

**Formulasi dan Karakterisasi *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System ( SNEDDS )* Loratadin**



**Oleh :**

**Prasdian Nur Choiri  
19133891A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2017**

**Formulasi dan Karakterisasi *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* ( *SNEDDS* ) Loratadin**

*SKRIPSI*

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat SI Farmasi (S.F.)*

*Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi Surakarta*

**Oleh :**

**Prasdian Nur Choiri  
19133891A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2017**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

berjudul

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SELF NANO-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)* LORATADIN**

Oleh :

Prasdian Nur Choiri  
19133891A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 6 Juni 2017

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. RA. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing

Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping

Nuraini Harmastuti, S.Si. , M.Si.

Penguji :

1. Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Sc., Apt.
2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd. , M.Sc.
3. Nur Aini Dewi Purnamasari, M.Sc. , Apt.
4. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt

Paraf:

1.   
.....  
2.   
.....  
3.   
.....

4.   
.....

## **PERSEMBAHAN**

Tugas Akhir ini saya persembahkan untuk:

1. Nurwakit dan Riswati selaku kedua orang tua yang telah memberikan dukungan penuh baik moril maupun materiil.
2. Adik kandung saya Rendi Nur Prasetya
3. Dosen pembimbing Tugas Akhir saya Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt. dan Nuraini Harmastuti, S.Si. , M.Si.
4. Teman-teman tim nanopartikel
5. Teman-teman FST-OA angkatan 2013 dan teman-teman Teori 3 angkatan 2013.
6. Teman-teman T3 Clan dan teman-teman kontrakan Pak Trimo dan Adik-adik Nakal 2014.
7. Serta semua pihak yang telah membantu jalannya penelitian dan penyusunan tugas akhir ini yang tidak bisa saya sebutkan namanya satu-persatu.

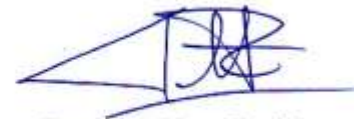
## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Juni 2017

Tanda Tangan



Prasdian Nur Choiri

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin penulis panjatkan puji syukur dan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian tugas akhir hingga akhir penyusunan laporan tugas akhir berjudul Formulasi dan Karakterisasi *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* ( *SNEDDS* ) Loratadin dengan baik dan lancar. Penelitian tugas akhir dan penyusunan laporannya merupakan salah satu syarat untuk dapat memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam melaksanakan penelitian tugas akhir dan penyusunan laporan ini, penulis telah mendapatkan dorongan, bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penyusun ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA. , selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta
2. Prof. Dr. RA. Oetari, S.U., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt. dan Nuraini Harmastuti, S.Si. , M.Si. , selaku dosen pembimbing tugas akhir
4. Kedua orang tua yang selalu memberikan do'a restunya dan dukungan baik secara moril maupun materil.
5. Teman-teman S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta angkatan tahun 2013.
6. Berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, yang telah memberikan segala bantuan dan dukungannya.

Semoga Allah SWT. memberikan balasan yang lebih baik atas segala bantuan yang diberikan.

Penyusun menyadari sepenuhnya bahwa laporan ini masih jauh dari sempurna, maka penyusun sangat mengharapkan kritik dan saran demi tersusunnya laporan tugas akhir yang lebih baik di masa yang akan datang.

Namun meskipun demikian penyusun tetap berharap laporan ini dapat bermanfaat bagi pembaca yang membutuhkan.

Surakarta, Juni 2017

Penulis

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI .....	ii
PERSEMBAHAN .....	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT .....	xv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Loratadine .....	5
B. Emulsi .....	6
C. Nanoemulsi .....	6
D. <i>Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i> .....	7
1. Minyak.....	8
2. Surfaktan.....	8
3. Ko-surfaktan. ....	9
E. Metode Pembuatan Nanoemulsi .....	9
1. Emulsifikasi Ultrasonik .....	9
2. <i>High-Pressure Homogenization</i> .....	10
3. Mikrofluidasi .....	10
4. <i>Phase Inversion Temperature</i> .....	10
5. Emulsi Spontan.....	11
F. Karakterisasi SNEDDS .....	11
1. Waktu emulsifikasi.....	11
2. Penetapan <i>drug loading</i> .....	11



3.	Persen transmitan.....	12
G.	Uji Stabilitas SNEDDS.....	12
1.	Uji Sentrifugasi.....	12
2.	Uji <i>FreezeThaw Cycle</i> .....	12
H.	Studi Preformulasi .....	13
1.	Asam Oleat .....	13
2.	Cremophor RH 40 .....	13
I.	Landasan Teori .....	15
J.	Hipotesis .....	16
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		17
A.	Populasi dan Sampel.....	17
B.	Variabel Penelitian .....	17
1.	Identifikasi Variabel Utama .....	17
2.	Klasifikasi Variabel Utama .....	17
3.	Definisi operasional Variabel Utama .....	18
C.	Bahan dan Alat .....	18
1.	Bahan.....	18
2.	Alat .....	18
D.	Rencana jalannya penelitian. ....	19
1.	Komposisi formula SNEDDS loratadin .....	19
2.	Pembuatan SNEDDS loratadin.....	19
3.	Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis .....	19
3.1.	Pembuatan kurva kalibrasi .....	19
3.2.	Validasi metode analisis .....	20
3.3.	Penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan batas kuantifikasi (LOQ). ....	20
4.	Karakterisasi SNEDDS loratadin .....	21
4.1.	Pengujian Waktu Emulsifikasi .....	21
4.2.	Penentuan Persen transmitansi. ....	21
4.3.	Penetapan distribusi ukuran partikel . ....	21
4.4.	Pengujian <i>drug loading</i> . ....	21
5.	Uji stabilitas SNEDDS loratadine .....	21
5.2	Uji stabilitas terhadap suhu dengan uji <i>Freeze Thaw Cycle</i> ... ..	22
E.	Skema Jalannya Penelitian .....	23
F.	Jadwal Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		24
A.	Formulasi SNEDDS Loratadin.....	24
1.	Formula SNEDDS Loratadin .....	24
2.	Pembuatan SNEDDS Loratadin .....	24
B.	Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis. ....	25
1.	Pembuatan kurva kalibrasi .....	25
1.1	Penentuan panjang gelombang maksimum .....	25
1.2	Penentuan <i>operating time</i> . ....	25

1.3 Kurva kalibrasi .....	25
1.4 Validasi metode analisis .....	26
C. Karakterisasi SNEDDS Loratadine .....	26
1. Pengujian Waktu Emulsifikasi .....	26
2. Pengukuran Porsen transmitansi.....	27
3. Penetapan Ukuran Tetesan dan Indeks Polidispersitas .....	29
4. Penetapan <i>Drug Loading</i> SNEDDS Loratadin.....	31
D. Uji Stabilitas Sediaan SNEDDS Loratadin .....	31
1. Uji Mekanik secara Sentrifugasi .....	32
2. Uji Stabilitas terhadap Suhu secara <i>Freeze-Thaw Cycle</i> .....	32
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	 34
A. KESIMPULAN .....	34
B. SARAN.....	34
 DAFTAR PUSTAKA .....	 35
 LAMPIRAN.....	 41

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Struktur kimia loratadin (Kemenkes 2014).....	5
Gambar 2. Rumus Bangun Asam Oleat (Wade & Weller 2004).....	13
Gambar 3. Struktur kimia Cremophor RH40.....	13
Gambar 4. Struktur kimia propilen glikol (Barry 1988).....	14
Gambar 5. Struktur kimia PEG 400 (Rowe et al. 2009).....	14
Gambar 6. Skema jalannya penelitian.....	23
Gambar 7. Grafik hubungan antara konsentrasi loratadin dengan absorbansi.....	26
Gambar 8. Grafik hasil persen transmitansi sediaan SNEDDS loratadin menggunakan ko-surfaktan propilen glikol.....	28
Gambar 9. Grafik hasil persen transmitansi sediaan SNEDDS loratadin menggunakan ko-surfaktan PEG 400.....	28
Gambar 10. Grafik hasil penetapan drug loading (mg).....	31

## DAFTAR TABEL

### Halaman

Tabel 1. Komposisi formula SNEDDS loratadin.....	19
--	----

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. <i>Certificate of Analysis</i> Loratadin .....	41
Lampiran 2. Gambar Alat yang Digunakan selama Praktikum .....	42
Lampiran 3. Penentuan panjang gelombang dan pembuatan kurva baku. ....	43
Lampiran 4. Sediaan SNEDDS Loratadin .....	49
Lampiran 5. Uji <i>Emulsifying Time</i> .....	50
Lampiran 6. Penetapan Persen Transmittansi .....	52
Lampiran 7. Penetapan Ukuran Partikel SNEDDS Loratadine .....	53
Lampiran 8. Penetapan <i>Drug Loading</i> SNEDDS Loratadin .....	54
Lampiran 9. Uji Stabilitas Sediaan SNEDDS Loratadin .....	57
Lampiran 10. Hasil Uji Stabilitas terhadap Suhu dengan Metode <i>Freeze Thaw</i> <i>Cycle</i> .....	59

## DAFTAR SINGKATAN

SNEDDS	: <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
BM	: Berat Molekul
PIT	: <i>Phase Inversion Temperature</i>
USP	: <i>United State Pharmacopeia</i>
HLB	: <i>hydrophile-lipophile balance</i>

## INTISARI

CHOIRI, P.N. FORMULASI DAN KARAKTERISASI SEDIAAN SNEDDS (*SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM*) LORATADIN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA.

Loratadin merupakan antihistamin trisiklik dan merupakan derivat azatadin, efek samping loratadin tidak memperlihatkan efek sedatif yang secara klinis bermakna pada pemberian dosis 10 mg. Akan tetapi Loratadin memiliki bioavailabilitas yang rendah, dan tidak larut dalam air. Maka tujuan dari penelitian ini yaitu memformulasikan Loratadin dalam sediaan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS), yaitu suatu nanoemulsi yang terdiri dari campuran obat, minyak pembawa, surfaktan dan kosurfaktan.

Metode penelitian ini menggunakan metode eksperimental dilakukan dengan memformulasikan sediaan SNEDDS menggunakan perbandingan surfaktan dan ko-surfaktan yang berbeda. Dari semua sediaan yang homogen kemudian dilakukan pengamatan terhadap nilai transmitannya dan waktu emulsifikasi untuk memilih sediaan yang terbaik. Setelah itu dilakukan beberapa uji terhadap formula yang terbaik untuk mengetahui karakterisasinya. Serangkaian uji tersebut meliputi pengamatan ukuran dan distribusi ukuran partikel, serta *drug loading*. Dan setelah itu dilakukan uji stabilitas dengan metode sentrifugasi dan *Freeze Thaw Cycle*.

Hasil sediaan SNEDDS Loratadin yang terbaik memiliki perbandingan Cremophor RH40 (surfaktan) : propilen glikol (ko-surfaktan) 1:1 dan 1:2. Nilai transmitansinya diatas 90% dengan *emulsification time* kurang dari 1 menit. Sediaan SNEDDS tersebut dapat membentuk nano emulsi dalam air dengan ukuran partikel yang berada dalam rentang 20-200 nm dan memiliki distribusi partikel yang cukup baik. Sediaan SNEDDS juga memiliki stabilitas terhadap suhu dan guncangan yang baik

Kata kunci : Loratadin, Cremophor RH40, propilen glikol, *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS).

## ABSTRACT

CHOIRI, P.N. FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF SNEDDS (SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM) LORATADIN, SKRIPSI, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSTITAS SETIA BUDI SURAKARTA.

Loratadine is a tricyclic antihistamine and an azatadine derivative, the effect of loratadine do not show a clinically significant sedative effect on dosing of 10 mg. However, Loratadin has low bioavailability, and insoluble in water. So, the purpose of this research is to formulate the Loratadin in the Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) dosage form, which is a nanoemulsion dosage form comprising a mixture of drugs, oils carrier, surfactants and cosurfactants.

This research method uses experimental design which is done by formulating SNEDDS dosage form using different surfactant and co-surfactant ratio. From all of the homogeneous dosage form then the researcher made the observation of transmittance value and time emulsification to choose the best supply. After that, the researcher did some tests on the best formula to determine the characterization. The tests includes the observation of particle size and the distribution of particle size, and drug loading. And after that the researcher performed stability test by centrifugation method and Freeze Thaw Cycle.

The best dosage form results of SNEDDS Loratadin has a Cremophor RH40 (surfactant) ratio: propylene glycol (co-surfactant) 1: 1 and 1: 2. Transmit rates above 10% with time emulsification less than 1 minute. The SNEDDS supply may form the nano emulsions in water with particle sizes within the range of 20-200 nm and have sufficient particle distribution to satisfy the criteria as nanoemulsion. The SNEDDS supply also has temperature stability and shock stability.

Keywords: Loratadin, Cremophor RH40, propylene glycol, Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS).



# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Absorpsi obat mengharuskan molekul-molekul obat ada dalam kondisi terlarut pada tempat absorpsinya. Disolusi dari bentuk-bentuk sediaan padat dalam cairan gastrointestinal merupakan syarat absorpsi suatu obat ke sirkulasi sistemik setelah pemberian secara oral. Kelarutan obat merupakan suatu penentu, suatu laju kelarutan yang lebih cepat dapat meningkatkan laju keberadaan obat dalam plasma, sehingga memungkinkan untuk menetapkan korelasi antara laju kelarutan dan laju absorpsi obat (Shargel 1998; Lachman 2007).

Sepuluh tahun terakhir terdapat 40% obat baru yang dikembangkan memiliki kelarutan yang rendah didalam air. Obat-obat tersebut memiliki kesulitan jika diformulasikan secara oral karena bioavailabilitasnya yang rendah, tingginya variabel absorpsi serta dosis yang kurang proporsional (Kumar *et al.* 2010).

Peningkatan ketersediaan hayati adalah untuk peningkatan kelarutan obat, perlindungan terhadap hidrolisis enzimatis, peningkatan luas permukaan spesifik tetesan yang menyebabkan distribusi obat di saluran gastro intestinal cukup besar serta peningkatan permeabilitas akibat induksi surfaktan (Ke *et al.* 2005). Sistem nanoemulsi memberikan kestabilan kinetik yang tinggi dikarenakan ukuran droplet yang terbentuk jauh lebih kecil dibandingkan emulsi konvensional yang memiliki ukuran droplet lebih dari 1000 nm (Mashaghi *et al.* 2013).

Salah satu metode pembentukan nanoemulsi adalah dengan Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). SNEDDS merupakan campuran isotropik minyak, surfaktan, kosurfaktan dan obat yang membentuk nanoemulsi minyak dalam air (*oil in water*) ketika diemulsikan dalam air (Gursoy & Benita 2004). Hasil studi secara *in vivo* menunjukkan motilitas lambung dan usus pada saluran pencernaan memberikan agitasi yang cukup diperlukan untuk *self-emulsification* (Rao & Shao 2008). Proses *self-emulsification* terjadi secara

spontan karena energi bebas yang diperlukan untuk membentuk nanoemulsi sangat rendah (Date *et al.* 2010).

