

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI EKSTRAK MENIRAN
TERSTANDAR DALAM BENTUK SEDIAAN *SELF NANO-
EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS)**

SKRIPSI



Oleh:

KHAIRUNISA QOMARIYANTI

13613170

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
AGUSTUS 2017**

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI EKSTRAK MENIRAN
TERSTANDAR DALAM BENTUK SEDIAAN *SELF NANO-
EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS)**



Pembimbing Utama,



Yandi Syukri, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping,



Siti Zahliyatul M., SF., Apt

SKRIPSI

OPTIMASI DAN KARAKTERISASI EKSTRAK MENIRAN TERSTANDAR DALAM BENTUK SEDIAAN *SELF NANO- EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)*

Oleh :

KHAIRUNISA QOMARIYANTI

13613170

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

Tanggal :

Ketua Penguji : Yandi Syukri, M.Si., Apt

Anggota Penguji : 1. Siti Zahliyatul Munawiroh., S.F., Apt

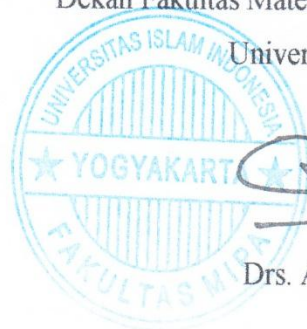
2. Aris Perdana Kusuma., M.Sc., Apt

3. Lutfi Chabib., 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 kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 6 Agustus 2017

Penulis,



Khairunisa Qomariyanti

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah rabbil'allamin puji syukur penulis ucapkan setinggi-tingginya atas kehadiran dan nikmat Allah SWT sehingga atas izin-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "OPTIMASI DAN KARAKTERISASI EKSTRAK MENIRAN 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 (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam di Universitas Islam Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini, dari awal hingga akhir telah banyak pihak yang memberikan bantuan dan masukan baik berupa moril maupun materil. Untuk itu, penulis menghaturkan terimakasih banyak yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Siti Zahliyatul M., SF., Apt selaku dosen pembimbing pendamping, yang telah bersedia memberikan waktunya untuk membimbing, mengarahkan, mendukung, memberikan masukan dan memberikan kemudahan kepada penulis selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini
2. Bapak Aris Perdana Kusuma, M.Sc., Apt. dan Bapak Lutfi Chabib., M.Sc., Apt. selaku dosen penguji yang telah bersedia memberikan waktunya untuk menguji dan memberikan arahan pada penulis demi terciptanya naskah skripsi yang baik
3. Bapak Drs. Allwar, M.Sc., Ph.D selaku Dekan Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan sarana dan prasarana bagi penulis
4. Bapak Hartanto, Bapak Angga, Bapak Bibit, dan Bapak Kuswandi selaku laboran yang telah bersedia untuk memberikan do'a, bantuan, informasi, waktu, masukan, dukungan, selama proses pelaksanaan penelitian

5. Nur Alisa Novia Ranti dan Arum Fatmasari Devie selaku sahabat dan tim penelitian yang telah bersedia untuk bertukar pikiran dan menemani penulis dalam menyelesaikan skripsi ini

Penulis menyadari bahwa Skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu dengan senang hati penulis menerima kritik dan saran sebagai bahan perbaikan. Akhir kata, penulis berharap semoga Allah SWT membalas kebaikan semua pihak yang turut membantu dan semoga Skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Wassalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Yogyakarta, 6 Agustus 2017

Penulis



Khairunisa Qomariyanti





Saya persembahkan hadiah kecil ini untuk :

Kedua orang tua saya Ayah Syamsurizal, S.H., Ibu Laksmindari, S.H., M.H. dan adik-adik saya tersayang Khairani Sekar Ayu dan Fahmi Fahrizal yang selalu memberikan do'a, kasih sayang, kesabaran, waktu, materi yang tak terbatas dan tanpa henti

Sahabat terdekat saya Nurhidayati, Nurvita Permata Sari, dan Desi Eliyawarni, terimakasih atas do'a, waktu, semangat, dan dukungannya dalam pembuatan skripsi ini

Tim penelitian saya (Nur Alisa Novia Ranti dan Arum Fatmasari Devie), terimakasih atas do'a, semangat, ilmu, waktu, dan kerjasamanya dalam pembuatan skripsi ini

Almamater saya Universitas Islam Indonesia, tempat dimana saya menuntut ilmu dan bertemu dengan orang-orang shaleh dan shalehah yang luar biasa

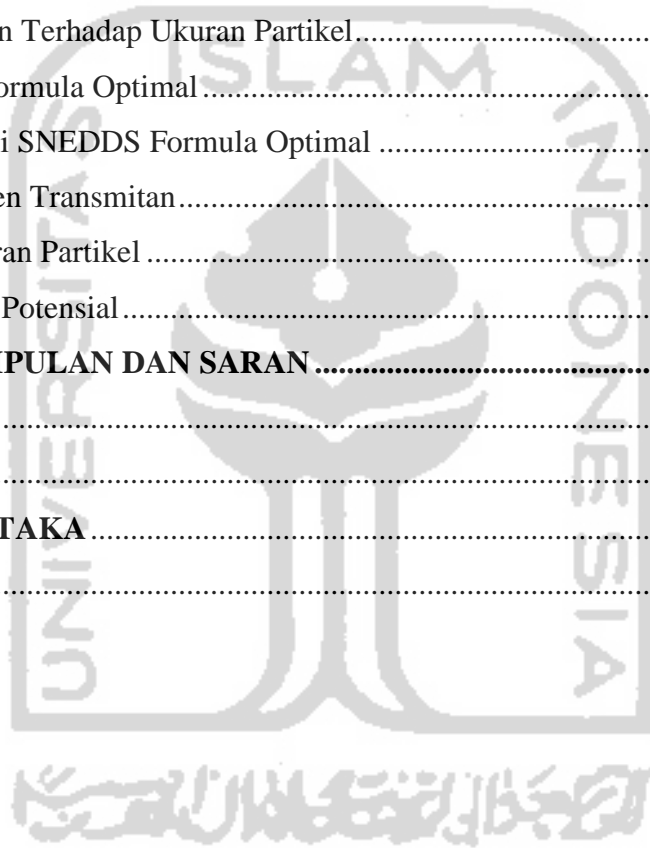
Semua pihak yang tiada henti memberikan do'a, dukungan, semangat, bantuan, motivasi, dan dukungan yang tidak dapat saya tuliskan satu – persatu, bahagia bisa mengenal kalian

