sebesar 10. Minyak yang digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah Imwitor 742 (*caprylic/capric glyceride*), yang merupakan senyawa amfifilik dengan karakteristik permukaan aktif. Dari studi kelarutan yang dilakukan, diketahui kelarutan nifedipin paling tinggi dalam Imwitor 742. Jumlah nifedipin yang digunakan dalam formulasi adalah sekitar 30 mg/mL. SNEDDS yang mengandung nifedipin diinkubasi pada suhu 25 °C selama 3 hari. Hasil yang diperoleh yaitu SNEDDS berupa cairan kekuningan dan jernih tanpa presipitasi obat dan pemisahan fase. SNEDDS kemudian diencerkan 100 kali dengan air suling dan disimpan selama 3 jam sebelum pengukuran ukuran globul. Hasil ukuran globul dari SNEDDS blanko dan SNEDDS yang mengandung nifedipin setelah didispersikan dalam air secara berturut-turut sebesar 73,1±1,0 nm dan 74,0±0,8 nm. Dari hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa formula SNEDDS nifedipin yang mengandung campuran surfaktan dapat menghasilkan nanoemulsi dengan karakteristik nanoemulsifikasi spontan.

2.3 **Biopharmaceutics Classification System (BCS)**

Biopharmaceutics Classification System (BCS) adalah kerangka ilmiah yang digunakan untuk mengklasifikasikan senyawa obat berdasarkan kelarutannya dalam air dan permeabilitasnya di usus (Chavda *et al.*, 2010). Sistem ini didasarkan pada beberapa rasionalisasi, yaitu a) kelarutan yang tinggi dapat menjamin bahwa kelarutan obat tidak membatasi disolusi dan absorpsi obat, b) permeabilitas yang tinggi menjamin bahwa obat diserap seluruhnya selama waktu transit di usus halus, dan c) disolusi yang cepat menjamin bahwa proses pengosongan lambung merupakan *rate-limiting step* untuk absorpsi obat dengan kelarutan dan permeabilitas tinggi. Peran BCS pada pengembangan obat adalah untuk memperkirakan studi bioavailabilitas dan bioekivalensi *in vivo* untuk produk obat (Benet, 2013). BCS dapat digunakan sebagai pedoman untuk formulasi obat tertentu, yaitu untuk menentukan strategi yang dapat digunakan dalam pengembangan obat melalui pemilihan bentuk sediaan yang tepat (Sachan *et al.*, 2009). Berdasarkan klasifikasi BCS, senyawa aktif obat dapat dibagi menjadi:

Kelas I : Kelarutan Tinggi – Permeabilitas Tinggi

Kelas II : Kelarutan Rendah – Permeabilitas Tinggi

Kelas III : Kelarutan Tinggi – Permeabilitas Rendah

Kelas IV : Kelarutan Rendah – Permeabilitas Rendah

Karakteristik masing-masing kelas BCS dijelaskan pada Gambar 2.2.

		kelarutan	
		Kelas I	Kelas II
permeabilitas	Kelarutan Tinggi	Kelarutan Tinggi	Kelarutan Rendah
	Permeabilitas Tinggi	Permeabilitas Tinggi	Permeabilitas Tinggi
	Memenuhi syarat untuk <i>Biowaiver</i>	Memenuhi syarat untuk <i>Biowaiver</i>	Memenuhi syarat untuk <i>Biowaiver</i> hanya jika berupa asam lemah, sangat larut pada pH 6,8, + Disolusi
	Kelas III	Kelas III	Kelas IV
Kelarutan Tinggi	Kelarutan Tinggi	Kelarutan Rendah	
Permeabilitas Rendah	Permeabilitas Rendah	Permeabilitas Rendah	
Memenuhi syarat untuk <i>Biowaiver</i> jika dapat terlarut secara sangat cepat	Memenuhi syarat untuk <i>Biowaiver</i> jika dapat terlarut secara sangat cepat	Tidak memenuhi syarat untuk <i>Biowaiver</i>	

Gambar 2.2 Biopharmaceutics Classification System (Chavda et al., 2010).

Tiap kelas BCS memiliki *rate-limiting step* masing-masing dan teknik yang mungkin dilakukan untuk mengoptimasi desain sediaan senyawa aktif tertentu. Obat-obatan BCS kelas I memiliki disolusi dan absorpsi yang cepat. *Rate-limiting step* untuk obat-obatan BCS kelas I yaitu disolusi obat dan jika disolusi obat sangat cepat maka kecepatan pengosongan lambung menjadi penentu kecepatan absorpsi (Sachan et al., 2009). Pelepasan obat BCS kelas I dapat dimodifikasi menggunakan teknologi pelepasan terkontrol. Teknologi pelepasan obat terkontrol untuk obat BCS kelas I antara lain, *Macrocap*, *Micropump*, MODAS (*Multiporous oral drug absorption system*), SCOT (*Single composition osmotic tablet system*), *Microsphere*, dan lain-lain (Chavda et al., 2010).

Rate-limiting step untuk absorpsi obat-obatan BCS kelas II adalah kecepatan disolusi. Absorpsi obat-obatan BCS kelas II biasanya lebih lambat daripada obat-obatan BCS kelas I. Obat-obatan BCS kelas II membutuhkan peningkatan kecepatan disolusi dengan berbagai cara untuk meningkatkan bioavailabilitasnya (Sachan et al., 2009). Strategi yang dapat dilakukan antara lain

pengecilan ukuran, sistem liofilisasi, penggunaan surfaktan, sistem emulsi atau mikroemulsi, dispersi solid, dan kompleksasi menggunakan siklodekstrin. Teknologi yang digunakan untuk obat-obatan BCS kelas II yaitu *SoftGel* (formulasi kapsul gelatin lunak), tablet *Zer-Os* (sistem osmosis), *Triglas* dan pembawa berukuran nano seperti nanoemulsi, nanosuspensi, dan nanokristal yang diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas senyawa aktif yang kurang larut dalam air (Chavda *et al.*, 2010).

Pada obat-obatan BCS kelas III, permeabilitas obat melalui membran usus adalah *rate-limiting step* untuk absorpsi obat. Obat-obatan BCS kelas III memiliki variasi yang besar pada kecepatan absorpsi obat. Karena kelarutannya cepat, variasi absorpsi disebabkan karena terdapat perubahan fisiologi dan permeabilitas membran daripada faktor bentuk sediaan. Strategi yang dapat dilakukan untuk meningkatkan permeabilitas obat melalui membran mukosa, antara lain penggunaan surfaktan, garam empedu, senyawa pengkelat, asam lemak dan turunannya, pembuatan kompleks dan pembentukan polimer mukoadesif (Sachan *et al.*, 2009).

Secara umum, obat-obatan BCS kelas IV memiliki permasalahan untuk pemberian obat secara per oral karena kelarutan dan permeabilitasnya rendah. Bioavailabilitas obat-obatan BCS kelas IV buruk dan bervariasi. Bioavailabilitas obat golongan ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain kecepatan disolusi, permeabilitas di usus, pengosongan lambung, dan lain-lain. Obat-obatan BCS kelas IV memerlukan pengembangan sistem penghantaran obat untuk meningkatkan bioavailabilitasnya, seperti nanosuspensi. (Sachan *et al.*, 2009). Strategi yang dapat dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat-obatan BCS kelas IV, antara lain sistem penghantaran berbasis lipid, teknologi

nanokristal, teknologi ko-kristal, teknologi likuisolid, *self-emulsifying solid dispersions*, dan sistem pembawa nanokarier polimer (Ghadi dan Dand, 2017).

2.4 Nanoemulsi

Nanoemulsi adalah dispersi koloid dari dua cairan yang tidak saling bercampur. Dalam pembuatan nanoemulsi, diperlukan gaya eksternal yang diberikan untuk memecah droplet dengan ukuran besar menjadi droplet dengan ukuran yang lebih kecil. Ukuran droplet nanoemulsi berada dalam rentang 20-200 nm (Chavda dan Shah, 2017). Ukuran droplet yang kecil memberikan karakteristik nanoemulsi yang jernih atau sedikit berkabut, yang mana berbeda dari emulsi biasa yang berupa cairan putih seperti susu. Nanoemulsi memiliki kapasitas solubilisasi yang lebih tinggi daripada dispersi miselar sederhana, serta memiliki stabilitas kinetik yang lebih baik daripada emulsi biasa. Stabilitas fisik dari nanoemulsi disebabkan karena kecilnya ukuran globul, yang mana dapat mencegah *creaming*, sedimentasi, dan koalesensi. Saat digunakan untuk rute pemberian secara oral, ukuran droplet yang kecil dan kemampuan nanoemulsi untuk melarutkan obat yang sangat hidrofobik bermanfaat untuk meningkatkan kecepatan disolusi obat dan meningkatkan bioavailabilitas sistemik (Singh *et al.*, 2017).

Nanoemulsi dapat terbentuk menjadi tiga tipe emulsi, yaitu nanoemulsi minyak dalam air, yang mana minyak terdispersi dalam fase kontinyu aqueous; nanoemulsi air dalam minyak, yang mana droplet-droplet air terdispersi dalam fase kontinyu minyak; dan nanoemulsi bikontinyu, yang mana komponen minyak dan air saling berdispersi dalam sistem (Nikam *et al.*, 2018). Kestabilan antar permukaan pada nanoemulsi disebabkan karena penggunaan kombinasi

surfaktan dan/atau kosurfaktan yang tepat. Perbedaan dari nanoemulsi dan emulsi adalah pada emulsi biasa cenderung tidak stabil secara termodinamika dan akhirnya dapat mengalami pemisahan fase (Savardekar dan Bajaj, 2016).

2.4.1 Metode Pembuatan Nanoemulsi

2.4.1.1 High-Pressure Homogenization

Pembuatan nanoemulsi dengan teknik ini menggunakan *homogenizer/piston homogenizer* bertekanan tinggi untuk membentuk nanoemulsi dengan ukuran partikel yang sangat kecil. Dispersi dua cairan (fase minyak dan fase air) diperoleh dengan memasukkan campuran melalui lubang-lubang kecil pada tekanan yang sangat tinggi (500 hingga 5000 psi), yang mana mengakibatkan produk mengalami turbulensi yang intens dan gaya yang besar sehingga menghasilkan partikel emulsi yang sangat kecil. Partikel yang terbentuk berupa inti lipofil yang dipisahkan dari fase aqueous dengan dilapisi lapisan fosfolipid monomolekular. Teknik ini sangat efisien, namun kekurangannya adalah membutuhkan energi yang sangat tinggi dan peningkatan suhu emulsi selama proses pembuatan (Nikam *et al.*, 2018).

2.4.1.2 Microfluidization

Microfluidization atau mikrofluidisasi adalah teknik pencampuran yang menggunakan alat berupa *microfluidizer*. Alat ini menggunakan pompa bertekanan tinggi (500 hingga 20000 psi) yang memasukkan produk ke kanal-kanal kecil yang disebut kanal mikro. Fase air dan fase minyak dikombinasikan bersama menggunakan *homogenizer* untuk membentuk emulsi. Kemudian emulsi dimasukan ke dalam *microfluidizer*

dimana akan diproses untuk mendapatkan emulsi dengan ukuran sangat kecil. Emulsi dilewatkan melalui *microfluidizer* secara berulang-ulang hingga diperoleh ukuran partikel yang diinginkan. Kemudian emulsi akan disaring menggunakan filter dengan nitrogen untuk menghilangkan droplet yang besar sehingga dihasilkan nanoemulsi yang seragam (Savardekar dan Bajaj., 2016).

2.4.1.3 Ultrasonikasi

Nanoemulsi dapat dibuat menggunakan gelombang ultrasonik untuk memperkecil ukuran globul. Peningkatan tekanan eksternal dapat meningkatkan ambang kavitasi sehingga membentuk lebih sedikit gelembung. Peningkatan tekanan eksternal juga meningkatkan tekanan gelembung. Karena kavitasi adalah mekanisme yang paling penting pada sistem ultrasonik frekuensi rendah, perubahan dalam intensitasnya dapat mempengaruhi perubahan densitas (Savardekar dan Bajaj., 2016). Pada teknik ini emulsi yang sudah dicampur sebelumnya diaduk dengan frekuensi ultrasonik sebesar 20 kHz untuk menurunkan ukuran droplet nanoemulsi (Gurpreet dan Singh. 2018).

2.4.1.4 Inversi Fase

Pada metode ini, dispersi nanoemulsi diperoleh dengan energi kimiawi yang menghasilkan transisi fase. Transisi fase dapat dihasilkan dengan cara mengubah komposisi emulsi dan menjaga suhu konstan (Savardekar dan Bajaj., 2016).

2.4.1.5 Emulsifikasi Spontan

Mula-mula dibuat campuran fase organik yang terdiri atas minyak dan surfaktan. Fase organik kemudian diinjeksikan ke fase aqueous di

bawah *magnetic stirrer* sehingga dihasilkan emulsi O/W (Savardekar dan Bajaj., 2016).

2.4.1.6 Teknik Penguapan Solven

Teknik ini meliputi pembuatan larutan obat kemudian diemulsikan dalam cairan lain yang bukan berupa pelarut dari obat tersebut. Penguapan pelarut menghasilkan presipitasi obat. pertumbuhan kristal dan agregasi partikel dapat dikontrol dengan memberikan gaya tinggi menggunakan *stirrer* berkecepatan tinggi (Nikam *et al.*, 2018).

2.4.1.7 Metode Hidrogel

Metode ini mirip dengan metode penguapan solven. Perbedaannya adalah larutan obat yang digunakan dapat bercampur dengan antisolven dari obat (Nikam *et al.*, 2018).

2.5 Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

Sekitar 50% kandidat obat baru memiliki kelarutan yang rendah dalam air, sehingga penghantaran obat secara oral menghasilkan bioavailabilitas obat yang rendah. Untuk mengatasi permasalahan ini, berbagai strategi formulasi banyak dikembangkan, seperti penggunaan surfaktan, bentuk garam, siklodekstrin, dan dispersi padat nanopartikel. Banyak penelitian yang menggunakan larutan lipid, emulsi, dan prekonsentrat emulsi, yang mana dapat dibuat sebagai formulasi yang stabil sehingga cocok untuk enkapsulasi obat-obatan yang kurang larut dalam air. Sistem *self-emulsification* adalah salah satu teknik formulasi yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan tersebut (Kohli *et al.*, 2010).

Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) adalah formulasi berbasis lipid yang banyak digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas oral dari obat-

obatan yang memiliki kelarutan dalam air rendah. *Self-nanoemulsifying drug delivery* (SNEDDS) adalah campuran isotropik dari minyak alami atau sintetis, surfaktan atau pelarut hidrofil dan kosolven/kosurfaktan yang memiliki kemampuan untuk membentuk nanoemulsi minyak dalam air (O/W) dengan pengadukan ringan setelah didispersikan dalam media aqueous seperti cairan saluran cerna. SNEDDS memiliki ukuran globul dalam rentang nanometer yaitu 20-200 nm. SNEDDS lebih stabil secara termodinamis jika dibandingkan dengan emulsi biasa. SNEDDS dapat dimasukkan ke dalam kapsul gelatin lunak ataupun keras atau kapsul hidroksipropil metilselulosa, yang dapat memberikan kenyamanan penggunaan pada pasien. (AboulFotouh *et al.*, 2018; Tanvi *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2012).

Faktor-faktor yang mempengaruhi emulsifikasi spontan dari sistem SNEDDS yaitu:

- Sifat fisikokimia dan konsentrasi fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan
- Rasio dari masing-masing komponen, khususnya rasio fase minyak dengan surfaktan
- Suhu dan pH dari fase aqueous dimana nanoemulsifikasi dapat terjadi
- Karakteristik fisikokimia dari obat, seperti hidrofilisitas/lipofilisitas, pKa, dan polaritas.

Selain itu, akseptabilitas dari SNEDDS untuk rute administrasi yang diinginkan juga perlu dipertimbangkan saat melakukan formulasi SNEDDS (Tanvi *et al.*, 2016).

Obat-obatan yang diberikan melalui rute oral akan mencapai sirkulasi sistemik melalui absorpsi ke vena porta. Namun, obat yang sangat lipofil mencapai sirkulasi sistemik melalui sistem limfatik pada usus sehingga bioavailabilitas obat

lipofil dipengaruhi oleh absorpsi melalui vena porta dan melalui sistem limfatik. Disolusi obat lipofil pada saluran cerna dibantu oleh cairan empedu yang bekerja sebagai surfaktan. Sekret kelenjar empedu yang terdiri atas asam empedu, fosfolipid, dan kolesterol, membantu pelarutan obat lipofil dengan membentuk misel submikron yang berisi molekul lipofil dan kemudian mencapai membran absorpsi pada sel-sel saluran cerna. Untuk obat-obatan lipofil, rute utama masuknya obat melalui saluran limfatik adalah melalui jalur transeluler pada sistem transpor lipid di usus. Dengan adanya gerak peristaltik pada saluran cerna, obat lipofil tersebut akan membentuk emulsi dalam saluran cerna. Lipid pada duodenum akan merangsang sekret kelenjar empedu yang kemudian akan terabsorpsi pada permukaan antara minyak dan air sehingga meningkatkan stabilitas emulsi dan menurunkan ukuran globul. Pembentukan emulsi ini dapat meningkatkan kelarutan dari obat-obatan lipofil. Droplet emulsi obat lipofil akan masuk ke sel-sel saluran cerna dan membentuk lipoprotein dengan inti lipid yang disebut kilomikron. Kilomikron yang berikatan dengan molekul obat berperan sebagai pembawa obat menuju saluran limfatik. Karena ukurannya besar, kilomikron tidak dapat permeasi ke pembuluh darah kapiler sehingga kilomikron diserap melalui saluran limfatik hingga menuju sirkulasi sistemik. Transpor obat melalui jalur limfatik dapat mencegah obat melalui metabolisme lintas pertama melalui vena porta menuju hepar sehingga akan meningkatkan bioavailabilitas obat. Eksipien lipid pada formulasi berbasis lipid seperti SNEDDS dapat meningkatkan pelarutan obat-obatan lipofil pada usus sehingga akan meningkatkan transpor obat menuju saluran limfatik. Dengan ukuran molekul nanometer, maka luas antar permukaan akan meningkat untuk partisi obat lipofil

pada minyak dan cairan gastrointestinal (Kotta *et al.*, 2012; Cherniakov *et al.*, 2014).

2.5.1 Kelebihan SNEDDS

SNEDDS memiliki kemampuan yang unik untuk membentuk emulsi minyak dalam air dengan ukuran globul kecil pada pengadukan ringan saat tercampur dengan fase air. SNEDDS adalah campuran minyak dan surfaktan serta kosurfaktan yang berupa konsentrat. Kemudian SNEDDS akan didispersikan dalam media aqueous dan akan mengalami mekanisme nanoemulsifikasi spontan. Kelebihan dari formulasi SNEDDS, antara lain (Khan *et al.*, 2012):

- Stabilitas

Sistem SNEDDS terdiri dari obat, minyak, dan surfaktan, serta tidak mengandung air. Oleh karena itu, formula SNEDDS memiliki stabilitas fisika maupun kimia yang lebih baik pada penyimpanan jangka panjang jika dibandingkan dengan nanoemulsi yang mengandung air dengan jumlah yang cukup banyak.

- Kenyamanan pasien

Formula SNEDDS dapat dibuat menjadi unit sediaan dosis berupa kapsul atau tablet melalui proses solidifikasi sehingga dosis yang diberikan dapat terjaga dan memberikan kenyamanan penggunaan pada pasien. Selain itu, formula SNEDDS yang dibuat menjadi kapsul juga akan mengurangi rasa tidak enak jika dibandingkan dengan formula emulsi cair.

- *Drug loading*

SNEDDS dapat memberikan kapasitas *drug loading* yang lebih besar karena mengandung surfaktan dengan konsentrasi tinggi dan kosurfaktan.

- Efek terhadap makanan

Sistem SNEDDS tidak mempengaruhi absorpsi obat saat diberikan bersamaan dengan makanan. Komponen lipofil dari makanan justru akan membantu absorpsi sistem SNEDDS.

- Onset kerja

SNEDDS dapat meningkatkan absorpsi dari obat-obatan yang diberikan melalui rute oral, yang mana akan memberikan onset kerja obat yang cepat.

2.5.2 Komponen SNEDDS

Kemampuan pembentukan SNEDDS bergantung pada proses nanoemulsifikasi spontan serta karakteristik fisikokimia dan biologis dari komponen yang digunakan pada formulasi SNEDDS. Berikut adalah beberapa komponen yang perlu dipertimbangkan dalam pembuatan formulasi SNEDDS, antara lain:

- Obat

Salah satu tantangan utama dalam desain formulasi sediaan oral adalah meningkatkan kelarutan obat pada saluran pencernaan yaitu pada lokasi absorpsi utama pada usus halus. Untuk obat-obatan lipofil yang mengalami absorpsi bergantung kecepatan disolusi, formulasi SNEDDS dapat meningkatkan kecepatan absorpsi obat (Kohli *et al.*, 2010). Bahan aktif dapat memberikan pengaruh yang signifikan pada karakteristik SNEDDS, seperti ukuran globul nanoemulsi. Obat harus memiliki kelarutan yang tinggi dalam fase minyak supaya

dapat mengalami emulsifikasi lebih mudah saat terpapar cairan saluran cerna. Berbagai karakteristik fisikokimia dari obat, seperti log P, pKa, struktur molekul dan bobot molekul, adanya gugus terion, dan konsentrasi obat memberikan pengaruh pada SNEDDS yang terbentuk. Penambahan obat pada sistem SNEDDS dapat meningkatkan ukuran globul nanoemulsi dibandingkan SNEDDS tanpa obat. Ukuran globul nanoemulsi meningkat seiring dengan peningkatan jumlah obat yang ditambahkan (Date *et al.*, 2010; Khan *et al.*, 2012).

- Fase Minyak

Nanoemulsi umumnya mengandung minyak sejumlah 5-20% untuk emulsi O/W. Minyak dalam formula nanoemulsi berfungsi untuk melarutkan obat (Singh *et al.*, 2017). Jenis minyak yang digunakan antara lain minyak biji jarak, minyak jagung, minyak kelapa, minyak primrose, minyak zaitun, minyak mineral, dan lain-lain (Nikam *et al.*, 2018). Minyak yang digunakan dalam formulasi nanoemulsi mengandung trigliserida dari berbagai rantai dan derajat kejenuhan. Minyak dikelompokkan menjadi minyak yang mengandung trigliserida rantai pendek (<5 atom karbon), trigliserida rantai sedang (6-12 atom karbon), dan trigliserida rantai panjang (>12 atom karbon) (Savale, 2015).

Minyak merupakan bahan yang penting dalam formulasi SNEDDS. Dalam formulasi SNEDDS, minyak berfungsi melarutkan obat lipofil dalam jumlah yang besar, memfasilitasi emulsifikasi spontan, serta meningkatkan fraksi obat lipofil yang masuk ke sistem limfatik di usus, sehingga dapat meningkatkan absorpsinya dari saluran pencernaan. Minyak yang mengandung trigliserida rantai panjang dan sedang, dengan berbagai derajat kejenuhan atau hidrolisis, banyak digunakan untuk desain formulasi SNEDDS. Turunan semisintetis dari minyak tersebut juga

dapat membentuk sistem emulsifikasi yang baik saat ditambahkan surfaktan (Kohli *et al.*, 2010).

Fase minyak memiliki peran yang penting pada formulasi SNEDDS karena karakteristik fisikokimia dari minyak (seperti volume molar, polaritas, dan viskositas) secara signifikan mempengaruhi proses nanoemulsifikasi spontan, ukuran globul nanoemulsi, kelarutan obat, dan bioavailabilitas obat. Minyak yang dipilih untuk formulasi SNEDDS adalah minyak dengan kelarutan kandidat obat yang paling tinggi dalam minyak tersebut. Dengan kelarutan obat yang tinggi dalam minyak, maka dapat membantu *drug loading* secara maksimal dalam sistem SNEDDS. Minyak dengan trigliserida rantai sedang dan pendek lebih mudah membentuk nanoemulsi dibandingkan minyak dengan trigliserida rantai panjang. Namun, trigliserida rantai panjang memiliki kemampuan yang lebih tinggi dalam meningkatkan transpor obat melalui sistem limfatik untuk menghindari metabolisme lintas pertama dari obat jika dibandingkan dengan trigliserida rantai sedang. Selain itu, trigliserida rantai panjang dapat membentuk nanoemulsi yang stabil tanpa adanya pengendapan (Date *et al.*, 2010; Tran *et al.*, 2014).

- Surfaktan

Surfaktan adalah molekul amfifilik yang berfungsi menstabilkan nanoemulsi dengan cara menurunkan tegangan antar permukaan dan mencegah agregasi droplet. Surfaktan cenderung cepat terserap pada permukaan antara minyak dan air dan memberikan stabilisasi sterik atau elektrostatik. Pemilihan surfaktan atau campuran surfaktan tidak hanya mempengaruhi ukuran dan stabilitas nanoemulsi, tetapi juga menentukan toksisitas, farmakokinetik, dan farmakodinamik dari formula nanoemulsi (Singh *et al.*, 2017). Surfaktan harus memiliki karakteristik tertentu, yaitu tidak toksik, memiliki rasa, bau, dan kestabilan

kimia yang kompatibel dengan produk. Surfaktan dapat membentuk lapisan film monomolekular, multimolekular, atau lapisan partikulat di antara globul-globul yang terdispersi. Contoh surfaktan yang biasa digunakan untuk formula nanoemulsi, antara lain Twen 20, 40, 60, 80, Span 20, 40, 60, 80, Cremophor, PEG300, Caprylic glyceride, dan lain-lain. Berbagai jenis surfaktan dapat digunakan, baik secara tunggal maupun kombinasi, dalam formulasi SNEDDS untuk mendapatkan nanoemulsi dengan karakteristik yang diinginkan (Nikam *et al.*, 2018).

Pemilihan surfaktan didasarkan pada nilai *hydrophylic-lipophilic balace* (HLB) dari surfaktan tersebut. Nilai HLB digunakan untuk menentukan kontribusi bagian hidrofilik dan hidrofobik dari molekul surfaktan. Surfaktan dengan nilai HLB yang rendah (3-6) umumnya membentuk nanoemulsi air dalam minyak, sementara surfaktan dengan nilai HLB tinggi (8-18) lebih dipilih untuk membentuk nanoemulsi minyak dalam air. Untuk menghasilkan emulsifikasi yang baik, surfaktan yang digunakan harus memiliki HLB tinggi (>12) dan hidrofilitas yang tinggi supaya dapat terbentuk globul O/W secara spontan dan cepat saat nanoemulsi bertemu dengan medium aqueous. Surfaktan akan menjaga obat tetap terdispersi pada lokasi absorpsi sehingga absorpsi menjadi lebih efektif dan tidak terjadi pengendapan obat pada lumen saluran cerna. Konsentrasi surfaktan dalam formulasi SNEDDS mempengaruhi ukuran globul dari nanoemulsi. Konsentrasi surfaktan harus cukup tinggi untuk memberikan molekul surfaktan dengan jumlah yang cukup dalam sistem nanoemulsi untuk menstabilkan droplet nanoemulsi yang terbentuk. Perbandingan minyak:surfaktan yang kecil akan menghasilkan ukuran globul yang lebih kecil. Semakin meningkatnya perbandingan

minyak:surfaktan, maka ukuran globul nanoemulsi akan meningkat (Thakur *et al.*, 2013; Kohli *et al.*, 2010, Date *et al.*, 2010).

- Kosurfaktan

Nanoemulsi terbentuk dari tegangan permukaan yang rendah. Penurunan tegangan permukaan dapat dilakukan dengan penambahan kosurfaktan, yang mana dapat menyebabkan pembentukan secara spontan nanoemulsi yang stabil secara termodinamika (Savardekar dan Bajaj., 2016). Formulasi SNEDDS yang efektif biasanya membutuhkan konsentrasi surfaktan yang tinggi. Maka dari itu, kosurfaktan dibutuhkan untuk meningkatkan disolusi dari surfaktan hidrofilik. Surfaktan yang dikombinasi dengan kosurfaktan disebut dengan campuran Smix. Kosurfaktan digunakan untuk melengkapi surfaktan karena kosurfaktan bekerja pada struktur yang lebih lemah dengan membentuk lapisan antar permukaan. Kosurfaktan dapat ditambahkan untuk meningkatkan *drug loading* ke sistem SNEDDS, untuk membantu memodulasi waktu nanoemulsifikasi spontan dari SNEDDS, dan untuk membantu menurunkan ukuran globul nanoemulsi. Penambahan kosurfaktan dapat juga meningkatkan daerah nanoemulsifikasi pada diagram fase (Singh *et al.*, 2017; Kohli *et al.*, 2010; Date *et al.*, 2010).

Kosurfaktan ampifilik seperti propilen glikol, PEG, dan eter glikol (dietil glikol monoetil eter atau Transcutol P), sering ditambahkan pada formulasi SNEDDS untuk meningkatkan *drug loading* dan mempercepat waktu yang dibutuhkan untuk proses nanoemulsifikasi spontan. Pada beberapa penelitian, alkohol rantai pendek, seperti etanol, juga banyak digunakan sebagai kosurfaktan. Namun, peningkatan kelarutan akibat penambahan kosurfaktan dapat meningkatkan *drug loading* sehingga kemungkinan dapat mempengaruhi ukuran globul nanoemulsi (Date *et al.*, 2010).

2.5.3 Mekanisme Self-Emulsification

Self-emulsification atau emulsifikasi spontan pada SNEDDS terjadi oleh beberapa mekanisme yang berbeda yang mana dipengaruhi oleh komposisi sistem SNEDDS dan protokol emulsifikasi (misalnya bagaimana cara penambahan komponen dan bagaimana keadaan termodinamika sistem diubah). Pada pembentukan emulsi, energi bebas adalah fungsi langsung dari energi yang dibutuhkan untuk membentuk lapisan baru antara fase yang terbentuk. Energi bebas tersebut dapat dirumuskan menjadi:

$$\Delta G = \sum_i (N_i 4 \pi r_i^2 \sigma)$$

Dimana ΔG adalah energi bebas yang terlibat pada proses, N adalah jumlah globul dengan jari-jari r dan σ adalah energi antar permukaan. Fase yang terbentuk akan saling memisah seiring dengan bertambahnya waktu untuk menurunkan energi antar permukaan sehingga akan menurunkan energi bebas dari sistem. Bahan-bahan emulgator seperti surfaktan dapat menurunkan energi antar permukaan dengan membentuk lapisan antara partikel emulsi, yang mana memberikan perlindungan terhadap koalesensi. Pada sistem emulsifikasi spontan, energi bebas yang dibutuhkan untuk membentuk emulsi sangat rendah atau negatif saat pembentukan emulsi terjadi spontan secara termodinamis (Khan *et al.*, 2012).

Groves dan Galindez dan Wakerly *et al.* melaporkan bahwa terjadi pembentukan fase kristal cair antara minyak/surfaktan dan fase air mengembang, dengan demikian terjadi pembentukan lapisan secara spontan antara permukaan globul minyak dan air. Solan *et al.* melakukan penelitian mengenai pembentukan nanoemulsi pada sistem yang mengandung air/Brij 30/dekana pada suhu 25°C dengan menggunakan tiga metode emulsifikasi energi rendah. Pada metode

pertama, minyak ditambahkan sedikit demi sedikit pada campuran air-surfaktan. Pada metode kedua, air ditambahkan sedikit demi sedikit ke larutan surfaktan dalam minyak. Pada metode ketiga, semua komponen (minyak, air, dan surfaktan) dicampur menjadi satu. Nanoemulsi yang dihasilkan memiliki rata-rata ukuran globul sebesar 50 nm dan stabilitas kinetik yang tinggi dengan metode kedua. Namun, emulsi yang didapatkan dengan metode kedua memiliki polidispersitas yang lebih rendah daripada metode 1 dan 3 (Khan *et al.*, 2012).