Komponen utama SNEDDS berupa minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai emulgator minyak ke dalam air melalui pembentukan dan penjaga stabilitas lapisan *film* antar muka, dan ko-surfaktan untuk membantu surfaktan sebagai emulgator. SNEDDS dapat diberikan secara oral dalam kapsul gelatin lunak atau keras karena bersifat anhidrat, membentuk nanoemulsi dengan ukuran tetesan antara 20 dan 200 nm segera setelah dilarutkan. Bila dibandingkan dengan emulsi, SNEDDS secara fisik lebih stabil dan memberikan peningkatan disolusi dan absorpsi (Wang *et al.*, 2009).

Loratadin tergolong dalam sistem klasifikasi biofarmasetika kelas 2 yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas bagus. Dosis lazim loratadin adalah 5 mg dan 10 mg (Moffat *et al.* 2007). Loratadin memiliki rumus molekul  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  dengan berat molekul (BM) 382,88 g/mol dan digunakan sebagai obat anti-rhinitis alergi dengan mekanisme antagonis reseptor histamin H<sub>1</sub>. Loratadin berbentuk serbuk berwarna putih tulang dan tidak larut dalam air, tetapi mudah larut dalam alkohol, aseton dan kloroform. Loratadin merupakan antihistamin trisiklik dan merupakan derivat azatadin, tetapi pHnya lebih kecil dan lebih polar dibanding senyawa induknya sehingga distribusi dalam SSP kecil. Efek samping loratadin tidak memperlihatkan efek sedatif yang secara klinis bermakna pada pemberian dosis 10 mg. Efek samping yang sering dilaporkan rasa kecapaian, sakit kepala, mulut kering, jantung berdebar, gangguan pencernaan seperti mual dan muntah. Studi penelitian klinis terkontrol efek samping loratadin sebanding dengan plasebo, dimana loratadin tidak memperlihatkan sifat sedatif atau antikolinergik yang secara klinis bermakna (Tjay & Rahardja 2007).

Kelarutan obat yang rendah dalam air menyebabkan laju disolusinya rendah sehingga memperlambat penyerapan pada gastrointestinal (Martin *et al.* 1993). Untuk mengatasi masalah tersebut maka loratadine diformulasikan dalam bentuk SNEDDS. SNEDDS adalah metode penghantaran obat dengan pembuatan campuran *isotropic* minyak, surfaktan, ko-surfaktan, dan obat yang mampu membentuk nanoemulsi secara spontan di dalam saluran cerna dan menghasilkan

ukuran tetesan yang berukuran nanometer (Patel *et al.* 2007; Han *et al.* 2011 ; Makadia *et al.* 2013).

Menurut Hozan *et al.* (2013) penggunaan asam oleat dan Cremophor EL dapat menghasilkan emulsi loratadine yang cepat, namun masih berupa SEEDS dan belum mencapai SNEDDS. Dalam penelitian ini, dilakukan formulasi SNEDDS loratadine dengan menggunakan asam oleat sebagai fase minyak, Cremophor RH 40 sebagai surfaktan yang masih satu golongan dengan Cremophor EL, dan PEG 400 dan propilen glikol sebagai ko-surfaktan dan dilakukan karakterisasi untuk mengetahui emulsifying time, persen transmitansi, ukuran partikel, dan *drug loading* dari loratadine tersebut. Dan dilakukan pengujian stabilitas sediaan SNEDDS Loratadin terhadap suhu dan tekanan. Dengan penambahan dan variasi jenis dan konsentrasi *co-surfaktan* diharapkan dapat meningkatkan drug loading, mempercepat *self-emulsification time*, dan mengatur ukuran tetesan pada nanoemulsi dan memperkecil ukuran partikel dalam kisaran nanometer (Makadia *et al.* 2013) .

### **B. Rumusan Masalah**

1. Apakah loratadine dapat dibuat dalam bentuk sediaan SNEDDS?
2. Bagaimana karakterisasi dari sediaan SNEDDS loratadine dengan asam oleat sebagai fase minyak, Cremophor RH40 sebagai surfaktan, dan PEG 400 dan propilen glikol sebagai co-surfaktan?
3. Apakah loratadine dalam bentuk sediaan SNEDDS stabil dalam penyimpanan?

### **C. Tujuan Penelitian**

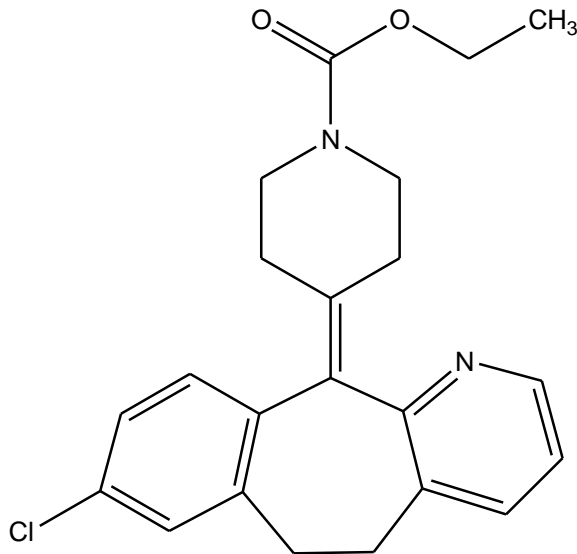
1. Mengetahui apakah loratadine dapat dibuat dalam bentuk sediaan SNEDDS.
2. Mengetahui karakterisasi dari sediaan SNEEDS loratadine dengan asam oleat sebagai fase minyak, Cremophor RH40 sebagai surfaktan, dan propilen glikol dan PEG 400 sebagai co-surfaktan.
3. Mengetahui apakah loratadine dalam bentuk sediaan SNEDDS stabil dalam penyimpanan.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini dapat digunakan sebagai alternatif dalam formulasi loratadine yang dapat memperbaiki karakterisasi loratadine sehingga dapat membantu meningkatkan efektivitas penggunaan loratadine.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Loratadine



Gambar 1. Struktur kimia loratadin (Kemenkes 2014)

Loratadin tergolong dalam sistem klasifikasi biofarmasetika kelas 2 yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas bagus. Dosis lazim loratadin adalah 5 mg dan 10 mg (Moffat *et al.* 2007). Loratadin memiliki rumus molekul C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dengan berat molekul (BM) 382,88 g/mol dan digunakan sebagai obat anti-rhinitis alergi dengan mekanisme antagonis reseptor histamin H<sub>1</sub>. Loratadin berbentuk serbuk berwarna putih tulang dan tidak larut dalam air, tetapi mudah larut dalam alkohol, aseton dan kloroform (Kemenkes 2014).

Loratadin merupakan antihistamin trisiklik dan merupakan derivat azatadin, tetapi *pH* nya lebih kecil dan lebih polar dibanding senyawa induknya sehingga distribusi dalam SSP kecil. Efek samping loratadin tidak memperlihatkan efek sedatif yang secara klinis bermakna pada pemberian dosis 10 mg. Efek samping yang sering dilaporkan rasa kecapaian, sakit kepala, mulut kering, jantung berdebar, gangguan pencernaan seperti mual dan muntah. Studi penelitian klinis terkontrol efek samping loratadin sebanding dengan plasebo,

dimana loratadin tidak memperlihatkan sifat sedatif atau antikolinergik yang secara klinis bermakna (Tjay & Rahardja 2007).

## **B. Emulsi**

Emulsi merupakan sistem seimbang antara dua atau lebih fase yang tidak tercampur dan salah satu fase terdispersi terhadap fase yang lain. Fase yang terdispersi disebut sebagai fase internal atau fase diskontinu dan fase yang lainnya disebut sebagai fase pendispersi atau fase kontinu. Ukuran partikel emulsi umumnya berkisar antara 0,1 - 50  $\mu\text{m}$  (Mao & McClements 2011).

Salah satu fase di dalam sistem emulsi mempunyai karakter lipofilik dan fase yang lain bersifat hidrofilik. Untuk mengimbangkan sistem tersebut dibutuhkan emulsifier sebagai senyawa yang mengandung gugus hidrofilik dan lipofilik. Emulsi dapat diklasifikasikan berdasarkan komposisi dan morfologinya. Emulsi yang fase kontinunya adalah air dan fase terdispersinya minyak disebut sebagai emulsi o/w. Surfaktan yang digunakan pada emulsi ini harus dapat larut di dalam air dan lebih stabil pada kondisi polar. Selain itu emulsi yang fase kontinunya adalah minyak disebut sebagai emulsi w/o. Surfaktan yang digunakan pada emulsi ini harus mampu larut dan lebih stabil pada kondisi nonpolar (McClements 2004).

Semakin kecil ukuran partikel emulsi yang dapat dibentuk semakin besar pula stabilitasnya dalam penyimpanan. Semakin besar ukuran partikel emulsi yang terbentuk maka gaya *gravitational separation* semakin besar, hal ini menunjukkan kestabilan emulsi semakin kecil. Untuk dapat membentuk partikel yang kecil maka dibutuhkan energi yang lebih besar dibandingkan dengan emulsi dengan ukuran yang lebih besar. Energi yang diberikan untuk memecah droplet emulsi dapat diberikan melalui tekanan atau dengan kombinasi suhu selama proses (Mason 2006).

## **C. Nanoemulsi**

Nanoemulsi merupakan senyawa emulsi antara senyawa minyak dan air atau sebaliknya, yang struktur ukuran partikelnya berkisar antara 30-300 nm

(Silva *et al.* 2012). Sistem pada nanoemulsi tersusun atas fase lemak yang terdispersi fase kontinyu berupa dan dikelilingi oleh membran tipis dari surfaktan. Partikel nanoemulsi lebih stabil terhadap separasi dan agregasi karena ukuran partikelnya yang kecil (McClements 2007).

Untuk menghasilkan partikel nanoemulsi dengan ukuran minimum terdapat beberapa faktor yang perlu dikontrol. Faktor-faktor tersebut antara lain adalah tipe alat homogenisasi, kondisi pengoperasian alat homogenisasi (besar energi, jumlah pengumpanan, waktu pengoperasian, dan suhu), komposisi sampel (tipe lemak yang ditambahkan, konsentrasi dalam produk), dan karakter bahan yang dicampurkan (tegangan permukaan dan viskositas) (Qian & McClements 2011).

Faktor yang perlu diperhatikan dalam pembuatan nanoemulsi adalah pemilihan formula yang tepat (jenis pengemulsi dan konsentrasi fase kontinyu), kontrol terhadap urutan penambahan bahan, dan besar gaya yang paling efektif untuk memperkecil ukuran partikel (Mason 2006).

#### **D. Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)**

Emulsi merupakan sediaan yang mengandung dua fase yang tidak tercampur, biasanya air dan minyak, dimana cairan yang satu terdispersi menjadi tetesan-tetesan kecil (droplet) dalam cairan lainnya yang distabilkan dengan zat pengemulsi atau surfaktan yang cocok (Anief 2000). Sistem emulsi umumnya mudah rusak dengan penambahan energi serta seiring berjalannya waktu. Masalah ini dapat diatasi dengan memperkecil ukuran droplet serta penggunaan *stabilizer*. Memperkecil ukuran droplet dapat dilakukan dengan pembuatan nanoemulsi (Haryono 2009).

Berbagai macam strategi telah diterapkan untuk mengatasi masalah obat-obat dengan kelarutan yang rendah termasuk penggabungan obat yang sukar larut dalam air dengan minyak, dispersi surfaktan, emulsi, mikroemulsi, nanoemulsi, *self emulsifying*, *self nanoemulsifying* (SNEDDS) dan liposom. SNEDDS merupakan campuran isotropik yang mengkombinasikan minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang secara cepat dan mudah membentuk nanoemulsi minyak dalam

air saat kontak dengan cairan dalam saluran cerna dan membentuk nanoemulsi dengan ukuran droplet 20 – 200 nm (Suresh & Sharma 2011).

SNEDDS mampu meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air dan meningkatkan permeabilitas membrane karena adanya lipid dan surfaktan. Ukuran-ukuran globul yang kecil juga memperbesar luas permukaannya untuk pelepasan obat dan absorpsi. Selain itu, SNEDDS memiliki keuntungan lain yaitu stabilitas yang tinggi, efisiensi penyerapan obat 100%, dosis dan frekuensi dosis yang lebih kecil, dan potensi untuk memberikan perlindungan kepada obat terhadap degradasi dalam usus. SNEDDS lebih disukai dalam sistem nanoemulsi dalam air karena lebih stabil dan volume yang lebih kecil sehingga dimungkinkan untuk diisi dalam kapsul gelatin lunak maupun keras. SNEDDS juga mengandung konsentrasi surfaktan yang lebih kecil dibandingkan dengan SMEDDS, sehingga mengurangi risiko surfaktan yang menyebabkan iritasi lambung dan toksisitas (Gupta *et al.* 2011).

Beberapa hal yang harus diperhatikan dalam formulasi SNEDDS adalah sifat fisikokimia obat, minyak, surfaktan, ko-surfaktan, perbandingan masing-masing komponen, pH dan suhu. Komponen utama SNEDDS adalah:

### **1. Minyak**

Fase minyak memiliki peran penting dalam formulasi SNEDDS karena menentukan spontanitas emulsifikasi, ukuran tetesan nanoemulsi, dan kelarutan obat. Biasanya minyak yang digunakan untuk SNEDDS merupakan minyak yang mampu melarutkan obat secara maksimal. Selain mampu melarutkan obat, minyak harus mampu menghasilkan ukuran tetesan yang kecil agar dapat terbentuk nanoemulsi (Wulandari 2013). Minyak dengan banyak komponen rantai hidrokarbon seperti minyak nabati atau trigliserida rantai panjang susah teremulsi dibandingkan trigliserida rantai menengah, monogliserida rantai menengah atau 7 ester asam lemak (Anton & Vandamme 2009). Salah satu minyak yang sering digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah asam oleat.

### **2. Surfaktan**

Konsentrasi surfaktan berperan dalam pembentuk tetesan berukuran nanometer (Dixit & Nagarsenker 2008). Surfaktan nonionik lebih sering



digunakan daripada surfaktan ionik mengingat sifatnya yang kurang terpengaruh oleh pH, aman, dan biokompatibel untuk penggunaan melalui rute oral (Patel *et al.* 2011). Secara umum, surfaktan untuk SNEDDS harus sangat hidrofilik dengan HLB berkisar antara 15-21. Struktur rantai alkil surfaktan memiliki efek dalam penetrasi minyak ke lapisan surfaktan yang memungkinkan pembentukan nanoemulsi (Rao & Shao 2008). Surfaktan yang dipakai dalam penelitian ini adalah Cremophor RH40.

### **3. Ko-surfaktan.**

Ko-surfaktan ditambahkan pada formula SNEDDS untuk meningkatkan drug loading, mempercepat self-emulsification time, dan mengatur ukuran tetesan pada nanoemulsi (Makadia *et al.* 2013). Ko-surfaktan merupakan senyawa ampifilik yang memiliki afinitas terhadap fase air dan minyak. Ko-surfaktan yang dipakai dalam penelitian ini adalah propilen glikol dan PEG400.

## **E. Metode Pembuatan Nanoemulsi**

Formulasi nanoemulsi terdiri dari obat aktif, bahan tambahan, dan emulsifier. Berbagai metode untuk pembuatan nanoemulsi meliputi dua metode yaitu emulsifikasi energi tinggi dan emulsifikasi rendah energi. Metode emulsifikasi energi tinggi termasuk *high-energy stirrer*, emulsifikasi ultrasonik, *high-pressure homogenitation*, *microfluidization*, dan emulsifikasi membrane (Tiwari & Amiji 2006; Perdiguier *et al.* 1997; Banker *et al.* 2002). Metode emulsifikasi rendah energy termasuk *phase inversion temperature*, *emulsion inversion point*, dan *spontaneous emulsification* (Ahuja *et al.* 2008).