“Alhamdulillah ‘Alaa Kulli Haal”
“Segala Puji Bagi Allah Atas Segala Sesuatu

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
INTISARI.....	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1.Latar Belakang Masalah.....	1
1.2.Perumusan Masalah	2
1.3.Tujuan Penelitian	2
1.4.Manfaat Penelitian	3
BAB II STUDI PUSTAKA	4
2.1.Tinjauan Pustaka.....	4
2.1.1. MENIRAN.....	4
2.1.2. SNEDDS	5
2.1.3. <i>D-Optimal Design</i>	7
2.1.4. Monografi Zat Tambahan	9
2.2.Landasan Teori.....	14
2.3.Hipotesis.....	14
BAB III METODE PENELITIAN	15
3.1.Bahan dan Alat.....	15
3.1.1. Bahan.....	15
3.1.2. Alat.....	15
3.2.Cara Penelitian	16
3.2.1. Studi Kelarutan.....	16
3.2.2. Skrining Fase Minyak, Surfaktan dan Ko-Surfaktan.....	16
3.2.3. Diagram Fase Ternern.....	16
3.2.4. Optimasi SNEDDS menggunakan D-Optimal.....	17

3.2.5. Pembuatan SNEDDS Meniran.....	18
3.2.6. Karakterisasi SNEDSS.....	18
3.3. Analisis Hasil	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	20
4.1. <i>Screening</i> Bahan dan Uji Kelarutan.....	20
4.2. Diagram Fase	21
4.3. Penentuan Kriteria Formula Optimal	23
4.4. Efek Respon Terhadap Ukuran Partikel.....	26
4.5. Verifikasi Formula Optimal	27
4.6. Karakterisasi SNEDDS Formula Optimal	29
4.6.1. Persen Transmitan.....	29
4.6.2. Ukuran Partikel	29
4.6.3. Zeta Potensial.....	30
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	32
5.1. Kesimpulan	32
5.2. Saran.....	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN.....	37



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Struktur Struktur Tween 80.....	9
Gambar 2.2.	Struktur PEG 400	9
Gambar 2.3.	Struktur Asam Oleat.....	10
Gambar 2.4.	Struktur Minyak Zaitun.....	10
Gambar 2.5.	Struktur Isopropil Miristat.....	11
Gambar 2.6.	Struktur Propilen Glikol.....	11
Gambar 2.7.	Struktur Tween 20.....	12
Gambar 2.8.	Struktur Labrasol.....	12
Gambar 2.9.	Struktur Capryol 90.....	13
Gambar 2.10.	Struktur Asam Laurat.....	13
Gambar 4.1.	Diagram Fase Minyak : Surfaktan : Kosurfaktan	22
Gambar 4.2.	Grafik 3D Ukuran Partikel	26
Gambar 4.3.	Representasi <i>Two Component Mixture</i>	27

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1.	Perbandingan Komposisi Bahan Pembawa.....	17
Tabel 4.1.	Kelarutan Ekstrak Meniran Terstandar	20
Tabel 4.2.	Batas Atas dan Batas Bawah.....	23
Tabel 4.3.	Data Hasil Respon Eksperimen Formula	24
Tabel 4.4.	Hasil Uji ANOVA Respon Optimasi SNEDDS.....	24
Tabel 4.5.	Kriteria Target, Batas Bawah dan Batas Atas.....	25
Tabel 4.6.	Data Tabel Formula Optimal	26
Tabel 4.7.	Data Hasil Respon Ukuran Partikel	28
Tabel 4.8.	Nilai Bias Data Hasil Prediksi Dengan Observasi	28
Tabel 4.9.	Data Respon Karakterisasi SNEDDS.....	29



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Data Hasil Verifikasi Formula Optimal	37
Lampiran 2	Data Hasil Karakterisasi Formula Optimal	45
Lampiran 3	Perhitungan Perbedaan Prediksi dengan Percobaan	54
Lampiran 4	<i>Certificate of Analysis</i> Ekstrak Meniran Terstandar	55
Lampiran 5	Gambar Hasil Formula SNEDDS	56
Lampiran 6	<i>Certificate of Analysis</i> Capryol 90	57
Lampiran 7	<i>Certificate of Analysis</i> Labrasol	58
Lampiran 8	Perbedaan Kuvet <i>Inject</i>	59



OPTIMASI DAN KARAKTERISASI EKSTRAK MENIRAN TERSTANDAR DALAM BENTUK SEDIAAN *SELF NANO- EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS)

Khairunisa Qomariyanti

13613170

Prodi Farmasi

INTISARI

Ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri Linn*) telah banyak digunakan sebagai antiviral, antioksidan, antiinflamasi, dan lain-lain. Namun meniran memiliki kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah sehingga membutuhkan dosis administrasi yang tinggi. Sediaan SNEDDS telah dibuktikan dapat meningkatkan kelarutan obat lipofilik. Selain itu, sediaan SNEDDS meniran belum terdapat di pasaran. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan optimasi formula menggunakan *D-Optimal Design* dan mengkaji karakteristik formula sediaan SNEDDS Meniran. Desain eksperimen *D-Optimal* digunakan untuk optimasi formula dengan nilai % transmittan, ukuran droplet, dan zeta potensial sebagai respon. Karakterisasi SNEDDS dilakukan dengan cara mengukur nilai % transmittan, ukuran droplet, dan zeta potensial. Analisis hasil uji statistik menggunakan uji statistik (ANOVA) yang ada pada *Design Expert*. Hasil formulasi optimal sediaan SNEDDS yang didapatkan yaitu 66,792% Tween 80; 10% Capryol 90 dan 23,208% Propilen Glikol dengan respon karakterisasi persen transmittan $99,0845\% \pm 0,017$, ukuran partikel sebesar $12,8 \text{ nm} \pm 0,173$, dan zeta potensial sebesar $-19,63 \text{ mV} \pm 2,236$. Dapat disimpulkan bahwa formula optimal telah memenuhi syarat sediaan SNEDDS yang baik.

