

SKRIPSI

UJI STABILITAS FISIK EKSTRAK MENIRAN (*Phyllanthus niruri Linn.*) TERSTANDAR DALAM BENTUK SEDIAAN SELF NANO-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)

Yang diajukan oleh :

NUR ALISA NOVIA RANTI
13613162

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,



(Dr. Yandi Syukri, S.Si., M. Si., Apt)

Pembimbing Pendamping,



(Siti Zahliyatul Munawiroh, S.F., Apt)

SKRIPSI

UJI STABILITAS FISIK EKSTRAK MENIRAN (*Phyllanthus niruri* Linn.) TERSTANDAR DALAM BENTUK SEDIAAN SELF NANO-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)

Oleh :

NUR ALISA NOVIA RANTI

13613162

Telah lolos uji etik penelitian
Dan dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal: 11 Oktober 2017

Ketua Penguji : Dr. Yandi Syukri, S.Si., M. Si., Apt ()
Anggota Penguji : 1. Siti Zahliyatul Munawiroh, S.F., Apt ()
2. Aris Perdana Kusuma, S.Farm., M.Sc., Apt ()
3. Annisa Fitria, S.Farm., M.Sc., Apt ()

Mengetahui,
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia


Drs. Allwar, M.Sc., Ph.D



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar keserjanaan di suatu Perguruan Tiggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 11 Oktober 2017

Penulis,



Nur Alisa Novia Ranti

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur kehadiran Allah SWT, atas segala karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul: **“Uji Stabilitas Fisik Ekstrak Meniran (*Phyllanthus Niruri Linn.*) Terstandar Dalam Bentuk Sediaan Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)”**. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat bagi mahasiswa untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam di Universitas Islam Indonesia.

Banyak pihak yang memberikan bantuan dan masukan baik berupa moril dan materi. Untuk itu, penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak dr. Yandi Syukri, S.Si.,M. Si., Apt. dan Ibu Siti Zahliyatul Munawiroh, S.F., Apt. selaku dosen pembimbing utama atas segala bimbingan, arahan, dan dukungan sampai terselesaikannya skripsi ini.
2. Bapak Aris Perdana Kusuma S.Farm., M.Sc., Apt, dan Ibu Annisa Fitria, S.Farm., M.Sc., Apt yang sudah bersedia menjadi penguji skripsi penulis.
3. Bapak Drs. Allwar, M.Sc., Ph.D selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
4. Bapak Pinus Jumaryatno, M.Phil.,Ph.D.,Apt selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
5. Seluruh laboran (Bapak Hartanto, Bapak Angga, Bapak Bibit, dan Bapak Kuswandi) dan staff Program Studi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia yang telah membantu dengan sabar hingga terselesaikannya skripsi ini.
6. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi yang dibuat jauh dari kata sempurna. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca untuk kemajuan penulisan dimasa mendatang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak pada umumnya, bagi penulis pada khususnya serta bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Yogyakarta, 11 Oktober 2017

Nur Alisa Novia Ranti





Karya ini ku persembahkan untuk:

Orang tuaku tercinta

♥ Bapak Engkos Koswara & Ibu Siti Arbaenah ♥

*Atas segala kesabaran, ketulusan, do'a, rizki dari setiap
Tetes keringat yang mengalir, support, dan kasih sayang tiada akhir*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	2
1.4. Manfaat Penelitian.....	2
BAB II STUDI PUSTAKA	4
2.1. Tinjauan Pustaka	4
2.1.1. Meniran.....	4
2.1.2. SNEDDS.....	4
2.1.3. Stabilitas SNEDDS.....	4
2.2. Landasan Teori	9
2.3. Hipotesis	9
BAB III METODE PENELITIAN	10
3.1. Bahan dan Alat	10
3.1.1. Bahan	10
3.1.2. Alat	10
3.2. Cara Penelitian.....	11
3.2.1. Skema Penelitan.....	11

3.2.2. Evaluasi SNEDDS	12
3.2.2.1 Penentuan Persen Transmitan	12
3.2.2.2 Pengukuran Ukuran Partikel	12
3.2.3.3 Penentuan Viskositas	12
3.2.3. Uji Kestabilan	12
3.2.3.1 Uji Sentrifugasi	12
3.2.3.2 Uji Siklus Panas-Dingin.....	13
3.2.3.3 Uji Siklus Beku-Cair.....	13
3.2.3.4 Uji Ketahanan.....	13
3.2.3.5 Uji Penyimpanan Dipercepat	13
3.3.1. Analisis Hasil.....	14
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	15
4.1. Stabilitas Formula SNEDDS Meniran.....	15
4.1.1. Uji Sentrifugasi	15
4.1.2. Uji Siklus Panas-Dingin.....	16
4.1.3. Uji Siklus Beku-Cair.....	17
4.1.4. Uji Ketahanan.....	18
4.1.5. Uji Penyimpanan Dipercepat	20
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	24
5.1. Kesimpulan.....	24
5.2. Saran	24
DAFTAR PUSTAKA	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Skema Penelitian	11
Gambar 4.1 SNEDDS yang di uji sentrifugasi	15
Gambar 4.2 SNEDDS uji sentrifugasi siklus panas-dingin	17
Gambar 4.3 SNEDDS uji sentrifugasi siklus beku-cair	18



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Produk-produk Sediaan Emulsi atau Nanoemulsi.....	5
Tabel 2.2 Kondisi Penyimpanan	7
Tabel 3.1 Formula SNEDDS Ekstrak Meniran	15
Tabel 4.1 Hasil Uji Sentrifugasi	16
Tabel 4.2 Hasil Uji Sentrifugasi Siklus Panas-Dingin	17
Tabel 4.3 Hasil Uji Sentrifugasi Siklus Beku-Cair	18
Tabel 3.1 Hasil Persen Transmittan Uji Ketahanan	19
Tabel 4.1 Hasil Ukuran Partikel Uji Ketahanan.....	19
Tabel 4.2 Hasil <i>Polydispersity Index</i> Uji Ketahanan.....	20
Tabel 4.3 Hasil Persen Transmittan Uji Penyimpanan Dipercepat	21
Tabel 3.1 Hasil Ukuran Partikel Uji Penyimpanan Dipercepat.....	21
Tabel 4.1 Hasil <i>Polydispersity Index</i> uji Penyimpanan Dipercepat	22
Tabel 4.2 Hasil Viskositas Uji Penyimpanan Dipercepat	23



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Persen Transmitan Uji Ketahanan	29
Lampiran 2. Hasil Ukuran Partikel Uji Ketahanan	30
Lampiran 3. Hasil <i>Polydispersity Index</i> Uji Ketahanan	31
Lampiran 4. Hasil Persen Transmitan Uji Penyimpanan Dipercepat.....	32
Lampiran 5. Hasil Ukuran Partikel Uji Penyimpanan Dipercepat	33
Lampiran 6. Hasil <i>Polydispersity Index</i> Uji Penyimpanan Dipercepat.....	34
Lampiran 7. Hasil Viskositas Uji Penyimpanan Dipercepat	35
Lampiran 8. Perhitungan Pengenceran Uji Ketahanan	38
Lampiran 9. <i>Certificate of Analysis</i> Ekstrak Meniran Terstandar.....	39
Lampiran 10. Hasil Ukuran Partikel Dan <i>Polydispersity Index Particle Size</i> <i>Analysis</i>	40
Lampiran 11. Hasil Persen Transmitan Spektrofotometer Uv-Vis	41
Lampiran 12. Hasil Analisis Data Dengan <i>one way ANOVA</i>	42



**Uji Stabilitas Fisik Ekstrak Meniran (*Phyllanthus Niruri Linn.*) Terstandar
Dalam Bentuk Sediaan Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System
(SNEDDS)**

Nur Alisa Novia Ranti

Prodi Farmasi

INTISARI

Meniran memiliki aktivitas antihepatotoksik, antibakteri, dan diuretika. Sistem SNEDDS dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat di dalam plasma darah. Sangat penting dari suatu sediaan dilakukan uji stabilitas karena untuk menentukan formulasi dan sistem penutup wadah yang sesuai, menentukan masa edar dan kondisi penyimpanan, dan untuk membuktikan bahwa tidak ada perubahan yang terjadi dalam formulasi atau proses pembuatan yang dapat memberikan efek merugikan pada stabilitas obat. Oleh karena itu penelitian ini dimaksudkan untuk mengkaji stabilitas dari sediaan SNEDDS ekstrak meniran. SNEDDS Meniran optimal yang dihasilkan oleh Khairunisa dievaluasi stabilitasnya meliputi pemisahan fase, % transmitan, ukuran partikel, *polydispersity index* (PI) dan viskositas dengan melalui serangkaian uji yang meliputi uji sentrifugasi, uji siklus panas-dingin, uji siklus beku-cair, uji ketahanan dan uji penyimpanan dipercepat. Analisis data dilakukan menggunakan One Way ANOVA, kemudian dilanjutkan dengan *Least Significant Difference* untuk membandingkan adanya perbedaan tiap kelompok setelah perlakuan. Hasil dari studi stabilitas yang dilakukan, secara visual tidak terjadi pemisahan fase pada uji sentrifugasi, uji siklus panas-dingin dan uji siklus beku-cair. Pada uji ketahanan formula 2 mengalami perubahan % transmitan dan ukuran partikel terhadap semakin tingginya pengenceran yaitu pada pengenceran (100 kali =87,88 %), (250 kali=84,46 %) dan (100 kali =145,96 nm), (250 kali=117,36 nm), namun pada nilai PI SNEDDS ekstrak meniran tetap stabil terhadap pengenceran. Berdasarkan hasil evaluasi % transmitan, ukuran partikel, PI pada uji penyimpanan dipercepat, kedua formula tetap stabil secara teoritis namun pada uji viskositas terjadi ketidakstabilan ditandai dengan menurunnya nilai viskositas tiap minggu. Analisis data dilakukan menggunakan One Way ANOVA menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($\text{sig} < 0,05$) pada % transmitan, ukuran partikel, PI, dan viskositas.

Kata kunci : SNEDDS, meniran (*Phyllanthus niruri Linn.*), Stabilitas fisik

**Physical Stability Test of Standardized Meniran (*Phyllanthus Niruri Linn.*)
in Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System
(SNEDDS)**

Nur Alisa Novia Ranti

Departemen Of Pharmacy

ABSTRACT

Meniran has antihepatotoxic, and antibacterial, diuretic activities. SNEDDS system can increase the bioavailability of the drug in the blood plasma. It is important that a stability test is performed because to determine the appropriate container formulation and system cover, determining the shelf life and storage conditions, and to prove that no change has occurred in the formulation or manufacturing process which may have a detrimental effect on the stability of the drug. Therefore, this study is intended to test the stability of the preparation SNEDDS meniran extract. SNEDDS The optimal meniran produced by Khairunnisa is evaluated for its stability were evaluated including phase separation, % transmittance, Particle size, polydispersity index (PI) and viscosity through a series of tests including centrifugation tests, Heating-cooling cycles test, freeze and thaw cycle test, robustness test and accelerated storage test. Data analysis using One Way ANOVA Then continued with *Least Significant Difference* to compare the differences between groups after treatment. The results of the stability studies conducted, visually no phase separation in the centrifugation test, heating-cooling cycle test and freeze and thaw test. On the robustness test formula 2 decreased in % transmittance and particle size to the higher dilution, in dilution (10X=87,88 %), (250X=84,46 %) and (100X=145,96 nm), (250X=117,36 nm), but on the value of PI SNEDDS extract meniran remained stable againts dilutions. Evaluation of % transmittance, particle size, PI on accelerrated storege test, formula 1 and formula 2 remained theoritically stable but on viscosity test there instability characcterized by decreased value of viscosity every week. Data analysis using One Way ANOVA shown significant difference (sig<0,05) on of % transmittance, particle size, PI and viscosity.

Key words : SNEDDS, meniran (*Phyllanthus niruri Linn.*), Physical Stability

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Di Indonesia penggunaan tumbuh-tumbuhan alami sebagai obat sedang populer, kebanyakan masyarakat di daerah-daerah meyakini bahwa mengonsumsi tumbuhan alami sebagai obat lebih aman karena tidak memiliki efek samping yang berlebih. Pengembangan dan pemanfaatan obat bahan alam atau obat herbal ini perlu mendapatkan substansi ilmiah yang lebih kuat, terutama melalui penelitian dan standarisasi sehingga obat herbal Indonesia dapat diintegrasikan dalam sistem pelayanan kesehatan nasional⁽¹⁾.

Meniran adalah herbal yang berasal dari genus *Phyllanthus* dengan nama ilmiah *Phyllanthus niruri* Linn. Hasil penelitian farmakologi menunjukkan bahwa meniran memiliki aktivitas immunostimulan⁽²⁾, antibakteri, diuretika, ⁽³⁾⁽⁴⁾. Meniran memiliki berbagai kandungan kimia, antara lain : lignan (filantin, hipofilantin, nirantin, lintetratin), flavonoid (quersetin dan rutin), dll⁽²⁾. Kandungan kimia di dalam meniran memiliki kelarutan yang rendah sehingga sangat cocok dibuat dalam bentuk SNEEDS.