2.6 Monografi Bahan

2.6.1 Castor Oil

Castor oil berupa minyak kental jernih, hampir tidak berwarna, atau berwarna kuning pucat; memiliki sedikit aroma dan rasa yang awalnya lembut kemudian agak menusuk. Nama lain *castor oil*, antara lain oleum ricini; ricini oleum virginale; ricinoleum; ricinus communis; ricinus oil; tangantangan. *Castor oil* adalah asam lemak trigliserida. Komposisi asam lemak terdiri dari *ricinoleic acid* (87%), *oleic acid* (7%), *linoleic acid* (3%), *palmitic acid* (2%), *stearic acid* (1%), dan *dihydroxystearic acid*. *Castor oil* dapat campur dengan kloroform, dietil eter, etanol, asam asetat glasial, dan metanol; mudah larut dalam etanol (95%) dan petroleum eter; praktis tidak larut dalam air; praktis tidak larut dalam minyak mineral kecuali dicampur dengan minyak sayur lain. Titik didih dan titik leleh *castor oil* secara berturut-turut 313 °C dan -12 °C. *Castor oil* stabil dan tidak menjadi tengik kecuali dipaparkan pada panas yang berlebihan. Pada pemanasan dengan suhu 300 °C selama beberapa jam, *castor oil* menjadi polimer dan menjadi larut dalam minyak mineral. Saat didinginkan menjadi 0°C, *castor oil* menjadi lebih kental. Minyak ini

inkompatibel dengan oksidator kuat. *Castor oil* disimpan dalam wadah tertutup rapat dengan suhu tidak lebih dari 25 °C dan terlindung dari cahaya.

Tran *et al.* (2014) melakukan penelitian dengan membuat SNEDDS quercetin menggunakan fase minyak *castor oil*, surfaktan Tween 80 dan Cremophor RH40, dan kosurfaktan PEG 400. Setelah dicampurkan dalam air, terbentuk nanoemulsi dengan ukuran globul $208,8 \pm 4,5$ nm dan potensial zeta - $26,3 \pm 1,2$ mV. Formula SNEDDS yang dibuat stabil pada penyimpanan hingga lebih dari 1 bulan. Formula SNEDDS quercetin dapat meningkatkan transpor quercetin melewati lapisan sel Caco-2 dan meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas oral quercetin pada tikus.

2.6.2 Tween 80

Tween 80 berupa cairan kental seperti minyak; jernih, kuning; bau asam lemak dan khas. Nama lain Tween 80, antara lain Polysorbate 80; Liposorb 80; 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. Nama kimia Tween 80 adalah Polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate. Tween 80 memiliki rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ dan bobot molekul sebesar 1310 g/mol. Struktur kimia Tween 80 terdapat pada gambar 2.3. Tween 80 mudah larut dalam etanol (95%), dalam air, dalam etil asetat dan dalam metanol; tidak larut dalam minyak mineral dan dalam minyak sayur. Tween 80 memiliki pH sebesar 6-8. Titik didih dan titik leleh Tween 80 berturut-turut sebesar $> 100^{\circ}C$ dan $-20,556^{\circ}C$. Nilai HLB Tween 80 adalah 15.

2.6.3 Croduret 50SS

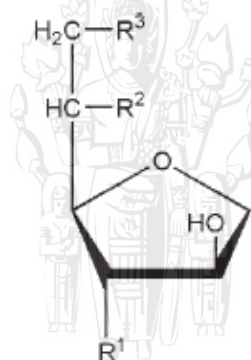
Croduret 50SS berupa pasta semi solid berwarna putih, cair pada suhu $\sim 30^{\circ}\text{C}$. Nama lain Croduret 50SS adalah PEG-40 hydrogenated castor oil; polyethoxylated hydrogenated castor oil; polyoxyethylene 40 hydrogenated castor oil. Nama kimia Croduret 50SS adalah Polyethoxylated castor oil. Croduret 50SS larut dalam *castor oil*, kloroform, etanol, asam lemak, *fatty alcohol*, *olive oil*, air; tidak larut dalam minyak mineral. Croduret 50SS memiliki pH sebesar 5-7. Croduret 50SS memiliki titik leleh sebesar $\approx 30^{\circ}\text{C}$. Nilai HLB Croduret 50SS adalah 14,1. Larutan polyoxyl 40 hydrogenated castor oil dalam alkohol dan larutan aqueous stabil. Larutan menjadi keruh saat suhunya meningkat. Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil tetap stabil dengan adanya garam yang menyebabkan kesadahan pada air. Beberapa senyawa organik dapat menyebabkan presipitasi polyoxyl pada konsentrasi tertentu, khususnya senyawa yang memiliki gugus hidroksil fenolik seperti fenol, resorcinol, dan tanin. Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil tidak berubah akibat garam yang menyebabkan kesadahan dalam air. Croduret 50SS disimpan dalam wadah kedap udara, terlindung dari cahaya, disimpan di tempat sejuk dan kering (Rowe *et al.*, 2009).

Weerapol *et al.* (2014) melakukan optimasi formula SNEDDS nifedipine dengan menggunakan berbagai kombinasi surfaktan. Penggunaan kombinasi surfaktan Cremophor RH40 (polyoxyl 40 hydrogenated castor oil) dan Span 80 menghasilkan emulsi dengan ukuran globul nano pada HLB tinggi. SNEDDS nifedipine yang dihasilkan memiliki ukuran globul 73-74 nm.

2.6.4 Span 20

Span 20 berupa cairan kental berwarna kuning; bau dan rasa khas. Nama lain Span 20 adalah Arlacel 20; Armotan ML; Crill 1; Dehymuls SML; E493;

Glycomul L; Hodag SML; Liposorb L; Montane 20; ProtachemSML; Sorbester P12; Sorbirol L; sorbitan laurate; sorbitani lauras; sorbitan monolaurate; Tego SML. Nama kimia Span 20 adalah Sorbitan monododecanoate. Struktur kimia Span 20 terdapat pada gambar 2.4. Rumus molekul Span 20 adalah $C_{18}H_{34}O_6$ dan bobot molekul Span 20 sebesar 346 g/mol. Span 20 larut dalam minyak dan dalam pelarut organik; tidak larut dalam air namun dapat terdispersi dalam air. Nilai HLB Span 20 sebesar 8,6. Span 20 dapat mengalami reaksi saponifikasi dengan basa kuat atau asam kuat, stabil dengan asam lemah dan basa lemah. Span 20 inkompatibel dengan oksidator. Span 20 disimpan dalam wadah tertutup rapat, diletakkan di tempat sejuk dan kering (Rowe *et al.*, 2009).

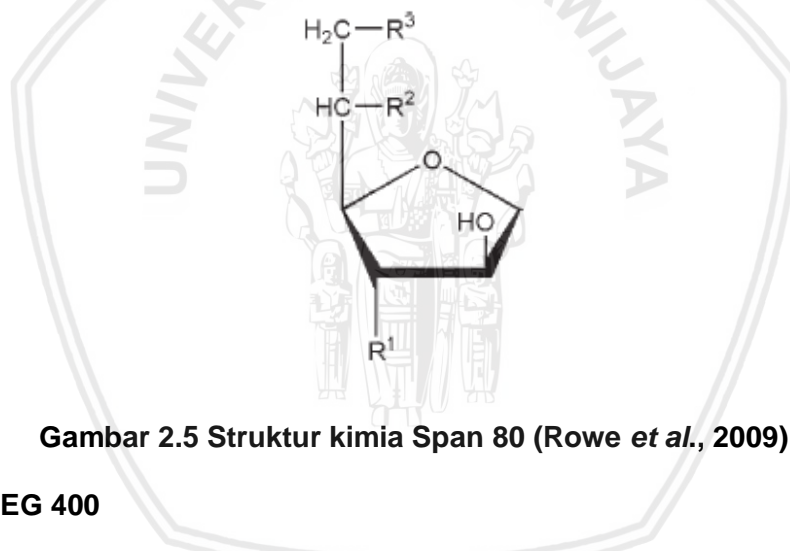


Gambar 2.4 Struktur kimia Span 20 (Rowe *et al.*, 2009)

2.6.5 Span 80

Span 80 berupa cairan kental berwarna kuning; bau dan rasa khas. Nama lain Span 80 adalah Ablunol S-80; Arlancel 80; Armotan MO; Capmul O; Crill 4; Crill 50; Dehymuls SMO; Drewmulse SMO; Drewsorb 80K; E494; GlycomulO; Hodag SMO; Lamesorb SMO; LiposorbO; 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; Sorbitan monooleat; Tego SMO. Nama kimia Span 80

adalah (Z)-Sorbitan mono-9-octadecanoate. Struktur kimia Span 80 terdapat pada gambar 2.5. Rumus molekul Span 80 adalah $C_{24}H_{44}O_6$ dan bobot molekul Span 80 sebesar 429 g/mol. Span 80 larut dalam minyak dan dalam pelarut organik; tidak larut dalam air namun dapat terdispersi dalam air. Span 80 memiliki titik didih sebesar $> 100^{\circ}C$. Nilai HLB Span 80 sebesar 4,3. Span 80 dapat mengalami terjadi reaksi saponifikasi dengan basa kuat atau asam kuat, stabil dengan asam lemah dan basa lemah. Span 80 inkompatibel dengan oksidator. Wadah dan penyimpanan Span 80 dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat, diletakkan di tempat sejuk dan kering (Rowe *et al.*, 2009).

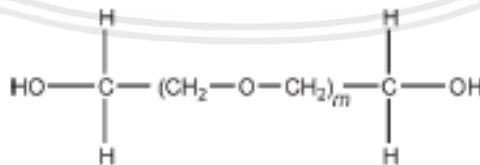


Gambar 2.5 Struktur kimia Span 80 (Rowe *et al.*, 2009)

2.6.6 PEG 400

PEG 400 berupa cairan jernih, tidak berwarna, atau sedikit berwarna kuning; kental; bau khas; rasa pahit dan agak terasa terbakar. Nama lain PEG 400 adalah Carbowax; Carbowax Sentry; Lipoxol; Lutrol E; macrogola; PEG; Pluriol E; polyoxyethylene glycol. Nama kimia PEG 400 adalah α -Hydro-o-hydroxypoly(oxy-1,2-ethanediyl). Struktur kimia PEG 400 terdapat pada gambar 2.6. Rumus molekul PEG 400 adalah $HOCH_2(CH_2OCH_2)_mCH_2OH$ ($m = 8,7$) dan bobot molekul PEG 400 sebesar 380-420 g/mol. PEG 400 larut dalam air dan dapat bercampur dengan PEG lain. Larutan aqueous dengan bobot molekul leboh besar

dapat membentuk gel. PEG cair larut dalam aseton, alkohol, benzena, gliserin, dan glikol. PEG 400 memiliki rentang pH sebesar 4-7. Titik beku PEG 400 sebesar 4-8 °C. PEG 400 stabil secara kimia di dalam air dan larutan. PEG tidak menyebabkan pertumbuhan mikroba dan tidak tengik. PEG 400 reaktif secara kimia pada dua gugus hidroksil terminal, yang mana dapat teresterifikasi atau eterifikasi. Semua jenis PEG dapat memberikan aktivitas oksidasi dengan adanya peroksida. PEG inkompatibel dengan beberapa agen pewarna. Aktivitas antibiotik tertentu dapat menurun dengan adanya PEG, seperti penicillin dan bacitracin. Efikasi pengawet paraben juga terganggu karena akan berikatan dengan PEG. Terjadi efek pencairan pada pencampuran dengan fenol, asam tanin, dan asam salisilat. Perubahan warna sulfonamide dan dithranol dapat terjadi dan sorbitol dapat mengendap pada campuran. Plastik seperti polietilen, fenolformaldehida, polivinil klorida, dan membran ester selulosa dapat larut dengan PEG. Migrasi PEG dapat terjadi pada selaput tablet, sehingga menyebabkan interaksi dengan inti tablet. PEG 400 dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat, diletakkan di tempat sejuk dan kering. Penyimpanan PEG lebih disarankan menggunakan wadah stainless steel, aluminium, kaca, atau *lined steel*.



Gambar 2.6 Struktur kimia PEG 400 (Rowe et al., 2009)

Reddy dan Sravanthi (2017) membuat formulasi SNEDDS atorvastatin calcium dengan peceol sebagai fase minyak, labrasol sebagai surfaktan, dan PEG 400 sebagai kosurfaktan. Ukuran partikel, potensial zeta, dan indeks polidispersitas diukur dan diperoleh hasil berturut-turut 36,22 nm, -1,32 mV, dan

0,164. Pada studi stabilitas diperoleh hasil bahwa formula SNEDDS atorvastatin calcium stabil pada penyimpanan selama 1 bulan. Tran *et al.* (2014) melaporkan bahwa penggunaan PEG 400 pada formula SNEDDS quercetin dapat menghambat pengendapan quercetin. Formula yang mengandung PEG 400 menghasilkan SNEDDS yang lebih stabil yang ditandai dengan ukuran globul dan kandungan quercetin yang konsisten setelah penyimpanan selama 1 bulan.

2.6.7 Akuades

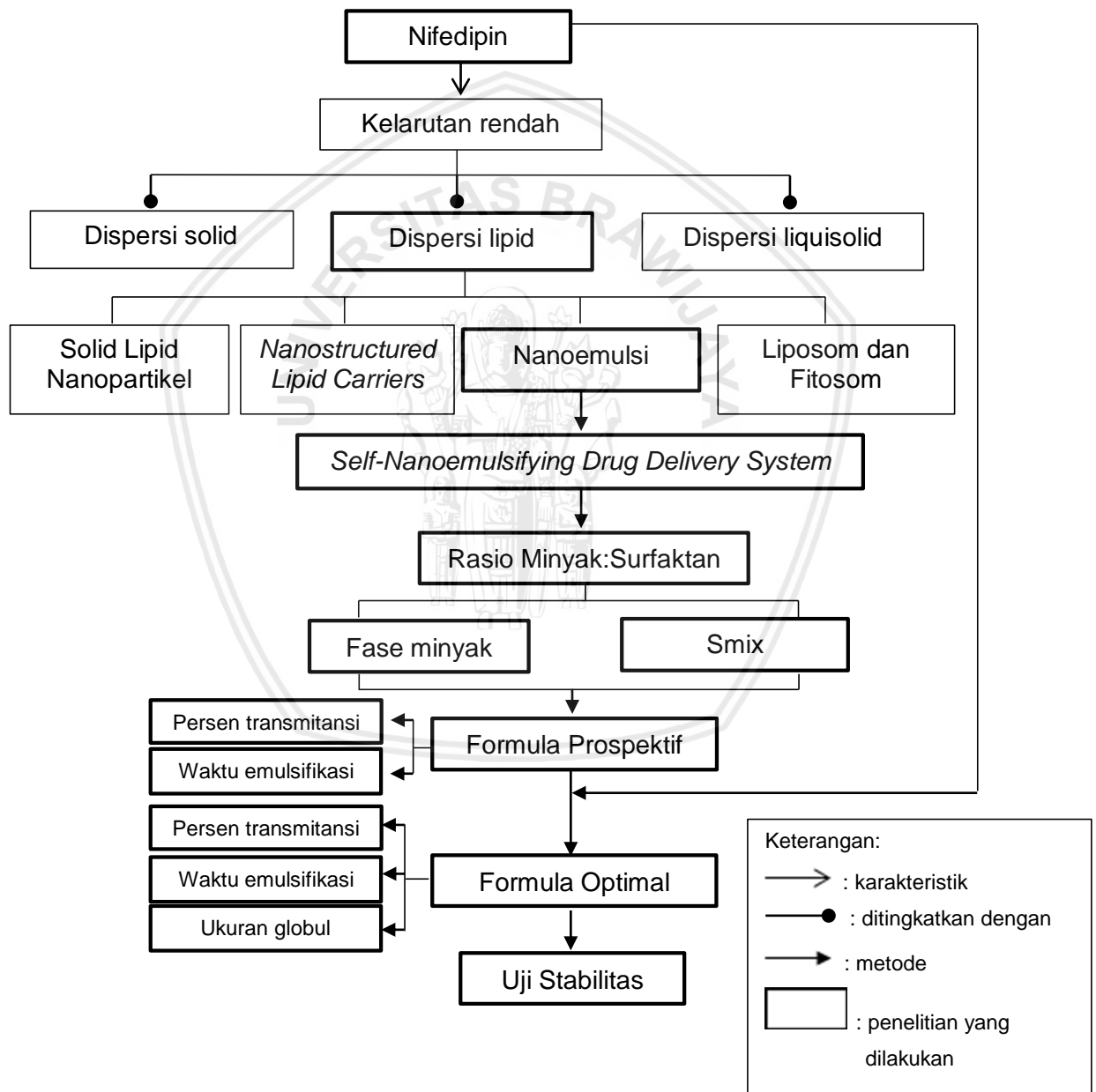
Akuades berupa cairan jernih, tidak berwarna; tidak berbau; tidak mempunyai rasa. Nama lain dari akuades adalah Aqua, aqua purificata, hydrogen oxide. Rumus molekul akuades adalah H_2O . Akuades memiliki bobot molekul sebesar 18,02 g/mol. Akuades dapat bercampur dengan pelarut polar. Akuades memiliki pH sebesar 7. Titik didih akuades adalah $100^{\circ}C$. Akuades stabil secara kimiawi pada semua wujud (es, cair, uap). Akuades dapat bereaksi dengan obat dan eksipien yang mudah terhidrolisis, dapat bereaksi dengan logam alkali dan alkali tanah serta bentuk oksidanya, dapat bereaksi dengan garam anhidrat dan senyawa organik serta kalsium karbit. Akuades dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat.



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

3.2 Penjabaran Kerangka Konsep

Nifedipin merupakan obat yang memiliki karakteristik lipofil dan kelarutan dalam air yang rendah. Bioavailabilitas nifedipin rendah akibat tingginya metabolisme lintas pertama melalui hepar. Salah satu teknik yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat-obatan dalam air adalah melakukan teknik dispersi lipid. Dispersi lipid merupakan salah satu bentuk formulasi berbasis lipid yang selain dapat meningkatkan kelarutan zat aktif dan membantu meningkatkan bioavailabilitas. Formulasi berbasis lipid merupakan formulasi yang terdiri atas minyak sebagai basis, yang mana obat dapat terdispersi atau terlarut secara baik dalam inti lipofil (Zhang *et al.*, 2018). Pada penelitian ini, dibuat dispersi lipid berupa nanoemulsi.

Nanoemulsi merupakan emulsi O/W yang terbentuk dari fase minyak, fase air, surfaktan, dan kosurfaktan (Zhang *et al.*, 2018). Nanoemulsi dapat dibuat untuk meningkatkan kelarutan obat-obatan yang kelarutan dalam airnya rendah, seperti nifedipin. Nanoemulsi dibuat dengan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*. SNEDDS dapat membentuk nanoemulsi secara spontan apabila terpapar air. SNEDDS digunakan sebagai sistem penghantaran obat yang tidak larut air sehingga absorpsi obat melalui membran biologis akan meningkat dan begitu juga dengan bioavailabilitasnya. Selain itu, sediaan SNEDDS juga diketahui lebih stabil daripada nanoemulsi. SNEDDS dapat mengalami emulsifikasi spontan di dalam cairan saluran cerna kemudian obat akan terdispersi dan dilepaskan di saluran pencernaan.

Formulasi SNEDDS terdiri dari beberapa komponen yaitu fase minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan obat. Pada penelitian ini digunakan *castor oil* sebagai fase minyak, kombinasi Tween 80-Span 20 dan kombinasi Croduret 50SS-Span

80 sebagai surfaktan, dan PEG 400 sebagai kosurfaktan. Pembentukan SNEDDS dipengaruhi oleh rasio fase minyak dan surfaktan. Pada penelitian ini digunakan campuran surfaktan dan kosurfaktan yang disebut Smix. Penentuan formula SNEDDS yang optimal dilakukan dengan cara optimasi dalam dua tahap. Pertama dilakukan *screening* rasio fase minyak dibanding Smix. Formula dibuat dengan Smix yang terdiri dari campuran Tween 80/Span 20/PEG 400 atau Croduret 50SS/Span 80/PEG 400 dengan perbandingan surfaktan:kosurfaktan sebesar 1:1, 2:1, 3:1, dan 4:1. Kemudian dilakukan optimasi rasio fase minyak dan Smix dengan mencampurkan Smix dan fase minyak pada rasio 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1. Menurut Pouton (2006), formula *Self-Emulsifying Drug Delivery System* yang mengandung komponen surfaktan hidrofilik ($HLB > 12$) mengandung komposisi fase minyak sebesar $<20\%$, surfaktan sebesar 20-50%, dan kosurfaktan hidrofilik sebesar 20-50%. Patel *et al.* (2011) melakukan penelitian dengan membuat formulasi SNEDDS irbesartan yang mengandung komposisi fase minyak sebesar 32%, komposisi surfaktan sebesar 43,33%, dan komposisi kosurfaktan sebesar 21,67%. Formula yang terbentuk diuji persen transmisi dan waktu emulsifikasi. Formula yang memenuhi persyaratan persen transmisi dan waktu emulsifikasi kemudian disebut sebagai formula prospektif. Selanjutnya formula prospektif ditambahkan nifedipin sebagai bahan aktif dan diuji persen transmisi, waktu emulsifikasi, dan ukuran globul untuk menentukan formula optimal. Kemudian dilakukan pengujian stabilitas formula SNEDDS yang optimal.

3.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang dapat dirumuskan dari penelitian ini adalah formula SNEDDS nifedipin yang optimal adalah formula yang mengandung konsentrasi fase minyak sebesar 10-30% dan konsentrasi surfaktan (Smix) sebesar 70-90%.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental. Penelitian didasarkan pada variasi variabel bebas dan diukur hasilnya pada variabel terikat.

4.2 Variabel Penelitian

a. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah rasio fase minyak dibanding dengan Smix.

b. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah ukuran globul dan waktu emulsifikasi dari SNEDDS nifedipin.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika Jurusan Farmasi Universitas Brawijaya. Pengujian ukuran globul dan indeks polidispersitas dilakukan di Laboratorium Zat Padat, Jurusan Fisika, Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya. Penelitian dilakukan pada bulan November tahun 2018 hingga bulan Mei tahun 2019.

4.4 Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Nifedipin (PT Kimia Farma Tbk, Plant Bandung), Tween 80 (Duta Jaya Lab Ware, Malang), Span 20 (Duta Jaya Lab Ware, Malang), Croduret 50 SS (Croda Singapore Pte. Ltd., Singapura), Span 80 (Croda Singapore Pte. Ltd., Singapura), PEG 400 (Duta Jaya Lab Ware), *castor oil* (Duta Jaya Lab Ware), dan akuades. Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah baker glass (PYREX, IWAKI, HERMA), gelas ukur (PYREX), pipet volume (IWAKI), pipet tetes, *magnetic stirrer* (IKA C-MAG HS 4), dan mikropipet (SOCOREX), timbangan digital (OHAUS PIONEER™), spektrofotometer UV-Vis (SHIMADZU UV-1800), *Zetasizer* (Malvern Zetasizer Nano Series), kulkas (LG), oven (BINDER), *vortex* (Genie Mixer), sentrifuse (Bench Nuve NF 400 R), freezer (RSA), *pH meter* (TOA).

4.5 Definisi Operasional

1. Nanoemulsi adalah sistem emulsi dengan globul berukuran 20-200 nm yang terbentuk dari dispersi dua cairan yang tidak saling bercampur yang distabilkan menggunakan surfaktan yang sesuai.
2. SNEDDS adalah metode yang digunakan untuk membuat nanoemulsi dari campuran isotropik dari minyak dengan surfaktan dan kosurfaktan yang akan mengalami emulsifikasi secara spontan membentuk nanoemulsi saat terpapar air.
3. Optimasi adalah proses untuk memperoleh formula akhir SNEDDS yang optimal dan sesuai dengan karakteristik yang ditetapkan.

4. Formula optimal adalah formula yang terbaik dan sesuai dengan karakteristik nanoemulsi yang ditetapkan yang didapatkan melalui proses optimasi.
5. Karakteristik merupakan spesifikasi yang telah ditetapkan, meliputi organoleptik (warna, konsistensi, bau, dan kejernihan), ukuran partikel, persen transmitansi, dan waktu emulsifikasi. Spesifikasi nanoemulsi nifedipin yang ditetapkan terdapat dalam tabel 4.9.
6. Persen transmitansi adalah karakteristik yang digunakan untuk mengukur kejernihan nanoemulsi. Persen transmitansi mengukur jumlah cahaya yang dapat melewati suatu senyawa.
7. Waktu emulsifikasi adalah waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi yang homogen secara spontan setelah didispersikan dalam media *aqueous*.
8. Ukuran globul adalah besar globul nanoemulsi. Ukuran globul nanoemulsi berada dalam rentang nanometer yaitu 20-200 nm.
9. Stabil adalah keadaan yang mana sediaan dapat mempertahankan karakteristik fisik selama masa evaluasi.

4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Optimasi Formula SNEDDS

4.6.1.1 Screening Rasio Fase Minyak : Smix

Optimasi dilakukan dengan membuat formula SNEDDS menggunakan fase minyak *castor oil*, kombinasi surfaktan Tween 80-Span 20 dan Croduret 50SS-Span 80, dan kosurfaktan PEG 400. *Screening* rasio fase minyak dan Smix dilakukan untuk menentukan formula SNEDDS yang prospektif untuk ditambahkan

bahan aktif. Smix (campuran surfaktan-kosurfaktan) dibuat dalam beberapa konsentrasi seperti yang tertera pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Komposisi Smix

Smix	Surfaktan	Kosurfaktan	Rasio Surfaktan : Kosurfaktan	HLB
Smix ₁	Tween 80/Span 20	PEG 400	1:1	14
Smix ₂	Tween 80/Span 20	PEG 400	2:1	14
Smix ₃	Tween 80/Span 20	PEG 400	3:1	14
Smix ₄	Tween 80/Span 20	PEG 400	4:1	14
Smix ₅	Croduret 50SS/Span 80	PEG 400	1:1	14
Smix ₆	Croduret 50SS/Span 80	PEG 400	2:1	14
Smix ₇	Croduret 50SS/Span 80	PEG 400	3:1	14
Smix ₈	Croduret 50SS/Span 80	PEG 400	4:1	14

Komposisi campuran surfaktan dalam Smix diperoleh melalui perhitungan HLB surfaktan (Lampiran 1). Masing-masing Smix kemudian dicampur dengan *castor oil* sebagai fase minyak pada berbagai rasio, yaitu 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1. Karakterisasi tiap formula dilakukan dengan metode pengenceran. Campuran minyak dan Smix diambil sejumlah 5 μ L sebagai sampel dan dilarutkan dalam 5 mL air (perbandingan 1:1000). Formula yang prospektif ditentukan berdasarkan karakteristik organoleptik, persen transmitansi dan waktu emulsifikasi yang telah ditetapkan dalam tabel 4.10.

4.6.1.2 Optimasi Formula SNEDDS Nifedipin

Formula dengan rasio fase minyak:Smix yang prospektif ditambahkan nifedipin sebagai bahan aktif. Kemudian dilakukan karakterisasi masing-masing formula SNEDDS nifedipin, meliputi persen transmitansi, waktu emulsifikasi, dan

ukuran globul. Persyaratan formula optimal ditetapkan dalam tabel 4.10. Formula yang memenuhi persyaratan selanjutnya diuji stabilitas termodinamika. Setelah uji stabilitas, dilakukan karakterisasi formula meliputi persen transmitansi dan waktu emulsifikasi. Formula optimal yang terpilih dilanjutkan untuk karakterisasi berikutnya yaitu uji pH, uji *drug loading capacity* dan uji penetapan kadar.

Tabel 4.2 Optimasi Formula Smix₁

Fase minyak : Smix	Castor oil (g)	Smix ₁		
		Tween 80 : Span 20 84,375% : 15,625%		PEG 400 (g)
		Tween 80 (g)	Span 20 (g)	
1:9	0,5	1,8984	0,3516	2,250
2:8	1	1,6875	0,3125	2,000
3:7	1,5	1,4766	0,2734	1,750
4:6	2	1,2656	0,2344	1,500
5:5	2,5	1,0547	0,1953	1,250
6:4	3	0,8438	0,1563	1,000
7:3	3,5	0,6328	0,1172	0,750
8:2	4	0,4219	0,0781	0,500
9:1	4,5	0,2109	0,0391	0,250

Keterangan: Smix₁ adalah rasio Tween 80/Span 20 : PEG 400 = 1:1

Tabel 4.3 Optimasi Formula Smix₂

Fase minyak : Smix	Castor oil (g)	Smix ₃		
		Tween 80 : Span 20 84,375% : 15,625%		PEG 400 (g)
		Tween 80 (g)	Span 20 (g)	
1:9	0,5	2,8477	0,5273	1,125
2:8	1	2,5313	0,4688	1,000
3:7	1,5	2,2148	0,4102	0,875
4:6	2	1,8984	0,3516	0,750
5:5	2,5	1,5820	0,2930	0,625
6:4	3	1,2656	0,2344	0,500
7:3	3,5	0,9492	0,1758	0,375
8:2	4	0,6328	0,1172	0,250
9:1	4,5	0,3164	0,0586	0,125

Keterangan: Smix₂ adalah rasio Tween 80/Span 20 : PEG 400 = 2:1

Tabel 4.4 Optimasi Formula Smix₃

Fase minyak : Smix	Castor oil (g)	Smix ₂		
		Tween 80 : Span 20 84,375% : 15,625%		PEG 400 (g)
		Tween 80 (g)	Span 20 (g)	
1:9	0,5	2,5313	0,4688	1,500
2:8	1	2,2500	0,4167	1,333
3:7	1,5	1,9688	0,3646	1,167
4:6	2	1,6875	0,3125	1,000
5:5	2,5	1,4063	0,2604	0,833
6:4	3	1,1250	0,2083	0,667
7:3	3,5	0,8438	0,1563	0,500
8:2	4	0,5625	0,1042	0,333
9:1	4,5	0,2813	0,0521	0,167

Keterangan: Smix₃ adalah rasio Tween 80/Span 20 : PEG 400 = 3:1

Tabel 4.5 Optimasi Formula Smix₄

Fase minyak : Smix	Castor oil (g)	Smix ₄		
		Tween 80 : Span 20 84,375% : 15,625%		PEG 400 (g)
		Tween 80 (g)	Span 20 (g)	
1:9	0,5	3,0375	0,5625	0,900
2:8	1	2,7000	0,5000	0,800
3:7	1,5	2,3625	0,4375	0,700
4:6	2	2,0250	0,3750	0,600
5:5	2,5	1,6875	0,3125	0,500
6:4	3	1,3500	0,2500	0,400
7:3	3,5	1,0125	0,1875	0,300
8:2	4	0,6750	0,1250	0,200
9:1	4,5	0,3375	0,0625	0,100

Keterangan: Smix₄ adalah rasio Tween 80/Span 20 : PEG 400 = 4:1

Tabel 4.6 Optimasi Formula Smix₅

Fase minyak : Smix	Castor oil (g)	Smix ₅		
		Croduret 50SS : Span 80 98,979% : 1,021%		PEG 400 (g)
		Croduret 50SS (g)	Span 80 (g)	
1:9	0,3	1,3362	0,0138	1,350
2:8	0,6	1,1877	0,0123	1,200
3:7	0,9	1,0393	0,0107	1,050
4:6	1,2	0,8908	0,0092	0,900
5:5	1,5	0,7423	0,0077	0,750
6:4	1,8	0,5939	0,0061	0,600
7:3	2,1	0,4454	0,0046	0,450
8:2	2,4	0,2969	0,0031	0,300
9:1	2,7	0,1485	0,0015	0,150

Keterangan: Smix₅ adalah rasio Croduret 50SS/Span 80 : PEG 400 = 1:1

Tabel 4.7 Optimasi Formula Smix₆

Fase minyak : Smix	Castor oil (g)	Smix ₆		
		Croduret 50SS : Span 80 98,979% : 1,021%		PEG 400 (g)
		Croduret 50SS (g)	Span 80 (g)	
1:9	0,3	1,7816	0,0184	0,900
2:8	0,6	1,5837	0,0163	0,800
3:7	0,9	1,3857	0,0143	0,700
4:6	1,2	1,1877	0,0123	0,600
5:5	1,5	0,9898	0,0102	0,500
6:4	1,8	0,7918	0,0082	0,400
7:3	2,1	0,5939	0,0061	0,300
8:2	2,4	0,3959	0,0041	0,200
9:1	2,7	0,1980	0,0020	0,100

Keterangan: Smix₆ adalah rasio Croduret 50SS/Span 80 : PEG 400 = 2:1

Tabel 4.8 Optimasi Formula Smix₇

Fase minyak : Smix	Castor oil (g)	Smix ₇		
		Croduret 50SS : Span 80 98,979% : 1,021%		PEG 400 (g)
		Croduret 50SS (g)	Span 80 (g)	
1:9	0,3	2,0043	0,0207	0,675
2:8	0,6	1,7816	0,0184	0,600
3:7	0,9	1,5589	0,0161	0,525
4:6	1,2	1,3362	0,0138	0,450
5:5	1,5	1,1135	0,0115	0,375
6:4	1,8	0,8908	0,0092	0,300
7:3	2,1	0,6681	0,0069	0,225
8:2	2,4	0,4454	0,0046	0,150
9:1	2,7	0,2227	0,0023	0,075

Keterangan: Smix₇ adalah rasio Croduret 50SS/Span 80 : PEG 400 = 3:1

Tabel 4.9 Optimasi Formula Smix₈

Fase minyak : Smix	Castor oil (g)	Smix ₈		
		Croduret 50SS : Span 80 98,979% : 1,021%		PEG 400 (g)
		Croduret 50SS (g)	Span 80 (g)	
1:9	0,3	2,1379	0,0221	0,540
2:8	0,6	1,9004	0,0196	0,480
3:7	0,9	1,6628	0,0172	0,420
4:6	1,2	1,4253	0,0147	0,360
5:5	1,5	1,1877	0,0123	0,300
6:4	1,8	0,9502	0,0098	0,240
7:3	2,1	0,7126	0,0074	0,180
8:2	2,4	0,4751	0,0049	0,120
9:1	2,7	0,2375	0,0025	0,060

Keterangan: Smix₈ adalah rasio Croduret 50SS/Span 80 : PEG 400 = 4:1

4.6.2 Prosedur Pembuatan SNEDDS

Surfaktan, kosurfaktan, dan minyak ditimbang. Fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* pada kecepatan 500 rpm selama 20 menit pada suhu 40 °C hingga terbentuk campuran yang homogen. Nifedipin ditimbang sebanyak 10 mg untuk setiap 1 g SNEDDS. Serbuk nifedipin ditambahkan ke dalam campuran SNEDDS dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* pada kecepatan 500 rpm selama 90 menit pada suhu ruang hingga serbuk nifedipin terlarut seluruhnya. Sediaan SNEDDS nifedipin disimpan pada suhu ruang dan terhindar dari cahaya untuk pengujian selanjutnya.