Kata kunci: ekstrak meniran, *Phyllanthus niruri Linn*, SNEDDS

OPTIMIZATION AND CHARACTERIZATION OF STANDARIZED *MENIRAN* EXTRACTS IN SELF NANO- EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)

Khairunisa Qomariyanti

13613170

Departement of Pharmacy

ABSTRACT

Meniran extract (*Phyllanthus niruri* Linn) has been widely used as antiviral, antioxidant, antiinflammatory and so on. However, *meniran* has poor solubility and bioavailability so it needs high dose administration. SNEDDS has been shown to increase drug solubility. In addition, SNEDDS *meniran* is not available in the market yet. This research aims to optimize a formula using the D-Optimal Design and to characterize SNEDDS *meniran*. D-optimal design was used to optimize the formulation with the value of % transmittance, droplet size, and zeta potential as responses. The optimized formulation was obtained at the composition 10% of capryol 90, tween 80 66,792%, and 23,208% propylene glycol with the response characterization of % transmittance was $99.0845\% \pm 0.017$, particle size was $12.8 \text{ nm} \pm 0.173$, and potential zeta was $-19.63 \text{ mV} \pm 2.236$. It can be concluded that the optimal formulation of SNEDDS *Meniran* has good criteria of characterization as SNEDDS preparation.

Keywords: Meniran extracts, *Phyllanthus niruri* Linn, SNEDDS

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Tanaman obat sebagai bagian dari pengobatan telah berlangsung sejak ratusan tahun lalu. Di Indonesia, tanaman obat turun-temurun telah banyak digunakan sebagai upaya pengobatan sendiri atau swamedikasi (*self swamedication*)⁽¹⁾. Salah satu jenis tanaman obat yang dapat berkhasiat sebagai pengobatan adalah meniran. Meniran adalah herba yang berasal dari genus *Phyllanthus* dengan nama ilmiah *Phyllanthus niruri* Linn. Aktivitas yang diketahui dari *Phyllanthus niruri* adalah anti-plasmodial, antihiperurikemia, anti-HIV, antioksidan, *hepatoprotective*, *vasorelaxant* dan penurun lipid. Selain itu meniran juga dapat digunakan untuk inhibisi pada agregasi platelet, urolithiasis, dan virus hepatitis⁽²⁾.

Meniran mengandung alkaloid, flavonoid, fenol, kumarin, tanin, terpenoid, dan lignan (filantin dan hipofilantin)⁽³⁾. Senyawa flavonoid terutama quersetin pada meniran memiliki kelarutan dalam air yang rendah (10 µg/ml) sehingga mempengaruhi bioavailabilitas oralnya dan membutuhkan pemberian dosis oral yang tinggi (250 sampai 500 mg) untuk terapi kanker⁽⁴⁾. Oleh sebab itu, peneliti ingin mendesain suatu formula ekstrak meniran terstandar dalam bentuk sediaan *self nano-emulsifying drug delivery system* (SNEDDS). Sediaan SNEDDS memiliki keunggulan dibandingkan sediaan per-oral yang lain yaitu mampu meningkatkan kelarutan obat dan mampu menghindarkan dari *first pass metabolism* sehingga meningkatkan bioavailabilitas dan meningkatkan efikasi dari obat.

Sebuah penelitian terdahulu telah menghasilkan produk obat imunostimulan yang berasal dari meniran yang dijual di pasaran dengan nama Stimuno. Sediaan yang terdapat di pasaran dengan nama produk Stimuno ini masih diformulasikan dalam bentuk sediaan sirup dan kapsul, namun belum terdapat sediaan dalam bentuk SNEDDS.

Sediaan SNEDDS terdiri atas fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Walaupun begitu, hanya kombinasi fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan tertentu yang dapat menghasilkan sediaan SNEDDS yang teroptimasi. Penelitian dengan metode konvensional membutuhkan waktu yang lama karena komposisi yang kompleks. Desain eksperimental telah diketahui sebagai cara yang efisien untuk pengembangan dan optimasi SNEDDS dan dapat menggambarkan hubungan antara variabel dan respon.

Peneliti dalam penelitian ini ingin melakukan optimasi dan karakterisasi sediaan SNEDDS ekstrak meniran terstandar menggunakan desain *D-Optimal*. Optimasi dilakukan untuk menentukan kombinasi fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang tepat dan sesuai. Pada penelitian SNEDDS ekstrak meniran terstandar, optimasi dan formulasi dilakukan dengan desain *D-Optimal* dimana desain tersebut dapat memberikan hasil yang signifikan antara prediksi dengan observasi sehingga menghasilkan formula optimal yang baik. *D-Optimal* akan memberikan rekomendasi formula berdasarkan informasi kriteria yang peneliti inginkan dan selanjutnya karakterisasi formulasi hasil optimasi sediaan SNEDDS ekstrak meniran dengan melihat nilai % transmittan, ukuran droplet, dan zeta potensial.

1.2. Perumusan Masalah

Penelitian ini dibatasi pada aspek formulasi sediaan SNEDDS meniran (*Phylantus niruri*) maka dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut: bagaimana optimasi dan karakteristik formula sediaan SNEDDS Meniran yang telah dioptimasi dengan menggunakan *D-Optimal Design*?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk: melakukan optimasi formula SNEDDS Meniran (*Phylantus niruri*) dengan menggunakan *D-Optimal Design* dan mengkaji karakteristik dari SNEDDS Meniran (*Phylantus niruri*) yang telah dioptimasi.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi Mahasiswa