### **1. Emulsifikasi Ultrasonik**

Ultrasonic emulsifikasi sangat efisien dalam menurunkan ukuran tetesan. Dalam emulsifikasi ultrasonik, energi disediakan melalui sonotrodes yang disebut sebagai sonikator. Sonikator berisi kristal kuarsa piezoelektrik yang dapat memperluas kontak dalam menanggapi tegangan listrik bolak-balik. Selama ujung sonikator kontak dengan cairan, maka akan menghasilkan getaran mekanik dan kavitasi pun terjadi. Kavitasi adalah proses runtuhnya rongga udara dalam cairan. Dengan demikian, gelombang ultrasound bisa langsung digunakan untuk

menghasilkan emulsi di mana ukuran emulsi tetesan serendah 0,2 mikrometer dapat diperoleh (Jaiswal *et al.* 2014) .

## **2. High-Pressure Homogenization**

Penyusunan nanoemulsi membutuhkan *high-pressure homogenization*. Teknik ini memanfaatkan pompa tekanan tinggi homogenizer / piston untuk menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran partikel yang sangat rendah (sampai dengan 1 nm) (Asua 2002; Anton *et al.* 2008.). Keuntungan yang terdapat pada alat ini dibandingkan dengan metode lain adalah besar ukuran partikel ditentukan berdasarkan besar energi yang dihasilkan dan viskositas larutan yang digunakan. Alat high-pressure homogenizer dapat menghasilkan energi tinggi dalam menghomogenisasi sampel sehingga mampu menghasilkan droplet dengan ukuran hingga kurang dari 0.1 $\mu$ m. Emulsi kasar yang diumpankan pada alat ini dapat diatur ukurannya dengan memvariasikan ukuran katup dan tekanannya (Genakela 2014).

## **3. Mikrofluidasi**

Mikrofluidasi adalah teknologi pencampuran yang sudah dipatenkan, yang menggunakan

akan perangkat yang disebut microfluidizer. Alat ini menggunakan tekanan tinggi yang memaksa produk obat melalui ruang interaksi dan menghasilkan partikel yang sangat halus kisaran submikron. Proses ini diulang beberapa kali untuk mendapatkan ukuran partikel nanoemulsi yang diinginkan dan seragam (Jaiswal *et al.* 2014) .

## **4. Phase Inversion Temperature**

Metode ini melibatkan perubahan fase dengan menggunakan suhu tinggi untuk mikroemulsi (El-Aasser *et al.* 1986; Pouton 1997). *Phase Inversion Temperature* (PIT) dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan emulsi ditandai ukuran tetesan yang rendah dan stabilitas dalam jangka panjang (Shinoda & Saito 1969). Proses emulsi minyak-dalam-air menjadi emulsi air dalam minyak, adalah parameter proses penting dalam PIT. Semakin tinggi suhu fase inversi, maka emulsi minyak dalam air akan lebih stabil di suhu lingkungan (Shinoda & Saito 1969). Proses PIT dipengaruhi oleh konsentrasi pengemulsi, dan

sifat dari minyak , serta pada nilai HLB (Kunieda & Ishikawa 1985; Kunieda & Miyajima 1989).

### **5. *Emulsi Spontan***

Emulsifikasi spontan terjadi dengan melakukan pengadukan berkelanjutan terhadap fase minyak yang telah bercampur dengan surfaktan kedalam fase air (Gullota *et al.* 2014) . Metode ini melibatkan tiga langkah:

- a. persiapan larutan organik homogen yang terdiri dari minyak dan surfaktan lipofilik dalam air dan surfaktan hidrofilik,
- b. fase organik disuntikkan dalam fase air di bawah pengadukan magnetic yang kontinyu, dan emulsi o / w akan terbentuk, dan
- c. fasa air dihilangkan dengan penguapan di bawah tekanan rendah (Solans *et al.* 2005; Tadros *et al.* 2004).

## **F. Karakterisasi SNEDDS**

### **1. Waktu emulsifikasi.**

Perhitungan waktu emulsifikasi dilakukan terhadap formula nanoemulsi dalam media *aquadest* menggunakan alat *magnetic stirrer* yang dijaga konstan kecepatannya dan dalam suhu ruangan. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan sejak awal penetesannya hingga terbentuk konsistensi nanoemulsi. Efisiensi nanoemulsi berupa kecepatan waktunya, transparansi, serta pemisahan fase antara komponen nanoemulsi yang satu dengan lainnya. Nanoemulsi yang terbentuk dapat ditandai dengan terlarutnya SNEDDS secara sempurna kedalam media dimana waktu yang diperlukan terbentuk nanoemulsi kurang dari satu menit (Patel *et al.* 2011)

### **2. Penetapan drug loading.**

Penentuan *drug loading* digunakan untuk mengetahui kemampuan SNEDDS dalam melarutkan obat hingga tepat jenuh serta mengetahui kadar obat didalam formula SNEDDS. Penentuannya dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis yang dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum (Yuliani 2016).

### **3. Persen transmittan.**

Pengujian persen transmittan dilakukan untuk menilai bahwa sediaan nanoemulsi yang terbentuk jernih dan tidak terjadi pemisahan dalam kisaran persen 99-100% (Yuliani 2016). Pengujian dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis dimana digunakan *aquadest* sebagai blankonya, bila hasil yang diperoleh mendekati 100% maka dapat dikatakan bahwa nanoemulsi memiliki kejernihan yang seperti air (Yuliani 2016).

## **G. Uji Stabilitas SNEDDS**

### **1. Uji Sentrifugasi**

Emulsi dalam tabung sentrifugasi dimasukkan ke dalam sentrifugator dengan kecepatan putaran 3800 rpm selama 5 jam. Uji sentrifugasi bertujuan untuk mengetahui kestabilan sediaan emulsi dengan cara mengamati pemisahan fase setelah disentrifugasi. Uji ini diperlukan untuk mengetahui efek guncangan pada saat transport produk terhadap tampilan fisik produk. Sentrifugasi pada 3750 rpm dalam suatu radius 10 cm selama 5 jam setara dengan efek gravitasi kira-kira selama 1 tahun (Pambudi 2013).

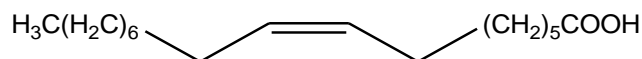
### **2. Uji FreezeThaw Cycle**

Metode freeze thaw dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu 4°C selama 48 jam kemudian dipindahkan ke suhu 40°C selama 48 jam (1 siklus). Setelah itu dilanjutkan sampai lima siklus. Setiap satu siklus selesai, dilihat ada tidaknya pemisahan fase pada sediaan (Ega *et al.* 2014).

Perubahan suhu yang ekstrim terjadi selama siklus freeze-thaw. Pada suhu freeze gugus hidrofil pada bagian kepala surfaktan akan membeku dan pada saat thaw gugus tersebut akan kembali seperti semula untuk menangkap dan melingkupi fase minyak kembali. Pada saat freeze fase minyak akan lebih cepat membentuk interaksi dengan droplet lain membentuk droplet yang lebih besar (*coalesen*) (Hartanti *et al.* 2016).

## H. Studi Preformulasi

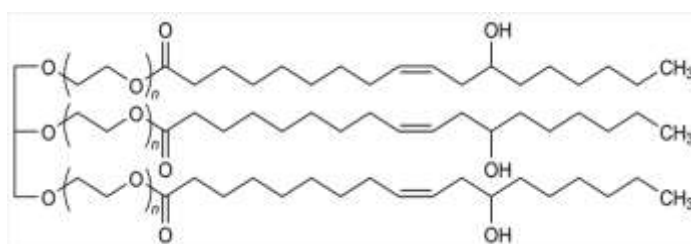
### 1. Asam Oleat



Gambar 2. Rumus Bangun Asam Oleat (Wade & Weller 2004)

Secara struktur kimia, asam oleat (Gambar 2) memiliki rumus struktur  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ . Asam oleat larut dalam benzen, kloroform, dan etanol, praktis tidak larut dalam air. Asam oleat merupakan golongan asam lemak yang berfungsi sebagai agen pengemulsi, penetration enhancer untuk membantu meningkatkan absorpsi untuk obat-obat yang sukar larut dalam air, dan dapat digunakan sebagai pembawa dalam kapsul gelatin lunak. Asam oleat memiliki berat molekul 282,47 dan viskositas 26 mPa. (Rowe *et al.* 2009).

### 2. Cremophor RH 40

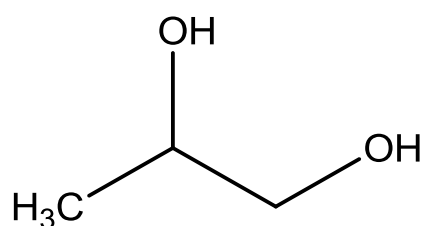


Gambar 3. Struktur kimia Cremophor RH40

Cremophor RH40 (PEG-40 Hydrogenated Castor Oil) berasal dari minyak jarak terhidrogenasi dan etilen oksida, digunakan sebagai bahan pelarut dan pelarut non-ionik minyak dalam air. Surfaktan ini memiliki nilai HLB antara 14-16 dan dipercaya memberi nilai tertinggi pada stabilitas terhadap pencernaan enzimatis dalam studi berbagai surfaktan, sehingga berpotensi untuk meningkatkan keamanan pasien. Cremophor RH40 banyak digunakan dalam *self-emulsifying drug delivery systems* / SEDDS) atau sistem mikroemulsifikasi (SMDDS) dalam kombinasi dengan co-solubilizer dan atau co-solvent. Terlebih lagi, Cremophor RH40 tidak memiliki rasa sehingga membuatnya ideal untuk aplikasi oral.

Cremophor RH 40 yang tidak diencerkan berwarna putih jernih atau mengalir kekuningan pada suhu 23 ° C dan memiliki bau yang sangat samar. Cremophor RH 40 jelas larut dalam air, etanol dan isopropanol, dan pada minyak atsiri dan senyawa hidrofobik lainnya. (<https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kolliphor-RH40.html> 2017).

### 3. Propilen Glikol

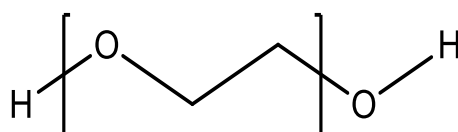


**Gambar 4. Struktur kimia propilen glikol (Barry 1988)**

Propilen glikol memiliki nama kimia 1,2-propanediol dengan struktur kimia  $C_3H_8O_2$  dan bobot molekul 76,09. Biasanya berfungsi sebagai pengawet, antimikroba, disinfektan, humectant, plasticizer, pelarut, penstabil, dan kosolven larut air (Rowe *et al.* 2009). Penggunaan propilen glikol bersama-sama dengan asam oleat diketahui dapat membantu dalam mempertinggi laju penetrasi bermacam-macam senyawa (Barry 1988).

### 4. PEG 400

PEG 400 berupa cairan kental, tidak berwarna dan transparan. Struktur PEG 400 adalah sebagai berikut :



**Gambar 5. Struktur kimia PEG 400 (Rowe et al. 2009)**

PEG dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air. PEG tergolong dalam nontoxic and nonirritant materials (Rowe *et al.* 2009). PEG 400 merupakan kosurfaktan yang dapat digunakan dalam formulasi SNEDDS dengan konsentrasi optimal 30%

v/v yang menghasilkan SNEDDS yang jernih dan stabil serta nanoemulsi dengan ukuran *droplet* sebesar 29,53 nm (Chavda *et al.* 2013).

### I. Landasan Teori

Loratadin merupakan antihistamin trisiklik dan merupakan derivat azatadin, tetapi *pH* nya lebih kecil dan lebih polar dibanding senyawa induknya sehingga distribusi dalam SSP kecil. Loratadin memiliki rumus molekul  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  dengan berat molekul (BM) 382,88 g/mol dan digunakan sebagai obat anti-rhinitis alergi dengan mekanisme antagonis reseptor histamin H1. Loratadin berbentuk serbuk berwarna putih tulang dan tidak larut dalam air, tetapi mudah larut dalam alkohol, aseton dan kloroform. (Tjay & Rahardja 2007).

Berbagai macam strategi telah diterapkan untuk mengatasi masalah obat-obat dengan kelarutan yang rendah termasuk penggabungan obat yang sukar larut dalam air dengan minyak, dispersi surfaktan, emulsi, mikroemulsi, nanoemulsi, self emulsifying, self nanoemulsifying (SNEDDS) dan liposom. SNEDDS merupakan campuran isotropik yang mengkombinasikan minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang secara cepat dan mudah membentuk nanoemulsi minyak dalam air saat kontak dengan cairan dalam saluran cerna dan membentuk nanoemulsi dengan ukuran *droplet* 20 – 200 nm (Suresh & Sharma 2011). Beberapa hal yang harus diperhatikan dalam formulasi SNEDDS adalah sifat fisikokimia obat, minyak, surfaktan, ko-surfaktan, perbandingan masing-masing komponen, *pH* dan suhu.

Asam oleat merupakan golongan asam lemak yang berfungsi sebagai agen pengemulsi, penetration enhancer untuk membantu meningkatkan absorpsi untuk obat-obat yang sukar larut dalam air, dan dapat digunakan sebagai pembawa dalam kapsul gelatin lunak. Asam oleat memiliki berat molekul 282,47 dan viskositas 26 mPa. (Rowe *et al.* 2009).

Cremophor RH40 (PEG-40 Hydrogenated Castor Oil) berasal dari minyak jarak terhidrogenasi dan etilen oksida, digunakan sebagai bahan pelarut dan pelarut non-ionik minyak dalam air. Surfaktan ini memiliki nilai HLB antara 14-16 dan dipercaya memberi nilai tertinggi pada stabilitas terhadap pencernaan

enzimatik dalam studi berbagai surfaktan, sehingga berpotensi untuk meningkatkan keamanan pasien. Cremophor RH40 banyak digunakan dalam *self-emulsifying drug delivery systems* / SEDDS) atau sistem mikroemulsifikasi (SMDDS) dalam kombinasi dengan co-solubilizer dan atau co-solvent. Terlebih lagi, Cremophor RH40 tidak memiliki rasa sehingga membuatnya ideal untuk aplikasi oral.

Ko-surfaktan ditambahkan pada formula SNEDDS untuk meningkatkan drug loading, mempercepat self-emulsification time, dan mengatur ukuran tetesan pada nanoemulsi (Makadia *et al.* 2013). Penggunaan propilen glikol bersama-sama dengan asam oleat diketahui dapat membantu dalam mempertinggi laju penetrasi bermacam-macam senyawa (Barry 1988). PEG 400 merupakan kosurfaktan yang dapat digunakan dalam formulasi SNEDDS dengan konsentrasi optimal 30% v/v yang menghasilkan SNEDDS yang jernih dan stabil serta nanoemulsi dengan ukuran *droplet* sebesar 29,53 nm (Chavda *et al.* 2013). Kombinasi dari asam oleat sebagai minyak; Cremophor RH40 sebagai surfaktan; dan propilen glikol dan PEG 400 sebagai co-surfaktan dapat menghasilkan emulsi dengan ukuran tetesan mencapai skala nano. Nanoemulsi dibuat dengan metode emulsifikasi sonikasi.