4.6.3 Rasionalisasi Formula SNEDDS

4.6.3.1 Nifedipin

Nifedipin merupakan salah satu *calcium channel blocker* yang poten. Nifedipin digunakan secara luas pada terapi penyakit kardiovaskular, seperti hipertensi dan angina. Nifedipin merupakan senyawa yang memiliki kelarutan dalam air rendah dan bioavailabilitas oral nifedipin rendah (Raj *et al.*, 2013). Kelarutan obat yang rendah menyebabkan disolusi obat buruk dan menjadi *rate-limiting step* dari absorpsi obat tersebut. Formulasi tablet Nifedipin *immediate release* atau kapsul gelatin biasanya mengandung dosis 5 hingga 10 mg dan diberikan tiga kali sehari dengan dosis harian maksimal tidak melebihi 60 mg (Gajendran *et al.*, 2015). Oleh karena itu, dalam formulasi nanoemulsi digunakan massa nifedipin sebagai bahan aktif sebesar 10 mg.

4.6.3.2 *Castor oil*

Obat-obatan lipofil lebih dipilih untuk dibuat menjadi nanoemulsi o/w, sedangkan sistem w/o dapat dipilih untuk nanoemulsi obat-obatan hidrofil. *Drug loading* pada sistem nanoemulsi bergantung pada kelarutan obat tersebut dalam pembawa. Kelarutan obat dalam fase minyak merupakan kriteria penting dalam pemilihan minyak. Kelarutan obat dalam minyak mempengaruhi kemampuan nanoemulsi untuk menjaga obat dalam bentuk terlarutnya (Azeem *et al.*, 2009). *Castor oil* dipilih sebagai fase minyak untuk melarutkan nifedipin. Kelarutan nifedipin dalam *castor oil* adalah sebesar $7.656,5 \pm 2.003,2 \mu\text{g/mL}$, sementara kelarutannya dalam air jauh lebih rendah yaitu sebesar $5,8 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ (Weerapol *et al.*, 2014). *Castor oil* tersusun atas asam lemak rantai panjang, seperti asam

oleat, asam linoleat, asam stearat, asam palmitat, asam behenat, asam arachidat dalam bentuk gliserida. Asam lemak tersebut mengandung lebih dari 12 atom karbon yang mana dapat membentuk emulsi (Sharma *et al.*, 2011).

4.6.3.3 Tween 80-Span 20

Kombinasi surfaktan yang digunakan pada optimasi nanoemulsi nifedipin adalah Tween 80-Span 20. Turunan sorbitan merupakan surfaktan nonionik yang banyak digunakan dalam berbagai sediaan farmasi karena memiliki derajat kompatibilitas yang tinggi dengan bahan lain dan toksisitasnya rendah. Dalam formulasi nanoemulsi untuk senyawa dengan kelarutan rendah perlu digunakan kombinasi surfaktan lipofilik yaitu Span 20 dengan surfaktan hidrofilik yaitu Tween 80 untuk menghasilkan nanoemulsi yang stabil (Rowe *et al.*, 2009). Tween 80 memiliki nilai HLB 15, sedangkan Span 20 memiliki nilai HLB 8,6. Perhitungan konsentrasi surfaktan yang digunakan didasarkan pada HLB butuh dari *castor oil*, yaitu sebesar 14. Kelarutan nifedipin dalam Tween 80 adalah sebesar $66.988,4 \pm 2.479,5$ $\mu\text{g/mL}$; sementara dalam Span 20 sebesar $3.073,3 \pm 69,2$ $\mu\text{g/mL}$ (Weerapol *et al.*, 2014). Tween 80 tersusun atas rantai hidrofobik C18 dan ikatan rangkap. Span 20 tersusun atas rantai karbon C12. Pada kombinasi Tween 80 dan Span 20 terdapat perbedaan jumlah rantai karbon dari kedua surfaktan, dan adanya ikatan rangkap pada Tween 80 dapat menghasilkan lapisan film yang lebih longgar sehingga dapat membentuk nanoemulsi dengan ukuran globul yang lebih kecil (Wang *et al.*, 2009).

4.6.3.4 Croduret 50SS-Span 80

Croduret 50SS dan Span 80 juga merupakan kombinasi surfaktan yang digunakan pada optimasi formula nanoemulsi. Croduret 50SS memiliki nilai HLB sebesar 14,1, sementara Span 80 memiliki nilai HLB sebesar 4,3. Perhitungan konsentrasi kedua surfaktan diperoleh berdasarkan nilai HLB butuh dari *castor oil* untuk membentuk emulsi, yaitu sebesar 14. Semakin tinggi nilai HLB butuh mengindikasikan bahwa surfaktan yang memiliki hidrofilitas lebih tinggi dapat memfasilitasi penurunan tegangan antar permukaan antara minyak, sehingga menghasilkan ukuran globul yang lebih kecil. Kelarutan nifedipine dalam Cremophor RH40 (Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil) adalah sebesar $61.270,3 \pm 6.150,7$ $\mu\text{g/mL}$ dan dalam Span 80 sebesar $2.822,1 \pm 535,1$ $\mu\text{g/mL}$. Polyethoxylated castor oil, merupakan campuran dari asam risinoleat, ester poligliserol, ester gliserol poligliserol, dan poligliserol). Span 80 adalah surfaktan lipofilik dengan rantai panjang (C18). Kombinasi Cremophor dan Span 80 dapat membentuk nanoemulsi, sementara Span dengan rantai lebih pendek (C12) hanya membentuk emulsi dengan globul berukuran mikro. Secara kimia, Span 80, dengan rantai samping asam lemak tidak jenuh, dapat saling tolak menolak dengan rantai hidrofobik pada Cremophor sehingga membentuk emulsi dengan ukuran droplet yang lebih kecil daripada Span 20 yang mengandung asam lemak jenuh (Weerapol *et al.*, 2014).

4.6.3.5 PEG 400

Kosurfaktan yang digunakan adalah PEG 400. Kosurfaktan dapat membantu meningkatkan pembentukan nanoemulsi. Kosurfaktan dapat

membantu menurunkan tegangan antar permukaan dan meningkatkan fluiditas antar permukaan. Penggunaan PEG 400 sebagai kosurfaktan dapat meningkatkan permeasi nanoemulsi dan relatif dapat ditoleransi (Azeem *et al.*, 2009).

4.6.4 Spesifikasi SNEDDS

Spesifikasi SNEDDS nifedipin ditetapkan untuk menentukan formula SNEDDS yang optimal. Spesifikasi SNEDDS nifedipin terdiri atas beberapa parameter seperti yang tertera pada tabel 4.10.

Tabel 4.10 Spesifikasi SNEDDS nifedipin

Parameter	Spesifikasi
Organoleptik	Jernih, homogen, berbentuk cair, berbau spesifik SNEDDS nifedipin
Persen transmitansi	90-100%
Waktu emulsifikasi	< 60 detik
Ukuran globul	20-200 nm

4.6.5 Karakterisasi SNEDDS

4.6.5.1 Uji Organoleptik

Tujuan : Untuk mengetahui apakah sediaan telah sesuai dengan spesifikasi jika ditinjau dari segi warna, kejernihan, dan bau.

Metode : Mengamati sediaan dengan indra

Interpretasi Hasil : Sediaan cair, jernih (transparan), dan berbau spesifik SNEDDS nifedipin.

4.6.5.2 Uji Ukuran Globul

- Tujuan : Untuk mengetahui ukuran globul dari SNEDDS
- Metode : Mengukur ukuran globul dan distribusi globul menggunakan instrumen *Zetasizer*. Sebanyak 100 μ l SNEDDS dilarutkan dalam 10 ml akuades kemudian dihomogenkan menggunakan vortex. Larutan tersebut dimasukkan kedalam kuvet dan diukur dengan *Zetasizer* (Reddy dan Sravanthi, 2017 dan Weerapol *et al.*, 2014).
- Interpretasi Hasil : Ukuran globul SNEDDS adalah 20-200 nm

4.6.5.3 Indeks Polidispersitas

- Tujuan : Untuk mengetahui keseragaman distribusi ukuran globul dari SNEDDS
- Metode : Mengukur distribusi ukuran globul menggunakan instrumen *Particle Size Analyzer* (PSA).
- Interpretasi Hasil : Indeks polidispersitas kurang dari 0,5 mengindikasikan distribusi yang homogen, sementara indeks polidispersitas lebih dari 0,5 mengindikasikan dispersi yang heterogen (Soni dan Prajapati, 2017).

4.6.5.4 pH

- Tujuan : Untuk mengetahui pH SNEDDS
- Metode : Mengukur pH sediaan menggunakan pH meter. Sebanyak 100 μ l SNEDDS ditambahkan akuades sebanyak 5 ml. Pengujian dilakukan dengan replikasi sebanyak enam kali.

Interpretasi Hasil : pH nanoemulsi merupakan pH yang terbaca pada alat pH meter. Rentang pH untuk sediaan oral adalah berkisar antara 5 hingga 8 (Jones, 2008).

4.6.5.5 Persen transmitansi

Tujuan : Untuk mengetahui kejernihan dari SNEDDS

Metode : Sebanyak 100 μ l SNEDDS ditambahkan akuades sebanyak 5 ml kemudian dihomogenkan dengan vortex selama 60 detik. Kemudian emulsi diukur persen transmitansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm dengan menggunakan blanko akuades untuk menentukan kejernihan dari emulsi. Pengujian dilakukan dengan replikasi sebanyak enam kali. (Pratiwi *et al.*, 2017).

Interpretasi Hasil : Persen transmitansi nanoemulsi lebih dari 90%

4.6.5.6 Uji Penetapan Kadar Nifedipin

Tujuan : Untuk mengetahui kadar nifedipin dalam sediaan SNEDDS

Metode : SNEDDS menandung nifedipin 10 mg dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan 1 ml kloroform kemudian ditambahkan metanol hingga tanda batas dan dicampur hingga larut. Kemudian larutan SNEDDS diencerkan menjadi 10 ppm menjadi larutan uji. Larutan uji dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 235,60 nm (Saritha *et al.*, 2014).

Interpretasi Hasil : Kadar nifedipin dalam formula SNEDDS \geq 90%.

4.6.5.7 Waktu Emulsifikasi

Tujuan : Untuk mengetahui waktu emulsifikasi spontan dari SNEDDS

Metode : 1 ml SNEDDS dimasukkan sekaligus ke 250 ml air suling dan HCl 0,1 N pada suhu 37 ± 2 °C dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* pada kecepatan 100 rpm untuk menghasilkan agitasi ringan. Pengukuran waktu dimulai saat SNEDDS masuk ke dalam media kemudian dihentikan setelah terbentuk nanoemulsi yang homogen. Pengujian dilakukan dengan replikasi sebanyak enam kali (Reddy dan Sravanthi, 2017).

Interpretasi Hasil : Emulsifikasi spontan dari SNEDDS dilihat dari penampakan visual dan waktu yang dibutuhkan untuk membentuk emulsi. Waktu emulsi diinterpretasikan bagus jika emulsifikasi berlangsung dalam kurang dari 1 menit dan terbentuk emulsi yang jernih atau transparan.

4.6.6 Uji Stabilitas Termodinamika

4.6.6.1 Uji Heating-Cooling Cycle

Tujuan : Untuk mengetahui stabilitas nanoemulsi pada paparan suhu tinggi 45 °C dan suhu rendah 4 °C.

Metode : Sediaan SNEDDS disimpan pada suhu 4 °C dan 45 °C sebanyak 6 siklus selama tidak kurang dari 24 jam.

Interpretasi Hasil : Sediaan yang tetap stabil pada suhu tersebut tanpa tanda-tanda ketidakstabilan (*creaming, cracking*) dilanjutkan untuk pengujian stabilitas sentrifugasi.

4.6.6.2 Uji Sentrifugasi

Tujuan : Untuk mengetahui stabilitas fisik nanoemulsi setelah dilakukan pengocokan kuat.

Metode : Sediaan SNEDDS disentrifugasi pada kecepatan 3500 rpm selama 30 menit.

Interpretasi Hasil : Sediaan yang tidak menunjukkan tanda-tanda ketidakstabilan (*creaming, cracking, sedimentasi*) dipilih untuk dilakukan pengujian stabilitas *freeze-thaw*.

4.6.6.3 Uji Freeze-thaw

Tujuan : Untuk mengetahui stabilitas nanoemulsi pada suhu ekstrim (-21°C dan 25°C)

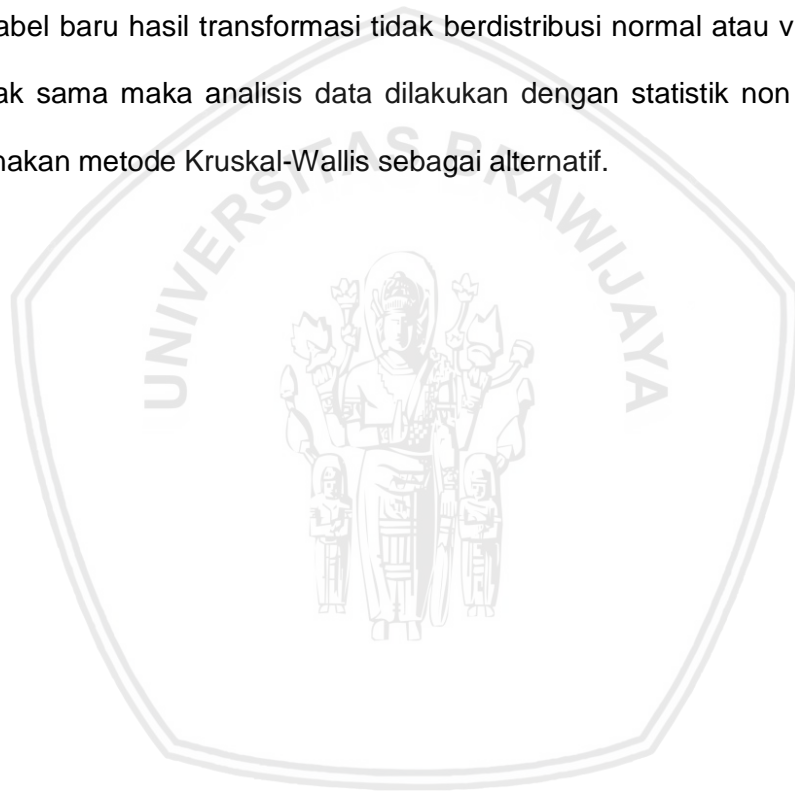
Metode : Sediaan SNEDDS disimpan pada suhu -21°C dan 25°C selama tidak kurang dari 48 jam. SNEDDS yang stabil kemudian disentrifugasi selama 5 menit pada kecepatan 3000 rpm.

Interpretasi Hasil : Sediaan yang stabil merupakan sediaan yang tidak menunjukkan tanda-tanda ketidakstabilan (*creaming, cracking*).

4.6.7 Analisis Data

Analisis data hasil penelitian dilakukan dengan uji statistik menggunakan *software* IBM SPSS 20.0. Sebelum analisis dilakukan, data hasil penelitian diuji

normalitas menggunakan Shapiro-Wilk untuk jumlah sampel kurang dari 50 atau Kolmogorov-Smirnov untuk jumlah sampel lebih dari 50, serta diuji homogenitas. Jika distribusi data normal dan varians data sama, maka analisis data dilakukan dengan statistik parametrik menggunakan metode One Way ANOVA. Jika distribusi data tidak normal dan/atau varians data tidak sama, maka dilakukan transformasi data supaya distribusi menjadi normal dan varians menjadi sama. Jika variabel baru hasil transformasi tidak berdistribusi normal atau varians data tetap tidak sama maka analisis data dilakukan dengan statistik non parametrik menggunakan metode Kruskal-Wallis sebagai alternatif.



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Optimasi Formula SNEDDS

Optimasi dilakukan dengan membuat formula SNEDDS menggunakan fase minyak *castor oil*, kombinasi surfaktan Tween 80-Span 20 dan Croduret 50SS-Span 80, serta kosurfaktan PEG 400 menjadi Smix₁, Smix₂, Smix₃, Smix₄, Smix₅, Smix₆, Smix₇, dan Smix₈. Masing-masing Smix dicampur dengan fase minyak dengan rasio fase minyak:Smix sebesar 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1. SNEDDS dengan surfaktan Tween 80-Span 20 berbentuk cair, berwarna kuning, jernih, dan beraroma khas SNEDDS. Sementara SNEDDS dengan surfaktan Croduret 50SS-Span 80 berbentuk cair, berwarna sedikit kekuningan, jernih, dan beraroma khas SNEDDS. Campuran SNEDDS diambil sejumlah 5 μ L sebagai sampel dan dilarutkan dalam 5 mL air kemudian diamati secara visual untuk memilih formula yang prospektif untuk dilakukan pengujian selanjutnya. Hasil pengenceran formula SNEDDS tertera pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil Pengenceran Formula SNEDDS

Smix Fase minyak: Smix	Smix ₁	Smix ₂	Smix ₃	Smix ₄	Smix ₅	Smix ₆	Smix ₇	Smix ₈
1:9	Keruh	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
2:8	Keruh	Keruh	Keruh	Keruh	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
3:7	Keruh, flokulasi	Keruh	Keruh	Keruh	Bluish	Bluish	Bluish	Jernih
4:6	Keruh, flokulasi	Keruh, ada partikel	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh	Keruh	Keruh
5:5	Flokulasi	Keruh, ada partikel	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh	Keruh	Keruh
6:4	Keruh, flokulasi	Flokulasi	Flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh	Keruh
7:3	Flokulasi	Flokulasi	Flokulasi	Flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi
8:2	Keruh, flokulasi	Flokulasi	Flokulasi	Flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi
9:1	Flokulasi	Flokulasi	Flokulasi	Flokulasi	Jernih, flokulasi	Jernih, flokulasi	Keruh, flokulasi	Keruh, flokulasi

Hasil uji pengenceran formula SNEDDS Smix₁ tidak memenuhi persyaratan yang ditetapkan karena tidak menghasilkan emulsi yang jernih. Sementara Smix₂, Smix₃, dan Smix₄ tidak menunjukkan perbedaan secara visual yang mana ketiga Smix tersebut menghasilkan emulsi yang jernih pada rasio fase minyak:Smix 1:9. Hasil uji pengenceran formula SNEDDS Smix₅, Smix₆, Smix₇, dan Smix₈ menunjukkan bahwa formula yang prospektif merupakan formula dengan rasio fase minyak:Smix 1:9, 2:8, dan 3:7 yang menghasilkan emulsi jernih hingga bluish. Secara penampakan visual, Smix₈ lebih baik daripada Smix₅, Smix₆, dan Smix₇ karena pada rasio fase minyak:Smix 3:7 menunjukkan hasil jernih. Pada hasil pengujian pengenceran formula dalam akuades, formula SNEDDS dengan kombinasi surfaktan Croduret 50SS-Span 80 (Smix₅, Smix₆, Smix₇, dan Smix₈)

lebih baik daripada formula SNEDDS dengan surfaktan Tween 80-Span 20 (Smix₁, Smix₂, Smix₃, dan Smix₄) sehingga dipilih untuk pengujian selanjutnya.

5.1.1 Hasil Uji Persen Transmittansi

Formula SNEDDS Smix₅, Smix₆, Smix₇, dan Smix₈ diuji persen transmittansi untuk mengetahui tingkat kejernihan emulsi. SNEDDS Smix₅, Smix₆, Smix₇, dan Smix₈ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1 masing-masing dipreparasi menjadi emulsi kemudian diukur persen transmittansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm. Hasil uji persen transmittansi tertera pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil Uji Persen Transmittansi

Fase minyak:Smix	Persen Transmittansi (Rata-rata ± SD)			
	Smix ₅	Smix ₆	Smix ₇	Smix ₈
1:9	87,97 ± 3,18%	91,23 ± 1,89%	95,77 ± 1,42%	97,03 ± 1,30%
2:8	33,33 ± 26,56%	88,48 ± 2,99%	94,60 ± 0,80%	90,30 ± 3,54%
3:7	1,28 ± 0,49%	55,25 ± 2,01%	60,18 ± 7,17%	76,65 ± 4,54%
4:6	0,17 ± 0,05%	0,58 ± 0,24%	0,60 ± 0,37%	18,38 ± 5,06%
5:5	0,22 ± 0,04%	0,20 ± 0,00%	0,65 ± 0,62%	2,77 ± 2,11%
6:4	0,15 ± 0,05%	0,20 ± 0,00%	0,10 ± 0,00%	0,12 ± 0,04%
7:3	0,10±0,00%	0,10 ± 0,00%	0,22 ± 0,04%	0,20 ± 0,06%
8:2	0,10±0,00%	0,10 ± 0,00%	0,10 ± 0,00%	0,10 ± 0,00%
9:1	0,15±0,05%	0,10 ± 0,00%	0,20 ± 0,06%	0,15 ± 0,05%

Keterangan: n=6

Dari data hasil persen transmittansi yang diperoleh, formula SNEDDS yang memenuhi persyaratan persen transmittansi yang telah ditetapkan adalah formula Smix₅ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9, Smix₆ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 dan 2:8, formula Smix₇ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 dan 2:8, serta formula Smix₈ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 dan 2:8. Hasil persen

transmitansi $Smix_6$ lebih tinggi daripada $Smix_5$, serta $Smix_7$ lebih tinggi daripada $Smix_6$. Sementara hasil persen transmitansi $Smix_8$ menurun jika dibandingkan dengan $Smix_7$. Analisis statistik dilakukan terhadap formula $Smix_5$, $Smix_6$, $Smix_7$, dan $Smix_8$ masing-masing dengan rasio fase minyak:Smix 1:9, 2:8, dan 3:7 untuk mengetahui adanya perbedaan hasil antar kelompok.

a. Uji Normalitas dan Homogenitas Data

Uji normalitas data dilakukan dengan uji Kolmogorov-Smirnov karena jumlah sampel lebih dari 50 dan diperoleh hasil $p=0,057$ ($p>0,005$) yang menunjukkan bahwa distribusi data normal. Pada uji homogenitas, diperoleh hasil $p=0,000$ ($p<0,005$) yang menunjukkan bahwa varians data tidak sama. Karena varians data tidak sama, maka analisis data dilakukan dengan uji statistik non parametrik yaitu *Kruskal-Wallis Test*.

b. *Kruskal-Wallis Test*

Kruskal-Wallis Test merupakan uji analisis statistik untuk lebih dari 2 kelompok data yang distribusi data tidak normal dan/atau varians data tidak homogen. Pada *Kruskal-Wallis Test*, diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,005$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan persen transmitansi yang bermakna antara kelompok yang diuji.

5.1.2 Hasil Uji Waktu Emulsifikasi

Formula SNEDDS $Smix$ 1:1, $Smix$ 2:1, $Smix$ 3:1, dan $Smix$ 4:1 masing-masing dengan rasio fase minyak:Smix 1:9, 2:8, dan 3:7 dilanjutkan untuk pengujian waktu emulsifikasi dalam akuades dan HCl 0,1 N. Waktu yang diperlukan untuk membentuk emulsi yang homogen dicatat serta diamati

penampakan visual emulsi yang terbentuk. Hasil uji waktu emulsifikasi tertera pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 Hasil Uji Waktu Emulsifikasi

Smix	Fase minyak: Smix	Waktu Emulsifikasi (Rata-rata (detik) \pm SD)		Penampakan Visual
		Dalam akuades	Dalam HCl 0,1 N	
Smix ₅	1:9	13,90 \pm 1,05	11,45 \pm 0,18	Jernih
Smix ₅	2:8	34,54 \pm 2,62	20,93 \pm 4,24	Keruh
Smix ₅	3:7	17,47 \pm 1,77	32,00 \pm 0,43	Keruh
Smix ₆	1:9	15,19 \pm 3,60	13,93 \pm 2,34	Jernih
Smix ₆	2:8	24,89 \pm 8,42	36,12 \pm 2,96	Bluish
Smix ₆	3:7	55,59 \pm 3,21	38,89 \pm 3,38	Keruh
Smix ₇	1:9	45,72 \pm 1,69	14,72 \pm 1,24	Jernih
Smix ₇	2:8	64,25 \pm 6,06	69,81 \pm 5,30	Bluish
Smix ₇	3:7	44,97 \pm 7,08	82,17 \pm 3,72	Keruh
Smix ₈	1:9	116,37 \pm 5,27	76,98 \pm 6,80	Jernih
Smix ₈	2:8	137,65 \pm 8,14	116,22 \pm 2,85	Bluish
Smix ₈	3:7	135,85 \pm 8,70	158,49 \pm 11,29	Keruh

Keterangan: n=6

SNEDDS yang memenuhi persyaratan waktu emulsifikasi adalah formula yang membutuhkan waktu emulsifikasi kurang dari 60 detik dan menghasilkan emulsi yang jernih atau bluish baik dalam akuades maupun HCl 0,1 N. Dari data yang diperoleh, formula yang memenuhi persyaratan adalah formula SNEDDS Smix₅ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9, Smix₆ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 dan 2:8, serta Smix₇ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9. Hasil waktu emulsifikasi makin meningkat dari Smix₅, Smix₆, Smix₇, hingga Smix₈. Waktu emulsifikasi juga meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi fase minyak. Dari pengamatan visual, diketahui bahwa semakin tinggi konsentrasi fase minyak,

emulsi yang dihasilkan juga semakin keruh. Analisis statistik dilakukan terhadap formula SNEDDS yang memenuhi persyaratan waktu emulsifikasi untuk mengetahui adanya perbedaan antar formula.

- Waktu Emulsifikasi dalam Akuades

a. Uji Normalitas dan Homogenitas Data

Uji normalitas untuk data waktu emulsifikasi dalam akuades dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk. Pada uji normalitas data untuk formula Smix 1:1 dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 diperoleh nilai $p=0,427$; untuk formula Smix 2:1 dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 diperoleh nilai $p=0,971$; untuk formula Smix 2:8 dengan rasio fase minyak:Smix 2:8 diperoleh nilai $p=0,119$; dan untuk formula Smix 3:1 dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 diperoleh nilai $p=0,640$. Karena nilai $p>0,05$ maka menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Pada uji homogenitas data, diperoleh nilai $p=0,093$ ($p>0,05$) yang menunjukkan bahwa varians data homogen. Karena distribusi data normal dan varians data homogen, maka analisis data untuk hasil waktu emulsifikasi SNEDDS dalam akuades dilakukan menggunakan *One Way ANOVA*.

b. *One Way ANOVA*

Karena varians data homogen, maka uji *One Way ANOVA* valid. Pada uji *One Way ANOVA*, diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan waktu emulsifikasi dalam akuades yang bermakna antara keempat formula.

- Waktu Emulsifikasi dalam HCl 0,1 N

a. Uji Normalitas dan Homogenitas Data

Uji normalitas untuk data waktu emulsifikasi dalam HCl 0,1 N dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk. Pada uji normalitas data untuk formula Smix 1:1 dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 diperoleh nilai $p=0,237$; untuk formula Smix 2:1 dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 diperoleh nilai $p=0,183$; untuk formula Smix 2:8 dengan rasio fase minyak:Smix 2:8 diperoleh nilai $p=0,836$; dan untuk formula Smix 3:1 dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 diperoleh nilai $p=0,561$. Karena nilai $p>0,05$ maka menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Pada uji homogenitas data, diperoleh nilai $p=0,010$ ($p<0,05$) yang menunjukkan bahwa varians data tidak homogen. Karena distribusi data normal dan varians data tidak homogen, maka analisis data untuk hasil waktu emulsifikasi SNEDDS dalam HCl 0,1 N dilakukan menggunakan *Kruskal-Wallis Test*.

b. *Kruskal-Wallis Test*

Pada *Kruskal-Wallis Test*, diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan waktu emulsifikasi dalam HCl 0,1 N yang bermakna antara keempat formula.

Berdasarkan hasil optimasi formula, diperoleh formula yang memenuhi persyaratan persen transmitansi dan waktu emulsifikasi yaitu formula Smix₆ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 yang dinamakan F1, formula Smix₆ dengan rasio fase minyak:Smix 2:8 yang dinamakan F2, dan formula Smix₇ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 yang dinamakan F3. Formula Smix₅ tidak dipilih karena mengalami pemisahan yang merupakan tanda ketidakstabilan. Formula yang terpilih selanjutnya ditambahkan nifedipin untuk membuat SNEDDS nifedipin dan dilakukan uji evaluasi sediaan.

5.2 Hasil Pembuatan SNEDDS Nifedipin

Formula SNEDDS F1, F2, dan F3 masing-masing ditambahkan nifedipin sebanyak 10 mg tiap 1 g SNEDDS. Penambahan nifedipin sebanyak 10 mg sesuai dengan dosis nifedipin sekali minum (Sweetman, 2009). Sediaan SNEDDS nifedipin homogen, berwarna kuning, jernih, kental, dan memiliki aroma khas SNEDDS (Lampiran 3). Pada uji pengenceran SNEDDS, diperoleh emulsi yang jernih pada ketiga formula (Lampiran 3). Sediaan SNEDDS selanjutnya dilakukan uji evaluasi.

5.3 Hasil Evaluasi SNEDDS Nifedipin

5.3.1 Hasil Uji Persen Transmittansi

Formula SNEDDS nifedipin F1, F2, dan F3 diuji persen transmittansi menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm dengan menggunakan blanko akuades. Hasil uji persen transmittansi SNEDDS nifedipin tertera pada tabel 5.4.