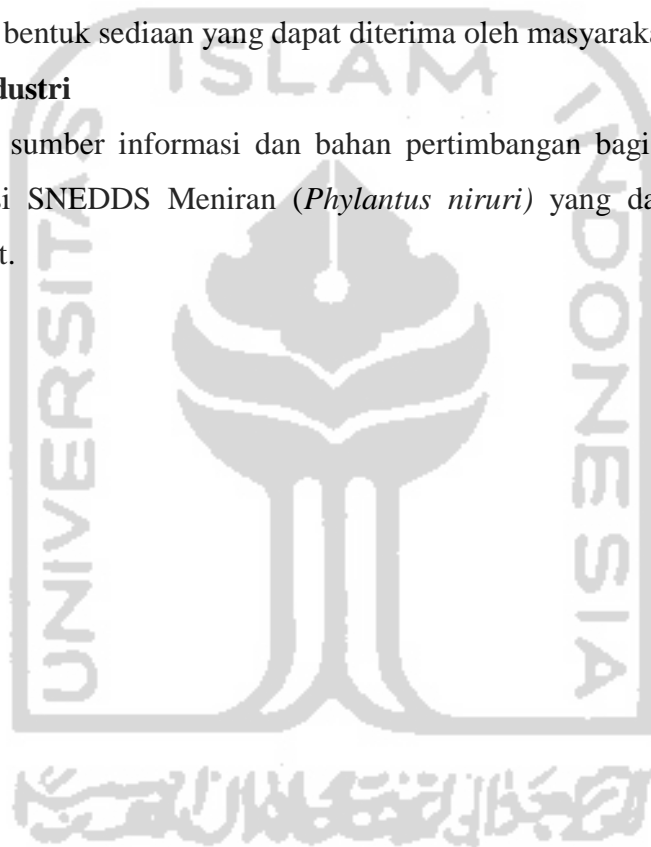
Penelitian ini bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya terkait sediaan *self-nanoemulsifying drug delivery system* dan memberikan informasi yang bermanfaat untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

2. Bagi Masyarakat

Bagi masyarakat, penelitian ini penting sebagai informasi terkait alternatif pengobatan dan bentuk sediaan yang dapat diterima oleh masyarakat.

3. Bagi Industri

Menjadi sumber informasi dan bahan pertimbangan bagi produsen obat dalam formulasi SNEDDS Meniran (*Phyllanthus niruri*) yang dapat dipasarkan pada masyarakat.



BAB II

STUDI PUSTAKA

2.1.TINJAUAN PUSTAKA

2.1.1. MENIRAN (*Phyllanthus niruri*)

Salah satu jenis tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat adalah meniran. Meniran adalah herba yang berasal dari genus *Phyllanthus* dengan nama ilmiah *Phyllanthus niruri* Linn⁽⁵⁾. Kebanyakan sifat farmakologi untuk *Phyllanthus niruri* telah dilaporkan menggunakan seluruh tanaman, karena spesies *Phyllanthus* umumnya herba kecil dan beberapa kandungan aktif yang telah diidentifikasi dan diisolasi dari *Phyllanthus niruri*, seperti flavonoid, alkaloid, senyawa terpen dan lignan⁽⁶⁾.

Isolasi senyawa fitokimia pada *Phyllanthus niruri* menunjukkan bahwa perbedaan karakteristik pada strukturnya akan menggambarkan aksi farmakologis yang berbeda pula. Sebagai contohnya, lignan memiliki aktivitas hepatoprotektif dan antiviral sedangkan senyawa terpen pada *Phyllanthus niruri* menunjukkan aktivitas antimikroba. Flavonoid pada *Phyllanthus niruri* telah dibuktikan memiliki aktivitas antioksidan, dan bersifat antiinflamasi⁽⁷⁾.

Phyllanthin dan hypophyllanthin termasuk kategori lignan dan digambarkan memiliki aktivitas *hepatoprotective* dan *anti-genotoxic*. Kedua senyawa ini menunjukkan perlindungan yang signifikan melawan CCL₄ dan menaikkan *galactosamine-induced* pada enzim *liver transferase* dan secara signifikan menaikkan kadar protein. Kedua senyawa ini dilaporkan menginaktifkan hepatitis B, secara *in vitro* dan *in vivo*. Phyllanthin, lignan dari tipe *aryltetrahydronaphthalene*, menunjukkan aktivitas anti-viral melawan HIV dengan menghambat *reverse transcriptase*⁽⁸⁾.

Selain itu penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa herba meniran memiliki efek imunostimulator dan aktivitas antiviral terhadap virus Hepatitis B dan virus Herpes Simpleks. Selain itu pada hewan uji mencit, ketika diberikan infusa herba meniran menunjukkan efek yang relatif tidak berbeda dengan

kotrimoksazol dalam pengobatan infeksi kulit yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* subkutan. Masa penyembuhan hewan uji yang diinfeksi kulitnya dengan *S. aureus* adalah 22,10 hari dengan menggunakan ekstrak herba meniran dan 20,77 hari dengan kotrimoksazol⁽⁹⁾.

Asam galat telah berhasil digunakan sebagai penanda kimia untuk pengendalian kualitas ekstrak cair *P. niruri*, melalui metode tervalidasi menggunakan HPLC. Mempertimbangkan stabilitas terbaik dan teknologi tertinggi pada derivatif *spray dried powder*, pada penelitian sebelumnya oleh Soares dan Soares et al, ekstrak herba meniran diuji sebagai produk antara untuk granulasi, *tableting* dan *coating technologies*⁽⁶⁾.

2.1.2. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

Bioavailabilitas oral pada obat yang tidak larut dalam air dapat ditingkatkan dengan memformulasikannya dengan lipid⁽¹⁰⁾. *Self-nanoemulsifying drug-delivery systems* (SNEDDS) sebagai sistem pengantaran yang efektif karena terbukti memiliki kemampuan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat lipofilik. SNEDDS adalah isotropik termodinamika stabil yang mempunyai campuran minyak, surfaktan, kosurfaktan dan obat yang membentuk nanoemulsi spontan minyak dalam air dengan ukuran tetesan kurang dari 100 nm ketika dimasukkan ke dalam media air di bawah agitasi⁽¹¹⁾.

