

**KARAKTERISASI DAN OPTIMASI *SOLID SELF-NANOEMULSIFYING
DRUG DELIVERY SYSTEM (S-SNEDDS)* ANALOG KURKUMIN
TERHADAP ADSORBEN AEROSIL DENGAN METODE
*SIMPLEX LATICE DESIGN (SLD)***



Oleh :

**Sulistiana
19133737A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**KARAKTERISASI DAN OPTIMASI SOLID SELF-NANOEMULSIFYING
DRUG DELIVERY SYSTEM (S-SNEDDS) ANALOG KURKUMIN
TERHADAP ADSORBEN AEROSIL DENGAN METODE
SIMPLEX LATTICE DESIGN (SLD)**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Sulistiana
19133737A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

KARAKTERISASI DAN OPTIMASI *SOLID SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (S-SNEDDS)* ANALOG KURKUMIN TERHADAP ADSORBEN AEROSIL DENGAN METODE *SIMPLEX LATICE DESIGN (SLD)*

Oleh:

Sulistiana
19133737A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 03 Januari 2018

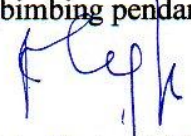
Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,

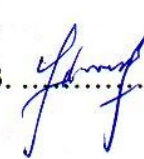
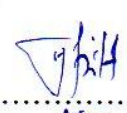
Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing,


Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Sc., Apt
Pembimbing pendamping


Reslely Harjanti, M. Sc., Apt.
Penguji

1. Muhammad Dzakwan, M.Sc., Apt.
2. Anita Nilawati, M.Farm., Apt.
3. Dr. Supriyadi, M.Si.
4. Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Si., Apt


1.

2.

3.

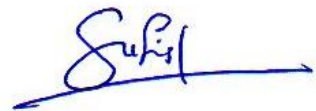
4.

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 dituliskan atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu oleh naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

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

Surakarta, 03 Januari 2018



Sulistiana

MOTTO

Pelajari islamnya, gabungkan diri dengan jamaah yang memperjuangkan, dakwahkan ke tengah-tengah umat, lillah hingga ajal menjemput

Melangkah dengan keridhoan Allah, yakin dan sungguh-sungguh dalam mewujudkan asa

Ada untuk membawa manfaat untuk umat dan dunia

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

Kedua orang tua saya tercinta, Ibu Suherni dan Bapak Sukatmin

Kakak saya tercinta, Hermin Suseno

Keluarga besar, sahabat, guru dan semua pihak yang mendukung, membantu dan mendorongku untuk menuntut ilmu.

Umat, sebagai bentuk kontribusi nyata dalam menjalankan amanah sebagai ahli kesehatan yang profesional khususnya dalam bidang farmasi.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah AWT. Yang telah melimpahkan rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan dan menyusun skripsi ini untuk memenuhi persyaratan guna mencapai derajat sarjana S-1 Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Skripsi berjudul **KARAKTERISASI DAN OPTIMASI *SOLID SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (S-SNEDDS)* ANALOG KURKUMIN TERHADAP ADSORBEN AEROSIL DENGAN METODE *SIMPLEX LATICE DESIGN (SLD)***. Penulis berharap dapat bermanfaat bagi pembaca dan memberikan pengetahuan di bidang farmasi terutama dalam formulasi sediaan industri.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan laporan ini, banyak mendapat dorongan bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan studi dan skripsi ini.
3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
4. Reslely Harjanti, M. Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
5. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt, Anita Nilawati, M. Farm., Apt dan Supriyadi, Dr., Drs., Msi, dan Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., sebagai penguji skripsi yang telah memberi banyak masukan dan nasehat untuk saya.
6. Bapak Sukatmin, Ibu Suherni tercinta dan kakak tercinta Hermin Suseno yang selalu memberikan dukungan moril maupun materiil serta doanya sehingga penulis dapat segera menyelesaikan skripsi ini.

7. Sahabat-sahabat pejuang syariah dan khilafah Kampus Soloraya yang telah memberi dukungan, nasehat ideologis serta doa untuk saya.
8. Teman – teman FST-OA 2016 dan FST-OA 2017, terima kasih atas doa dan dukungan serta kerja samanya.
9. Teman – teman S-1 Farmasi angkatan 2013 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas dukungan dan kerja samanya
10. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis sampai selesainya skripsi ini.

Penulis sadar, bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, maka dari itu saran dan kritik yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Penulis menerima dengan senang hati dan menjadikan bahan masukan serta perbaikan untuk masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi penulis khususnya dan bagi pembaca umumnya, amin.

Surakarta, 03 Januari 2018



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERNYATAAN.....	iii
MOTTO... ..	iv
PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
INTISARI.....	xvi
ABSTRACT	xvii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Kegunaan Penelitian	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 6
A. Analog Kurkumin Gamavuton-0 (GVT-0).....	6
B. Nanoemulsi.....	7
C. <i>Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System</i>	8
1. Pengertian SNEDDS	8
2. Komponen utama SNEDDS	9
2.1 Minyak	9
2.2 Surfaktan	11
2.3 Ko-surfaktan	12
3. Parameter SNEDDS	13
3.1 <i>Emulsification time</i>	13

3.4	Kelarutan.....	14
4.	Mekanisme SNEDDS.....	15
D.	S-SNEDDS (<i>Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i>).....	16
1.	<i>Soludfying Agent</i>	17
2.	Karakterisasi <i>solid SNEDDS</i>	17
2.1	Ukuran Partikel	17
E.	Validasi Metode Analisis	20
1.	Linearitas	21
2.	Akurasi	21
3.	Presisi	21
4.	<i>Limit deteksi (LOD)</i> dan <i>limit kuantitasi (LOQ)</i>	22
F.	<i>Simplex Lattice Design (SLD)</i>	22
G.	Landasan Teori	23
H.	Hipotesis	25
BAB III	METODE PENELITIAN	26
A.	Populasi dan Sampel.....	26
1.	Populasi	26
2.	Sampel	26
B.	Variabel dalam Penelitian.....	26
1.	Identifikasi variabel utama	26
2.	Klasifikasi variabel.....	26
2.1	Variabel bebas.....	26
2.2	Variabel tergantung.....	26
2.3	Variabel terkendali.....	26
3.	Definisi operasional variabel utama	27
C.	Bahan dan Alat	27
1.	Bahan.....	27
2.	Alat	27
D.	Jalannya Penelitian	28
1.	Tempat Penelitian.....	28
2.	Validasi metode spektrofotometer-UV	28
2.1	Studi pemulihan akurasi.....	28
2.2	Presisi.....	28
2.3	Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Penentuan batas deteksi (LOD)	28
3.	Pembuatan kurva kalibrasi	29
3.1	Pembuatan dapar fosfat.	29
3.2	Pembuatan larutan induk.	29
3.3	Penetapan panjang gelombang maksimum.	29
3.4	Penetapan <i>operating time</i>	29
3.5	Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi.	29
4.	Pembuatan SNEDDS Analog Kurkumin	29
5.	uji karakterisasi nanoemulsi	30
5.1	<i>Emulsification time</i>	30

5.2	<i>Drug load</i>	30
5.3	<i>Transmitan</i>	30
6.	Optimasi SNEDDS Kurkumin	30
7.	Pembuatan <i>solid</i> SNEDDS Analog Kurkumin.....	31
8.	Uji karakterisasi <i>solid</i> nanoemulsi	31
8.1	<i>Emulsification time</i>	31
8.2	<i>Drug load</i>	31
8.3	<i>Droplet size</i>	31
8.4	Uji disolusi <i>solid</i> SNEDDS analog kurkumin.	32
8.5	<i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR).....	32
E.	Metode Analisis.....	32
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	34
A.	Validasi Metode Analisis	34
1.	Linieritas	34
2.	Penentuan LOD dan LOQ	35
3.	Penetapan presisi	35
4.	Penetapan akurasi	36
B.	Pembuatan Kurva Kalibrasi.....	36
1.	Penentuan panjang gelombang maksimum	36
2.	Penentuan <i>operating time</i>	36
3.	Kurva kalibrasi	37
C.	Optimasi Formula SNEDDS analog Kurkumin	37
D.	Uji Karakteristik Nanoemulsi.....	38
1.	% <i>Transmitan</i>	39
2.	<i>Drug loading</i>	41
3.	<i>Emulsification time</i>	43
E.	Penentuan Formula Optimum.....	45
F.	Formula Optimum	46
G.	Verifikasi Persamaan Formula Optimum.....	47
H.	Pembuatan <i>Solid</i> SNEDDS Analog Kurkumin	47
I.	Karakterisasi <i>Solid</i> SNEDDS Analog Kurkumin	48
1.	<i>Emulsification time</i> , <i>drug load</i> dan <i>transmitan</i>	48
2.	Uji disolusi	49
2.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Analog Kurkumin dengan Pelarut Dapar Phospat pH 6,8.	49
2.2	Kurva Kalibrasi Analog Kurkumin dengan Pelarut Dapar Phospat pH 6,8.	49
2.3	Disolusi.	50
3.	Ukuran Partikel.....	51
4.	FTIR	52
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	54
A.	Kesimpulan.....	54
B.	Saran.....	54

DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Kimia Gamavuton-0 (Sarjiman, 2000)	6
Gambar 2. Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi (Kumar <i>et al.</i> 2010)	7
Gambar 3. Struktur Kimia Asam Oleat (Rowe 2009)	11
Gambar 4. Struktur kimia Tween 80	12
Gambar 5. Struktur kimia PEG 400 (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	13
Gambar 6. Skema terbentuknya SNEDDS (Zhao 2015).	15
Gambar 7. Struktur kimia aerosil (Rowe <i>at al.</i> 2009).	17
Gambar 8. Kurva kalibrasi analog kurkumin pelarut metanol.	37
Gambar 9. <i>Counter plot % Transmittan</i>	41
Gambar 10. <i>Counter plot Drug loading</i>	43
Gambar 11. <i>Counter plot Emulsification time</i>	45
Gambar 12. <i>Counter plot Desirability</i>	46
Gambar 13. Kurva kalibrasi analog kurkumin pelarut dapar fosfat pH 6,8.	50
Gambar 14. Profil disolusi anaolg kurkumin murni dan <i>solid</i> SNEDSS analog kurkumin.	50
Gambar 15. Hasil spektrum FT-IR	52
Gambar 16. Hasil spektrum FT-IR.....	52

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi kurkumin	34
Tabel 2. Rancangan Formula SNEDDS Kurkumin (Cui <i>et al.</i> 2009).	37
Tabel 3. Hasil karakterisasi SNEDDS analog kurkumin.....	38
Tabel 4. Nilai parameter optimum SNEDDS analog kurkumin Progam <i>Design Expert 7.1.5</i>	45
Tabel 5. Formula optimum SNEDDS analog kurkumin progam <i>Design Expert 7.1.5</i>	46
Tabel 6. Hasil pemeriksaan karakteristik SNEDDS analog kurkumin metode <i>One Sample T-test</i>	47
Tabel 7. Hasil randemen <i>solid</i> SNEDDS analog kurkumin	48
Tabel 8. Karakterisasi <i>emulsification time</i> , <i>drug load</i> , dan transmitan <i>solid</i> SNEDDS analog kurkumin.	48

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Bahan Analog KurkuminA.....	61
Lampiran 2. Alat-alat yang digunakan dalam praktikum	62
Lampiran 3. Skema Pembuatan SNEDDS Analog Kurkumin.....	64
Lampiran 4. Skema Pembuatan <i>Solid</i> SNEDDS.....	65
Lampiran 5. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisa	66
Lampiran 6. Bentuk sediaan SNEDDS analog kurkumin.....	70
Lampiran 7. Pengujian Karakteristik SNEDDS Analog Kurkumin	71
Lampiran 8. Penentuan formula optimum SNEDDS kurkumin menggunakan <i>Design Expert</i>	74
Lampiran 9. Karakterisasi formula optimum SNEDDS analog kurkumin	80
Lampiran 10. Verifikasi Formula Optimum Prediksi dengan Praktik	81
Lampiran 11. Data SPSS Metode <i>One Sample T-test</i>	82
Lampiran 12. Formula <i>Solid</i> SNEDDS Kurkumin dengan Adsorben Aerosil	84
Lampiran 13. Emulsifikasi <i>solid</i> SNEDDS analog kurkumin	85
Lampiran 14. Panjang gelombang analog kurkumin dalam dapar phospat pH 6,8	86
Lampiran 15. Kurva kalibrasi analog kurkumin dengan pelarut dapar phosfat pH 6,8	86
Lampiran 16. Karakterisasi <i>Solid</i> SNEDDS analog kurkumin dengan adsorben aerosil	87

DAFTAR SINGKATAN

SNEDDS	<i>Self-nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
s-SNEDDS	<i>solid Self-nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
PEG	Polietilen glikol
HLB	<i>Hydrophylic Lipophylic Balance</i>
SLD	<i>Simplex Latice Design</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
GI	<i>Gastro Intestinal</i>
PDI	Polidisper indeks
AUC	<i>Area Under Curve</i>
LOD	<i>Limit of Detection</i>
LOQ	<i>Limit of Quantification</i>
DE	<i>Dissolution Efficiency</i>
g	gram
mg	miligram
µg	mikrogram
mL	mililiter
nm	nanometer
BB	Berat Badan
rpm	rotasi per menit
p.a	<i>pro analyst</i>
ppm	<i>part per million</i>
<i>p</i>	<i>p-value (probability value)</i>

INTISARI

SULISTIANA., 2017, KARAKTERISASI DAN OPTIMASI *SOLID SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (S-SNEDDS)* ANALOG KURKUMIN TERHADAP ADSORBEN AEROSIL DENGAN METODE *SIMPLEX LATICE DESIGN (SLD)*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Analog kurkumin merupakan senyawa turunan dari kurkumin yang dihasilkan dari ekstrak tanaman *Curcuma longa* yang memiliki berbagai aktivitas biologis dan farmakologis lebih poten seperti antitumor, anti inflamasi, antivirus, antioksidan, dan anti HIV yang bersifat sukar larut dalam air. Pembuatan SNEDDS analog kurkumin dengan komposisi minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 dapat mengatasi permasalahan tersebut dengan membentuk nanoemulsi o/w dalam saluran cerna. Stabilitas SNEDDS dapat ditingkatkan dengan penambahan bahan adsorben aerosil.

Formula optimum SNEDDS analog kurkumin diperoleh dengan metode *simplex latice design* dalam program Design Expert 7.1.5. Parameter titik kritis yang meliputi *emulsification time*, *drug load*, % *transmitan* yang dianalisis data menggunakan *one sample t test*. Selanjutnya dibuat dalam bentuk padat dengan penambahan adsorben aerosil dengan metode *adsorption solid to carier*, dan dikarakterisasi berdasarkan *emulsification time*, *drug load*, transmitan, disolusi, ukuran partikel, dan FT-IR.

Formula optimum SNEDDS analog kurkumin menghasilkan campuran jernih dan homogen dengan komposisi 0,4 mL minyak zaitun, 1,1 mL tween 80 dan 0,5 mL PEG 400. Nanoemulsi analog kurkumin memiliki *emulsification time* $10,6767 \pm 0,239$ detik, *drug load* $35,1600 \pm 0,144$ ppm, dan transmitan $50,5600 \pm 0,149$ %. Serbuk *solid* SNEDDS membentuk nanoemulsi dengan *emulsification time* $59,33 \pm 1,30$ detik, *drug load* $37,74 \pm 0,00$ ppm, transmitan $37,92 \pm 0,20$ %, dan ukuran partikel $154,2 \pm 20,2$ nm, randemen serbuk *solid* SNEDDS 96,29 %, uji disolusi *solid* SNEDDS analog kurkumin pada media dapar fosfat pH 6,8 mencapai 97,99 % dalam waktu 5 menit lebih tinggi 14,39% dari analog kurkumin murni, serta dari hasil spektra FT-IR aerosil mampu sebagai bahan pembawa SNEDDS analog kurkumin.

Kata kunci : analog kurkumin, *solid* SNEDDS, aerosil, *simplex latice design*

ABSTRACT

SULISTIANA., 2017, Characterization and Optimization of SOLID SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (S-SNEDDS) CURCUMIN ANALOG Against AEROSIL ADSORBEN with SIMPLEX LATTICE DESIGN (SLD) Method, Script, Faculty of Pharmacy, SETIA BUDI University, SURAKARTA.

Curcumin analog is derivate compound of curcumin that is result by Curcuma Longa extract that has many potential biological and pharmacological activities such as anti-tumor, anti inflamasi, anti virus, antioxidant, and anti HIV, that is difficult to solve in water. The making process of SNEDDS curcumin analog that used olive oil, tween 80, and PEG 400 composition that can solve those symptoms by forming nanoemulsion o/w in digestive system. The stability of SNEDDS curcumin analog can be increased by adding adsorben aerosil.

The optimum formula of SNEDDS curcumin analog was reached by using simplex lattice design in design expert 7.1.5. Critical point parameters that included emulsification time, drug load, percentage transmittance were analyzed by using one sample t test. Then, they were made in solid form by adding aerosil adsorben by using adsorption solid to carier, and were characterized based on emulsification time, drug load, percentage transmittance, dissolution, particle size, and FT-IR.

The optimum foemula of SNEDDS curcumin analog resulted pure and homogeneous mixture consisted of 0.4 mL of olive oil, 1.1 mL tween 80 and 0.5 mL PEG 400. The nanoemulsion of curcumin analog had 10.6767 ± 0.239 second emulsification time, $35,1600 \pm 0.144$ ppm drug load, and $50.5600 \pm 0.149\%$ transmittance. The solid SNEDDS powder formed nanoemulsion had $59,33 \pm 1,30$ second emulsification time, $37,74 \pm 0,00$ ppm drug load, transmittance $37,92 \pm 0,20\%$, and particle size $154,2 \pm 20,2$ nm, rendement of SNEDDS solid powder 96,29%, solid dissolution test of SNEDDS analog curcumin on buffer phosphate media pH 6,8 reached 97,99% in 5 minutes was higher 14,39% than pure curcumin analog. Moreover, the result of the spectra FT-IR aerosil can become carrier substance of SNEDDS curcumin analog.

Keywords: curcumin analog, solid SNEDDS, aerosil, simplex lattice design

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kurkumin adalah konstituen zat aktif alami yang dihasilkan dari ekstrak tanaman *Curcuma longa* yang memiliki berbagai aktivitas biologis dan farmakologis seperti antitumor, anti inflamasi, antivirus, antioksidan, anti HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), dan memiliki toksisitas rendah yang sudah teruji klinis (Araujo and Leon, 2001; Hsu and Cheng, 2007). Kurkumin dapat menghambat aktivitas siklooksigenase (COX), lipoxigenase dan *NF-kappaB* (Oyagbemi *et al.* 2009). Aktivitas biologis dan farmakologis kurkumin yang beragam namun penggunaan kurkumin untuk pengobatan terbatas karena kelarutannya yang rendah dalam air sehingga bioavailabilitasnya rendah (Bisth *et al.* 2007; Anand *et al.* 2007). Argumen tersebut diperkuat oleh Maiti *et al.* (2007) yang menyatakan bahwa salah satu alasan rendahnya bioavailabilitas kurkumin adalah bahwa kurkumin hampir tidak larut dalam air, dan pH asam dan netral, sehingga sukar diabsorpsi di saluran cerna. Kelarutan maksimum kurkumin yaitu 11ng/ml dalam larutan penyangga pH 5,0 (Tonnesen *et al.* 2002), bioavailabilitas kurkumin sangat rendah hanya 1% pada tikus (Pan *et al.* 1999; Yang *et al.* 2007).

Analog kurkumin berupa GVT-0 mempunyai satu gugus carbonil dan sama sekali tidak mempunyai gugus metilen, sehingga senyawa ini lebih stabil daripada kurkumin (Sardjiman, 2000). Analog kurkumin memiliki sifat yang sulit larut dalam air, sehingga dengan sifat tersebut mengakibatkan bioavailabilitasnya dalam tubuh rendah. Ravindranath dan Chandrasekhara (1980-1982) mempelajari absorpsi, metabolisme, dan distribusi kurkumin dalam jaringan pada pemberian oral kurkumin, menyimpulkan bahwa kurkumin sulit diabsorpsi di usus akibat sifatnya yang sukar larut dalam air tersebut. Oleh karena itu, untuk memberikan efek farmakologis diperlukan dosis yang besar yakni antara 20-80 mg/kg BB (Jurenka, 2009). Hal ini juga terjadi pada GVT-0 karena kemiripan struktur kimianya.

Pengembangan sistem penghantaran obat terhadap kurkumin yang sudah dilakukan adalah dalam bentuk *self-microemulsifying drug delivery systems* untuk memperbaiki kelarutan dan absorpsi oral kurkumin. Studi disolusi yang dilakukan menunjukkan bahwa Kurkumin dengan sistem penghantaran *self-microemulsifying drug delivery system* dalam larutan penyangga pH 1,2 setelah 10 menit dapat terjadi pelepasan obat sebesar 85% dan pH 6,8 sebesar 96% setelah 20 menit, ukuran partikel yang dihasilkan adalah 21 nm (Cui *et al.* 2009).

Penelitian yang sudah dilakukan kemudian dikembangkan dengan sistem penghantaran obat *self-nanoemulsifying drug delivery system*, sehingga mempengaruhi partikel obat menjadi ukuran 15 nm. Akibatnya luas permukaan partikel meningkat secara signifikan, sehingga diharapkan kelarutan, laju disolusi dan absorpsi akan meningkat, meningkatkan bioavailabilitas obat yang bersifat lipofilik, memiliki profil konsentrasi plasma. Tetapan partikel yang halus dapat mempercepat pengosongan lambung dan meningkatkan distribusi obat yang luas di sepanjang saluran usus. Nanoemulsi telah banyak dipelajari untuk meningkatkan bioavailabilitas obat tidak larut air (Lovelyn & Attama, 2011). Pendekatan yang paling menarik untuk meningkatkan kelarutan, pelepasan dan penyerapan obat oral yang sukar larut dalam air, yaitu *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) (Zhang *et al.* 2008). Sistem penghantaran *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) merupakan teknologi untuk meningkatkan kecepatan absorpsi dalam kategori *poorly water soluble drugs* (Singh *et al.* 2010).

SNEDDS merupakan campuran isotropik terdiri dari minyak, surfaktan dan kosurfaktan bersama obat yang akan membentuk suatu nanoemulsi secara spontan dalam media air dengan pengadukan yang ringan dan memiliki ukuran *droplet* kurang dari 100 nm (Azeem *et al.* 2008; Doh *et al.* 2013). Pembentukan nanoemulsi minyak dalam air (*o/w*). secara spontan akan meningkatkan kelarutan serta absorpsi obat (Pol *et al.* 2013). Komponen SNEDDS antara lain adalah minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai emulgator yang menurunkan tegangan muka antara minyak dan air, dan kosurfaktan sebagai emulgator yang membantu surfaktan dalam menjaga stabilitas lapisan film antara minyak dan air

(Date *et al.* 2010). Proporsi komponen minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan dalam penelitian SNEDDS yang akan dilakukan mengacu pada 7 formulasi berdasarkan *Simplex Latice Design* pada penelitian kurkumin dengan sistem penghantaran *self-microemulsifying drug delivery system* akan tetapi dengan jenis yang berbeda.

Pemilihan jenis minyak bergantung dengan kelarutan obat berdasarkan kemampuan melarut obat dalam minyak yang merupakan basis obat dalam SNEDDS. Minyak yang digunakan dalam penelitian adalah minyak zaitun, kandungan terbesar minyak zaitun adalah asam oleat (Gooch 2007). Minyak zaitun adalah minyak nabati yang memiliki rantai trigliserida yang tidak terlalu panjang sehingga akan mudah melarutkan obat yang lipofil, adanya minyak jenuh dengan konsentrasi kecil pada minyak zaitun akan memberikan stabilitas nanoemulsi yang baik (Singh *et al.* 2009). Penelitian yang dilakukan (Bergonzi *et al.* 2014) menyebutkan bahwa kurkumin larut dalam minyak zaitun, yaitu sebesar 1.182 ± 0.112 mg/ml dan

Surfaktan memiliki peran untuk menurunkan tegangan permukaan. Besarnya komposisi surfaktan akan memperkecil ukuran nanoemulsi yang dihasilkan. Surfaktan yang digunakan adalah Tween 20, Tween 80, Span 20 dan Span 80. Tween 80 merupakan surfaktan nonionik memiliki nilai HLB 15,0 yang sesuai dengan karakter surfaktan yang diperlukan dalam SNEDDS. Span 20 merupakan surfaktan nonionik memiliki nilai HLB 8,6. Tween lebih stabil dan cocok digunakan sebagai surfaktan dalam formulasi SNEDDS karena memiliki nilai HLB yang cukup tinggi sehingga pembentukan nanoemulsi minyak dalam air lebih mudah. Penggunaan Tween dan Span untuk membandingkan hasil nanoemulsi yang terbentuk. Ko-surfaktan menentukan waktu emulsifikasi dalam media serta ukuran nanoemulsi, disebabkan molekul ko-surfaktan akan menempatkan posisinya diantara surfaktan. Ko-surfaktan yang digunakan adalah PEG 400 karena memiliki nilai HLB diatas 10 sehingga memenuhi persyaratan sebagai ko-surfaktan pada formulasi SNEDDS, karena semakin tinggi nilai HLB maka pembentukan nanoemulsi minyak dalam air akan semakin mudah (Kommuru *et al.* 2001).

Pengembangan terbaru SNEDDS yaitu dengan diformulasikannya menjadi *solid Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems* (*solid* SNEDDS) yang akan mengatasi keterbatasan SNEDDS yaitu kemudahan dalam proses produksi dan pengemasan. Proses produksi diketahui tidak semua industri farmasi memiliki alat untuk memproduksi sediaan *soft capsul* karena pada umumnya sediaan SNEDDS yang cair biasa dikemas menggunakan *soft capsul*. *Soft capsul* memiliki beberapa keterbatasan yaitu kompatibilitasnya yang rendah, stabilitas yang buruk, dapat terjadi kebocoran, dan biaya produksi yang tinggi (Lei *et al.* 2011). *Solid* SNEDDS dapat menjadi alternatif untuk memformulasikan SNEDDS kurkumin yang ditujukan untuk penghantaran peroral, aerosol digunakan sebagai *solid carrier* karena bersifat hidrofobik dan mudah melepaskan obat (Paudel *et al.* 2013).

Teknik pengembangan SNEDDS menjadi *Solid* SNEDDS yang digunakan adalah *adsorbtion to solid carier* yang merupakan teknik paling sederhana karena hanya melibatkan penambahan *solidifying agent* ke dalam formulasi cair. Manfaat yang diperoleh dari teknik *adsorbtion* ini adalah keseragaman ukuran serbuk yang baik dan dapat terabsorpsi pada tingkat tinggi hingga 70% w/w dengan pembawa yang sesuai (Katteboina. 2009).

Simplex lattice design merupakan suatu metode untuk menentukan optimasi pada berbagai komposisi bahan yang berbeda. Metode ini akan menghasilkan formula optimum dengan jumlah total dari bahan berbeda yang konstan (Bolton 1997). Penelitian sistem penghantaran obat *solid* SNEDDS kurkumin ini menggunakan bantuan perangkat lunak *Design Expert* versi 7.1.5. Keuntungan penggunaan design penelitian ini adalah keefektifan penafsiran faktor dan interaksi, dapat memprediksi efek yang diinginkan ketika tidak terjadi interaksi sehingga memberikan efisiensi yang maksimal (Patel *et al.* 2010).

B. Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

Pertama, berapa proporsi optimum minyak zaitun, Tween 80 dan PEG 400 SNEDDS analog kurkumin menggunakan metode *Simplex lattice design* (SLD) dengan karakterisasi berupa *emulsification time*, *drug load*, *transmitan*?

Kedua, bagaimanakah karakteristik *solid* SNEDDS analog kurkumin yang ditambah dengan bahan adsorben yang meliputi *emulsification time*, *drug load*, *transmitan*, ukuran partikel, uji disolusi yang dihasilkan?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan yang diharapkan dari penelitian ini adalah pertama, mengetahui proporsi optimum minyak zaitun, Tween 80 dan PEG 400 SNEDDS analog kurkumin menggunakan metode *Simplex lattice design* (SLD) dengan karakterisasi berupa *emulsification time*, *drug load*, *transmitan* yang dihasilkan.