## **J. Hipotesis**

1. Loratadin dapat dibuat dalam sediaan Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) dan meningkatkan bioavailabilitas obat yang rendah.
2. Campuran asam oleat, Cremophor RH40, propilen glikol dan PEG 400 akan memberikan pengaruh terhadap karakterisasi sediaan.
3. Campuran asam oleat, Cremophor RH40, propilen glikol dan PEG 400 akan memberikan pengaruh terhadap stabilitas fisik sediaan selama penyimpanan baik terhadap guncangan maupun suhu.



## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **A. Populasi dan Sampel**

Populasi dan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *self-nanoemulsifying drug delivery system loratadine* yang dibuat dengan fase minyak asam oleat, surfaktan Cremophor RH40, serta co-surfaktan propilen glikol dan PEG 400.

#### **B. Variabel Penelitian**

##### **1. Identifikasi variabel utama**

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel terkontrol dan variabel terikat. Variabel dalam penelitian ini adalah formula dari *self-nanoemulsifying drug delivery system loratadine* yang dibuat dengan co-surfaktan yang berbeda, konsentrasi surfaktan dan co-surfaktan yang berbeda, dan karakterisasi SNEDDS dengan berbagai macam pengujian.

##### **2. Klasifikasi variabel utama**

Variabel utama dalam penelitian ini diklasifikasikan dalam berbagai variabel, antara lain variabel bebas, variabel terkontrol dan variabel terikat.

Variabel bebas yaitu variabel yang sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel terikat yaitu co-surfaktan yang berbeda propilen glikol dan PEG 400, dan konsentrasi surfaktan dan co-surfaktan yang berbeda.

Variabel terikat pada penelitian ini adalah pusat persoalan yang merupakan kriteria penilaian ini yaitu karakterisasi SNEDDS loratadin yaitu waktu emulsifikasi, persen transmisi, drug loading, ukuran partikel, zeta potensial, dan indeks polidispersitas.

Variabel terkontrol adalah variabel yang mempengaruhi variabel terikat sehingga perlu dinetralisir atau ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang didapat tidak tersebar dan dapat diulangi oleh peneliti lain secara tepat yaitu proses pembuatan SNEDDS

dan peneliti.

### 3. Definisi operasional variabel utama

SNEDDS Loratadin merupakan pengembangan formulasi untuk mengatasi *problem* kelarutan obat meloksikam yang rendah dengan membuat suatu formula nanoemulsi berbasis minyak, surfaktan, dan kosurfaktan untuk menghasilkan formula yang optimal sehingga obat diharapkan mampu terabsorpsi dengan baik dalam tubuh.

Nanoemulsi merupakan sistem emulsi yang transparan, tembus cahaya dan merupakan dispersi minyak air yang distabilkan oleh lapisan film dari surfaktan atau molekul surfaktan yang memiliki ukuran *droplet* 20-200 nm.

Surfaktan adalah komponen dari SNEDDS yang terdiri dari gugus hidrofilik dan gugus hidrofobik yang menstabilkan komponen minyak dan air serta dapat menurunkan tegangan permukaan. Surfaktan dalam penelitian ini digunakan Cremophor RH40.

Kosurfaktan adalah komponen yang mendukung kerja surfaktan dalam meningkatkan kelarutan dan juga menurunkan tegangan permukaan. Kosurfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah PEG 400 dan Propilen Glikol.

Parameter SNEDDS dalam penelitian ini yang meliputi waktu emulsifikasi, persen transmitansi, drug loading, ukuran partikel, zeta potensial dan sifat polidispers akan dibuat beberapa formula untuk mendapatkan formula nanoemulsi yang jernih, transparan dan tidak memisah antar fasenya serta memiliki ukuran partikel < 100 nm.

## C. Bahan dan alat

### 1. Bahan

Bahan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah loratadin (PT. Indofarma), asam oleat (PT. Brataco Indonesia), propilen glikol (PT. Brataco Indonesia), Cremophor RH40 (BASF Jerman), PEG 400 (PT. Brataco Indonesia), dan bahan lain untuk keperluan analisis.

### 2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah, *Particle size analyzer* dan (Beckman Coulter Delta® Nano C, USA), Spektrofotometri UV-Vis (UV-

1800 Series), *magnetic stirrer*, Neraca analitik, sentrifugator (SPLC series), alat-alat gelas.

#### D. Rencana jalannya penelitian.

##### 1. Komposisi formula SNEDDS loratadin

**Tabel 1. Komposisi formula SNEDDS loratadin**

Formula	Loratadin (mg)	Propilen Glikol (mg)	Cremophor RH 40 (mg)	Asam Oleat (mg)
F1	100	800	800	600
F2	100	533,3	1066,67	600
F3	100	400	1200	600
F4	100	640	960	600
F5	100	960	640	600
F6	100	1066,67	533,3	600
F7	100	1200	400	600

Formula	Loratadin (mg)	PEG 400 (mg)	Cremophor RH 40 (mg)	Asam Oleat (mg)
F8	100	800	800	600
F9	100	533,3	1066,67	600
F10	100	400	1200	600
F11	100	640	960	600
F12	100	960	640	600
F13	100	1066,67	533,3	600
F14	100	1200	400	600

##### 2. Pembuatan SNEDDS loratadin

Pembuatan SNEDDS loratadin diawali dengan mencampurkan asam oleat dengan loratadine dan distirir selama 15 menit, kemudian menambahkan Cremophor RH40 dan co-surfaktan (propilen glikol atau PEG 400) pada magnetic stirrer selama 15 menit pengadukan dilakukan pada suhu 40° C.

##### 3. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis

###### 3.1. Pembuatan kurva kalibrasi

**3.2.1 Pembuatan larutan induk.** Pembuatan larutan induk loratadin dengan menimbang seksama 10 mg loratadine dan dimasukkan pada labu takar 10 mL, lalu dilarutkan menggunakan metanol p.a dan di a.d. kan hingga tanda batas, maka didapat larutan induk dengan kadar 1000ppm. Diambil 1 mL larutan stok tersebut, lalu dilakukan pengenceran sampai 10 mL dengan methanol p.a. maka didapat larutan stok 100 ppm.

### 3.2.2 Penentuan panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{max}$ ) loratadin.

Larutan induk loratadin dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 400-200 nm, sehingga dapat diperoleh panjang gelombang maksimal yang memiliki nilai serapan paling tinggi pada pelarut methanol p.a. .

**3.2.3 Kurva baku.** Larutan induk loratadin dibuat seri konsentrasi 10, 12, 14, 16, 18, dan 20 ppm. Seri larutan ini diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum loratadin. Serapan yang diperoleh dibuat kurva regresi linear antara kadar loratadin dan serapannya sehingga diperoleh persamaan regresi linear.

### 3.2. Validasi metode analisis

**3.2.4 Linearitas (*Linearity*).** Penentuan linearitas dilakukan dengan mengukur absorbansi suatu seri konsentrasi larutan induk loratadin dalam pelarut yaitu 10 ppm, 12 ppm, 14 ppm, 16 ppm, 18 ppm, dan 20 ppm pada panjang gelombang maksimum. Hasil absorbansi yang diperoleh kemudian dianalisis dengan membuat persamaan garis regresi linier dan ditentukan koefisien korelasi (nilai  $r$ ). Hasil ini selanjutnya digunakan untuk menentukan linearitas yaitu dengan membandingkan nilai  $r$  hitung dengan nilai  $r$  tabel pada taraf kepercayaan 95%. Nilai linearitas dikatakan baik dan dapat digunakan untuk menghitung akurasi serta presisi bila  $r$  hitung  $>$   $r$  tabel.

### 3.3. Penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan batas kuantifikasi (LOQ).

Batas deteksi dan batas kuantifikasi penetapan kadar obat loratadin ditentukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan membuat enam seri konsentrasi pada uji linearitas. Nilai pengukuran dapat juga diperoleh dari nilai  $b$  (*slope*) pada persamaan regresi linear  $y = a + bx$ , sedangkan simpangan blanko sama dengan simpangan baku residual ( $Sy/x$ ). Batas deteksi dan kuantifikasi dapat ditentukan dengan persamaan :

$$\text{LOD} = \frac{3 Sy/x}{b} \dots\dots\dots(1)$$

$$\text{LOQ} = \frac{10 Sy/x}{b} \dots\dots\dots(2)$$

#### 4. Karakterisasi SNEDDS loratadin

**4.1. Pengujian Waktu Emulsifikasi.** Penentuan waktu emulsifikasi SNEDDS Loratadin dilakukan dengan cara mencampur SNEDDS yang sudah jadi dengan *aquadest* menggunakan *magnetic stirrer*. Pertama, menimbang dengan seksama SNEDDS Loratadin sebanyak 100 mg. Kedua, sebanyak 15 ml *aquadest* dimasukkan kedalam *beaker glass* ukuran 100 ml lalu *dimixing* menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 400 rpm (pengadukan ringan), kemudian ditambahkan 100 mg SNEDDS loratadin. Ketiga, *menstirrer* kembali kedua bahan tersebut sambil menghitung waktunya untuk mencapai emulsifikasi dengan *stopwatch*.

**4.2. Penentuan persen transmitansi.** Penentuan persen transmitansi dilakukan dengan memakai hasil dari penentuan waktu emulsifikasi kemudian dianalisis menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis. Blanko yang digunakan yaitu *aquadest* sedangkan sampelnya memakai 15 ml *aquadest* dan 100 mg SNEDDS Loratadin. Tahap selanjutnya, membaca persen transmitansi pada alat Spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 247 nm

**4.3. Penetapan distribusi ukuran partikel dan indeks polidispersitas.** Untuk mengetahui ukuran sediaan nanopartikel dilakukan pengukuran ukuran dan distribusi nanopartikel menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA).

**4.4. Pengujian drug loading.** Uji penetapan *drug loading* ini dilakukan menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis. Pertama, memipet dengan teliti 1 mL sampel formula F1 dan F6 SNEDDS Loratadin kedalam labu takar ukuran 10 ml, kemudian dicukupkan volumenya hingga tanda batas dengan metanol p.a 10 ml, lalu digojog secara perlahan hingga larutan jernih. Kedua, membaca absorbansi larutan tersebut pada alat Spektrofotometer UV-Vis secara cermat sesuai dengan panjang gelombang maksimum obat Loratadin, dimana digunakan blanko metanol p.a. Ketiga, kadar obat Loratadin dihitung menggunakan persamaan regresi linier pada kurva standar kalibrasi.

#### 5. Uji stabilitas SNEDDS loratadin

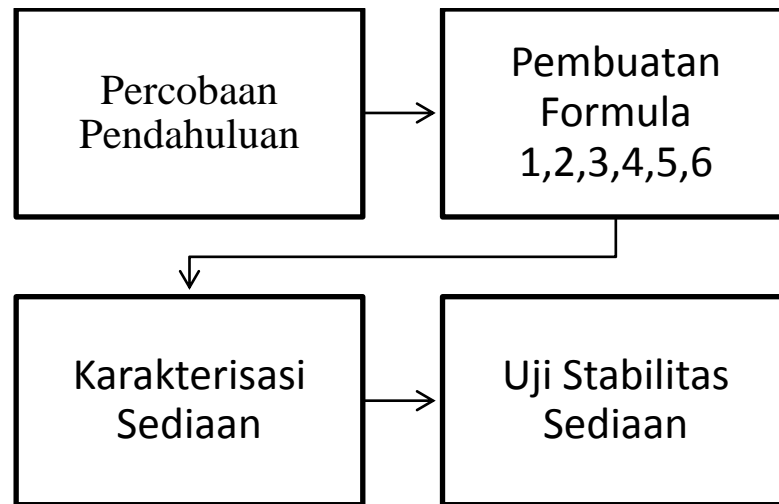
**5.1 Uji stabilitas guncangan dengan sentrifugasi.** Sebanyak 10 ml sampel dimasukkan dalam tabung sentrifugasi kemudian dimasukkan ke dalam sentrifugator dengan kecepatan putaran 3800 rpm selama 5 jam. Uji sentrifugasi

bertujuan untuk mengetahui kestabilan sediaan emulsi dengan cara mengamati pemisahan fase setelah disentrifugasi. Uji ini diperlukan untuk mengetahui efek guncangan pada saat transport produk terhadap tampilan fisik produk. Uji dilakukan menggunakan 2 formula terbaik hasil pengukuran ukuran partikel dan digunakan sampel SNEDDS Loratadine dan sampel 100mg SNEDDS yang sudah didispersikan dengan 15ml air.

#### **5.2 Uji stabilitas terhadap suhu dengan uji *Freeze Thaw Cycle*.**

Sediaan disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam kemudian dipindahkan ke suhu 40°C selama 24 jam (1 siklus). Setelah itu dilanjutkan sampai 3 siklus. Setelah semua siklus selesai, dilihat ada tidaknya pemisahan fase pada sediaan. Uji dilakukan menggunakan 2 formula terbaik hasil pengukuran ukuran partikel dan digunakan sampel SNEDDS Loratadine dan sampel 100mg SNEDDS yang sudah didispersikan dengan 15ml air.

### E. Skema Jalannya Penelitian



Gambar 6. Skema jalannya penelitian

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Formulasi SNEDDS Loratadin

#### 1. Formula SNEDDS Loratadin

Formulasi SNEDDS pada penelitian kali ini menggunakan fase minyak asam oleat, Cremophor RH40 sebagai surfaktan, dan propilen glikol dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan. Formula ini mengacu pada penelitian Hozan *et. al.*(2013), yang membuat SEDDS (*Self-Emulsifying Drug Delivery System*) Loratadine menggunakan asam oleat sebagai fase minyak dan Cremophor EL sebagai surfaktan. Kemudian dilakukan modifikasi dengan mengganti Cremophor EL dengan Cremophor RH40 sebagai surfaktan namun dan penambahan propilen glikol serta PEG400 sebagai ko-surfaktan. Penambahan ko-surfaktan dimaksudkan agar dapat membantu surfaktan untuk memperkecil ukuran tetesan, meningkatkan *drug loading*, serta mempercepat waktu *emulsifying time*. Penambahan surfaktan dan ko-surfaktan menggunakan perbandingan konsentrasi 1:1, 2:1, 3:1, 3:2, 2:3, 1:2, dan 1:3 untuk masing-masing ko-surfaktan (*lihat Tabel 1*).

#### 2. Pembuatan SNEDDS Loratadin

Pembuatan SNEDDS loratadin diawali dengan menimbang dengan seksama dan mencampurkan 600 mg asam oleat dengan 100 mg loratadine pada beaker glass 100ml dan *distirir* selama 15 menit pada kecepatan 800rpm, kemudian menambahkan Cremophor RH40 dan co-surfaktan (propilen glikol atau PEG 400) dengan proporsi sesuai masing-masing formula pada campuran dan kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 15 menit pada kecepatan 800rpm pengadukan dilakukan pada suhu 40°C. Tujuan dari penggunaan *magnetic stirrer* ini yaitu membantu proses pengemulsian sehingga terbentuk emulsi yang homogen. Dalam air sediaan SNEDDS dapat membentuk emulsi yang homogen karena terdapat kombinasi surfaktan-kosurfatan yang berfungsi untuk menurunkan tegangan permukaan antara air dengan minyak, sedangkan penggunaan suhu 40°C dimaksudkan untuk meningkatkan kelarutan sehingga



campuran cepat menjadi homogen dan menjadi campuran yang jernih. Kemudian sediaan SNEDDS yang sudah jadi dikemas dan dimasukkan pada vial 20mL. Dari 14 formula yang dibuat terlihat bahwa tidak ada sediaan yang mengalami pemisahan fase ataupun pengendapan (lihat **Lampiran 4**).