Beberapa keuntungan potensial SNEDDS termasuk memiliki kemampuan untuk menyajikan obat dalam bentuk terlarut dalam lumen saluran gastrointestinal (GI), sehingga memberikan luas antarmuka yang lebih besar untuk penyerapan obat⁽¹¹⁾. Berbagai fitur potensial lainnya dari SNEDDS dalam meningkatkan bioavailabilitas oral obat lipofilik terdiri dari memfasilitasi absorpsi *transcellular* dan *paracellular*, mengurangi metabolisme sitokrom-P450 di enterosit usus, mempromosikan transportasi limfatik melalui *patch peyer* sehingga melindungi obat dari *first pass metabolism* di hepar⁽¹²⁾.

Pada penelitian sebelumnya, telah dirancang sediaan *self nano-emulsifying drug delivery system* (SNEDDS) berdasarkan campuran surfaktan non ionik untuk meningkatkan bioavailabilitas oral pada efavirenz (EFZ) yang digunakan sebagai

terapi HIV. EFZ dikategorikan sebagai kelas II berdasarkan BCS. Digunakan studi kelarutan menggunakan *pseudo ternary phase diagram* dengan berbagai campuran surfaktan. Hasil menunjukkan formulasi SNEDDS yang efektif untuk EFZ sebagai terapi HIV⁽¹³⁾.

Selain itu pada penelitian sebelumnya *self nano-emulsifying drug delivery system* (SNEDDS) untuk meningkatkan bioavailabilitas obat antijamur peroral sukar larut yaitu, nistatin (NYS), dan untuk mengevaluasi kinerja in vitro dan in vivo. Kelarutan NYS diestimasi dalam berbagai pembawa untuk memilih komponen yang tepat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa SNEDDS NYS, dengan kelarutan ditingkatkan dan *nanosizing*, memiliki potensi untuk meningkatkan absorpsi obat dan meningkatkan khasiat antijamurnya⁽¹⁴⁾.

SNEDDS terdiri atas komponen minyak, surfaktan dan kosurfaktan.

Berikut ini adalah komponen utama pada SNEDDS :

1. Minyak

Pemilihan fase minyak yang tepat sangat penting karena mempengaruhi pemilihan bahan nanoemulsi yang lain, terutama dalam kasus nanoemulsi O/W. Biasanya, minyak dengan potensi pelarutan maksimal dipilih sebagai fase minyak untuk formulasi nanoemulsi. Fase minyak membantu mencapai *drug loading* maksimal pada nanoemulsi⁽¹⁵⁾.

Minyak dan lemak alami terbentuk dari campuran trigliserida yang mengandung asam lemak dengan panjang rantai dan derajat tak jenuh yang bervariasi. Pada umumnya minyak yang digunakan adalah hidrokarbon jenuh dengan rantai sedang hingga panjang, bisa dalam bentuk padat, semi padat maupun cair. Trigliserida rantai medium hingga panjang dapat meningkatkan transpor obat melalui sistem limfatik yang lebih baik. Dalam sebuah literatur, jalur absorpsi dan transportasi obat secara drastis dipengaruhi oleh trigliserida rantai medium-panjang karena trigliserida ditransportasi melalui jalur limfatik intestinal tanpa melalui *first pass metabolism* yang menjadi target dari pemberian SNEDDS secara oral⁽¹⁶⁾. Fase minyak seringkali dipilih berdasarkan kemampuannya melarutkan obat dan kemampuannya untuk memudahkan pembentukan nanoemulsi sesuai dengan karakteristik yang diinginkan⁽¹⁵⁾.

2. Surfaktan

Pemilihan surfaktan sangat penting untuk formulasi nanoemulsi. Surfaktan dengan nilai HLB <10 adalah hidrofobik (seperti monoester sorbitan) dan membentuk nanoemulsi W/O sedangkan surfaktan yang memiliki HLB tinggi (> 10) seperti polisorbitat 80 adalah hidrofilik dan membentuk nanoemulsi O/W⁽¹⁵⁾.

Surfaktan nonionik dengan nilai HLB lebih tinggi lebih disukai untuk formulasi SNEDDS; Gliserida poliglikidol teretoksilasi dan Tween 80 adalah surfaktan yang paling umum digunakan. Konsentrasi surfaktan dalam sistem *self-emulsifying* bervariasi dari 30-60% untuk menyediakan dan memelihara keadaan emulsi di dalam Gastrointestinal (GI) namun konsentrasi surfaktan yang tinggi dapat menyebabkan iritasi lokal pada saluran GI⁽¹⁷⁾.

3. Kosurfaktan

Terkadang, surfaktan saja tidak bisa menurunkan tegangan antarmuka untuk menghasilkan nanoemulsi sehingga diperlukan penambahan kosurfaktan yang dapat menurunkan tegangan permukaan hingga mendekati nol⁽¹⁵⁾.

Kosurfaktan dalam formulasi sediaan SNEDDS berperan membantu surfaktan sebagai emulgator. Selain itu, kosurfaktan berpengaruh terhadap peningkatan *drug loading*, *emulsification time*, serta membantu surfaktan untuk mengatur ukuran partikel nano⁽¹⁸⁾. Tidak seperti surfaktan, kosurfaktan tidak mampu membentuk struktur seperti misel sendiri⁽¹⁵⁾.

2.1.3. D-OPTIMAL DESIGN

D-optimal merupakan desain eksperimen yang terdapat pada *software design expert v.8.0®* yang menawarkan desain eksperimen untuk kasus dimana desain standar tidak bisa melakukannya. Pada penelitian ini, peneliti ingin memodifikasi desain yang ada dan mendapatkan model yang lebih fleksibel.

Ada banyak jenis teknik statistik yang dapat digunakan untuk mengoptimalkan prosedur analitik, *response surface methodology* dan Box-Behnken, tapi desain *mixture D-optimal* secara umum dan luas digunakan dalam formulasi produk, terutama pada makanan, industri farmasi dan kosmetik. Keuntungan menggunakan desain *mixture D-optimal* yaitu mengurangi jumlah

percobaan yang dibutuhkan untuk mengevaluasi beberapa variabel. Selain itu, ia memiliki kemampuan untuk mengidentifikasi interaksi secara statistik, yang mampu mengatasi kekurangan metode formulasi konvensional⁽¹⁹⁾.