Tabel 5.4 Hasil Persen Transmittansi SNEDDS Nifedipin

Formula	Persen transmittansi (Rata-rata \pm SD)
F1	98,37 \pm 0,49%
F2	93,52 \pm 0,998%
F3	98,35 \pm 0,12%

Keterangan: n=6

Formula SNEDDS F1, F2, dan F3 menghasilkan persen transmittansi yang memenuhi persyaratan persen transmittansi sediaan SNEDDS. Hasil persen

transmitansi F1 lebih tinggi daripada F2 dan F3. Analisis statistik dilakukan terhadap hasil persen transmitansi formula F1, F2, dan F3 untuk mengetahui adanya perbedaan hasil antar kelompok.

a. Uji Normalitas dan Homogenitas Data

Pada uji normalitas data persen transmitansi, untuk F1 diperoleh nilai $p=0,668$; untuk F2 diperoleh nilai $p=0,553$; dan untuk F3 diperoleh nilai $p=0,101$. Karena nilai $p>0,05$ maka menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Pada uji homogenitas data persen transmitansi, diperoleh nilai $p=0,149$ ($p>0,05$) yang menunjukkan bahwa varians data homogen. Karena data berdistribusi normal dan varians data homogen, maka dilanjutkan analisis statistik parametrik yaitu *One Way ANOVA*.

b. *One Way ANOVA*

Karena varians data homogen, maka hasil uji *one way ANOVA* valid. Pada uji *One Way ANOVA*, diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan persen transmitansi yang bermakna antara F1, F2, dan F3.

c. *Paired T-Test*

Paired T-Test digunakan untuk menganalisis hasil persen transmitansi SNEDDS sebelum ditambahkan nifedipin dan sesudah ditambahkan nifedipin. Pada F1 diperoleh nilai $p=0,000$; pada F2 diperoleh nilai $p=0,023$; dan pada F3 diperoleh nilai $p=0,007$. Hasil analisis statistik *paired t-test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan persen transmitansi yang bermakna pada F1, F2, dan F3 sebelum dan sesudah penambahkan nifedipin.

5.3.2 Hasil Uji Waktu Emulsifikasi

Formula SNEDDS nifedipin F1, F2, dan F3 dilanjutkan untuk pengujian waktu emulsifikasi dalam akuades dan HCl 0,1 N. Waktu yang diperlukan untuk membentuk emulsi yang homogen dicatat serta diamati penampakan visual emulsi yang terbentuk. Hasil uji waktu emulsifikasi SNEDDS nifedipin tertera pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Hasil Waktu Emulsifikasi SNEDDS Nifedipin

Formula	Waktu Emulsifikasi (Rata-rata (detik) \pm SD)		Penampakan Visual
	Dalam akuades	Dalam HCl 0,1 N	
F1	14,09 \pm 1,05	11,38 \pm 0,66	jernih, berwarna kekuningan
F2	36,80 \pm 2,41	21,58 \pm 1,19	agak bluish, berwarna kekuningan
F3	15,47 \pm 1,31	14,09 \pm 1,91	jernih, berwarna kekuningan

Keterangan: n=6

Formula SNEDDS F1, F2, dan F3 menghasilkan waktu emulsifikasi dalam akuades kurang dari 60 detik sehingga memenuhi persyaratan. F1 menghasilkan waktu emulsifikasi dalam akuades yang lebih cepat daripada F2 dan F3, sementara waktu emulsifikasi F3 lebih cepat daripada F2. F1 dan F3 menghasilkan emulsi yang jernih dan berwarna kekuningan, sedangkan F2 menghasilkan formula yang agak bluish dan berwarna kekuningan. Analisis statistik dilakukan terhadap hasil waktu emulsifikasi dalam akuades F1, F2, dan F3 untuk mengetahui adanya perbedaan hasil antar kelompok.

a. Uji Normalitas dan Homogenitas Data

Pada uji normalitas data, untuk F1 diperoleh nilai $p=0,200$; untuk F2 diperoleh nilai $p=0,519$, dan untuk F3 diperoleh nilai $p=0,391$. Karena $p>0,05$, maka distribusi data normal. Pada uji homogenitas data, diperoleh nilai $p=0,389$ ($p>0,05$) yang menunjukkan bahwa varians data homogen. Karena distribusi

data normal dan varians data homogen, maka dilanjutkan analisis statistik parametrik yaitu *one way ANOVA*.

b. *One Way ANOVA*

Pada uji *one way ANOVA* diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan waktu emulsifikasi dalam akuades yang bermakna antara F1, F2, dan F3.

c. *Paired T-Test*

Paired T-Test digunakan untuk menganalisis hasil waktu emulsifikasi dalam akuades SNEDDS sebelum ditambahkan nifedipin dan sesudah ditambahkan nifedipin. Pada F1 diperoleh nilai $p=0,378$; pada F2 diperoleh nilai $p=0,020$; dan pada F3 diperoleh nilai $p=0,000$. Hasil analisis statistik *paired t-test* menunjukkan bahwa pada F1 tidak terdapat perbedaan waktu emulsifikasi dalam akuades yang bermakna sebelum dan sesudah penambahkan nifedipin, sementara pada F2 dan F3 terdapat perbedaan waktu emulsifikasi dalam akuades yang bermakna sebelum dan sesudah penambahkan nifedipin.

Formula SNEDDS F1, F2, dan F3 juga menghasilkan waktu emulsifikasi kurang dari 60 detik dalam HCl 0,1 N. F1 menghasilkan waktu emulsifikasi dalam HCl 0,1 N yang lebih cepat daripada F2 dan F3, sementara waktu emulsifikasi F3 lebih cepat daripada F2. F1 dan F3 menghasilkan emulsi yang jernih dan agak kekuningan, sedangkan F2 menghasilkan emulsi yang agak bluish dan agak kekuningan. Hal ini menunjukkan bahwa formula F1, F2, dan F3 memenuhi persyaratan waktu emulsifikasi untuk sediaan SNEDDS. Analisis statistik dilakukan terhadap hasil waktu emulsifikasi dalam HCl 0,1 N F1, F2, dan F3 untuk mengetahui adanya perbedaan hasil antar kelompok.

a. Uji Normalitas dan Homogenitas Data

Pada uji normalitas data, untuk F1 diperoleh nilai $p=0,315$; untuk F2 diperoleh nilai $p=0,638$, dan untuk F3 diperoleh nilai $p=0,271$. Karena $p>0,05$, maka distribusi data normal. Pada uji homogenitas data, diperoleh nilai $p=0,096$ ($p>0,05$) yang menunjukkan bahwa varians data homogen. Karena distribusi data normal dan varians data homogen, maka dilanjutkan analisis statistik parametrik yaitu *one way ANOVA*.

b. *One Way ANOVA*

Pada uji *one way ANOVA* diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan waktu emulsifikasi dalam HCl 0,1 N yang bermakna antara F1, F2, dan F3.

c. *Paired T-Test*

Paired T-Test digunakan untuk menganalisis hasil waktu emulsifikasi dalam HCl 0,1 N SNEDDS sebelum ditambahkan nifedipin dan sesudah ditambahkan nifedipin. Pada F1 diperoleh nilai $p=0,022$; pada F2 diperoleh nilai $p=0,000$; dan pada F3 diperoleh nilai $p=0,390$. Hasil analisis statistik *paired t-test* menunjukkan bahwa pada F1 dan F2 terdapat perbedaan waktu emulsifikasi dalam HCl 0,1 N yang bermakna sebelum dan sesudah penambahan nifedipin, sementara pada F3 tidak terdapat perbedaan waktu emulsifikasi dalam akuades yang bermakna sebelum dan sesudah penambahan nifedipin.

5.3.3 Hasil Uji Ukuran Globul dan Indeks Polidispersitas

Formula SNEDDS nifedipin F1, F2, dan F3 diuji ukuran globul dan indeks polidispersitas menggunakan *Zetasizer* (Malvern Zetasizer Nano Series). Hasil uji ukuran globul dan indeks polidispersitas SNEDDS nifedipin tertera pada tabel 5.6.

Tabel 5.6 Hasil Ukuran Globul dan Indeks Polidispersitas SNEDDS Nifedipin

Formula	Ukuran Globul (Rata-rata (nm) \pm SD)	Indeks Polidispersitas (Rata-rata \pm SD)
F1	24,05 \pm 0,02	0,277 \pm 0,0038
F2	41,69 \pm 0,106	0,396 \pm 0,0025
F3	32,37 \pm 0,420	0,442 \pm 0,0104

Keterangan: n=3

Formula SNEDDS F1, F2, dan F3 menghasilkan ukuran globul yang memenuhi rentang ukuran nano yaitu 20-200 nm. Indeks polidispersitas ketiga formula kurang dari 0,5. Hal ini menunjukkan bahwa SNEDDS F1, F2, dan F3 telah sesuai dengan persyaratan ukuran globul dan indeks polidispersitas yang telah ditetapkan. Ukuran globul F1 lebih kecil daripada F2 dan F3, sementara ukuran globul F2 lebih besar daripada F3. Indeks polidispersitas ketiga formula makin meningkat dari F1, F2, dan F3. Analisis statistik dilakukan terhadap hasil ukuran globul F1, F2, dan F3.

a. Uji Normalitas dan Homogenitas Data

Pada uji normalitas data, untuk F1 diperoleh nilai $p=1,000$; untuk F2 diperoleh nilai $p=0,739$; dan untuk F3 diperoleh nilai $p=0,697$. Karena $p>0,05$ maka distribusi data normal. Pada uji homogenitas data, diperoleh nilai $p=0,05$ ($p>0,055$) yang menunjukkan bahwa varians data homogen. Karena distribusi data normal dan varians data homogen, maka dilakukan analisis statistik parametrik yaitu *one way ANOVA*.

b. *One Way ANOVA*

Pada uji *one way ANOVA*, diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan ukuran globul yang bermakna antara F1, F2, dan F3.

5.3.4 Hasil Uji Stabilitas

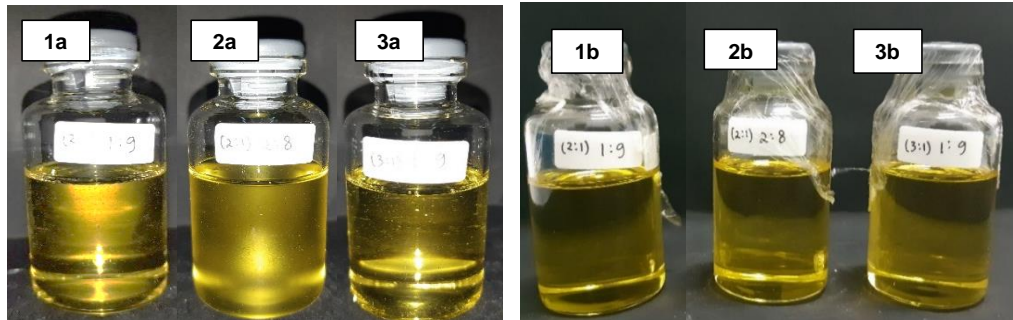
Uji stabilitas yang dilakukan pada SNEDDS nifedipin adalah uji stabilitas termodinamika dan uji stabilitas *on going*. Parameter uji stabilitas termodinamika adalah uji organoleptik, uji persen transmitansi, dan uji waktu emulsifikasi. Parameter uji stabilitas *on going* adalah uji organoleptik.

5.3.4.1 Hasil Uji Stabilitas Termodinamika

Uji stabilitas termodinamika terdiri dari uji *heating-cooling cycle*, uji sentrifugasi, dan uji *freeze-thaw*. Pada uji *heating-cooling cycle*, SNEDDS nifedipin disimpan pada suhu 4°C dan 45°C masing-masing suhu selama 24 jam dalam 6 siklus. Formula SNEDDS diamati secara organoleptik. Hasil pengamatan organoleptik pada uji *heating-cooling cycle* tertera pada tabel 5.7. Gambar hasil uji *heating-cooling cycle* tertera pada gambar 5.1.

Tabel 5.7 Hasil Uji *Heating-Cooling Cycle*

Formula	Pengamatan Organoleptik	
	Sebelum <i>heating-cooling cycle</i>	Sesudah <i>heating-cooling cycle</i>
F1	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin 	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin
F2	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin 	<ul style="list-style-type: none"> - Memisah, terdapat gumpalan partikel - Berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin
F3	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin 	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin



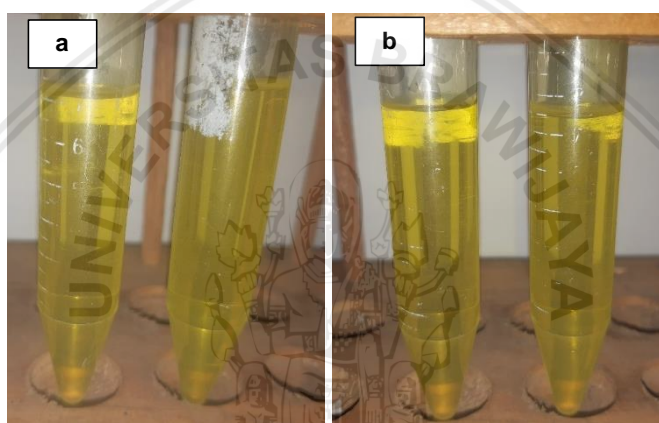
Gambar 5.1 Hasil uji *heating cooling cycle*

Keterangan: (1a) F1 sebelum *heating cooling cycle* (2a) F2 sebelum *heating cooling cycle* (3a) sebelum *heating cooling cycle* (1b) F1 sesudah *heating cooling cycle* (2b) F2 sesudah *heating cooling cycle* (3b) F3 sesudah *heating cooling cycle*

Hasil uji *heating cooling cycle* menunjukkan bahwa formula SNEDDS F1 dan F3 stabil pada paparan suhu dingin (4°C) dan suhu panas (45°C). Hal tersebut dilihat dari tidak ada perbedaan secara organoleptik pada F1 dan F3 sebelum dan sesudah *heating cooling cycle*, serta tidak terdapat tanda-tanda ketidakstabilan. Sementara formula SNEDDS F2 tidak stabil pada uji *heating cooling cycle*, dilihat dari terdapat pemisahan dan gumpalan partikel setelah selesai *heating cooling cycle*. Oleh karena itu, untuk F2 tidak dilakukan pengujian selanjutnya. Formula SNEDDS yang stabil pada uji *heating-cooling cycle*, yaitu F1 dan F3 dilanjutkan untuk uji sentrifugasi. Formula SNEDDS disentrifugasi pada kecepatan 3500 rpm selama 30 menit. Setelah dilakukan sentrifugasi, SNEDDS diamati secara organoleptik. Hasil pengamatan organoleptik pada uji sentrifugasi tertera pada tabel 5.8. Gambar hasil uji sentrifugasi tertera pada gambar 5.2.

Tabel 5.8 Hasil Uji Sentrifugasi

Formula	Pengamatan Organoleptik	
	Sebelum sentrifugasi	Sesudah sentrifugasi
F1	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin 	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen, tidak ada endapan - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin
F3	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin 	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen, tidak ada endapan - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin



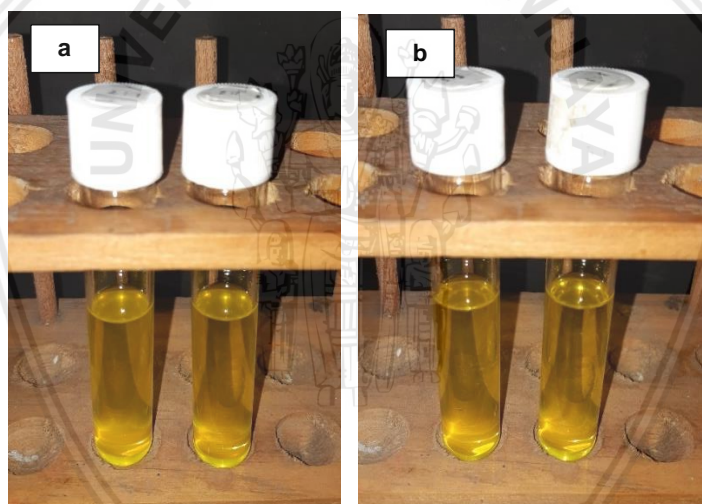
Gambar 5.2 Hasil uji sentrifugasi

Keterangan: (a) F1 sesudah sentrifugasi, (b) F3 sesudah sentrifugasi

Hasil uji sentrifugasi menunjukkan bahwa formula SNEDDS F1 dan F3 stabil secara fisik. Hal tersebut dapat dilihat dari tidak ada perbedaan secara organoleptik pada F1 dan F3 sebelum dan sesudah sentrifugasi, serta tidak terdapat tanda ketidakstabilan seperti pemisahan dan pengendapan (sedimentasi). Kemudian formula yang stabil pada uji sentrifugasi dilanjutkan untuk uji *freeze-thaw*. Pada uji *freeze-thaw*, SNEDDS disimpan dalam suhu ekstrim yaitu -21°C dan 25°C masing-masing suhu selama 48 jam kemudian disentrifugasi selama 5 menit pada kecepatan 3000 rpm. Hasil pengamatan organoleptik pada uji *freeze-thaw* tertera pada tabel 5.9. Gambar hasil uji *freeze-thaw* tertera pada gambar 5.3.

Tabel 5.9 Hasil Uji *Freeze-Thaw*

Formula	Pengamatan Organoleptik	
	Sebelum <i>freeze-thaw</i>	Sesudah <i>freeze-thaw</i>
F1	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin 	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen, tidak ada pemisahan, tidak ada endapan - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin
F3	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin 	<ul style="list-style-type: none"> - Homogen, tidak ada pemisahan, tidak ada endapan - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin

Gambar 5.3 Hasil uji *freeze-thaw*

Keterangan: (a) F1 sesudah *freeze-thaw*, (b) F3 sesudah *freeze-thaw*

Hasil uji *freeze-thaw* menunjukkan bahwa formula SNEDDS F1 dan F3 stabil pada suhu esktrim. Hal tersebut dapat dilihat dari tidak ada pemisahan dan tidak ada pengendapan setelah *freeze thaw*. Kemudian F1 dan F3 diuji persen transmitansi dan waktu emulsifikasi setelah uji stabilitas termodinamika. Hasil uji persen transmitansi formula SNEDDS sesudah uji stabilitas termodinamika tertera pada tabel 5.10.

Tabel 5.10 Hasil Uji Persen Transmittansi Sesudah Uji Stabilitas Termodinamika

Formula	Persen Transmittansi (Rata-rata \pm SD)	
	Sebelum uji stabilitas termodinamika	Sesudah uji stabilitas termodinamika
F1	98,37 \pm 0,49%	98,97 \pm 0,41 %
F3	98,35 \pm 0,12%	99,00 \pm 0,21%

Keterangan: n=6

Hasil persen transmittansi SNEDDS F1 dan F3 lebih tinggi sesudah uji stabilitas termodinamika daripada sebelum uji stabilitas termodinamika. Berdasarkan analisis statistik *Paired T-Test* sebelum dan sesudah uji stabilitas termodinamika, analisis hasil persen transmittansi untuk F1 diperoleh nilai $p=0,057$ dan untuk F2 diperoleh nilai $p=0,003$. Hal ini menunjukkan bahwa pada F1 tidak terdapat perbedaan persen transmittansi yang bermakna sebelum dan sesudah uji stabilitas termodinamika dan pada F3 terdapat perbedaan persen transmittansi yang bermakna sebelum dan sesudah uji stabilitas termodinamika. Persen transmittansi kedua formula masih masuk dalam rentang yang dipersyaratkan yaitu 90-100% yang menunjukkan bahwa SNEDDS F1 dan F3 stabil. Hasil uji waktu emulsifikasi formula SNEDDS sesudah uji stabilitas termodinamika tertera pada tabel 5.11.

Tabel 5.11 Hasil Uji Waktu Emulsifikasi Sesudah Uji Stabilitas Termodinamika

Formula	Waktu Emulsifikasi dalam Akuades (Rata-rata (detik) \pm SD)		Waktu Emulsifikasi dalam HCl 0,1 N (Rata-rata (detik) \pm SD)	
	Sebelum uji stabilitas termodinamika	Sesudah uji stabilitas termodinamika	Sebelum uji stabilitas termodinamika	Sesudah uji stabilitas termodinamika
F1	14,09 \pm 1,05	11,42 \pm 0,31	11,38 \pm 0,66	7,03 \pm 0,41
F3	15,47 \pm 1,31	11,96 \pm 0,62	14,09 \pm 1,91	10,25 \pm 1,40

Keterangan: n=6

Formula SNEDDS F1 dan F3 menghasilkan emulsi yang jernih dan berwarna kekuningan dalam akuades maupun dalam HCl 0,1 N. Hasil waktu emulsifikasi sesudah uji stabilitas termodinamika lebih tinggi daripada sebelum uji stabilitas termodinamika. Berdasarkan analisis statistik *Paired T-Test* sebelum dan sesudah uji stabilitas termodinamika, analisis hasil waktu emulsifikasi dalam akuades untuk F1 diperoleh nilai $p=0,003$ dan untuk F3 diperoleh nilai $p=0,002$, sementara analisis hasil waktu emulsifikasi dalam HCl 0,1 untuk F1 diperoleh nilai $p=0,000$ dan untuk F3 diperoleh nilai $p=0,011$. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan waktu emulsifikasi dalam akuades maupun dalam HCl 0,1 N yang bermakna sebelum dan sesudah uji stabilitas termodinamika pada F1 dan F3. Namun, waktu emulsifikasi kedua formula masih masuk dalam persyaratan yaitu kurang dari 60 detik dan menghasilkan emulsi yang jernih atau bluish. Waktu emulsifikasi F1 lebih cepat daripada F3, baik sebelum maupun sesudah uji stabilitas termodinamika. Hal ini menunjukkan bahwa SNEDDS F1 dan F3 stabil.

5.3.4.2 Hasil Uji Stabilitas *On Going*

Uji stabilitas *on going* dilakukan dengan menyimpan sediaan SNEDDS dalam suhu ruang selama 30 hari. Pengamatan yang dilakukan pada uji stabilitas *on going* adalah pengamatan organoleptik, meliputi penampakan visual, bentuk, dan bau SNEDDS. Hasil pengamatan organoleptik selama uji stabilitas *on going* tertera pada tabel 5.12.

Tabel 5.12 Hasil Uji Stabilitas *On Going*

Formula	Pengamatan Organoleptik			
	Hari ke-0	Hari ke-14	Hari ke-21	Hari ke 30
F1	- Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin	- Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin	- Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin	- Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin
F2	- Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin	- Terdapat pemisahan - Berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin	- Terdapat pemisahan - Berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin	- Terdapat pemisahan - Berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin
F3	- Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin	- Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin	- Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin	- Homogen - Jernih, berwarna kuning - Kental - Berbau khas SNEDDS nifedipin

Hasil uji stabilitas *on going* menunjukkan bahwa formula SNEDDS F1 dan F3 tetap stabil pada penyimpanan selama 30 hari, sementara formula SNEDDS F2 tidak stabil yang ditunjukkan dengan adanya pemisahan pada sediaan. Oleh karena itu, F2 tidak dilanjutkan untuk karakterisasi SNEDDS lainnya.

5.3.5 Hasil Uji pH

Pengukuran pH sediaan SNEDDS nifedipin dilakukan dengan memasukkan 100 µl ke dalam 5 ml akuades kemudian pH emulsi diukur

menggunakan pH meter. Hasil pengukuran pH SNEDDS F1 diperoleh sebesar $6,97 \pm 0,035$. pH SNEDDS F1 masuk rentang yang dipersyaratkan untuk sediaan oral yaitu 5-8. Hasil uji pH SNEDDS nifedipin tertera pada tabel 5.13.

Tabel 5.13 Hasil Uji pH

Replikasi	pH
1	6,95
2	6,95
3	7,01
Rata-rata	$6,97 \pm 0,035$

5.3.6 Hasil Uji *Loading Dose Capacity*

Uji *loading dose capacity* dilakukan untuk mengetahui kemampuan SNEDDS melarutkan obat dengan dosis tertentu. Formula SNEDDS nifedipin F1 ditambahkan nifedipin dengan dosis 30 mg/g; 40 mg/g; 50 mg/g; 60 mg/g; 70 mg/g; 80 mg/g; dan 90 mg/g kemudian dilakukan sentrifugasi. Pengamatan dilakukan secara visual dengan melihat kondisi emulsi sebelum dan sesudah sentrifugasi. Hasil pengamatan menunjukkan *loading* obat maksimal untuk formula SNEDDS nifedipin F1 sebesar 50 mg/g. Formula SNEDDS nifedipin dengan dosis 50 mg/g tidak mengalami pengendapan setelah dilakukan sentrifugasi. Hasil uji *loading dose capacity* tertera pada tabel 14. Gambar hasil uji *loading dose capacity* terdapat pada lampiran 8.

Tabel 5.14 Hasil Uji *Loading Dose Capacity*

Dosis Nifedipin	Hasil	
	Sebelum Sentrifugasi	Sesudah sentrifugasi
30 mg/g	Jernih, berwarna kekuningan, tidak ada endapan	Jernih, berwarna kekuningan, tidak ada endapan
40 mg/g	Jernih, berwarna kekuningan, tidak ada endapan	Jernih, berwarna kekuningan, tidak ada endapan
50 mg/g	Jernih, berwarna kuning lebih pekat, tidak ada endapan	Jernih, berwarna kuning, tidak ada endapan
60 mg/g	Agak keruh, berwarna kuning, tidak ada endapan	Terdapat endapan, supernatan berwarna kuning
70 mg/g	Agak keruh, berwarna kuning, terdapat flokulasi	Terdapat endapan, supernatan berwarna agak kekuningan dan terdapat flokulasi
80 mg/g	Agak keruh, berwarna kuning, terdapat flokulasi	Terdapat endapan, supernatan berwarna kekuningan dan terdapat flokulasi
90 mg/g	Berwarna kekuningan, terdapat flokulasi	Terdapat endapan, supernatan berwarna kekuningan dan terdapat flokulasi

5.3.7 Hasil Uji Penetapan Kadar

Prosedur penentuan kadar nifedipin dalam sediaan SNEDDS dilakukan validasi metode terlebih dahulu kemudian dilanjutkan dengan penetapan kadar. Parameter validasi metode analisis yang diuji, antara lain linieritas, spesifitas, LOD, LOQ, akurasi, dan presisi. Hasil validasi metode penentuan kadar nifedipin tertera pada tabel 5.15. Perhitungan validasi metode analisis dapat dilihat pada lampiran

10.

Tabel 5.15 Hasil Validasi Metode

No.	Parameter	Persyaratan	Hasil	Keterangan
1.	Spesifitas	$\lambda_{\max} = 235 \text{ nm}$ (Dibbern <i>et al.</i> , 2002)	$\lambda_{\max} = 235,60 \text{ nm}$	Memenuhi persyaratan
2.	Linearitas	$r^2 > 0,998$ (Christian <i>et al.</i> , 2014)	$y = 0,0561x + 0,00778$ $r^2 = 0,99987$	Memenuhi persyaratan
3.	LOD	-	0,95 $\mu\text{g/ml}$	-
4.	LOQ	-	2,87 $\mu\text{g/ml}$	-
5.	Akurasi	%recovery = 95-105% (Harmita, 2004)	% recovery = 104,057 \pm 1,856 %	Memenuhi persyaratan
6.	Presisi	RSD < 2% (Ermer dan Miller, 2005)	RSD = 1,783%	Memenuhi persyaratan

Larutan uji SNEDDS F1 dengan konsentrasi uji 10 ppm diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 235,60 nm dengan menggunakan blanko metanol. Perhitungan kadar nifedipin dalam SNEDDS F1 dapat dilihat pada lampiran 11. Hasil penetapan kadar nifedipin dalam SNEDDS F1 tertera pada tabel 5.16.

Tabel 5.16 Hasil Penetapan Kadar Nifedipin

Replikasi	Kadar Nifedipin	Persyaratan
1	10,16 mg/g	- Kapsul nifedipin mengandung nifedipin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Depkes RI, 2015)
2	9,48 mg/g	
3	9,93 mg/g	
Rata-rata	9,857 \pm 0,345 mg/g	- Kadar obat dalam SNEDDS tidak kurang dari 90% (Nasr <i>et al.</i> , 2016)

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk menentukan formula optimal dari nanoemulsi nifedipin. Pembuatan nanoemulsi dilakukan dengan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). SNEDDS adalah campuran isotropik dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang akan membentuk nanoemulsi minyak dalam air saat ditambahkan media aqueous dan diberi sedikit pengadukan. Optimasi formula SNEDDS nifedipin dilakukan dalam dua tahap. Optimasi tahap pertama, yaitu *screening* rasio fase minyak:Smix menggunakan *castor oil* sebagai fase minyak, Tween 80-Span 20 atau Croduret 50SS-Span 80 sebagai kombinasi surfaktan, dan PEG 400 sebagai kosurfaktan, tanpa penambahan nifedipin untuk mengamati kemampuan emulsifikasi spontan dari formula. Dari optimasi tahap pertama, diperoleh formula dengan rasio fase minyak:Smix yang prospektif. Selanjutnya pada optimasi tahap kedua, formula yang prospektif ditambahkan nifedipin sebagai bahan aktif. Kemudian dilakukan karakterisasi formula SNEDDS nifedipin untuk memilih formula yang optimal.

Untuk menentukan rasio komponen SNEDDS, dibuat campuran surfaktan (Tween 80-Span 20 dan Croduret 50SS-Span 80) dan kosurfaktan (Smix) dengan berbagai perbandingan, yaitu 1:1, 2:1, 3:1, dan 4:1. Pada rasio Smix yang dibuat pada tiap kombinasi surfaktan, konsentrasi surfaktan makin meningkat terhadap kosurfaktan. Dari campuran tersebut, diperoleh 8 jenis Smix, antara lain Smix₁,

Smix₂, Smix₃, Smix₄, Smix₅, Smix₆, Smix₇, dan Smix₈. Dibuat beberapa Smix untuk mengetahui efek rasio jumlah surfaktan dan kosurfaktan terhadap pembentukan SNEDDS. Kemudian tiap rasio Smix dicampur dengan fase minyak pada berbagai perbandingan, yaitu 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1. Selanjutnya, campuran minyak dan Smix diencerkan ke dalam akuades untuk mengamati pembentukan nanoemulsi dari masing-masing formula.

Pada penelitian ini, dilakukan optimasi dengan menggunakan dua kombinasi surfaktan, yaitu kombinasi Tween 80 dengan Span 20 serta kombinasi Croduret 50SS dengan Span 80. Konsentrasi masing-masing surfaktan diperoleh melalui perhitungan HLB. HLB butuh yang digunakan merupakan HLB butuh dari *castor oil* sebesar 14. Menurut Wang *et al.* (2009), nilai HLB surfaktan yang sesuai dapat mempengaruhi pembentukan emulsi dengan ukuran droplet kecil. Sistem HLB dapat memprediksi ketepatan surfaktan yang digunakan jika nilai HLB surfaktan sesuai dengan nilai HLB butuh dari minyak. Hal ini sesuai dengan hasil yang diperoleh pada penelitian ini. Emulsi dapat terbentuk pada pembuatan SNEDDS menggunakan kombinasi surfaktan Tween 80-Span 20 maupun Croduret 50SS-Span 80 pada nilai HLB campuran sebesar 14 dengan rasio surfaktan, kosurfaktan, dan fase minyak tertentu.

Untuk mengamati kemampuan SNEDDS dalam membentuk nanoemulsi, formula SNEDDS yang terdiri dari campuran minyak dan Smix diencerkan ke dalam akuades dengan perbandingan SNEDDS:akuades sebesar 1:1000. Kemampuan SNEDDS untuk dapat diencerkan dalam media aqueous tanpa menghasilkan pemisahan fase dan presipitasi obat merupakan karakteristik yang penting dalam penggunaan SNEDDS sebagai sistem penghantaran obat. Setelah dilarutkan dalam media aqueous, SNEDDS yang optimal harus menghasilkan

emulsi yang jernih, transparan dan tidak menghasilkan pemisahan fase. Hal ini mengindikasikan bahwa sistem SNEDDS sesuai untuk pemberian secara per oral yang mana SNEDDS akan masuk ke saluran pencernaan dalam bentuk globul emulsi tanpa adanya pemisahan fase. Pada penelitian yang dilakukan Nasr *et al.* (2016), sebanyak 1 ml formula SNEDDS Olmesartan diencerkan ke dalam media aqueous sebanyak 10 kali, 100 kali, hingga 1000 kali dapat menghasilkan emulsi yang jernih dan tidak ada pemisahan fase. Hal ini menunjukkan bahwa formula SNEDDS Olmesartan dapat membentuk nanoemulsi yang stabil pada pengenceran dengan komposisi media aqueous hingga jumlah yang besar.

Pembuatan SNEDDS dengan kombinasi surfaktan Tween 80-Span 20, diperoleh hasil pada Smix₁ tidak menghasilkan emulsi yang jernih saat dilakukan pengenceran dengan akuades, sementara pada Smix₂, Smix₃, dan Smix₄ menghasilkan emulsi yang jernih pada rasio fase minyak:Smix 1:9. Pada peningkatan konsentrasi surfaktan, seperti pada Smix₂, yang mengandung jumlah surfaktan lebih tinggi daripada Smix₁, terjadi penurunan tegangan antar permukaan dan peningkatan fluiditas antarmuka sehingga meningkatkan pembentukan nanoemulsi (Azeem *et al.*, 2009). Smix₂, Smix₃, dan Smix₄ menghasilkan emulsi yang tidak berbeda secara signifikan secara pengamatan visual. Hal ini menunjukkan bahwa pembentukan SNEDDS menggunakan surfaktan Tween 80-Span 20 sudah mencapai batas optimum pada perbandingan surfaktan:kosurfaktan 2:1.