SNEDDS (Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System) adalah sistem yang terdiri dari campuran minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dapat membentuk nanoemulsi secara spontan ketika bertemu fase air melalui agitasi yang ringan dalam lambung dengan ukuran tetesan emulsi berkisar nanometer⁽⁵⁾. Selain meningkatkan kelarutan dan disolusi, sistem SNEDDS (Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System) dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat di dalam plasma darah⁽⁶⁾. Banyak penelitian SNEDDS di Indonesia yang menggunakan bahan herbal menjadi zat aktif, salah satunya penelitian yang menggunakan ekstrak daun pepaya, menghasilkan sediaan SNEDDS yang stabil terhadap pengujian stabilitas fisik⁽⁷⁾, pada penelitian lainnya menggunakan ekstrak daun tempuyung yang memiliki kelarutan rendah di dalam air, dan formulasi SNEDDS yang dihasilkan dapat meningkatkan kelarutan dan meningkatkan bioavailabilitas⁽⁸⁾.

Ukuran suatu globul juga mempengaruhi stabilitas suatu emulsi. Ukuran globul yang sangat kecil menyebabkan penurunan gaya gravitasi yang besar dan

gerak Brown yang dapat mencegah terjadinya sedimentasi atau creaming sehingga dapat meningkatkan stabilitas fisik. SNEDDS dapat stabil secara kinetik karena ukuran globul yang sangat kecil sehingga stabil dari sedimentasi dan creaming. Ukuran globul yang kecil pun dapat mencegah flokulasi. Nanoemulsi dapat menghasilkan tegangan permukaan yang sangat rendah dan luas permukaan yang besar antara fase minyak dan air⁽⁹⁾.

Stabilitas merupakan faktor penting dari kualitas, keamanan dan efektifitas suatu obat. Uji stabilitas bertujuan untuk memilih formulasi dan sistem penutup wadah yang sesuai, menentukan masa edar dan kondisi penyimpanan, dan untuk membuktikan bahwa tidak ada perubahan yang terjadi dalam formulasi atau proses pembuatan yang dapat memberikan efek merugikan pada stabilitas obat. kestabilan SNEDDS dipengaruhi oleh parameter lingkungan seperti suhu dan kelembapan, parameter ini dapat berubah setelah sampai pada pasien⁽¹⁰⁾. Oleh karena itu, sangat penting dari suatu sediaan dilakukan uji stabilitas. Penelitian ini dimaksudkan untuk mengkaji stabilitas dari sediaan SNEDDS (Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System) ekstrak meniran (*Phylanthus niruri L.*)

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimanakah stabilitas fisik sediaan SNEDDS (Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System) ekstrak meniran (*Phylanthus niruri L.*) ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi stabilitas fisik sediaan SNEDDS (Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System) pada ekstrak meniran (*Phylanthus niruri L.*)

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Mahasiswa

Penelitian ini bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya stabilitas fisik sediaan Self Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) dan memberikan informasi yang bermanfaat untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

1.4.2 Bagi Industri

Menjadi sumber informasi dan bahan pertimbangan bagi produsen obat dalam formulasi Self Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) meniran (*Phyllanthus niruri L.*) yang dapat dipasarkan pada masyarakat.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan sediaan Self Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) ekstrak meniran yang memiliki stabilitas fisik yang baik dan bermanfaat bagi masyarakat.



BAB II

STUDI PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Meniran

Meniran memiliki bahan aktif alkaloid, tanin, flavonoid, saponin, glikosida tetapi tidak ditemukan steroid. Uji fitokimia yang dilakukan pada tanaman meniran menunjukkan meniran mengandung metabolit sekunder dari golongan flavonoid, fenol hidroquinon, steroid, tanin, saponin dan lignan. Flavonoid dalam tanaman meniran diidentifikasi sebagai quercetin, quercitrin, isoquercitrin, astragalin dan rutin⁽¹¹⁾. Hasil penelitian farmakologi menunjukkan bahwa meniran memiliki aktivitas antihepatotoksik, antibakteri, dan diuretika⁽³⁾⁽⁴⁾.

2.1.2 Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

SNEDDS merupakan sistem penghantaran obat yang mengandung campuran isotropik minyak, surfaktan, ko-surfaktan, dan obat yang membentuk nanoemulsi o/w secara spontan (self-emulsifying) saat dimasukkan ke dalam fase air dengan agitasi yang ringan⁽¹²⁾.

SNEDDS memiliki komponen utama berupa minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai emulgator minyak ke dalam air melalui pembentukan dan penjaga stabilitas lapisan film antar muka, dan ko-surfaktan untuk membantu surfaktan sebagai emulgator. Syarat formulasi SNEDDS adalah harus kompatibel, aman, memiliki kapasitas pelarutan yang baik dan memiliki kemampuan self emulsifying yang baik⁽¹³⁾. Formula SNEDDS yang optimal dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan, rasio masing-masing komponen, suhu saat emulsifikasi terjadi, serta sifat fisikokimia obat⁽¹⁴⁾.

2.1.3 Stabilitas Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

Stabilitas merupakan faktor penting dari kualitas, keamanan dan kemanjuran dari produk obat. Stabilitas di definisikan sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, sifat dan karakteristiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat dibuat.

Adapun faktor-faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas antara lain seperti suhu (temperatur), radiasi, cahaya, udara (terutama oksigen, karbondioksida dan uap air), kelembaban, ukuran partikel, pH, sifat air, pelarut yang di gunakan, sifat kemasan dan keberadaan bahan kimia lain yang merupakan kontaminan atau dari pencampuran produk berbeda yang secara sadar ditambahkan, dapat mempengaruhi stabilitas sediaan⁽¹⁵⁾.

Ketidakstabilan fisika dari sediaan ditandai dengan adanya pemucatan warna atau munculnya warna, timbul bau, perubahan, atau pemisahan fase, pecahnya emulsi, pengendapan suspensi atau caking, perubahan konsistensi, pertumbuhan kristal, terbentuknya gas, dan perubahan fisik lainnya⁽¹⁶⁾.

Beberapa gejala yang menjadi indikator terjadinya ketidakstabilan emulsi antara lain :

- a. Flokulasi adalah peristiwa terbentuknya agregasi globul pada posisi yang tidak beraturan dalam nanoemulsi. Flokulasi dapat terjadi ketika gaya tolak menolak antar droplet lemah.
- b. Creaming ditandai dengan memisahkannya sistem nanoemulsi menjadi dua lapisan dimana droplet akan bergerak ke permukaan karena densitasnya yang lebih kecil dari medium dispersi.
- c. Sedimentasi adalah pergerakan droplet ke dasar karena densitasnya yang lebih besar dari medium dispersi.
- d. Coalescence adalah pemisahan fase dalam emulsi yang terjadi akibat bergabungnya droplet berukuran kecil dan membentuk droplet dengan ukuran yang lebih besar.
- e. Inversi fase adalah peristiwa berubahnya tipe emulsi dari M/A menjadi A/M atau sebaliknya⁽¹⁶⁾.

Parameter-parameter yang dilakukan dalam uji kestabilan fisik:

- a. Organoleptis
- b. Uji pH
- c. Ukuran globul
- d. Cycling Test
- e. Uji senrifugasi
- f. Uji viskositas

Tabel 2.1 Produk-produk sediaan emulsi atau nanoemulsi yang ada dipasaran⁽¹⁷⁾ .

Produk	Sediaan
Estrasorb®	Nanoemulsi
Flexogan®	Nanoemulsi
Kompolax	Emulsi
Laxadine	Emulsi
Aquavac™ Garvetil Oral	Emulsi
Sanocare ACE	Emulsi
Neolanta	Emulsi

Syarat pengujian yang diperlukan agar dapat disetujui oleh BPOM⁽¹⁸⁾.

- a. metode analisa seperti hasil Kromatogram.
- b. Data analisa produk jadi memuat spesifikasi.
- c. metode analisa dan hasil pengujian.
- d. Data metode dan hasil uji stabilitas minimal 2 batch dalam bentuk tabel pada pengamatan selama 0, 3, 6, 12, 18, 24 bulan dan per tahun sampai kadaluarsa yang diajukan untuk suhu kamar pada suhu $30 \pm 20C$ dan kelembaban RH $75 \pm 5 \%$ dan stabilitas yang dipercepat suhu $40 \pm 20C$ dan kelembaban RH $75 \pm 5 \%$ (*accelarated test*) 0, 3, 6 bulan pada climactic chamber.
- e. Data stabilitas diperlukan dari pabrik pengemas apabila produk dikemas (repacking) .
- f. Uji mutu dan keamanan meliputi
 1. Uji sifat fisik dan kimia.
 2. Uji Mikrobiologi.
 3. Uji Logam berat (Pb, Hg, Cd, As) .
 4. Uji kadar alkohol untuk Cairan dengan batas tidak lebih dari 5 % untuk suplemen kesehatan dan 1 % untuk obat tradisional.
 5. Uji tidak mengandung BZP untuk produk yang mengandung Cayyene ekstrak.

6. Uji kadar caffein untuk produk yang mengandung caffein dan herbal-herbal yang mengandung caffein (1,3,7 trimetil xanthin) seperti Yerba Mate, Guarana, *Green Tea Extract*.
7. Uji Toksisitas untuk : Ganoderma/Lingzhi/Maitake/Shitake (apabila lebih dari 10%), untuk bahan yang belum diketahui keamanan dan kemanfaatannya.
8. Uji kloramfenikol untuk produk mengandung madu atau turunannya.
9. *Certificate Pharmaceutical of Gelatin* yang menjelaskan asal perolehan gelatin.
10. Sertifikat bebas BSE dan Sertifikat halal dari pemerintah asal.
11. Uji kadar lovastatin untuk monaskus : Tidak lebih dari 1 % dan bebas citrinin.

Standar pengujian stabilitas zat dan produk obat⁽¹⁹⁾.

a. Stress Testing

Dilakukan pada single bets yang meliputi uji pengaruh temperatur, kelembaban, fotolisis, dan okdidasi terhadap stabilitas obat. Yang bertujuan untuk untuk membantu mengidentifikasi produk hasil degradasi serta mengetahui jalur degradasi dan stabilitas intrinsik molekul.

b. Pemilihan Bets

Dipilih 3 bets primer dari obat yang bersifat mewakili karakteristik terbaik dari produk. Bets-bets tersebut sebaiknya diproduksi dalam skala yang minimum dengan rute sintesis yang sama, dan menggunakan metode pembuatan dan prosedur yang mensimulasikan proses akhir yang akan digunakan pada produksi bets.

c. Sistem Wadah Tertutup

Uji stabilitas harus dilakukan pada zat aktif yang dikemas dalam sistem wadah tertutup yang sama dengan wadah yang digunakan dalam penyimpanan dan distribusi.

d. Spesifikasi

Uji stabilitas dilakukan kepada zat aktif yang diperkirakan berubah selama penyimpanan sehingga mempengaruhi kualitas, keamanan, dan / atau

efikasi. Pengujian yang dilakukan meliputi sifat fisika, kimia, biologi, dan uji mikrobiologi.

e. Frekuensi Pengujian

Ditujukan bagi produk-produk yang memiliki masa penyimpanan tertentu atau sedikitnya 12 bulan. Untuk periode pengujian > 12 bulan, frekuensi pengujian dapat dilakukan setiap tiga bulan pada tahun pertama, kemudian setiap enam bulan pada tahun kedua, dan sekali setahun pada tahun berikutnya selama periode pengujian. Pada uji stabilitas dipercepat dengan periode pengujian enam bulan, dilakukan minimal 3 kali pengujian meliputi waktu awal dan waktu akhir pengujian (0, 3, dan 6 bulan).

f. Kondisi Penyimpanan

Uji stabilitas jangka panjang harus dilakukan minimal 12 bulan pada sekurang-kurangnya 3 bets, yang bertujuan untuk mengevaluasi efek dari penyimpanan dalam kondisi yang tidak sesuai terhadap stabilitas zat aktif, misalnya saat proses pengiriman

Tabel 2.2 Kondisi Penyimpanan

Uji Stabilitas	Kondisi Penyimpanan	Jangka Waktu Pengujian Minimum
Jangka Panjang*	25 °C ± 2 °C / 60 % RH ± 5 % RH atau 30 °C ± 2 °C / 65 % RH ± 5 % RH	12 Bulan
Menengah**	30 °C ± 2 °C / 65 % RH ± 5 % RH	6 Bulan
Dipercepat	40 °C ± 2 °C / 75 % RH ± 5 % RH	6 Bulan

g. Komitmen Stabilitas

Data kestabilan jangka panjang pada batch primer tidak mencakup re-test yang diusulkan atau “*stability commitment*” . Data yang diperlukan untuk melakukan “*stability commitment*” adalah data uji stabilitas 3 bets.

h. Evaluasi

Tujuan dari evaluasi adalah untuk mengetahui stabilitas berdasarkan uji minimal 2/3 bets zat aktif dan mengkonfirmasi hasil uji stabilitas (fisika,

kimia, biologi dan tes mikroba). *Re-test* dapat digunakan untuk semua betas dari zat aktif yang diproduksi dengan kondisi yang sama.

i. Statements/ Labelling

Perintah penyimpanan dibuat pada label berdasarkan hasil uji stabilitas zat aktif. Dimana tercantum instruksi penyimpanan secara spesifik karena beberapa zat aktif tidak tahan pada kondisi dingin.

2.2 Landasan Teori

Hasil penelitian farmakologi menunjukkan bahwa meniran memiliki aktivitas antihepatotoksik, antibakteri, dan diuretika, ⁽³⁾⁽⁴⁾. Dengan memformulasikan kedalam bentuk SNEDDS sangat bermanfaat dalam menjaga stabilitas dan aktivitas ekstrak meniran dalam sediaan. Senyawa flavonoid terutama quersetin tersebut memiliki kelarutan rendah sehingga memberikan absorpsi dan bioavailabilitas yang rendah dalam formulasi pada umumnya untuk penggunaan oral⁽⁵⁾. Pada penelitian sebelumnya berhasil meningkatkan efek absorpsi yang rendah pada flavonoid quersetin dalam bentuk sediaan SNEDDS⁽²⁰⁾.