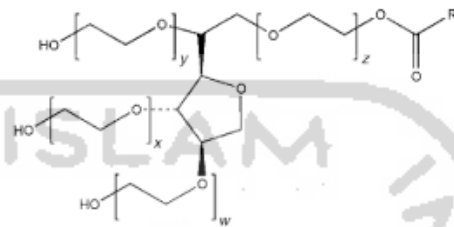
Pada sub menu D-Optimal ini, peneliti akan diminta untuk memasukkan nilai *lower and upper limits* pada setiap variabel numerik sehingga peneliti dapat memasukkan batasan nilai terendah hingga terbesar untuk masing-masing nilai komponen yang dibutuhkan sehingga rentang variasinya dapat menghasilkan nilai yang sesuai dengan harapan. Selain itu, *Design Expert* secara otomatis melakukan randomisasi urutan berjalannya eksperimen dengan tujuan untuk mengurangi risiko sumber variasi yang tidak diantisipasi yang mempengaruhi perkiraan respon dan membantu untuk memenuhi asumsi metode statistik yang digunakan dalam menganalisa eksperimental data⁽²⁰⁾.

Salah satu contoh penelitian formulasi yang menggunakan *Design Expert v.8.0*[®] adalah penelitian yang melakukan optimasi formula SNEDDS glimepirid dengan *Design Expert v.8.0*[®]: *D-Optimal*, 11 formula yang disiapkan kemudian ditetapkan dan di evaluasi nilai % transmittan, pelepasan obat, dan ukuran partikelnya, hasil yang didapat adalah satu formula optimal glimepirid dengan komposisi glimepirid (2%), capryol 90 (20,8%), capmul MCM (15,6 %), chremophore EL (49,6 %), dan simulsol 1291 (14%)⁽²¹⁾.

2.1.4. MONOGRAFI ZAT TAMBAHAN

2.1.4.1. Tween 80

Tween 80 adalah ester asam lemak polioksietilen sorbitan, dengan nama kimia polioksietilen 20 sorbitan monooleat. Rumus molekulnya adalah $C_{64}H_{124}O_{26}$ dan rumus strukturnya adalah sebagai berikut:



Gambar 2.1. Struktur Tween 80⁽²²⁾

Pada suhu 25°C, Tween 80 berwujud cair, berwarna kekuningan dan berminyak, memiliki aroma yang khas, dan berasa pahit. Larut dalam air dan etanol, tidak larut dalam minyak mineral. Kegunaan Tween 80 antara lain sebagai: zat pembasah, emulgator, dan peningkat kelarutan⁽²²⁾.

2.1.4.2. PEG 400

Poli-etilen glikol 400 adalah poli-etilen glikol $H(O-CH_2-CH_2)_n OH$ dimana harga n antara 8,2 dan 9,1 dan rumus strukturnya adalah sebagai berikut:



Gambar 2.2. Struktur PEG 400⁽²³⁾

Pemerian: cairan kental jernih, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, bau khas lemah, agak higroskopik. Kelarutan: larut dalam air, dalam etanol (95%) P, dalam aseton P, dalam glikol lain dan dalam hidrokarbon aromatik, praktis tidak larut dalam eter P dan dalam hidrokarbon alifatik. Bobot molekul rata-rata: 380-420. Kandungan Lembab: Sangat higroskopis walaupun higroskopis turun dengan meningkatnya bobot molekul, titik beku 4-8°C⁽²³⁾.

2.1.4.3. Asam Oleat

Asam oleat berwarna kekuningan hingga coklat pucat, cairan berminyak dengan bau dan rasa seperti karakteristik lemak. Asam oleat terdiri terutama dari (Z) asam -9-octadecenoic bersama-sama dengan jumlah yang bervariasi yang jenuh dan lainnya adalah asam tak jenuh. Asam oleat dapat mengandung antioksidan. Rumus strukturnya :

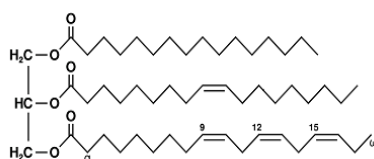


Gambar 2.3. Struktur Asam Oleat ⁽²²⁾

Asam oleat digunakan sebagai agen pengemulsi dalam makanan dan formulasi farmasi topikal. Selain itu digunakan sebagai peningkat penetrasi dalam formulasi transdermal, untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang larut dalam air dengan buruk di formulasi tablet, dan sebagai bagian dari *vehicle* di gelatin lunak kapsul⁽²³⁾. Quan et al melaporkan adanya peningkatan kelarutan puerarin dalam formulasi SEDDS dengan asam oleat sebagai fase minyak. Peningkatan kelarutan ini diperkirakan karena polaritas asam oleat yang tinggi⁽²⁴⁾.

2.1.4.4. Olive Oil

Olive oil atau minyak zaitun adalah campuran dari gliserida asam lemak. Analisis dari minyak zaitun menunjukkan kandungan asam lemak tak jenuh yang tinggi. Minyak zaitun adalah *fixed oil* yang berasal dari buah *Olea europaea*. Minyak zaitun merupakan cairan berminyak yang bening, tidak berwarna atau kuning kehijauan. Minyak zaitun telah digunakan dalam enema, *liniments*, salep, plester, dan sabun selain itu juga telah digunakan dalam kapsul oral, larutan, dan sebagai pembawa untuk injeksi lipid. Kelarutannya yakni sedikit larut dalam etanol (95%); larut dengan eter, kloroform, *light petroleum* (50-70°C), dan karbon disulfida⁽²²⁾.

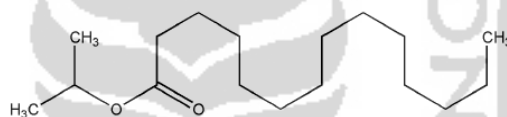


Gambar 2.4. Struktur Olive Oil ⁽²²⁾

2.1.4.5. Isopropil Miristat

Isopropil miristat adalah emolien tidak berminyak yang diserap mudah oleh kulit. Hal ini digunakan sebagai komponen basis semi padat dan sebagai pelarut untuk banyak zat diaplikasikan secara topikal. Isopropil miristat digunakan sebagai penambah penetrasi untuk formulasi transdermal dan telah digunakan dalam hubungannya dengan ultrasound terapi dan iontophoresis. Selain itu telah digunakan dalam *water-oil gel prolonged-release emulsion* dan berbagai mikroemulsi. Pemerian isopropil miristat adalah bening, tidak berwarna, tidak berbau, praktis cair, viskositas rendah yang mengental pada sekitar 58°C. Terdiri dari ester dari propan-2-ol dan jenuh lemak berat molekul tinggi asam, asam terutama miristat⁽²²⁾.