Kedua, mengetahui bagaimanakah karakteristik *solid* SNEDDS analog kurkumin yang ditambah dengan bahan adsorben yang meliputi *emulsification time*, *drug load*, *transmitan*, ukuran partikel, uji disolusi yang dihasilkan.

D. Kegunaan Penelitian

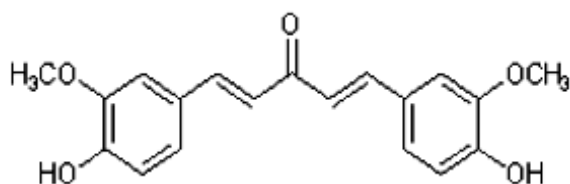
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai sistem penghantaran obat Kurkumin dengan teknik *solid* SNEDDS sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam memformulasikan Kurkumin terutama untuk aplikasi sediaan peroral dan pengembangan ilmu pengetahuan terutama tentang teknologi yang berkaitan dengan *solid* SNEDSS dan pengembangan terhadap formula *solid* SNEDSS terutama untuk analog kurkumin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Analog Kurkumin Gamavuton-0 (GVT-0)

Senyawa gamavuton-0 (GVT-0) memiliki nama kimia 1,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on, merupakan salah satu senyawa analog kurkumin. Nama Gamavuton-0 berasal dari kata “**Gama**” yang berarti *Gadjah Mada*, “**vu**” dari “Vrije Universiteit”, dan “ton” menunjukkan bahwa senyawa tersebut mengandung gugus keton di tengah-tengah molekulnya (Patent No.: US 6,777, 447 B2, *Date of Patent* : Aug. 17, 2004) (Reksohadiprodjo dkk., 2004). Senyawa tersebut mirip dengan kurkumin karena sama-sama mempunyai gugus hidroksi dan gugus metoksi pada rantai aromatiknya. Perbedaan senyawa tersebut mempunyai kerangka 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-on sedangkan kurkumin adalah 1,7-difenil-1,6-heptadien-3,5-dion, hal tersebut menggambarkan bahwa senyawa GVT-0 ini mempunyai jembatan rantai karbon yang lebih pendek (pentadienon) daripada kurkumin (heptadiendion). GVT-0 juga mempunyai satu gugus karbonil dan tidak memiliki gugus metilen, stabil pada pH diatas 6,5 (Sardjiman, 2000).



Gambar 1. Struktur Kimia Gamavuton-0 (Sarjiman, 2000)

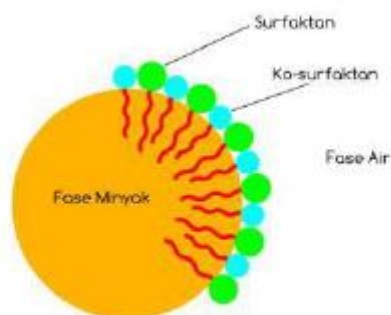
Berdasarkan sifat fisika kimia GVT-0 menunjukkan bahwa kelarutan dalam air rendah sehingga bioavailabilitasnya juga rendah. Kelarutan maksimum dilaporkan 11ng/mg dalam larutan penyangga pH 5,0 (Tonnesen *et al.*, 2002) akan dilakukan pengembangan formulasi sediaan kurkumin yaitu SNEDDS yang akan meningkatkan meningkatkan bioavailabilitas yaitu dengan *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) (Zhang *et al.*, 2008). Penghantar obat ini adalah dalam formulasi berbasis lipid merupakan solusi untuk jenis yang memiliki karakteristik kelarutan yang rendah dalam air. Sistem penghantaran obat

(SNEDDS) merupakan teknologi untuk meningkatkan kecepatan absorpsi dalam kategori *poorly water soluble drugs* (Singh *et al.* 2010).

Pengembangan terbaru SNEDDS yaitu dengan diformulasikan menjadi *solid Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems* (*solid* SNEDDS) yang akan mengatasi keterbatasan SNEDDS yaitu kemudahan dalam proses produksi dan pengemasan. Pada produksi, diketahui tidak semua industri farmasi memiliki alat untuk memproduksi sediaan *soft capsul* karena pada umumnya sediaan SNEDDS yang cair biasa dikemas menggunakan *soft capsul*. *Soft capsul* memiliki beberapa keterbatasan yaitu kompatibilitasnya yang rendah, stabilitas yang buruk, dapat terjadi kebocoran, dan biaya produksi yang tinggi (Lei dkk., 2011). Oleh karena itu, *solid* SNEDDS dapat menjadi alternatif untuk memformulasikan SNEDDS kurkumin yang ditujukan untuk penghantaran peroral.

B. Nanoemulsi

Nanoemulsi atau biasa disebut miniemulsi merupakan dispersi halus minyak dalam air atau air dalam minyak yang memiliki ukuran droplet 50-1000 nm dan biasanya berada dalam kisaran 100-500 nm (Shas 2010). Nanoemulsi yang terbentuk berupa bagian minyak yang terlingkupi oleh bagian hidrofob dari surfaktan, dan pada bagian hidrofил dari surfaktan akan berinteraksi dengan molekul air sehingga akan membentuk tetesan emulsi yang terdispersi dalam air.



Gambar 2. Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi (Kumar *et al.* 2010)

Nanoemulsi memiliki beberapa keuntungan di antaranya ialah memiliki luas permukaan yang lebih besar dan bebas energi dibandingkan dengan

makroemulsi sehingga lebih efektif sebagai sistem pembawa. Nanoemulsi tidak menunjukkan masalah ketidakstabilan seperti makroemulsi yaitu *creaming*, flokulasi, koalesens, dan sedimentasi. Nanoemulsi juga dapat dibentuk dengan formulasi yang bervariasi seperti krim, cairan, *spray*, *foam*. Selain itu nanoemulsi juga tidak toksik dan tidak mengiritasi, oleh karena itu dapat diaplikasikan dengan mudah melalui kulit maupun membran mukosa (Shah 2010). Nanoemulsi juga dapat meningkatkan absorpsi, meningkatkan bioavailabilitas obat, membantu mensolubilisasi zat aktif yang bersifat hidrofob, serta memiliki efisiensi yang cepat pada sebagian obat (Devarajan & Ravichandran, 2011).

Sediaan nanoemulsi pada umumnya memiliki komponen eksipien yang digunakan seperti minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Pemilihan eksipien dalam nanoemulsi tidak boleh mengiritasi dan sensitif terhadap kulit.

Minyak, merupakan komponen penting dalam formulasi nanoemulsi karena dapat melarutkan bahan aktif lipofilik. Surfaktan non ionik umumnya digunakan karena memiliki toksisitas yang rendah dibandingkan dengan surfaktan ionik. Dalam kebanyakan kasus, penggunaan surfaktan saja tidak cukup mampu untuk mengurangi tegangan antar muka antara minyak-air, sehingga dibutuhkan kosurfaktan untuk membantu menurunkan tegangan antarmuka. Penambahan kosurfaktan fluiditas pada antarmuka sehingga dapat meningkatkan entropsi sistem. Kosurfaktan juga dapat meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon sehingga penetrasi minyak pada bagian ekor menjadi lebih besar (Gupta *et al.* 2010).

C. Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System

1. Pengertian SNEDDS

Self-nano emulsifying drug delivery system SNEEDS SNEDDS adalah sistem yang terdiri dari campuran minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang dapat membentuk nanoemulsi secara spontan ketika bertemu fase air melalui agitasi yang ringan dalam lambung dengan ukuran tetesan emulsi berkisar nanometer (Mahmoud *et al.* 2013). Selain meningkatkan kelarutan dan disolusi, sistem

SNEDDS dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat di dalam plasma darah (Gupta *et al.* 2011).

Suatu kondisi asam lambung, yaitu cairan lambung dan pergerakan peristaltik maka akan membuat sistem ini teremulsifikasi secara spontan (Patel *and* Vavia 2007). SNEDS mampu meningkatkan ketersediaan hayati obat dalam tubuh dengan cara meningkatkan solubilisasi obat (obat tak larut air biasanya akan mudah larut di dalam minyak), selanjutnya permeasi obat menembus membran intestinal akan lebih baik karena droplet yang kecil (Wang *et al.* 2010). Formulasi SNEDDS sangat baik dalam penerapan penghantaran obat yang sukar larut karena kemampuannya untuk melarutkan obat yang bersifat lipofil serta mampu mengatasi permasalahan rendahnya absorpsi dan bioavailabilitas obat (Kumar *et al.* 2012).

Keuntungan yang didapat dari sediaan SNEDDS ini berupa peningkatan ketersediaan hayati zat aktif dalam tubuh melalui penggunaan secara peroral, memberikan luas permukaan yang besar dengan membran saluran cerna, stabilitas yang tinggi, dapat menurunkan dosis pemberian obat ataupun frekuensi pemakaian (terkait peningkatan ketersediaan hayati dalam tubuh) (Gupta *et al.* 2011) memberikan profil absorpsi yang reproduibel, sangat efektif untuk obat-obat yang memiliki target absorpsi di dalam lambung, melindungi obat yang sensitif terhadap pengaruh lingkungan lambung (Kumar *et al.* 2010).

2. Komponen utama SNEDDS

2.1 Minyak. Karakteristik fisikokimia fase minyak seperti kepolaran dan viskositas sangat mempengaruhi formula SNEDDS dalam beberapa hal yaitu kemampuan untuk membentuk nanoemulsi secara spontan, ukuran tetesan nanoemulsi, dan kelarutan obat dalam sistem. Lipofilisitas dan konsentrasi fase minyak dalam SNEDDS proporsional terhadap ukuran tetesan nanoemulsi yang didapat. Penggunaan satu jenis fase minyak jarang memberikan respon emulsifikasi dan penghantaran obat yang optimum (Makadia *et al.* 2013)

Formulasi sistem penghantaran SNEDDS dapat juga digunakan campuran minyak dan trigliserida rantai medium (6-12 karbon) untuk mendapatkan emulsi dan *drug loading* yang bagus. Trigliserida rantai medium ini mempunyai *solvent*

capacity yang tinggi dan resisten terhadap oksidasi (Debnath dkk., 2011). Sehingga campuran minyak dan trigliserida akan menghasilkan karakteristik fase minyak yang dibutuhkan dalam sistem SNEDDS (Makadia *et al.* 2013).

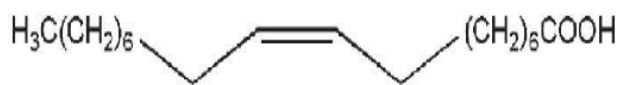
Minyak dengan rantai trigliserida yang panjang (13-21 karbon) yang mempunyai berbagai derajat saturasi digunakan untuk formulasi SNEDDS. Trigliserida rantai panjang memiliki keunggulan berupa kemampuan meningkatkan transpor obat melalui limfatik sehingga mengurangi metabolisme lintas pertama, sementara trigliserida, digliserida maupun monogliserida rantai medium memiliki kemampuan solubilisasi obat hidrofobik yang lebih baik. Trigliserida rantai panjang sulit untuk teremulsifikasi dibandingkan dengan trigliserida rantai menengah, digliserida atau ester asam lemak (Sapra *et al.* 2012).

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

2.1.1 Minyak Zaitun. Minyak zaitun atau *olive oil* adalah minyak yang didapatkan dengan pemerasan secara langsung buah zaitun matang baik menggunakan alat maupun tidak yang memiliki tingkat keasaman tinggi dibandingkan dengan jenis minyak zaitun yang lainnya (Kinanti 2009). Minyak zaitun merupakan campuran dari asam lemak gliserida. Analisis minyak zaitun menunjukkan beberapa asam lemak tidak jenuh (Singh 2009).

Minyak zaitun mengandung asam lemak tidak jenuh seperti asam lemak palmitat (20%), asam stearat (5%), asam oleat (55%), asam linoleat (21%) (Rowe 2009) selain itu minyak zaitun mengandung palmitoleat (0,6%), ekanoleat (0,4%), beserta linoleanat (0,7%) dan memiliki titik leleh -6°C (Singh 2009).

Kandungan tertinggi dari minyak zaitun adalah asam oleat $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ (*cis-9octadece-noic acid*) (Gooch 2007 dalam Fathoroni 2014).



Gambar 3. Struktur Kimia Asam Oleat (Rowe 2009)

Asam lemak ini pada suhu ruangan berupa cairan kental dengan warna kuning pucat atau kuning kecoklatan serta memiliki aroma yang khas. Asam oleat tidak larut dalam air, titik leburnya 15,3 °C dan titik didihnya 360°C. Asam lemak oleat mampu melarutkan obat yang bersifat lipofil sehingga dapat digunakan dalam sediaan SNEDDS (Rowe 2009).

Asam oleat adalah salah satu yang lebih baik untuk dikonsumsi. Manfaatnya antara lain sebagai pengganti lemak jenuh lain, dapat menurunkan jumlah kolesterol dan meningkatkan kadar HDL serta menurunkan LDL (Rowe 2009).

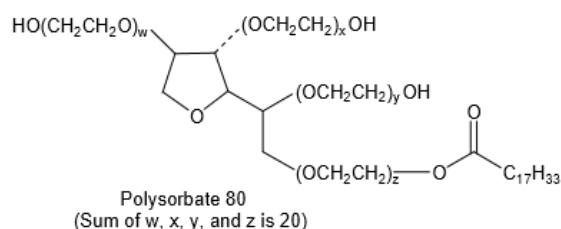
2.2 Surfaktan. Surfaktan juga merupakan komponen vital dalam formulasi SNEDDS (Makadia *et al.* 2013). Surfaktan berasal dari alam lebih aman dalam penggunaannya dibandingkan dengan surfaktan sintesis. Akan tetapi surfaktan alami mempunyai kemampuan *self-emulsification* yang lebih rendah sehingga jarang digunakan untuk formulasi SNEDDS (Sigh dkk., 2009). Komposisi surfaktan dalam formulasi SNEDDS tidak boleh terlalu banyak karena dapat mengakibatkan iritasi saluran cerna. Surfaktan yang bersifat amfilik dapat melarutkan dalam jumlah banyak jenis obat hidrofobik (Sapra *et al.* 2012).

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

Kemampuan emulsifikasi surfaktan menentukan kemampuan SNEDDS terdispersi secara cepat dalam kondisi pengadukan ringan. Surfaktan juga meningkatkan kemampuan minyak dalam melarutkan obat (Patel *et al.* 2010).

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

2.2.1 Polioksietilen-20-sorbitan monooleat (Tween 80). Struktur rantai alkil surfaktan memiliki efek dalam penetrasi minyak ke lapisan surfaktan yang memungkinkan pembentukan nanoemulsi seperti yang dimiliki oleh Tween, suatu turunan polioksi sorbitol dan asam oleat.



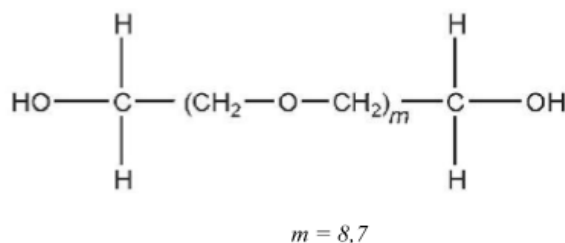
Gambar 4. Struktur kimia Tween 80
(Rowe *et al.* 2013)

Tween 80 atau polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate ($C_{64}H_{124}O_{26}$) memiliki HLB 15 dan dikategorikan sebagai generally regarded as nontoxic and nonirritant dengan LD_{50} pemberian secara oral bagi tikus sebesar 25 g/kg BB (Rowe *et al.* 2006; Zhao *et al.* 2009).

2.3 Ko-surfaktan. Molekul rantai pendek atau ko-surfaktan dapat membantu menurunkan tegangan antar muka sehingga dapat mengecilkan ukuran partikel nanoemulsi (Debnath *et al.* 2011). Alkohol rantai pendek yang biasa digunakan sebagai kosurfaktan tidak hanya mampu menurunkan tegangan muka antara air dan minyak saja, namun juga dapat meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon surfaktan sehingga lebih mudah terlarut dalam minyak (Debnath *et al.* 2011; Thakur *et al.* 2013). Ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS juga berfungsi untuk meningkatkan drug loading dalam sistem SNEDDS. Ko-surfaktan mempengaruhi *emulsification time* dan ukuran tetesan nanoemulsi sistem (Makadia *et al.* 2013).

Namun, ko-surfaktan alkohol memiliki keterbatasan yaitu dapat menguap keluar 11 darishell dalam sediaan soft gelatin capsule sehingga menyebabkan presipitasi obat (Singh *et al.* 2009). Ko-surfaktan yang umum digunakan adalah solven organik dan alkohol rantai pendek (etanol sampai butanol), propilen glikol, alkohol rantai medium, dan amida (Patel *et al.* 2010). Ko-surfaktan berupa senyawa amfifilik seperti propilen glikol, polietilen glikol, dan glikol ester memiliki afinitas terhadap fase air dan minyak (Makadia *et al.* 2013).

2.3.1 Polietilen Glikol 400 (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).

3. Parameter SNEDDS

Hasil akhir formulasi yang baik dapat diketahui dengan beberapa parameter antara lain ukuran partikel, sifat permukaan nanoemulsi, *emulsifying time*, kelarutan, potensial zeta dan polidispers.

3.1 Emulsification time. *Emulsification time* menggambarkan waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi ketika bertemu dengan cairan saluran cerna. *Self-emulsification time* mengacu pada *dispersibility test standard USP XXII dissolution apparatus 2* menggunakan media air pada suhu 37°C dengan putaran *paddle* 50 rpm.

Berdasarkan tampilan visual dan waktu yang dibutuhkan *emulsification time* terbagi kedalam 5 *grade*. *Grade A* memberikan tampilan visual jernih seperti air, dengan waktu yang dibutuhkan kurang dari 1 menit. *Grade B* memberikan

tampilan visual sedikit jernih – kebiruan. *Grade C* memberikan tampilan visual putih susu (*fine milky*) dengan waktu yang dibutuhkan selama 2 menit l. *Grade D* memberikan tampilan visual keruh (*grayish-white*), terlihat sedikit bagian minyak pada permukaan media, waktu yang dibutuhkan selama 2 menit lebih. *Grade E* memberikan tampilan droplet minyak yang besar pada bagian permukaan media. Nanoemulsi yang baik memberikan visual seperti yang dikategorikan pada grade A (Rahul *et al.* 2012).

3.2 Persen transmittan. Pengujian persen transmittan merupakan parameter sifat fisik nanoemulsi yang penting. Persen transmittan bertujuan untuk mengukur tingkat kejernihan dan memastikan tidak terjadi pemisahan pada sistem nanoemulsi. Pengujian ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dimana sampel diencerkan 100 kali, dianalisis pada panjang gelombang 200-500 nm dan *aquadest* sebagai blanko. Sampel tersebut dinyatakan memiliki kejernihan seperti air apabila nilai persen transmittan yang didapat mendekati 100% (Rahman *et al.* 2012)

3.3 Drug loading. Penentuan *drug loading* bertujuan untuk mengetahui kemampuan SNEDDS dalam melarutkan obat hingga tepat jenuh serta menentukan kadar obat yang larut. Pengujian ini dilakukan dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* pada sampel yang telah dilarutkan dengan metanol. Penentuan serapan pada panjang gelombang tertentu pada spektrofotometer UV-Vis (Patel *et al.* 2010).

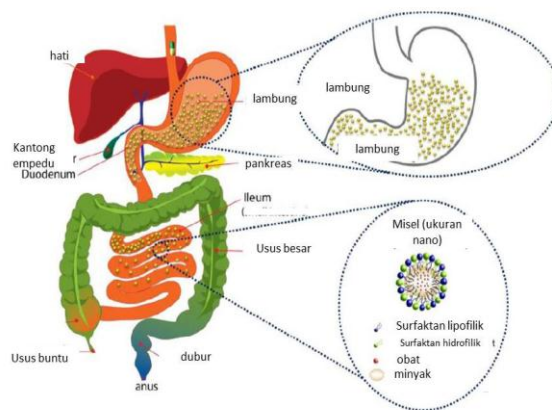
3.4 Kelarutan. Proses kelarutan (*solubility*) adalah transfer molekul minyak kedalam inti surfaktan misel sehingga minyak yang tidak memiliki kelarutan terbatas dalam fase air menjadi larutan dalam air dalam bentuk tersolubilitas di dalam misel (Septianingrum 2013). Kelarutan dapat ditentukan dengan uji kelarutan yang bertujuan untuk mengidentifikasi larutan pembawa minyak, surfaktan dan ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS (Septianingrum 2013). Pemilihan larutan pembawa berupa minyak dapat meningkatkan kelarutan anobatik lipofilik, memfasilitasi *self* emulsifikasi dan dapat meningkatkan fraksi obat yang diangkut melalui sistem limfatik usus serta meningkatkan absorpsi obat sepanjang saluran cerna (Wahyuningsih 2015).

4. Mekanisme SNEDDS

Mekanisme SNEDDS terjadi ketika energi entropi fase dispersi lebih besar daripada energi yang dibutuhkan untuk meningkatkan luas permukaan fase dispersi. Emulsi konvensional, energi bebas sebanding dengan energi yang dibutuhkan untuk fase terdispersi memperluas permukaan antara fase minyak terhadap media kontinyu air sebagai fase dispers. Hal ini dapat dirumuskan dengan :

$$DG = S N p r^2 s \dots\dots\dots(1)$$

DG merupakan nilai energi bebas, N sebagai jumlah droplet, r sebagai jari-jari droplet, dan s sebagai energi antar muka (Makadia 2013).



Gambar 6. Skema terbentuknya SNEDDS (Zhao 2015).

Formulasi SNEDDS sangat baik dalam penerapan penghantaran obat yang sukar larut air karena kemampuannya untuk melarutkan obat yang bersifat lipofil serta mampu mengatasi permasalahan rendahnya absorpsi dan bioavailabilitas obat (Kumar *et al.* 2013). Sistem formulasi SNEDDS mampu meningkatkan beberapa parameter *in vivo* seperti susunan misel mampu mencegah terjadinya presipitasi obat karena adanya pengaruh cairan *gastrointestinal* sehingga merubah sistem menjadi emulsi dan meningkatkan absorpsi obat. Pengaruh fase minyak secara selektif akan memudahkan obat melalui sirkulasi limfatik sehingga menurunkan kemungkinan obat melalui *first-past effect* (Raesuddin 2011).

Pembentukan emulsi O/W terbentuk secara spontan ketika fase minyak menemui fase air di dalam lambung yang menyebabkan SNEDDS secara

langsung akan menyebar di dalam saluran GI dan dengan adanya pengaruh motilitas dalam lambung, maka akan terjadi *self emulsification* sehingga obat yang terlarut memiliki ukuran *droplet* yang lebih kecil serta memiliki permukaan yang luas untuk bersentuhan dengan area absorpsi obat yang mengakibatkan proses absorpsi obat lebih cepat terjadi (Raesuddin 2011).

D. S-SNEDDS (*Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*)

Metode S-SNEDDS dikembangkan sebagai modifikasi dari sistem SNEDDS untuk meningkatkan stabilitas SNEDDS dan juga sebagai alternatif baru untuk aplikasi per oral. S-SNEDDS menggabungkan keuntungan sistem SNEDDS dan sediaan padat (Sigh 2009).

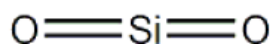
Sistem SNEDDS yang konvensional memiliki keunggulan dapat meningkatkan kelarutan obat-obat yang tidak larut dalam air seangkan pada sediaan padat memberi keuntungan dari segi stabilitasnya dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat.

Beberapa teknik solidifikasi yang dapat diterapkan untuk mengubah SNEDDS menjadi S-SNEDDS diantaranya adalah *spary dring*, *melt granulation*, *melt extrusion*, *raotary evaporator*, *freeze dry*, dan *adsorption to solid carrier* (Mohanrao *et al.* 2011). *Solidifying agent* yang biasa digunakan ada yang bersifat hidrofobik berupa koloid silika seperti aerosil dan ada yang bersifat hidrofilik berupa polimer glukosa seperti dextran. S-SNEDDS menghasilkan nanoemulsi minyak dalam air (o/w) secara spontan ketika bertemu dengan cairan lambung dengan ukuran tetesan <100 nm (Shanmugam *et al.* 2011). Ukuran partikel ini memiliki keuntungan yaitu dapat membentuk obat dalam bentuk terlarut dengan luas permukaan antarmuka yang luas untuk penyerapan obat dan menghasilkan bioavailabilitas yang reproduisible (Oh *et al.* 2011).

Pemilihan teknik formulasi *solid* SNEDDS tergantung pada eksipien, sifat bahan aktif dan kompatibilitasnya. Teknik yang paling sederhana untuk formulasi *solid* SNEDDS adalah *adsorption to solid carrier*. Teknik *adsorption to solid carrier* dilakukan dengan menambahkan *adsorbent* hingga menghasilkan serbuk yang *free flowing*. Proses ini dapat dilakukan secara mekanik menggunakan

blender atau pencampuran fisik dengan hasil serbuk yang dapat diubah menjadi sediaan kapsul dan tablet. Eksipien yang paling banyak digunakan dalam formulasi *solid* SNEDDS adalah silikon dioksida atau aerosil karena dinilai sebagai *solid carrier* yang baik dalam formulasi *solid* SNEDDS (Shanmugam *et al.* 2011).

1. *Solidifying Agent*



Gambar 7. Struktur kimia aerosil (Rowe *et al.* 2009).

Silika aerosil adalah senyawa silikon dioksida (SiO_2) murni yang dibuat dengan cara menguapkan silikon tetraklorida, kemudian mengoksidasi uap tersebut dengan H_2 dan O_2 pada suhu tinggi. Bentuk aerosil adalah serbuk putih, tidak berbau dengan titik lebur 1700°C . Aerosil yang memiliki kelarutan 0,15 gram/L dalam air dinyatakan bukan termasuk eksipien yang berbahaya untuk sediaan peroral. Penggunaan aerosil sebagai *solid carrier* dalam pembuatan *solid* SNEDDS karena aerosil termasuk *adsorbent* yang tersusun dari minyak untuk membentuk serbuk yang *free flowing*. Selain itu, penggunaan silika koloid atau laktosa dapat menghindari interaksi elektrostatis bubuk yang dihasilkan dengan teknik *spray drying* sehingga dapat meningkatkan hasil randemennya (Araujo *et al.* 2010; Jachowich dan Numberg., 1997; Kim *et al.* 2011). Penelitian Shanmugam *et al.* (2011) membuktikan bahwa *solid* SNEDDS lutein dengan komposisi optimal 500 mg aerosil dalam 100 mL etanol menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran *droplet* sebesar 90 nm.

2. Karakterisasi *solid* SNEDDS

2.1 Ukuran Partikel. Ukuran partikel adalah karakteristik yang paling penting dalam formulasi SNEDDS. Ukuran partikel digunakan untuk memperkirakan farmakodinamika obat di dalam tubuh dan pelepasannya. Partikel berukuran kecil memiliki luas permukaan yang besar sehingga pelepasan obat di dalam tubuh terjadi dengan cepat (Astika 2015). Ukuran partikel atau *droplet* akan kontak dengan cairan lambung sehingga memudahkan enzim lipase untuk

memecah sistem sehingga pelepasan obat lebih cepat dibanding ukuran droplet yang besar (Astika 2015).

Ukuran partikel merupakan faktor kritis dalam *self-emulsification* karena menentukan kecepatan dan kemudahan obat untuk terabsorpsi secara optimal (Benita 2006) serta stabilitas emulsi yang terbentuk (Rai *et al.* 2010). Ukuran droplet yang kecil akan memperluas permukaan kontak droplet dengan cairan lambung sehingga pelepasan obat lebih cepat dibandingkan ukuran droplet yang besar (Nasim *et al.* 2013), semakin kecil ukuran partikel maka akan memudahkan obat untuk mencapai sel sasaran (Joseph *et al.* 2013).