Pembuatan SNEDDS dengan kombinasi surfaktan Croduret 50SS-Span 80, diperoleh hasil pada Smix₅, Smix₆, Smix₇, dan Smix₈ menghasilkan emulsi yang jernih hingga bluish pada rasio fase minyak:Smix 1:9, 2:8, dan 3:7. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa SNEDDS dengan surfaktan Croduret 50SS-Span

80 memiliki kemampuan untuk menghasilkan emulsifikasi spontan lebih baik dibandingkan dengan surfaktan Tween 80-Span 20 karena pada peningkatan jumlah fase minyak hingga 30%, masih terbentuk emulsi yang jernih. Hal ini dapat disebabkan karena Croduret 50SS (PEG-40 hydrogenated castor oil) memiliki panjang rantai karbon yang sama dengan *castor oil*, sehingga dapat membantu Croduret 50SS untuk terdispersi dalam droplet minyak secara merata (Tran *et al.*, 2014). Struktur molekul campuran surfaktan pada lapisan antar permukaan fase minyak dan air juga merupakan faktor yang mempengaruhi pembentukan nanoemulsi setelah didispersikan dalam medium aqueous. Struktur alkil bercabang pada Croduret berpengaruh pada penetrasi minyak pada lapisan antar permukaan sehingga menghasilkan pembentukan nanoemulsi secara spontan. Struktur alkil bercabang pada molekul Croduret serta nilai HLB 14,1 mengindikasikan bahwa Croduret termasuk surfaktan yang hidrofil. Surfaktan yang bersifat hidrofil seperti Croduret akan terdispersi dan membentuk misel secara spontan dalam media aqueous sehingga membentuk globul berukuran submikron dan menghasilkan dispersi yang transparan. Sementara Span 80 akan berikatan dengan molekul Croduret pada kantong hidrofobnya dan membentuk ikatan hidrogen dengan gugus hidroksil pada Croduret (Weerapol *et al.*, 2014; Pouton dan Porter, 2008). Formula SNEDDS dengan surfaktan Croduret 50SS-Span 80 menghasilkan nanoemulsi dengan kapasitas fase minyak yang lebih besar daripada SNEDDS dengan surfaktan Tween 80-Span 20, sehingga formula dengan Croduret 50SS-Span 80 dipilih sebagai formula prospektif untuk pembuatan SNEDDS nifedipin.

Secara penampakan visual, Smix₈ lebih baik daripada Smix₅, Smix₆, dan Smix₇ karena pada rasio fase minyak:Smix 3:7 menghasilkan emulsi jernih

sementara pada Smix₅, Smix₆, dan Smix₇ menghasilkan emulsi bluish. Smix₈ mengandung konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi daripada Smix₅, Smix₆, dan Smix₇. Menurut Zeng *et al.* (2017), peningkatan konsentrasi surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan, meningkatkan fleksibilitas lapisan surfaktan, dan meningkatkan entropi sistem sehingga meningkatkan pembentukan nanoemulsi. Formula SNEDDS dengan surfaktan Croduret 50SS-Span 80 kemudian diuji persen transmisi dan waktu emulsifikasi untuk memilih formula yang akan dilanjutkan ke optimasi tahap dua.

Persen transmisi digunakan sebagai salah satu parameter untuk menentukan formula optimal karena semakin tinggi persen transmisi, maka kemungkinan ukuran globul yang terbentuk semakin kecil. Nanoemulsi memiliki penampakan visual yang berbeda dengan emulsi konvensional karena ukuran globul nanoemulsi lebih kecil daripada panjang gelombang pada spektrum cahaya tampak. Nanoemulsi memiliki penampakan visual mendekati transparan pada spektrum cahaya tampak karena menyebarkan sangat sedikit cahaya tampak. Semakin kecil ukuran globul, maka semakin transparan emulsi yang terbentuk. Semakin besar ukuran globul, maka penyebaran cahaya tampak akan meningkat sehingga penampakan visual emulsi menjadi semakin keruh hingga putih. Transmisi pada spektrum cahaya tampak mendekati 100% mengindikasikan derajat transparansi yang tinggi (Jafari dan McClements, 2018 dan Mason *et al.*, 2006). Persyaratan yang ditetapkan untuk persen transmisi formula SNEDDS yang optimal adalah > 90%. Formula SNEDDS yang memenuhi persyaratan adalah formula Smix₆ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 dan 2:8, formula Smix₇ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 dan 2:8, serta formula Smix₈ dengan rasio fase

minyak:Smix 1:9 dan 2:8. Hal ini mengindikasikan bahwa formula SNEDDS tersebut memiliki ukuran globul dalam rentang nanometer.

Selanjutnya dilakukan pengukuran waktu emulsifikasi dalam akuades dan dalam HCl 0,1 N. Emulsifikasi spontan diamati secara visual dan diukur waktu pembentukan emulsi. SNEDDS harus terdispersi seluruhnya secara cepat saat dicampurkan dalam media aqueous dengan sedikit pengadukan (Patel *et al.*, 2011). Persyaratan yang ditetapkan untuk waktu emulsifikasi SNEDDS adalah kurang dari 60 detik dan dapat menghasilkan emulsi yang jernih atau bluish. Formula SNEDDS yang memenuhi persyaratan adalah formula Smix₅ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9, Smix₆ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 dan 2:8, serta Smix₇ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9. Waktu emulsifikasi yang diperoleh yaitu $13,90 \pm 1,05$ hingga $45,72 \pm 1,69$ detik dalam akuades dan $11,45 \pm 0,18$ hingga $36,12 \pm 2,96$ detik dalam HCl 0,1 N. Hasil waktu emulsifikasi makin meningkat dari Smix₅, Smix₆, Smix₇, hingga Smix₈. Pada Smix₅ hingga Smix₈, konsentrasi surfaktan semakin meningkat secara berturut-turut. Formula Smix₈ tidak menghasilkan emulsi yang memenuhi persyaratan karena waktu yang dibutuhkan untuk emulsifikasi melebihi 60 detik. Hal ini menunjukkan bahwa semakin meningkat konsentrasi surfaktan, maka spontanitas proses pembentukan emulsi menjadi lebih lambat. Hasil ini disebabkan karena pada pembuatan SNEDDS dengan surfaktan jenis polyoxyl seperti Croduret 50SS, semakin tinggi konsentrasi surfaktan maka akan terbentuk fase gel. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Zeng *et al.* (2017) yang membuat nanoemulsi yang mengandung surfaktan jenis polyoxyl, yaitu Cremophor EL. Saat ditingkatkan konsentrasi surfaktan Smix 3:1, pembentukan nanoemulsi meningkat dan mulai terbentuk fase gel. Saat konsentrasi surfaktan ditingkatkan menjadi Smix 4:1, pembentukan

emulsifikasi spontan juga menurun akibat peningkatan fase gel. Pembentukan fase gel menyebabkan dispersi SNEDDS dalam media aqueous untuk membentuk emulsi yang homogen memerlukan waktu lebih lama. Sementara itu, Smix₅ dan Smix₆ menghasilkan waktu emulsifikasi yang lebih cepat daripada Smix₇ dan Smix₈. Smix₅ dan Smix₆ mengandung konsentrasi kosurfaktan yang lebih tinggi daripada Smix₇ dan Smix₈. Penggunaan kosurfaktan dalam formula mempengaruhi spontanitas pembentukan emulsi. Kosurfaktan akan masuk ke lapisan antar permukaan minyak dan air yang membuat adanya ruang kosong pada lapisan tersebut sehingga air dapat lebih mudah berpenetrasi ke fase minyak. Peningkatan fluiditas antar permukaan ini memfasilitasi pembentukan emulsi secara spontan (Dash *et al.*, 2015). Menurut Zeng *et al.* (2017), kombinasi surfaktan dan kosurfaktan dapat meningkatkan fleksibilitas lapisan surfaktan, menurunkan tegangan antar permukaan, dan meningkatkan entropi sistem sehingga pembentukan nanoemulsi menjadi lebih mudah dan spontanitas emulsifikasi meningkat.

Setelah penyimpanan beberapa hari, formula Smix₅ mengalami pemisahan. Hal ini menunjukkan bahwa formula Smix₅ tidak stabil. Smix₅ mengandung surfaktan dan kosurfaktan dengan rasio 1:1 atau dengan kata lain konsentrasi kombinasi surfaktan dan kosurfaktan sama. Jika dibandingkan dengan Smix lain, Smix₅ mengandung kosurfaktan dengan konsentrasi paling tinggi. Kosurfaktan dapat membantu pembentukan nanoemulsi dalam rentang konsentrasi yang tepat. Namun, kosurfaktan yang berlebihan dapat menyebabkan sistem menjadi kurang stabil karena kosurfaktan memiliki kelarutan intrinsik yang tinggi dalam air. Hal ini menunjukkan bahwa kosurfaktan bersifat hidrofili, sehingga kosurfaktan dengan jumlah yang besar tidak dapat bercampur dengan komponen

lain yang cenderung lipofil dan menyebabkan sistem menjadi kurang stabil. Saat dicampurkan dengan air, kosurfaktan akan cenderung mengalami partisi ke fase aqueous sehingga akan menurunkan stabilitas globul nanoemulsi (Patel *et al.*, 2011; Lawrence dan Rees, 2000). Pada perbandingan Smix dengan konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi daripada kosurfaktan, seperti Smix₆, Smix₇, dan Smix₈, dihasilkan SNEDDS yang stabil.

Dari hasil optimasi tahap pertama, formula yang dipilih adalah formula Smix₆ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 yang dinamakan F1, formula Smix₆ dengan rasio fase minyak:Smix 2:8 yang dinamakan F2, dan formula Smix₇ dengan rasio fase minyak:Smix 1:9 yang dinamakan F3. Hasil pengamatan organoleptik F1, F2, F3 diperoleh SNEDDS nifedipin yang homogen, berwarna kuning, jernih, kental, dan memiliki aroma khas SNEDDS. Pada uji pengenceran SNEDDS, diperoleh emulsi yang jernih (transparan) pada ketiga formula SNEDDS. Nanoemulsi memiliki penampakan visual yang transparan dan agak bluish karena menyebarkan cahaya dengan panjang gelombang rendah (Mason *et al.*, 2006). Pada pengujian persen transmitansi, diperoleh hasil persen transmitansi F1, F2, dan F3 berturut-turut sebesar 98,37±0,49%; 93,52±0,998%; dan 98,35±0,12%. Ketiga formula menghasilkan persen transmitansi yang masuk dalam persyaratan. Nilai persen transmitansi yang mendekati 100% mengindikasikan sifat isotropik pada sistem yang terbentuk serta mengindikasikan ukuran globul berada pada rentang nanometer (Khan *et al.*, 2015).

Pada pengujian waktu emulsifikasi, diperoleh hasil waktu emulsifikasi F1, F2, dan F3 dalam akuades secara berturut-turut sebesar 14,09±1,05 detik; 36,80±2,41 detik; dan 15,47±1,31 detik. Sedangkan hasil waktu emulsifikasi F1, F2, dan F3 dalam HCl 0,1 N secara berturut-turut sebesar 11,38±0,66 detik;

21,58±1,19 detik; dan 14,09±1,91 detik. Dispersi formula SNEDDS F1 dan F3 dalam media akuades maupun HCl 0,1 N menghasilkan emulsi jernih dan berwarna kekuningan untuk F1 dan F3, sementara F2 menghasilkan emulsi yang agak bluish dan berwarna kekuningan. Warna emulsi yang kekuningan disebabkan oleh serbuk nifedipin yang berwarna kuning terang. Emulsi yang jernih atau agak bluish dengan waktu emulsifikasi yang cepat (kurang dari 60 detik) menunjukkan bahwa formula SNEDDS mengalami proses emulsifikasi dengan mudah. Kemampuan emulsifikasi spontan merupakan karakteristik yang penting untuk SNEDDS karena proses emulsifikasi merupakan *rate limiting process* untuk absorpsi obat. Waktu emulsifikasi juga berhubungan dengan tingkat penetrasi air ke permukaan globul. Emulsifikasi spontan terjadi ketika ada perubahan entropi saat dispersi lebih besar daripada energi yang dibutuhkan untuk meningkatkan luas permukaan antara minyak dan fase aqueous. Pada sistem *self-emulsifying*, saat fase minyak dimasukkan ke dalam fase aqueous dengan pengadukan ringan, fase aqueous akan berpenetrasi melalui lapisan antar permukaan ke fase minyak hingga lapisan kedua fase rusak dan terbentuk globul-globul minyak dalam air (Khan *et al.*, 2015). Waktu emulsifikasi bergantung pada perbandingan konsentrasi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. F1 dan F2 merupakan formula dengan Smix yang sama yaitu Smix 2:1. F2 menghasilkan waktu emulsifikasi yang lebih lama daripada F1. Dari kedua formula tersebut dapat dilihat bahwa semakin tinggi konsentrasi surfaktan, maka proses emulsifikasi spontan akan meningkat dilihat dari waktu emulsifikasi yang menurun. Hal ini dapat disebabkan karena surfaktan dapat menurunkan tegangan antar permukaan dengan demikian terjadi difusi dari fase aqueous ke dalam fase minyak, menyebabkan rusaknya lapisan antarmuka dan pelepasan globul ke fase aqueous (Nasr *et al.*, 2016).

Persen transmitansi dan waktu emulsifikasi formula SNEDDS F1, F2, dan F3 berbeda secara bermakna sebelum dan sesudah ditambahkan nifedipin. Persen transmitansi pada ketiga formula sesudah ditambahkan nifedipin lebih tinggi daripada sebelum ditambahkan nifedipin, sementara waktu emulsifikasi pada sebagian besar formula sesudah ditambahkan nifedipin lebih cepat daripada sebelum ditambahkan nifedipin. Hal ini dapat disebabkan karena prosedur pencampuran SNEDDS tanpa nifedipin dan dengan nifedipin membutuhkan waktu yang berbeda. Pencampuran SNEDDS dengan nifedipin lebih lama daripada tanpa nifedipin. Energi mekanik yang diberikan pada formula dengan nifedipin lebih besar sehingga dapat memecah molekul surfaktan dan mendistribusikannya dalam sistem. Oleh karena itu, globul menjadi lebih mudah terdispersi pada fase aqueous dan menurunkan waktu emulsifikasi (Saber *et al.*, 2013). Pada penelitian yang dilakukan Li *et al.* (2017), juga diperoleh hasil bahwa peningkatan kecepatan dan waktu pengadukan dapat menurunkan ukuran globul nanoemulsi.

Hasil pengujian ukuran globul untuk F1, F2, dan F3 berturut-turut sebesar $24,05 \pm 0,02$ nm; $41,69 \pm 0,106$ nm; dan $32,37 \pm 0,420$ nm. Ukuran globul ketiga formula masuk ke dalam rentang ukuran nanometer yaitu 20-200 nm. Menurut Khan *et al.* (2015), persen transmitansi yang mendekati 100% mengindikasikan ukuran globul nanoemulsi berada pada rentang nanometer. Hal ini terbukti pada penelitian ini, yaitu F1, F2, dan F3 menghasilkan persen transmitansi >90% dan ukuran globul dalam rentang nanometer. Dari hasil yang diperoleh juga dapat diketahui bahwa semakin tinggi persen transmitansi, maka ukuran globul semakin kecil. Ukuran globul merupakan karakteristik yang penting pada SNEDDS karena akan menentukan kecepatan dan tingkat pelepasan hingga absorpsi obat. Semakin kecil ukuran partikel, maka semakin besar luas permukaan partikel

sehingga akan mempercepat absorpsi dan meningkatkan bioavailabilitas. Ukuran globul yang kecil dipengaruhi oleh surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan. Surfaktan dan kosurfaktan dapat menurunkan energi bebas pada sistem sehingga akan mencegah ketidakstabilan termodinamika pada perubahan pH dan volume. Campuran surfaktan dan kosurfaktan juga memberikan *barrier* mekanik yang melindungi globul supaya tidak mengalami agregasi dengan globul lain (Nepal *et al.*, 2010).

F1 memiliki ukuran globul yang lebih kecil daripada F2, yang mana F1 mengandung konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi daripada F2. Penurunan tegangan antar permukaan lebih baik pada konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi. Surfaktan yang lebih banyak juga akan meningkatkan difusi fase aqueous sehingga meningkatkan pembentukan globul berukuran kecil (Zeng *et al.*, 2017). Selain itu, dengan meningkatnya jumlah surfaktan, maka akan lebih banyak molekul surfaktan yang teradsorpsi dan membentuk lapisan surfaktan yang lebih rapat antara permukaan fase aqueous dan fase minyak. Kemudian akan terbentuk lapisan antar permukaan yang stabil dan padat serta tegangan antar permukaan yang rendah sehingga ukuran globul menjadi lebih kecil (Nasr *et al.*, 2016 dan Zhang *et al.*, 2014). F1 juga memiliki ukuran globul yang lebih kecil daripada F3, yang mana F1 mengandung Smix dengan perbandingan 2:1 sedangkan F3 mengandung Smix dengan perbandingan 3:1. Pada pembuatan nanoemulsi dengan IPM sebagai fase minyak, konsentrasi surfaktan yang melebihi konsentrasi tertentu akan membentuk fase kristalin cair dengan viskositas tinggi. Fase kristalin cair ini menghasilkan ukuran globul yang lebih besar pada nanoemulsi karena memiliki lapisan antar permukaan yang lebih kaku (Wang *et al.*, 2009). Fase kristalin yang kental menyebabkan pemecahan secara spontan pada lapisan antar

permukaan air dan minyak menjadi lebih sulit (Saber *et al.*, 2013). Pembentukan fase kristal yang kental juga menurunkan kemampuan emulsifikasi spontan dan membutuhkan lebih banyak energi untuk membentuk dispersi yang kecil (Pouton, 1997). Hal ini sesuai dengan hasil waktu emulsifikasi, yang mana F3 menghasilkan waktu emulsifikasi yang sedikit lebih lambat daripada F1.

Hasil pengukuran indeks polidispersitas untuk F1, F2, dan F3 berturut-turut sebesar $0,277 \pm 0,0038$; $0,396 \pm 0,0025$; $0,442 \pm 0,0104$. Indeks polidispersitas menggambarkan distribusi ukuran partikel. Indeks polidispersitas mengukur homogenitas partikel. Indeks polidispersitas memiliki rentang dari 0,0 ke 1,0. Semakin dekat nilai indeks polidispersitas ke nol, maka semakin homogen partikel dan semakin seragam ukuran partikel. Persyaratan indeks polidispersitas untuk SNEDDS adalah kurang dari 0,5 dan ketiga formula yang diuji memenuhi persyaratan. Nilai indeks polidispersitas yang kecil mengindikasikan globul yang homogen dan distribusi ukuran partikel yang sempit. Hal ini dapat mempengaruhi pembentukan emulsi yang seragam dengan stabilitas fisik yang lebih tinggi. Peningkatan indeks polidispersitas F3 dapat disebabkan karena fase kristalin yang terbentuk menyebabkan pemecahan lapisan antar permukaan lebih sulit sehingga ukuran partikel dan indeks polidispersitas menjadi semakin besar (Nasr *et al.*, 2016).

Uji stabilitas termodinamika yang dilakukan yaitu uji *heating-cooling cycle*, uji sentrifugasi, dan uji *freeze thaw*. Dari uji *heating-cooling cycle* diperoleh hasil bahwa F1 dan F3 stabil selama pengujian dilihat dari pengamatan organoleptik kedua formula tidak berbeda sebelum dan sesudah pengujian. Sementara F2 tidak stabil karena terdapat pemisahan dan gumpalan/flokulasi. Hal ini menunjukkan bahwa pada F2 komponen SNEDDS menjadi tidak homogen dan kemungkinan

dosis nifedipin menjadi tidak seragam sehingga F2 tidak dilanjutkan untuk pengujian selanjutnya. Dari uji sentrifugasi diperoleh hasil bahwa F1 dan F3 stabil terhadap pengaruh gravitasi. Hal ini dilihat dari pengamatan organoleptik sesudah sentrifugasi formula tetap homogen dan tidak ada pengendapan. Dari uji *freeze-thaw* diperoleh hasil bahwa formula F1 dan F3 stabil pada suhu ekstrim. Hal ini dilihat dari pengamatan organoleptik sesudah *freeze-thaw* formula tetap homogen, tidak ada pemisahan dan tidak ada pengendapan. Kemudian F1 dan F3 sesudah uji stabilitas termodinamika dilakukan karakterisasi yaitu uji persen transmitansi dan uji waktu emulsifikasi. Hasil uji persen transmitansi F1 sebelum uji stabilitas termodinamika dan sesudah uji stabilitas termodinamika berturut-turut sebesar $98,37 \pm 0,49\%$ dan $98,97 \pm 0,41\%$. Hasil uji persen transmitansi F3 sebelum uji stabilitas termodinamika dan sesudah uji stabilitas termodinamika berturut-turut sebesar $98,35 \pm 0,12\%$ dan $99,00 \pm 0,21\%$. Terdapat perbedaan yang bermakna pada hasil persen transmitansi dan waktu emulsifikasi formula SNEDDS sebelum dan sesudah uji stabilitas termodinamika. Tetapi persen transmitansi F1 dan F3 sesudah uji stabilitas termodinamika masuk dalam rentang yang dipersyaratkan yaitu 90-100%. Persen transmitansi mendekati 100% yang menunjukkan bahwa globul nanoemulsi masuk dalam rentang nanometer. Hasil uji waktu emulsifikasi F1 dan F3 baik dalam akuades dan dalam HCl 0,1 sesudah uji stabilitas termodinamika juga masih memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Hal ini menunjukkan bahwa F1 dan F3 dapat membentuk nanoemulsi secara efisien sesudah uji stabilitas termodinamika. Dari hasil persen transmitansi dan waktu emulsifikasi menunjukkan bahwa F1 dan F3 stabil secara termodinamika.

Uji stabilitas *on going* dilakukan untuk mengamati kestabilan sediaan selama penyimpanan dalam suhu ruang. Hasil yang diperoleh yaitu F1 dan F3

stabil sementara F2 tidak stabil pada penyimpanan di suhu ruang selama 30 hari. Hal ini dilihat dari pengamatan organoleptik yaitu F1 dan F3 tetap homogen dan tidak menunjukkan tanda pemisahan. Sementara F2 terdapat pemisahan yang menunjukkan tanda ketidakstabilan.

Dari uji evaluasi yang telah dilakukan, diperoleh formula yang optimal yaitu F1. F1 menghasilkan persen transmitansi dan waktu emulsifikasi yang lebih baik daripada F3. Ukuran globul yang dihasilkan F1 lebih kecil daripada F3. Pada uji stabilitas termodinamika, persen transmitansi dan waktu emulsifikasi F1 masih masuk dalam rentang persyaratan yang ditentukan sehingga dapat dikatakan stabil. Sama halnya dengan uji stabilitas *on going* yang mana F1 tidak mengalami perubahan secara pengamatan organoleptik sehingga sediaan tersebut stabil. Formula optimal yang terpilih selanjutnya diuji *loading dose capacity*, uji kadar, serta uji pH sediaan.

Pengukuran pH sediaan dilakukan untuk mengetahui nilai pH SNEDDS nifedipin dan memastikan bahwa pH sediaan masuk dalam rentang spesifikasi. Spesifikasi pH sediaan oral adalah 5-8 (Jones, 2008). Nilai pH formula SNEDDS F1 adalah $6,97 \pm 0,035$. Nilai pH yang didapatkan masuk dalam rentang yang dipersyaratkan sehingga pH SNEDDS F1 dapat diterima.

Uji *loading dose capacity* dilakukan untuk mengetahui kemampuan SNEDDS melarutkan obat dengan dosis tertentu. Formula SNEDDS F1 dapat melarutkan nifedipin hingga dosis 50 mg/g. Pada penambahan nifedipin dengan dosis 50 mg, nanoemulsi dapat mempertahankan globul tetap terdispersi setelah disentrifugasi. Hal ini menunjukkan bahwa kestabilan fisik nanoemulsi baik pada penambahan dosis 50 mg. Sementara pada penambahan dosis 60 mg hingga 90 mg, nanoemulsi tidak dapat mempertahankan globul dan terdapat pengendapan

globul. Formula SNEDDS F1 dapat melarutkan nifedipin hingga dosis 50 mg disebabkan karena SNEDDS mengandung komponen yang mana nifedipin memiliki kelarutan tinggi di dalamnya antara lain *castor oil* dan surfaktan Croduret 50SS. Pada F1, konsentrasi surfaktan cukup tinggi sehingga dapat melarutkan nifedipin dengan baik.

Sebelum pengujian kadar sediaan, dilakukan validasi metode analisis. Parameter validasi metode analisis yang diuji, antara lain linieritas, spesifitas, LOD, LOQ, akurasi, dan presisi. Menurut Dibbern *et al.* (2002), panjang gelombang maksimum nifedipin jika dipreparasi menggunakan pelarut metanol adalah 235 nm. Pada penelitian ini diperoleh panjang gelombang maksimum pada 235,6 nm sehingga panjang gelombang ini yang digunakan pada penetapan kadar. Kurva baku nifedipin dibuat dengan mengukur absorbansi 6 larutan standar dengan konsentrasi 1 ppm, 5 ppm, 10 ppm, 20 ppm, 40 ppm, dan 60 ppm. Pada pembuatan kurva baku diperoleh nilai $y = 0,0561x + 0,00778$ dengan nilai $r^2 = 0,99987$. Nilai r^2 lebih dari 0,998 menunjukkan bahwa kurva baku yang dibuat linier (Christian *et al.*, 2014). Batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ) yang diperoleh masing-masing sebesar 0,95 $\mu\text{g/ml}$ dan 2,87 $\mu\text{g/ml}$. Konsentrasi uji yang digunakan sebesar 10 ppm sehingga melebihi LOD dan LOQ. Pengujian akurasi dan presisi dilakukan dengan metode *spiking* atau penambahan obat dengan dosis tertentu ke dalam matriks obat. Persen recovery yang diperoleh adalah $104,057 \pm 1,856 \%$. Persen recovery yang didapatkan masuk rentang 95-105% sehingga dapat dikatakan bahwa metode yang dilakukan akurat. Nilai RSD yang diperoleh adalah 1,738%. Persyaratan RSD adalah kurang dari 2% sehingga nilai ini masuk dalam persyaratan yang menunjukkan bahwa metode yang dilakukan presisi. Hasil uji kadar nifedipin dalam sediaan yaitu didapatkan kadar nifedipin sebesar $9,857 \pm$

0,345 mg/g. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kadar obat lebih dari 90%. Hal ini mengindikasikan bahwa dispersi obat dalam formula SNEDDS seragam (Nasr *et al.*, 2016). Kadar nifedipin dalam formula SNEDDS juga memenuhi persyaratan yang ditetapkan dalam FI V yaitu yapsul nifedipin mengandung nifedipin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Depkes RI, 2015).

6.2 Keterbatasan Penelitian

Saat optimasi formula SNEDDS tidak dilakukan pengujian ukuran globul pada tiap formula karena keterbatasan alat. Ukuran globul merupakan parameter yang sesuai untuk menentukan formula yang optimal.

6.3 Implikasi pada Bidang Farmasi

Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh formula SNEDDS nifedipin yang optimal yang dapat meningkatkan kelarutan obat sehingga absorpsi obat meningkat dan obat terhindar dari metabolisme lintas pertama melalui hepar supaya kerja obat sebagai antihipertensi lebih efektif.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Formula SNEDDS nifedipin yang optimal adalah F1 yang mengandung konsentrasi *castor oil* (fase minyak) : Croduret 50SS-Span80 (surfaktan) : PEG 400 (kosurfaktan) sebesar 1:6:3. SNEDDS nifedipin dengan dosis 10 mg/g memiliki karakteristik organoleptik homogen, berwarna kuning, jernih, kental, dan memiliki aroma khas SNEDDS. Formula SNEDDS nifedipin yang optimal memiliki karakteristik persen transmitansi sebesar $98,37 \pm 0,49\%$, waktu emulsifikasi dalam akuades dan dalam HCl 0,1 N berturut-turut sebesar $14,09 \pm 1,05$ detik dan $11,38 \pm 0,66$ detik, ukuran globul sebesar $24,05 \pm 0,02$ nm, indeks polidispersitas sebesar $0,277 \pm 0,0038$, dan pH sebesar 6,95. Formula SNEDDS nifedipin yang optimal memiliki *loading dose capacity* 50 mg nifedipin dalam 1 g SNEDDS. Kadar nifedipin dalam formula SNEDDS sebesar $9,857 \pm 0,345$ mg/g. Hasil uji stabilitas termodinamika menunjukkan bahwa formula SNEDDS nifedipin yang optimal stabil dengan persen transmitansi dan waktu emulsifikasi yang memenuhi rentang yang dipersyaratkan selama masa pengamatan. Hasil uji stabilitas *on-going* menunjukkan bahwa formula SNEDDS nifedipin yang optimal juga stabil secara fisik. Berdasarkan hasil yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa hipotesis penelitian sesuai, yaitu formula SNEDDS nifedipin yang optimal adalah formula yang mengandung fase minyak dalam rentang 10-30%.

7.2 Saran

Untuk penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan optimasi formula dengan mengukur ukuran globul karena ukuran globul merupakan parameter yang sesuai untuk pembentukan nanoemulsi.



DAFTAR PUSTAKA

- AboulFotouh K., Allam A. A., El-Badry M., El-Sayed A. M. Role of self-emulsifying drug delivery systems in optimizing the oral delivery of hydrophilic macromolecules and reducing interindividual variability. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2018, 167: 82-92.
- Aronow W. S. Treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiovasc Dis*, 2012, 2 (3): 160-170.
- Azeem A., Rizwan M., Ahmad F. J., Iqbal Z., Khar R. K., Aqil M. A, dan Talegaonkar S. Nanoemulsion Components Screening and Selection : a Technical Note. *American Association of Pharmaceutical Scientists Pharmaceutical Science Technology*, 2009, 10 (1): 69-76.
- Benet L. Z. The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. *J Pharm Sci*, 2013, 102 (1): 34-42.
- Chavda H. V., Patel C. N., dan Anand I. S. Biopharmaceutics Classification System. *Sys Rev Pharm*, 2010, 1 (1): 62-69.
- Chavda V. P. dan Shah D. A Review on Novel Emulsification Technique: A Nanoemulsion. *Research and Reviews: Journal of Pharmacology and Toxicological Studies*, 2017, 5 (1): 29-37.
- Cherniakov I, Domb A. J., dan Hoffman A. Self-nano-emulsifying drug delivery systems: an update of the biopharmaceutical aspects. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2015, 12 (7): 1121-1133.

- Christian G. D., Dasgupta P. K., Schug K. A., 2014. *Analytical Chemistry, Seventh Edition*, John Wiley & Sons, Inc., United States of America.
- Dash R. J., Habibuddin M., Humaira T., dan Ramesh D. Design, optimization and evaluation of glipizidesolid self-nanoemulsifying drug delivery for enhanced solubility and dissolution. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2015, 23: 528-540.
- Date A. A., Desai N., Dixir R, dan Nagarsenker M. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine*, 2010, 5 (10): 1595-1616.
- Delacroix S., Chokka R. G., dan Worthley S. G. Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Journal of Neurology & Neurophysiology*, 2014, 5 (6): 1-8.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2015. *Farmakope Indonesia Edisi V*, Jakarta.
- Dibbern H. W., Müller R. M., Wirbitzki E., 2002. *UV and IR Spectra: Pharmaceutical Substances (UV and IR) and Pharmaceutical and Cosmetic Excipients (IR)*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf.
- Ermer J. dan Miller J. H. M., 2005. *Method Validation in Pharmaceutical Analysis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Gajendran J., Kramer J., Shahm V. P., Langguth P., Polli J., Mehta M., *et al.* Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Nifedipine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015, 104: 3289-3298.
- Ghadi R. dan Dand N. BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *Journal of Controlled Release*, 2017, 248: 71-95.
- Gurpreet K. dan Singh S. K. Review of Nanoemulsion Formulation and Characterization Techniques. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 80 (5):781-789.