## **B. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis.**

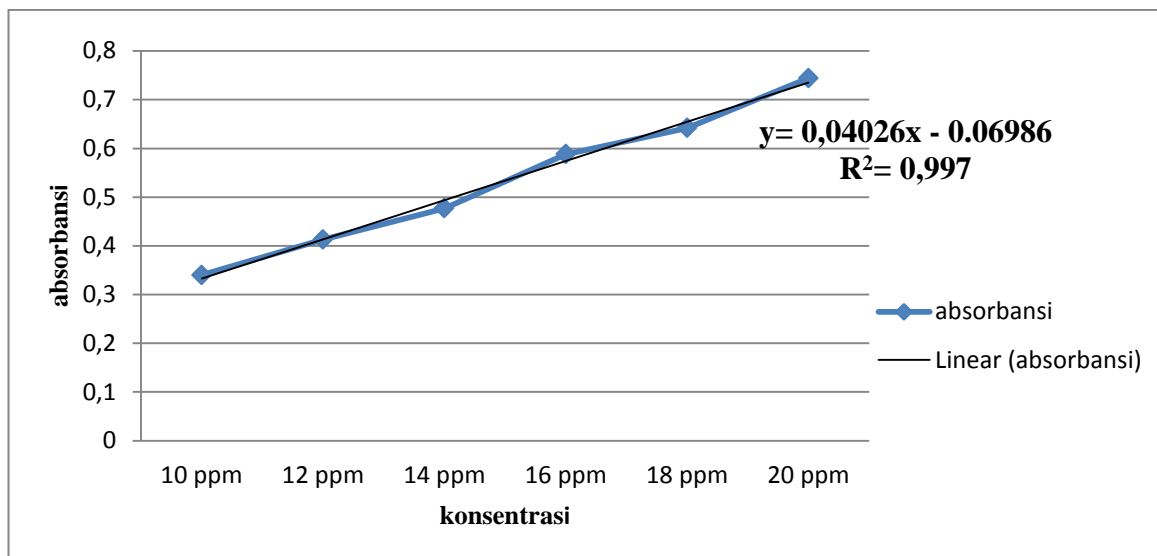
### **1. Pembuatan kurva kalibrasi**

**1.1 Penentuan panjang gelombang maksimum.** Panjang gelombang maksimum dari serbuk loratadin dilakukan dengan *scanning* larutan loratadin dengan konsentrasi 10 ppm pada panjang gelombang 400-200 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum diperoleh pada panjang gelombang 247 nm dengan serapan sebesar 0,386.

**1.2 Penentuan operating time.** Penentuan *operating time* bertujuan untuk melihat kestabilan reaksi suatu senyawa yang dianalisis. Pengujian dilakukan dengan membaca larutan induk loratadin pada panjang gelombang maksimum loratadin, dibaca mulai dari menit 0 sampai menit didapatkan nilai serapan yang stabil.

**1.3 Kurva kalibrasi.** Kurva kalibrasi loratadin dibuat dengan konsentrasi 10 ppm, 12ppm, 14 ppm, 16 ppm, 18 ppm, dan 20 ppm dengan dengan pembacaan triplo. Seri konsentrasi larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum loratadin, kemudian dibuat kurva regresi linear antara konsentrasi (ppm) dan absorbansi loratadin sehingga diperoleh persamaan regresi linear. Hasil persamaan yang diperoleh  $y = -0.06986 + 0,04026x$  dengan koefisien korelasi sebesar 0,997 (lihat **Lampiran 3**).

Hubungan antara konsentrasi (ppm) dengan absorbansi Loratadin dapat dilihat pada gambar



**Gambar 7. Grafik hubungan antara konsentrasi loratadin dengan absorbansi**

**1.4 Validasi metode analisis.** Validasi metode analisis yang dilakukan yaitu penentuan linieritas, penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan batas kuantifikasi (LOQ). Validasi metode menurut *United State Pharmacopeia* (USP) dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduibel, dan tahan pada kisaran yang dianalisis (Gandjar & Rohman 2012).

Hasil validasi metode analisis menunjukkan serapan dipengaruhi oleh loratadin sebesar 99,7%. Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) dilakukan dengan metode perhitungan yaitu berdasarkan standar deviasi respon dan kemiringan (*slope*) kurva baku.. Batas deteksi didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi, meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasi (Gandjar & Rahman 2012). Pada penentuan batas deteksi menunjukkan jumlah analit terkecil yang masih dapat dideteksi yaitu dengan konsentrasi 1,15 ppm (*lihat Lampiran 3*).

### C. Karakterisasi SNEDDS Loratadine

#### 1. Pengujian Waktu Emulsifikasi

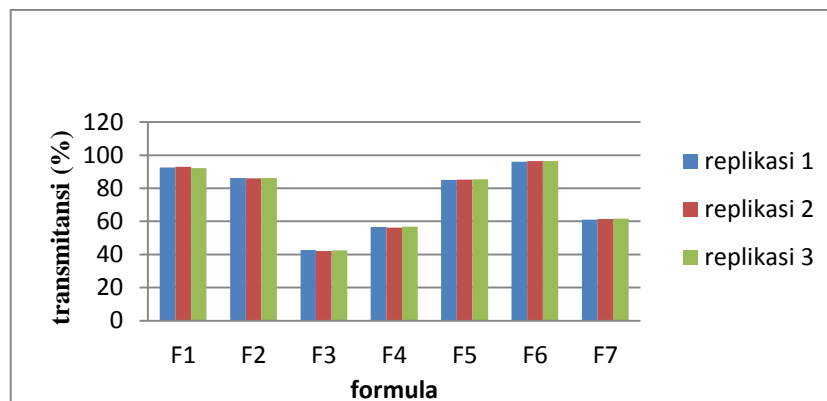
Uji waktu emulsifikasi adalah suatu pengujian untuk menentukan lamanya suatu sediaan SNEDDS teremulsi ketika berada didalam tubuh akibat gerak peristaltic saluran cerna. Penentuan waktu emulsifikasi SNEDDS Loratadin dilakukan dengan cara mencampur SNEDDS yang sudah jadi dengan *aquadest* menggunakan *magnetic stirrer*. Pertama, menimbang dengan seksama SNEDDS Loratadine sebanyak 100 mg. Kedua, sebanyak 15 ml *aquadest* dimasukkan

kedalam *beaker glass* ukuran 100 ml lalu *dimixing* menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 200 rpm (pengadukan ringan), kemudian ditambahkan 100 mg SNEDDS loratadin. Ketiga, *menstirrer* kembali kedua bahan tersebut sambil menghitung waktunya untuk mencapai emulsifikasi dengan *stopwatch*.

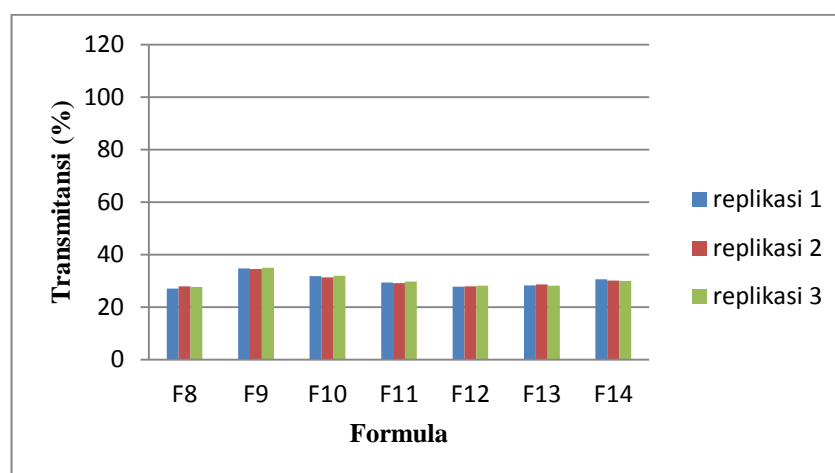
Dari hasil pengukuran waktu emulsifikasi dapat diketahui bahwa semua formula memiliki waktu emulsifikasi yang cepat yaitu dibawah 60 detik dengan pengadukan ringan (*lihat Lampiran 5*). Hal ini dikarenakan kombinasi komponen penyusun SNEDDS yaitu surfaktan dan ko-surfaktan akan mengemulsi secara spontan ketika bertemu dengan air dengan cara menurunkan tegangan permukaan antara fase minyak dengan air ataupun cairan pencernaan ketika sudah berada pada saluran pencernaan. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Meirista (2014) syarat waktu emulsifikasi yang baik adalah kurang dari 5 menit. Sehingga semua formula SNEDDS Loratadine yang telah diuji sudah memenuhi syarat sebagai sediaan SNEDDS yang baik. Namun formula yang menggunakan propilen glikol lebih dapat mempercepat waktu emulsifikasi dibandingkan dengan ko-surfaktan PEG 400. Dari semua formula yang telah diuji formula F1, F2, F5, dan F6 memiliki waktu emulsifikasi yang paling cepat dan dari pengamatan visual memiliki dispersi yang paling jernih atau transparan (*lihat Lampiran 5*). Kemudian hasil campuran dari pengujian waktu emulsifikasi dilakukan uji transmitansi.

## 2. Pengukuran persen transmitansi

Pengukuran persen transmitansi dilakukan untuk mengetahui tingkat kejernihan dari sediaan SNEDDS yang sudah dibuat. Persen transmitansi merupakan salah satu faktor penting dalam melihat sifat fisik sediaan SNEDDS yang terbentuk. Pengukuran persen transmitansi menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 247nm (gelombang maksimum Loratadin) . Jika persen transmitansi sampel mendekati nilai persen transmitansi aquadest yaitu 100% maka sampel tersebut memiliki tingkat kejernihan atau transparansi yang mirip dengan air. Hasil dari pengukuran persen transmitansi dapat dilihat pada **Gambar 2** dan **Gambar 3**.



**Gambar 8. Grafik hasil persen transmitansi sediaan SNEDDS loratadin menggunakan ko-surfaktan propilen glikol**



**Gambar 9. Grafik hasil persen transmitansi sediaan SNEDDS loratadin menggunakan ko-surfaktan PEG 400**

Dari hasil pengukuran transmitansi, dapat diketahui bahwa ada empat formula yaitu F1, F2, F5, dan F6 memiliki persen transmitansi yang paling besar yaitu diatas 92.54%, 86.13%, 85.18%, dan 96.29%. Berdasarkan pengujian visual memang formula F1, F2, F5, dan F6 memiliki tingkat kejernihan yang paling jernih (*lihat Lampiran 6*). Keempat formula tersebut menggunakan ko-surfaktan propilen glikol dengan konsentrasi yang beragam. Namun dari ketujuh formula yang menggunakan ko-surfaktan PEG400, semuanya memiliki nilai transmitansi yang relatif rendah yaitu dibawah 50%. Hal ini mungkin disebabkan oleh kombinasi komponen dari formula F1 sampai F7 yang menggunakan propilen glikol memiliki kemampuan lebih baik dalam memperkecil ukuran partikel dibanding dengan formula F8 sampai F14 yang menggunakan PEG400. Ko-surfaktan sendiri didalam SNEDDS berperan untuk memperkecil dan mengatur

ukuran tetesan, serta meningkatkan waktu emulsifikasi dan *drug loading*. Sehingga dari data diatas dapat diketahui bahwa propilen glikol lebih baik dibanding dengan PEG400 dalam memperkecil ukuran tetesan. Namun belum berarti bahwa propilen glikol akan lebih baik dibanding PEG400 pada semua formulasi sediaan SNEDDS, kesesuaian kombinasi antara fase minyak, surfaktan, serta kosurfaktan akan lebih mempengaruhi baik atau tidaknya formulasi sediaan SNEDDS tersebut. Kesesuaian kombinasi bisa dari segi jenis komponen penyusun sediaan SNEDDS, atau dari segi konsentrasi dari masing-masing komponen sediaan SNEDDS tersebut. Selain itu pemilihan komponen berdasar zat aktif juga bisa mempengaruhi baik atau tidaknya sediaan SNEDDS yang terbentuk.

### **3. Penetapan Ukuran Tetesan dan Indeks Polidispersitas**

Karakterisasi ukuran tetesan merupakan aspek pengujian paling penting karena dari pengukuran tetesan dapat diketahui apakah sediaan yang dibuat sudah teremulsi menjadi nanoemulsi ketika berada didalam saluran cerna. Syarat sediaan SNEDDS yang baik adalah memiliki rentang ukuran tetesan 20-200 nm (Suresh & Sharma 2011). Sediaan SNEDDS yang dipilih untuk dilakukan pengujian adalah sediaan yang memiliki nilai waktu emulsifikasi paling cepat dan persen transmitansi yang paling baik atau paling mendekati seratus persen. Dari kedua uji tersebut didapat bahwa formula F1,F2,F5, dan F6 memiliki hasil uji paling baik sehingga keempat formula tersebut yang dilakukan uji pengukuran tetesan. Uji pengukuran tetesan sediaan SNEDDS menggunakan alat *Particel Size Analyzer*, sedangkan preparasi sampel menggunakan dispersi dari hasil pengukuran *emulsifying time*.

Distribusi suatu ukuran tetesan dari sediaan SNEDDS dapat diketahui dengan mengukur dan melihat nilai *Polydispersity Index*. *Polydispersity Index* merupakan nilai yang didapatkan saat pengukuran ukuran tetesan dengan menampilkan seberapa meratakah distribusi ukuran tetesan dari sediaan SNEDDS. Distribusi ukuran tetesan perlu diketahui agar kita dapat tahu bahwa ukuran tetesan yang dibentuk sudah merata membentuk nanoemulsi sehingga sudah dapat meningkatkan bioavaibilitas didalam tubuh. Jika ukuran tetesan tidak terdistribusi merata maka akan memiliki ukuran yang beragam dan mungkin masih banyak tetesan yang belum membentuk ukuran nanometer. Nilai *Polydispersity Index*

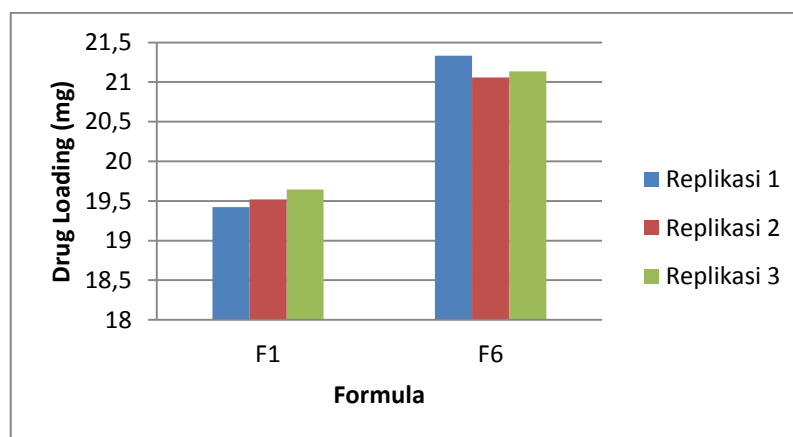
yang baik adalah yang paling mendekati nilai nol yang berarti tidak ada perbedaan atau pendistribusian yang berbeda, sehingga bisa dikatakan data murni homogeny atau sama. Semakin kecil nilai *Polydispersity Index* sediaan SNEDDS berarti ukuran tetesan yang terbentuk sudah tersebar merata ukurannya. Data hasil pengukuran partikel serta *Polydispersity Index* dapat dilihat pada **Lampiran 7**.