Distribusi ukuran atau *Polidispersity Index* merupakan nilai standar deviasi dari rata – rata ukuran partikel, yang mengindikasikan keseragaman ukuran nanoemulsi. Nilai PDI semakin dibawah 1 mengartikan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk. Determinasi ukuran partikel dan distribusi ukuran dapat dilakukan dengan menggunakan metode *light scattering* seperti PCS (*photon correlation spectroscopy*), menggunakan teknik mikroskop berupa *electron and atomic force microscopy* atau menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA).

2.2 Studi FT-IR (*Fourier-transform infrared spectroscopy*). Analisis dengan spektrofotometri FTIR ditujukan untuk membedakan kandungan senyawa dalam sediaan obat yaitu antara bahan aktif dengan bahan eksipien dimana bahan eksipien yang dimaksud dalam penelitian ini adalah adanya *solidifying agent*. Pada spektroskopi IR, radiasi IR dilewatkan pada sampel. Sebagian dari radiasi IR diserap oleh sampel dan sebagian lainnya diteruskan. Penentuan spektrum FTIR dilakukan dengan penambahan KBr ke dalam *solid* SNEDDS yang kemudian diinjeksi ke dalam spektrofotometer FTIR. Frekuensi dalam spektroskopi FTIR seringkali dinyatakan dalam bentuk bilangan gelombang dengan rentang antara 4000 cm^{-1} sampai 400 cm^{-1} (Sanka *et al.* 2014).

2.3 Disolusi. Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Bentuk sediaan farmasetik solid dan bentuk sediaan sistem terdispersi solid dalam cairan setelah dikonsumsi kepada seseorang akan terlepas dari sediaanannya dan mengalami disolusi dalam media biologis,

diikuti dengan absorpsi zat aktif ke dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respon klinis (Siregar & Wikarsa 2010).

Obat dalam bentuk serbuk yang didispersikan merata dalam matriks diasumsikan melarut dalam matriks dan berdifusi keluar dari permukaan matriks. Jarak tempuh obat untuk difusi keluar dari permukaan matriks semakin lama semakin besar dan batas daerah penyusutan dari matriks yang mengandung obat akan bergeser ke arah sentral tablet (Martin *et al.* 1993).

Berdasarkan perkembangan teori disolusi, pada tahun 1897 Noyes dan Whitney menetapkan persamaan fundamental disolusi untuk menerangkan hasilnya.

$$\frac{dc}{dt} = K (C_s - C_t) \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

$\frac{dc}{dt}$: konstanta laju disolusi

K : konstanta disolusi (konstanta proporsionalitas)

C_s : konsentrasi keseimbangan zat aktif suatu konstanta, konsentrasi maksimum, atau kelarutan maksimum

C_t : konsentrasi pada waktu t

Tahun 1904 Nerst mengusulkan bahwa film tipis merupakan suatu lapisan tak bergerak h yang terbentuk di sekeliling partikel. Pada penelitiannya tersebut faktor yang mempengaruhi adalah K₁, konstanta disolusi. Brunner memasukkan hukum Fick difusi pertama dan memperluas persamaan dengan mencakup koefisien difusi, D, ketebalan lapisan dalam tak bergerak, h, dan volume media disolusi menjadi (Siregar & Wikarsa 2010) :

$$\frac{dc}{dt} = K_1 \frac{DS}{Vh} (C_s - C_t) \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan :

D : koefisien difusi

V : volume media disolusi

K₁ : konstanta disolusi

S : koefisien difusi

H : lapisan tak bergerak

Tahun 1963, Higuchi mengusulkan suatu persamaan untuk menggambarkan kecepatan disolusi yang terdispersi dalam suatu matriks padat dan inert.

$$Q = [D(2aCs)(Cs)t]^{1/2} \dots\dots\dots (3)$$

Biasanya $A \gg Cs$, jadi persamaan (4) menjadi :

$$Q = (2Adst)^{1/2} \dots\dots\dots (4)$$

Persamaan (4), untuk pelepasan suatu obat dari sistem pemberian matriks polimer homogen, menunjukkan jumlah obat yang terlepas adalah sebanding dengan akar kuadrat A (jumlah total dalam satuan volume matriks); D, koefisien difusi dalam matriks; Cs, kelarutan obat dalam matriks polimer; dan t adalah waktu (Martin *et al.* 1993). Secara sederhana persamaan (5) dapat ditulis berikut:

$$Q = kt^{1/2} \dots\dots\dots (5)$$

K adalah konstanta. Jika suatu plot dibuat antar Q (jumlah total obat yang dilepas) versus akar waktu ($t^{1/2}$) maka hubungan yang linier akan diperoleh bila pelepasan obat dari matriks dikontrol oleh difusi dan mengikuti orde nol. Pengungkapan hasil disolusi dapat dilakukan dengan cara menghitung waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif yang larut dalam medium disolusi, jumlah zat aktif yang terlarut dalam medium pada waktu tertentu, atau dengan menghitung *dissolution efficiency*, yaitu luas di bawah kurva disolusi dibagi luas persegi empat yang menunjukkan 100% zat terlarut dalam waktu tertentu.

E. Validasi Metode Analisis

Kegiatan analisis kimia bertujuan untuk menghasilkan data hasil uji yang valid. Data yang valid tersebut diperoleh dari metode yang valid. Validasi metode analisis merupakan suatu proses penilaian terhadap metode analisis tertentu berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa metode tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan (Harmita, 2004). Selain itu, validasi metode memiliki beberapa manfaat lain yaitu untuk mengevaluasi kerja suatu metode analisis, menjamin prosedur analisis, menjamin keakuratan dan mengurangi risiko kesalahan yang mungkin terjadi (Wulandari, 2007).

Dalam proses validasi metode, parameter-parameter ditentukan dengan menggunakan peralatan yang memenuhi spesifikasi, bekerja dengan baik dan terkalibrasi. Ada beberapa parameter validasi metode analisis yaitu linearitas, presisi, akurasi, limit deteksi serta limit kuantitasi.

1. Linearitas

Linearitas adalah kemampuan metode analisis memberikan respon secara langsung atau dengan matematik, untuk mendapatkan hasil dari variabel data (absorbansi dan kurva kalibrasi) dimana secara langsung proporsional dengan konsentrasi, serta untuk mengetahui kemampuan standar dalam mendeteksi analit (Chan *et al.* 2004)

Penentuan uji linearitas dilakukan dengan larutan baku yang terdiri dari 5 konsentrasi yang naik dengan rentang 50–100 % dari rentang komponen uji. Kemudian data diolah dengan regresi linear, sehingga dapat diperoleh respon linier terhadap konsentrasi larutan baku dengan nilai koefisien korelasi yang diharapkan mendekati angka 1 untuk suatu metode analisis yang baik. Sebagai parameter adanya hubungan linier, digunakan koefisien korelasi pada analisis regresi linear $y = bx + a$. Nilai a pada regresi linear menunjukkan kepekaan analisis terutama instrumen yang digunakan (Harmita, 2004).

2. Akurasi

Akurasi merupakan kedekatan hasil uji antara hasil yang diperoleh dengan nilai sebenarnya atau dengan nilai referensinya (Chan *et al.* 2004). Akurasi menggambarkan kesalahan sistematik dari suatu hasil pengukuran. Berbagai macam kesalahan yang mungkin terjadi meliputi kelembaban, bahan referensi serta metode analisis. Akurasi dapat dinyatakan sebagai persen kembali analit yang ditambahkan sedangkan nilai akurasi dapat dinyatakan dengan persen perolehan kembali (persen *recovery*).

$$\% \text{ Perolehan kembali} = \frac{\text{Kadar hasil analisis}}{\text{Kadar sesungguhnya}} \times 100 \% \dots\dots\dots (3)$$

3. Presisi

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji dengan cara memperoleh pengukuran dari penyebaran hasil uji jika prosedur

diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran homogen. Diukur sebagai simpangan baku atau simpangan relatif (koefisien variasi). Akurasi dapat dinyatakan sebagai keterulangan (repeatability) atau ketertiruan (reproducibility). Dikatakan seksama jika metode memberikan simpangan baku relatif yaitu $\leq 2\%$ (Chan *et al.* 2004).

4. **Limit deteksi (LOD) dan limit kuantitasi (LOQ)**

Batas deteksi merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi dan masih memberikan respon signifikan dibanding dengan blangko (Harmita, 2004). Batas deteksi dinyatakan dalam konsentrasi analit dalam sampel dan dapat dihitung secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi dengan rumus :

$$\text{LOD} = \frac{3,3 Sb}{b} \dots\dots\dots (6)$$

Batas kuantitasi merupakan kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama serta dapat dikuantifikasi dengan penentuan kuantitatif senyawa yang terdapat dalam konsentrasi rendah dalam matriks (Harmita, 2004). Limit ini dapat diukur secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi dengan rumus :

$$\text{LOQ} = \frac{10 Sb}{b} \dots\dots\dots (7)$$

F. **Simplex Lattice Design (SLD)**

Simplex lattice design adalah campuran yang terdiri dari beberapa komponen yang apabila terdapat perubahan fraksi salah satu komponennya, maka akan mengubah satu atau lebih komponen lain (Rachmawati 2012). *Simplex lattice design* merupakan suatu metode untuk menentukan optimasi pada berbagai komposisi bahan yang berbeda. Metode ini akan menghasilkan formula optimum dengan jumlah total dari bahan berbeda yang konstan (Bolton 1997). Penerapan 2 komponen atau faktor perlu dilakukan minimal 3 percobaan yaitu percobaan yang menggunakan 100% variabel A, 100% variabel B serta campuran 50% variabel A

dan 50% variabel B (Bolton *et al.* 2004). Penerapan 2 komponen atau faktor persamaan digunakan persamaan sebagai berikut:

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B).....(2)$$

Keterangan:

Y = respon (hasil percobaan)

A,B = kadar komponen dimana (A) + (B) = 1

a,b,ab = koefisien yang dapat dihitung dari hasil percobaan (Bolton *et al.* 2004)

Design Expert adalah perangkat lunak untuk melakukan optimasi dari sebuah proses atau formula suatu produk. Perangkat lunak ini dapat mengolah 4 rancangan penelitian, yaitu : *factorisl design*, *combined design*, *mixture design* dan *respon surface method design*. *Mixture design* dipilih ntuk mendapatkan optimasi formula SNEEDS dari serangkaian campuran homogeny. Terdapat 2 persyaratan dalam penggunaan *mixture design*, syarat pertama adalah komponen – komponen di dalam formula merupakan bagian total dari formulasi, syarat kedua adalah respon harus merupakan fungsi dari komponen – komponennya.

Penentuan formula optimum terdiri dari 4 tahap, yaitu : perencanaan formula, tahap formulasi, tahap analisis dan tahap optimasi. Tahap pertama harus menentukan variable-variabel yang akan dikombinasikan beserta konsentrasinya, kemudian menentukan respon yang akan diukur yang merupakan fungsi dari komponen-komponen penyusun formula. Tiap variabel respon akan dianalisis dengan menggunakan bantuan *Design Expert versi 7.1.5* mendapatkan persamaan polynomial dengan model yang cocok. Keuntungan penggunaan desain penelitian ini adalah keefektifan penafsiran faktor dan interaksi, dapat memprediksi efek yang diinginkan ketika tidak terjadi interaksi sehingga memberikan efisiensi yang maksimal (Patel *et al.* 2010).

G. Landasan Teori

Self-nano emulsifying drug delivery system SNEEDS merupakan suatu penghantaran obat yang terdiri atas campuran isotropik antara obat, minyak, dan surfaktan serta bila diperlukan satu atau lebih ko-surfaktan, sisitem ini ketika bertemu dengan media air disertai agitasi yang ringan akan mampu membentuk

suatu nanoemulsi dengan ukuran di bawah 100, sehingga mampu membantu disolusi dan mempercepat absorpsi obat dalam lambung.

Pembuatan SNEDDS dilakukan dengan mencampurkan minyak zaitun, surfaktan Tween 80, kosurfaktan PEG 400 dengan GVT-0 sebagai obat. Minyak nabati seperti *Olive oil* mempunyai kandungan asam lemak rantai sedang yang mudah dicerna dan dioksidasi oleh tubuh, sehingga minyak ini aman dikonsumsi secara peroral. Penambahan campuran surfaktan Tween 80 mampu menurunkan tegangan antarmuka minyak dan air serta PEG 400 sebagai kosurfaktan yang membantu surfaktan dalam menjaga stabilitas lapisan film antara minyak dan air.

Analog kurkumin berupa GVT-0 mempunyai satu gugus karbonil dan sama sekali tidak mempunyai gugus metilen, sehingga senyawa ini lebih stabil daripada kurkumin (Sardjiman, 2000). Analog kurkumin memiliki sifat yang sulit larut dalam air, sehingga dengan sifat tersebut mengakibatkan bioavailabilitasnya dalam tubuh rendah. Ravindranath dan Chandrasekhara (1980-1982) mempelajari absorpsi, metabolisme, dan distribusi kurkumin dalam jaringan pada pemberian oral kurkumin, menyimpulkan bahwa kurkumin sulit diabsorpsi di usus akibat sifatnya yang sukar larut dalam air tersebut. Oleh karena itu, untuk memberikan efek farmakologis diperlukan dosis yang besar yakni antara 20-80 mg/kg BB (Jurenka, 2009). Hal ini juga terjadi pada GVT-0 karena kemiripan struktur kimianya.

Berdasarkan hasil penelitian optimasi komposisi minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 oleh Erna Wulandari tahun 2013 dapat disimpulkan bahwa komponen minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 memperoleh hasil emulsi yang tidak terjadi pemisahan dengan beberapa karakteristik komposisi. Berdasarkan hasil tersebut diharapkan SNEDDS Kurkumin dapat menggunakan sistem SNEDDS dengan menggunakan komponen minyak zaitun, variasi surfaktan dan PEG 400. Chavda *et al.* (2013) yang berhasil memformulasikan *self-nanoemulsifying powder* menggunakan campuran Tween 80 dan PEG 400 yang menghasilkan ukuran *droplet* sebesar 29,53 nm dengan waktu emulsifikasi selama 15 ± 2 detik.

Nanoemulsi yang dikatakan berhasil dalam penelitian memenuhi karakteristik dari parameter ukuran partikel, *emulsification time* dan nilai zeta potensial. *Emulsification time* dengan waktu yang kurang dari 1 menit pada media aquadest, AIF dan AGF. Stabilitas nanoemulsi yang dihasilkan selama minimal 4 jam pada media aquadest, AIF dan AGF pada suhu 27⁰C dan 37⁰C. Ukuran partikel yang terbentuk dibawah 100 nm. Nilai potensial zeta pada nanopartikel sediaan suspensi adalah bernilai ± 30 mV, sifat permukaan dengan nilai zeta potensial tersebut akan memberi karakteristik sediaan yang tidak mudah membentuk agregat antar partikel (Singh *et al.* 2009).

Studi disolusi yang dilakukan oleh (Cui *et al.* 2009) menunjukkan bahwa Kurkumin dengan sistem penghantaran *Self Microemulsifying Drug Delivery System* dalam larutan penyangga pH 6,8 dapat terjadi pelepasan obat sebesar sebesar 96% setelah 20 menit.

Aerosil digunakan oleh Shanmugam *et al.* (2011) untuk membuat *solid* SNEDDS lutein dengan komposisi optimal 500 mg aerosil dalam 100 mL etanol menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran *droplet* sebesar 90 nm, partikel halus tanpa bentuk kristal yang menandakan adsorpsi yang sempurna dari SNEDDS lutein kedalam pori aerosil.

H. Hipotesis

Berdasarkan permasalahan yang ada, dapat disusun hipotesis dalam penelitian yaitu,

Pertama, pada proporsi tertentu minyak zaitun, Tween 80, PEG 400 membentuk formulasi SNEDDS analog kurkumin yang optimum.

Kedua, *solid* SNEDDS analog kurkumin dengan adsorben aerosil memiliki karakterisasi ukuran partikel kurang dari 100 nm, parameter *emulsification time* yang dibutuhkan kurang dari 1 menit pada suhu 37⁰C pada media aquadest, *drug load* yang besar, % *transmitan* yang mendekati 100, dan disolusi *solid* SNEDDS analog kurkumin lebih besar dibandingkan dengan analog kurkumin murni.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi merupakan semua objek yang menjadi sasaran dalam penelitian. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah *solid self-nanoemulsifying drug delivery system (s-SNEDDS)* analog kurkumin dengan menggunakan adsorben aerosil.

2. Sampel

Sampel adalah bagian dari populasi yang diteliti, yang ciri-ciri dan keberadaannya diharapkan mampu mewakili atau menggambarkan keberadaan populasi yang sebenarnya. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini variasi komposisi minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 dalam *solid* SNEDDS analog kurkumin dengan menggunakan adsorben aerosil.

B. Variabel dalam Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel terkontrol dan variabel tergantung. Variabel utama dari penelitian ini yaitu optimasi formula SNEDDS kurkumin, dan karakterisasi *solid* SNEDDS analog kurkumin.

2. Klasifikasi variabel

2.1 Variabel bebas. Variabel bebas adalah variabel yang sengaja direncanakan untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah minyak zaitun, tween 80, PEG 400 dan adsorben aerosil.

2.2 Variabel tergantung. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah titik pusat permasalahan yang merupakan pilihan dalam penelitian ini dan memberikan respon jika dihubungkan dengan variabel bebas. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah *emulsification time*, *% transmittan* serta *drug loading*.

2.3 Variabel terkendali. Variabel terkendali adalah variabel yang dikendalikan yang mempengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas. Variabel terkendali dari penelitian ini adalah suhu dan kecepatan *magnetic stirer* serta waktu pencampuran *solid* SNEDDS.

3. Definisi operasional variabel utama

Solid SNEDDS analog kurkumin adalah suatu nanoemulsi yang mampu membentuk agitasi yang ringan bertemu dengan media air, dengan ukuran 50 nm-100 nm. Teknik penghantar obat ini terdiri atas campuran isotropik antara obat, minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang kemudian disolidkan dengan bahan pengadsorben.

Ukuran partikel merupakan ukuran droplet yang kecil akan memperluas permukaan kontak droplet dengan cairan lambung sehingga memudahkan enzim lipase untuk mencegah sistem sehingga pelepasan obat lebih cepat dibandingkan ukuran droplet yang besar.

Emulsification time menggambarkan waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi ketika bertemu dengan cairan saluran cerna.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Analog kurkumin gamavuton-0 (GVT-0) yang diperoleh dari fakultas farmasi Universitas Gajah Mada, Minyak Zaitun (PT. Brataco, Indonesia), Tween 80 (PT. Brataco, Indonesia), PEG 400 (PT. Brataco, Indonesia), Aerosil (Laboratorium Teknologi Universitas Setia Budi), kalium dihidrogenfosfat (KH_2PO_4), natrium monohidrat fosfat, natrium hidroksida (NaOH), metanol p.a, dan aquadest.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat gelas (Pyrex), timbangan analitik (Ohaus PA213 ketelitian 1 mg dan Ohaus AV264 ketelitian 0,1 mg), *magnetik stirer* (Thermo Scientific, China), *particle size analyzer* (Horiba Scientific), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10s, Thermo scientific), FT-IR

Spectrophotometer (IRPrestige-21 Shimadzu), disolusi dengan pengaduk dayung (Erweka type DT 700).

D. Jalannya Penelitian

1. Tempat Penelitian

Penelitian Tugas Akhir ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi dan Laboratorium Analisa Universitas Setia Budi di Surakarta.

2. Validasi metode spektrofotometer-UV

Validasi metode UV untuk metode validasi berdasarkan berbagai parameter seperti linearitas, akurasi, presisi, batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).

2.1 Studi pemulihan akurasi. Metode untuk sampel obat yang diketahui jumlah kurkumin sesuai dengan 80, 100, 120% di mana jumlah 10 mg Kurkumin konstan yaitu 10 mg/ml (setara) dan jumlah obat bervariasi, yaitu 4,8, 6 dan 7,2 ug/ml untuk 80%, 100% dan 120% masing-masing telah ditambahkan (metode penambahan standar). Prosedur untuk pemulihan mempelajari 10mg Kurkumin ditimbang secara akurat dan dibawa dalam 100 ml labu volumetrik (untuk 80%, 100% dan 120% recovery). 100 ml metanol ditambahkan untuk membuat volume, dikocok selama 15 menit dan filtrat larutan ini diambil dalam 6 ml labu ukur dan volume dibuat sampai tanda dengan metanol 1ml larutan ini diencerkan dalam labu ukur 6 ml sampai tanda dengan metanol. Absorbansi diukur pada 419 nm. Prosedur ini dilakukan selama 3 kali.

2.2 Presisi. Dalam studi variasi antar-hari, enam larutan yang berbeda dengan konsentrasi yang sama (10 ug / ml) disusun dan dianalisis dan absorbansi dicatat.

2.3 Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) dilakukan dengan menggunakan metode perhitungan berdasarkan standar deviasi respon dan kemiringan (*slope*) kurva baku. Standar deviasi respon dapat ditentukan dengan berdasarkan standar deviasi blanko pada standar deviasi residual garis regresi linier atau dengan standar deviasi intersep-y pada garis regresi. Batas deteksi

dedefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi, meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasi (Gandjar & Rahman 2012).

3. Pembuatan kurva kalibrasi

3.1 Pembuatan dapar fosfat. Sebanyak 0,5 gram kalium dihidroksi fosfat dimasukkan ke dalam *beaker glass* 1 liter kemudian ditambah 8,86 natrium monohidrat fosfat dan ditambah aquades hingga 1 liter. Derajat keasaman (pH) disesuaikan dengan asam fosfat 10% atau larutan NaOH 1N hingga diperoleh nilai pH 6,8 (USP 2015).

3.2 Pembuatan larutan induk. Standar analog kurkumin ditimbang 50 mg, kemudian dilarutkan dalam metanol dalam labu ukur 50 mL. Di dapat larutan dengan konsentrasi 1.000 ppm, larutan tersebut dipipet 1 mL dan diencerkan dengan metanol dalam labu takar 100 mL sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 10 ppm.

3.3 Penetapan panjang gelombang maksimum. Larutan induk analog kurkumin dibaca dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang antara 200-600 nm. Hasil *scan wavelength* menunjukkan nilai absorbansi tertinggi terdapat pada panjang gelombang maksimum.

3.4 Penetapan *operating time*. Larutan induk kurkumin dibaca pada panjang gelombang maksimum dimulai dari menit 0 sampai menit tertentu hingga didapatkan nilai absorbansi yang stabil.

3.5 Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh digunakan untuk pengukuran serapan kurkumin selanjutnya. Dari larutan 10 ppm, dipipet masing-masing 2 mL, 4 mL, 6 mL, 8 mL, 10 mL, dan 12 mL, kemudian diencerkan dalam metanol masing-masing dalam labu takar 10 mL sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, dan 12 ppm. Larutan tersebut kemudian diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum sebelumnya. Selanjutnya dibuat persamaan regresi liniernya.

4. Pembuatan SNEDDS Analog Kurkumin

Minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang terpilih yaitu minyak zaitun, tween 80, PEG 400 dan Kurkumin dibuat sediaan SNEDDS analog kurkumin.

Tahap pertama dalam pembuatan SNEDDS analog kurkumin adalah ditimbang semua bahan. Konsentrasi analog kurkumin dijaga konstan (15mg) dalam semua formulasi. Campuran minyak surfaktan dan ko-surfaktan dibuat dengan perbandingan sesuai proporsi formulasi terpilih. Kurkumin ditimbang akurat dan dilarutkan dalam minyak zaitun hingga larut, kemudian campuran surfaktan dan ko-surfaktan ditambahkan ke dalam campuran obat-minyak. Tahap kedua, campuran bahan dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* selama 15 menit dengan kecepatan 700 rpm, setelah itu disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3500 rpm.

5. uji karakterisasi nanoemulsi

5.1 *Emulsification time.* *Emulsification time* menggambarkan waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi ketika bertemu dengan cairan saluran cerna. Sampel SNEDDS analog kurkumin 0,1 ml dan aquadest sebanyak 10 ml aquadest dimasukan dalam erlenmeyer kemudian di stirrer dengan kecepatan 500 rpm, kemudian catat waktu yang diperlukan untuk menjadi emulsi.

5.2 *Drug load.* Sebanyak 0,1 mL sampel SNEDDS analog kurkumin dipipet dimasukan ke dalam labu ukur 10 mL, kemudian diencerkan dengan metanol hingga tanda batas. Larutan sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS dengan blanko metanol pada panjang gelombang maksimum analog kurkumin 419 nm.

5.3 *Transmitan.* Pengujian % *transmitan* dilakukan untuk mengukur kejernihan nanoemulsi yang terbentuk. Pengukuran % *transmitan* merupakan salah satu faktor penting melihat sifat fisik nanoemulsi yang terbentuk. Hasil emulsifikasi dari uji *emulsification time* dilakukan pengukuran menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 650 nm menggunakan aquadest sebagai blankonya. Jika hasil transmitan mendekati 100% maka sampel mendekati transmitan aquadest maka sampel memiliki kejernihan yang menyerupai air.

6. Optimasi SNEDDS Kurkumin

Penelitian ini setelah diperoleh beberapa formulasi dengan variasi komponen minyak, surfaktan, ko-surfaktan kemudian diuji karakterisasi

nanoemulsi masing-masing formula, kemudian data yang diperoleh dimasukkan dalam program *Simplex Lattice Design* (SLD) sehingga memperoleh formula optimum untuk SNEDDS analog kurkumin.

7. Pembuatan *solid* SNEDDS Analog Kurkumin

Pembuatan *solid* SNEDDS analog kurkumin adalah dengan mencampurkan formula optimum SNEDDS analog kurkumin dengan bahan adsorben aerosil sesuai dengan proporsi dengan metode *adsorption*. Campuran bahan dihomogenkan.

SNEDDS analog kurkumin dituang ke dalam mortir, kemudian ditambahkan adsorben aerosil sedikit demi sedikit sampai kering dan homogen. Hitung berapa banyak aerosil yang digunakan sampai kering.

8. Uji karakterisasi *solid* nanoemulsi

Uji karakteristik *solid* nanoemulsi yang harus dilakukan adalah emulsification time, *drug load*, disolusi, droplet size, polidisper, disolusi, dan FTIR.

8.1 Emulsification time. Penentuan waktu emulsifikasi dilakukan dengan mencampur *solid* SNEDDS analog kurkumin 0,1 gram dengan 10 mL aquadest dimasukan dalam erlenmeyer kemudian di stirrer dengan kecepatan 500 rpm, kemudian catat waktu yang diperlukan untuk menjadi emulsi.

8.2 Drug load. Sebanyak 0,1 gram sampel *solid* SNEDDS analog kurkumin ditimbang dimasukan ke dalam lubu ukur 10 mL, kemudian diencerkan dengan methanol p.a hingga tanda batas. Larutan sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS dengan blanko metanol pada panjang gelombang maksimum analog kurkumin yaitu 419 nm.

8.3 Transmittan. Hasil emulsifikasi dari uji *emulsification time* dilakukan pengukuran menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 650 nm menggunakan aquadest sebagai blankonya. Jika hasil transmittan mendekati 100% maka sampel mendekati transmittan aquadest maka sampel memiliki kejernihan yang menyerupai air.

8.4 Droplet size. *Droplet size* menggambarkan ukuran partikel *solid* nanoemulsi analog kurkumin. Ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel dari

solid nanoemulsi analog kurkumin dilakukan dengan cara 0,1 g dari formula *solid* SNEDDS analog kurkumin dilarutkan dalam 10 mL air suling dengan pengadukan konstan pada suhu 25⁰C, disentrifugasi dan diambil cairan yang bening. Pengukuran distribusi ukuran partikel menggunakan alat *particle size analyzer*..

8.5 Uji disolusi solid SNEDDS analog kurkumin. Pelepasan obat di dalam tubuh dapat diketahui dengan uji disolusi atau kelarutan. Uji disolusi formula *solid* SNEDDS analog kurkumin dilakukan dengan cara sediaan dimasukan ke dalam cangkang kapsul gelatin lalu didisolusi. Sediaan digunakan untuk uji disolusi yaitu analog kurkumin serbuk dalam cangkang (dosis 10 mg) dan sediaan *solid* SNEDDS analog kurkumin (dosis 10 mg). Cangkang diuji dengan dissolution tester model USP XXII dengan pengaduk dayung. Pengaduk berputar 100 rpm, suhu medium air suling dipertahankan $37 \pm 0,5^0\text{C}$. Waktu yang digunakan dalam uji disolusi yaitu 0,5 , 1, 5, 10, 25, 20, 25 dan 30 menit. Setiap pengambilan 5 ml sampel diganti dengan 5 ml aquades. Sampel sebanyak 5 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi melalui corong yang sudah diberi kertas saring. Kadar analog kurkumin dalam sampel diperiksa dengan spektrofotometer UV-Vis pada λ maksimum dengan dapar phospat 6,8 yaitu 412 nm.