Metode Self Nanoemulsifying Drug Delivery system (SNEDDS) dipilih karena sistem dalam SNEDDS yang menggunakan komponen minyak dan surfaktan terbukti dapat meningkatkan bioavailabilitas oral komponen obat yang sukar larut air dengan membentuk dan mempertahankan obat pada keadaan terlarut maupun level molekuler dalam tetesan kecil minyak, hingga keseluruhan perjalanan melalui gastrointestinal⁽²¹⁾.

Penelitian sebelumnya yang menggunakan ekstrak daun kesemek dalam bentuk sediaan SNEDDS, mampu menghasilkan sediaan SNEDDS yang stabil dan meningkatkan bioavailabilitas dalam tubuh⁽²⁴⁾, penelitian lainnya yang menggunakan minyak kunyit zedoary juga menghasilkan sediaan SNEDDS yang stabil⁽²⁵⁾. Pada penelitian yang menggunakan asam oleat menjadi sediaan SNEDDS menunjukkan stabil pada uji stabilitas fisika, dan kimia, serta mampu meningkatkan bioavailabilitas⁽²⁶⁾.

2.3 Hipotesis

Formulasi sediaan Self-Nano Emulsifying Drug Delevery System (SNEDDS) ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri Linn.*) stabil secara fisik.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Alat dan Bahan

3.1.1 Bahan

Ekstrak meniran terstandar (Java plant), aquadest, aqua pro injectio, Capryol 90, Propylene glycol, dan Tween 80, diperoleh dari Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Indonesia.

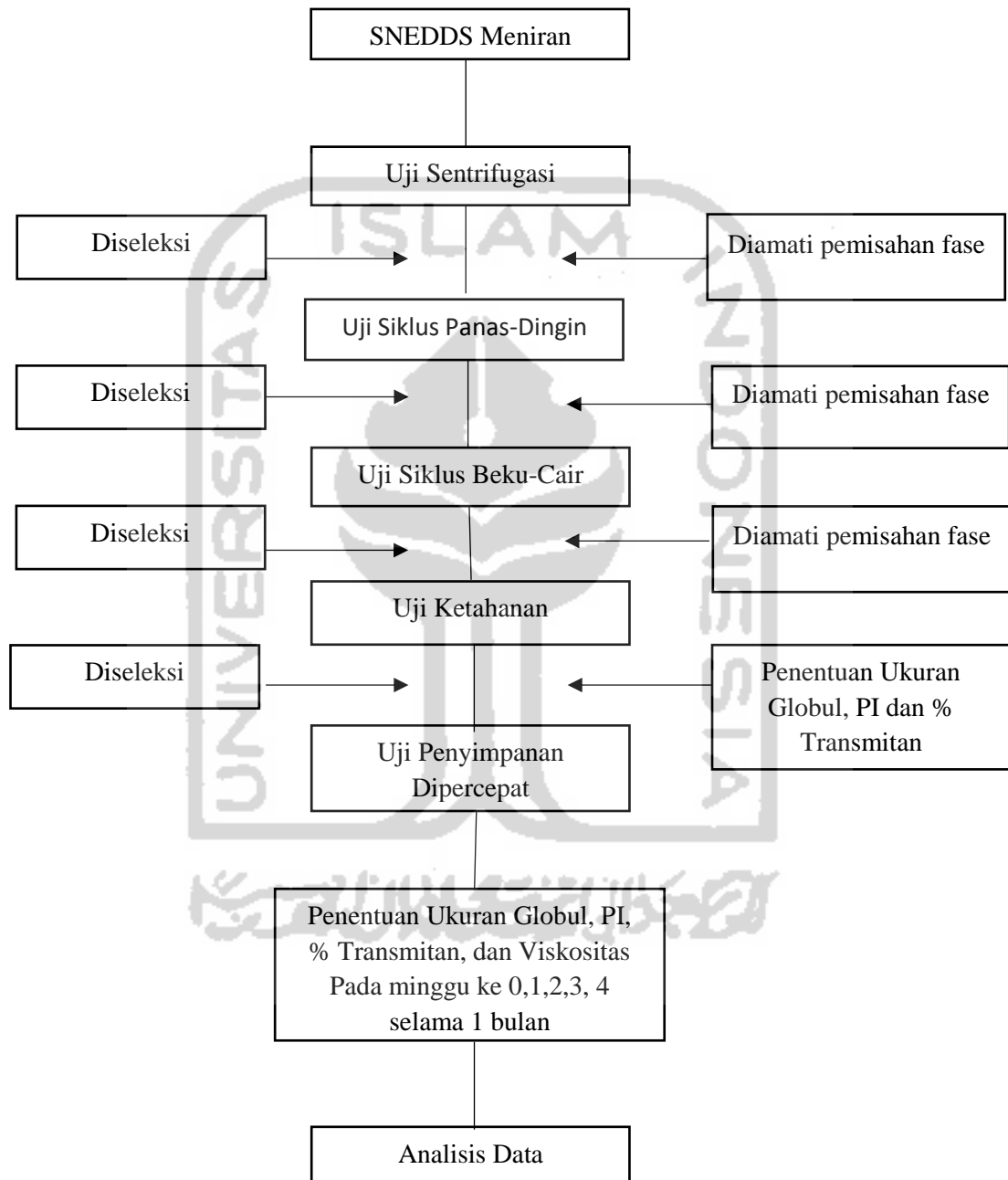
3.1.2 Alat

Climatic chamber (MMM Group), Frezzer, lemari pendingin, mikropipet (*Thermo Scientific dan Finnipipette*), neraca analitik (*Melter Toledo XS205 Dual Range*) oven, sentrifugator, *Particle Size Analysis (HORIBA Scientific Nano Partica SZ 100)*, spektrofotometer uv-vis (*Shimadzu UV Spechtrphotometer, UV-1800*), seperangkat alat gelas (Pyrex), ultrasonikator (*Biologics Inc Model 300 V/T*), dan viskometer (*brookfield DV2T*). Peralatan tersebut tersedia di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Indonesia.

3.2 Cara Penelitian

3.2.1 Skema Penelitian

Skema penelitian uji stabilitas fisik SNEDDS ekstrak meniran dapat dilihat pada gambar 3.1



Gambar 3.1 Skema Penelitian

3.2.2 Evaluasi Sediaan SNEDDS

3. 2. 2.1. Penentuan nilai % Transmitan

Pengujian % transmitan untuk mengukur kejernihan SNEDDS. Pengukuran % transmitan merupakan faktor penting untuk melihat kestabilan fisik SNEDDS yang terbentuk. SNEDDS diencerkan sebanyak 250 kali, dari 10 ml SNEDDS menjadi 0,04 ml SNEDDS diencerkan menggunakan *aqua pro injectio*. dengan menggunakan aquadest sebagai blangko⁽²²⁾. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer uv-vis pada panjang gelombang 650 nm.

3. 2. 2.2. Pengukuran Ukuran Partikel

Pengukuran ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan *particle size analysis*, dengan mengencerkan SNEDDS sebanyak 250 kali, dari 10 ml SNEDDS menjadi 0,04 ml SNEDDS diencerkan menggunakan *aqua pro injectio*. Kemudian dimasukkan kedalam kuvet sebanyak 10 ml lalu dimasukkan kedalam sampel holder⁽²²⁾.

3. 2. 2.2. Penentuan Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan viskometer *brookfield DV2T* pada temperatur ruang $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Dimasukkan SNEDDS sebanyak 5 mg ke dalam wadah. Kecepatan spindle diatur dari kecepatan rendah ke kecepatan tinggi, lalu dari kecepatan tinggi ke kecepatan rendah secara bertahap⁽²²⁾.

3.2.3 Uji Kestabilan

3.2.3.1 Uji sentrifugasi

Formulasi SNEDDS diencerkan sebanyak 100 kali dengan *aqua pro injectio* dan dimasukkan sebanyak 8ml kedalam tabung sentrifugator dan dilakukan sentrifugasi pada 3500 rpm selama 30 menit. Uji sentrifugasi bertujuan untuk mengetahui kestabilan SNEDDS dengan cara mengamati pemisahan fase setelah disentrifugasi. Uji ini dilakukan karena untuk mengetahui efek guncangan pada saat transport produk⁽⁶⁾.

3.2.3.2 Uji Siklus Panas-Dingin

Formulasi SNEDDS yang stabil pada uji sentrifugasi selanjutnya dilakukan uji siklus panas-dingin. SNEDDS dimasukan dalam tabung reaksi sebanyak 5 ml dan di simpan dalam kulkas dengan suhu 4°C, kemudian disimpan dengan suhu 40°C dengan penyimpanan tidak kurang dari 48 jam, dilakukan sebanyak 6 siklus. Kemudian di sentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit, Diamati adanya pemisahan fase yang terjadi⁽⁶⁾.

3.2.2.3 Uji Siklus Beku-Cair

Formulasi SNEDDS yang stabil paada uji siklus panas-dingin kemudian dilanjutkan dengan uji siklus beku-cair. SNEDDS tabung reaksi sebanyak 5 ml dan di simpan pada suhu -21°C dan 25°C secara bergantian, penyimpanan tidak kurang dari 48 jam, dilakukan sebanyak 6 siklus. Kemudian di sentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit, Diamati adanya pemisahan fase yang terjadi⁽⁶⁾.

3.2.2.4 Uji Ketahanan

Formulasi stabil hasil uji siklus beku-cair selanjutnya dilakukan uji ketahanan. SNEDDS Meniran diencerkan 25, 50, 100, dan 250 kali, dengan *aqua pro-injectio* dari 10 ml sediaan SNEDDS menjadi 0,4 ml, 0,2 ml, 0,1 ml, dan 0,04 ml kemudian dievaluasi perubahan transmittan menggunakan *spektrofotometer Uv-Vis*, PI dan ukuran partikel menggunakan *particle size analysis*⁽⁶⁾.

3.2.2.5 Uji Penyimpanan Dipercepat

Formulasi stabil hasil uji ketahanan selanjutnya dilakukan uji penyimpanan dipercepat selama 1 bulan dengan kondisi penyimpanan 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH, Sediaan SNEDDS dimasukkan kedalam climatic chamber sebanyak 5 ml dalam wadah vial, kemudian dilakukan evaluasi ukuran partikel, PDI, viskositas, dan % transmittan pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan 4 pada SNEDDS Meniran yang telah diencerkan sebanyak 250 kali⁽²⁷⁾.

3.3 Analisa Hasil

Analisis statistik dilakukan dengan one way ANOVA yang memiliki nilai signifikan $<0,05$ dengan taraf kepercayaan 95%, dengan cara menguji hasil data SNEDDS ekstrak meniran secara fisik selama stabilitas dipercepat dalam waktu 0, 1, 2, 3, dan 4 minggu dengan uji one way ANOVA. Hasil dari uji one way ANOVA dapat dilihat ada tidaknya perbedaan bermakna dari 0, 1, 2, 3, dan 4 minggu pengujian. Apabila terjadi perbedaan bermakna, dilanjutkan dengan menggunakan *Least Significant Difference* (LSD) untuk membandingkan adanya perbedaan tiap kelompok.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Stabilitas Formulasi SNEDDS Meniran

Studi stabilitas ini dilakukan berdasarkan hasil optimasi formulasi SNEDDS Meniran terbaik yang dilakukan oleh Khairunnisa sebelumnya.

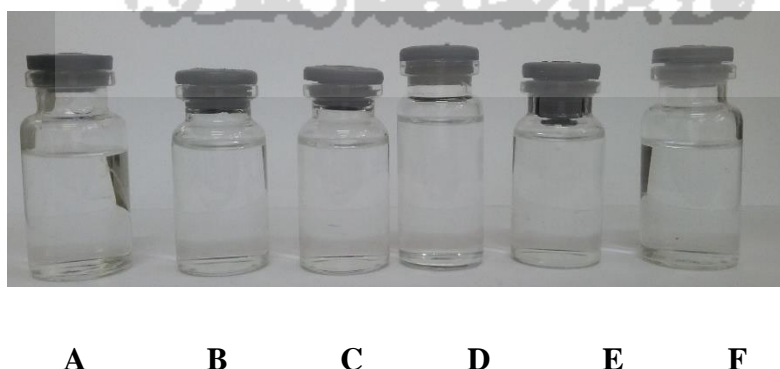
Tabel 4.1 Formula SNEDDs Meniran Terbaik⁽²⁸⁾.

Formula	Capryol 90 %	Tween 80 %	Propilen Glikol %
1	15	55	30
2	10	67	23

Dari formulasi di atas kemudian dilakukan serangkaian studi stabilitas yang meliputi uji sentrifugasi, uji siklus panas-dingin, uji siklus beku-cair, uji ketahanan, dan uji penyimpanan dipercepat.

4.1.1. Uji Sentrifugasi

Tahap pertama studi stabilitas yang dilakukan adalah uji sentrifugasi. Uji ini dilakukan untuk melihat pemisahan fase yang terjadi pada sampel yang telah diencerkan sebanyak 100 kali dengan *aqua pro injectio* dan dimasukkan sebanyak 8 ml kedalam tabung sentrifugator dan dilakukan sentrifugasi pada 3500 rpm selama 30 menit. Uji sentrifugasi bertujuan untuk mengetahui kestabilan SNEDDS dengan cara mengamati pemisahan fase setelah disentrifugasi. Uji ini dilakukan karena untuk mengetahui efek guncangan pada saat transport produk⁽⁶⁾.