Dari data diatas dapat diketahui bahwa sediaan SNEDDS F1 dan F6 memiliki ukuran tetesan yang sudah memasuki *range* ukuran nanoemulsi yaitu antara 20-200 nm. Perolehan ukuran tetesan nanoemulsi telah mencapai hasil yang diharapkan. Hal ini sesuai dengan hasil transmitansi sebelumnya yang memberikan gambaran awal perolehan ukuran tetesan nanoemulsi. Selain itu kedua formula tersebut juga memiliki nilai *Polydispersity Index* yang cukup rendah yaitu 0.221 dan 0.210. Distribusi ukuran atau *Polydispersity Index* merupakan nilai *standar deviasi* dari rata-rata ukuran partikel yang digunakan sebagai parameter keseragaman dan reliabilitas metode pembuatan nano emulsi. Nilai PI semakin di bawah 1 mengartikan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk. Nilai *Polydispersity Index* (PI) kurang dari satu berfungsi sebagai indikator distribusi ukuran yang homogen. Hal ini menunjukkan bahwa metode pembuatan SNEDDS yang digunakan untuk preparasi nanoemulsi memiliki reliabilitas yang baik. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sediaan SNEDDS F1 dan F6 sudah memenuhi syarat sebagai sediaan SNEDDS yang baik.

Jika dilihat F1 dan F6 merupakan formula dimana menggunakan ko-surfaktan propilen glikol dalam jumlah yang cukup besar sehingga dapat dikatakan bahwa propilen glikol dalam jumlah yang cukup akan sangat berperan baik dalam memperkecil ukuran tetesan pada sediaan SNEDDS yang terbentuk. Namun hal ini tidak bisa dikatakan berlaku untuk semu formula. Dengan penggunaan fase minyak, surfaktan, dan zat aktif yang berbeda bisa memberikan hasil yang berbeda bahkan bila menggunakan ko-surfaktan yang sama yaitu propilen glikol. Propilen glikol memang ko-surfaktan yang umum digunakan untuk pembuatan sediaan SNEDDS dengan kombinasi dan proporsi yang berbeda-beda. Sehingga secara umum dapat dikatakan bahwa propilen glikol memang cukup baik bila digunakan sebagai ko-surfaktan.

#### 4. Penetapan *Drug Loading* SNEDDS Loratadin

Penentuan *drug loading* digunakan untuk mengetahui kemampuan SNEDDS dalam melarutkan obat hingga tepat jenuh serta mengetahui kadar obat didalam formula SNEDDS. Penentuannya dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis yang dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum (Yuliani 2016). Sediaan SNEDDS Loratadin yang dipilih untuk dilakukan uji *drug loading* adalah sediaan yang memiliki ukuran partikel 20-200 nm, yaitu F1 dan F6. Data hasil pengujian *drug loading* sediaan SNEDDS loratadin dapat dilihat pada **Gambar 10**.



**Gambar 10. Grafik hasil penetapan drug loading (mg)**

Dari hasil tersebut terlihat bahwa kadar obat loratadin didalam sediaan SNEDDS loratadin memiliki kadar yang relatif rendah yaitu hanya  $19.5279 \pm 0.111$  untuk F1 dan  $21.1755 \pm 0.141$  untuk F6, padahal dosis obat loratadin dalam satu formula adalah 100mg. Hal ini mungkin terjadi karena kesalahan pada saat preparasi untuk pengukuran menggunakan spektrofotometri UV-Vis atau mungkin pada saat penimbangan bahan dalam pembuatan formula. Kadar obat terukur yang baik dalam suatu sediaan adalah yang mendekati nilai 100% dari total dosis obat yang terdapat dalam satu sediaan.

#### D. Uji Stabilitas Sediaan SNEDDS Loratadin

Pengujian stabilitas sediaan SNEDDS dilakukan agar kita dapat mengetahui apakah sediaan yang dibuat memiliki ketahanan atau kestabilan yang cukup baik terhadap penyimpanan. Suatu sediaan yang baik adalah sediaan yang mampu tahan dan stabil dalam penyimpanan yang relative lama. Apabila suatu

sediaan tidak stabil terhadap penyimpanan dalam waktu yang lama maka akan mengurangi minat dari konsumen apabila obat yang dibeli cepat rusak atau kadaluarsa sebelum dikonsumsi. Dari formula terbaik yang dipilih yaitu F1 dan F6 dilakukan 2 uji stabilitas yaitu uji stabilitas terhadap guncangan dengan metode sentrifugasi serta uji stabilitas terhadap suhu dengan metode *Freeze-Thaw Cycle*.

### **1. Uji Mekanik secara Sentrifugasi**

Uji stabilitas sediaan terhadap guncangan dengan metode sentrifugasi sangat penting dilakukan untuk mengetahui ketahanan suatu sediaan terhadap guncangan yang bisa terjadi saat pengantaran ataupun pemindahan produk sediaan tersebut. Uji Sentrifugasi dilakukan dengan cara memasukan 10ml sampel dalam tabung sentrifugasi kemudian dimasukkan ke dalam sentrifugator dengan kecepatan putaran 3800 rpm selama 5 jam. Uji dilakukan menggunakan 2 formula terbaik hasil pengukuran ukuran partikel dan digunakan sampel SNEDDS Loratadine dan sampel 100mg SNEDDS yang sudah didispersikan dengan 15ml air. Hal ini dilakukan agar dapat membandingkan kestabilan sediaan baik sebelum maupun sudah teremulsi dengan air. Sentrifugasi pada 3750 rpm dalam suatu radius 10 cm selama 5 jam setara dengan efek gravitasi kira-kira selama 1 tahun (Pambudi 2013).

Dari hasil pengujian sentrifugasi dapat dilihat bahwa kedua formula tetap stabil dan tidak terjadi pemisahan fase setelah disentrifuge selama 5 jam dengan kecepatan 3800rpm (*lihat Lampiran 8*). Hal ini berlaku untuk sediaan yang belum teremulsi maupun sudah diemulsi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa formula sediaan F1 dan F6 merupakan sediaan SNEDDS yang baik dalam hal stabilitas terhadap guncangan.

### **2. Uji Stabilitas terhadap Suhu secara *Freeze-Thaw Cycle***

Kestabilan suatu sediaan terhadap perubahan suhu merupakan hal yang penting karena akan menentukan ketahanan sediaan tersebut menghadapi perubahan suhu sehingga sediaan tetap baik dan tidak rusak. Uji *Freeze-Thaw Cycle* merupakan salah satu cara untuk menguji kestabilan suatu sediaan terhadap perubahan suhu. Prinsipnya sampel dipindah-pindah dari tempat dingin ke panas secara berkala. Sehingga dapat diketahui apakah perubahan suhu yang ekstrim dapat merusak kestabilan sediaan tersebut atau tidak.



Metode *freeze thaw* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu 4° C selama 24 jam kemudian dipindahkan ke suhu 40° C selama 24 jam (1 siklus). Setelah itu dilanjutkan sampai lima siklus. Setelah semua siklus selesai, dilihat ada tidaknya pemisahan fase pada sediaan dan diukur nilai persen transmittan sampel.

Perubahan suhu yang ekstrim terjadi selama siklus *freeze-thaw*. Pada suhu *freeze* gugus hidrofil pada bagian kepala surfaktan dan ko-surfaktan akan membeku dan pada saat *thaw* gugus tersebut akan kembali seperti semula untuk menangkap dan melingkupi fase minyak kembali. Pada saat *freeze* fase minyak akan lebih cepat membentuk interaksi dengan droplet lain membentuk droplet yang lebih besar (*coalesen*) (Hartanti *et al.* 2016).

Dari hasil pengujian *Freeze-Thaw* yang telah dilakukan, dapat diketahui bahwa sampel formula F1 dan F6 tidak terjadi pemisahan fase jika dilihat secara visual (*lihat Lampiran 8*). Hal tersebut berlaku untuk sediaan yang belum di dispersi maupun yang sudah didispersikan dengan air. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa sediaan SNEDDS loratadine dari formula F1 dan F6 stabil terhadap perubahan suhu atau stabil secara termodinamik.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. KESIMPULAN**

1. Formulasi SNEDDS Loratadine dapat membentuk sediaan SNEDDS dengan fase minyak asam oleat, surfaktan Cremophor RH40, dan ko-surfaktan propilen glikol serta PEG 400.
2. Dari 14 formula terpilih 4 formula terbaik berdasarkan karakterisasi uji *emulsifying time* dan persen transmitansi, dan dari pengujian ukuran partikel terpilih 2 formula terbaik. F1 dan F6 memiliki waktu emulsifikasi 5 detik, persen transmitansi  $9,54\% \pm 0,006$  dan  $96,35\% \pm 0,006$ , ukuran tetesan  $105,70 \pm 0,01$  nm dan  $188,1 \pm 0,01$  nm, *Polydispersity Index* 0,221 dan 0,21, drug loading 19,64 mg dan 21,13 mg.
3. Dari uji kestabilan formula F1 dan F6 yang telah diuji Freeze Thaw Cycle dan uji sentrifugasi tetap stabil, sehingga formula F1 dan F6 stabil terhadap suhu maupun guncangan.

#### **B. SARAN**

1. Perlu dilakukan uji Zeta Potensial untuk mengetahui nilai zeta potensial dari sediaan SNEDDS Loratadin.
2. Perlu dilakukan uji morfologi menggunakan *Transmission Electron Microscopy* untuk mengetahui morfologi tetesan dari SNEDDS Loratadin.
3. Perlu dilakukan uji kelarutan SNEDDS Loratadin menggunakan media cairan lambung dan cairan usus buatan untuk mengetahui profil disolusi SNEDDS Loratadin.
4. Perlu dilakukan penelitian terkait solidifikasi sediaan SNEDDS Loratadin untuk pengembangan jenis sediaan lain.

## DAFTAR PUSTAKA

<https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kolliphor-RH40.html>

- Ahuja A, Ali J, Baboota S, Faisal MS, Shakeell F, Shafiq S (2008) Stability evaluation of Celecoxib nanoemulsion containing Tween 80. *Thai J Pharm Sci* 32:4–9
- Anief, M. (2000). Ilmu Meracik Obat Teori Dan Praktek. Cetakan ke- 9. Yogyakarta: Gajah Mada University- Press
- Anton N, Benoit JP, Saulnier P (2008) Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates-a review. *J Control Release* 128:185–199
- Asua JM (2002) Miniemulsion polymerization. *Prog Polym Sci* 27:1283–1346
- Banker GS, Lieberman HA, Rieger MM (2002) Pharmaceutical dosage forms. *Disperse Syst Marcel Dekker* 2(3):339–340
- Barry, B.W., 1988, Action of Skin Penetration Enhancers-The Lipid Protein Partitioning Theory, *Int. J.Cosmetic Sci.*, 10, 281-293.
- Chavda, H., Patel, J., Chavada, G., Dave, S., Patel, A., Patel, C., 2013, SelfNanoemulsifying Powder of Isotretinoin: Preparation and Characterization, *Hindawi*, 2013, 1-9
- Date, A.A., Desai, N., Dixit, R. dan Nagarsenker, M. 2010., Self-nanoemulsifying drug delivery systems: Formulation insights, applications and advances, *Nanomed.*, 5(10):1595–1616.
- Dixit, R. P., & Nagarsenker, M. S., 2008, Formulation and in Vivo Evaluation of Self-Nanoemulsifying Granules for Oral Delivery of a Combination of Ezetimibe and Simvastatin, *Drug Dev. Ind. Pharm*, 34, 1285-1296.
- Ega Sani Priani, Tarini Sasanti Darijanto, Suciati Tri, dan Immaculata MI. 2014. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Mikroemulsi Untuk Pengantaran Transdermal Ketoprofen dengan Fasa Minyak Labrafil M1944CS. *Jurnal Matematika & Sains*, Vol. 19 Nomor 3
- El-Aasser MS, Lack CD, Vanderhoff JW, Fowkes FM (1986) Miniemulsification process-different form of spontaneous emulsification. *Coll Surf* 29:103–118
- Genakela, Y Merpaung. 2014. Formulasi Nanoemulsi Minyak Sawit dengan High-Pressure Homogenizer. Bogor. Fakultas Teknologi Pertanian IPB.

- Hartati Sri Yuliani, Hartini Medaliana, Stephanie, Bety Pudyastuti, dan Perdana EI. 2016. Perbandingan Stabilitas Fisis Sediaan Nanoemulsi Minyak Biji Delima dengan Fase Minyak Long-Chain Trigliserida dan Medium-Chain Trigliserida. Faculty of Pharmacy, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta. *Traditional Medicine Journal*, 21(2).
- H. Gelderblom, J. Verweij, K. Nooter, A. Sparreboom. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *European Journal of Cancer* 37 (2001) 1590–1598
- Gupta, S., Chavhan, S., & Sawant, K.K., 2011, Self-nanoemulsifying Drug Delivery System for Adefovir Dipivoxil: Design, Characterization, In Vitro and Ex Vivo Evaluation, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 392.
- Gursoy, R.N. dan Benita, S. 2004, Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs, *Biomed. Pharmacother.*, 58(3):173–182. Haryono, A. 12 Januari 2009. *Pengembangan nanoemulsi dengan stabilizer dari turunan chitosan*, Diakses 12 Oktober 2016 dr <http://nano.or.id>.
- Hoffman H. Polyoxythylenglycerol triricinoleat 35 DAC 1979. *Pharm Zeit* 1984, 129, 1730–1733.
- Jaiswal M, Dudhe R, Sharma P. K. 2014. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*
- Ke, W.T., Lin, S.Y., Ho, H.O. dan Sheu, M.T. 2005, Physical characterizations of microemulsion systems using tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) as a surfactant for the oral delivery of protein drugs, *J. Control. Release Soc.*, 102(2):489–507.
- Kementrian Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia V*. Jakarta. Kementrian Kesehatan RI.
- Kunieda, H. and Ishikawa, N. Evaluation of the hydrophile-lipophile balance (HLB) of nonionic surfactants: commercial-surfactant systems. *J. Colloid Interface Sci.* 107, 122-8 (1985).
- Kunieda, H. and Miyajima, A. The effect of the mixing of oils on the hydrophile-lipophilebalanced (HLB) temperature in a waterhonionic surfactant/oil system. *J. Colloid Interface Sci.* 5
- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. *Teori dan Praktek Farmasi Industri 1, Edisi ketiga*. Penerbit PT Universitas Indonesia (UI Press). 2007. hal.428