8.6 Fourier Transform Infra Red (FTIR). FTIR merupakan teknik spektroskopi inframerah yang dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa, namun tidak dapat mengidentifikasi unsur-unsur penyusunnya. *Solid* SNEDDS Kurkumin dikarakterisasi menggunakan spektroskopi FTIR. Dua milligram *Solid* SNEDDS analog kurkumin dicampur dengan 300 mg KBr, dibuat pellet inframerah (IR) kemudian diuji dengan jangkauan bilangan gelombang 4000-400 cm⁻¹.

E. Metode Analisis

Berdasarkan hasil uji karakteristik *nano-emulsifying* Kurkumin dengan variasi minyak, surfaktan, ko-surfaktan (minyak zaitun, tween 80, PEG 400) meliputi *emulsifying time*, *drug load*, *transmitan* formula SNEDDS masing-masing dibandingkan dengan persyaratan pada pustaka serta dianalisis

menggunakan uji statistik dengan metode *One Sample T-Test* (Uji-t) menggunakan program SPSS 20 dengan taraf kepercayaan 95%.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis yang dilakukan yaitu linearitas, presisi, akurasi, penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan kuantifikasi (LOQ). Menurut *United State Pharmacopeia* (USP), validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduktibel, dan tahan pada kisaran analit yang dianalisis (Gandjar & Rohman 2012). Hasil verifikasi analisis dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi kurkumin

Parameter	Hasil
Koefisien determinasi (R^2)	0,9983
Koefisien relasi (R)	0,9993
Perolehan kembali (<i>Recovery</i>)	98,89%±1,81
Simpangan Baku Relatif (RSD)	1,83%
Batas deteksi (LOD)	0,5709 µg/ml
Batas kuantifikasi (LOQ)	1,7301 µg/ml

1. Linieritas

Linieritas adalah kemampuan suatu metode untuk memperoleh hasil-hasil uji secara langsung proposional dengan konsentrasi analit pada kisaran yang diberikan. Koefisien korelasi adalah parameter yang paling umum digunakan untuk mengetahui linieritas suatu metode. Nilai koefisien relasi merupakan indikator kualitas dari parameter linieritas yang menggambarkan respon analitik (luas area) terhadap konsentrasi yang diukur (Anonim, 1994). Hasil validasi metode analisis menunjukkan bahwa serapan lebih dari 99% dipengaruhi oleh konsentrasi analog kurkumin, ditunjukkan dari nilai koefisien determinasi (R^2) 0,9983. Nilai koefisien relasi yang dipersyaratkan oleh *Association of Official Analytical Chemis* (AOAC) adalah $> 0,99$. Berdasarkan hasil nilai koefisien korelasi kurva kalibrasi analog kurkumin pada metanol sebesar 0,9983 menunjukkan hasil yang baik karena $> 0,99$, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang proposional antara respon analitik dengan konsentrasi yang diukur.

2. Penentuan LOD dan LOQ

Batas deteksi (LOD) didefinisikan sebagai konsentrasi terkecil yang dapat dideteksi namun tidak perlu secara kuantitatif, sedangkan definisi LOQ dikatakan sebagai konsentrasi terkecil analit yang dapat diukur secara kuantitatif. Statistik perhitungan LOD dan LOQ diperoleh melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi. *Limit of Detection* (LOD) dan *Limit of Quantitation* (LOQ) menunjukkan kesensitifan dari suatu metode, semakin kecil nilai LOD dan LOQ maka semakin sensitif metode yang digunakan (Harvey, 2000).

Penentuan LOD dihitung berdasarkan standar deviasi (SD) respon dan kemiringan (*slope*, S) kurva baku pada level yang mendekati LOD sesuai dengan rumus, standar deviasi dapat ditentukan berdasarkan intersep y pada garis regresi (Gandjar & Rohman 2012). Berdasarkan nilai LOD dan LOQ yang dihasilkan tertera pada (tabel) diketahui bahwa keberadaan analog kurkumin dalam metanol dapat dideteksi apabila kadar yang terkandung lebih dari sama dengan 0,5709 µg/ml dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0636x + 0,0147$ diperoleh nilai serapan 0,051 yang dapat diartikan bahwa nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit, sedangkan analog kurkumin terendah dalam metanol yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode ini adalah 1,730 µg/ml dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0636x + 0,0147$ diperoleh nilai serapan 0,125 yang berarti bahwa nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit.

3. Penetapan presisi

Presisi merupakan ukuran keterulangan metode analisis dan biasanya diekspresikan sebagai simpangan baku relatif (RSD) dari sejumlah sampel yang berbeda signifikan secara statistik (Gandjar & Rohman 2007). Hasil perhitungan nilai RSD untuk validasi metode analisis kurva kalibrasi analog kurkumin dalam metanol sebesar 1,83% , nilai tersebut menunjukkan bahwa metode analisis yang digunakan memiliki presisi yang baik karena nilai yang didapat $\leq 2\%$ (Harvey, 2000).

4. Penetapan akurasi

Akurasi merupakan ketepatan metode analisis atau kedekatan antara nilai terukur dengan nilai yang diterima baik nilai konversi, nilai sebenarnya, atau nilai rujukan. Persen akurasi ditetapkan dengan menentukan beberapa persen analit yang ditambahkan yang dapat ditemukan (Harmita, 2004). Penetapan proses akurasi peneliti menggunakan tiga macam konsentrasi 80%, 100%, dan 120%. Berdasarkan hasil yang diperoleh, nilai *recovery* analog kurkumin dalam metanol sebesar 98,89%. Nilai *recovery* yang diperoleh pada rentang % *recovery* berdasarkan Gandjar dan Rohman (2012) yaitu antara 98-102 %, dan berdasarkan *Association of Official Analytical Chemists* (2002) yaitu antara 85-115% (kadar 10-100 ppm) sehingga metode yang digunakan memiliki akurasi yang baik.

B. Pembuatan Kurva Kalibrasi

1. Penentuan panjang gelombang maksimum

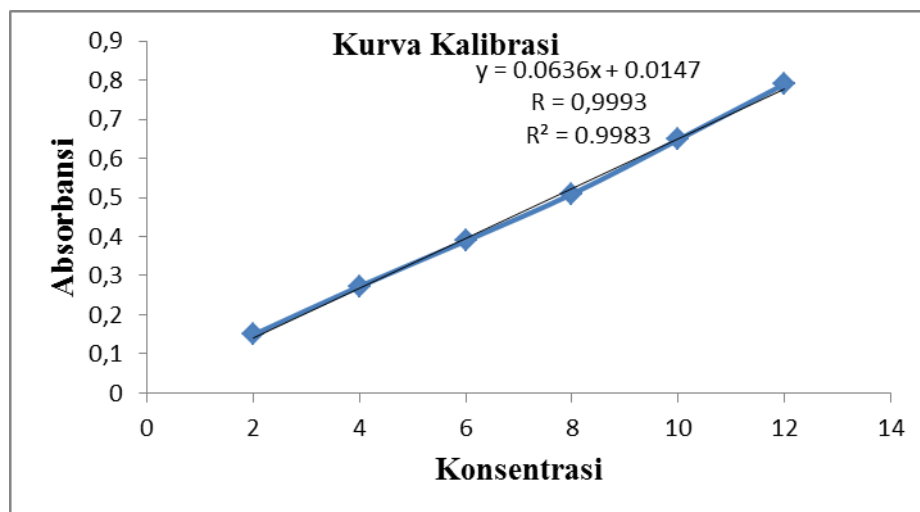
Panjang gelombang maksimum dari obat analog kurkumin dilakukan dengan *scanning* larutan induk analog kurkumin dengan konsentrasi 10 ppm pada panjang gelombang 419 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum diperoleh dari panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar. Hasil panjang gelombang maksimum analog kurkumin menggunakan spektrofotometer UV-VIS menunjukkan panjang gelombang 419 nm dengan nilai serapannya sebesar 0,733 nm. Hasil panjang gelombang maksimum analog kurkumin pada lampiran 5.a.

2. Penentuan *operating time*

Operating time ditentukan dengan menggunakan seri konsentrasi analog kurkumin yang paling besar yaitu 10 ppm. Penentuan *operating time* bertujuan untuk memudahkan dalam melihat kestabilan reaksi larutan dari suatu senyawa yang dianalisis. Reaksi larutan yang stabil ditunjukkan dengan tidak berubahnya nilai serapan selama waktu tertentu. Hasil *operating time* selama 60 menit menunjukkan bahwa larutan analog kurkumin stabil pada menit ke-30 dapat dilihat pada Lampiran 7.b.

3. Kurva kalibrasi

Pembuatan enam seri konsentrasi kurkumin yaitu 2, 4, 6, 8, 10 dan 12 ppm dari larutan baku 100 ppm pengukuran serapan menggunakan spektrofotometer UV-VIS sebanyak tiga kali replikasi. Penentuan persamaan regresi linear dengan nilai x yaitu konsentrasi, y adalah absorbansi. Hasil persamaan regresi linear yang diperoleh yaitu $y = 0,0147 + 0,0636x$, dimana nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,9983. Persamaan regresi linear yang diperoleh telah memenuhi standar parameter linearitas yaitu memiliki nilai koefisien korelasi mendekati 0,999 dengan enam seri konsentrasi yang berbeda (Miller 1993).



Gambar 8. Kurva kalibrasi analog kurkumin pelarut metanol.

C. Optimasi Formula SNEDDS analog Kurkumin

Tabel 2. Rancangan Formula SNEDDS Kurkumin (Cui *et al.* 2009).

Formula	Komposisi SNEDDS (%)		
	Minyak zaitun	Tween 80	PEG 400
1	65	30	5
2	30	65	5
3	30	30	40
4	47,5	47,5	5
5	47,5	30	22,5
6	30	47,5	22,5
7	41,7	41,7	16,6

D. Uji Karakteristik Nanoemulsi

Pengujian karakterterisasi SNEDDS analog kurkumin bertujuan untuk mengetahui bahwa sediaan nanoemulsi memenuhi syarat dan stabil. Parameter uji karakteristik nanoemulsi antara lain *emulsification time*, *drug loading* dan % *transmitan*. *Emulsification time* terbentuknya nanoemulsi kurang dari satu menit, % *transmitan* nanoemulsi mendekati *transmitan* air 100% serta *drug loading* yang tinggi. Hasil karakteristik nanoemulsi tertera pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil karakterisasi SNEDDS analog kurkumin

Formula SNEDDS	Komponen SNEDDS			Karakterisasi SNEDDS analog kurkumin		
	Minyak zaitun	Tween 80	PEG 400	<i>Emulsification</i> <i>time</i> (detik)	<i>Drug loading</i> (ppm)	<i>Transmitan</i> (%)
1	65	30	5	24,00±1,00	43,60±0,00	87,79±0,45
2	30	65	5	19,67±0,58	37,12±0,00	50,60±0,06
3	30	30	40	20,33±0,58	42,03±0,00	44,12±1,61
4	47,5	47,5	5	10,67±1,00	33,85±0,01	85,00±0,19
5	47,5	30	22,5	21,00±1,00	57,12±0,01	60,56±0,38
6	30	47,5	22,5	6,50±0,87	28,04±0,00	40,00 ±0,77
7	41,7	41,7	16,7	9,40±0,70	33,07±0,00	80,67±0,49

Karakterisasi berupa *emulsification*, *drug loading*, dan *transmitan* ketiganya saling berkaitan. Hasil pada ketiga karakterisasi tersebut tidak selalu berbanding lurus, jika *emulsification time*nya tidak selalu pada karakteristik *drug loading* dan *transmitannya* bagus, dikarenakan hal ini tidak lepas dari komposisi setiap bahan dalam setiap formula. Minyak zaitun berperan dalam proses melarutkan analog kurkumin sehingga *drug loading* yang dihasilkan tinggi, akan tetapi penambahan minyak zaitun yang tinggi akan menyebabkan emulsi yang terbentuk tidak transparan sehingga *emulsification time* yang dihasilkan lama dan % *transmitan* yang dihasilkan kecil.

Adanya penambahan tween 80 dan PEG 400 berperan dalam membantu minyak zaitun dalam melarutkan analog kurkumin sehingga minyak zaitun, hal ini dikarenakan surfaktan dan kosurfaktan memiliki bagian struktur kimia yang bersifat hidrofobik. Minyak zaitun yang ditambahkan bisa tidak terlalu banyak sehingga dengan komposisi yang kecil sudah bisa melarutkan analog kurkumin dengan bantuan surfaktan dan kosurfaktan. *Drug loading* yang dihasilkan tinggi, hasil *emulsification time* dan *transmitan* baik karena sedikitnya jumlah minyak zaitun yang ditambahkan.

Hasil *countour plot* yang diperoleh dari *Design Expert* ini akan menjelaskan optimasi dari 7 formulasi dengan komposisi bahan yang berbeda-beda.

1. % *Transmitan*

Pengukuran % *transmitan* merupakan salah satu faktor penting melihat sifat fisik nanoemulsi yang terbentuk yaitu untuk mengukur kejernihan nanoemulsi. Pengukuran dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 650 nm menggunakan *aquadest* sebagai blankonya. Apabila hasil % *transmitan* mendekati 100% maka sampel mendekati % *transmitan aquadest* maka sampel memiliki kejernihan yang menyerupai air.

Tubuh manusia sebagian besar terdiri dari air, sehingga air dianggap sebagai cairan dalam tubuh, apabila kontak dengan SNEDDS disertai dengan agitasi yang ringan maka SNEDDS akan secara spontan melakukan emulsifikasi diri, melepaskan zat aktif obat ke sel tubuh secara cepat dan tepat menuju targetnya tanpa dipengaruhi kondisi disekitarnya. Media yang digunakan untuk uji % *transmitan* adalah air, karena air netral terhadap komponen SNEDDS sehingga tidak akan mempengaruhi komposisi didalamnya.

Penentuan % *transmitan* dilakukan menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS. Sampel hasil *emulsifikasi* dimasukan ke dalam kuvet kemudian dibaca % *transmitan* menggunakan spektrofotometer UV-VIS dengan blanko *aquadest*. % *Transmitan* menggambarkan kejernihan sampel. Hasil yang tertera pada Tabel 5 menunjukkan bahwa nilai % *transmitan* sudah mendekati angka 100%, hal ini membuktikan bahwa sediaan SNEDDS yang dibuat memiliki karakteristik jernih sehingga ukuran partikel tersebut tergolong nanoemulsi.

Hasil pengujian % *transmitan* nanoemulsi analog kurkumin dilakukan pendekatan dengan metode SLD dan diperoleh persamaan

$$Y = 134.53 (A) + 26,03 (B) - 16,82 (C) \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan :

Y = % *Transmitan*(%)

A = Tween 80

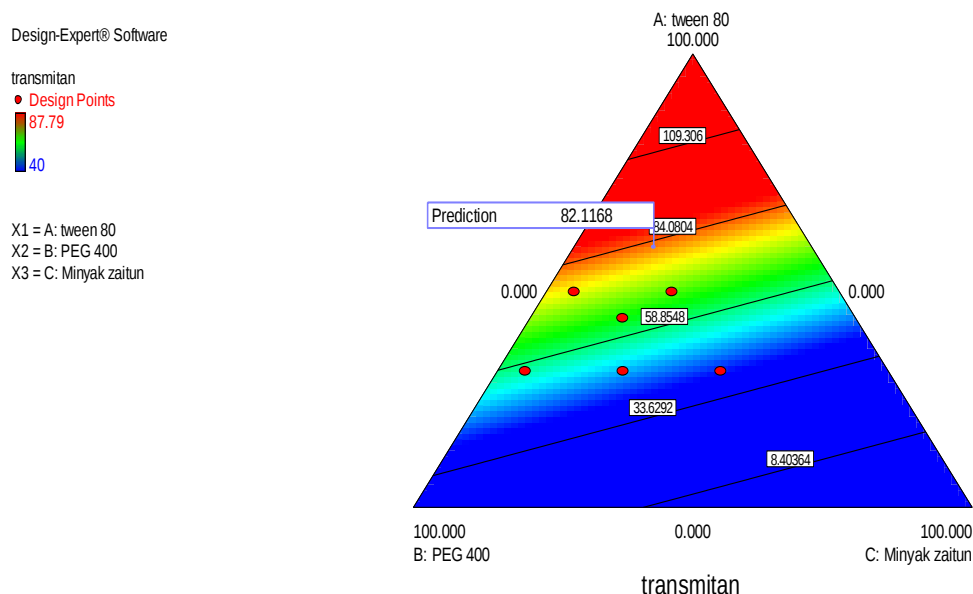
B= PEG 400

C = Minyak zaitun

Berdasarkan persamaan SLD, persamaan menjelaskan bahwa komponen A yaitu tween 80 meningkatkan % *transmitan* SNEDDS sebesar 134,53, komponen B yaitu PEG 400 meningkatkan % *transmitan* sebesar 26,03 dan komponen C yaitu minyak zaitun menurunkan % *transmitan* sebesar 16,82. Hasil tersebut disimpulkan bahwa penambahan minyak zaitun semakin besar lebih dominan dalam menurunkan % *transmitan* SNEDDS dan tween 80 menaikkan % *transmitan*.

Persamaan diatas menunjukkan bahwa peningkatan jumlah minyak zaitun berpengaruh terhadap % *transmitan* serta mempengaruhi fungsi dari komponen SNEDDS yang lainnya. Jumlah komposisi minyak yang besar dalam SNEDDS akan menyebabkan kemampuan bahan surfaktan dan kosurfaktan untuk membentuk emulsi yang transparan akan semakin sulit sehingga % *transmitan* semakin menurun, demikian juga sebaliknya.

Minyak zaitun dalam SNEDDS berperan sebagai pembawa obat, karena tipe emulsi SNEDDS adalah minyak dalam air (O/W), komposisi minyak sedikit dalam SNEDDS saat bertemu dengan air dapat bercampur secara cepat sehingga memperoleh tingkat kejernihan yang mendekati air dengan nilai persen transmitan sebesar 100% dan membentuk ukuran globul yang kurang dari 100 nm. Minyak zaitun memiliki kandungan asam oleat yang tinggi, dimana asam oleat tersebut mampu melakukan *self-emulsifying* serta kemampuan melarutkan obat yang tinggi, sehingga SNEDDS akan lebih cepat mencapai kejernihan karena obat dapat larut kedalam larutan pembawanya (Kurakula 2013).



Gambar 9. Counter plot % Transmitan

Contour plot % transmitan menunjukkan bahwa interaksi antara minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 sebagai komponen SNEEDS. Hasil *contour plot* menunjukkan bahwa semakin mendekati titik berwarna merah maka nilai % *transmitan* semakin besar dengan jumlah komponen minyak zaitun kecil, sedangkan pada titik yang berwarna biru nilai % *transmitan* paling kecil dengan jumlah komponen minyak zaitun besar.

2. Drug loading

Penentuan kadar tersebut dilakukan replikasi pembacaan serapan secara *triplo*, kadar obat kurkumin diperoleh dari persamaan regresi linear $y = 0,0147 + 0,0636x$, dimana nilai y sebagai serapan rata-rata sampel formula dan x sebagai nilai kadar obat (ppm). Hasil uji *drug loading* seperti yang tertera pada Tabel 3.

Hasil pengujian *drug loading* nanoemulsi analog kurkumin dilakukan pendekatan dengan metode SLD dan diperoleh persamaan

$$Y = 88,27 (A) + 111,94 (B) + 33,23 (C) - 281,43(AB) + 398,66 (AC) - 455,10(BC) \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan :

$Y = \text{Drug loading (ppm)}$

A = Tween 80

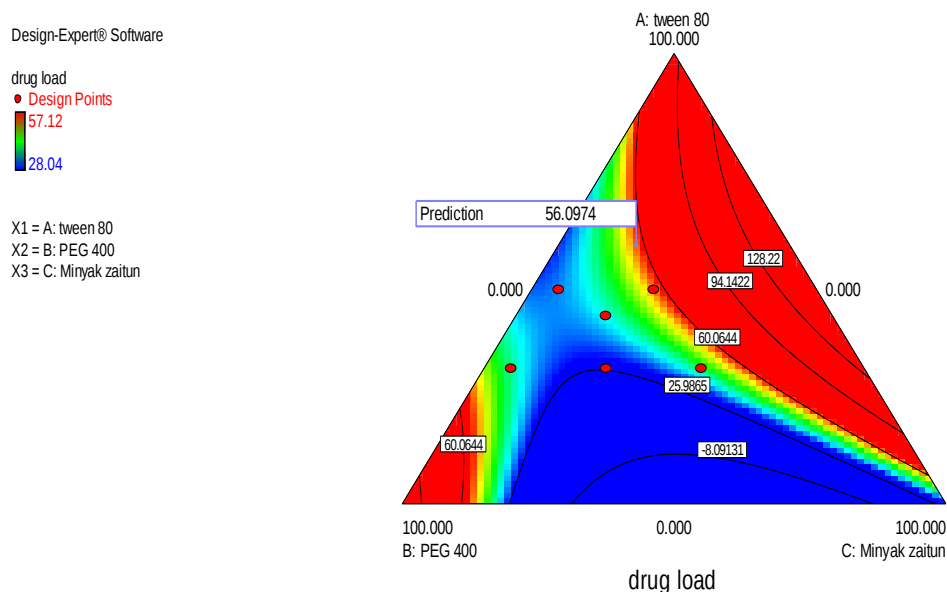
B = PEG 400

C = Minyak zaitun

Berdasarkan persamaan SLD, persamaan menjelaskan bahwa komponen A yaitu tween 80 menaikkan *drug loading* SNEDDS sebesar 88,27, komponen B yaitu PEG 400 menaikkan *drug loading* sebesar 111,94 dan komponen C yaitu minyak zaitun meningkatkan *drug loading* sebesar 33,23. Hasil tersebut disimpulkan bahwa PEG 400 lebih dominan dalam menaikkan *drug loading* SNEDDS.

Persamaan diatas menunjukkan bahwa PEG 400 berpengaruh terhadap *drug loading* serta mempengaruhi fungsi dari komponen SNEDDS yang lainnya. Peran PEG 400 sebagai kosurfaktan terhadap nilai *drug loading* yaitu membantu fungsi surfaktan menurunkan tegangan permukaan dalam minyak. Kosurfaktan berfungsi untuk membantu fleksibilitas surfaktan masuk kedalam fase minyak sehingga meningkatkan kelarutan analog kurkumin dalam menghasilkan *drug loading* yang besar karena molekul kosurfaktan akan menempatkan posisinya diantara surfaktan.

Penempatan molekul ko-surfaktan diantara molekul surfaktan pada permukaan globul minyak akan membentuk globul minyak dengan permukaan yang tertutup rapat oleh molekul surfaktan dan ko-surfaktan mengakibatkan tegangan antar muka yang semakin kecil dengan molekul air. Kondisi ini dapat meningkatkan interaksi permukaan globul minyak dengan molekul air yang ditandai dengan luas permukaan interaksi yang semakin besar. Luas permukaan interaksi antara fase minyak dengan air yang semakin besar akan menghasilkan *droplet size* yang semakin kecil



Gambar 10. Counter plot Drug loading

Contour plot drug loading menunjukkan bahwa interaksi antara minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 sebagai komponen SNEEDS. Hasil *contour plot* menunjukkan bahwa semakin mendekati titik berwarna merah maka nilai *drug loading* semakin besar, sedangkan pada titik yang berwarna biru nilai *drug loading* paling kecil dengan jumlah komponen minyak zaitun.

3. *Emulsification time*

Uji *Emulsification time* menggambarkan waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi ketika bertemu dengan cairan saluran cerna. Emulsi dikatakan baik ketika emulsifikasi terjadi dengan cepat dalam waktu kurang dari 1 menit dengan visual jelas atau transparan. Hasil menunjukkan bahwa *emulsification time* dalam 30 – 42 detik yaitu kinerja formulasi dikatakan baik.

Hasil yang diperoleh pada Tabel 3 tersebut yang menunjukkan waktu emulsifikasi 7 formula SNEDDS analog kurkumin mampu membentuk nanoemulsi 6,5 sampai 24 detik pada media *aquadest* 10 mL dengan rata-rata waktu yang dibutuhkan kurang dari satu menit.

Hasil pengujian *emulsification time* nanoemulsi analog kurkumin dilakukan pendekatan dengan metode SLD dan diperoleh persamaan

$$Y = 100,69 (A) + 108,46 (B) + 123,82 (C) - 369,56 (AB) - 43,00 (AC) - 445,78 (BC) \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan :

Y = *Emulsification time*(detik)

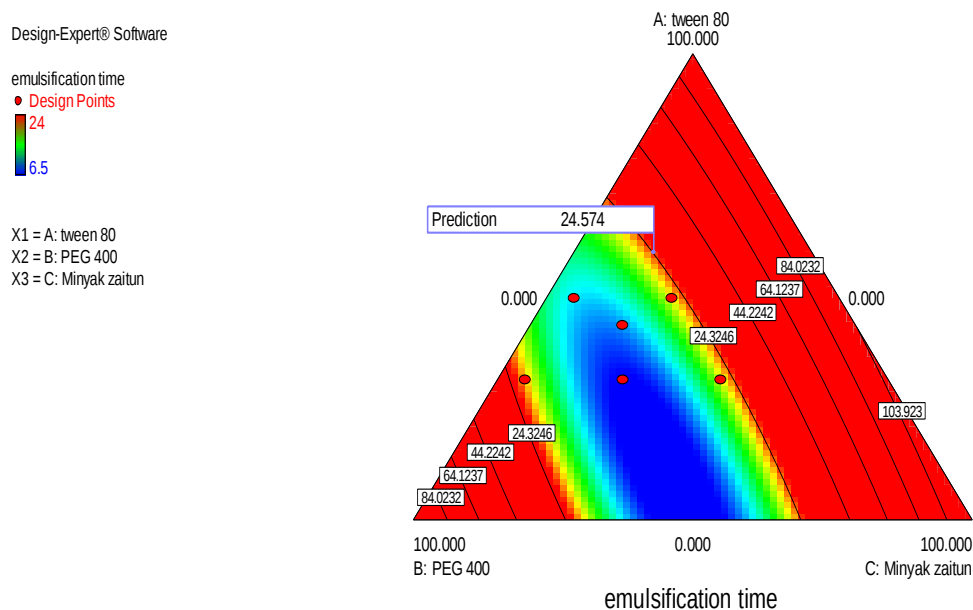
A = Tween 80

B = PEG 400

C = Minyak zaitun

Berdasarkan persamaan SLD, persamaan menjelaskan bahwa komponen A yaitu tween 80 meningkatkan *emulsification time* SNEDDS sebesar 100,69 , komponen B yaitu PEG 400 meningkatkan *emulsification time* sebesar 108,46 dan komponen C yaitu minyak zaitun meningkatkan *emulsification time* sebesar 123,82. Hasil tersebut disimpulkan bahwa minyak zaitun lebih dominan dalam meningkatkan *emulsification time* SNEDDS.

Persamaan diatas menunjukkan bahwa peningkatan jumlah minyak zaitun berpengaruh terhadap *emulsification time* serta mempengaruhi fungsi dari komponen SNEDDS yang lainnya. Minyak zaitun dalam SNEDDS berperan sebagai pembawa obat, minyak zaitun memiliki kemampuan melarutkan analog kurkumin sebesar 1,195mg/ml (Rowe dkk, 2009). Jumlah komposisi minyak yang besar dalam SNEDDS akan menyebabkan kemampuan bahan surfaktan dan kosurfaktan untuk membentuk emulsi yang transparan akan semakin lama sehingga waktu emulsifikasinya semakin meningkat, demikian juga sebaliknya. Minyak zaitun memiliki kandungan asam oleat yang tinggi, dimana asam oleat tersebut mampu melakukan *self-emulsifying* serta kemampuan melarutkan obat yang tinggi, ketika obat cepat larut maka waktu emulsifikasi juga semakin cepat (Kurakula 2013).