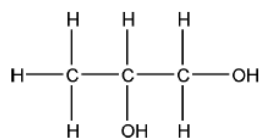
Rumus struktur :



Gambar 2.5. Struktur Isopropil Miristat⁽²²⁾

2.1.4.6. Propilen glikol

Propilen glikol telah banyak digunakan sebagai pelarut, pengestrak, dan pengawet dalam berbagai formulasi farmasi parenteral dan nonparenteral. Pemerian Propilen glikol adalah bening, tidak berwarna, kental, cairan praktis tidak berbau dengan rasa manis dan sedikit pedas menyerupai gliserin. Propilen glikol adalah higroskopis dan harus disimpan dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya, di tempat yang sejuk dan kering. Rumus struktur⁽²²⁾:

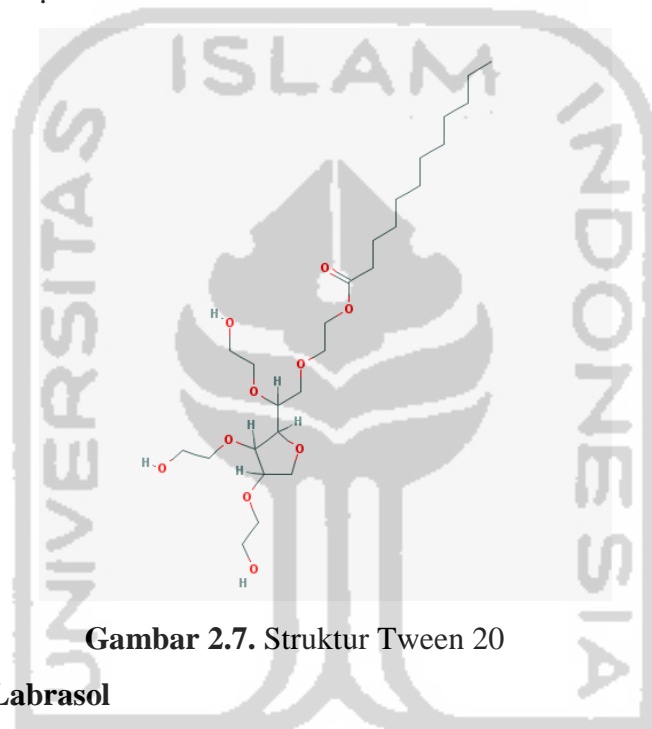


Gambar 2.6. Struktur Propilen Glikol⁽²²⁾

2.1.4.7. Tween 20

Tween 20 memiliki nama kimia *polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurat* dengan rumus kimia $C_{58}H_{114}O_{26}$ dan bobot molekul 1128. Tween 20 larut di air dan di etanol, tidak larut dalam minyak mineral dan minyak sayur, berwarna kuning dan berupa cairan berminyak pada suhu $25^{\circ}C$. Tween 20 memiliki nilai HLB 16,7 dan viskositas 400 mPa.

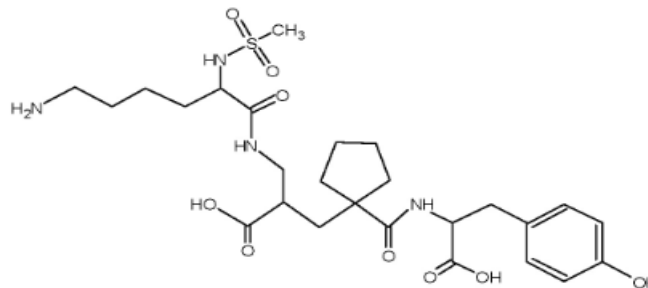
Rumus struktur⁽²²⁾ :



Gambar 2.7. Struktur Tween 20

2.1.4.8. Labrasol

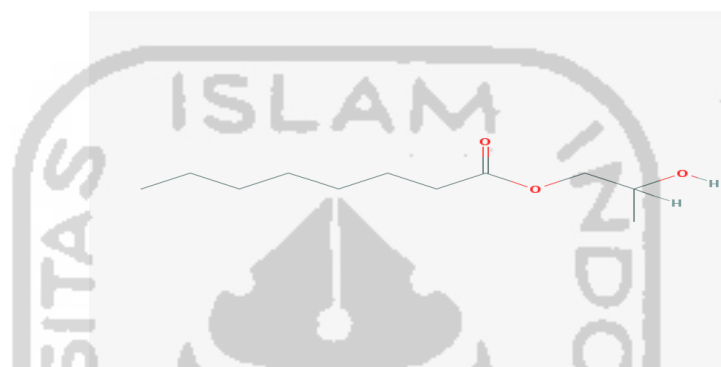
Caprylocaproyl macrogolgliserida, caprylocaproyl polyoxylgliserida, PEG-8 caprylic merupakan nama lain dari labrasol. Labrasol adalah satu jenis surfaktan nonionik, terdiri dari polietilen glikol (PEG), sedikit fraksi dari gliserida dan PEG bebas. Berbentuk cair dengan nilai HLB 12⁽²²⁾.



Gambar 2.8. Struktur Labrasol⁽²²⁾

2.1.4.9. Capryol 90

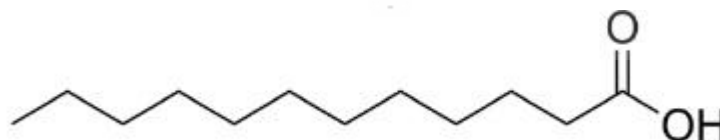
Capryol 90 atau propilen glikol monocaprylat, dengan rumus molekul $C_{11}H_{22}O_3$ dan berat molekul 202,29. Capryol 90 merupakan larutan tidak berwarna dan kental, tidak larut air, yang digunakan secara luas untuk formulasi SEDDS, SMEDDS, dan SNEDDS. Bentuk dari capryol 90 adalah cair dengan nilai HLB 5⁽²²⁾.