- Makadia, H., Bhat, A., Parmar, R., Paun, J. dan Tank, H. 2013, Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects, *Asian J Pharm Res*, 3(1):21–27.
- Mao Y, DJ McClements. 2011. Modulation of bulk physicochemical properties of emulsions by hetero-aggregation of oppositely charged protein-coated lipid droplets. *Food Hydrocolloids* (25): 1201-1209.
- Martin, A., Swarbrick, J., dan A. Cammarata. 1993. *Farmasi Fisik 2*. Edisi III. Jakarta: UI Press.
- Mason TG, JN Wilking, K Meleson, CB Chang, SM Graves. 2006. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. *Journal of Physics Condensed Matter* (18): 635-666. doi:10.1088/0953-8984/18/41/R01.
- Mashaghi, S., Jadidi, T., Koenderink, G. dan Mashaghi, A. 2013, Lipid Nanotechnology, *Int. J. Mol. Sci.*, 14(2):4242–4282.
- McClements David Julian. 2004. Food Emulsion Principles, Practices, and Techniques. New York: CRC Press.
- McClements David Julian, Decker EA dan Weiss J. 2007. Emulsion-based delivery systems for lipophilic bioactive components. *Journal of Food Science*, 72(8): 109–124.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., Widdop, B., 2011, *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Edisi III*, 1585-1586, Pharmaceutical Press, London.
- Muller RH, Mader K, Gohla S. 2000. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) For Controlled Drug Delivery- a Review of the State of thr Art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50: 161-177.
- Pambudi, Kurniawan . 2013. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Emulsi Minyak Biji Jinten . Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok, 16424
- Patel, J. , Kevin, G. , Patel, A. , Raval, M., & Sheth, N., 2011, Design and Development of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Telmisartan for Oral Drug Delivery, *Int. J. Pharm. Investig.*, 1 (2), 112-118.
- Perdiguer AC, Dachs FJG, Carreras N, Valdivia (1997) Nanoemulsion of the oil water type, useful as an ophthalmic vehicle and process for the preparation thereof Assignee: Laboratorios Cusi, S.A. (Barcelona, ES)
- Pouton CW (1997) Formulation of selfemulsifying drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev* 25:47–58

- Qian C, DJ McClements. 2011. Formation of nanoemulsions stabilized by model food-grade emulsifiers using high-pressure homogenization: Factors affecting particle size. *Food Hydrocolloids*, 25: 1000-1008. doi: 10.1016/j.foodhyd. 2010.09.017.
- Rao, S.V.R., & Shao, J., 2008, Self Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for Oral Delivery of Protein Drugs: I. Formulation Development, *Int. J. Pharm.*, 362, 2-9.
- Rowe, C.R., Sheskey, P.J., & Quinn, M.E. (ed), 2009, Handbook of Pharmaceutical Excipients 6 th ed., Pharmaceutical Press, London.
- Shargel L, Yu Andrew BC. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Edisi kedua*. Penerbit Universitas Airlangga (AUP). 1988. hal. 96-107
- Shinoda, K. and Saito, H. The stability of o/w type emulsions as functions of temperature and the HLB of emulsifiers: the emulsification by PIT-method. *J. Colloid Interface Sci.* 30:25f3-63 ( 1969).
- Shozan M, Islam T , Sharifur R, Ariful Islam. 2013. Dissolution Enhancement of by Formulating Oleic Acid and Cremophor EL Based Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS). *Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 3* (07), pp. 064-067
- Singh R, James W, Lillard JR. 2006. Nanoparticles-based targeted drug delivery. *Experimental and Molecular Pathology* 86: 215-223.
- Sinko PJ. 2006. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika* Edisi 5. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Solans C, Izquierdo P, Nolla J, Azemar N, Garcia-Celma MJ (2005). Nanoemulsions. *Curr Opin Coll Interface Sci* 10:102–110
- Suresh PK, Sharma S. Formulation and in-vitro characterization of self-nanoemulsifying drug delivery system of cinnarizine. *Pharmacie Globale*. 2011; 9(08)
- Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, Solans C (2004) Formation and stability of nano-emulsions. *Adv Coll Interface Sci* 108:303–318
- Tiwari SB, Amiji MM (2006) Nanoemulsion formulations for tumortargeted delivery. *Nanotech Cancer Therapy*. Taylor and Francis Group Editors, pp 723–739
- Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja, 2007, Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya, Edisi Keenam, 262, 269-271, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta

- Voigt R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Terjemahan Soendani Noerono. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press. Hal 407 dan 423
- Wade, A. dan Weller, PJ. 2004. *The Handbook of Pharmaceutical Excipient*. Second Edition. New York: Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association. hal.466
- Wang, L., Dong, J., Chen, J., Eastoe, J. dan Li, X. 2009, Design and optimization of a new self-nanoemulsifying drug delivery system, *J. Colloid Interface Sci.*, 330(2):443–448.
- Wulandari, E., 2013, Formulasi SNEDDS (Self-nanoemulsifying drug delivery system) untuk Gamavuton-0 dengan Menggunakan Minyak Nabati, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Yuliani HS, Hartini M, Stephanie, Pudyastuti B, Istyastono EP. 2016. Comparison of physical stability properties of *Pomegranate* seed oil nanoemulsion dosage forms with long-chain triglyceride and medium-chain triglyceride as the oil phase. *Traditional Medicine Journal* 21(2): 93-98

L

A

M

P

I

R


A

N



Lampiran 1. Certificate of Analysis Loratadin

16 H / imp 1003



# MOREPEN

## Certificate of Analysis

Doc. No. : QPT 12.1.12 (Version 02)

Product : Loratadine U.S.P. (Microsized)

Batch No. : LRHD 6188  
Mfg. Date : Jul '2016

Date : 29-Aug-16

Batch Size : 100.00 Kg  
A.R. No. : DLRH-60123  
Refect Date : Jun '2020

Date of Release : 06-Aug-16

Sr. No.	Tests	Specifications	Results
1	Description	White to off white powder.	White powder.
2	Identification	I.R. spectrum should be identical to that of working standard. Retention time of the sample peak should be correspond to that of standard.	Identical to that of standard. RT is same as that of standard.
3	Solubility	Freely soluble in Acetone, in chloroform, in methanol, and in toluene. Insoluble in water.	Freely soluble in all these solvents, insoluble in water.
4	Loss on Drying	NMT 0.2% w/w	0.07% w/w
5	Sulfated Ash (Residue on Ignition)	NMT 0.1% w/w	0.07% w/w
6	Heavy Metals	NMT 10 ppm	Less than 10 ppm
7	Related Substances (by HPLC)		
a)	LH10 Fluoro Impurity	NMT 0.2%	0.04%
b)	LH9	NMT 0.10%	Not detected
c)	DCL	NMT 0.10%	Not detected
d)	Each Unknown Impurity	NMT 0.10%	0.01%, 0.01%, 0.03%
e)	Total Impurities including LH10 Fluoro Impurity	NMT 0.3%	0.08%
8	Residual Solvents (GC)		
a)	Ethyl Acetate	NMT 1000 ppm	36 ppm
b)	Isopropyl Ether	NMT 100 ppm	4 ppm
c)	Toluene	NMT 100 ppm	Not detected
9	Assay (HPLC, OOB)	98.5 to 101.0% w/w	99.74% w/w
10	Additional Tests		
a)	Particle Size	d90 ≤ 20 μ d50 ≤ 10 μ d10 ≤ 5 μ	10 μ 5 μ 2 μ

Remarks : The product complies with U.S.P and our specifications with respect to above tests.

IUPAC names of known impurities :  
 LH10 Fluoro : 8-Chloro-6,11-dihydro-11[[(N-ethylcarbamoyl-4-piperidinyl)-11-fluoro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine  
 LH9 : 8-Chloro-6,11-dihydro-11[[(N-methyl-4-piperidinylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine  
 DCL : 8-Chloro-6,11-dihydro-11[4-piperidinylidene]-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine

Storage Condition : Preserve in well closed containers and store between 2° and 20°C.

Prepared By : *[Signature]* 29-Aug-16  
 Checked By : *[Signature]* 29-Aug-16  
 Approved By : *[Signature]* 29-Aug-16

Invoice No. : 359  
 P. O. No. : 1640MP/PO/PHC/01  
 Desq. Qty. : 10.00 Kgs  
 Party Name : SRS PT. OILMAS MANDIRI INDONESIA

**Morepen Laboratories Limited**  
 Morepen Village, Nalagarh Road, Near Baddi, Distt. Solan, (H.P.) 173 205  
 Tel. : 91-1795-276201, 276202, 276203, Fax : +91-1795-276204  
 E-mail : corporate@morepen.com  
 Corp. Off. : 4th Floor, Antriksh Bhawan, 22 K.G. Marg, New Delhi-110 001, INDIA  
 Tel. : 91-11-23324443, 23715705

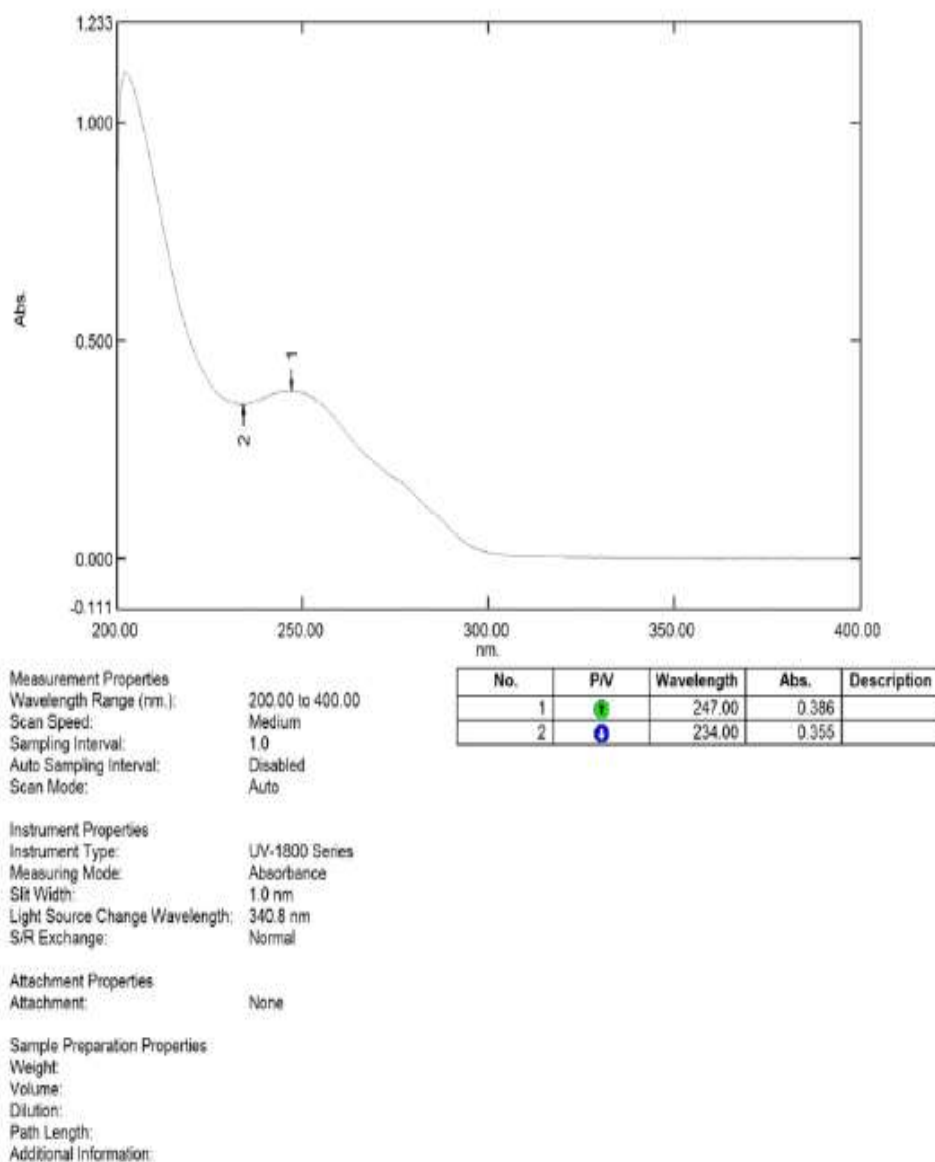
**Lampiran 2. Gambar Alat yang Digunakan selama Praktikum**

<b>Alat</b>	<b>Nama alat</b>	<b>Kegunaan</b>
	Neraca analitik	Menimbang bahan, baik bahan baku maupun <i>eksipien</i>
	<i>Spectrophotometer</i> UV-Vis	Pembacaan absorbansi dan persen transmittan dari sampel sediaan SNEDDS Loratadin
	<i>Stirer</i>	Mencampur/ menghomogenkan SNEDDS Loratadin
	Sentrifugasi	Uji stabilitas sediaan SNEDDS Loratadin

### Lampiran 3. Penentuan panjang gelombang dan pembuatan kurva baku.

#### a. Penentuan panjang gelombang

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari scanning larutan loratadin, diperoleh panjang gelombang maksimum sebesar 247 nm dengan serapan 0,386.



b. Penentuan *operating time*

Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL247.0	Comments
1	OT	Unk-Repeat			0.754	
2	OT-2	Unk-Repeat			0.755	
3	OT-3	Unk-Repeat			0.755	
4	OT-4	Unk-Repeat			0.755	
5	OT-5	Unk-Repeat			0.755	
6	OT-6	Unk-Repeat			0.755	
7	OT-7	Unk-Repeat			0.755	
8	OT-8	Unk-Repeat			0.755	
9	OT-9	Unk-Repeat			0.755	
10	OT-10	Unk-Repeat			0.756	
11	OT-11	Unk-Repeat			0.755	
12	OT-12	Unk-Repeat			0.755	
13	OT-13	Unk-Repeat			0.755	
14	OT-14	Unk-Repeat			0.755	
15	OT-15	Unk-Repeat			0.756	
16	OT-16	Unk-Repeat			0.756	
17	OT-17	Unk-Repeat			0.756	
18	OT-18	Unk-Repeat			0.756	
19	OT-19	Unk-Repeat			0.756	
20	OT-20	Unk-Repeat			0.756	
21	OT-21	Unk-Repeat			0.757	
22	OT-22	Unk-Repeat			0.757	
23	OT-23	Unk-Repeat			0.757	
24	OT-24	Unk-Repeat			0.757	
25	OT-25	Unk-Repeat			0.757	
26	OT-26	Unk-Repeat			0.758	
27	OT-27	Unk-Repeat			0.758	
28	OT-28	Unk-Repeat			0.758	
29	OT-29	Unk-Repeat			0.758	
30	OT-30	Unk-Repeat			0.758	
31	OT-Avg	Average		*****	0.756	Avg of preceding 30 Samples
32						

### Penentuan Kurva Baku

ppm	pembacaan 1	pembacaan 2	pembacaan 3	Y rata-rata	SD
10	0.34	0.341	0.34	0.340333	0.00057735
12	0.413	0.412	0.413	0.412667	0.00057735
14	0.477	0.476	0.477	0.476667	0.00057735
16	0.588	0.589	0.588	0.588333	0.00057735
18	0.642	0.642	0.641	0.641667	0.00057735
20	0.744	0.743	0.744	0.743667	0.00057735

$$A = -0.06986$$

$$B = 0,04026$$

$$R = 0,9967$$

Persamaan regresi linear antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh persamaan

$$y = -0.06986 + 0,04026x$$

dimana y adalah absorbansi dan x adalah konsentrasi(ppm)