Gambar 11. Counter plot Emulsification time

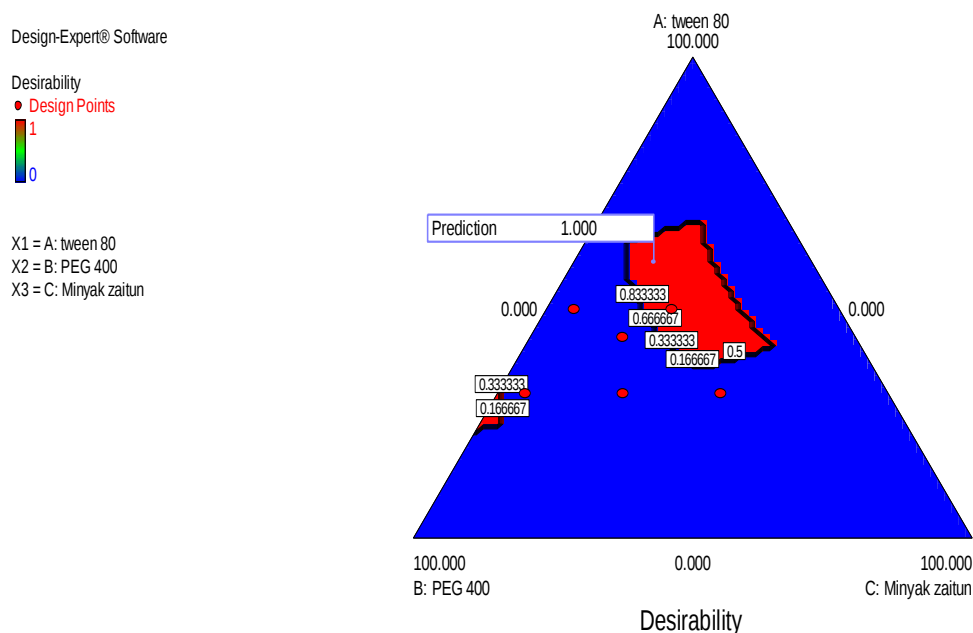
Contour plot emulsification menunjukkan bahwa interaksi antara minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 sebagai komponen SNEEDS. Hasil *contour plot* menunjukkan bahwa semakin mendekati titik berwarna merah maka nilai *emulsification time* semakin lama dengan menaikkan jumlah minyak zaitun, sedangkan pada titik yang berwarna kuning nilai *emulsification time* paling cepat.

E. Penentuan Formula Optimum

Formula optimum SNEDDS analog kurkumin dengan menggunakan minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 sebagai komponen SNEDDS berdasarkan karakteristik SNEDDS % *transmitan*, *drug loading* dan *emulsification time* yang diperoleh berdasarkan SLD. Penentuan titik optimum menggunakan program *Design Expert 7.1.5*. Hasil penentuan formula optimum dengan model SLD menggunakan bobot dan *goal* masing-masing parametre dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 4. Nilai parameter optimum SNEDDS analog kurkumin Program Design Expert 7.1.5

Parameter	Importance	Target	Batas	
			Min	Max
Emulsifikasi	+++	In range	1	60
% Transmitan	+++	In range	50	90
Drugloading	+++	In range	45	88



Gambar 12. Counter plot Desirability

Contour plot dari parameter – parameter uji digabung sehingga diperoleh *desirability* yang menunjukkan titik optimum dengan karakteristik SNEDDS meliputi % *transmitan*, *drug loading* dan *emulsification*. Hasil *superimposed contour plot* menunjukkan bahwa daerah optimum secara prediksi akan menghasilkan nilai *emulsication time* 24,574 detik, % *transmitan* 82,1168 % dan *drug loading* 56,0974 ppm.

F. Formula Optimum

Komposisi formula optimum SNEDDS kurkumin yang dibuat menggunakan program *Design Expert 7.1.5* secara prediksi memperoleh proporsi komponen SNEDDS tween 80 : PEG 400 : minyak zaitun (1,1 : 0,5 : 0,4).

Tabel 5. Formula optimum SNEDDS analog kurkumin program *Design Expert 7.1.5*

Bahan	Formula optimum	
	%	mL
Tween 80	57.4	1.1
PEG 400	28.3	0,5
Minyak zaitun	14.3	0,4
Volume sediaan		2

G. Verifikasi Persamaan Formula Optimum

Formula optimum SNEDDS Kurkumin yang terpilih dibuat dan dilakukan evaluasi karakteristik SNEDDS. Hasil percobaan memperoleh nilai karakteristik % *transmitan* sebesar 50,5600%, karakteristik *drug loading* sebesar 35,1600 ppm dan *emulsification time* 10,6767 detik. Hasil prediksi memperoleh nilai karakteristik % *transmitan* sebesar 82,1168 %, karakteristik *drug loading* sebesar 56,0974ppm dan *emulsification time* 24,574 detik. Hasil uji statistik karakteristik % *transmitan*, *drug loading* dan *emulsification time* antara hasil percobaan dengan hasil prediksi menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p>0,05$), sehingga menunjukkan bahwa % *transmitan*, *drug loading* dan *emulsification time* terverifikasi. Hasil verifikasi dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 6. Hasil pemeriksaan karakteristik SNEDDS analog kurkumin metode One Sample T-test

Parameter	Prediksi	Hasil percobaan
<i>Transmitan</i>	82,1168	50,5600±0,149*
<i>Drugloading</i> (ppm)	56,0974	35,1600±0,144*
<i>Emulsification time</i> (detik)	24,574	10,6767±0,239*

* : tidak berbeda bermakna antara prediksi dan hasil percobaan dengan nilai $p>0,05$

H. Pembuatan Solid SNEDDS Analog Kurkumin

Teknik pengembangan SNEDDS menjadi *Solid* SNEDDS yang digunakan adalah *adsorbtion to solid carier* yang merupakan teknik paling sederhana karena hanya melibatkan penambahan *solidifying agent* ke dalam formulasi cair. Manfaat yang diperoleh dari teknik *adsorbtion* ini adalah keseragaman ukuran serbuk yang baik dan dapat terabsorpsi pada tingkat tinggi hingga 70% w/w dengan pembawa yang sesuai (Katteboina. 2009).

Pembuatan *solid* SNEDDS analog kurkumin dilakukan dengan menggunakan teknik *adsorption to solid carier* dengan adsorben aerosil yang memiliki sifat hidrofobik dan mudah melepaskan obat (Paudel *et al.* 2013). Serbuk yang dihasilkan adalah berupa serbuk *free flowing* berwarna kuning yang memiliki konsistensi padat sebanyak 3.368 mg. Hasil yang didapat dari teknik ini

memiliki randemen 96,29 %, adanya sedikit bobot yang hilang diakibatkan pada saat proses pembuatan aerosil yang mempunyai bobot sangat ringan sehingga ada beberapa massa yang beterbangan di udara yang tidak dapat terkontrol.

Tabel 7. Hasil randemen serbuk *solid* SNEDDS analog kurkumin

Teknik	Randemen (%)
<i>Adsorption to solid carrier</i>	96,29

I. Karakterisasi *Solid* SNEDDS Analog Kurkumin

1. *Emulsification time, drug load* dan *transmitan*

Pengujian karakterterisasi *solid* SNEDDS analog kurkumin bertujuan untuk mengetahui bahwa sediaan nanoemulsi memenuhi syarat dan uji stabilitas. Parameter uji karakteristik nanoemulsi antara lain *emulsification time, drug loading* dan *% transmitan*. *Emulsification time* terbentuknya nanoemulsi kurang dari satu menit, *% transmitan* nanoemulsi mendekati *transmitan* air 100% serta *drug loading* yang tinggi, uji disolusi dengan hasil lebih baik dari analog kurkumin murni, dan FTIR menunjukkan bahwa adsorben aerosil bisa sebagai pembawa *solid* SNEDDS analog kurkumin. Hasil *emulsification time, drug load*, dan *transmitan solid* SNEDDS analog kurkumin.tertera pada tabel 8.

Tabel 8. Karakterisasi *emulsification time, drug load*, dan *transmitan solid* SNEDDS analog kurkumin.

Formula <i>solid</i> SNEDDS	Komponen SNEDDS					Karakterisasi SNEDDS analog kurkumin		
	Minyak zaitun (mL)	Tween 80 (mL)	PEG 400 (mL)	Aerosil (mg)	analog Kurkumin (mg)	<i>Emulsification</i> <i>time</i> (detik)	<i>Drug</i> <i>loading</i> (ppm)	<i>Transmitan</i> (%)
	0,4	1,1	0,5	1500	20	59,33±1,30	37,74±0,00	37,92±0,20

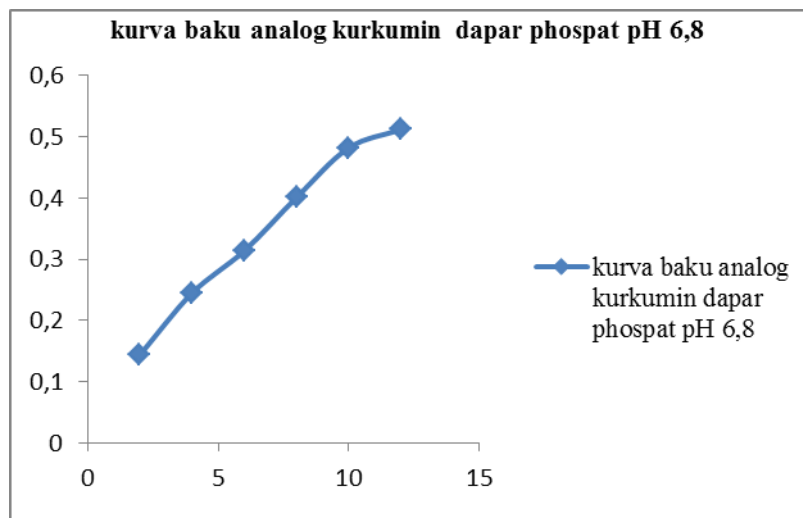
Hasil yang diperoleh nilai karakteristik *% transmitan* sebesar 37,92%, karakteristik *drug loading* sebesar 37,74 ppm dan *emulsication time* 59,33 detik. Apabila dibandingkan dengan hasil sebelum dilakukan solidifikasi, hasil dari masing-masing karakterisasi yang mengalami penurunan adalah *% transmitan* dan *emulsification time*. Hasil nilai karakteristik *% transmitan* sebesar 50,56% setelah disolidkan turun menjadi 37,92 %, *emulsication time* 10,67 detik menjadi lebih

lama yaitu 59,33 detik. Sedangkan karakteristik *drug loading* sebesar 35,1600 ppm meningkat menjadi 37,74 ppm.

2. Uji disolusi

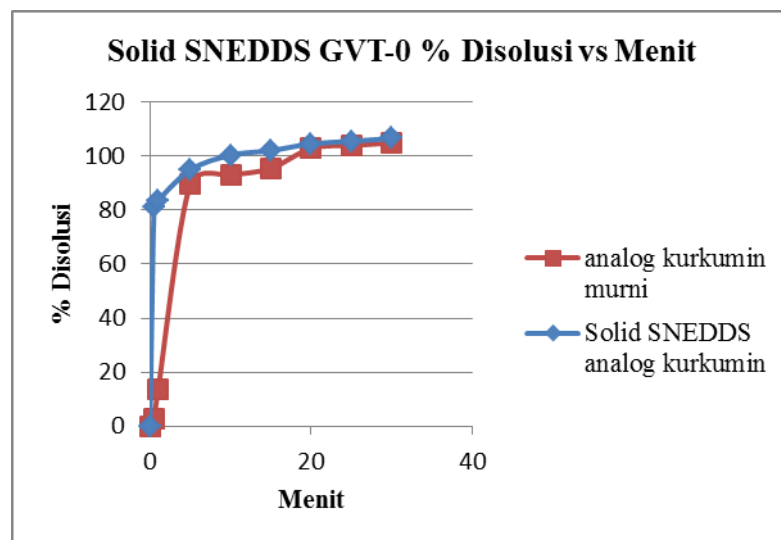
2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Analog Kurkumin dengan Pelarut Dapar Phospat pH 6,8. Panjang gelombang maksimum dari obat analog kurkumin dilakukan dengan *scanning* larutan induk analog kurkumin dengan konsentrasi 10 ppm pada panjang gelombang 412 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum diperoleh dari panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar. Hasil panjang gelombang maksimum analog kurkumin menggunakan spektrofotometer UV-VIS menunjukkan panjang gelombang 412 nm dengan nilai serapannya sebesar 0,580 nm. Hasil panjang gelombang maksimum analog kurkumin pada lampiran 14.

2.2 Kurva Kalibrasi Analog Kurkumin dengan Pelarut Dapar Phospat pH 6,8. Pembuatan enam seri konsentrasi kurkumin yaitu 2, 4, 6, 8, 10 dan 12 ppm dari larutan baku 100 ppm pengukuran serapan menggunakan spektrofotometer UV-VIS sebanyak tiga kali replikasi. Penentuan persamaan regresi linear dengan nilai x yaitu konsentrasi, y adalah absorbansi. Hasil persamaan regresi linear yang diperoleh yaitu $y = 0,0859 + 0,0377x$, dimana nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,9983. Persamaan regresi linear yang diperoleh telah memenuhi standar parameter linearitas yaitu memiliki nilai koefisien korelasi mendekati 0,999 dengan enam seri konsentrasi yang berbeda (Miller 1993).



Gambar 13. Kurva kalibrasi analog kurkumin pelarut dapar fosfat pH 6,8.

2.3 Disolusi. Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui gambaran pelepasan analog kurkumin dalam suatu sediaan *solid* SNEDDS hingga tercapainya suatu efek terapi pada waktu tertentu. Hasil uji disolusi *solid* SNEDDS analog kurkumin dengan adsorben aerosil digambarkan dengan suatu grafik antara waktu dengan % disolui obat yang terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*. Profil pelepasan obat dapat dilihat pada gambar 14.



Gambar 14. Profil disolusi analog kurkumin murni dan *solid* SNEDSS analog kurkumin.

Dissolution efficiency (DE) merupakan salah satu parameter yang penting dalam uji disolusi. Penggunaan metode DE bertujuan untuk menentukan jumlah pelepasan obat keseluruhan selama waktu tertentu. Perbandingan profil pelepasan

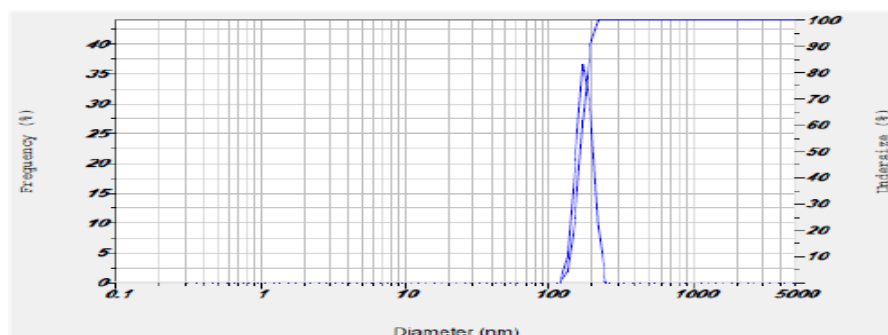
obat pada *solid* SNEDDS analog kurkumin dibandingkan dengan profil pelepasan obat analog kurkumin murni dapat dilihat dari presentase obat yang dilepaskan sampai menit ke-30 (DE_{30}). DE_{30} merupakan perbandingan antara daerah dibawah kurva disolusi atau *area under curve* (AUC) dengan luas total persentase dari jumlah obat yang terdisolusi sampai menit ke-30. Pelepasan obat pada *solid* SNEDDS analog kurkumin pada menit ke-5 sudah mencapai 97 % sedangkan pada pelepasan obat analog kurkumin murni mencapai 83,58%. Hasil tersebut memberi gambaran bahwa sistem pengantaran obat *solid* SNEDDS dapat meningkatkan presentase pelepasan obat atau disolusi suatu obat.

3. Ukuran Partikel

Ukuran partikel merupakan faktor kritis dalam *self-emulsification* karena menentukan kecepatan dan kemudahan obat untuk terabsorpsi secara optimal (Benita 2006) serta stabilitas emulsi yang terbentuk (Rai *et al.* 2010). Ukuran partikel pada *solid* SNEDDS analog kurkumin diperoleh ukuran 154,2 nm dapat dilihat pada lampiran 16.4.

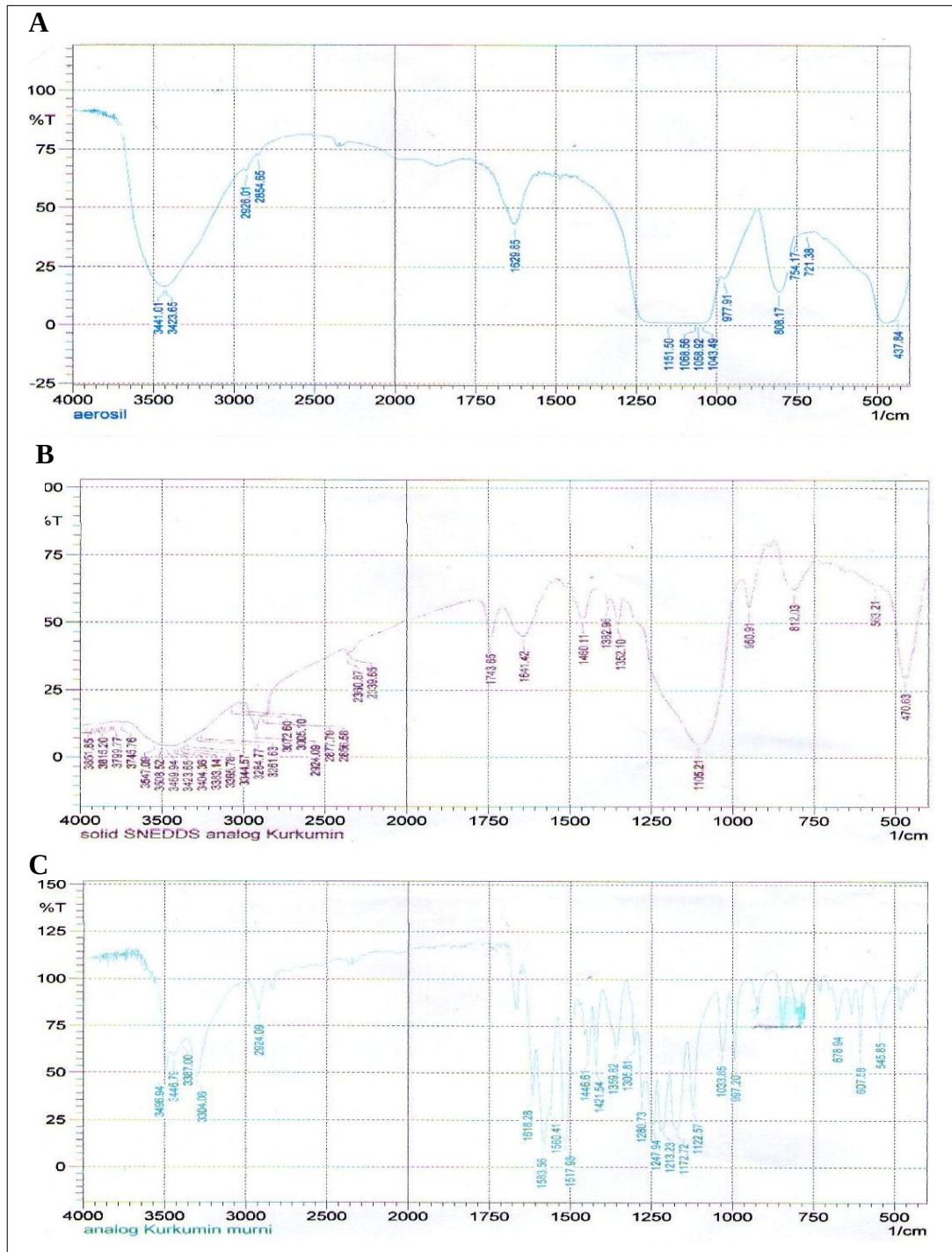
Ukuran droplet yang kecil akan memperluas permukaan kontak droplet dengan cairan lambung sehingga pelepasan obat lebih cepat dibandingkan ukuran droplet yang besar (Nasim *et al.* 2013), semakin kecil ukuran partikel maka akan memudahkan obat untuk mencapai sel sasaran.

Distribusi ukuran atau *Polidispersity Index* merupakan nilai standar deviasi dari rata – rata ukuran partikel, yang mengindikasikan keseragaman ukuran nanoemulsi. *Polidispersity Index* pada *solid* SNEDDS analog kurkumin diperoleh nilai 0,46. Nilai PI semakin dibawah 1 mengartikan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk.



Gambar 15. Ukuran partikel *solid* SNEDDS analog kurkumin

4. FTIR



Gambar 16. Hasil spektrum FT-IR

Keterangan : (A) aerosil, (B) *solid* SNEDDS analog kurkumin, (C) kurkumin murni

Pengamatan spektrum inframerah terhadap *solid* SNEDDS analog kurkumin harapannya adalah spektrum yang dihasilkan sama atau menyerupai spektrum pada aerosil yang berfungsi sebagai bahan pemabwa SNEDDS analog kurkumin. Puncak pada bilangan gelombang $977,17\text{ cm}^{-1}$ pada aerosil juga terdapat pada spektrum *solid* SNEDDS analog kurkumin pada bilangan gelombang yang mendekati aerosil yaitu $950,1\text{ cm}^{-1}$ dimana kedua panjang gelombang tersebut serapan yang merupakan pita serapan vibrasi ulur dari gugus Si-O pada silanol (Si-OH). Kemudian Pita serapan yang kuat juga terdapat di daerah $1105,21\text{ cm}^{-1}$ merupakan pita serapan vibrasi ulur asimetri Si-O terdapat pada spektrum *solid* SNEDDS analog kurkumin sedangkan pada aerosil pita melebar pada serapan pada daerah $1151,5\text{ cm}^{-1}$. Serapan pada panjang gelombang 2850-3000 cm menunjukkan adanya gugus alkana, hal itu muncul pada spektrum aerosil pada serapan panjang gelombang $2854,65\text{ cm}^{-1}$ dan $2926,01\text{ cm}^{-1}$ sedangkan pada *solid* SNEDDS muncul pada serapan $2924,09\text{ cm}^{-1}$. Akan tetapi pada spektrum *solid* SNEDDS muncul gugus fungsi O-H yang kuat pada daerah $3000-3800\text{ cm}^{-1}$ disebabkan oleh penyerapan yang sangat kuat gugus OH pada (Si-OH), terjadi karena beberapa ikatan O-H saling memangjang tidak bersamaan atau tidak sefase, sehingga mempunyai momen dipol listrik dan aktif dalam spektrum inframerah (Anam dkk. 2007) dan pada saat preparasi tidak dilakukan pengeringan dengan oven maka pengaruh udara yang terserap oleh sampel *solid* SNEDDS analog kurkumin juga akan memberi pengaruh terhadap spektrum gugus OH yang keluar. Spektrum-spektrum yang muncul pada aerosil dan *solid* SNEDDS banyak memiliki persamaan serapan panjang gelombang.

Spektrum pada analog kurkumin menunjukkan gugus fungsional C=O pada serapan panjang gelombang 1655 cm^{-1} , gugus fungsional C=C aromatis pada serapan panjang gelombang $1517,98\text{ cm}^{-1}$, gugus fungsional HC=CH olefenik pada panjang gelombang $1583,56\text{ cm}^{-1}$, dan gugus C-O-C pada serapan panjang gelombang $1172,72\text{ cm}^{-1}$. Hasil identifikasi dari spektrum tersebut menunjukkan bahwa zat tersebut adalah analog kurkumin.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pertama, berdasarkan 7 formula SNEEDS analog kurkumin diperoleh menggunakan SLD diperoleh proporsi optimum yaitu 0,4 mL minyak zaitun, 1,1 mL tween 80, dan 0,5 mL PEG 400 dengan memiliki karakteristik *emulsification time* $10,67 \pm 0,239$ detik, *drug load* $35,16 \pm 0,144$ ppm, dan transmitan $50,56 \pm 0,149$ %.

Kedua, karakteristik *solid* SNEDDS analog kurkumin *emulsification time* $59,33 \pm 1,30$ detik, *drug load* $37,74 \pm 0,00$ ppm, transmitan $37,92 \pm 0,20$ %, dan ukuran partikel $154,2 \pm 20,2$ nm, uji disolusi *solid* SNEDDS analog kurkumin pada media dapar fosfat pH 6,8 mencapai 97,99 % dalam waktu 5 menit lebih tinggi 14,39% dari analog kurkumin murni.

B. Saran

Pertama, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam pembuatan *solid* SNEDDS analog kurkumin dengan membandingkan adsorben jenis lain untuk meningkatkan kemampuan sebagai pembawa obat.

Kedua, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai Optimasi teknik pembuatan *solid* SNEDDS analog kurkumin dengan metode *adsorption*, *freez dry* dan *spray dry* serta memperhatikan karakter uji fisiknya.

DAFTAR PUSTAKA

- [USP]. 2015. *The United State Pharmacopeia*. 38th Ed. Rockville : The United State Pharmacopeial Convention Inc
- Aggarwal, B. B., Kumar A., & Bharti A. C. 2003. *Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies*. *Anticancer Research* 23, 363-98.
- Anon. 2005. *Instruction Manual Malvern Zeta sizer*. Germany: Biotech.
- [Anonim]. 1994. *Reviewer Guidance: Validation of Chromatographich Methods*. Center for Drug Evaluation and Research, Rocckville. Hlm 12-28.
- Araujo, C.C., Leon, L.L., 2001. Biological activities of *Curcuma longa* L. Mem. Inst.
- Astika DN. 2015. Pengaruh Penambahan Surfaktan Tween 80 terhadap Sifat Mutu Fisik Stabilitas Mikroemulsi Ketoprofen [Skripsi].Jember: Fakultas Farmasi, Universitas Jember.
- Azeem A, Rizwan M, Ahmad FJ, Khan ZI, Khar RK, Aqil M, 20008. Emerging role of microemulsions in cosmetics. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* Volume 2 , Issue 3.
- Benita, S., 2006, *Microencapsulation: Methods & Industrial Applications Vol 158*, 2nd Edition, 2-5.
- Bisht, S., Feldmann, G., Soni, S., Ravi, R., Karikar, C., Maaitra, A., and Maitra, A., 2007, Polymeric Nanoparticle-Encapsulated Curcumin (“nanocurcumin”): a Novel Strategy for Human Cancer Therapy, *J. Biomater. Sci. Polymer*, 18(2):205-221.
- Bolton S. 1997.*Pharmaceutical Statistics, Practical and Clinical Applications*.Ed ke-3. New York: Marcel Dekker. hlm 326-352.
- Bolton S and Bon C. 2004. *Pharmaceutical Statistics*. New York: Marcell Dekker Inc. hlm 265-281.
- Brown, W., Christopher, S.F., Brent, L.,I., Eric, V.A., 2012. : *Organic Chemistry*, 6th Ed, USA: Brooks/Cole,Cengage Learning, p.744,748-749.
- Chan CC, Herman L, Lee YC, Zhang XM. 2004. *Analitical Method Validation and Instrument Performance Verification*. New Jersey : Inc Publication.