- Harmita. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode Dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2004, 1 (3): 117-135.
- Jafari S. M. dan McClements D. J., 2018. *Nanoemulsion: Formulation, Applications, and Characterization*, Academic Press, London.
- Jaiswal M., Dudhe R. dan Sharma P. K. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*, 2015, 5: 123-127.
- Jones, David, 2008. *FASTtrack: Pharmaceuticals Dosage Form and Design*, Pharmaceutical Press, London.
- Kementerian Kesehatan RI, 2014. *Infodatin: Hipertensi*, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, Jakarta Selatan.
- Khan A. W., Kotta S., Ansari S. H., Sharma R. K., dan Ali J. Potentials and challenges in self-nanoemulsifying drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2012, 9 (10): 1305-17.
- Khan A. W., Kotta S., Ansari S. H., Sharma R. K., dan Ali J. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of the poorly water-soluble grapefruit flavonoid Naringenin: design, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Drug Delivery*, 2015, 22 (4): 552-561.
- Kohli K., Chopra S., Dhar D., Arora S., dan Khar R. K. Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability. *Drug Discovery Today*, 2010, 15 (21/22): 958-964.
- Kotta S., Khan A. W., Pramod K., Ansari S. H., Sharma, R. K., dan Ali, J. Exploring oral nanoemulsions for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2012, 9 (5): 585-598.
- Lawrence M. J. dan Reece G. D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2000, 45: 89-121.

- Li X., Wang L., dan Wang B. Optimization of encapsulation efficiency and average particle size of *Hohenbuehelia serotina* polysaccharides nanoemulsions using response surface methodology. *Food Chemistry*, 2017, 229: 479-486.
- Lundy A., Lutfi N., dan Beckey C. Review of nifedipine GITS in the treatment of high risk patients with coronary artery disease and hypertension. *Vascular Health and Risk Management*, 2009, 5: 429-440.
- Mason T. G., Wilking J. N., Meleson K., Chang C. B., dan Graves S. M. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 2006, 18: R635-R666.
- Nasr A., Gardouh A., dan Ghorab M. Novel Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) for Oral Delivery of Olmesartan Medoxomil: Design, Formulation, Pharmacokinetic and Bioavailability Evaluation. *Pharmaceutics*, 2016, 8 (20): 1-29.
- Nepal P. R., Han H. K., dan Choi H. K. Preparation and in vitro–in vivo evaluation of Witepsol® H35 based self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of coenzyme Q10. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, 39: 224-232.
- Nikam T. H., Patil M. P., Patil S. S., Vadnerem G. P., dan Lodhi S. Nanoemulsion: A brief review on development and application in Parenteral Drug Delivery. *Advance Pharmaceutical Journal*, 2018, 3 (2): 43-54.
- Parmar K., Patel J., dan Sheth N. Self nano-emulsifying drug delivery system for Embelin: Design, characterization and *in-vitro* studies. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015, 10 (5): 396-404.

- Patel J., Patel A., Raval M., dan Sheth N. Formulation and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system of irbesartan. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 2011, 2 (1): 9-16.
- Pouton C. W. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems. *Advance Drug Delivery Reviews*, 1997, 25: 47-58.
- Pouton C. W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, 29: 278-287.
- Pouton C. W. dan Porter C. J. H. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008, 60:625-637.
- Pratiwi L., Fudholi A., Martien R., Pramono, S. Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds) for Topical Delivery of Mangosteen Peels (*Garcinia Mangostana* L.): Formulation Design and *In vitro* Studies. *Journal of Young Pharmacists*, 2017, 9 (3): 341-346.
- Raj A., Shafeeque A., dan Harindran J. Formulation and Evaluation of Liquisolid Tablets of Nifedipine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 3 (4): 43-50.
- Reddy M S. dan Sravanthi B. Formulation and In Vitro Characterization of Solid-self Nanoemulsifying Drug Delivery System of Atorvastatin Calcium. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2017, 11 (4): S991-S999.
- Riskesdas, 2013. *Riset Kesehatan Dasar*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, hal. 87-91.

- Rowe R. C., Sheskey P. J., dan Quinn M. E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition*, Pharmaceutical Press, Washington DC.
- Saberi A. H., Fang Y., dan McClements D. J. Fabrication of vitamin E-enriched nanoemulsions: Factors affecting particle size using spontaneous emulsification. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2013, 391: 95-102.
- Sachan N. K., Bhattacharya A., Pushkar S., dan Mishra A. Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2009: 76-81.
- Saritha D., Bose P. dan Nagaraju R. Formulation and Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Naproxen. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 2015, 8 (1): 2715-2722.
- 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.
- Savardekar P. dan Bajaj A. Nanoemulsions – A Review. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2016, 6 (2): 312-322.
- Schellack N. Hypertension: a review of antihypertensive medication past and present. *South African pharmaceutical journal*, 2015, 82 (2): 17-25.
- Shahba A. A., Mohsin K., dan Alanazi F. K. Novel Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Oral Delivery of Cinnarizine: Design, Optimization, and *In-Vitro* Assessment. *American Association of Pharmaceutical Scientists Pharmaceutical Science Technology*, 2012, 13 (3): 967-968.
- Sharma S., Sharma A. D., Naseer A., dan Singh R. Formulation And Evaluation Of Self Emulsifying Drug Delivery System Of Ibuprofen Using Castor Oil.

International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2011, 3 (4): 299-302.

Singh Y., Meher J. G., Raval K., Khan F. A., Chaurasia M., Jain N. K., dan Chourasia M. K. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 2017, 252: 28-49.

Solans C. dan Solé I. Nano-emulsions: Formation by low-energy methods. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 2012, 17: 246-254.

Sojitra R., Dungrani M., Virani P., dan Raj H. A review on Nifedipine co-administered with Metoprolol succinate for the treatment of hypertension. *International Journal of Advances in Scientific Research*, 2015, 1 (2): 129-131.

Soni G. C. dan Prajapati S. K. Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Development, Optimization And Characterization Of Pioglitazone Hydrochloride. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2017, 8 (4): 82-95.

Sweetman S. C., 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*, Pharmaceutical Press, London, hal. 1350-1357.

Tanvi G., Sanjay C., Kishor S., Sachin G., dan Snehal H. A Review on Formulation Techniques of Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System. *Journal of Advanced Drug Delivery*, 2016, 3 (3): 34-41.

Thakur A., Walia M. K., dan Kumar S. L. H. Nanoemulsion In Enhancement Of Bioavailability Of Poorly Soluble Drugs: A Review. *Pharmacophore*, 2013, 4 (1): 15-25.

- Tran T. H., Guo Y., Song D., Bruno R. C., dan Lu X. Quercetin-Containing Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Improving Oral Bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, 103: 840-852.
- U.S. Pharmacopeia, 2007. *USP 30/The National Formulary, NF 25*, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, hal. 2752.
- Wang L., Dong J., Chen J., Eastoe J., dan Li, X. Design and optimization of a new self-nanoemulsifying drug delivery system. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2009, 330 (2): 443-448.
- Weerapol Y., Limmatvapirat S., Nunthanid J., dan Sriamornsak P. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Nifedipine: Impact of Hydrophilic-Lipophilic Balance and Molecular Structure of Mixed Surfactants. *American Association of Pharmaceutical Scientists Pharmaceutical Science Technology*, 2014, 15 (2): 456-464.
- World Health Organization, 2013. *A Global Brief on Hypertension*, WHO Press, Geneva.
- Zeng L., Xin X., dan Zhang Y. Development and characterization of promising Cremophor EL-stabilized o/w nanoemulsions containing short-chain alcohols as a cosurfactant. *Royal Society of Chemistry Advances*, 2017, 7: 19815-19827.
- Zhang Y., Shang Z., Gao C., Du M., Xu S., Song H., dan Liu T. Nanoemulsion for Solubilization, Stabilization, and *In Vitro* Release of Pterostilbene for Oral Delivery. *American Association of Pharmaceutical Scientists Pharmaceutical Science Technology*, 2014, 15 (4): 1000-1008.

Zhang X., Xing H., Zhao Y., dan Ma Z. Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*, 2018, 10 (74): 1-33.



Lampiran 1. Perhitungan HLB surfaktan

RHLB *castor oil* = 14

HLB Tween 80 = 15

HLB Croduret 50SS = 14,1

HLB Span 20 = 8,6

HLB Span 80 = 4,3

- Kombinasi Tween 80 – Span 20

$$\% \text{ Tween 80} = \frac{RHLB - HLB \text{ rendah}}{HLB \text{ tinggi} - HLB \text{ rendah}}$$

$$= \frac{14 - 8,6}{15 - 8,6}$$

$$= 0,84375$$

$$\text{Tween 80} = 0,84375 \times 100\% = 84,375\%$$

$$\text{Span 20} = 100\% - 84,375\% = 15,625\%$$

- Kombinasi Croduret 50SS – Span 80

$$\% \text{ Croduret 50SS} = \frac{RHLB - HLB \text{ rendah}}{HLB \text{ tinggi} - HLB \text{ rendah}}$$

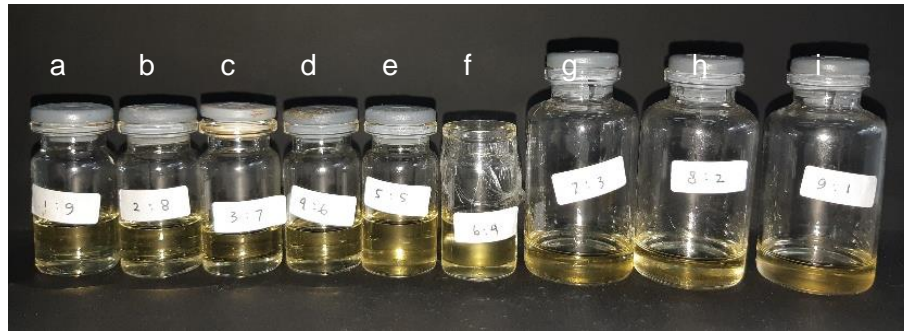
$$= \frac{14 - 4,3}{14,1 - 4,3}$$

$$= 0,98979$$

$$\text{Croduret 50S} = 0,98979 \times 100\% = 98,979\%$$

$$\text{Span 80} = 100\% - 98,979\% = 1,021\%$$

Lampiran 2. Gambar Hasil Optimasi SNEDDS



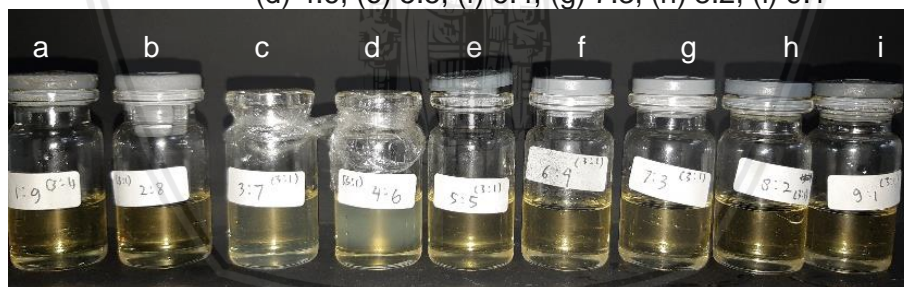
Gambar 1. Formula SNEDDS Smix₁

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



Gambar 2. Formula SNEDDS Smix₂

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



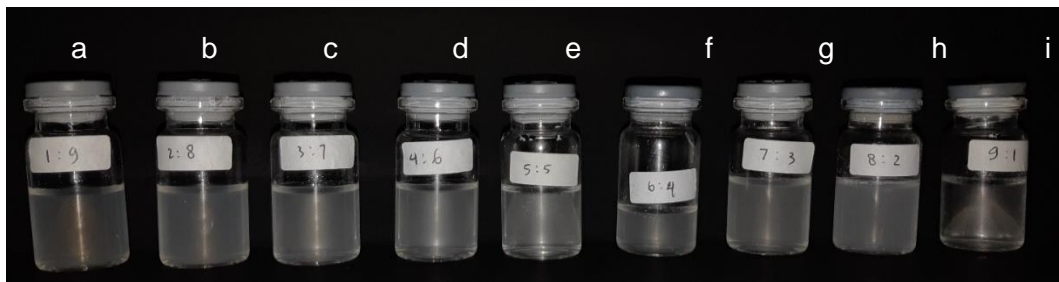
Gambar 3. Formula SNEDDS Smix₃

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



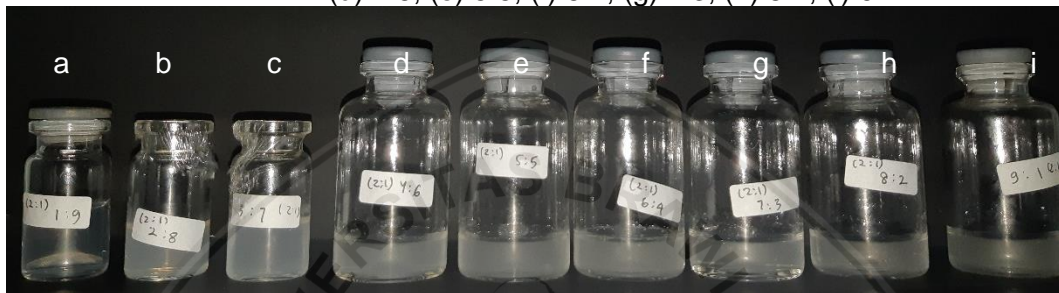
Gambar 4. Formula SNEDDS Smix₄

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



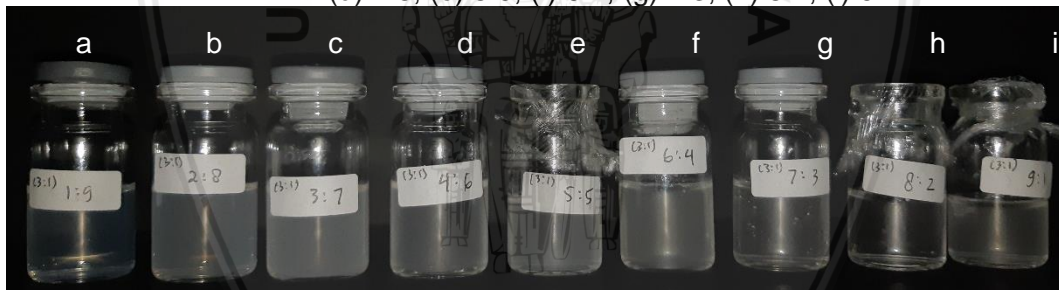
Gambar 5. Hasil Pengenceran SNEDDS Smix₁

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



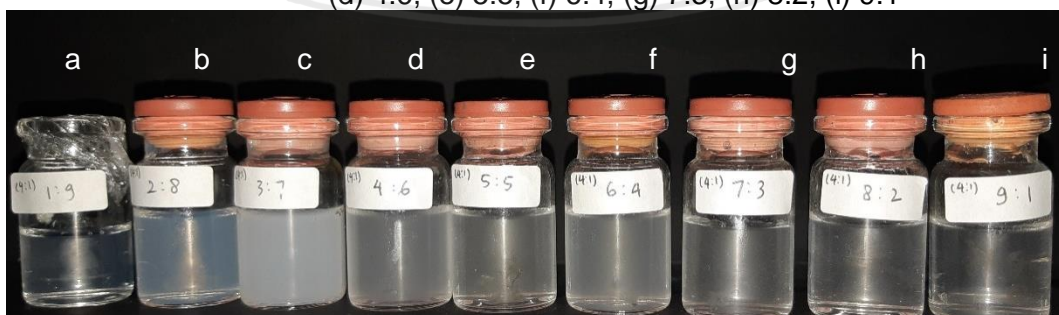
Gambar 6. Hasil Pengenceran SNEDDS Smix₂

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



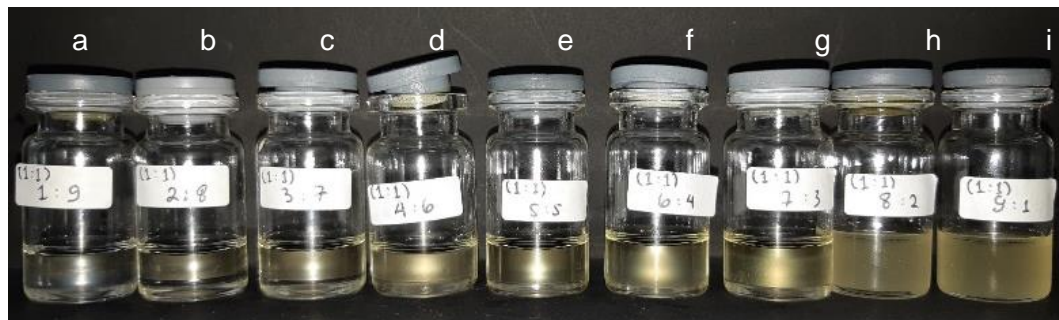
Gambar 7. Hasil Pengenceran SNEDDS Smix₃

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



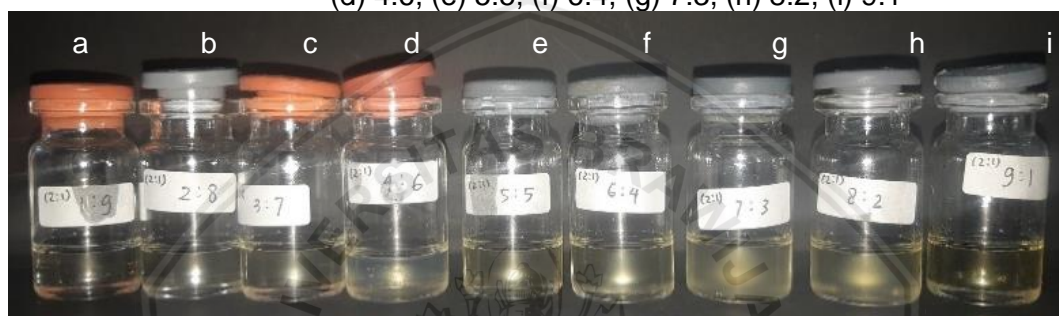
Gambar 8. Hasil Pengenceran SNEDDS Smix₄

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



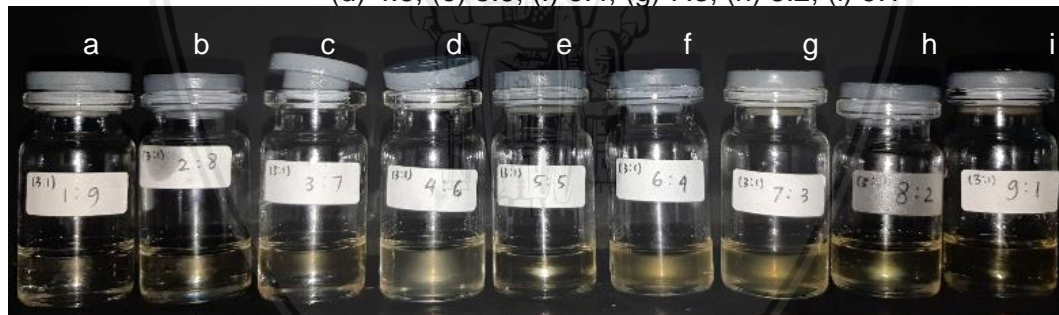
Gambar 9. Formula SNEDDS Smix₅

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



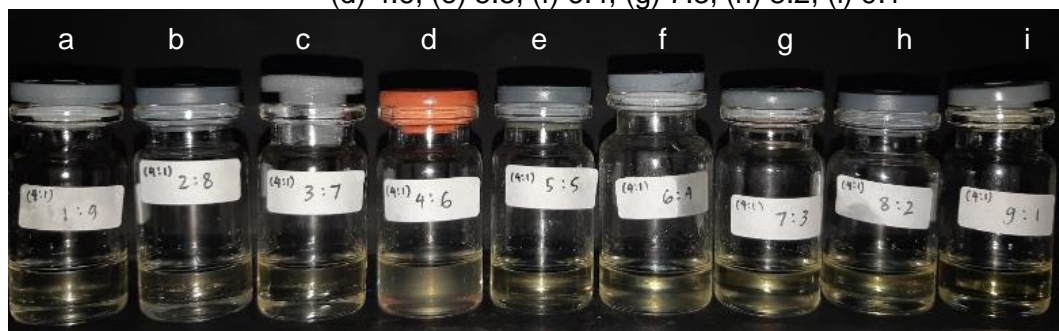
Gambar 10. Formula SNEDDS Smix₆

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



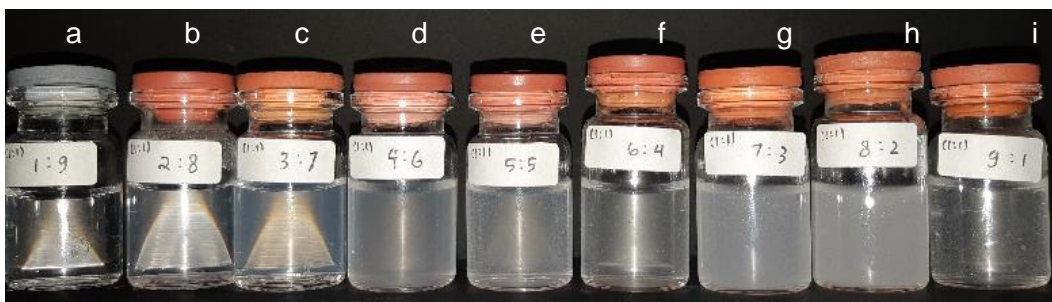
Gambar 11. Formula SNEDDS Smix₇

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1

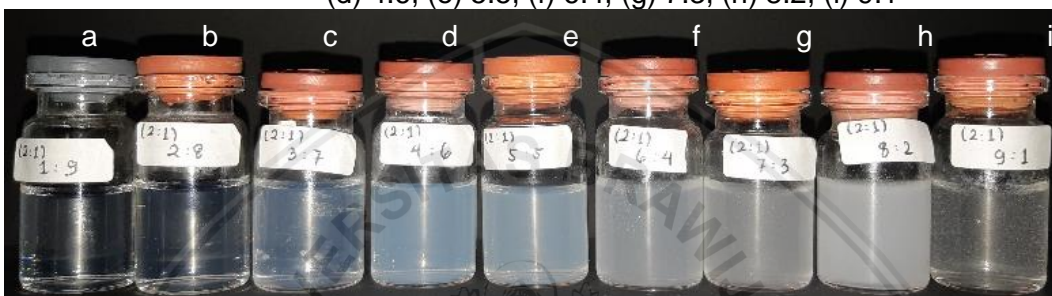


Gambar 5.12 Formula SNEDDS Smix₈

Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7, (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



Gambar 13. Hasil Pengenceran SNEDDS Smix₅
 Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7,
 (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



Gambar 14. Hasil Pengenceran SNEDDS Smix₆
 Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7,
 (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1

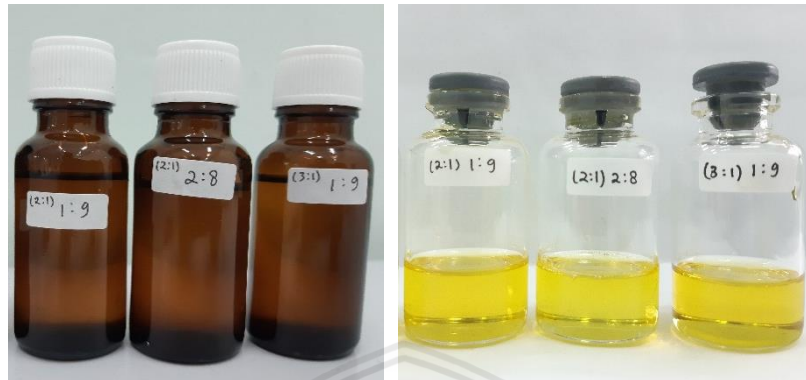


Gambar 15. Hasil Pengenceran SNEDDS Smix₇
 Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7,
 (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1



Gambar 16. Hasil Pengenceran SNEDDS Smix₈
 Keterangan: Rasio fase minyak:Smix (a) 1:9, (b) 2:8, (c) 3:7,
 (d) 4:6, (e) 5:5, (f) 6:4, (g) 7:3, (h) 8:2, (i) 9:1

Lampiran 3. Gambar Hasil Pembuatan SNEDDS Nifedipin



Gambar 5.17 Hasil Pembuatan SNEDDS Nifedipin



Gambar 5.18 Hasil Pengenceran SNEDDS Nifedipin

Lampiran 4. Analisis Statistik Data Hasil Optimasi SNEDDS

1. Hasil Uji Persen Transmittansi

- Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Unstandardized Residual
N		71
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	0E-7
	Std. Deviation	27,43569578
	Absolute	,158
Most Extreme Differences	Positive	,078
	Negative	-,158
Kolmogorov-Smirnov Z		1,334
Asymp. Sig. (2-tailed)		,057

→ Data berdistribusi normal

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

TRANSMITANSI

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,850	11	59	,000

→ Varians data tidak homogen

ANOVA

TRANSMITANSI

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	62444,355	11	5676,760	516,222	,000
Within Groups	648,808	59	10,997		
Total	63093,164	70			

→ Tidak valid

- Analisis Statistik Non Parametrik

Kruskal-Wallis Test**Ranks**

	RASIO	N	Mean Rank	
TRANSMITANSI	(1:1) 1:9	6	37,67	
	(1:1) 2:8	5	9,00	
	(1:1) 3:7	6	3,50	
	(2:1) 1:9	6	46,75	
	(2:1) 2:8	6	39,17	
	(2:1) 3:7	6	16,50	
	(3:1) 1:9	6	61,92	
	(3:1) 2:8	6	57,42	
	(3:1) 3:7	6	18,50	
	(4:1) 1:9	6	66,67	
	(4:1) 2:8	6	43,75	
	(4:1) 3:7	6	26,67	
	Total		71	

Test Statistics^{a,b}

	TRANSMITANSI
Chi-Square	66,152
df	11
Asymp. Sig.	,000

→ Terdapat perbedaan signifikan

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: RASIO

2. Hasil Uji Waktu Emulsifikasi dalam Akuades

- Uji Normalitas

Tests of Normality

	RASIO	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
WAKTU	(1:1) 1:9	,226	6	,200*	,909	6	,427
	(2:1) 1:9	,153	6	,200*	,984	6	,971
	(2:1) 2:8	,336	5	,067	,821	5	,119
	(3:1) 1:9	,183	6	,200*	,938	6	,640

Data berdistribusi normal

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

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

WAKTU

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,472	3	19	,093

Varians data homogen

- Analisis Statistik Parametrik

ANOVA

WAKTU

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3918,964	3	1306,321	110,775	,000
Within Groups	224,058	19	11,793		
Total	4143,021	22			

Terdapat perbedaan signifikan

3. Hasil Uji Waktu Emulsifikasi dalam HCl 0,1 N

- Uji Normalitas

Tests of Normality

	RASIO	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
WAKTU	(1:1) 1:9	,241	6	,200*	,873	6	,237
	(2:1) 1:9	,277	6	,167	,858	6	,183
	(2:1) 2:8	,183	6	,200*	,962	6	,836
	(3:1) 1:9	,170	6	,200*	,928	6	,561

Data berdistribusi normal

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

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

WAKTU

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,879	3	20	,010

ANOVA

Varians data tidak homogen

WAKTU

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2364,819	3	788,273	199,340	,000
Within Groups	79,088	20	3,954		
Total	2443,907	23			

Tidak valid



- Analisis Statistik Non parametrik

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	RASIO	N	Mean Rank
WAKTU	(1:1) 1:9	6	3,50
	(2:1) 1:9	6	11,67
	(2:1) 2:8	6	21,50
	(3:1) 1:9	6	13,33
	Total	24	

Test Statistics^{a,b}

	WAKTU
Chi-Square	19,615
df	3
Asymp. Sig.	,000



→ Terdapat perbedaan signifikan

Lampiran 5. Analisis Statistik Hasil Karakterisasi SNEDDS Nifedipin

1. Persen Transmittansi

- Uji Normalitas

Tests of Normality

	RASIO	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TRANSMITANSI	(2:1) 1:9	,273	6	,182	,941	6	,668
	(2:1) 2:8	,286	6	,137	,926	6	,553
	(3:1) 1:9	,325	6	,047	,827	6	,101

Data berdistribusi normal

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

TRANSMITANSI

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,166	2	15	,149

Varians data homogen

- Analisis Statistik Parametrik

TRANSMITANSI

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	93,768	2	46,884	115,731	,000
Within Groups	6,077	15	,405		
Total	99,844	17			

Terdapat perbedaan signifikan

- Paired T-Test

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TransmitansiF1_blank	,319	6	,056	,873	6	,240
TransmitansiF1_nifedipin	,273	6	,182	,941	6	,668
TransmitansiF2_blank	,283	6	,145	,887	6	,305
TransmitansiF2_nifedipin	,286	6	,137	,926	6	,553
TransmitansiF3_blank	,181	6	,200 [*]	,955	6	,779
TransmitansiF3_nifedipin	,325	6	,047	,827	6	,101

Data berdistribusi normal

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

a. Lilliefors Significance Correction

Paired Samples Test

	Paired Differences				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence ...
					Lower
Pair 1	TransmitansiF1_blank - TransmitansiF1_nifedipin	-7,13333	1,82172	,74371	-9,04511
Pair 2	TransmitansiF2_blank - TransmitansiF2_nifedipin	-5,03333	3,79034	1,54740	-9,01105
Pair 3	TransmitansiF3_blank - TransmitansiF3_nifedipin	-2,58333	1,44557	,59015	-4,10036

Paired Samples Test

	Paired ...	t	df	Sig. (2-tailed)	
					95% Confidence ...
					Upper
Pair 1	TransmitansiF1_blank - TransmitansiF1_nifedipin	-5,22155	-9,591	5	,000
Pair 2	TransmitansiF2_blank - TransmitansiF2_nifedipin	-1,05562	-3,253	5	,023
Pair 3	TransmitansiF3_blank - TransmitansiF3_nifedipin	-1,06630	-4,377	5	,007

Terdapat perbedaan signifikan

2. Waktu Emulsifikasi dalam Akuades

- Uji Normalitas

Tests of Normality

	RASIO	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
WAKTU_AKUADES	(2:1) 1:9	,274	6	,179	,863	6	,200
	(2:1) 2:8	,230	6	,200*	,922	6	,519
	(3:1) 1:9	,215	6	,200*	,903	6	,391

Data berdistribusi normal

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

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

WAKTU_AKUADES

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,006	2	15	,389

Varians data homogen

- Analisis Statistik Parametrik

ANOVA

WAKTU_AKUADES

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1946,088	2	973,044	338,459	,000
Within Groups	43,124	15	2,875		
Total	1989,212	17			

Terdapat perbedaan signifikan

- Paired T-Test

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
WaktuAkuadesF1_blank	,153	6	,200*	,984	6	,971
WaktuAkuadesF1_nifedipin	,274	6	,179	,863	6	,200
WaktuAkuadesF2_blank	,315	6	,063	,851	6	,161
WaktuAkuadesF2_nifedipin	,230	6	,200*	,922	6	,519
WaktuAkuadesF3_blank	,183	6	,200*	,938	6	,640
WaktuAkuadesF3_nifedipin	,215	6	,200*	,903	6	,391

→ Data berdistribusi normal

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

a. Lilliefors Significance Correction

Paired Samples Test

		Paired Differences			
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval
					Lower
Pair 1	WaktuAkuadesF1_blank - WaktuAkuadesF1_nifedipin	1,10500	2,79690	1,14183	-1,83017
Pair 2	WaktuAkuadesF2_blank - WaktuAkuadesF2_nifedipin	-11,91333	8,68289	3,54478	-21,02547
Pair 3	WaktuAkuadesF3_blank - WaktuAkuadesF3_nifedipin	30,25500	2,53028	1,03298	27,59964

Paired Samples Test

		Paired ...	t	df	Sig. (2-tailed)
		95% Confidence Interval			
		Upper			
Pair 1	WaktuAkuadesF1_blank - WaktuAkuadesF1_nifedipin	4,04017	,968	5	,376
Pair 2	WaktuAkuadesF2_blank - WaktuAkuadesF2_nifedipin	-2,80120	-3,361	5	,020
Pair 3	WaktuAkuadesF3_blank - WaktuAkuadesF3_nifedipin	32,91036	29,289	5	,000

→ F1 = tidak terdapat perbedaan signifikan
F2, F3 = terdapat perbedaan signifikan