Gambar 4.1. Uji Sentrifugasi

Keterangan :
 A = Formula 1 replikasi 1
 B = Formula 1 replikasi 2
 C = Formula 1 replikasi 3
 D = Formula 2 replikasi 1
 E = Formula 2 replikasi 2
 F = Formula 2 replikasi 3

Tabel 4.2 Hasil Uji Sentrifugasi

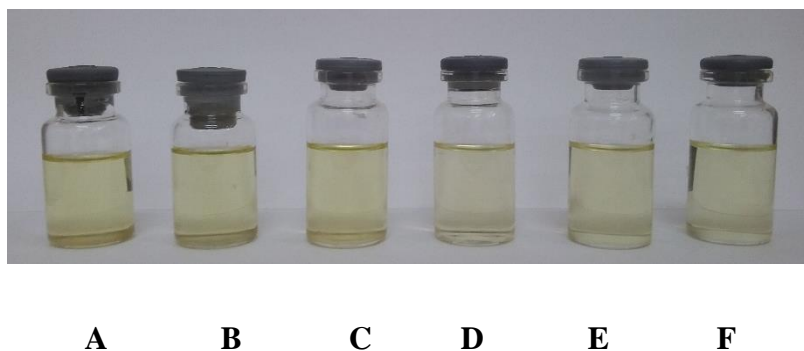
Capryol 90 (%)	Tween 80 (%)	Propilen Glikol (%)	Pemisahan Fase		
			Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
15	55	30	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah
10	67	23	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah

Pada kedua formula di atas tidak terjadi pemisahan fase atau pada proses ini biasa disebut dengan creaming. Creaming bersifat reversible, artinya dapat teremulsi homogen kembali dengan pengocokan karena tetesan terdispersi masih dikelilingi oleh suatu lapisan pelindung dari surfaktan. Faktor-faktor yang berkaitan dengan terjadinya creaming dari suatu emulsi dapat dihubungkan dengan hukum Stokes. Semakin besar perbedaan densitas antar fase, peningkatan terdispersi akibat flokulasi, dan peningkatan gaya gravitasi dengan sentrifugasi, akan meningkatkan kecepatan creaming⁽²⁹⁾.

Dari data di atas menunjukkan bahwa formula stabil terhadap perlakuan sentrifugasi karena densitas yang hampir sama antar fase sehingga kerapatan antara partikel juga besar, maka dari itu besar pula gaya yang diperlukan untuk memecah permukaan larutan tersebut. Dalam hal ini gaya sentrifugal yang dikeluarkan lebih kecil dari pada gaya tarik menarik antar partikel⁽³⁰⁾, sehingga tidak terjadi pemisahan fasa. Kemudian kedua formula tersebut dilanjutkan ke tahap uji berikutnya yaitu uji siklus panas-dingin.

4.1.2. Uji Siklus Panas-Dingin

Uji ini bertujuan untuk melihat stabilitas termodinamika SNEEDS akibat adanya efek pemanasan dan pendinginan serta sentrifugasi yang dilakukan melalui pengamatan secara visual⁽³¹⁾. Uji ini dilakukan sebanyak enam siklus pada suhu 4°C dan 40°C dengan penyimpanan tidak kurang dari 48 jam, lalu disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit.



Gambar 4.2. Uji Sentrifugasi Siklus Panas-Dingin

Keterangan :
 A = Formula 1 replikasi 1
 B = Formula 1 replikasi 2
 C = Formula 1 replikasi 3
 D = Formula 2 replikasi 1
 E = Formula 2 replikasi 2
 F = Formula 2 replikasi 3

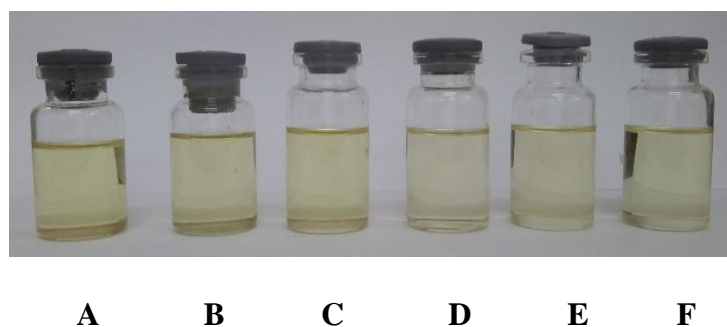
Tabel 4.3 Hasil Sentrifugasi Siklus Panas-Dingin

Capryol 90 (%)	Tween 80 (%)	Propilen Glikol (%)	Pemisahan Fase		
			Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
15	55	30	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah
10	67	23	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah

Emulsi akan tetap stabil pada suhu 40°C - 45°C tetapi tidak dapat bertahan pada suhu 50°C - 65°C walaupun hanya disimpan beberapa jam. Pada suhu yang tinggi emulsi akan menjadi lebih encer dan akan mengental pada suhu kamar⁽²⁹⁾. Dengan adanya pemanasan SNEDDS pada suhu 40°C, suhu tersebut belum mampu untuk menurunkan kerapatan antar partikel dan menurunkan gaya tarik menarik antar partikel⁽³⁰⁾, sehingga SNEDDS tetap stabil dan tidak terjadi pemisahan fase. Formula dapat dilanjutkan ke tahap berikutnya yaitu uji siklus beku-cair.

4.1.3. Uji Siklus Beku-Cair

Uji ini bertujuan untuk melihat stabilitas termodinamika SNEEDS akibat efek pembekuan dan suhu ruang serta sentrifugasi yang dilakukan melalui pengamatan secara visual⁽³¹⁾. Uji ini dilakukan sebanyak enam siklus dengan suhu -20°C dan 25°C dengan penyimpanan tidak kurang dari 48 jam lalu disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit⁽⁶⁾.



Gambar 4.3. Uji Sentrifugasi Siklus Beku-Cair

Keterangan :
 A = Formula 1 replikasi 1
 B = Formula 1 replikasi 2
 C = Formula 1 replikasi 3
 D = Formula 2 replikasi 1
 E = Formula 2 replikasi 2
 F = Formula 2 replikasi 3

Tabel 4.4 Hasil Sentrifugasi Siklus Beku-Cair

Capryol 90 (%)	Tween 80 (%)	Propilen Glikol (%)	Pemisahan Fase		
			Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
15	55	30	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah
10	67	23	Tidak Memisah	Tidak Memisah	Tidak Memisah

Pembekuan lebih berpotensi dapat merusak emulsi, karena kelarutan surfaktan lebih sensitif baik dalam fase minyak ataupun fase air⁽³¹⁾. Namun pada kedua formula tersebut pembekuan tidak menyebabkan pemisahan fasa, ini dikarenakan kerapatan antar partikel tidak mengalami perubahan yang signifikan, sehingga tidak menyebabkan pemisahan fase⁽³⁰⁾. Hal ini menunjukkan bahwa formula 1 dan 2 stabil pada siklus beku-cair.

4.1.4. Uji Ketahanan

Uji ini bertujuan untuk memastikan bahwa nanoemulsi yang terbentuk memiliki sifat serupa dengan pengenceran yang berbeda untuk mencapai profil pelepasan obat yang sama dan untuk memastikan bahwa obat tidak akan membentuk endapan pada pengenceran yang lebih tinggi secara *in vivo* yang secara signifikan dapat menghambat penyerapan obat⁽³²⁾. Pada uji ini, SNEDDS meniran

diencerkan 25, 50, 100, dan 250 kali dengan *aqua pro injectio* yang selanjutnya dilakukan evaluasi perubahan % transmittan, ukuran partikel dan PI⁽⁶⁾.

Tabel. 4.5 Hasil % Transmittan Uji Ketahanan

Formula	% transmittan ± SD			
	1:25	1:50	1:100	1:250
1	96,67±0,00	98,80±0,02	98,30±0,00	97,88±0,00
2	97,55±0,00	98,14±0,00	87,88±0,00	84,46±0,01

Data dinyatakan sebagai rata-rata ± SD (n = 3)

Uji % transmittan dilakukan untuk melihat kemampuan larutan sampel dalam meneruskan cahaya yang ditembakkan dari spektrofotometer UV, sedangkan nilai % transmittan suatu formula menggambarkan kemampuan proses emulsifikasi dari suatu surfaktan⁽²⁹⁾. Dari data di atas bahwa formula 1 memiliki % transmittan yang baik, namun pada formula 2 pengenceran (100 kali =87,88%), (250 kali=84,46%), karena formula 2 mengandung konsentrasi surfaktan yang lebih banyak, konsentrasi surfaktan yang tinggi dapat menyebabkan ukuran partikel yang kecil. Namun tingginya pengenceran mengurangi kemampuan surfaktan dalam proses emulsifikasi, hal ini disebabkan karena jumlah air yang berlebih, akibatnya interaksi antar partikel SNEDDS dengan air akan semakin besar, dan membentuk partikel yang lebih besar, sehingga dapat menyebabkan kekeruhan dan menurunkan nilai transmittan⁽³³⁾.

Tabel. 4.6 Hasil Ukuran Partikel Uji Ketahanan

Formula	Ukuran Partikel (nm) ± SD			
	1:25	1:50	1:100	1:250
1	19,13 ±0,15	19,16±0,20	18,76±0,15	19,43±0,05
2	21,26±0,20	20,73±0,65	145,96±3,28	117,36±0,80

Data dinyatakan sebagai rata-rata ± SD (n = 3)

Suatu formula dikatakan stabil apabila ukuran partikel ≤ 200 nm dengan ketahanan terhadap pengaruh pengenceran⁽³¹⁾. Ukuran partikel yang di dapat sudah baik namun pada formula 2, pada pengenceran (100 kali =145,96 nm), (250 kali=117,36 nm) terbentuk ukuran partikel yang besar. Hal ini disebabkan tingginya pengenceran yang mengakibatkan interaksi antara partikel SNEDDS dengan air semakin besar, dan membentuk partikel yang lebih besar⁽³²⁾. Faktor-faktor yang mempengaruhi ukuran partikel adalah faktor homogenisasi yang dapat

mempengaruhi dispersi ukuran partikel nanoemulsi. Faktor lain yaitu disebabkan oleh panas yang ditimbulkan oleh gaya gesek dan tekanan tinggi selama proses homogenisasi berlangsung⁽³⁴⁾. Berdasarkan tabel 4.6 bahwa formula diatas dapat dikatakan stabil dilihat dari nilai ukuran partikel yang kurang dari 200nm.

Tabel. 4.7 Hasil *Polydispersity Index* (PI) Uji Ketahanan

Formula	PI±SD			
	1:25	1:50	1:100	1:250
1	0,35±0,02	0,24±0,03	0,27±0,03	0,25±0,00
2	0,31±0,00	0,20±0,03	0,24±0,04	0,21±0,07

Data dinyatakan sebagai rata-rata ± SD (n = 3)

Nilai PI menunjukkan nilai sebaran normal distribusi ukuran partikel atau dengan kata lain nilai PI menggambarkan keseragaman ukuran partikel yang terukur dari suatu emulsi. Distribusi ukuran partikel yang ideal adalah < 0,4. Nilai PI yang lebih besar dari 0,40 menunjukkan bahwa sampel memiliki distribusi ukuran partikel yang semakin luas sehingga menunjukkan semakin rendahnya keseragaman partikel yang terukur⁽³⁵⁾. Berdasarkan pada tabel 4.7 bahwa kedua formula tersebut stabil terhadap pengenceran dilihat dari nilai PI yang memasuki rentang ideal distribusi ukuran partikel dan <0,40 yang berarti bahwa ukuran partikel yang dimiliki SNEDDS ekstrak meniran seragam walaupun mengalami pengenceran 25 kali hingga 250 kali.

Dari nilai persen transmitan, ukuran partikel, dan *Polydispersity Index* (PI) pada uji ketahanan, kedua formula tersebut memiliki stabilitas yang baik, kedua formula tersebut selanjutnya dilakukan uji stabilitas penyimpanan dipercepat selama 1 bulan untuk melihat stabilitas SNEDDS Meniran pada penyimpanan dengan pengaruh suhu dan kelembaban.

4.1.5. Uji Stabilitas Penyimpanan Dipercepat

Pengujian ini dilakukan selama 1 bulan dengan pengaruh suhu dan kelembaban yang sesuai ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$) dengan menggunakan climatic chamber. Evaluasi dilakukan pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan 4 yang meliputi % transmitan, ukuran partikel, PDI, dan viskositas. Dari pengujian ini diharapkan akan mendapatkan hasil uji penyimpanan dipercepat yang cenderung mendekati kriteria perubahan stabilitas yang signifikan. Data dari kondisi penyimpanan dipercepat ini dapat digunakan untuk mengevaluasi efek jangka

pendek di luar kondisi penyimpanan yang tertera pada label dan untuk penentuan *shelf life* serta kondisi penyimpanan⁽³¹⁾.