- 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.
- Debnath, S., Satayanarayana, dan Kumar, G. V., 2011, Nanoemulsion-A Method to Improve The Solubility of Lipophilic Drugs, *Pharmanest.*, 2 (2-3), 72-76.
- Fatharoni A. 2014. Formulasi SNEDDS Simvastatin menggunakan Surfaktan Tween 80 dan Ko-surfaktan PEG 400 [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.
- Gupta, S., Chavan, S., dan Sawant, K. K., 2011, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Adefovir Dipivoxil: Design, Characterization, in Vitro and ex Vivo Evaluation, *Physicochem. Eng. Aspects.*, **392**, 145-155.
- Harmita. 2004. Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 1:117-135.
- Harvey D. 2000. *Modern Analytic Chemistry*. McGraw-Hill, USA. Hlm 579
- J.H. Joe, W.M. Lee, Y.J. Park, K.H. Joe, D.H. Oh, Y.G. Seo, J.S. Woo, C.S. Yong, H.G. Choi, Effect of the solid-dispersion method on the solubility and crystalline property of tacrolimus, *Int. J. Pharm.* 395 (2010) 161–166.
- J.H. Kang, Oh DH, Oh YK, Yong CS, Choi HG. Effects of solid carriers on the crystalline properties, dissolution and bioavailability of flurbiprofen in solid self-nanoemulsifying drug delivery system (solid SNEDDS) *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 80 (2012) 289–297.
- Katteboina S, P VSR Chandrasekhar, S Balaji. 2009. Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations. *Adv Drug Del Rev* 60:734-746.
- Kommuru, T.R., Gurley, B., Khan, M.A., Reddy, I.K., 2001, Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) of Coenzyme Q10: Formulation Development and Bioavailability Assessment, *Int. J. Pharm.*, **212**, 233-246.
- Kumar RS, Syamala US, Revathi P, Devaki S, Raghuver P, Gowthamarjan K. 2013. Self nano-emulsifying drug delivery system of olanzapine for enhanced oral bioavailability: in vitro, in vivo characterization and in vitro-in vivo correlation. *Journal of Bioequivalence and Bioavailability*.5:201-208.
- Kumar S, Gupta SK, Sharma PK. 2012. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for oral delivery of lipid based formulation-a review. *African Journal of Basic & Applied Sciences* 4:1-5.

- Lei, Y., Lu, Y., Qi, J., Nie, S., Hu, F., Pan, W., Wu, W., 2011, Solid Self-Nanoemulsifying Cyclosporin a Pellets Prepared by Fluid-Bed Coating: Preparation, Characterization and In Vitro Redispersibility, *Int. J. Nanomed.*, **6**, 795-805.
- Lovelyn, C., Attama, A.A., 2011, Current State of Nanoemulsions in Drug Delivery, *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, **2**: 626-639.
- M. Sunitha Reddy; N. Sowjanya., 2015, Formulation and *in-vitro* Characterization of Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (s-SNEDDS) Of Simvastatin, *J. Pharm. Sci. & Res. Vol.* **7**(1), 2015, 40-48.
- Mahmoud, H., Al-Suwayeh, S., dan Elkadi, S., 2013, Design and Optimization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Simvastatin Aiming Dissolution Enhancement, *AJPP*, **7** (22), 1482-1483.
- Maiti, K., Mukherjee, K., Gantait, A., Saha, B.P., and Mukherjee, P.K., 2007, Curcumin-Phospholipid Complex: Preparation, Therapeutic Evaluation and Pharmacokinetic Study in Rats. *International Journal of Pharmaceutics*, **330** (1-2): 155-163.
- Makadia H. 2013. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS): future aspects. *Asian J. Pharm. Res.* **3**(1):21-27.
- Martin, A., Swabrick, J., & Cammarata, A., 1993, *Farmasi Fisik Jilid 2*, diterjemahkan oleh Yoshita, Edisi III, UI-Press, Jakarta.
- Oyagbemi, A., Saba AB, Ibraheem AO., 2009, Curcumin: from food spice to cancer prevention, *Asian Pac J Cancer Prev.*, **10**(6):963-7.
- Patel, M. J., Patel, N. M., Patel, R. B., dan Patel, R. P., 2010, Formulation and Evaluation of Self-Microemulsifying Drug Delivery System of Lovastatin, *Asian. J. Pharm. Sci.*, **5**(6), 266-267.
- Patel, M. J., Patel, N. M., Patel, R. B., dan Patel, R. P., 2010, Formulation and Evaluation of Self-Microemulsifying Drug Delivery System of Lovastatin, *Asian. J. Pharm. Sci.*, **5**(6), 266-267.
- Paudel, A., Worku, Z.A., Meeus, J., Guns, S., Mooter, G.V., 2013, Manufacturing of Solid Dispersions of Poorly Water Soluble Drugs by Spray Drying: Formulation and Process Considerations, *Int. J. Pharm.*, **453**, 253-284.
- Pol, Anuradha S., Patel, Pratikkumar A., dan Hedge, D., 2013, Peppermint Oil Based Drug Delivery System of Aceclofenac with Improved Anti-Inflammatory Activity and Reduced Ulcerogenicity, *Int. J. Pharm. Biosci. Technol.*, **1**(2), 89-100.

- Raesuddin SR. 2011. Formulation and evaluation of self emulsifying drug delivery system of simvastatin [Tesis]. Bangalore: Health Sciences, Rajiv Gandhi University.
- Rai MK, Yadaw AP, Gade AK (2011) Biogenic nanoparticles: an introduction to what they are, how they are synthesized and their applications. In: Rai MK, Duran N (eds) Metal nanoparticles in microbiology, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Germany, pp 1-16.
- Rowe R.C., Sheskey P.J. and Owen S.C., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association, London.
- Sardjiman, 2000, Synthesis of Some New Series of Curcumin Analogues, Antioxydative, Antiinflammatory, Antibacterial Activity, and Qualitatif Structure Activity Relationship, Disertasi, UGM, Yogyakarta, 72-73.
- Sapra, K., Sapra, A., Singh, S. K., dan Kakkar, S., 2012, Self-Emulsifying Drug Delivery System: A Tool in Solubility Enhancement of Poorly Soluble Drugs, *Int. J. Pharm. Sci.*, 2 (3), 314, 317-318, 320.
- Septianingrum SN. 2013. Optimasi Formula Mikroemulsi Testosterone Undekanoat (TU) dengan Kekuatan Sediaan yang optimum pada Penggunaan Injeksi Intramuscular [Skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran & Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah.
- Shanmugam, S., Baskaran, R., Balakrishnan, P., Thapa, P., Yong, C., Yoo, B., 2001, *Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) containing phosphatidylcholine for enhanced bioavailability of highly lipophilic bioactive carotenoid lutein*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 79 (2011), 258-257.
- Singh R, Liliard JW. 2009. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *ExpMolPathol.* 86:215-223
- Singh, B., Bandopadhyay, S., Kapil, R., Singh, R., dan Katare, O. P., 2009, Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS): Formulation Development, Characterization, and Application, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 26 (5), 427, 431, 444-445, 451.
- Siregar CJP, Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*, Cetakan 2. Jakarta : EGC. 33-34, 59-60.
- Sudibyo, M., 1996, Inhibition Effect of Curcumin an its Analogues on In Vitro Rat Liver Gluthathione S-Transferases Activity, *Indon. J. Pharm.*, 7(1), 39-51.

- Tonnesen, H.H and Karlsen, J. 1985. Studies on Curcumin and Curcuminoid. VI. Kinetics of Curcumin Degradation in Aqueous Solution. *Z Lebensm Unter Forsch*, **80**(5), 402 – 404.
- Tonnesen, H.H., Masson, M., Loftsson, T., 2002. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. *Int. J. Pharm.* 244, 127–135.
- Wahyuni, A.H. dan Paskalina, H.Y., 2004, Ekstraksi Kurkumin dari Kunyit, dalam Prosiding Seminar Nasional Rekayasa Kimia dan Proses 2004, 17-23, Fakultas Teknik Universitas Diponegoro, Semarang.
- Wahyuningsih I, Sugiyanto, Yuswanto A, Martien R. 2015. Uji Kelarutan untuk Seleksi Fase Minyak, Surfaktan dan Kosurfaktan dalam Preparasi *Self-nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) furosemide. *Prosiding Seminar Nasional Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine*. 1-6.
- Wang, Z., Sun, J., Wang, Y., Liu, X., Liu, Y., Fu, Q., Meng, P., He, Z., 2010, Solid Selfemulsifying Nitrendipine Pellets: Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation, *Int. J. Pharm.*, **383**, 1–6.
- Yang, K.Y., Lin, L.C., Tseng, T.Y., Wang, S.C., Tsai, T.H., 2007. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC–MS/MS. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 853, 183–189.
- Zhang, P., Liu, Y., Feng, N., Xu, J., 2008. Preparation and evaluation of selfmicroemulsifying drug delivery system of oridonin. *Int. J. Pharm.* 355, 269–276.
- Zhao T. 2015. Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for the Oral Delivery of Lipophilic Drugs. *Doctoral School in Material Science and Engineering* 28:1-120.

L

A

M

P

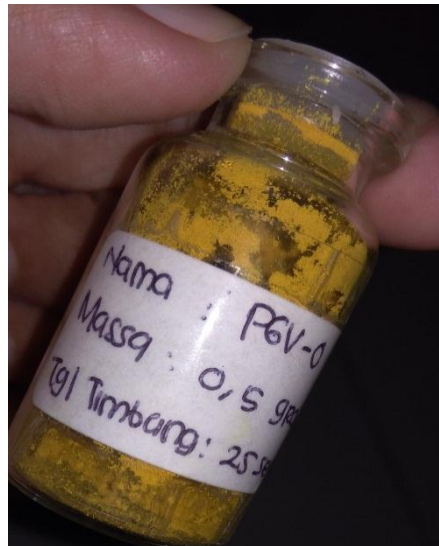
I

R

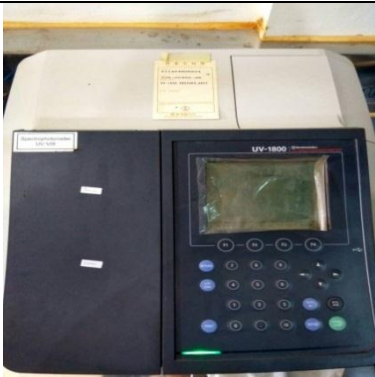
A

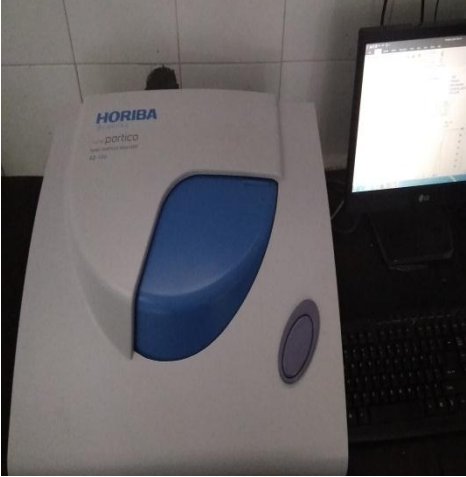
N

Lampiran 1. Bahan Analog KurkuminA

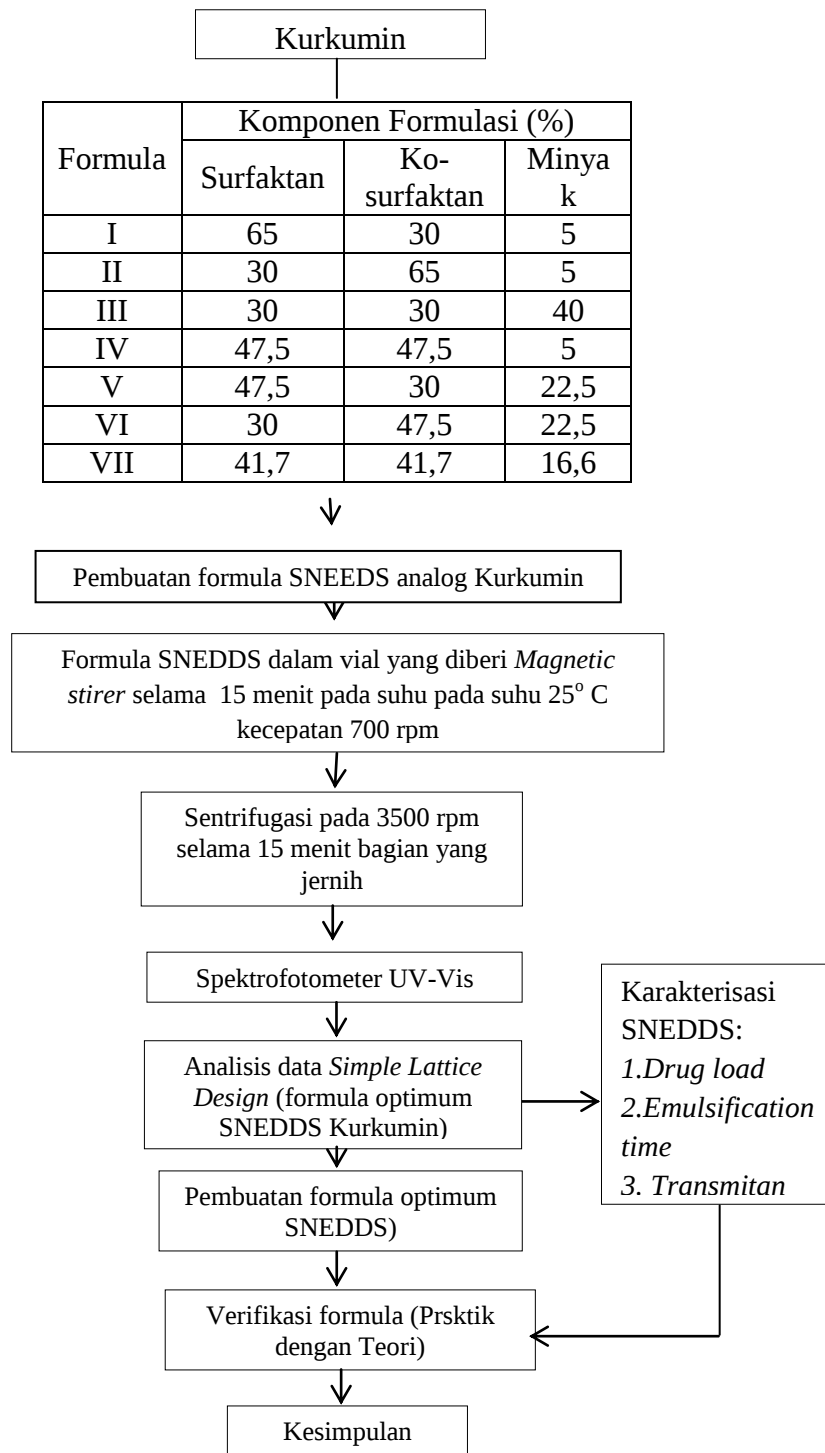


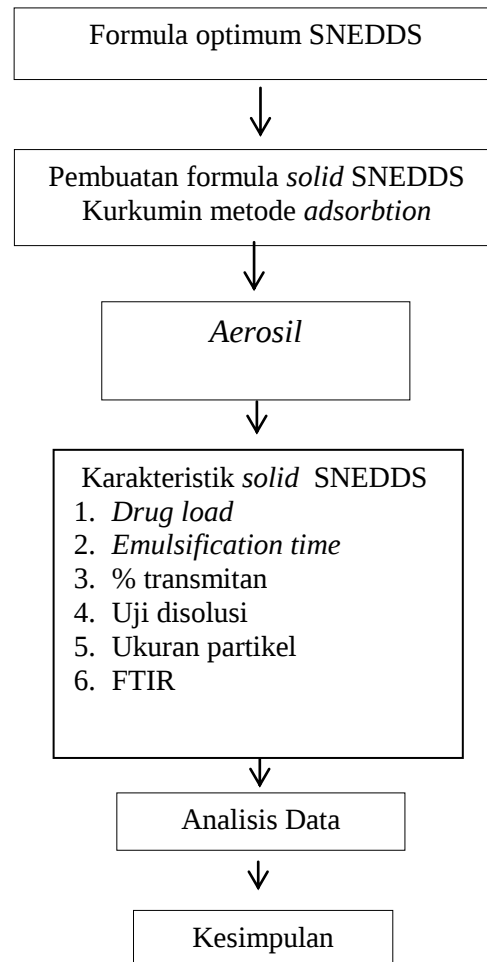
Lampiran 2. Alat-alat yang digunakan dalam praktikum

No	Alat	Nama Alat	Kegunaan
1		Neraca analitik	Menimbang bahan, baik bahan baku maupun <i>eksipien</i> .
2		<i>Magnetic stirer</i>	Mencampur dan menghomogenkan komponen
3		<i>Spektrofotometer UV-Vis</i>	Membaca serapan bahan aktif dan pembacaan <i>transmitan</i>
4		<i>Stopwatch</i>	Untuk alat mesin hitung waktu

5		Mortir dan stamfer	Untuk pencampuran dalam pembuatan <u><i>solid SNEDDS</i></u>
6		PSA (<i>Particle Size Analyzer</i>)	Mengukur ukuran partikel.
7		Sentrifugasi	<i>Centrifuge</i> sampel

Lampiran 3. Skema Pembuatan SNEDDS Analog Kurkumin

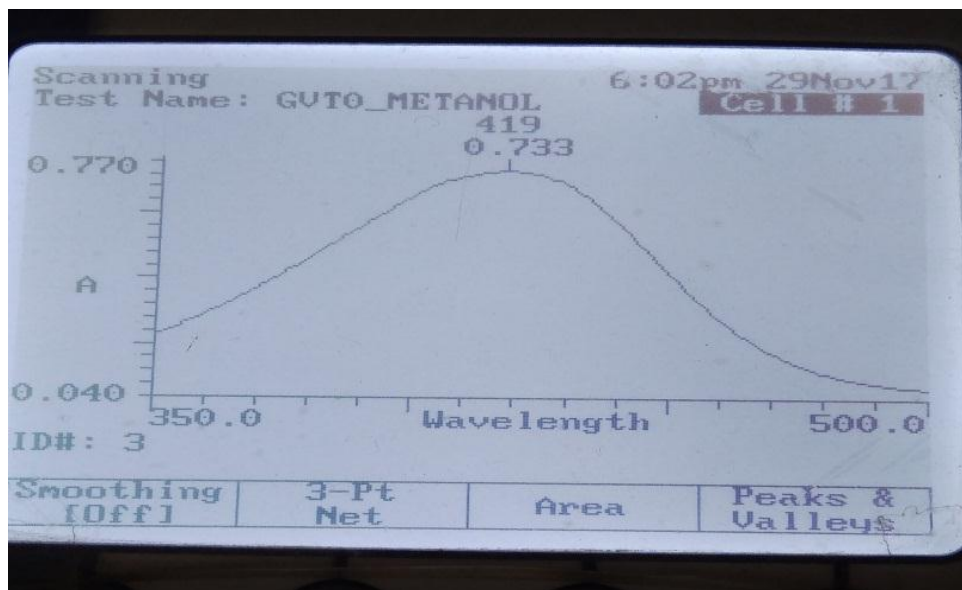


Lampiran 4. Skema Pembuatan *Solid* SNEDDS

Lampiran 5. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisa

a. Penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh yang diperoleh dari *scanning* larutan analog kurkumin konsentrasi 10 ppm yaitu panjang gelombang maksimum sebesar 419 nm, serapan 0,733 ppm dengan pelarut metanol p.a.



b. Penentuan operating time

Kinetics			
Test Name: GUT0_OT			
6:36pm 29Nov17			
Cell # 1			
HH:MM:SS	Abs	Delta	Lin
28:00	0.738	0.000	L
28:10	0.739	0.001	L
28:20	0.739	0.000	L
28:30	0.739	0.000	L
28:40	0.739	0.000	L
28:50	0.739	0.000	L
29:00	0.739	0.000	L
29:10	0.739	0.000	L
ID#	Abs/min	Result	C
1	0.000	0.000	
Press ↑ or ↓ for more data...			
	Graph	Edit Data	Measure Sample

Kinetics			
Test Name: GUT0_OT			
6:36pm 29Nov17			
Cell # 1			
HH:MM:SS	Abs	Delta	Lin
29:20	0.739	0.000	L
29:30	0.739	0.000	L
29:40	0.739	0.000	L
29:50	0.739	0.000	L
30:00	0.739	0.000	L
ID#	Abs/min	Result	C
1	0.000	0.000	
Press ↑ or ↓ for more data...			
	Graph	Edit Data	Measure Sample

Operating time analog kurkumin menggunakan pelarut metanol p.a stabil antara 28-30 menit.

c. Kurva kalibrasi

Konsentrasi (ppm)	pembacaan 1	pembacaan 2	pembacaan 3	rata rata
2	0,147	0,149	0,151	0,149
4	0,274	0,273	0,272	0,273
6	0,390	0,389	0,388	0,389
8	0,508	0,509	0,510	0,509
10	0,649	0,648	0,647	0,648
12	0,789	0,790	0,790	0,790

$$a = 0,0147$$

$$b = 0,0636$$

$$r = 0,9983$$

Persamaan

$$y = a + bx$$

$$= 0,0147 + 0,0636x$$

Keterangan

x = konsentrasi (ppm)

y = serapan

d. Linearitas

Konsentrasi (ppm)	pembacaan 1	pembacaan 2	pembacaan 3	rata rata
2	0,147	0,149	0,151	0,249
4	0,274	0,273	0,272	0,273
6	0,390	0,389	0,388	0,389
8	0,508	0,509	0,510	0,509
10	0,649	0,648	0,647	0,648
12	0,789	0,790	0,790	0,790

$$a = 0,0147$$

$$b = 0,0636x$$

$$r = 0,9983$$

Hasil linearitas diperoleh $R = 0,9983$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data linier.

e. Penentuan Perolehan kembali (*Recovery*)

Penimbangan (mg)	Serapan				Kadar µg/ml	Jumlah terukur (mg)	Recovery (%)
	replikasi 1	replikasi 2	replikasi 3	rata-rata			
8	0.503	0.511	0.502	0.505	7.709	7.709	96.36
	0.504	0.513	0.504	0.507	7.740	7.740	96.76
	0.506	0.508	0.504	0.506	7.725	7.725	96.56
10	0.647	0.649	0.651	0.649	9.973	9.973	99.73
	0.644	0.648	0.649	0.647	9.942	9.942	99.42
	0.643	0.646	0.651	0.647	9.942	9.942	99.42
12	0.773	0.781	0.788	0.781	12.063	12.063	100.52
	0.776	0.783	0.786	0.782	12.064	12.064	100.53
	0.778	0.783	0.788	0.783	12.080	12.080	100.67
Rata-rata %							98.89
Simpangan Baku (SD)							1.81
Simpangan Baku Relatif (RSD)							1.83

Keterangan :

Kadar = (rata-rata serapan – 0,0147)/ 0,0636

$$\begin{aligned}\text{Jumlah terukur} &= \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{\text{kadar}}{1000} \times 100 \text{ mL} \times 10\end{aligned}$$

$$\% \text{ recovery} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{bobot penimbangan awal}} \times 100 \%$$

f. Penentuan LOD dan LOQ

Konsentrasi (µg/ml)	Absorbansi (y)	$\hat{y}$	$ y - \hat{y} $	$ y - \hat{y} ^2$
1	0.149	0.1419	0.0071	0.0000504
2	0.273	0.2691	0.0039	0.0000152
3	0.389	0.3964	-0.0074	0.0000548
4	0.509	0.5235	-0.0145	0.0002102
5	0.648	0.6507	-0.0027	0.0000073
6	0.79	0.7779	0.0121	0.0001464
Jumlah total ($\sum y - \hat{y} ^2$)				0.00048433

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum |y - \hat{y}|^2}{n - 2}}$$

 $S_{x/y}$ = simpangan baku residualn = jumlah data $\sum |y - \hat{y}|^2$

$\sum |y - \hat{y}|^2$ = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,00048433}{6-2}} = \sqrt{0,0001210825} = 0,0110037494$$

$$\begin{aligned} \text{LOD} &= 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b} \\ &= 3,3 \times \frac{0,0110037494}{0,0636} \\ &= 0,570949266 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} y &= 0,0147 + 0,0636 (0,57095) \\ &= 0,0510 \end{aligned}$$

serapan LOD = 0,0510

$$\begin{aligned} \text{LOQ} &= 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \\ &= 10 \times \frac{0,0110037494}{0,0636} \\ &= 1,73014929 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} y &= 0,0147 + 0,0636 (1,73015) \\ &= 0,1247 \end{aligned}$$

serapan LOQ = 0,1247

Perhitungan $\hat{y}$

Nilai $\hat{y}$ diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = 0,0142 + 0,12722 x$ dengan x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y absorbansi ($\hat{y}$).

$$\begin{aligned} 1. \quad \hat{y} &= 0,0147 + 0,0636 x \\ &= 0,0147 + 0,0636 \times 2 \\ &= 0,1419 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 2. \quad \hat{y} &= 0,0147 + 0,0636 x \\ &= 0,0147 + 0,0636 \times 4 \\ &= 0,2691 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 3. \quad \hat{y} &= 0,0147 + 0,0636 x \\ &= 0,0147 + 0,0636 \times 6 \\ &= 0,3963 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 4. \quad \hat{y} &= 0,0147 + 0,0636 x \\ &= 0,0147 + 0,0636 \times 8 \\ &= 0,5235 \end{aligned}$$

$$5. \quad \hat{y} = 0,0147 + 0,0636 x$$

$$\begin{aligned} 5. \quad \hat{y} &= 0,0147 + 0,0636 x \\ &= 0,0147 + 0,0636 \times 10 \\ &= 0,6507 \end{aligned}$$

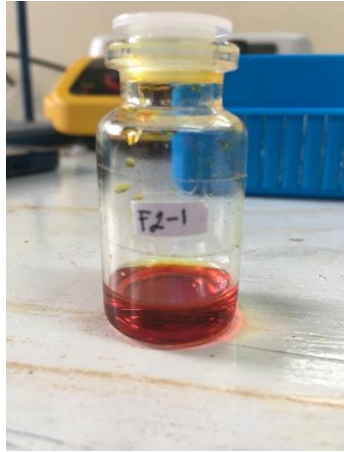
$$\begin{aligned} 6. \quad \hat{y} &= 0,0147 + 0,0636 x \\ &= 0,0147 + 0,0636 \times 12 \\ &= 0,7779 \end{aligned}$$

Lampiran 6. Bentuk sediaan SNEDDS analog kurkumin

a. Formula SNEDDS analog kurkumin sebelum ditambah aquadest



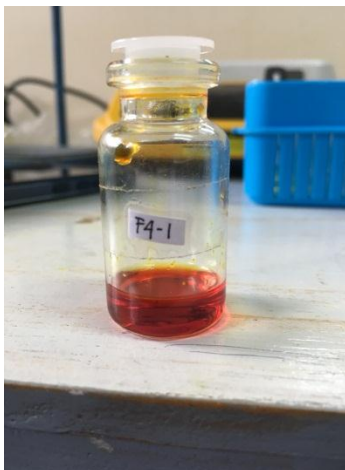
Formula 1



Formula 2



Formula 3



Formula 4



Formula 5

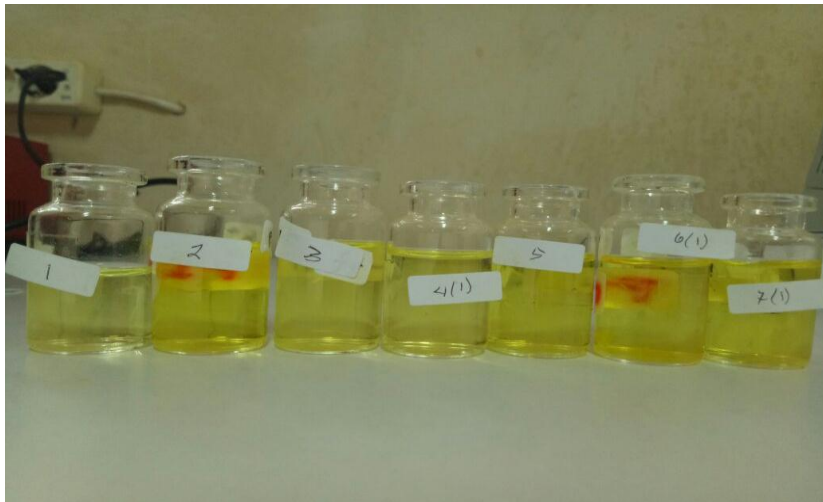


Formula 6



Formula 7

- b. Formula SNEDDS analog kurkumin setelah ditambah aquadest (emulsification)