3. Waktu Emulsifikasi dalam HCl 0,1 N

- Uji Normalitas

Tests of Normality

	RASIO	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
WAKTU_HCL	(2:1) 1:9	,266	6	,200*	,889	6	,315
	(2:1) 2:8	,177	6	,200*	,937	6	,638
	(3:1) 1:9	,305	4	.	,847	4	,217

Data berdistribusi normal

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

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

WAKTU_HCL

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,816	2	13	,096

Varians data homogen

- Analisis Statistik Parametrik

ANOVA

WAKTU_HCL

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	315,817	2	157,908	212,546	,000
Within Groups	9,658	13	,743		
Total	325,475	15			

Terdapat Perbedaan signifikan

- Paired T-Test

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
WaktuHCIF1_blank	,277	6	,167	,858	6	,183
WaktuHCIF1_nifedipin	,266	6	,200*	,889	6	,315
WaktuHCIF2_blank	,183	6	,200*	,962	6	,836
WaktuHCIF2_nifedipin	,177	6	,200*	,937	6	,638
WaktuHCIF3_blank	,170	6	,200*	,928	6	,561
WaktuHCIF3_nifedipin	,358	6	,016	,797	6	,055

→ Data berdistribusi normal

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

a. Lilliefors Significance Correction

Paired Samples Test

		Paired Differences			
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval
					Lower
Pair 1	WaktuHCIF1_blank - WaktuHCIF1_nifedipin	2,55000	1,91571	,78209	,53958
Pair 2	WaktuHCIF2_blank - WaktuHCIF2_nifedipin	14,54333	2,79670	1,14175	11,60837
Pair 3	WaktuHCIF3_blank - WaktuHCIF3_nifedipin	,62500	1,62902	,66505	-1,08455

Paired Samples Test

		Paired ...	t	df	Sig. (2-tailed)
		95% Confidence Interval			
		Upper			
Pair 1	WaktuHCIF1_blank - WaktuHCIF1_nifedipin	4,56042	3,261	5	,022
Pair 2	WaktuHCIF2_blank - WaktuHCIF2_nifedipin	17,47829	12,738	5	,000
Pair 3	WaktuHCIF3_blank - WaktuHCIF3_nifedipin	2,33455	,940	5	,390

→ F1, F2 = terdapat perbedaan signifikan
F3 = tidak terdapat perbedaan signifikan

4. Ukuran Globul

- Uji Normalitas

Tests of Normality

	RASIO	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
UKURAN	(2:1) 1:9	,175	3	.	1,000	3	1,000
	(2:1) 2:8	,229	3	.	,981	3	,739
	(3:1) 1:9	,239	3	.	,975	3	,697

Data berdistribusi normal

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

UKURAN

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,904	2	6	,055

Varians data homogen

- Analisis Statistik Parametrik

ANOVA

UKURAN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	467,081	2	233,541	3721,434	,000
Within Groups	,377	6	,063		
Total	467,458	8			

Terdapat Perbedaan signifikan

5. Karakterisasi Sesudah Uji Stabilitas Termodinamika (*Paired T-Test*)

- Persen Transmittansi

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TransmittansiF1_prestabilitas	,273	6	,182	,941	6	,668
TransmittansiF1_poststabilitas	,269	6	,199	,876	6	,251
TransmittansiF3_prestabilitas	,181	6	,200 [*]	,955	6	,779
TransmittansiF3_poststabilitas	,183	6	,200 [*]	,890	6	,320

Data berdistribusi normal

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

a. Lilliefors Significance Correction

Paired Samples Test

		Paired Differences			
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval
					Lower
Pair 1	TransmittansiF1_prestabilitas - TransmittansiF1_poststabilitas	-,60000	,59666	,24358	-1,22615
Pair 2	TransmittansiF3_prestabilitas - TransmittansiF3_poststabilitas	-3,23333	1,48414	,60590	-4,79084

Paired Samples Test

		Paired ...	t	df	Sig. (2-tailed)
		95% Confidence Interval			
		Upper			
Pair 1	TransmittansiF1_prestabilitas - TransmittansiF1_poststabilitas	,02615	-2,463	5	,057
Pair 2	TransmittansiF3_prestabilitas - TransmittansiF3_poststabilitas	-1,67583	-5,336	5	,003

F1 = tidak terdapat perbedaan signifikan
F3 = terdapat perbedaan signifikan

- Waktu Emulsifikasi dalam Akuades

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
WaktuAkuadesF1_prestabilitas	,274	6	,179	,863	6	,200
WaktuAkuadesF1_poststabilitas	,246	6	,200 [*]	,897	6	,355
WaktuAkuadesF3_prestabilitas	,215	6	,200 [*]	,903	6	,391
WaktuAkuadesF3_poststabilitas	,237	6	,200 [*]	,898	6	,363

Data berdistribusi normal

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

a. Lilliefors Significance Correction

Paired Samples Test

		Paired Differences			
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence ...
					Lower
Pair 1	WaktuAkuadesF1_prestabilitas - WaktuAkuadesF1_poststabilitas	2,67000	1,25730	,51329	1,35055
Pair 2	WaktuAkuadesF3_prestabilitas - WaktuAkuadesF3_poststabilitas	3,50500	1,50778	,61555	1,92269

Paired Samples Test

		Paired ...	t	df	Sig. (2-tailed)
		95% Confidence ...			
		Upper			
Pair 1	WaktuAkuadesF1_prestabilitas - WaktuAkuadesF1_poststabilitas	3,98945	5,202	5	,003
Pair 2	WaktuAkuadesF3_prestabilitas - WaktuAkuadesF3_poststabilitas	5,08731	5,694	5	,002

Terdapat perbedaan signifikan

- Waktu Emulsifikasi dalam HCl 0,1N

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
WaktuHCIF1_prestabilitas	,266	6	,200 [*]	,889	6	,315
WaktuHCIF1_poststabilitas	,241	6	,200 [*]	,823	6	,093
WaktuHCIF3_prestabilitas	,358	6	,016	,797	6	,055
WaktuHCIF3_poststabilitas	,169	6	,200 [*]	,959	6	,810

Data berdistribusi normal

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

a. Lilliefors Significance Correction

Paired Samples Test

		Paired Differences			
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence ...
					Lower
Pair 1	WaktuHCIF1_prestabilitas - WaktuHCIF1_poststabilitas	4,35667	,83866	,34238	3,47655
Pair 2	WaktuHCIF3_prestabilitas - WaktuHCIF3_poststabilitas	3,84167	2,40872	,98336	1,31387

Paired Samples Test

		Paired ...	t	df	Sig. (2-tailed)
		95% Confidence ...			
		Upper			
Pair 1	WaktuHCIF1_prestabilitas - WaktuHCIF1_poststabilitas	5,23678	12,725	5	,000
Pair 2	WaktuHCIF3_prestabilitas - WaktuHCIF3_poststabilitas	6,36946	3,907	5	,011

Terdapat perbedaan signifikan

Lampiran 6. Hasil Uji Ukuran Partikel F1

Size Distribution Report by Intensity
v2.2



Sample Details

Sample Name: (2:1) 1:9 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Zalfa 2019.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 2 Dispersant RI: 1,330
Material RI: 1,33 Viscosity (cP): 0,8872
Material Absorbion: 0,500 Measurement Date and Time: Jumat, 01 Maret 2019 12.5...

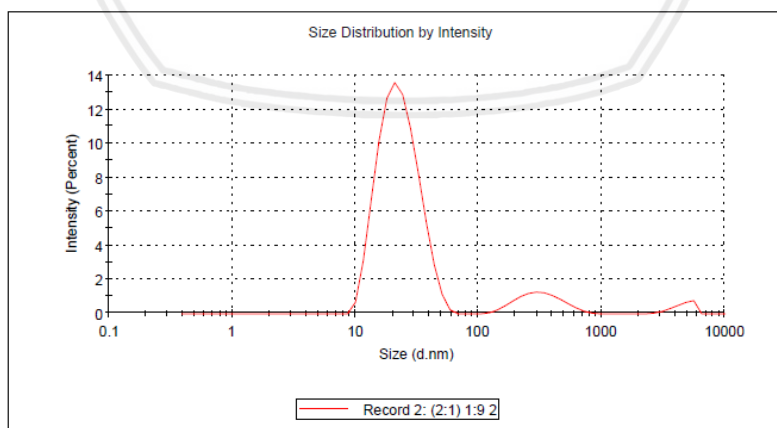
System

Temperature (°C): 25,0 Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 374,3 Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 24,05	Peak 1: 23,72	88,3	8,670
Pdl: 0,279	Peak 2: 332,8	9,3	132,9
Intercept: 0,939	Peak 3: 4616	2,4	825,4

Result quality **Good**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: (2:1) 1:9 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Zalfa 2019.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 3	Dispersant RI: 1,330
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 0,8872
Material Absorbtion: 0,500	Measurement Date and Time: Jumat, 01 Maret 2019 12.5...

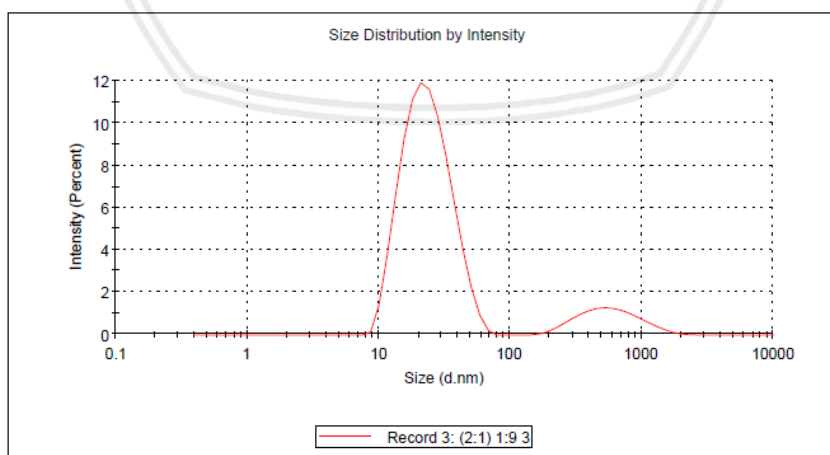
System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 367,0	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 24,07	Peak 1: 24,82	87,9	10,33
Pdl: 0,280	Peak 2: 625,6	12,1	330,4
Intercept: 0,941	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality **Good**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: (2:1) 1:9.5
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Zalfa 2019.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 5	Dispersant RI: 1,330
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 0,8872
Material Absorbtion: 0,500	Measurement Date and Time: Jumat, 01 Maret 2019 13.0...

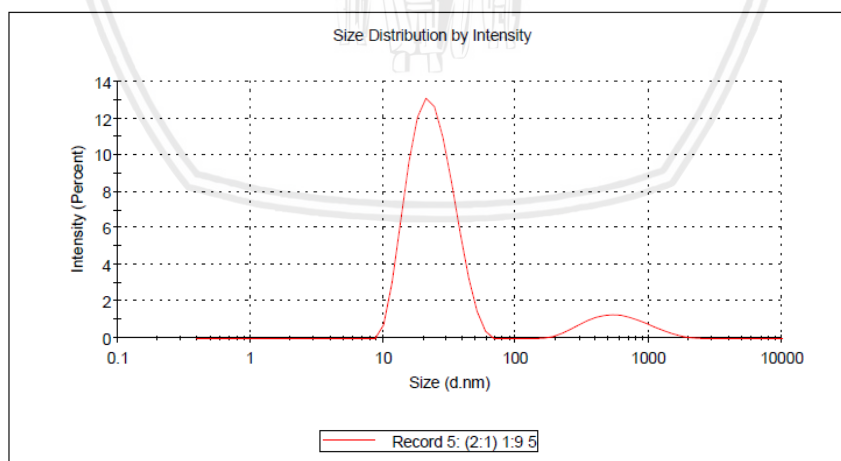
System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 374,0	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 0

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 24,03	Peak 1: 24,23	87,9	9,097
Pdl: 0,273	Peak 2: 636,4	12,1	336,3
Intercept: 0,940	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality **Good**



Lampiran 7. Hasil Uji Ukuran Partikel F2

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: (2:1) 2:8 2

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

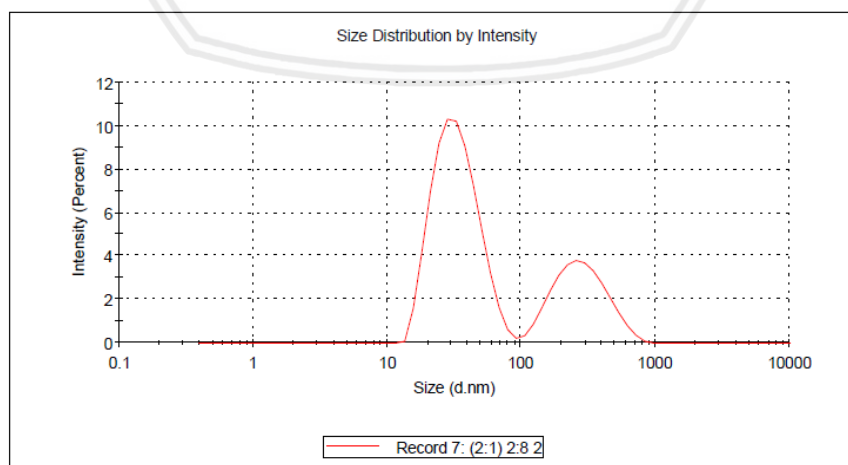
File Name: Zalfa 2019.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 7	Dispersant RI: 1,330
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 0,8872
Material Absorbtion: 0,500	Measurement Date and Time: Jumat, 01 Maret 2019 13.1...

System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 178,5	Measurement Position (mm): 1,25
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 41,80	Peak 1: 34,26	69,5	13,19
Pdl: 0,398	Peak 2: 294,6	30,5	131,6
Intercept: 0,964	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality **Good**

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: (2:1) 2:8 4
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

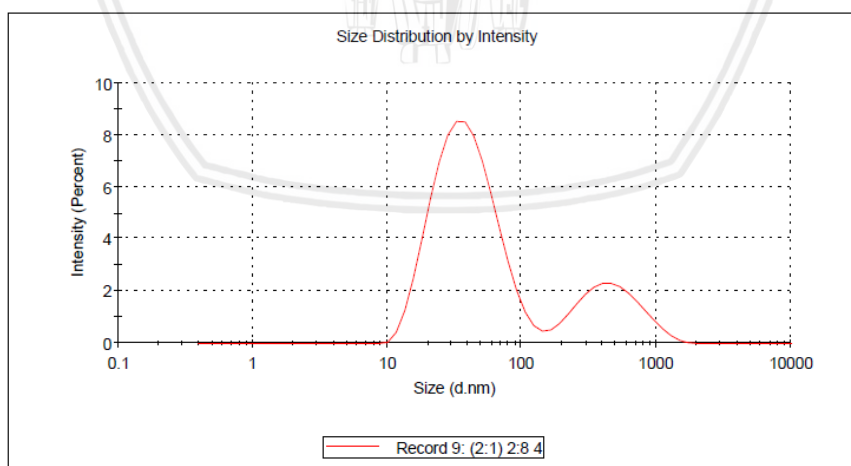
File Name: Zalfa 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 9 Dispersant RI: 1,330
 Material RI: 1,33 Viscosity (cP): 0,8872
 Material Absorbtion: 0,500 Measurement Date and Time: Jumat, 01 Maret 2019 13.2...

System

Temperature (°C): 25,0 Duration Used (s): 70
 Count Rate (kcps): 176,6 Measurement Position (mm): 1,25
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 41,67	Peak 1: 42,10	78,1	22,86
PdI: 0,396	Peak 2: 493,0	21,9	261,3
Intercept: 0,964	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality Good			



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: (2:1) 2:8 5
 SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

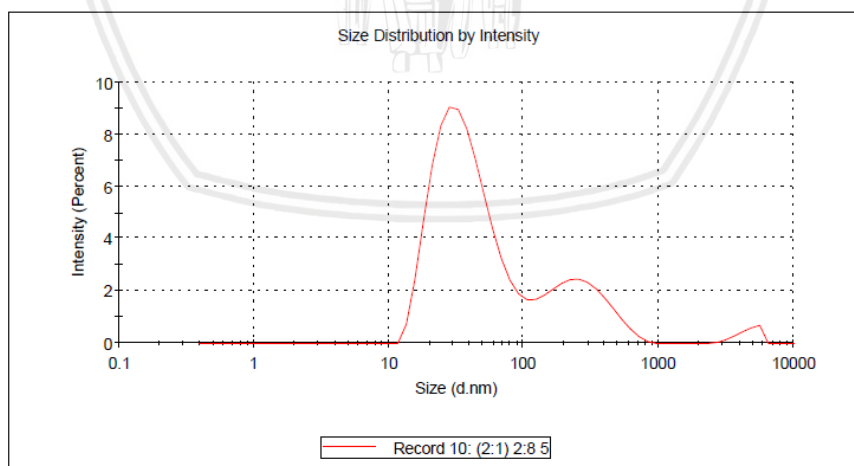
File Name: Zalfa 2019.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 10	Dispersant RI: 1,330
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 0,8872
Material Absorbtion: 0,500	Measurement Date and Time: Jumat, 01 Maret 2019 13.2...

System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 174,8	Measurement Position (mm): 1,25
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 41,59	Peak 1: 39,10	74,4	20,31
Pdl: 0,393	Peak 2: 268,3	23,5	137,8
Intercept: 0,964	Peak 3: 4605	2,2	828,5
Result quality Good			



Lampiran 8. Hasil Uji Ukuran Globul F3

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: (3:1) 1:9 2

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Zalfa 2019.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 12	Dispersant RI: 1,330
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 0,8872
Material Absorbtion: 0,500	Measurement Date and Time: Jumat, 01 Maret 2019 13.3...

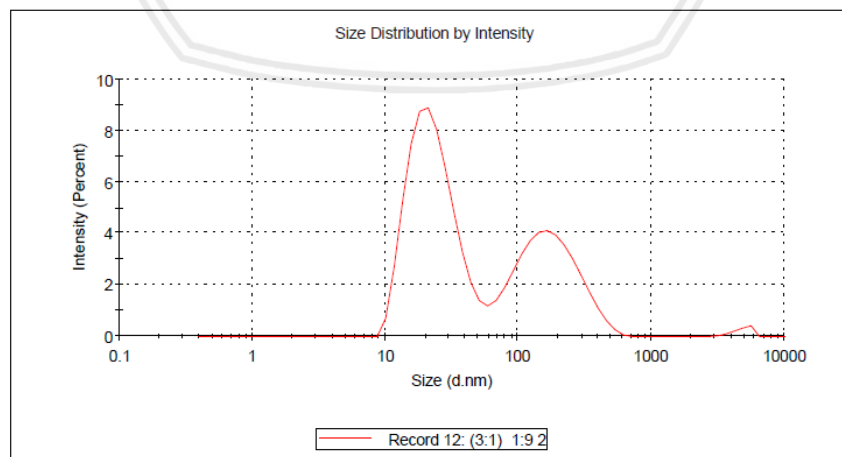
System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 429,8	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 32,82	Peak 1: 24,02	60,6	10,22
Pdl: 0,454	Peak 2: 182,6	38,4	95,81
Intercept: 0,935	Peak 3: 4804	1,1	725,8

Result quality **Good**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: (3:1) 1:9.4
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

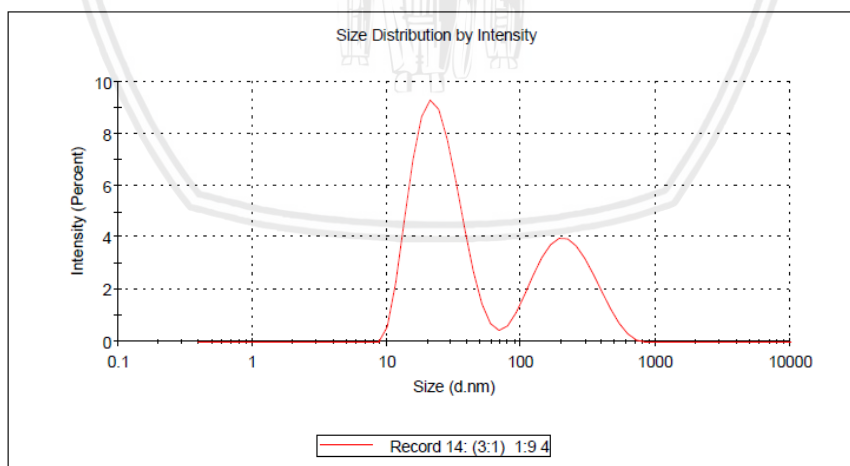
File Name: Zalfa 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 14 Dispersant RI: 1,330
 Material RI: 1,33 Viscosity (cP): 0,8872
 Material Absorbtion: 0,500 Measurement Date and Time: Jumat, 01 Maret 2019 13.3...

System

Temperature (°C): 25,0 Duration Used (s): 60
 Count Rate (kcps): 423,6 Measurement Position (mm): 4,65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 32,29	Peak 1: 25,01	64,8	10,41
Pdl: 0,437	Peak 2: 230,9	35,2	113,5
Intercept: 0,934	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality Good			



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: (3:1) 1:9.5

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

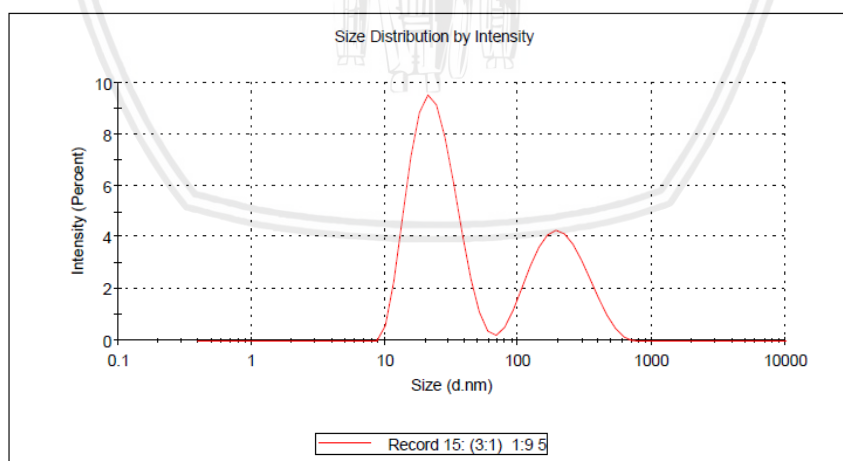
File Name:	Zalfa 2019.dts	Dispersant Name:	Water
Record Number:	15	Dispersant RI:	1,330
Material RI:	1,33	Viscosity (cP):	0,8872
Material Absorbtion:	0,500	Measurement Date and Time:	Jumat, 01 Maret 2019 13.3...

System

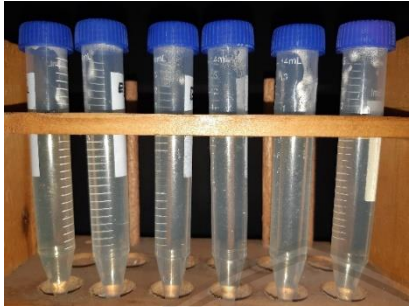
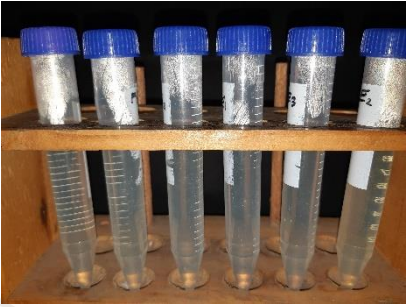
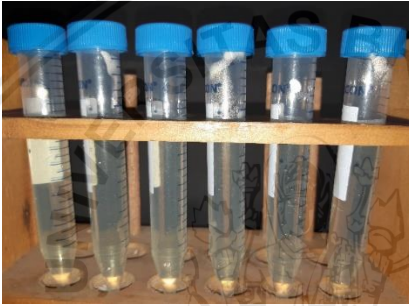
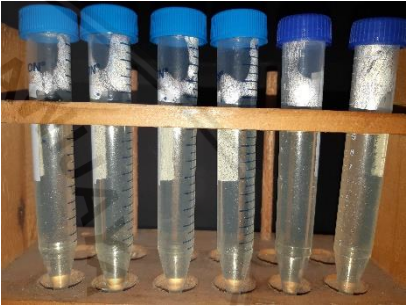

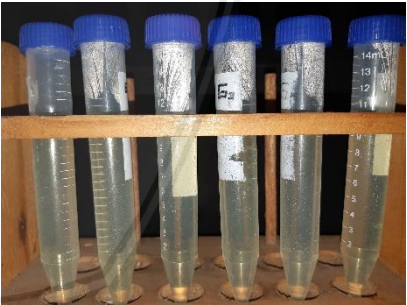
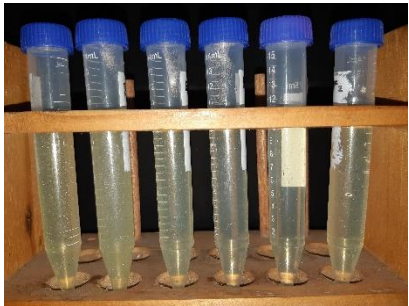
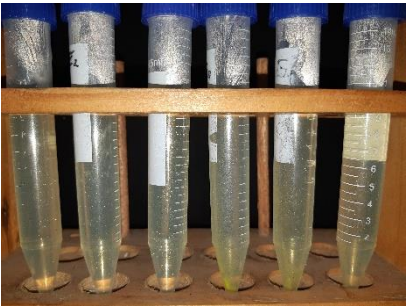
Temperature (°C):	25,0	Duration Used (s):	60
Count Rate (kcps):	426,3	Measurement Position (mm):	4,65
Cell Description:	Disposable sizing cuvette	Attenuator:	8

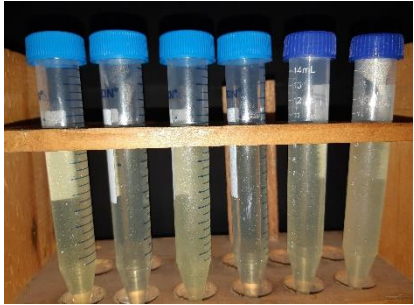

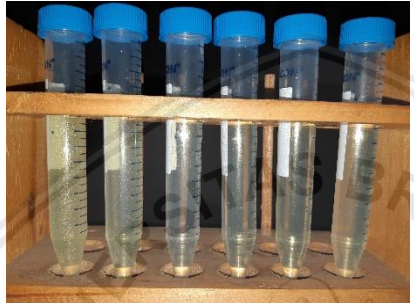
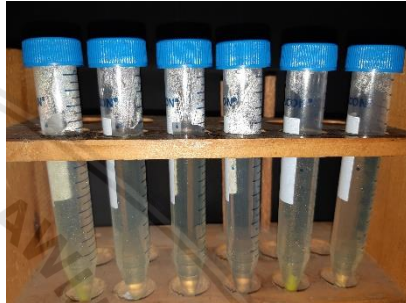
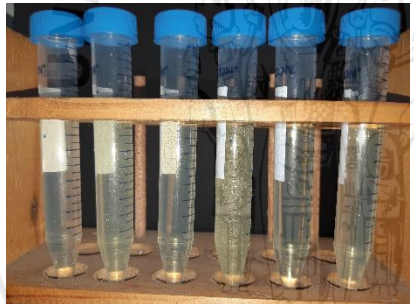
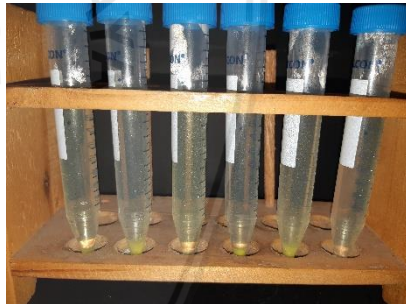
Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 31,99	Peak 1: 24,35	64,4	9,557
PdI: 0,435	Peak 2: 219,6	35,6	101,7
Intercept: 0,935	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality Good			



Lampiran 9. Hasil Uji *Loading Dose Capacity*

Dosis Nifedipin	Hasil <i>Loading Dose</i>	
	Sebelum Sentrifugasi	Sesudah Sentrifugasi
30 mg/g		
40 mg/g		
50 mg/g		
60 mg/g		

<p>70 mg/g</p>		
<p>80 mg/g</p>		
<p>90 mg/g</p>		

Lampiran 10. Perhitungan Validasi Metode Analisis

- Perhitungan Pembuatan Kurva Baku

$$\text{Konsentrasi larutan induk} = \frac{100 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} = \frac{100000 \mu\text{g}}{100 \text{ ml}} = 1000 \text{ ppm}$$

Perhitungan larutan baku kerja:

$$1 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 1 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,1 \text{ ml}$$

$$5 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 5 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,5 \text{ ml}$$

$$10 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 10 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 1 \text{ ml}$$

$$20 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 20 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 2 \text{ ml}$$

$$40 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 40 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 4 \text{ ml}$$

$$60 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

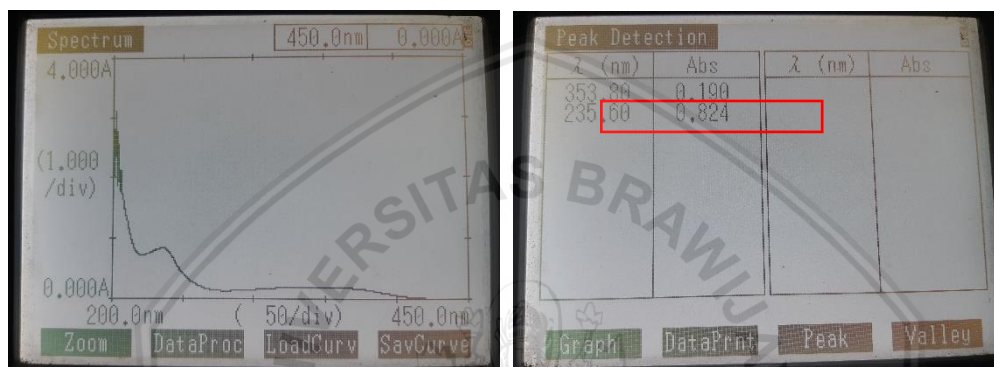
$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 60 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 6 \text{ ml}$$

- Hasil Validasi Metode Analisis

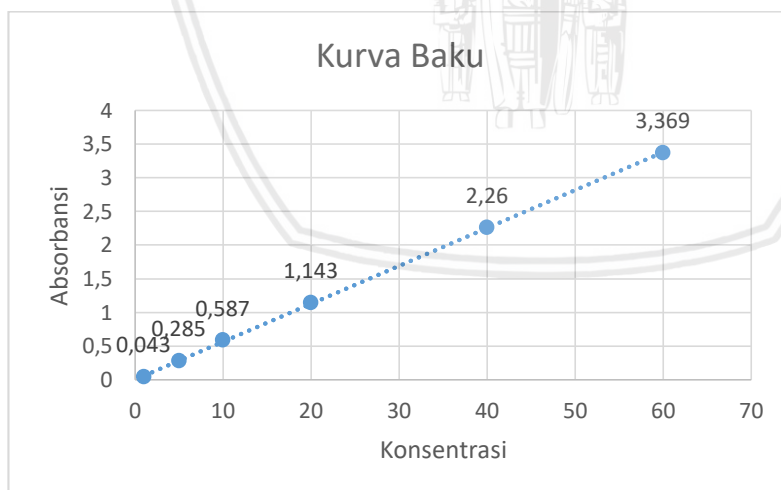
Konsentrasi (y)	Absorbansi (x)
1 ppm	0,043
5 ppm	0,285
10 ppm	0,587
20 ppm	1,143
40 ppm	2,26
60 ppm	3,369

1. Spesifitas



$\lambda_{\max} = 235,6 \text{ nm}$

2. Linearitas



$$y = 0,0561x + 0,00778$$

$$r^2 = 0,99987$$

3. LOD dan LOQ

Konsentrasi (y)	Absorbansi (x)	yi	y-yi	(y-yi) ²
1 ppm	0,043	0,06388	-0,02088	0,000436
5 ppm	0,285	0,28828	-0,00328	1,08 x 10 ⁻⁵
10 ppm	0,587	0,56878	0,01822	0,000332
20 ppm	1,143	1,12978	0,01322	0,000175
40 ppm	2,26	2,25178	0,00822	6,76 x 10 ⁻⁵
60 ppm	3,369	3,37378	-0,00478	2,28 x 10 ⁻⁵

$$\frac{S_y}{x} = \sqrt{\frac{\sum(y - y_i)^2}{N - 2}}$$

$$= \sqrt{\frac{0,001044}{4}}$$

$$= 0,01615$$

$$\text{LOD} = \frac{3,3 \times S_y/x}{b} = \frac{3,3 \times 0,01615}{0,0561} = 0,95 \text{ ppm} = 0,95 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{LOD} = \frac{10 \times S_y/x}{b} = \frac{10 \times 0,01615}{0,0561} = 2,87 \text{ ppm} = 2,87 \mu\text{g/ml}$$