Tabel 4.8. Hasil % Transmitan Uji Stabilitas Dipercepat

Minggu ke	%Transmitan \pm SD	
	Formula 1	Formula 2
0	98,94 \pm 0,00	99,69 \pm 0,00
1	98,90 \pm 0,00	99,04 \pm 0,00
2	99,27 \pm 0,00	99,23 \pm 0,01
3	100,07 \pm 0,00	99,37 \pm 0,00
4	99,43 \pm 0,01	99,90 \pm 0,02

Data dinyatakan sebagai rata-rata \pm SD (n = 3)

Berdasarkan hasil uji transmitan SNEDDS meniran dari minggu ke-0 sampai dengan minggu ke-4 tidak mengalami perubahan signifikan. Hal ini dikarenakan peran surfaktan dalam proses emulsifikasi, semakin banyak konsentrasi surfaktan maka semakin kecil pula ukuran partikel yang terbentuk, sehingga nilai transmitan yang diperoleh mendekati kejernihan terhadap aquadest. Nilai transmitan yang semakin tinggi, maka semakin baik kemampuan surfaktan dalam proses emulsifikasi⁽³³⁾. Pada pengujian ini dilakukan analisis statistik terhadap kestabilan SNEDDS meniran yang dilihat dari nilai % Transmitan.

Hasil test *Shapiro wilk* terhadap waktu penyimpanan dan % transmitan lebih besar dari 0,05 menunjukkan data terdistribusi normal. Data tersebut kemudian dilanjutkan menggunakan uji ANOVA dengan hasil menunjukkan nilai sig < 0,05, hal ini menunjukkan adanya pengaruh waktu penyimpanan terhadap % transmitan.

Tabel 4.9. Hasil Ukuran Partikel Uji Stabilitas Dipercepat

Minggu ke	Ukuran Partikel (nm) \pm SD	
	Formula 1	Formula 2
0	15,56 \pm 0,35	11,30 \pm 0,62
1	16,26 \pm 0,30	17,43 \pm 0,30
2	17,16 \pm 0,20	18,90 \pm 0,26
3	16,90 \pm 0	17,33 \pm 0,11
4	16,33 \pm 0,25	15,10 \pm 1,27

Data dinyatakan sebagai rata-rata \pm SD (n = 3)

Berdasarkan hasil pengukuran terlihat bahwa kedua formula tersebut memiliki ukuran dalam rentang nanometer yaitu \leq 200nm. Pada minggu ke 0 nilai ukuran partikel formula 2 lebih kecil dari pada formula 1, hal ini disebabkan karena

banyaknya jumlah surfaktan pada formula 2, semakin banyak surfaktan dapat menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil. Pada penelitian ini di minggu 1 dan 2 terjadi peningkatan ukuran partikel, Peningkatan ukuran partikel merupakan hal yang umum terjadi karena ada kemungkinan terjadinya peristiwa *oswald ripening*, dimana ukuran partikel yang kecil akan menjadi besar dan membentuk partikel yang baru, hal ini diakibatkan adanya termodinamika yang menyebabkan gangguan terhadap kestabilan partikel-partikel kecil untuk membentuk ukuran partikel yang lebih besar⁽³⁶⁾.

Hasil test *Shapiro wilk* terhadap waktu penyimpanan dan ukuran partikel lebih besar dari 0,05 menunjukkan data terdistribusi normal. Data tersebut kemudian dilanjutkan dengan uji ANOVA dengan nilai sig < 0,05, hal ini menandakan bahwa adanya pengaruh waktu penyimpanan terhadap ukuran partikel SNEDDS ekstrak meniran.

Tabel 4.10. Hasil *Polydispersity Index* (PI) Uji Stabilitas Dipercepat

minggu ke	PI ± SD	
	Formula 1	Formula 2
0	0,22 ± 0,01	0,24 ± 0,05
1	0,12 ± 0,08	0,18 ± 0,05
2	0,28 ± 0,00	0,23 ± 0,01
3	0,25 ± 0,03	0,24 ± 0,04
4	0,26 ± 0,08	0,48 ± 0,01

Data dinyatakan sebagai rata-rata ± SD (n = 3)

Berdasarkan Nilai *Polydispersity Index* (PI) diatas bahwa nilai mengalami perubahan dari minggu ke-0 hingga minggu ke-4. Namun nilai tersebut masih memasuki range keberterimaan *Polydispersity Index*, dimana pada formula 1 dan 2 dari minggu ke-0 hingga minggu ke-4 memiliki nilai PI < 0,40 yang menandakan bahwa ukuran partikel dalam SNEDDS tersebut seragam. PI lebih kecil dari 0,4 menunjukkan bahwa ukuran partikel memiliki distribusi yang sempit, dan nilai PI lebih besar dari 0,4 menunjukkan distribusi yang luas⁽³⁵⁾.

Hasil test *Shapiro wilk* terhadap waktu penyimpanan dan PI lebih besar dari 0,05 menunjukkan data terdistribusi normal⁽²⁸⁾. Data tersebut kemudian dilanjutkan menggunakan uji ANOVA dengan hasil menunjukkan nilai sig < 0,05, hal ini menandakan bahwa adanya pengaruh waktu penyimpanan terhadap PI SNEDDS ekstrak meniran.

Tabel 4.11. Hasil Viskositas Uji Stabilitas Dipercepat

Minggu ke	Viskositas (cps) \pm SD	
	Formula 1	Formula 2
0	221,42 \pm 0,20	193,24 \pm 0,01
1	216,97 \pm 0,00	174,15 \pm 0,05
2	204,07 \pm 0,81	173,32 \pm 0,04
3	192,81 \pm 0,82	146, 57 \pm 0,05
4	171,45 \pm 0,99	144,41 \pm 0,01

Data dinyatakan sebagai rata-rata \pm SD (n = 4)

Berdasarkan nilai viskositas pada formula 1 dan formula 2 mengalami perubahan terhadap waktu penyimpanan dari minggu ke-0 sampai dengan minggu ke-4. Pada formula 1 dan 2 hasil viskositas mengalami penurunan, perubahan nilai viskositas selama penyimpanan dapat disebabkan karena kelembapan udara diruang penyimpanan dan kemasan yang kurang kedap, sehingga dapat menyebabkan SNEDDS menyerap air dari luar dan menambah volume dari formula. Hal ini terjadi karena formula SNEDDS mengandung propilen glikol yang memiliki sifat humektan (yang dapat menarik air dari udara). Faktor lain yang menyebabkan penurunan viskositas dikarenakan adanya pemanasan didalam climatic chamber sehingga molekul-molekul memiliki energi, kemudian molekul tersebut bergerak mengakibatkan interaksi antar molekul melemah, dan dapat menurunkan viskositas⁽³⁷⁾.

Hasil test *Shapiro wilk* terhadap waktu penyimpanan dan viskositas lebih besar dari 0,05 menunjukkan data terdistribusi normal. Data tersebut kemudian dilanjutkan menggunakan uji ANOVA dengan hasil menunjukkan nilai sig < 0,05, hal ini menandakan bahwa adanya pengaruh waktu penyimpanan terhadap viskositas SNEDDS ekstrak meniran.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Studi stabilitas yang dilakukan pada 2 formulasi SNEDDS ekstrak meniran terbaik, dilakukan uji sentrifugasi, uji siklus panas dingin dan uji siklus beku-cair dengan hasil kedua formulasi SNEDDS ekstrak meniran tetap stabil. Pada uji ketahanan formula 2 mengalami perubahan % transmitan dan ukuran partikel terhadap semakin tingginya pengenceran yaitu pada pengenceran (100 kali =87,88 %), (250 kali=84,46 %) dan (100 kali =145,96 nm), (250 kali=117,36 nm), namun pada nilai PI SNEDDS ekstrak meniran tetap stabil terhadap pengenceran. Berdasarkan hasil evaluasi % transmitan, ukuran partikel, PI pada uji penyimpanan dipercepat, kedua formula tetap stabil secara teoritis namun pada uji viskositas terjadi ketidakstabilan ditandai dengan menurunnya nilai viskositas secara signifikan tiap minggu.

5.2. Saran

Perlu diteliti lebih lanjut mengenai stabilitas dipercepat dengan waktu penyimpanan 6 bulan ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$) dan stabilitas jangka panjang dengan waktu penyimpanan 12 bulan ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$). sehingga diperoleh formulasi SNEDDS ekstrak meniran yang lebih optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Who. Traditional Medicine Strategy. *World Health Organization Geneva* . 2005; p. 7.
2. Srinigsih, Wibowo. A. Efek Imunostimulan Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri* L) Secara In Vivo Pada Tikus. *Jurnal Bahan Alam Indonesia*. 2009;7(1): p. 15.
3. Manjrekar AP, Jisha V, Bag PP, Adhikary B, Pai MM, Hegde A, et al. Effect of *Phyllanthus niruri* Linn . treatment on liver , kidney and testes in CCl 4 induced hepatotoxic rats. *Indian Journal Experimental Biology*. 2008;46(July): p. 514.
4. López-lázaro M. Distribution and Biological Activities of the Flavonoid Luteolin. *Mini-Reviews Medical Chemistry*. 2009;9(1): p. 44–5.
5. Mahmoud H, Al-suwayeh S, Elkadi S. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems of simvastatin aiming dissolution enhancement. *African Journal Pharmacy Pharmacology*. 2013;7(22): p. 1483.
6. Gupta S, Chavhan S, Sawant KK. Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects Self-nanoemulsifying drug delivery system for adefovir dipivoxil: Design , characterization , in vitro and ex vivo evaluation. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp. Elsevier B.V.;* 2011;392(1–1): p. 145–7.
7. Metha, A. Nila, Oktaviani. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System(SNEDDS) Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.,) dengan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Minyak Pembawa. *Jurnal Pena Medika*. 2016;3(2): p.103-111.
8. Budy W, Primadara D, Mira A, S, Ratih D, Arifa D, Yandi S. Formulasi Sediaan Nano Herbal Tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) dalam Bentuk Self NAno-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*.2016; 3(1): p. 50-53.
9. Fanun M. Microemulsions as delivery systems. *Current Opinion in Colloid and Interface Science* 17. 2012; p. 306-313.
10. World Health Organization. *Pemastian Mutu Obat: Kompendium Pedoman dan Bahan-Bahan Terkait*. Volume 1. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 2007; p. 55-58.
11. Taylor L. *Preprinted from Herbal Secrets of the Rainforest*. 2nd ed. Austin: Sage Press; 2003; p. 2.
12. Nazzal S, Smalyukh II, Lavrentovich OD, Khan MA. Preparation and in vitro characterization of a eutectic based semisolid self-nanoemulsified drug

- delivery system (SNEDDS) of ubiquinone : mechanism and progress of emulsion formation. *International Journal Pharmacy*. 2002; p. 235-248.
13. Prajapati SK, Chaudhri N. Self Nanoemulsion : Advance Form Of Drug Delivery. *World Journal Pharmacy Scinces*. 2014;3(10): p. 415.
 14. Date AA, Hopkins J, Desai N. Self-nanoemulsifying drug delivery systems : Formulation insights , applications and advances R eview Self-nanoemulsifying drug delivery systems : formulation insights , applications and advances. *Nanomedicine*. 2010;5(10): p. 1596.
 15. Djajadisastra J. Cosmetic Stability. In: *Seminar Setengah Hari HIKI*. 2004. p. 8.
 16. Chouksey R, Pandey H, Jain AK, Soni H, Saraogi GK. Preparation And Evaluation Of The Self Emulsifying Drug Delivery System Containing Atorvastatin Hmg - Coa Inhibiter. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Scinces*. 2011;3(3): p. 147.
 17. Badan Pengawa Obat dan Makanan RI. 2017. diambil dari: <http://cekbpom.pom.go.id/index.php/home/produk/83d2a879ba86c00efe33c8105c928bc2/11>. diakses 16 oktober, 2017. *Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia* website.
 18. BPOM RI. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 39. Tentang Standar Pelayanan Publik Di Lingkungan Badan Pengawas Obat Dan Makanan. *Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia*. Jakarta. 2013.
 19. ICH. Guidance for Industry Q1A(R2). Stability Testing of New Drug Substances and Product. *International Conference Harmonization*. 2003: p.1-22
 20. Fahmy UA, Ahmed OAA, Hosny KM. Development and Evaluation of Avanafil Self-nanoemulsifying Drug Delivery System with Rapid Onset of Action and Enhanced Bioavailability. *American Association of Pharmaceutical Scientist*. 2015;16(1): p. 58.
 21. Amrutkar C, Salunkhe K, Chaudhari S. Study On Self Nano Emulsifying Drug Delivery System. *Word Journal Pharmacy Research*. 2014;3(4): p. 2137.
 22. P. A Patel GMC and AA. Self Emulsifying Drug Delivery System. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2008; p.1(4).
 23. Shafiq S, Shakeel F, Talegaonkar S, Ahmad FJ, Khar RK, Ali M. Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007; p. 66:231.
 24. Wanwen. Li, Shaoling. Yi, Zhouhua. Wang, Si. Chen. Self-Nanoemulsifying

- Drug Delivery system of Persimmon Leaf Extract: Optimization and Bioavailability Studies. *International Journal of Pharmaceutics* 420. 2011; p. 161-171.
25. Yi. Zhao, Changguang. Wang, Aberth. H.L.Chow, Ke. Ren, Tao. Gong. Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Oral Delivery of Zedoary Essential Oil: Formulation and Bioavailability Studies. *International Journal of Pharmaceutics* 383. 2010; p. 170-177.
 26. Jia. Xi, Qi. Chang, Chan. K, Zhao. Yu, Geng. Nang, Jia. Bei. Formulation Development and Bioavailability Evaluation of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Olenolic Acid. *American Association of Pharmaceutical Scientist*. 2009: 10(1); p.172-182.
 27. Anonim. Asean Guideline On Stability Study Of Drug Product 5th. Version 6. 2013. p. 1–40.
 28. S. Yandi , Z. Siti, Q. Khairunnisa. Optimasi Dan Karakterisasi Ekstrak Meniran Terstandar Dalam Bentuk Sediaan Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (Snedds). Yogyakarta; Universitas Islam Indonesia. 2017; p. 26. Unpublished
 29. Anton N. dan Vandamma T.,F. Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. *Pharmaceutical Research* 28. 2011; p. 978-985.
 30. Lv, F.F.,Li, N., Zheng L.Q. and Tung, C.H. Studies on the stability of the chloramphenicol in the microemulsion free of alcohol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006; p. 288-294
 31. Han J, Sun M, Guo X, Li Z, Yang J and Zhang Y. Design, Preparation, and In-vitro Evaluation of Paclitaxel-loaded Self-nanoemulsifying Drug Delivery System. *Asian Journal Pharmacy Sciences*. 6(1). 2011; p. 18-25.
 32. A. A Date and M. S Nagarsenker. Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007; p. 72–166.
 33. Rao. J, and McClaments. D.J, Food-grade microemulsions and nanoemulsions: Role of oil phase composition and stability. *Food Hydrocolloids*. 2012; p. 326
 34. Tan CP, Nakajima M. B-carotene nanodispersions: preparation, characterization, and stability evaluation. *Food Chemistry* 92. 2005; p. 661-671.
 35. Makadia H, Bhatt A, Parmar R, Paun J and Tank H. Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspect. *Asian Journal Pharmaceutical Research*. 3(1). 2013; p. 21-27.
 36. Mao L, Duoxia X, Jia Y, Fang Y, Yanxiang G, Jian Z. Effects of small and

large molecule emulsifiers on the characteristics of β -carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization. *Food Technology Biotechnology*. 47 (3). 2009. p. 336-342.