Lampiran 7. Pengujian Karakteristik SNEDDS Analog Kurkumin

1. Emulsification time

Formula	Waktu (detik)			Rata-rata	SD
	1	2	3		
1	24	23	25	24,00	1,00
2	19	20	20	19,67	9,58
3	21	20	20	20,33	0,58
4	11	10	11	10,67	1,00
5	21	20	22	21,00	1,00
6	6,50	7,50	6,50	6,50	0,87
7	9,40	10,1	9,40	9,40	0,70

2. % Transmittan

Formula	% Transmittan			Rata - rata	SD
	1	2	3		
1	87,30	88,20	87,86	87,79	0,45
2	50,66	50,59	50,54	50,60	0,06
3	44,78	45,68	41,9	44,12	1,61
4	84,81	85,01	85,19	85,00	0,19
5	61,09	60,29	60,29	60,56	0,38
6	39,12	40,59	40,28	40,00	0,77
7	80,20	81,35	80,45	80,67	0,49

3. *Drug loading*

Formula	Replikasi (Absorbansi)			Rata-rata	SD
	1	2	3		
1	0,296	0,287	0,292	0,292	0,00
2	0,249	0,247	0,256	0,251	0,00
3	0,285	0,277	0,283	0,282	0,00
4	0,217	0,232	0,240	0,230	0,01
5	0,367	0,383	0,383	0,378	0,01
6	0,196	0,190	0,193	0,193	0,00
7	0,225	0,224	0,226	0,225	0,00

Dengan dilakukan pengenceran 10 kali

Perhitungan drug load

$$y = 0,0142 + 0,12722 x$$

kadar x dikalikan faktor pengenceran 10 kali

$$1. \quad 0,292 = 0,0147 + 0,0636 x$$

$$0,292 - 0,0147 = 0,0636x$$

$$x = 4,3601$$

Faktor pengenceran 10 kali $4,3601 \times 10 = 43,601$ ppm

$$2. \quad 0,251 = 0,0147 + 0,0636 x$$

$$0,251 - 0,0147 = 0,0636x$$

$$x = 3,7154$$

Faktor pengenceran 10 kali $3,7154 \times 10 = 37,154$ ppm

$$3. \quad 0,193 = 0,0147 + 0,0636 x$$

$$0,282 - 0,0147 = 0,0636x$$

$$x = 4,2028$$

Faktor pengenceran 10 kali $4,2028 \times 10 = 42,028$ ppm

$$4. \quad 0,230 = 0,0147 + 0,0636 x$$

$$0,230 - 0,0147 = 0,0636x$$

$$x = 3,3852$$

Faktor pengenceran 10 kali $3,385 \times 10 = 33,852$ ppm

$$5. \quad 0,378 = 0,0147 + 0,0636 x$$

$$0,378 - 0,0147 = 0,0636x$$

$$x = 5,7123$$

Faktor pengenceran 10 kali $3,71226 \times 10 = 57,123 \text{ ppm}$

$$6. \quad 0,193 = 0,0147 + 0,0636 x$$

$$0,193 - 0,0147 = 0,0636 x$$

$$x = 2,8035$$

Faktor pengenceran 10 kali $2,8035 \times 10 = 28,035 \text{ ppm}$

$$7. \quad 0,225 = 0,0147 + 0,0636 x$$

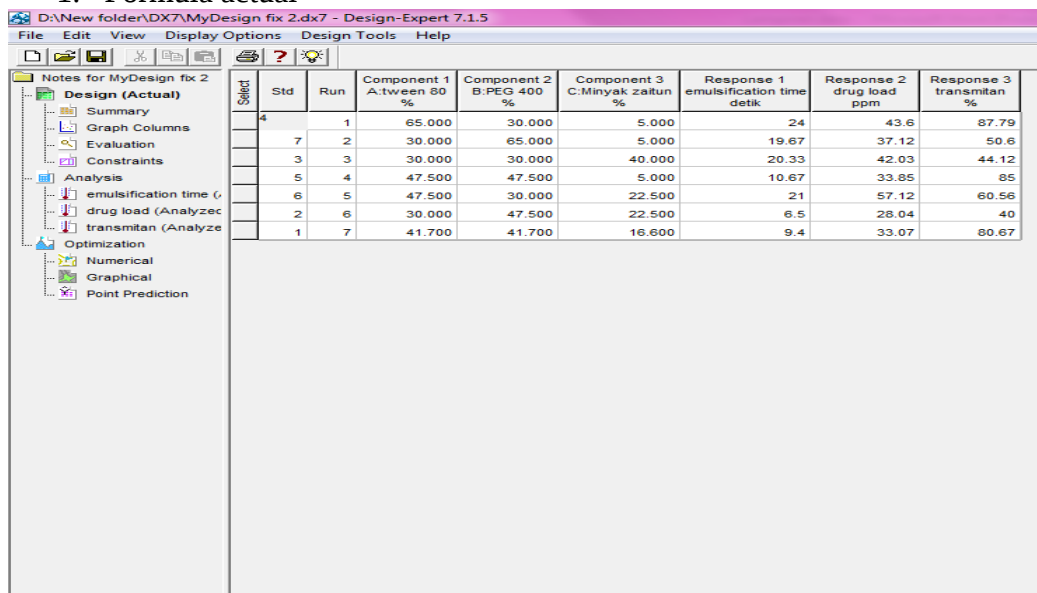
$$0,225 - 0,0147 = 0,0636 x$$

$$x = 3,3066$$

Faktor pengenceran 10 kali $3,3066 \times 10 = 33,066 \text{ ppm}$

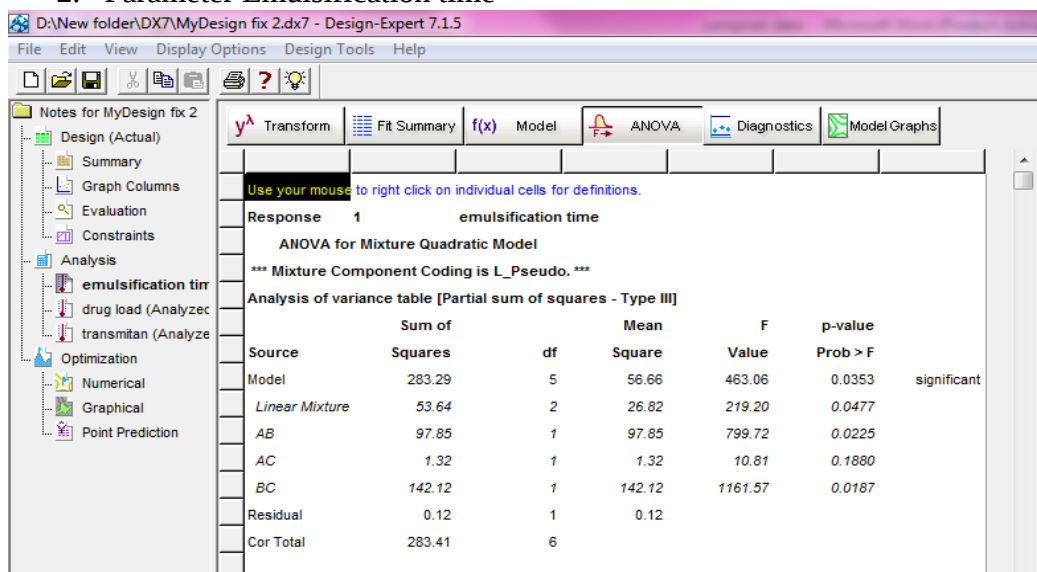
Lampiran 8. Penentuan formula optimum SNEDDS kurkumin menggunakan Design Expert

1. Formula actual



Select	Std	Run	Component 1 A: tween 80 %	Component 2 B: PEG 400 %	Component 3 C: Minyak zaitun %	Response 1 emulsification time detik	Response 2 drug load ppm	Response 3 transmittan %
	4	1	65.000	30.000	5.000	24	43.6	87.79
	7	2	30.000	65.000	5.000	19.67	37.12	50.6
	3	3	30.000	30.000	40.000	20.33	42.03	44.12
	5	4	47.500	47.500	5.000	10.67	33.85	85
	6	5	47.500	30.000	22.500	21	57.12	60.56
	2	6	30.000	47.500	22.500	6.5	28.04	40
	1	7	41.700	41.700	16.600	9.4	33.07	80.67

2. Parameter Emulsification time



Use your mouse to right click on individual cells for definitions.

Response 1 emulsification time

ANOVA for Mixture Quadratic Model

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	283.29	5	56.66	463.06	0.0353	significant
Linear Mixture	53.64	2	26.82	219.20	0.0477	
AB	97.85	1	97.85	799.72	0.0225	
AC	1.32	1	1.32	10.81	0.1880	
BC	142.12	1	142.12	1161.57	0.0187	
Residual	0.12	1	0.12			
Cor Total	283.41	6				

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{emulsification time} = & \\ & +100.69 * A \\ & +108.46 * B \\ & +123.82 * C \\ & -369.56 * A * B \\ & -43.00 * A * C \\ & -445.78 * B * C \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\begin{aligned} \text{emulsification time} = & \\ & +100.69245 * \text{tween 80} \\ & +108.45980 * \text{PEG 400} \\ & +123.82233 * \text{Minyak zaitun} \\ & -369.56201 * \text{tween 80} * \text{PEG 400} \\ & -43.00145 * \text{tween 80} * \text{Minyak zaitun} \\ & -445.77696 * \text{PEG 400} * \text{Minyak zaitun} \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned} \text{emulsification time} = & \\ & +1.00692 * \text{tween 80} \\ & +1.08460 * \text{PEG 400} \\ & +1.23822 * \text{Minyak zaitun} \\ & -0.036956 * \text{tween 80} * \text{PEG 400} \\ & -4.30015\text{E-}003 * \text{tween 80} * \text{Minyak zaitun} \\ & -0.044578 * \text{PEG 400} * \text{Minyak zaitun} \end{aligned}$$

3. Parameter *Drug load*

D:\New folder\DX7\MyDesign fix 2.dxd7 - Design-Expert 7.1.5

File Edit View Display Options Design Tools Help

Notes for MyDesign fix 2

- Design (Actual)
 - Summary
 - Graph Columns
 - Evaluation
 - Constraints
- Analysis
 - emulsification time (t_{em})
 - drug load (Analyze)
 - transmitan (Analyze)
- Optimization
 - Numerical
 - Graphical
 - Point Prediction

ANOVA

Use your mouse to right click on individual cells for definitions.

Response 2 drug load

ANOVA for Mixture Quadratic Model

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	520.25	5	104.05	4.47	0.3440	not significant
Linear Mixture	196.27	2	98.14	4.21	0.3257	
AB	56.74	1	56.74	2.44	0.3628	
AC	113.66	1	113.66	4.88	0.2706	
BC	141.69	1	141.69	6.08	0.2452	
Residual	23.29	1	23.29			
Cor Total	543.54	6				

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\text{drug load} = +88.27 * A + 111.94 * B + 33.23 * C - 281.43 * A * B + 398.66 * A * C - 445.10 * B * C$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\text{drug load} = +88.26789 * \text{tween 80} + 111.94136 * \text{PEG 400} + 33.22890 * \text{Minyak zaitun} - 281.43051 * \text{tween 80} * \text{PEG 400} + 398.65615 * \text{tween 80} * \text{Minyak zaitun} - 445.09895 * \text{PEG 400} * \text{Minyak zaitun}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\text{drug load} = +0.88268 * \text{tween 80} + 1.11941 * \text{PEG 400} + 0.33229 * \text{Minyak zaitun} - 0.028143 * \text{tween 80} * \text{PEG 400} + 0.039866 * \text{tween 80} * \text{Minyak zaitun} - 0.044510 * \text{PEG 400} * \text{Minyak zaitun}$$

4. Parameter Transmitan

D:\New folder\DX7\MyDesign fix 2.dfx7 - Design-Expert 7.1.5

File Edit View Display Options Design Tools Help

Notes for MyDesign fix 2

- Design (Actual)
 - Summary
 - Graph Columns
 - Evaluation
 - Constraints
- Analysis
 - emulsification time (
 - drug load (Analyzec
 - transmitan (Analy
- Optimization
 - Numerical
 - Graphical
 - Point Prediction

Transform Fit Summary f(x) Model ANOVA Diagnostics Model Graphs

Use your mouse to right click on individual cells for definitions.

Response 3 transmitan

ANOVA for Mixture Linear Model

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	1863.89	2	931.94	6.39	0.0568	not significant
Linear Mixture	1863.89	2	931.94	6.39	0.0568	
Residual	583.49	4	145.87			
Cor Total	2447.38	6				

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\text{transmitan} = +134.53 * A + 26.03 * B - 16.82 * C$$

Final Equation in Terms of Real Components:

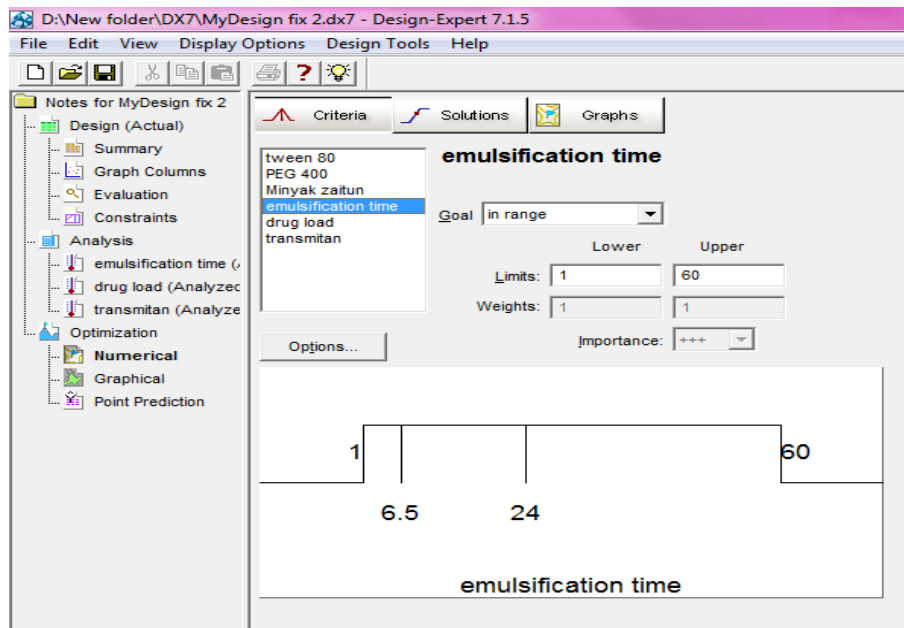
$$\text{transmitan} = +134.53158 * \text{tween 80} + 26.02872 * \text{PEG 400} - 16.82195 * \text{Minyak zaitun}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

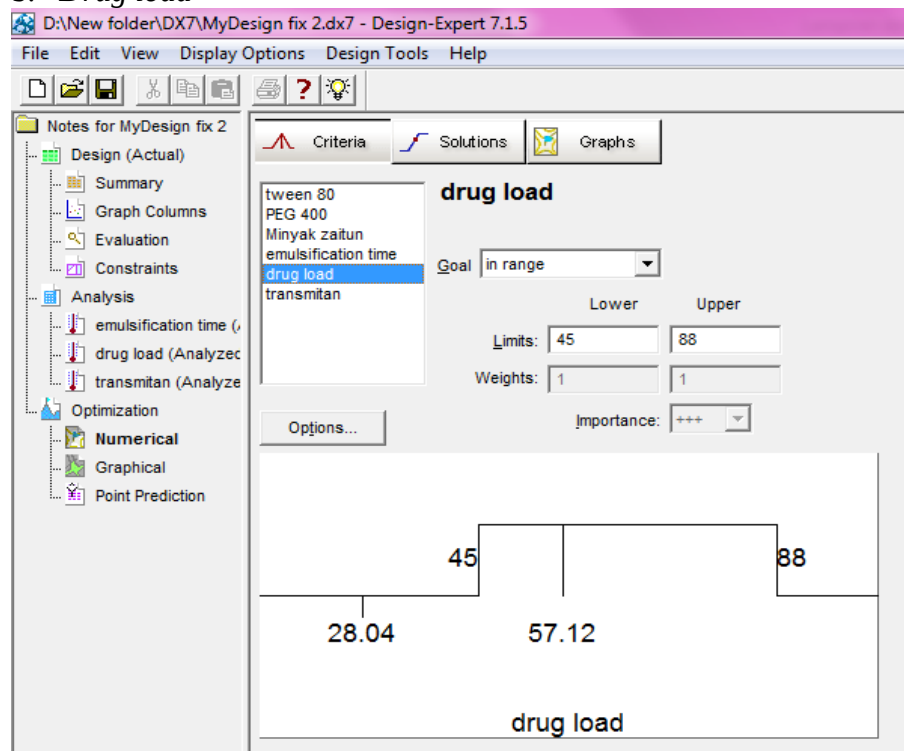
$$\text{transmitan} = +1.34532 * \text{tween 80} + 0.26029 * \text{PEG 400} - 0.16822 * \text{Minyak zaitun}$$

5. Parameter Optimasi

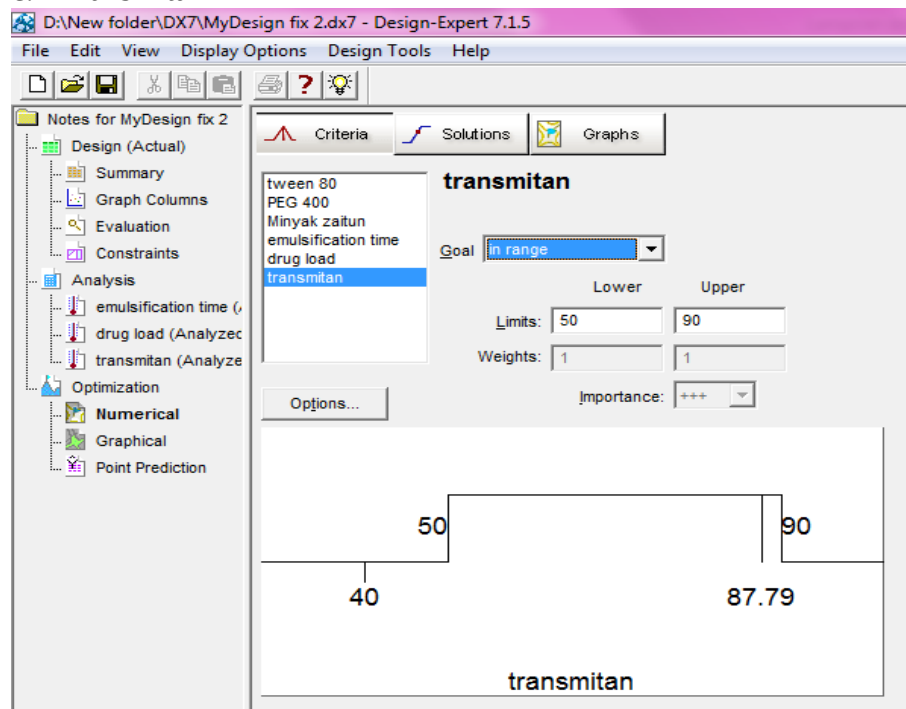
a. Emulsification time



b. Drug load



c. Transmitan



D:\New folder\DX7\MyDesign fix 2.d7 - Design-Expert 7.1.5

File Edit View Display Options Design Tools Help

Notes for MyDesign fix 2

- Design (Actual)
 - Summary
 - Graph Columns
 - Evaluation
 - Constraints
 - Analysis
 - emulsification time (Analyze)
 - drug load (Analyze)
 - transmitan (Analyze)
 - Optimization
 - Numerical
 - Graphical
 - Point Prediction

Solutions 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
tween 80	is in range	0	100	1	1	3
PEG 400	is in range	0	100	1	1	3
Minyak zaitun	is in range	0	100	1	1	3
emulsification tin	is in range	1	60	1	1	3
drug load	is in range	45	88	1	1	3
transmitan	is in range	50	90	1	1	3

Solutions

Number	tween 80	PEG 400	Minyak zaitun	emulsification	drug load	transmitan	Desirability
1	27.107	72.893	0.000	33.332	49.9159	55.4407	1.000
2	51.700	21.700	26.600	35.4249	76.3232	70.7264	1.000
3	50.000	20.000	30.000	39.0318	81.4403	67.4249	1.000
4	28.564	71.040	0.396	30.0087	46.9594	56.8524	1.000
5	48.095	21.905	30.000	34.9005	75.5637	65.3582	1.000
6	23.069	76.931	0.000	41.0814	56.5344	51.059	1.000
7	47.500	30.000	22.500	20.8786	55.4445	67.9262	1.000
8	<u>57.354</u>	<u>28.310</u>	<u>14.336</u>	<u>24.574</u>	<u>56.0974</u>	<u>82.1168</u>	<u>1.000</u>
9	47.785	33.335	18.881	16.8456	48.892	69.786	1.000
10	60.628	25.536	13.835	29.3029	60.8409	85.8835	1.000
11	36.292	27.802	35.906	23.7645	54.207	50.0202	1.000
12	64.749	17.434	17.817	45.6428	82.9848	88.6485	1.000
13	46.758	18.369	35.373	42.8985	85.5458	81.0623	1.000

Solutions Tool

- Report
- Ramps
- Bar Graph

For Help, press F1

Lampiran 9. Karakterisasi formula optimum SNEDDS analog kurkumin

Karakterisasi	Replikasi			Rata – rata	SD
	1	2	3		
<i>Emulsificatin</i> (detik)	11.02	10.56	10.45	10.6767	0.30
<i>Drug load</i> (ppm)	35,90	34,16	35,42	35,16	0,90
<i>Transmitan</i> (%)	50.5700	51,10	50.5500	50.5600	0.01

1. Perhitungan drug load formula optimum SNEDDS kurkumin

karakterisasi	Replikasi (Abs)			Rata-rata	SD
	1	2	3		
Drug load	0.243	0.232	0.244	0.240	0.01

$$1. y = 0,0147 + 0,0636 x$$

$$0,243 = 0,0147 + 0,0636$$

$$0,243 - 0,0147 = 0,0636x$$

$$0,2283 = 0,0636x$$

$$X = 3,590$$

$$\text{Faktor pengenceran } 10 \text{ kali } 3,590 \times 10 = 35,90 \text{ ppm}$$

$$2. y = 0,0147 + 0,0636 x$$

$$0,232 = 0,0147 + 0,0636$$

$$0,232 - 0,0147 = 0,0636x$$

$$0,2173 = 0,0636x$$

$$X = 3,416$$

$$\text{Faktor pengenceran } 10 \text{ kali } 3,416 \times 10 = 34.16 \text{ ppm}$$

$$3. y = 0,0147 + 0,0636 x$$

$$0,240 = 0,0147 + 0,0636$$

$$0,240 - 0,0147 = 0,0636x$$

$$0,2253 = 0,0636x$$

$$X = 3,542$$

$$\text{Faktor pengenceran } 10 \text{ kali } 3,542 \times 10 = 35,42 \text{ ppm}$$

Lampiran 10. Verifikasi Formula Optimum Prediksi dengan Praktik

Parameter	Prediksi	Hasil percobaan
<i>Transmitan (%)</i>	82,1168	50,5600±0,149*
<i>Drugloading (ppm)</i>	56,0974	35,1600±0,144*
<i>Emulsification time (detik)</i>	24,574	10,6767±0,239*

Lampiran 11. Data SPSS Metode *One Sample T-test*

1. Emulsification time

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		emulsification time
N		2
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	17,625350
	Std. Deviation	9,8268751
Most Extreme Differences	Absolute	,260
	Positive	,260
	Negative	-,260
Kolmogorov-Smirnov Z		,368
Asymp. Sig. (2-tailed)		,999

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
emulsification time	2	17,625350	9,8268751	6,9486500

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
emulsification time	2,537	1	,239	17,6253500	-70,665620	105,916320

2. Drug Load

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		drug load
N		2
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	45,6287
	Std. Deviation	14,80498
Most Extreme Differences	Absolute	,260
	Positive	,260
	Negative	-,260
Kolmogorov-Smirnov Z		,368
Asymp. Sig. (2-tailed)		,999

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
drug load	2	45,6287	14,80498	10,46870

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
drug load	4,359	1	,144	45,62870	-87,3887	178,6461

3. Transmitan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		transmitan
N		2
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	66,338400
	Std. Deviation	22,3140273
Most Extreme Differences	Absolute	,260
	Positive	,260
	Negative	-,260
Kolmogorov-Smirnov Z		,368
Asymp. Sig. (2-tailed)		,999

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
transmitan	2	66,338400	22,3140273	15,7784000

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
transmitan	4,204	1	,149	66,3384000	-134,145181	266,821981

Lampiran 12. Formula *Solid* SNEDDS Kurkumin dengan Adsorben Aerosil

Penambahan adsorbn aerosil sebanyak 1500 mg, bobot SNEDDS analog kurkumin 2000 mg. Sehingga bobot awal = 3500 mg, dan bobot akhir *solid* SNEDDS analog kurkumin 3.368 mg.

Randemen *solid* SNEDDS analog kurkumin :

Randemen = bobot akhir *solid* SNEDDS /bobot awal x 100%

Randemen = 3.368 mg/3.500 mg x 100% = 96,29 %

Lampiran 13. Emulsifikasi *solid* SNEDDS analog kurkumin



Lampiran 14. Panjang gelombang analog kurkumin dalam dapar phospat pH 6,8

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh yang diperoleh dari *scanning* larutan analog kurkumin yaitu panjang gelombang maksimum sebesar 412 nm, serapan 0,580 ppm dengan pelarut dapar phospat pH 6,8.



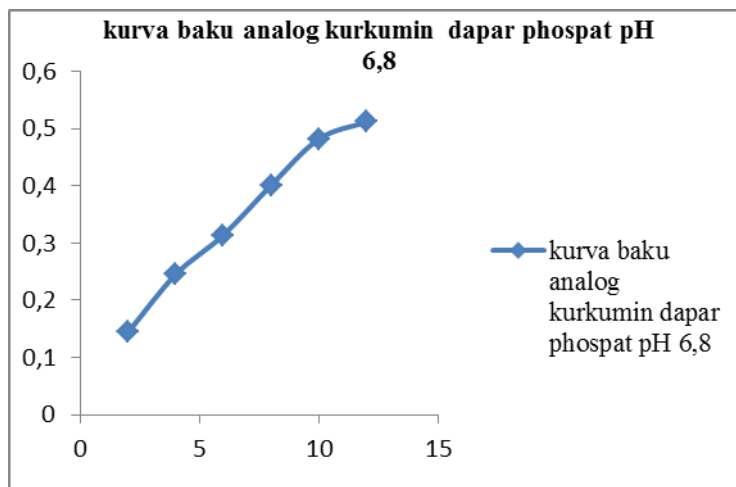
Lampiran 15. Kurva kalibrasi analog kurkumin dengan pelarut dapar phosfat pH 6,8

Konsentrasi (ppm)	pembacaan 1	pembacaan 2	pembacaan 3	rata rata
2	0.145	0.144	0.145	0.145
4	0.245	0.244	0.245	0.245
6	0.315	0.312	0.316	0.314
8	0.401	0.4	0.402	0.401
10	0.482	0.481	0.482	0.482
12	0.512	0.511	0.512	0.512

$$a = 0,0859$$

$$b = 0.0377$$

$$r = 0,9983$$



Lampiran 16. Karakterisasi *Solid SNEDDS* analog kurkumin dengan adsorben aerosil

1. *Emulsification time, drug load, dan transmittan*

Karakterisasi	Replikasi			Rata-rata	SD
	1	2	3		
Emulsification time (Detik)	59.40	58.00	60.60	59.33	1.30
<i>Drug load</i> (ppm)	0.255	0.254	0.255	0.255	0.00
% transmittan	37.80	38.15	37.82	37.9233	0.20

Perhitungan konsentrasi *drug load*

$$y = 0,0147 + 0,0636 x$$

$$0,255 = 0,0147 + 0,0636x$$

$$0,255 - 0,0147 = 0,0636x$$

$$0,240 = 0,0636x$$

$$X = 3,774 \text{ ppm}$$

Faktor pengenceran 10 kali

$$3,774 \times 10 = 37,74 \text{ ppm}$$

2. Uji Disolusi

a. Analog kurkumin murni

1. Data disolusi

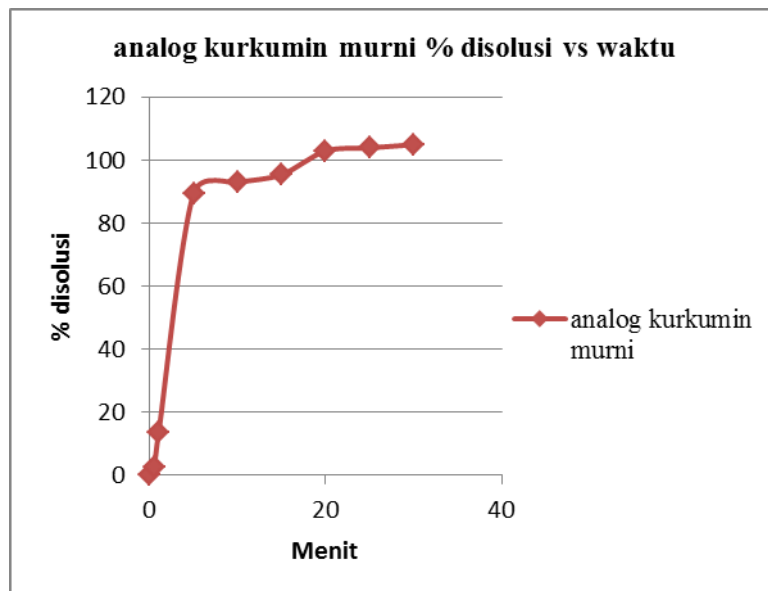
menit ke-	serapan	kadar sample (µg/ml)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	% disolusi
0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.313	6.024	3.012	0	0	3.012	32.67
1	0.459	9.897	4.948	0.03	0.03	4.978	54.00
5	0.661	15.255	7.627	0.05	0.08	7.707	83.60
10	0.669	15.467	7.733	0.08	0.16	7.889	85.58
15	0.771	18.172	9.086	0.08	0.23	9.319	101.09
20	0.778	18.358	9.179	0.09	0.32	9.503	103.08
25	0.781	18.438	9.219	0.09	0.42	9.635	104.51
30	0.781	18.438	9.219	0.09	0.51	9.727	105.51

Kadar analog kurkumin = 9,219 mg

Kadar analog kurkumin dapat dihitung dengan mensubstitusikan serapan setiap waktu menggunakan persamaan kurva baku analog kurkumin dalam medium fosfat pH 6,8 yaitu $y = 0.0377x + 0.0859$ mengalikan dengan faktor pengenceran dimana y (serapan) dan x (kadar pelepasan).