Perhitungan pengenceran seri konsentrasi kurva baku

20ppm

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

$$V_1 \times 1000 = 10 \times 20$$

$$V_1 = \frac{10 \times 20}{1000}$$

$$V_1 = 0.2 \text{ mL}$$

18ppm

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

$$V_1 \times 1000 = 10 \times 18$$

$$V_1 = \frac{10 \times 18}{1000}$$

$$V_1 = 0.18 \text{ mL}$$

16ppm

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

$$V_1 \times 1000 = 10 \times 16$$

$$V_1 = \frac{10 \times 16}{1000}$$

$$V_1 = 0.16 \text{ mL}$$

14 ppm

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

$$V_1 \times 1000 = 10 \times 14$$

$$V_1 = \frac{10 \times 14}{1000}$$

$$V_1 = 0.14 \text{ mL}$$

12 ppm

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

$$V_1 \times 1000 = 10 \times 12$$

$$V_1 = \frac{10 \times 12}{1000}$$

$$V_1 = 0.12 \text{ mL}$$

10ppm

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

$$V_1 \times 1000 = 10 \times 20$$

$$V_1 = \frac{10 \times 20}{1000}$$

$$V_1 = 0.1 \text{ mL}$$

**Validasi Metode**

<b>Y</b>	<b><math>\hat{Y}</math></b>	<b>Y-<math>\hat{Y}</math></b>	<b><math> Y - \hat{Y} ^2</math></b>	<b><math>\Sigma  Y - \hat{Y} ^2</math></b>	<b><math>S_{X/Y}</math></b>	<b>LOD</b>	<b>LOQ</b>
<b>0.340333</b>	0.3327	0.007633	5.82678E-05				
<b>0.412667</b>	0.4133	-0.00063	4.01111E-07				
<b>0.476667</b>	0.4938	-0.01713	0.000293551	0.000792	0.01405	1.15 ppm	3.49ppm
<b>0.588333</b>	0.5743	0.014033	0.000196934				
<b>0.641667</b>	0.6548	-0.01313	0.000172484				
<b>0.743667</b>	0.7353	0.008367	7.00011E-05				

$$S_{\frac{X}{Y}} = \sqrt{\frac{\Sigma |Y - \hat{Y}|^2}{N - 2}}$$

$$= \sqrt{\frac{0.000792}{4}}$$

$$= 0.01405$$

$$\text{LOD} = 3.3 \times \frac{S_{X/Y}}{b}$$

$$= 3.3 \times \frac{0.01405}{0,04026}$$

$$= 1.15 \text{ ppm}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{S_{\frac{X}{Y}}}{b}$$

$$= 10 \times \frac{0.01405}{0,04026}$$

$$= 3.49 \text{ ppm}$$



### Lampiran 4. Sediaan SNEDDS Loratadin

#### Data Organoleptis SNEDDS Loratadin

	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>F5</b>	<b>F6</b>	<b>F7</b>
<b>Warna</b>	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
<b>Bau</b>	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
<b>Kejernihan</b>	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
<b>Endapan</b>	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
<b>Pemisahan Fase</b>	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah

	<b>F8</b>	<b>F9</b>	<b>F10</b>	<b>F11</b>	<b>F12</b>	<b>F13</b>	<b>F14</b>
<b>Warna</b>	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
<b>Bau</b>	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
<b>Kejernihan</b>	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
<b>Endapan</b>	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
<b>Pemisahan Fase</b>	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah





<b>Endapan</b>	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
<b>Pemisahan Fase</b>	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah

### Hasil Emulsification Time

Formula	Waktu (detik)	Formula	Waktu (Detik)
F1	5	F8	9
F2	6	F9	8
F3	8	F10	7
F4	8	F11	10
F5	5	F12	8
F6	5	F13	9
F7	8	F14	8

### Lampiran 6. Penetapan Persen Transmittansi

#### Hasil Persen Transmittansi Sediaan SNEDDS Loratadin dengan Ko-surfaktan Propilen Glikol

formula	transmitan 1	transmitan 2	transmitan 3	Rata-rata	SD
<b>F1</b>	92.61	92.91	92.11	92.54333	0.404145188
<b>F2</b>	86.21	85.91	86.28	86.13333	0.19655364
<b>F3</b>	42.73	42.18	42.43	42.44667	0.275378527
<b>F4</b>	56.63	56.22	56.89	56.58	0.337786915
<b>F5</b>	84.98	85.13	85.42	85.17667	0.223681321
<b>F6</b>	96.08	96.35	96.43	96.28667	0.183393929
<b>F7</b>	61.13	61.49	61.57	61.39667	0.234378611

#### Hasil Persen Transmittansi Sediaan SNEDDS Loratadin dengan Ko-surfaktan PEG 400

formula	transmitan 1	transmitan2	transmitan3	Rata-rata	SD
<b>F8</b>	27.12	27.91	27.66	27.56333	0.403773864
<b>F9</b>	34.83	34.51	35.02	34.78667	0.257746646
<b>F10</b>	31.8	31.42	31.95	31.72333	0.27319102
<b>F11</b>	29.46	29.21	29.74	29.47	0.265141472
<b>F12</b>	27.81	27.94	28.21	27.98667	0.204042479
<b>F13</b>	28.28	28.7	28.15	28.37667	0.287460142
<b>F14</b>	30.63	30.2	29.99	30.27333	0.32624122

### Lampiran 7. Penetapan Ukuran Partikel SNEDDS Loratadine

No	Sampel	Ukuran Partikel (nm)	PI
1	F1	105.70 ± 0.01	0.221
2	F2	209.03 ± 0.02	0.208
3	F5	253.12 ± 0.03	0.217
4	F6	188.1 ± 0.01	0.21

	<b>SEKOLAH FARMASI ITB</b> <b>KELOMPOK KEAHLIAN FARMASETIKA</b> <b>LABORATORIUM TEKNOLOGI FARMASI</b> Jalan Ganesha No. 10, Gedung Labtex VII, Lantai 3 Telp (022) 2504852	<b>KK Farmasetika</b> <b>Form A1</b>
---	--	---

#### HASIL ANALISIS UKURAN PARTIKEL

Bersama ini kami sampaikan hasil pengukuran ukuran partikel dengan data-data sebagai berikut :

Nama sampel : SNEEDS Loratadine  
 Pengirim : Prasdian Nur Choiri (19133891A) Fak Farmasi Universitas Setia Budi  
 Komposisi : -  
 Metode : -

No	Sampel	Ukuran Partikel (nm)	PI
1	F1	105.70 ± 0.01	0.221
2	F2	209.03 ± 0.02	0.208
3	F5	253.12 ± 0.03	0.217
4	F6	188.1 ± 0.01	0.21

Demikian hasil analisis ukuran partikel ini kami sampaikan untuk digunakan oleh yang bersangkutan.

Bandung, 3 April 2017  
 Ketua Lab Farmasi Fisika  
 Bagian Analisis Partikel



(Dr. rer. nat. Rachmat Mauludin, M.Si., Apt)  
 197305201999031003

### Lampiran 8. Penetapan Drug Loading SNEDDS Loratadin

formula	Absorbansi	Kadar (ppm)	Faktor buat	Faktor Pengenceran	Kadar Terukur (mg)
F1	0.712	19.4203	10	100	19.4203
	0.716	19.5196	10	100	19.5196
	0.721	19.6438	10	100	19.6438
F6	0.789	21.3328	10	100	21.3328
	0.778	21.0596	10	100	21.0596
	0.781	21.1341	10	100	21.1341

#### Kadar Loratadine F1

Replikasi 1

$$Y = -0.06986 + 0.04026x$$

$$0.712 = -0.06986 + 0.04026x$$

$$X = \frac{0.712 + 0.06986}{0.04026}$$

$$X = 19.4203 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar Terukur} = \frac{\text{ppm}}{1000} \times \text{faktor buat} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$= \frac{19.4203}{1000} \times 10 \times 100$$

$$= 19.4203 \text{ mg}$$

Replikasi 2

$$Y = -0.06986 + 0.04026x$$

$$0.716 = -0.06986 + 0.04026x$$

$$X = \frac{0.716 + 0.06986}{0.04026}$$

$$X = 19.5196 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar Terukur} = \frac{\text{ppm}}{1000} \times \text{faktor buat} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$= \frac{19.5196}{1000} \times 10 \times 100$$

$$= 19.5196 \text{ mg}$$

Replikasi 3

$$Y = -0.06986 + 0.04026x$$

$$0.721 = -0.06986 + 0.04026x$$

$$X = \frac{0.721+0.06986}{0.04026}$$

$$X = 19.6438 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar Terukur} = \frac{\text{ppm}}{1000} \times \text{faktor buat} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$= \frac{19.6438}{1000} \times 10 \times 100$$

$$= 19.6438 \text{ mg}$$

### **Kadar Loratadine F6**

Replikasi 1

$$Y = -0.06986 + 0.04026x$$

$$0.789 = -0.06986 + 0.04026x$$

$$X = \frac{0.789+0.06986}{0.04026}$$

$$X = 21.3328 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar Terukur} = \frac{\text{ppm}}{1000} \times \text{faktor buat} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$= \frac{21.3328}{1000} \times 10 \times 100$$

$$= 21.3328 \text{ mg}$$

Replikasi 2

$$Y = -0.06986 + 0.04026x$$

$$0.778 = -0.06986 + 0.04026x$$

$$X = \frac{0.778+0.06986}{0.04026}$$

$$X = 21.0596 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar Terukur} = \frac{\text{ppm}}{1000} \times \text{faktor buat} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$= \frac{21.0596}{1000} \times 10 \times 100$$

$$= 21.0596 \text{ mg}$$

Replikasi 3

$$Y = -0.06986 + 0.04026x$$

$$0.781 = -0.06986 + 0.04026x$$

$$X = \frac{0.781 + 0.06986}{0.04026}$$

$$X = 21.1341 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar Terukur} = \frac{\text{ppm}}{1000} \times \text{faktor buat} \times \text{faktor pengenceran}$$

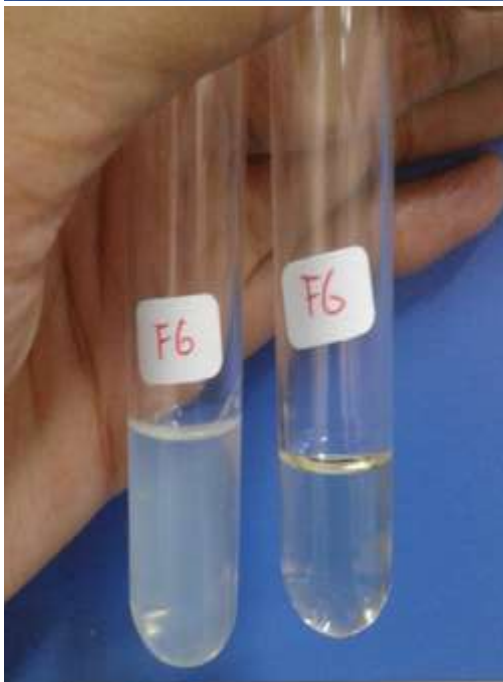
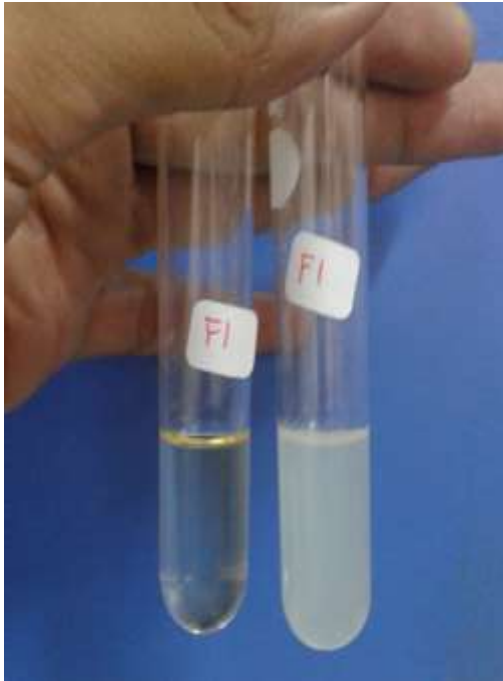
$$= \frac{21.1341}{1000} \times 10 \times 100$$

$$= 21.1341 \text{ mg}$$



### Lampiran 9. Uji Stabilitas Sediaan SNEDDS Loratadin

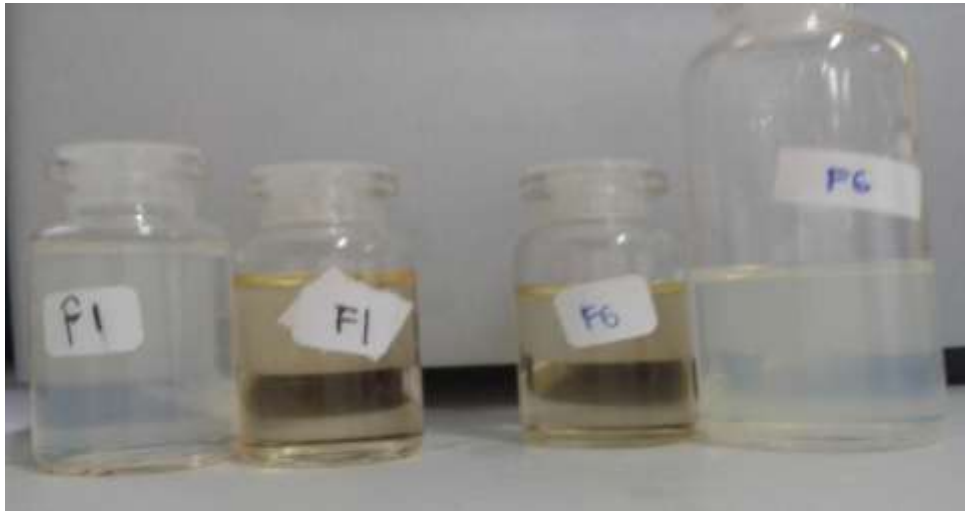
#### Uji Stabilitas terhadap Tekanan dengan Metode Sentrifugasi



**Data Organoleptis Hasil Uji Stabilitas terhadap Tekanan dengan Metode Sentrifugasi**

	<b>Warna</b>	<b>Bau</b>	<b>Pemisahan Fase</b>	<b>Kejernihan</b>	<b>Endapan</b>
<b>F1</b>	Kuning Transparan	Khas	Tidak Memisah	Jernih	Tidak Ada
<b>F1+Air</b>	Putih Transparan	Khas	Tidak Memisah	Jernih	Tidak Ada
<b>F6</b>	Kuning Transparan	Khas	Tidak Memisah	Jernih	Tidak Ada
<b>F6+Air</b>	TPutih Transparan	Khas	Tidak Memisah	Jernih	Tidak ada

**Lampiran 10. Hasil Uji Stabilitas terhadap Suhu dengan Metode *Freeze Thaw Cycle***



**Data Organoleptis Hasil Uji Stabilitas terhadap Suhu dengan Metode *Freeze Thaw Cycle***

	<b>Warna</b>	<b>Bau</b>	<b>Pemisahan Fase</b>	<b>Kejernihan</b>	<b>Endapan</b>
<b>F1</b>	Kuning Transparan	Khas	Tidak Memisah	Jernih	Tidak Ada
<b>F1+Air</b>	Putih Transparan	Khas	Tidak Memisah	Jernih	Tidak Ada
<b>F6</b>	Kuning Transparan	Khas	Tidak Memisah	Jernih	Tidak Ada
<b>F6+Air</b>	TPutih Transparan	Khas	Tidak Memisah	Jernih	Tidak ada