37. Solans C P Nolla J, Azemar N. & Garcia-Celma. MJ. Nanoemulsions. *Current opinion in colloid and interface science*.2005; p. 110



LAMPIRAN

Lampiran 1. Persen Transmitan Uji Ketahanan

Formula	% Transmitan	Rata-rata	SD	CV
1 (25X)	96,6782	96,67	0,00	0,00
	96,6797			
	96,6736			
1 (50X)	98,8281	98,81	0,02	0,00
	98,8098			
	98,7854			
1 (100X)	98,3063	98,30	0,00	0,00
	98,3124			
	98,2986			
1 (250X)	97,8897	97,89	0,00	0,00
	97,8867			
	97,8851			
2 (25X)	97,5677	97,56	0,01	0,00
	97,5540			
	97,5555			
2 (50X)	98,1461	98,14	0,00	0,00
	98,1445			
	98,1400			
2 (100X)	87,8860	87,88	0,00	0,00
	87,8754			
	87,8876			
2 (250X)	84,4727	84,46	0,01	0,00
	84,4681			
	84,4498			

Lampiran 2. Ukuran Partikel Uji Ketahanan

Formula	Ukuran partikel	Rata-rata	SD	CV
1 (25X)	19,3	19,13	0,15	0,00
	19,0			
	19,1			
1 (50X)	19,1	19,16	0,20	0,01
	19,0			
	19,4			
1 (100X)	18,9	18,76	0,15	0,00
	18,8			
	18,6			
1 (250X)	19,4	19,43	0,05	0,00
	19,4			
	19,5			
2 (25X)	21,1	21,26	0,20	0,00
	21,2			
	21,5			
2 (50X)	20,1	20,73	0,65	0,03
	21,4			
	20,7			
2 (100X)	148,2	145,96	3,28	0,02
	142,2			
	147,5			
2 (250X)	117,3	117,36	0,80	0,00
	116,6			
	118,2			

Lampiran 3. Polydisperisty Index (PDI) Uji Ketahanan

Formula	PDI	Rata-rata	SD	CV
1 (25X)	0,387	0,36	0,03	0,07
	0,348			
	0,335			
1 (50X)	0,248	0,24	0,03	0,13
	0,269			
	0,205			
1 (100X)	0,293	0,27	0,03	0,12
	0,294			
	0,234			
1 (250X)	0,257	0,25	0,01	0,03
	0,257			
	0,242			
2 (25X)	0,320	0,31	0,00	0,01
	0,311			
	0,311			
2 (50X)	0,236	0,19	0,04	0,19
	0,174			
	0,167			
2 (100X)	0,186	0,24	0,05	0,20
	0,278			
	0,258			
2 (250X)	0,197	0,21	0,07	0,35
	0,290			
	0,143			

Lampiran 4. Persen Transmitan Penyimpanan Dipercepat

formula	minggu	% Transmitan	Rata-rata	SD	CV
1	0	98,9441	98,9451	0,001	0,00
		98,9471			
		98,9441			
	1	98,9090	98,9049	0,009	0,00
		98,8937			
		98,9120			
	2	99,2676	99,2711	0,007	0,00
		99,2661			
		99,2798			
	3	100,0809	100,0738	0,007	0,00
		100,0748			
		100,0656			
4	99,4229	99,4343	0,010	0,00	
	99,4352				
	99,4448				
2	0	99,6964	99,6994	0,004	0,00
		99,7040			
		99,6979			
	1	99,0372	99,0402	0,002	0,00
		99,0417			
		99,0417			
	2	99,2523	99,2381	0,012	0,00
		99,2340			
		99,2279			
	3	99,3683	99,3759	0,007	0,00
		99,3759			
		99,3835			
4	99,9371	99,9073	0,025	0,00	
	99,8905				
	99,8943				

Lampiran 5. Ukuran Partikel Uji Penyimpanan Dipercepat

formula	minggu	Ukuran Partikel	Rata-rata	SD	CV	
1	0	15,6	15,56	0,35	0,02	
		15,9				
		15,2				
	1	16,6	16,27	0,30	0,02	
		16,2				
		16,0				
	2	17,1	17,17	0,21	0,01	
		17,0				
		17,4				
	3	16,9	16,9	0	0	
		16,9				
		16,9				
	4	16,3	16,33	0,25	0,01	
		16,1				
		16,6				
	2	0	11,1	11,30	0,62	0,05
			10,8			
			12,0			
1		17,7	17,43	0,30	0,01	
		17,5				
		17,1				
2		19,0	18,90	0,26	0,01	
		19,1				
		18,6				
3		17,2	17,33	0,11	0,00	
		17,4				
		17,4				
4		16,5	15,10	1,27	0,08	
		14,8				
		14,0				

Lampiran 6. Polydisperisty Index (PDI) Penyimpanan Dipercepat

formula	minggu	PDI	Rata-rata	SD	CV
1	0	0,234			
		0,203			
		0,226	0,22	0,01	0,07
	1	0,023			
		0,159			
		0,182	0,12	0,08	0,07
	2	0,284			
		0,289			
		0,287	0,28	0,00	0,00
	3	0,258			
		0,229			
		0,289	0,26	0,03	0,11
	4	0,168			
		0,303			
		0,330	0,26	0,08	0,32
	2	0	0,294		
0,186					
0,248			0,24	0,05	0,22
1		0,134			
		0,170			
		0,239	0,18	0,05	0,29
2		0,218			
		0,240			
		0,243	0,23	0,01	0,05
3		0,287			
		0,231			
		0,205	0,24	0,04	0,17
4		0,486			
		0,472			
		0,495	0,48	0,01	0,02

Lampiran 7. Viskositas Penyimpanan Dipercepat

formula	minggu	replikasi	Kecepatan (Rpm)	Cp	% Torque	Rata- rata Cp	SD	CV		
1	0	1	30	221,2	71,2					
			40	221,4	92,4					
			40	221,4	91,4					
					30	221,0	79,1	221,25	0,19	0,00
				2	30	221,6	76,9			
					40	221,8	93,6			
					40	221,7	92,5			
					30	221,5	70,0	221,65	0,12	0,00
				3	30	221,3	74,8			
					40	221,6	92,5			
					40	221,4	91,3			
					30	221,2	74,3			
		1	1	30	218,3	70,4				
					40	217,4				93,5
					40	217,4				93,5
					30	217,0				70,0
				2	30	217,0	70,0			
					40	217,4	93,5			
					40	217,2	93,4			
					30	216,4	69,8			
				30	216,4	69,8				

		3	40	216,7	93,2				
			40	216,7	93,2				
			30	215,8	69,6	216,4	0,42	0,00	
	2	1	30	209,3	67,5				
			40	209,1	89,9				
			40	210,2	90,4				
			30	211,8	68,3	210,1	1,23	0,00	
		2	30	200,3	64,4				
			40	199,3	85,7				
			40	200	86				
			30	200,9	64,8	200,12	0,66	0,00	
		3	30	201,2	64,9				
			40	202,1	86,9				
			40	202,5	87,1				
			30	202,2	65,2	202	0,56	0,00	
			1	30	191,3	61,7			
				40	196,3	84,4			
				40	196	84,3			
	30			190,1	61,3	193,42	3,18	0,01	
	3	2	30	190,1	61,3				
			40	196	84,3				
			40	196,3	84,4				
			30	190,1	61,3	193,12	3,49	0,01	
		3	30	189,4	61,1				
			40	195,3	84,0				

			40	194,9	83,8			
			30	187,9	60,6	191,87	3,77	0,01
	4	1	30	170,8	55,1			
			40	169,8	73			
			40	170,5	73,3			
			30	170,5	55	170,4	0,42	0,00
		2	30	171,2	55,2			
			40	171,2	73,6			
			40	172,1	74			
			30	171,8	55,4	171,57	0,45	0,00
		3	30	172,1	55,5			
			40	172,5	74,2			
			40	172,5	74,2			
			30	172,4	55,6	172,37	0,19	0,00
2		0	1	30	193,8	63,9		
	40			197,2	81,8			
	40			196,3	81,5			
	30		193,7	63,5	195,25	1,77	0,00	
	2		30	189,8	63,1			
			40	195,1	80,8			
			40	195,6	80,3			
			30	189,4	62,5	192,47	3,33	0,01
	3		30	189,1	63,3			
			40	195,1	81,3			
40		194,9	46,2					

			30	188,9	64	192	3,46	0,01
--	--	--	----	-------	----	-----	------	------

Lampiran 8. Perhitungan Pengenceran Uji Ketahanan

$$\text{Pengenceran 25 kali} = \frac{10}{25} = 0,4 \text{ ml}$$

$$\text{Pengenceran 50 kali} = \frac{10}{50} = 0,2 \text{ ml}$$

$$\text{Pengenceran 100 kali} = \frac{10}{100} = 0,1 \text{ ml}$$

$$\text{Pengenceran 250 kali} = \frac{10}{250} \times 0,04 \text{ ml}$$



Lampiran 9. Certificate of Analysis Ekstrak Meniran Terstandar



PRODUCT SPECIFICATION

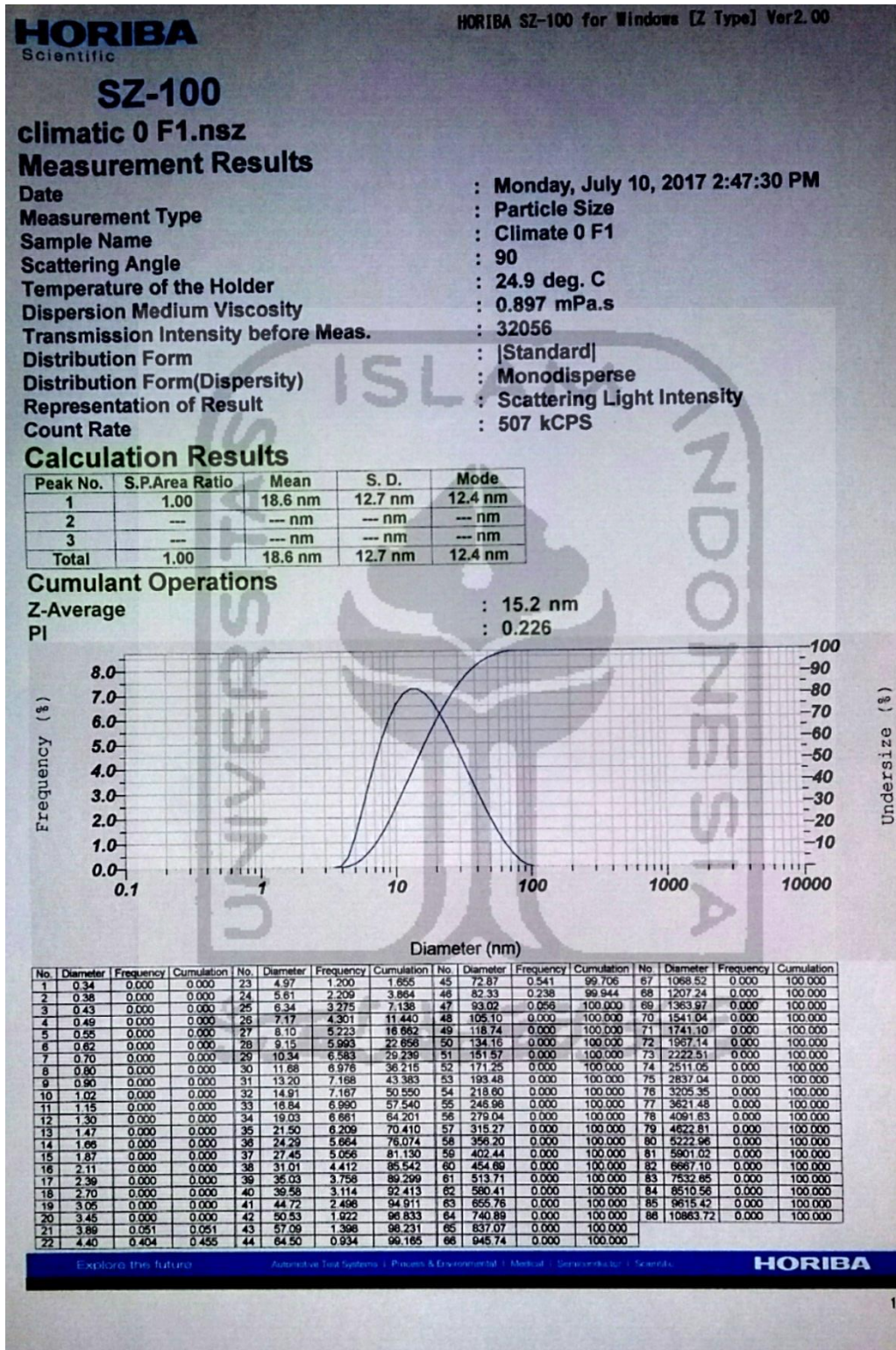
Product Name	:	Meniran
Botanical Name	:	<i>Phyllanthus niruri</i> L.
Part of Used	:	Herbs
Product Number	:	204GJ36N
Production Number	:	JP 118.01.00
Extract Form	:	Dried Powder
Extraction Solvent	:	Water
Purification Solvent	:	
Composition	:	- <i>Phyllanthus niruri</i> L. extract - Maltodextrin - Silicon Dioxide - Potassium Sorbate
Country of Origin	:	Indonesia
Shelf life	:	2 years
Packaging	:	Plastic bag
Storage conditions	:	Keep in dry place, temperature below 25°C ± 2°C, in a well-closed container