Menit ke-	serapan	% disolusi	AUC
0	0	0	0
0.5	0.743	32.67	8.17
1	0.759	54.00	21.67
5	0.775	83.60	275.20
10	0.788	85.58	422.94
15	0.789	101.09	466.67
20	0.803	103.08	510.44
25	0.803	104.51	518.99
30	0.803	105.51	525.06

2. Grafik disolusi SNEDDS analog kurkumin



b. *Solid* SNEDDS analog kurkumin

1. Data disolusi

menit ke-	serapan	kadar sample (µg/ml)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	% disolusi
0	0	0	0	0.00	0	0	0
0.5	0.413	8.676	4.338	0.00	0.00	4.34	46.92
1	0.559	12.549	6.275	0.04	0.04	6.32	68.34
5	0.761	17.907	8.954	0.06	0.11	9.06	97.99
10	0.769	18.119	9.060	0.09	0.20	9.26	100.11
15	0.771	18.172	9.086	0.09	0.29	9.37	101.37
20	0.778	18.358	9.179	0.09	0.38	9.56	103.36
25	0.783	18.491	9.245	0.09	0.47	9.71	105.07
30	0.783	18.491	9.245	0.09	0.56	9.81	106.07

Kadar *Solid* SNEDDS analog kurkumin = 9,245 mg

Kadar *solid* SNEDDS analog kurkumin dapat dihitung dengan mensubstitusikan serapan setiap waktu menggunakan persamaan kurva baku analog kurkumin dalam medium fosfat pH 6,8 yaitu $y = 0.0377x + 0.0859$ mengalikan dengan faktor pengenceran dimana y (serapan) dan x (kadar pelepasan).

- **Penimbangan *solid* SNEDDS analog kurkumin untuk uji disolusi**

Larutan induk → 200 mg *solid* SNEDDS analog kurkumin/10 ml metanol p.a= 20.000 ppm

- Perhitungan kadar teoritis

Analog kurkumin = 20 mg

Eksipien (tween 80+minyak zaitun+PEG 400+aerosil) = 3500 mg

% kadar analog kurkumin dalam *solid* SNEDDS analog kurkumin =

$$\frac{20}{20+3500} \times 100 \% = 0,568 \%$$

Kadar analog kurkumin teoritis dalam 200 mg *solid* SNEDDS analog kurkumin = 0,568% x 200mg = 1,136 mg

- Perhitungan kadar analog kurkumin menggunakan persamaan regresi linier menggunakan persamaan regresi linier $y = 0,0147+0,0636x$

$$y = a + bx$$

$$0,613 = 0,0147+0,0636x$$

$$0,613 - 0,0147 = 0,0636x$$

$$0,598 = 0,0636$$

$$x = 9,407 \text{ ppm} \times F. \text{ Pengenceran}$$

$$x = 9,407 \text{ ppm} \times 10$$

$$= 94,072 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ kadar} = 25,050\text{ppm}/20.000 \text{ ppm} \times 100 \% = 0,470 \%$$

$$\text{Kadar analog kurkumin terjerap } 0,470\% \times 200 \text{ mg} = 0,940 \text{ mg}$$

- $\% \text{ Efisiensi penjerapan} = \frac{\text{kadar terjerap}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\%$

$$= \frac{0,470}{0,568} \times 100\% = 82,746 \%$$

Jadi untuk uji disolusi *solid* SNEDDS analog kurkumin dengan kadar 10

$$\text{mg} = \frac{200 \text{ mg}}{0,940 \text{ mg}} = \frac{x}{10 \text{ mg}}$$

$$2000 = 0,940 x$$

$$X = 2.127,66 \text{ mg.}$$

Solid SNEDDS yang ditimbang untuk uji disolusi dengan kadar analog kurkumin 10 mg adalah sebesar 2.127,66 mg.

Menit ke-	serapan	% disolusi	AUC
0	0	0	0
0.5	0.413	46.92	11.73
1	0.559	68.34	28,81
5	0.761	97.99	332,66
10	0.769	100.11	495,25
15	0.771	101.37	503,71
20	0.778	103.36	511,84
25	0.783	105.07	521,08
30	0.783	106.07	527,86

- Contoh perhitungan disolusi

$$X = \frac{(A-a)}{b} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$W = X \times \text{volume medium disolusi}$$

$$K = \frac{\text{volume sampling}}{\text{volume medium disolusi}} \times W_{n-1}$$

$$TKW = TKW_{n-1} + K$$

$$Q = W + TKW$$

$$\%W = \frac{Q}{\text{kandungan solid SNEDDS analog kurkumin}} \times 100\%$$

Keterangan :

X = kadar *solid* SNEDDS analog kurkumin (µg/ml)

A = serapan sampel

W = jumlah obat yang terdisolusi (mg)

Medium disolusi = 500 mL dapar fosfat pH 6,8

Volume sampling = 5 mL

K = koreksi (mg)

W_{n-1} = jumlah obat terdisolusi pada pengambilan sampling sebelumnya (mg)

TKW = total koreksi (mg)

TKW_{n-1} = total koreksi pada sampling sebenarnya (mg)

Q = jumlah obat yang terdisolusi total (mg)

% W = persen disolusi (%)

Contoh perhitungan disolusi *solid* SNEDSS analog kurkumin

$$X_{0,5} = \frac{(0,413 - 0,0859)}{0,0377} \times 1 = 8,676 \mu\text{g/ml} \rightarrow W_{0,5} = 8,676 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml} = 4338 \mu\text{g} = 4,338 \text{ mg}$$

$$X_1 = \frac{(0,559 - 0,0859)}{0,0377} \times 1 = 12,549 \mu\text{g/ml} \rightarrow W_1 = 12,549 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml} = 6275 \mu\text{g} = 6,275 \text{ mg}$$

$$X_5 = \frac{(0,761 - 0,0859)}{0,0377} \times 1 = 17,907 \mu\text{g/ml} \rightarrow W_5 = 17,907 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml} = 8954 \mu\text{g} = 8,954 \text{ mg}$$

$$X_{10} = \frac{(0,769 - 0,0859)}{0,0377} \times 1 = 18,119 \mu\text{g/ml} \rightarrow W_{10} = 18,119 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml} = 9060 \mu\text{g} = 9,060 \text{ mg}$$

$$X_{15} = \frac{(0,771 - 0,0859)}{0,0377} \times 1 = 18,172 \mu\text{g/ml} \rightarrow W_{15} = 18,172 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml} = 9086 \mu\text{g} = 9,086 \text{ mg}$$

$$X_{20} = \frac{(0,778 - 0,0859)}{0,0377} \times 1 = 18,358 \mu\text{g/ml} \rightarrow W_{20} = 18,358 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml} = 9179 \mu\text{g} = 9,179 \text{ mg}$$

$$X_{25} = \frac{(0,783 - 0,0859)}{0,0377} \times 1 = 18,491 \mu\text{g/ml} \rightarrow W_{25} = 18,491 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml} = 9245 \mu\text{g} = 9,245 \text{ mg}$$

$$X_{30} = \frac{(0,783 - 0,0859)}{0,0377} \times 1 = 18,491 \mu\text{g/ml} \rightarrow W_{30} = 18,491 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml} = 9245 \mu\text{g} = 9,245 \text{ mg}$$

$$K_{0,5} = \frac{5}{500} \times 0,00 = 0 \quad \text{TKW}_{0,5} = 0,00 + 0,00 = 0,00$$

$$K_1 = \frac{5}{500} \times 4,338 = 0,043 \quad \text{TKW}_1 = 0,00 + 0,043 = 0,043$$

$$K_5 = \frac{5}{500} \times 6,275 = 0,063 \quad \text{TKW}_5 = 0,063 + 0,043 = 0,11$$

$$K_{10} = \frac{5}{500} \times 8,954 = 0,09 \quad \text{TKW}_{10} = 0,09 + 0,11 = 0,20$$

$$K_{15} = \frac{5}{500} \times 9,060 = 0,09 \quad \text{TKW}_{15} = 0,09 + 0,20 = 0,29$$

$$K_{20} = \frac{5}{500} \times 9,086 = 0,09 \quad \text{TKW}_{20} = 0,09 + 0,29 = 0,38$$

$$K_{25} = \frac{5}{500} \times 9,179 = 0,09 \quad \text{TKW}_{25} = 0,09 + 0,38 = 0,47$$

$$K_{30} = \frac{5}{500} \times 9,245 = 0,09 \quad \text{TKW}_{30} = 0,09 + 0,47 = 0,56$$

$$Q_{0,5} = 4,338 + 0 = 4,34 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{0,5} = \frac{4,34}{9,245} \times 100\% = 46,92\%$$

$$Q_1 = 6,275 + 0,04 = 6,32 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_1 = \frac{6,32}{9,245} \times 100\% = 68,34\%$$

$$Q_5 = 8,954 + 0,11 = 9,06 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_5 = \frac{9,06}{9,245} \times 100\% = 97,99\%$$

$$Q_{10} = 9,060 + 0,20 = 9,26 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{10} = \frac{9,26}{9,245} \times 100\% = 100,11\%$$

$$Q_{15} = 9,086 + 0,29 = 9,37 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{15} = \frac{9,37}{9,245} \times 100\% = 101,37\%$$

$$Q_{20} = 9,179 + 0,38 = 9,56 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{20} = \frac{9,56}{9,245} \times 100\% = 103,36\%$$

$$Q_{25} = 9,245 + 0,47 = 9,71 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{25} = \frac{9,71}{9,245} \times 100\% = 105,07\%$$

$$Q_{30} = 9,245 + 0,57 = 9,81 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{30} = \frac{9,81}{9,245} \times 100\% = 106,07\%$$

Dissolution Efficiency (DE)

$$\text{Luas}_n(L) = \frac{1}{2} \text{ alas} \times (\%W_{n-1} + \%W_n)$$

$$\text{Luas}_{0,5} = \frac{1}{2} \times (0,5-0) \times (46,92+0) = 11,73$$

$$\text{Luas}_1 = \frac{1}{2} \times (1-0,5) \times (46,92+68,34) = 28,73$$

$$\text{Luas}_5 = \frac{1}{2} \times (5-1) \times (68,34+97,99) = 332,66$$

$$\text{Luas}_{10} = \frac{1}{2} \times (10-5) \times (97,99+100,11) = 495,25$$

$$\text{Luas}_{15} = \frac{1}{2} \times (15-10) \times (100,11+101,37) = 503,71$$

$$\text{Luas}_{20} = \frac{1}{2} \times (20-15) \times (103,36+101,37) = 511,84$$

$$\text{Luas}_{25} = \frac{1}{2} \times (25-20) \times (105,07+103,36) = 521,08$$

$$\text{Luas}_{30} = \frac{1}{2} \times (30-25) \times (106,07+105,07) = 527,86$$

$$\text{Luas total} = 30 \times 100 = 3000$$

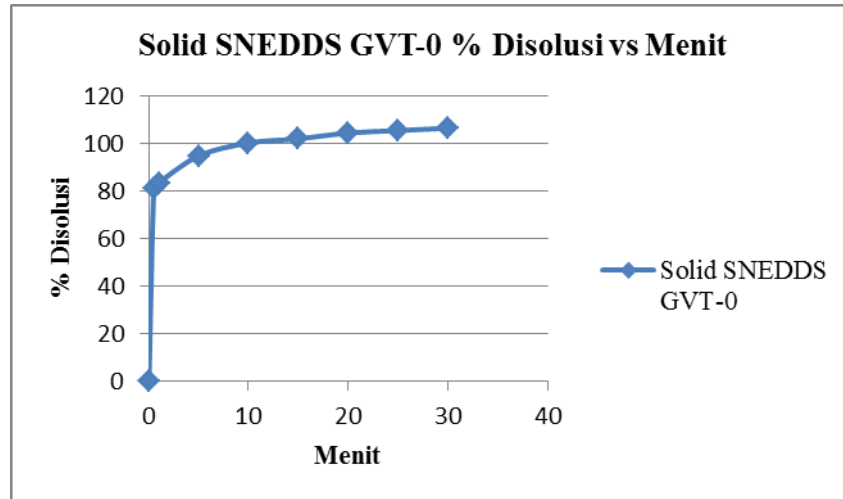
$$\text{Luas total AUC}_{0,5-30} = L_{0,5} + L_1 + L_5 + L_{10} + L_{15} + L_{20} + L_{25} + L_{30}$$

$$= 11,73 + 28,73 + 332,66 + 495,25 + 503,71 + 511,84 + 521,08 + 527,86$$

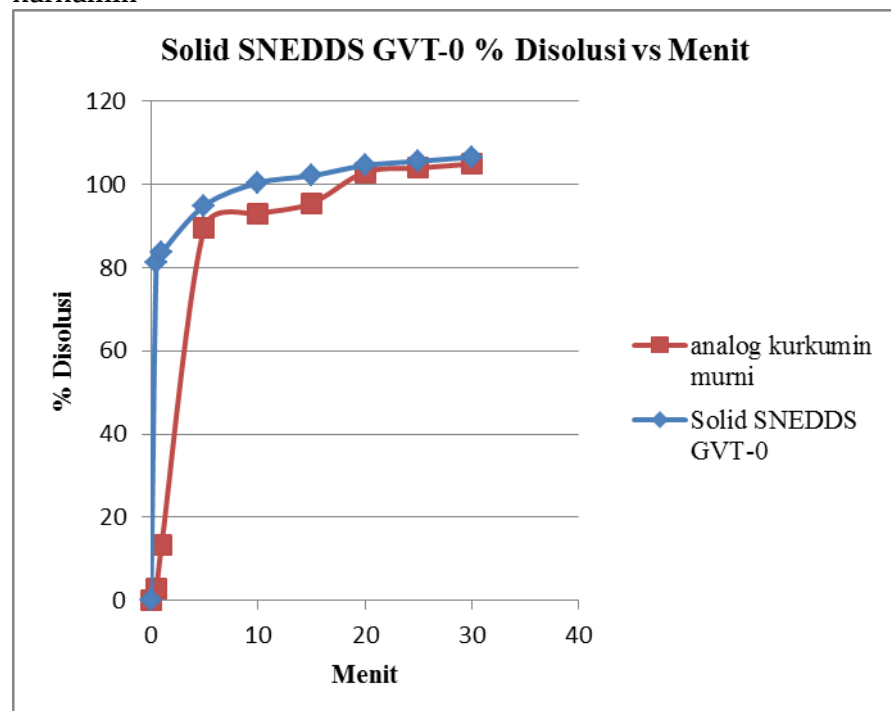
$$= 2932,944$$

$$DE_{30} = \frac{\text{Luas AUC}_{0,5-30}}{\text{Luas total}} \times 100\% = \frac{2932,944}{3000} \times 100\% = 97,764\%$$

2..Grafik disolusi *solid* SNEDDS analog kurkumin.

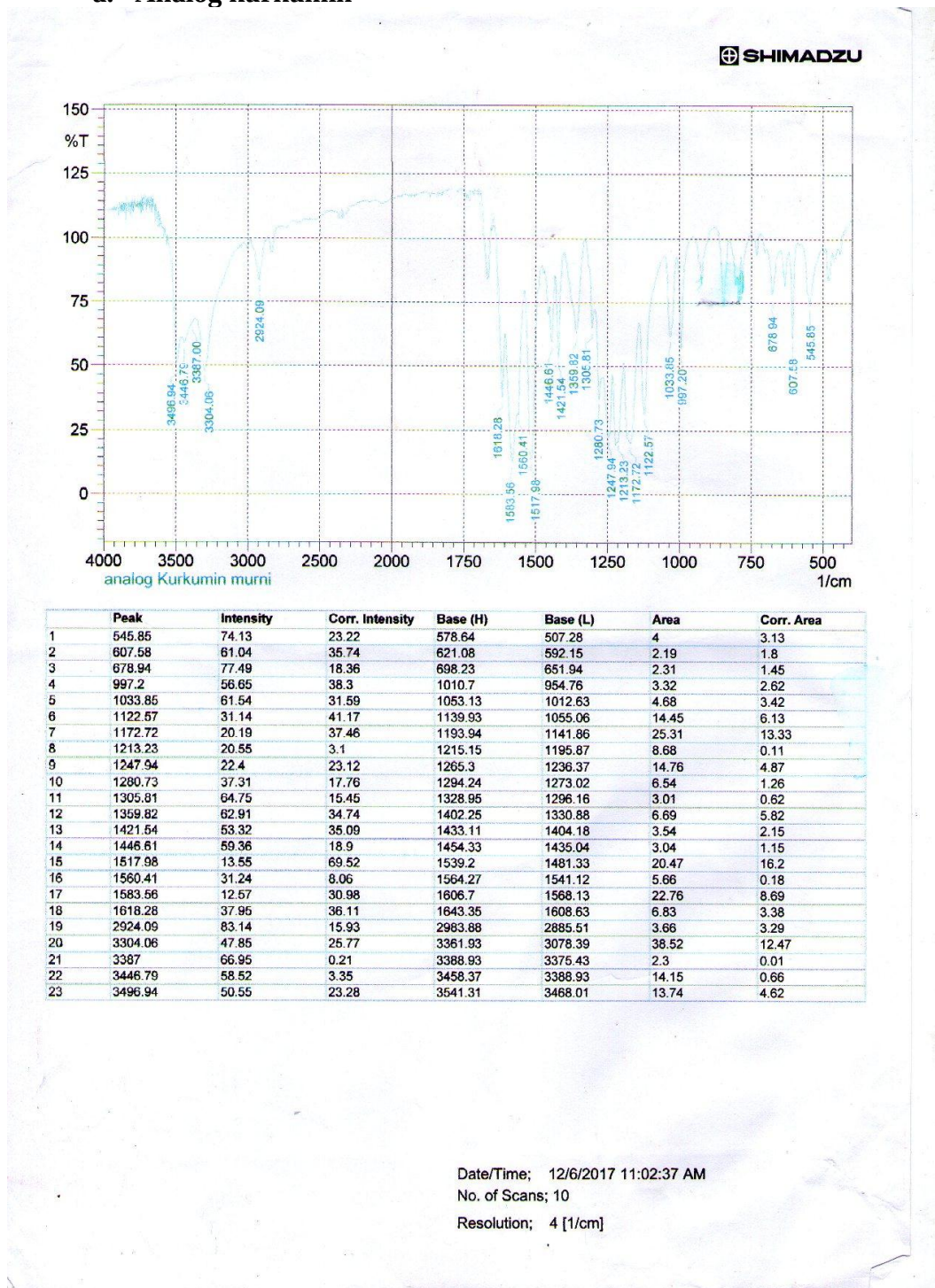


c. Grafik % Disolusi analog kurkumin murni dan *solid* SNEDDS analog kurkumin



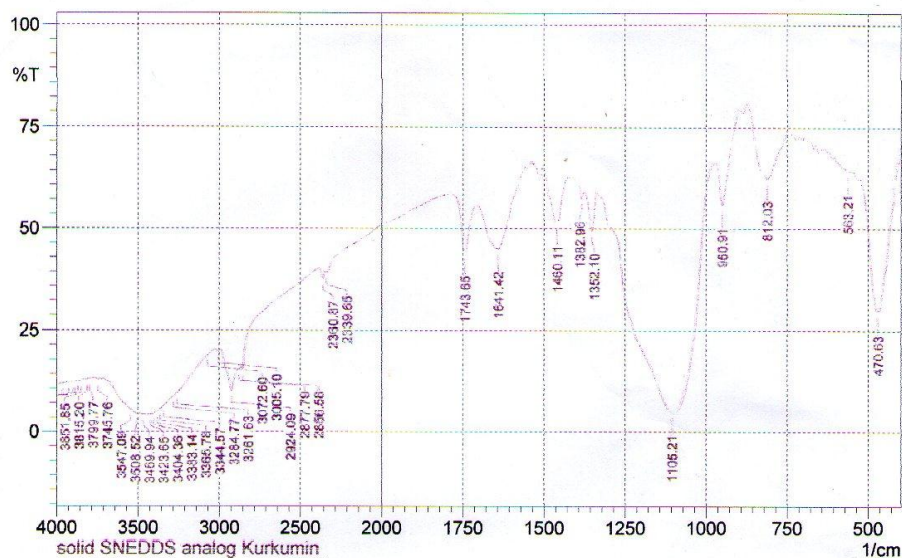
3. FTIR

a. Analog kurkumin



b. Solid SNEDDS analog kurkumin

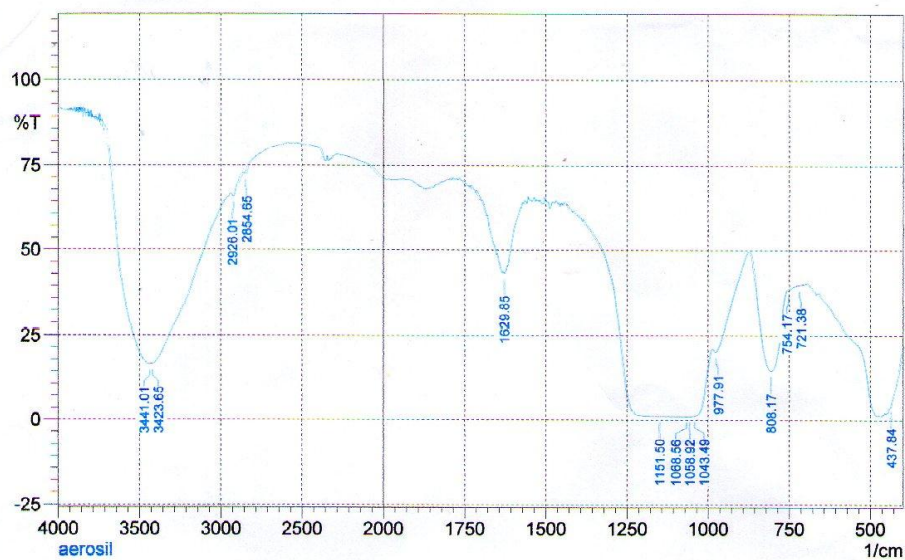
SHIMADZU



	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	470.63	29.439	34.69	524.64	408.91	40.879	18.654
2	563.21	64.05	0.728	605.65	557.43	8.894	0.185
3	812.03	62.372	14.985	871.82	748.38	20.302	6.382
4	950.91	55.773	14.274	972.12	898.83	13.083	2.916
5	1105.21	4.748	58.892	1336.67	974.05	238.524	164.59
6	1352.1	49.442	9.477	1373.32	1338.6	9.25	1.275
7	1382.96	57.388	2.314	1409.96	1375.25	7.682	0.142
8	1460.11	51.4	0.946	1462.04	1429.25	7.98	0.128
9	1641.42	44.848	1.207	1645.28	1564.27	21.832	0.428
10	1743.65	43.805	13.141	1770.65	1705.07	18.99	2.83
11	2339.65	38.751	0.937	2347.37	1867.09	154.057	0.303
12	2360.87	37.519	2.16	2384.02	2349.3	14.36	0.457
13	2856.58	15.371	0.957	2864.29	2385.95	238.582	0.172
14	2877.79	15.374	0.092	2879.72	2866.22	10.901	0.038
15	2924.09	9.945	7.068	2993.52	2887.44	89.431	9.276
16	3005.1	19.638	0.507	3022.45	2995.45	18.92	0.131
17	3072.6	18.818	0.097	3074.53	3030.17	31.446	0.02
18	3261.63	9.394	0.262	3265.49	3076.46	162.55	0.116
19	3284.77	8.587	0.174	3288.63	3267.41	22.28	0.125
20	3344.57	6.272	0.078	3346.5	3288.63	65.384	0.034
21	3365.78	5.554	0.08	3367.71	3348.42	23.816	0.165
22	3383.14	4.823	0.283	3387	3367.71	24.863	0.254
23	3404.36	4.409	0.11	3406.29	3388.93	23.067	0.074
24	3423.65	4.143	0.211	3429.43	3417.86	15.908	0.136
25	3469.94	4.183	0.173	3475.73	3466.08	13.236	0.112
26	3508.52	4.376	0.282	3514.3	3502.73	15.586	0.155
27	3547.09	5.401	0.184	3558.67	3543.23	19.428	0.19
28	3745.76	12.631	0.437	3755.4	3736.12	17.18	0.141
29	3799.77	12.835	0.167	3803.63	3792.05	10.284	0.055
30	3815.2	12.611	0.318	3820.98	3811.34	8.615	0.047
31	3851.85	12.299	0.387	3857.63	3846.06	10.448	0.073
32	3871.13	12.385	0.115	3874.99	3865.35	8.731	0.026
33	3888.49	12.221	0.212	3892.35	3882.71	8.757	0.032

c. Aerosil

SHIMADZU



	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	437.84	3.648	0.899	439.77	399.26	38.512	0
2	721.38	39.53	0.122	725.23	700.16	10.029	0.024
3	754.17	37.874	0.47	758.02	727.16	12.69	0.041
4	808.17	14.472	28.437	873.75	759.95	68.661	27.306
5	977.91	20.043	3.284	987.55	875.68	54.613	1.324
6	1043.49	1.075	0.683	1045.42	989.48	71.791	2.066
7	1058.92	0.949	0.064	1062.78	1047.35	30.824	0.202
8	1068.56	0.924	0.078	1078.21	1064.71	27.221	0.259
9	1151.5	1.044	0.03	1157.29	1145.72	22.864	0.069
10	1629.85	43.005	1.027	1631.78	1573.91	15.875	0.275
11	2854.65	72.413	0.902	2864.29	2884.91	19.777	0.059
12	2926.01	65.741	2.351	2945.3	2866.22	12.743	0.384
13	3423.65	16.413	0.964	3431.36	2964.59	206.076	0.822
14	3441.01	16.345	0.055	3442.94	3433.29	7.563	0.014

Comment;
aerosil

Date/Time; 12/6/2017 11:05:17 AM
No. of Scans; 10
Resolution; 4 [1/cm]
Apodization; Happ-Genzel

4. PSA

Ukuran partikel