4. Akurasi dan Presisi

Pengenceran

a. 80%

$$80 \text{ mg nifedipin}/10 \text{ g SNEDDS} = \frac{80.000 \mu\text{g}}{10 \text{ ml}} = 8000 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} = 8000 \text{ ppm}$$

- SNEDDS dengan dosis 8 mg/g diambil 1 g dan diencerkan dengan 1 ml kloroform kemudian ditambahkan metanol dalam labu ukur 100 ml sampai tanda batas

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$8000 \text{ ppm} \times 1 \text{ ml} = C_2 \times 100 \text{ ml}$$

$$C_2 = 80 \text{ ppm}$$

- Larutan SNEDDS nifedipin 80 ppm diencerkan menjadi konsentrasi uji 10 ppm

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$80 \text{ ppm} \times V_1 = 10 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 12,5 \text{ ml}$$

b. 100%

$$100 \text{ mg nifedipin}/10 \text{ g SNEDDS} = \frac{100.000 \mu\text{g}}{10 \text{ ml}} = 10.000 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} = 10.000 \text{ ppm}$$

- SNEDDS dengan dosis 10 mg/g diambil 1 g dan diencerkan dengan 1 ml kloroform kemudian ditambahkan metanol dalam labu ukur 100 ml sampai tanda batas

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$10000 \text{ ppm} \times 1 \text{ ml} = C_2 \times 100 \text{ ml}$$

$$C_2 = 100 \text{ ppm}$$

- Larutan SNEDDS nifedipin 100 ppm diencerkan menjadi konsentrasi uji 10 ppm

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$100 \text{ ppm} \times V_1 = 10 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 10 \text{ ml}$$

c. 120%

$$1200 \text{ mg nifedipin}/10 \text{ g SNEDDS} = \frac{120.000 \mu\text{g}}{10 \text{ ml}} = 12.000 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} = 12.000 \text{ ppm}$$

- SNEDDS dengan dosis 12 mg/g diambil 1 g dan diencerkan dengan 1 ml kloroform kemudian ditambahkan metanol dalam labu ukur 100 ml sampai tanda batas

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$12000 \text{ ppm} \times 1 \text{ ml} = C_2 \times 100 \text{ ml}$$

$$C_2 = 120 \text{ ppm}$$

- Larutan SNEDDS nifedipin 120 ppm diencerkan menjadi konsentrasi uji 10 ppm

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$120 \text{ ppm} \times V_1 = 10 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 8,334 \text{ ml}$$

Kurva baku untuk akurasi dan presisi:

$$\text{Konsentrasi larutan induk} = \frac{25 \text{ mg}}{25 \text{ ml}} = \frac{25000 \mu\text{g}}{25 \text{ ml}} = 1000 \text{ ppm}$$

Perhitungan larutan baku kerja:

$$5 \text{ ppm} \rightarrow 1000 \text{ ppm} \times V_1 = 5 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,5 \text{ ml}$$

$$10 \text{ ppm} \rightarrow 1000 \text{ ppm} \times V_1 = 10 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 1 \text{ ml}$$

$$20 \text{ ppm} \rightarrow 1000 \text{ ppm} \times V_1 = 20 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 2 \text{ ml}$$

$$40 \text{ ppm} \rightarrow 1000 \text{ ppm} \times V_1 = 40 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

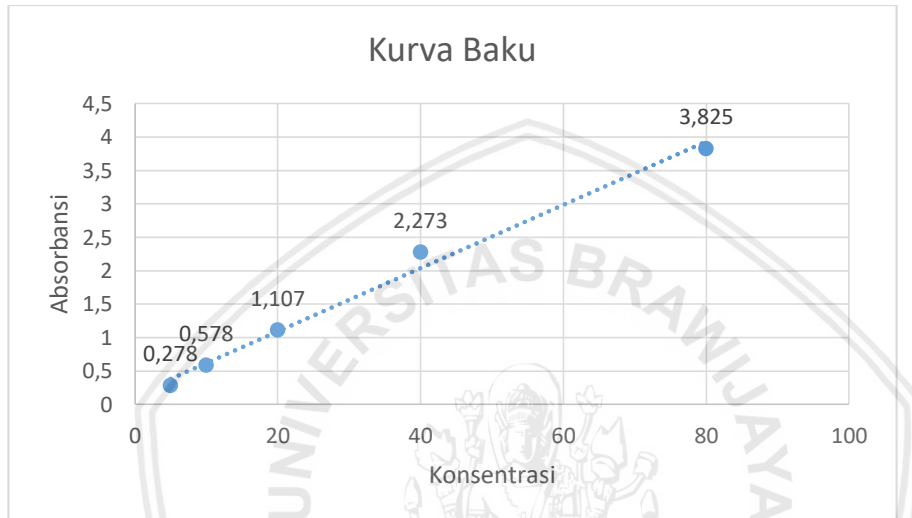
$$V_1 = 4 \text{ ml}$$

$$80 \text{ ppm} \rightarrow 1000 \text{ ppm} \times V_1 = 80 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 8 \text{ ml}$$

Konsentrasi (y)	Absorbansi (x)
5 ppm	0,278
10 ppm	0,578
20 ppm	1,107
40 ppm	2,273
80 ppm	3,825

$$y = 0,0474x + 0,142 \quad r^2 = 0,991$$



Hasil

a. 80%

Penimbangan : - SNEDDS = 10,0073 g

- nifedipin = 0,0807 g

massa total = 10,0880 g

Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi
1	0,643	10,57 ppm
2	0,648	10,68 ppm
3	0,625	10,19 ppm

- Konsentrasi 1

$$10,57 \text{ ppm} = \frac{10,57 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 1,057 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 12,5 \text{ ml} \rightarrow \frac{1,057 \text{ mg}}{12,5 \text{ ml}} = \frac{84,56 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 84,56 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 84,56 \text{ ppm} = \frac{84,56 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 8,456 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10,0880 \text{ g SNEDDS} \rightarrow \frac{8,456 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = \frac{x}{10,0880 \text{ g}}$$

$$x = 85,304 \text{ mg}$$

massa nifedipin = 85,304 mg

$$\% \text{recovery}_1 = \frac{85,304 \text{ mg}}{80,7 \text{ mg}} \times 100\% = 105,70\%$$

- Konsentrasi 2

$$10,68 \text{ ppm} = \frac{10,68 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 1,068 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 12,5 \text{ ml} \rightarrow \frac{1,068 \text{ mg}}{12,5 \text{ ml}} = \frac{85,44 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 85,44 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 85,44 \text{ ppm} = \frac{85,44 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 8,544 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10,0880 \text{ g SNEDDS} \rightarrow \frac{8,544 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = \frac{x}{10,0880 \text{ g}}$$

$$x = 86,192 \text{ mg}$$

$$\text{massa nifedipin} = 86,192 \text{ mg}$$

$$\% \text{recovery}_2 = \frac{86,192 \text{ mg}}{80,7 \text{ mg}} \times 100\% = 106,80\%$$

- Konsentrasi 3

$$10,19 \text{ ppm} = \frac{10,19 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 1,019 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 12,5 \text{ ml} \rightarrow \frac{1,019 \text{ mg}}{12,5 \text{ ml}} = \frac{81,52 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 81,52 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 81,52 \text{ ppm} = \frac{81,52 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 8,152 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10,0880 \text{ g SNEDDS} \rightarrow \frac{8,152 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = \frac{x}{10,0880 \text{ g}}$$

$$x = 82,237 \text{ mg}$$

$$\text{massa nifedipin} = 82,237 \text{ mg}$$

$$\% \text{recovery}_3 = \frac{82,837 \text{ mg}}{80,7 \text{ mg}} \times 100\% = 101,90\%$$

b. 100%

Penimbangan : - SNEDDS = 10,0114 g

- nifedipin = 0,1004

massa total = 10,1118 g

Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi
1	0,631	10,32 ppm
2	0,626	10,21 ppm
3	0,620	10,08 ppm

- Konsentrasi 1

$$10,32 \text{ ppm} = \frac{10,32 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 1,032 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10 \text{ ml} \rightarrow \frac{1,032 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} = \frac{103,2 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 103,2 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 103,2 \text{ ppm} = \frac{103,2 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 10,32 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10,1118 \text{ g SNEDDS} \rightarrow \frac{10,32 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = \frac{x}{10,1118 \text{ g}}$$

$$x = 104,354 \text{ mg}$$

massa nifedipin = 104,354 mg

$$\% \text{recovery}_1 = \frac{104,354 \text{ mg}}{100,4 \text{ mg}} \times 100\% = 103,93\%$$

- Konsentrasi 2

$$10,21 \text{ ppm} = \frac{10,21 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 1,021 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10 \text{ ml} \rightarrow \frac{1,021 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} = \frac{102,1 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 102,1 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 102,1 \text{ ppm} = \frac{102,1 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 10,21 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10,1118 \text{ g SNEDDS} \rightarrow \frac{10,21 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = \frac{x}{10,1118 \text{ g}}$$

$$x = 103,241 \text{ mg}$$

massa nifedipin = 103,241 mg

$$\% \text{recovery}_2 = \frac{103,241 \text{ mg}}{100,4 \text{ mg}} \times 100\% = 102,83\%$$

- Konsentrasi 3

$$10,08 \text{ ppm} = \frac{10,08 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 1,008 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10 \text{ ml} \rightarrow \frac{1,008 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} = \frac{100,8 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 100,8 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 100,8 \text{ ppm} = \frac{100,8 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 10,08 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10,0880 \text{ g SNEDDS} \rightarrow \frac{10,08 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = \frac{x}{10,1118 \text{ g}}$$

$$x = 101,92 \text{ mg}$$

$$\text{massa nifedipin} = 101,92 \text{ mg}$$

$$\% \text{recovery}_3 = \frac{101,92 \text{ mg}}{100,4 \text{ mg}} \times 100\% = 101,51\%$$

c. 120%

$$\text{Penimbangan : - SNEDDS} = 10,0056 \text{ g}$$

$$\text{- nifedipin} = 0,1202 \text{ g}$$

$$\text{massa total} = 10,1258 \text{ g}$$

Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi
1	0,626	10,21 ppm
2	0,633	10,36 ppm
3	0,639	10,48 ppm

- Konsentrasi 1

$$10,21 \text{ ppm} = \frac{10,21 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 1,021 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 8,334 \text{ ml} \rightarrow \frac{1,021 \text{ mg}}{8,334 \text{ ml}} = \frac{122,51 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 122,51 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 122,51 \text{ ppm} = \frac{122,51 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 122,51 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10,1258 \text{ g SNEDDS} \rightarrow \frac{122,51 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = \frac{x}{10,1258 \text{ g}}$$

$$x = 124,05 \text{ mg}$$

$$\text{massa nifedipin} = 124,05 \text{ mg}$$

$$\% \text{recovery}_1 = \frac{124,05 \text{ mg}}{120,2 \text{ mg}} \times 100\% = 103,20\%$$

- Konsentrasi 2

$$10,36 \text{ ppm} = \frac{10,36 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 1,036 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 8,334 \text{ ml} \rightarrow \frac{1,036 \text{ mg}}{8,334 \text{ ml}} = \frac{124,31 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 124,31 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 124,31 \text{ ppm} = \frac{124,31 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 12,431 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10,1258 \text{ g SNEDDS} \rightarrow \frac{12,431 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = \frac{x}{10,1258 \text{ g}}$$

$$x = 125,87 \text{ mg}$$

$$\text{massa nifedipin} = 125,87 \text{ mg}$$

$$\% \text{recovery}_2 = \frac{125,87 \text{ mg}}{120,2 \text{ mg}} \times 100\% = 104,71\%$$

- Konsentrasi 3

$$10,48 \text{ ppm} = \frac{10,84 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 1,048 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 8,334 \text{ ml} \rightarrow \frac{1,048 \text{ mg}}{8,334 \text{ ml}} = \frac{125,75 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 125,75 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 125,75 \text{ ppm} = \frac{125,75 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 12,575 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10,1258 \text{ g SNEDDS} \rightarrow \frac{8,152 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = \frac{x}{10,1258 \text{ g}}$$

$$x = 127,33 \text{ mg}$$

$$\text{massa nifedipin} = 127,33 \text{ mg}$$

$$\% \text{recovery}_3 = \frac{127,33 \text{ mg}}{120,2 \text{ mg}} \times 100\% = 105,93\%$$

Konsentrasi	Replikasi	% recovery
80%	1	105,70%
	2	106,80%
	3	101,90%
100%	1	103,93%
	2	102,83%
	3	101,51%
120%	1	103,2%
	2	104,71%
	3	105,93%
Rata-rata		104,057%
SD		1,856
RSD		1,783%

Lampiran 11. Penetapan Kadar

Penimbangan:

1) SNEDDS = 10,0054 g

Nifedipin = 0,1003 g

Sediaan 1 = 10,1057 g

2) SNEDDS = 10,0023 g

Nifedipin = 0,1005 g

Sediaan 2 = 10,1028 g

3) SNEDDS = 10,0045 g

Nifedipin = 0,1003 g

Sediaan 3 = 10,1048 g

Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi
1	0,578	10,16 ppm
2	0,540	9,48 ppm
3	0,565	9,93 ppm

- Konsentrasi 1

$$10,16 \text{ ppm} = \frac{10,16 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 1,016 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10 \text{ ml} \rightarrow \frac{1,016 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} = \frac{101,6 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 101,6 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 101,6 \text{ ppm} = \frac{101,6 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 10,16 \text{ mg}$$

massa nifedipin = 10,16 mg dalam 1 g SNEDDS

- Konsentrasi 2

$$9,48 \text{ ppm} = \frac{9,48 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 0,948 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10 \text{ ml} \rightarrow \frac{0,948 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} = \frac{94,8 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 94,8 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 94,8 \text{ ppm} = \frac{94,8 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 9,48 \text{ mg}$$

massa nifedipin = 9,48 mg dalam 1 g SNEDDS

- Konsentrasi 3

$$9,93 \text{ ppm} = \frac{9,93 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 0,993 \text{ mg}$$

$$\text{Dalam } 10 \text{ ml} \rightarrow \frac{0,993 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} = \frac{99,3 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 99,3 \text{ ppm}$$

$$\text{Dalam } 100 \text{ ml} \rightarrow 99,3 \text{ ppm} = \frac{99,3 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{x}{100 \text{ ml}} \quad x = 0,993 \text{ mg}$$

massa nifedipin = 9,93 mg dalam 1 g SNEDDS

Rata-rata = 9,857 mg

SD = 0,345

Lampiran 12. Certificate of Analysis Nifedipin

Kode Dokumen : FQC-01-0203/03
Tgl. Berlaku Dokumen : 20 Maret 2013

kimia farma

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : NIFEDIPINUM	No. Batch : SBML/NFD/15001 Exp. Date/Re-test (*) : 30-11-2019
----------------------------------	--

Kode Bahan : 3012109 Origin : Calao-Italy No. LA : B150539 No. SP : P153093	Suppller : PT. Satria Midasuara Tgl. Sampling : 02-09-2015 Tgl. Selesai : 03-09-2015	Jumlah : 50 kg Pemeriksa : Taslimudin No. BTBS : B150539
--	--	--

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1	Pemerian (R)	Serbuk kuning, terurai oleh cahaya langsung	Serbuk kuning
2	Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air	Sesuai
3	Identifikasi (R)	Spektrum serapan ultraviolet zat uji menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada Nifedipinum baku	Sesuai
4	Jarak Lebur	Antara 171°C dan 175°C	171,3° - 174,9°C
5	Susut Pengeringan (R)	Tidak lebih dari 0,5%	0,14%
6	Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,1%	0,02%
7	Klorida	Opalesensi filtrat Nifedipinum yang terjadi tidak lebih kuat dari larutan baku (tidak lebih dari 0,02%)	Sesuai
8	Sulfat	Kekeruhan yang terjadi pada zat uji tidak lebih kuat dari larutan baku (tidak lebih dari 0,05%)	Sesuai
9	Logam Berat	Tidak lebih dari 0,001% (10 bpj)	Sesuai

Halaman 1 dari 2

Jl. Pajajaran No. 29 -31
Bandung 40171
Indonesia
Telp. (022) 4204043, 4204044
Fax. (022) 4237079

Kode Dokumen : FQC-01-0203/03
Tgl. Berlaku Dokumen : 20 Maret 2013

kimia farma

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : NIFEDIPINUM	No. Batch : SBML/NFD/15001 Exp. Date/ Re-test (*) : 30-11-2019
---	--

Kode Bahan :3012109	Supplier :PT. Satria Midasuara	Jumlah :50 kg
Origin :Calao-Italy	Tgl. Sampling :02-09-2015	Pemeriksa :Taslimudin
No. LA :B150539	Tgl. Selesai :03-09-2015	No. BTBS :B150539
No. SP :P153093		

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
10	Titration asam perklorat	Tidak lebih dari 0,12 ml HClO ₄ 0,1 N untuk tiap gram Nifedipinum	0,04 ml per gram
11	Kadar	Antara 98,0% dan 102,0%, dihitung terhadap berat kering	100,64%

Pustaka : USP 34 Hal. 1027, 3656

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Bandung, 7-9-2015

Penanggung Jawab
AMPM

(Diah Sofiyanti, S.Si, Apt)

Ket. : (*) Coret yang tidak perlu

Halaman 2 dari 2

Jl. Pajajaran No. 29 -31
Bandung 40171
Indonesia
Telp. (022) 4204043, 4204044
Fax. (022) 4237079

calao

CAS NO. 21829-25-4

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product	NIFEDIPINE MICRONIZED		
Batch No.	SBML/NFD/15001	Mfg. date:	DECEMBER 2014
Quantity	50 KGS	Exp. date:	NOVEMBER 2019
Test	Specifications	Results	
Description	Yellow crystalline powder	Complies	
Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in acetone, sparingly soluble in ethanol.	Complies	
Identification			
A) Melting point	A. 171°C to 175°C	174.2°C	
B) I.R	B. I.R. spectrum to comply	Complies	
C) TLC	C. To comply the test	Complies	
D) Colour reaction	D. To comply the test	Complies	
Impurity D and other basic impurities	As per EP Not more than 0.14%	0.09%	
Loss on drying	Not more than 0.5% w/w	0.18%	
Sulphated ash (w/w)	Not more than 0.1% w/w	0.05%	
Related substances	Impurity A: Not more than 0.1% Impurity B: Not more than 0.1% Any other impurity: Not more than 0.1% Total Impurity : Not more than 0.3%	ND ND 0.05% 0.06%	
Assay by Titration (on dry basis)	98.0 – 102.0% w/w	99.3 % w/w	
The product is conform to EP			

APPROVED

CAIAO s.r.l. - Via G.B. Grassi, 15 - 20157 Milano - Italy
 Cap. Soc. € 200.000 L.v. - Reg. Impr. Milano 178510 - R.E.A. Milano 974986 - P. IVA/VAT IT 03821040155

<i>Operator</i>	Tel. +39 02 332078 1	Fax: +39 02 33201013	E-mail: resfar@calao.it
<i>Business Develop. & Sales</i>	Tel. +39 02 332078 602	Fax: +39 02 33201013	E-mail: customerservice@calao.it
<i>Medical</i>	Tel. +39 02 332078 603	Fax: +39 02 3570027	E-mail: tecdept@calao.it
<i>Regulatory Affairs & Services</i>	Tel. +39 02 332078 605	Fax: +39 02 3570027	E-mail: regaff@calao.it
<i>Financial & Administration</i>	Tel. +39 02 332078 604	Fax: +39 02 33202146	E-mail: idma@calao.it

Lampiran 13. Certificate of Analysis Croduret 50SS

CRODA**Certificate of Analysis**

A quality management system registered to the international standard ISO 9001 was used to manufacture and test this material.

Certificate prepared at

Croda Singapore Pte Ltd
30 Seraya Avenue
Singapore 627884

Customer details

PT. Tritunggal Arthamakmur (Bayer)
Komplek Graha Kencana, Blok AB,
JL. Perjuangan No. 88,
Kebon Jeruk,
Jakarta Barat,
Indonesia

Customer Ref. F15/070
Inspection Lot 040000632119
C of A Printed. 06.11.2015
Croda Order No. 2043434
Croda Del. No. 82269273
Quantity. 540.000 KG

Fax No. 021 5367 7182

Batch Details

Product Name: CRODURET 50-SS-(SG)
Product Code: ET80787/0020/8S05
Batch No: 30840

Date of test: 10.07.2015
Date of manufacture: 07.07.2015
Retest date: 06.07.2016

Specification: REV. 04 18.05.2009

Quality Control Results

Analytical Test Method No.	Characteristic	Specification Limit		Value	Unit	Status
		Lower	Upper			
AS039010	Addendum 00 APPEARANCE @ 25°C (COLOUR)	PASS OR FAIL WHITE, YELLOW		Pass	-	P
AS039010	APPEARANCE @ 25°C (STATE)	PASTE		Pass	-	P
AS039010	APPEARANCE @ 30°C (STATE)	LIQUID		Pass	-	P
ES001010	ACID VALUE	0.0	1.0	0.8	mg KOH/g	P
FS004010	ASH CONTENT TOTAL	0.3% MAX		Pass	-	P
AS006010	COLOUR (GARDNER)	0.0	1.0	1.0		P
ES010010	HYDROXYL VALUE	70.0	80.0	75.3	mg KOH/g	P
ES011010	IODINE VALUE	0.0	1.0	0.7	gI2/100g	P
ES018010	SAPONIFICATION VALUE	50.0	60.0	54.3	mg KOH/g	P
FS022010	WATER CONTENT	0.00	0.50	0.19	%	P
LS007010	DIOXANE CONTENT	5.0 PPM MAX		Pass	-	P
LS007010	RESIDUAL ETHYLENE OXIDE	1.0 PPM MAX		Pass	-	P
AS006020	APPEARANCE OF SOLU- TION(5% IN ETHANOL)	NOT MORE INTENSE THA N SOLN BY6		Pass	-	P
AS006030	APPEARANCE OF SOLU- TION(2% IN ETHANOL)	NOT MORE OPALESCENT THAN STANDARD		Pass	-	P
ES002030	ALKALINITY (PhEUR)	SOLUTION NOT BLUE		Pass	-	P
LS024010	HEAVY METAL	10 PPM MAX		Pass	-	P

Lampiran 14. Certificate of Analysis Span 80

CRODA**Certificate of Analysis**

A quality management system registered to the international standard ISO 9001 was used to manufacture and test this material.

Certificate prepared at

Croda Singapore Pte Ltd
30 Seraya Avenue
Singapore 627884

Customer details

PT. Tritunggal Arthamakmur
Komplek Graha Kencana, Blok AB,
JL Perjuangan No. 88,
Kebon Jeruk,
11530 Jakarta Barat,
Indonesia

Customer Ref. F14/051
Inspection Lot 040000562171
C of A Printed. 02.09.2014
Croda Order No. 1749952
Croda Del. No. 81923748
Quantity. 15,200.000 KG

QA Contact. Juliana
Fax No. 21 53677182

Batch Details

Product Name: SPAN 80-LQ-(SG)
Product Code: SD81400/0190/8S02
Batch No: 28940

Date of test: 28.08.2014
Date of manufacture: 22.08.2014
Retest date: 21.08.2016

Specification: REV. 04 03.10.2011

Quality Control Results

Analytical Test Method No.	Characteristic	Specification Limit		Value	Unit	Status
		Lower	Upper			
AS039010	Addendum 00 APPEARANCE @ 25°C (CLARITY)	PASS OR FAIL		Pass	-	P
		CLEAR		Pass	-	P
AS039010	APPEARANCE @ 25°C (COLOUR)		YELLOW	Pass	-	P
AS039010	APPEARANCE @ 25°C (STATE)		LIQUID	Pass	-	P
ES001010	ACID VALUE	5.5	7.5	6.8	mg KOH/g	P
AS006010	COLOUR (GARDNER)	0.0	7.0	4.0		P
ES010010	HYDROXYL VALUE	193.0	209.0	197.6	mg KOH/g	P
ES018010	SAPONIFICATION VALUE	149.0	160.0	152.9	mg KOH/g	P
FS022010	WATER CONTENT	0.00	1.00	0.20	%	P

Batch Status: Pass

The quality tests on this batch are reported above. The tests carried out are those necessary to demonstrate compliance with our product specification and are not intended to guarantee the product as suitable for any application beyond those contained in the specification. We recommend you perform your own quality and or identification checks on receipt

The name printed at the end of this document is an electronic signature.

Lampiran 15. Certificate of Analysis Tween 80

CRODA**Certificate of Analysis**

A quality management system registered to the International standard ISO 9001 was used to manufacture and test this material.

Certificate prepared at

Croda Singapore Pte Ltd
30 Seraya Avenue
Singapore 627884

Customer details

PT. Tritunggal Arthamakmur
Komplek Graha Kencana, Blok AB,
JL Perjuangan No. 8B,
Kebon Jeruk,
11530 Jakarta Barat,
Indonesia

Customer Ref. F15/010
Inspection Lot 090000206574
C of A Printed. 06.04.2015
Croda Order No. 1863253
Croda Del. No. 82084807
Quantity. 6,000.000 KG

QA Contact. Juliana
Fax No. 21 53677182

Batch Details

Product Name: TWEEN 80-LQ-(SG)
Product Code: SD82100/0200/8S03
Batch No: 30048

Date of test: 30.03.2015
Date of manufacture: 24.02.2015
Retest date: 29.03.2017

Specification: REV.12 15.10.2014

Quality Control Results

Analytical Test Method No.	Characteristic	Specification Limit		Value	Unit	Status
		Lower	Upper			
AS039010	Addendum 00 APPEARANCE @ 25°C (CLARITY)	PASS OR FAIL		Pass	-	P
		CLEAR		Pass	-	P
AS039010	APPEARANCE @ 25°C (COLOUR)	YELLOW		Pass	-	P
AS039010	APPEARANCE @ 25°C (STATE)	LIQUID		Pass	-	P
ES001010	ACID VALUE	0.0	2.0	0.4	mg KOH/g	P
FS004020	ASH CONTENT TOTAL (SULPHATED ASH)	0.2% MAX		Pass	-	P
AS006010	COLOUR (GARDNER)	0.0	10.0	3.5		P
ES010010	HYDROXYL VALUE	65.0	80.0	68.6	mg KOH/g	P
ES011010	IODINE VALUE	18.0	24.0	21.7	gl2/100g	P
ES014030	PEROXIDE VALUE (PH EUR)	0.0	10.0	0.0	meqO2/kg	P
ES016010	REDUCING SUBSTANCES	0.0	5.0	1.2	ml	P
ES018010	SAPONIFICATION VALUE	45.0	55.0	46.6	mg KOH/g	P
FS020010	SPECIFIC GRAVITY	1.060	1.090	1.075		P
FS021010	VISCOSITY (U-TUBE) @ 25°C	300.0	500.0	475.8	cSt	P
FS022010	WATER CONTENT	0.00	3.00	2.77	%	P
LS007010	DIOXANE CONTENT	5.0 PPM MAX		Pass	-	P

Lampiran 16. Certificate of Analysis Span 20

CRODA

Certificate prepared at

Croda Singapore Pte Ltd
30 Seraya Avenue
Singapore 627884**Certificate of Analysis**A quality management system registered to the international standard
ISO 9001 was used to manufacture and test this material.

Customer details

P T Tritunggal Arthamakmur
Komplek Graha Kencana, Blok AB,
Jl. Perjuangan No 88,
Kebon Jeruk
11530 Jakarta Barat
Indonesia
Juliana
QA Contact.
Fax No. 021 5367 7182Customer Ref. RM14/141
Inspection Lot 040000521409
C of A Printed. 09.04.2014
Croda order No. 1622732
Croda Del. No. 81813492
Quantity. 270.000 KG

Batch Details

Product Name:  SPAN 20-LQ-(SG)
Product Code: SD82066/0018/8S06
Batch No. 27933Date of Test: 11.02.2014
Date of Manufacture: 06.02.2014
Retest date: 06.02.2016

Specification: REV. 06 07.09.2009

Quality Control Results

Analytical Test Method No.	Characteristic	Specification Limit		Value	Unit	Status
		Lower	Upper			
AS039010	Addendum 00	PASS OR FAIL		Pass	-	P
	APPEARANCE @25°C (COLOUR)	YELLOW, AMBER		Pass	-	P
AS039010	APPEARANCE @25°C (STATE)	LIQUID		Pass	-	P
ES001010	ACID VALUE	0.0	7.0	5.1	mg KOH/g	P
AS006010	COLOUR (GARDNER)	0.0	8.0	3.5		P
ES010010	HYDROXYL VALUE	330.0	358.0	352.3	mg KOH/g	P
ES011010	IODINE VALUE	0.0	10.0	6.0	gI2/100g	P
ES014030	PEROXIDE VALUE (PH EUR)	0.0	5.0	0.3	meqO2/kg	P
ES018010	SAPONIFICATION VALUE	158.0	170.0	168.6	mg KOH/g	P
FS022010	WATER CONTENT	0.00	1.00	0.34	%	P
LS008010	FATTY ACID DISTRI- BUTION (PHEUR)			Pass	-	P
LS008010	C6:0	1.0% MAX		Pass	-	P
LS008010	C8:0	10% MAX		Pass	-	P
LS008010	C10:0	10% MAX		Pass	-	P
LS008010	C12:0	40.0 - 60.0%		Pass	-	P
LS008010	C14:0	14.0 - 25.0%		Pass	-	P
LS008010	C16:0	7.0 - 15.0%		Pass	-	P
LS008010	C18:0	7.0% MAX		Pass	-	P
LS008010	C18:1	11% MAX		Pass	-	P

Lampiran 17. Certificate of Analysis PEG 400

ORIGINAL



PETRONAS

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Page 1 of 2

PT. TRITUNGAL ARTHAMAKMUR
 KOMPLEK GRAHA KENCANA BLOK AB
 JL. PEJUANGAN NO. 88, KEBON JERUK
 11530 JAKARTA
 INDONESIA

CARBOWAX POLYETHYLENE GLYCOL 400 230 KG STEEL DRUM

Carrier/Vehicle ID	: EGHU 3044330	Material ID	: 72000050
Customer P.O. No.	: 334/14	Customer No.	: 8010000432
Sales Order No.	: 100084078	Batch No.	: X14478
Delivery Qty	: 30,000	Delivery No.	: 500133227
Delivery Unit	: DR	Inspection Dt.	: 24 AUG 2014

NOTE: THE TEST CHARACTERISTICS AND THEIR UNITS, TOLERANCES AND RESULTS LISTED BELOW WILL VARY DEPENDING ON THE BUSINESS, CUSTOMER & MATERIAL REQUIREMENTS.

Test Characteristics	Results	Unit	Tolerance Limits	Method
MOLECULAR WEIGHT	395	MWU	380 - 420	1B-ZMETH-1-2B
PH5% AQUEOUS 25C	5.4	NOU	4.5 - 7.5	1B-ZMETH-16.2B
COLOR	6	PTCO	0 - 18	1B-ZMETH-3.8c
WATER	0.1	WTP	0.0 - 0.5	1B-ZMETH-24C
ACIDITY AS ACETIC ACID	0.01	WTP	0.00 - 0.02	1B-ZMETH-1A
VISCOSITY 210F	7.4	CST	6.8 - 8.0	1B-ZMETH-23D
COMPLETE & COLOR OF SOL	PASS:< = Slightly hazy	-	-	DOWM-101924-E01

This product meets the Product Sales Specification. This result is based on the sample being tested.

Marketed by: PETRONAS CHEMICALS MARKETING SDN. BHD. (80474 V)
 Level 15, Tower 1, PETRONAS Twin Towers, Kuala Lumpur City Centre, 50088 Kuala Lumpur, Malaysia.

Manufactured by: PETRONAS CHEMICALS DERIVATIVES SDN. BHD. (466586D)
 (formerly known as OPTIMAL CHEMICALS (MALAYSIA) SDN. BHD.)
 Administration Building, PETRONAS Petroleum Industry Complex, KJ1106 Jalan Kuala Terengganu - Kuantan, 24300 Kerli, Terengganu Darul Iman, Malaysia.