Parameter	Specification	Test Method
Physical Description	Light brown to dark brown powder with characteristic odor and bitter taste	Organoleptic
Loss on Drying	NMT 8.0 %	Moisture Analyzer
Total Ash	Informative	Furnace
pH (5 % in water , 25°C)	Informative	pH Meter
Solubility in water	Informative	Internal
Identification	Positive	TLC
Heavy metal		
- Lead	NMT 5 ppm	AAS
- Arsenic	NMT 5 ppm	AAS
- Cadmium	NMT 0.3 ppm	AAS
Microbial Limits		
- Total Plate Count	NMT 10 ⁶ CFU/g	USP
- Yeast and Mold	NMT 10 ³ CFU/g	USP
- <i>Escherichia coli</i>	Negative/10 g	USP
- <i>Salmonella</i>	Negative/10 g	USP
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negative/10 g	USP
- <i>Staphylococcus aureus</i>	Negative/10 g	USP

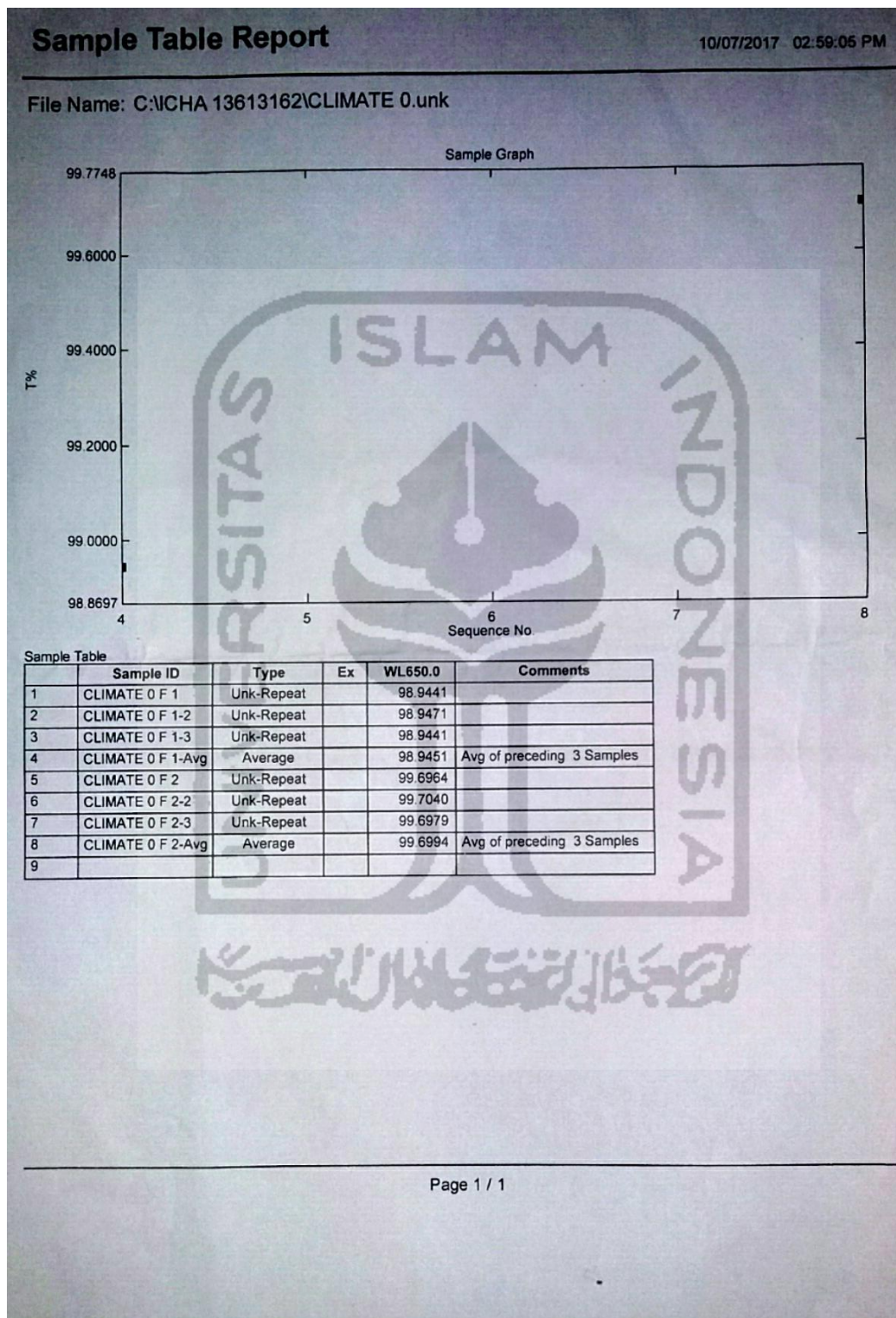
This information is presented in belief that it is accurate and reliable; however, no warranty either expressed or implied and no freedom from liability from patents, trademarks, or other imitations should be inferred. Any data listed are averaged only and are not to be considered as guarantees expressed or implied, or as a condition of sale. Specifications are subject to change without notice.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Lampiran 10. Hasil Ukuran Partikel dan Polydispersity Index Particel Size Analysis



Lampiran 11. Hasil Persen Transmittan Spektrofotometer UV



Lampiran 12. Hasil Analisis Data Menggunakan one way ANOVA

1. Persen Transmitan Formula 1

Ditentukan Hipotesis :

H₀ : Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar minggu

H₁ : Terdapat perbedaan yang signifikan antar minggu

Uji Normalitas dengan menggunakan Uji Shapiro Wilk $n < 30$

Tests of Normality^b

	Minggu	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
% transmitan formula 1	minggu 1	,329	3	.	,869	3	,293
	minggu 2	,349	3	.	,831	3	,191
	minggu 3	,220	3	.	,987	3	,778
	minggu 4	,199	3	.	,995	3	,864

a. Lilliefors Significance Correction

b. % transmitan formula 1 is constant when Minggu = minggu 0. It has been omitted.

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,105	4	10	,155

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2,691	4	,673	10113,397	,000
Within Groups	,001	10	,000		
Total	2,692	14			

Nilai signifikansi dari uji ANOVA menunjukkan bahwa $\text{sig} = 0,000 < 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa H₀ di tolak, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antar minggu. Jika H₀ ditolak, pengujian dilanjutkan dengan Uji LSD (Least Significance Different) untuk melihat variabel manakah yang memiliki perbedaan yang signifikan.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: % transmittan formula 1

LSD

(I) Minggu	(J) Minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
minggu 0	minggu 1	,03920*	,00666	,000	,0244	,0540
	minggu 2	-,32707*	,00666	,000	-,3419	-,3122
	minggu 3	-1,12967*	,00666	,000	-1,1445	-1,1148
	minggu 4	-,49020*	,00666	,000	-,5050	-,4754
minggu 1	minggu 0	-,03920*	,00666	,000	-,0540	-,0244
	minggu 2	-,36627*	,00666	,000	-,3811	-,3514
	minggu 3	-1,16887*	,00666	,000	-1,1837	-1,1540
	minggu 4	-,52940*	,00666	,000	-,5442	-,5146
minggu 2	minggu 0	,32707*	,00666	,000	,3122	,3419
	minggu 1	,36627*	,00666	,000	,3514	,3811
	minggu 3	-,80260*	,00666	,000	-,8174	-,7878
	minggu 4	-,16313*	,00666	,000	-,1780	-,1483
minggu 3	minggu 0	1,12967*	,00666	,000	1,1148	1,1445
	minggu 1	1,16887*	,00666	,000	1,1540	1,1837
	minggu 2	,80260*	,00666	,000	,7878	,8174
	minggu 4	,63947*	,00666	,000	,6246	,6543
minggu 4	minggu 0	,49020*	,00666	,000	,4754	,5050
	minggu 1	,52940*	,00666	,000	,5146	,5442
	minggu 2	,16313*	,00666	,000	,1483	,1780
	minggu 3	-,63947*	,00666	,000	-,6543	-,6246

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

2. Persen Transmitan Formula 2

Tests of Normality^b

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
% transmitan formula 2	minggu 1	,385	3	.	,750	3	,135
	minggu 2	,292	3	.	,923	3	,463
	minggu 3	,175	3	.	1,000	3	1,000
	minggu 4	,359	3	.	,811	3	,140

a. Lilliefors Significance Correction

b. % transmitan formula 2 is constant when minggu = minggu 0. It has been omitted.

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
7,545	4	10	,055

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1,464	4	,366	2044,492	,000
Within Groups	,002	10	,000		
Total	1,466	14			

Nilai signifikansi dari uji ANOVA menunjukkan bahwa $\text{sig}=0,000 < 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa H_0 di tolak, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antar minggu. Jika H_0 ditolak, pengujian dilanjutkan dengan Uji LSD (Least Significance Different) untuk melihat variabel manakah yang memiliki perbedaan yang signifikan.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: % transmitan formula 2

LSD

(I) minggu	(J) minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
minggu 0	minggu 1	,65620*	,01093	,000	,6319	,6805
	minggu 2	,45833*	,01093	,000	,4340	,4827
	minggu 3	,32050*	,01093	,000	,2962	,3448
	minggu 4	-,21090*	,01093	,000	-,2352	-,1866
minggu 1	minggu 0	-,65620*	,01093	,000	-,6805	-,6319
	minggu 2	-,19787*	,01093	,000	-,2222	-,1735
	minggu 3	-,33570*	,01093	,000	-,3600	-,3114
	minggu 4	-,86710*	,01093	,000	-,8914	-,8428
minggu 2	minggu 0	-,45833*	,01093	,000	-,4827	-,4340
	minggu 1	,19787*	,01093	,000	,1735	,2222
	minggu 3	-,13783*	,01093	,000	-,1622	-,1135
	minggu 4	-,66923*	,01093	,000	-,6936	-,6449
minggu 3	minggu 0	-,32050*	,01093	,000	-,3448	-,2962
	minggu 1	,33570*	,01093	,000	,3114	,3600
	minggu 2	,13783*	,01093	,000	,1135	,1622
	minggu 4	-,53140*	,01093	,000	-,5557	-,5071
minggu 4	minggu 0	,21090*	,01093	,000	,1866	,2352
	minggu 1	,86710*	,01093	,000	,8428	,8914
	minggu 2	,66923*	,01093	,000	,6449	,6936
	minggu 3	,53140*	,01093	,000	,5071	,5557

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

3. Ukuran Partikel Formula 1

Tests of Normality^b

minggu	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ukuran partikel minggu 0	,204	3	.	,993	3	,843
F1 minggu 1	,253	3	.	,964	3	,637
minggu 2	,292	3	.	,923	3	,463
minggu 4	,219	3	.	,987	3	,780

a. Lilliefors Significance Correction

b. ukuran partikel F1 is constant when minggu = minggu 3. It has been omitted.

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,824	4	10	,201

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4,631	4	1,158	17,902	,000
Within Groups	,647	10	,065		
Total	5,277	14			

Nilai signifikansi dari uji ANOVA menunjukkan bahwa $\text{sig}=0,000 < 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa H_0 di tolak, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antar minggu. Jika H_0 ditolak, pengujian dilanjutkan dengan Uji LSD (Least Significance Different) untuk melihat variabel manakah yang memiliki perbedaan yang signifikan.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ukuran partikel F1

LSD

(I) minggu	(J) minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
minggu 0	minggu 1	-,70000*	,20763	,007	-1,1626	-,2374
	minggu 2	-1,60000*	,20763	,000	-2,0626	-1,1374
	minggu 3	-1,33333*	,20763	,000	-1,7960	-,8707
	minggu 4	-,76667*	,20763	,004	-1,2293	-,3040
minggu 1	minggu 0	,70000*	,20763	,007	,2374	1,1626
	minggu 2	-,90000*	,20763	,001	-1,3626	-,4374
	minggu 3	-,63333*	,20763	,012	-1,0960	-,1707
	minggu 4	-,06667	,20763	,755	-,5293	,3960
minggu 2	minggu 0	1,60000*	,20763	,000	1,1374	2,0626
	minggu 1	,90000*	,20763	,001	,4374	1,3626
	minggu 3	,26667	,20763	,228	-,1960	,7293
	minggu 4	,83333*	,20763	,002	,3707	1,2960
minggu 3	minggu 0	1,33333*	,20763	,000	,8707	1,7960
	minggu 1	,63333*	,20763	,012	,1707	1,0960
	minggu 2	-,26667	,20763	,228	-,7293	,1960
	minggu 4	,56667*	,20763	,021	,1040	1,0293
minggu 4	minggu 0	,76667*	,20763	,004	,3040	1,2293
	minggu 1	,06667	,20763	,755	-,3960	,5293
	minggu 2	-,83333*	,20763	,002	-1,2960	-,3707
	minggu 3	-,56667*	,20763	,021	-1,0293	-,1040

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

4. Ukuran Partikel Formula 2

Tests of Normality

			Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
			Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ukuran partikel	minggu 0	,292	3	.	,923	3	,463	
formula 2	minggu 1	,253	3	.	,964	3	,637	
	minggu 2	,314	3	.	,893	3	,363	
	minggu 3	,385	3	.	,750	3	,457	
	minggu 4	,260	3	.	,959	3	,609	

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,094	4	10	,072

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	105,424	4	26,356	59,991	,000
Within Groups	4,393	10	,439		
Total	109,817	14			

Nilai signifikansi dari uji ANOVA menunjukkan bahwa $\text{sig}=0,000 < 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa H_0 di tolak, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antar minggu. Jika H_0 ditolak, pengujian dilanjutkan dengan Uji LSD (Least Significance Different) untuk melihat variabel manakah yang memiliki perbedaan yang signifikan.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ukuran partikel formula 2

LSD

(I) minggu	(J) minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
minggu 0	minggu 1	-6,13333*	,54119	,000	-7,3392	-4,9275
	minggu 2	-7,60000*	,54119	,000	-8,8059	-6,3941
	minggu 3	-6,03333*	,54119	,000	-7,2392	-4,8275
	minggu 4	-3,80000*	,54119	,000	-5,0059	-2,5941
minggu 1	minggu 0	6,13333*	,54119	,000	4,9275	7,3392
	minggu 2	-1,46667*	,54119	,022	-2,6725	-,2608
	minggu 3	,10000	,54119	,857	-1,1059	1,3059
	minggu 4	2,33333*	,54119	,002	1,1275	3,5392
minggu 2	minggu 0	7,60000*	,54119	,000	6,3941	8,8059
	minggu 1	1,46667*	,54119	,022	,2608	2,6725
	minggu 3	1,56667*	,54119	,016	,3608	2,7725
	minggu 4	3,80000*	,54119	,000	2,5941	5,0059
minggu 3	minggu 0	6,03333*	,54119	,000	4,8275	7,2392
	minggu 1	-,10000	,54119	,857	-1,3059	1,1059
	minggu 2	-1,56667*	,54119	,016	-2,7725	-,3608
	minggu 4	2,23333*	,54119	,002	1,0275	3,4392
minggu 4	minggu 0	3,80000*	,54119	,000	2,5941	5,0059
	minggu 1	-2,33333*	,54119	,002	-3,5392	-1,1275
	minggu 2	-3,80000*	,54119	,000	-5,0059	-2,5941
	minggu 3	-2,23333*	,54119	,002	-3,4392	-1,0275

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

5. PDI Formula 1

Tests of Normality^b

minggu	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
PDI formula minggu 0	,235	3	.	,978	3	,716
1 minggu 1	,343	3	.	,842	3	,220
minggu 3	,175	3	.	1,000	3	1,000
minggu 4	,324	3	.	,878	3	,317

a. Lilliefors Significance Correction

b. PDI formula 1 is constant when minggu = minggu 2. It has been omitted.

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
6,616	4	10	,087

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,049	4	,012	3,589	,046
Within Groups	,034	10	,003		
Total	,082	14			

Nilai signifikansi dari uji ANOVA menunjukkan bahwa $\text{sig}=0,046 < 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa H_0 di tolak, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antar minggu. Jika H_0 ditolak, pengujian dilanjutkan dengan Uji LSD (Least Significance Different) untuk melihat variabel manakah yang memiliki perbedaan yang signifikan.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: PDI formula 1

LSD

(I) minggu	(J) minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
minggu 0	minggu 1	,09767	,04750	,067	-,0082	,2035
	minggu 2	-,06233	,04750	,219	-,1682	,0435
	minggu 3	-,03233	,04750	,511	-,1382	,0735
	minggu 4	-,04567	,04750	,359	-,1515	,0602
minggu 1	minggu 0	-,09767	,04750	,067	-,2035	,0082
	minggu 2	-,16000*	,04750	,007	-,2658	-,0542
	minggu 3	-,13000*	,04750	,021	-,2358	-,0242
	minggu 4	-,14333*	,04750	,013	-,2492	-,0375
minggu 2	minggu 0	,06233	,04750	,219	-,0435	,1682
	minggu 1	,16000*	,04750	,007	,0542	,2658
	minggu 3	,03000	,04750	,542	-,0758	,1358
	minggu 4	,01667	,04750	,733	-,0892	,1225
minggu 3	minggu 0	,03233	,04750	,511	-,0735	,1382
	minggu 1	,13000*	,04750	,021	,0242	,2358
	minggu 2	-,03000	,04750	,542	-,1358	,0758
	minggu 4	-,01333	,04750	,785	-,1192	,0925
minggu 4	minggu 0	,04567	,04750	,359	-,0602	,1515
	minggu 1	,14333*	,04750	,013	,0375	,2492
	minggu 2	-,01667	,04750	,733	-,1225	,0892
	minggu 3	,01333	,04750	,785	-,0925	,1192

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

6. PDI Formula 2

Tests of Normality

minggu	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
PDI Formula minggu 0	,219	3	.	,987	3	,780
2 minggu1	,238	3	.	,976	3	,702
minggu 2	,385	3	.	,750	3	,647
minggu 3	,253	3	.	,964	3	,637
minggu 4	,385	3	.	,750	3	,521

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

PDI Formula 2

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,926	4	10	,183

ANOVA

PDI Formula 2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,169	4	,042	26,431	,000
Within Groups	,016	10	,002		
Total	,185	14			

Nilai signifikansi dari uji ANOVA menunjukkan bahwa $\text{sig}=0,000 < 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa H_0 di tolak, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antar minggu. Jika H_0 ditolak, pengujian dilanjutkan dengan Uji LSD (Least Significance Different) untuk melihat variabel manakah yang memiliki perbedaan yang signifikan.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: PDI Formula 2

LSD

(I) minggu	(J) minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
minggu 0	minggu1	,06333	,03266	,081	-,0094	,1361
	minggu 2	,01000	,03266	,766	-,0628	,0828
	minggu 3	,00333	,03266	,921	-,0694	,0761
	minggu 4	-,24000*	,03266	,000	-,3128	-,1672
minggu1	minggu 0	-,06333	,03266	,081	-,1361	,0094
	minggu 2	-,05333	,03266	,134	-,1261	,0194
	minggu 3	-,06000	,03266	,096	-,1328	,0128
	minggu 4	-,30333*	,03266	,000	-,3761	-,2306
minggu 2	minggu 0	-,01000	,03266	,766	-,0828	,0628
	minggu1	,05333	,03266	,134	-,0194	,1261
	minggu 3	-,00667	,03266	,842	-,0794	,0661
	minggu 4	-,25000*	,03266	,000	-,3228	-,1772
minggu 3	minggu 0	-,00333	,03266	,921	-,0761	,0694
	minggu1	,06000	,03266	,096	-,0128	,1328
	minggu 2	,00667	,03266	,842	-,0661	,0794
	minggu 4	-,24333*	,03266	,000	-,3161	-,1706
minggu 4	minggu 0	,24000*	,03266	,000	,1672	,3128
	minggu1	,30333*	,03266	,000	,2306	,3761
	minggu 2	,25000*	,03266	,000	,1772	,3228
	minggu 3	,24333*	,03266	,000	,1706	,3161

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

7. Viskositas Formula 1

Tests of Normality

minggu	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
viskositas formula minggu 0	,319	3	.	,885	3	,340
1 minggu 1	,216	3	.	,988	3	,794
minggu 2	,317	3	.	,889	3	,350
minggu 3	,186	3	.	,998	3	,921
minggu 4	,269	3	.	,949	3	,567

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

viskositas formula 1

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
8,853	4	10	,063

ANOVA

viskositas formula 1

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4865,095	4	1216,274	201,785	,000
Within Groups	60,276	10	6,028		
Total	4925,371	14			

Nilai signifikansi dari uji ANOVA menunjukkan bahwa $\text{sig}=0,000 < 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa H_0 di tolak, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antar minggu. Jika H_0 ditolak, pengujian dilanjutkan dengan Uji LSD (Least Significance Different) untuk melihat variabel manakah yang memiliki perbedaan yang signifikan.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: viskositas formula 1

LSD

(I) minggu	(J) minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
minggu 0	minggu 1	32,62667*	2,00459	,000	28,1602	37,0932
	minggu 2	11,27000*	2,00459	,000	6,8035	15,7365
	minggu 3	-12,90000*	2,00459	,000	-17,3665	-8,4335
	minggu 4	-17,35000*	2,00459	,000	-21,8165	-12,8835
minggu 1	minggu 0	-32,62667*	2,00459	,000	-37,0932	-28,1602
	minggu 2	-21,35667*	2,00459	,000	-25,8232	-16,8902
	minggu 3	-45,52667*	2,00459	,000	-49,9932	-41,0602
	minggu 4	-49,97667*	2,00459	,000	-54,4432	-45,5102
minggu 2	minggu 0	-11,27000*	2,00459	,000	-15,7365	-6,8035
	minggu 1	21,35667*	2,00459	,000	16,8902	25,8232
	minggu 3	-24,17000*	2,00459	,000	-28,6365	-19,7035
	minggu 4	-28,62000*	2,00459	,000	-33,0865	-24,1535
minggu 3	minggu 0	12,90000*	2,00459	,000	8,4335	17,3665
	minggu 1	45,52667*	2,00459	,000	41,0602	49,9932
	minggu 2	24,17000*	2,00459	,000	19,7035	28,6365
	minggu 4	-4,45000	2,00459	,051	-8,9165	,0165
minggu 4	minggu 0	17,35000*	2,00459	,000	12,8835	21,8165
	minggu 1	49,97667*	2,00459	,000	45,5102	54,4432
	minggu 2	28,62000*	2,00459	,000	24,1535	33,0865
	minggu 3	4,45000	2,00459	,051	-,0165	8,9165

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

8. Viskositas Formula 2

Tests of Normality

minggu	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
viskositas formula minggu 0	,338	3	.	,852	3	,245
2 minggu 1	,232	3	.	,980	3	,726
minggu 2	,364	3	.	,799	3	,111
minggu 3	,176	3	.	1,000	3	,985
minggu 4	,336	3	.	,856	3	,256

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

viskositas formula 2

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,968	4	10	,095

ANOVA

viskositas formula 2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5116,545	4	1279,136	915,889	,000
Within Groups	13,966	10	1,397		
Total	5130,511	14			

Nilai signifikansi dari uji ANOVA menunjukkan bahwa $\text{sig}=0,000 < 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa H_0 di tolak, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antar minggu. Jika H_0 ditolak, pengujian dilanjutkan dengan Uji LSD (Least Significance Different) untuk melihat variabel manakah yang memiliki perbedaan yang signifikan.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: viskositas formula 2

LSD

(I) minggu	(J) minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
minggu 0	minggu 1	27,58333 [*]	,96492	,000	25,4334	29,7333
	minggu 2	29,74333 [*]	,96492	,000	27,5934	31,8933
	minggu 3	,83333	,96492	,408	-1,3166	2,9833
	minggu 4	-19,09333 [*]	,96492	,000	-21,2433	-16,9434
minggu 1	minggu 0	-27,58333 [*]	,96492	,000	-29,7333	-25,4334
	minggu 2	2,16000 [*]	,96492	,049	,0100	4,3100
	minggu 3	-26,75000 [*]	,96492	,000	-28,9000	-24,6000
	minggu 4	-46,67667 [*]	,96492	,000	-48,8266	-44,5267
minggu 2	minggu 0	-29,74333 [*]	,96492	,000	-31,8933	-27,5934
	minggu 1	-2,16000 [*]	,96492	,049	-4,3100	-,0100
	minggu 3	-28,91000 [*]	,96492	,000	-31,0600	-26,7600
	minggu 4	-48,83667 [*]	,96492	,000	-50,9866	-46,6867
minggu 3	minggu 0	-,83333	,96492	,408	-2,9833	1,3166
	minggu 1	26,75000 [*]	,96492	,000	24,6000	28,9000
	minggu 2	28,91000 [*]	,96492	,000	26,7600	31,0600
	minggu 4	-19,92667 [*]	,96492	,000	-22,0766	-17,7767
minggu 4	minggu 0	19,09333 [*]	,96492	,000	16,9434	21,2433
	minggu 1	46,67667 [*]	,96492	,000	44,5267	48,8266
	minggu 2	48,83667 [*]	,96492	,000	46,6867	50,9866
	minggu 3	19,92667 [*]	,96492	,000	17,7767	22,0766

* . The mean difference is significant at the 0.05 level.