Gambar 2.9. Struktur Capryol 90⁽²²⁾

2.1.4.10. Virgin Coconut Oil (VCO)

Virgin Coconut Oil (VCO) adalah minyak yang tidak mengalami proses pemanasan. VCO memiliki beberapa keunggulan yaitu kandungan asam laurat tinggi, komposisi asam lemak rantai mediumnya tinggi dan berat molekulnya rendah. Sekitar 50% dari asam lemak dalam VCO adalah asam laurat. Asam laurat merupakan asam lemak jenuh rantai sedang atau menengah⁽²⁵⁾.



Gambar 2.10. Struktur Asam Laurat⁽²⁵⁾

2.1.4.11. Labrafac™ Lipophile WL 1349

Labrafac digunakan sebagai minyak pembawa dan *solubilizer* pada pemberian obat berbasis lipid. Labrafac memiliki HLB 1 dan terdiri atas trigliserida rantai menengah yaitu asam kaprilat (C₈) dan asam kaprat (C₁₀)⁽²⁶⁾.

2.2. LANDASAN TEORI

Ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri linn*) sudah umum digunakan sebagai pengobatan empiris. Meniran memiliki berbagai kandungan senyawa yang sangat berkhasiat bagi pengobatan contohnya lignan yang berifat hepatoprotektif dan antiviral sedangkan senyawa flavonoid pada *Phyllanthus niruri* telah dibuktikan memiliki aktivitas antioksidan, dan bersifat antiinflamasi⁽⁷⁾. Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa herba meniran memiliki efek imunostimulator dan aktivitas antiviral terhadap virus Hepatitis B dan virus Herpes Simpleks⁽⁹⁾. Namun, zat aktif dari ekstrak meniran ini memiliki kelarutan yang buruk sehingga perlu ditingkatkan solubilitasnya⁽⁴⁾.

Self-nanoemulsifying drug-delivery systems (SNEDDS) sebagai sistem pengantaran yang efektif karena terbukti memiliki kemampuan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat lipofilik. SNEDDS adalah isotropik termodinamika stabil yang mempunyai campuran minyak, surfaktan, kosurfaktan dan obat yang membentuk nanoemulsi spontan minyak dalam air dengan ukuran tetesan kurang dari 100 nm ketika dimasukkan ke dalam media air di bawah agitasi⁽¹¹⁾.

D-optimal merupakan desain eksperimen yang terdapat pada software *Design Expert v.8.0®* yang dapat mengurangi jumlah percobaan yang dibutuhkan untuk mengevaluasi beberapa variabel. Selain itu, ia memiliki kemampuan untuk mengidentifikasi interaksi secara statistik, yang mampu mengatasi kekurangan metode formulasi konvensional⁽¹⁹⁾.

2.3.HIPOTESIS

D-Optimal Design dapat digunakan untuk melakukan optimasi formula SNEDDS ekstrak meniran terstandar dan hasil formula yang optimal tersebut memiliki karakterisasi yang memenuhi kriteria sediaan SNEDDS yang baik.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Alat dan Bahan

3.1.1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat gelas (Pyrex), timbangan analitik (Metler Toledo xs205), sentrifugator, vortex, *water bath*, *magnetic steerer*, *micropipette* (Thermo Scientific dan Finnpiquette), *waterbath* (Memmert), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV Spectrophotometer, UV-1800), *particle size analyzer* (HORIBA Scientific Nano Partica SZ 100), ultrasonikator (Biologis Inc model 300 v/t). Peralatan tersebut tersedia di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Indonesia.

3.1.2. Bahan

Ekstrak meniran terstandar (Java plant), Aquadest (PT. Ika Pharmindo Putramas), asam oleat (PT. Brataco), Capryol 90 (Gatefosse, Prancis), labrasol (Gatefosse, Prancis), tween 20 (Gatefosse, Prancis), tween 80 (Gatefosse, Prancis), propilen glikol (Gatefosse, Prancis), dan PEG 400 (KAO, Jepang). Semua bahan yang digunakan tersedia di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Indonesia.

3.2. Cara Penelitian

15

berbeda. Jumlah kelebihan dari sampel ditambahkan ke dalam vial yang mengandung 3 mL dari masing-masing pembawa. Campuran ditempatkan di *water bath* yang suhunya dikontrol pada $25 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ selama 72 jam. Sampel dianalisis setiap hari sampai kesetimbangan tercapai. Kelarutan sampel di dalam campuran dinilai secara visual⁽²¹⁾.

3.2.2. Skrining Fase Minyak, Surfaktan dan Kosurfaktan

Kelarutan ekstrak meniran dalam minyak yang berbeda, surfaktan dan kosurfaktan ditentukan dalam cara yang sama seperti yang disebutkan diatas. Skrining fase minyak dibuat atas dasar potensi pelarutan fase minyak untuk ekstrak meniran. Surfaktan diskriminasi atas dasar kemampuan pengemulsinya. Setiap surfaktan diskriminasi terhadap fase minyak yang dipilih untuk kemudahan pembentukan emulsi dan persen transmisi. Secara singkat, fase minyak yang terpilih dan surfaktan dalam rasio 1: 1 dicampur dalam botol tertutup diikuti oleh pengenceran dengan volume yang sama dari akuades untuk menghasilkan emulsi. Kemudahan pembentukan emulsi diamati dengan mencatat jumlah inversi labu volumetrik yang diperlukan untuk menghasilkan emulsi yang seragam. Fungsi dari kosurfaktan adalah untuk meningkatkan nanoemulsifikasi. Secara singkat, surfaktan yang terpilih dan setiap kosurfaktan dalam rasio 1: 1 dicampur dalam botol tertutup dan campuran surfaktan ini ditambahkan ke fase minyak dipilih di 2: 1 rasio dan persen transmittansnya dicatat oleh spektroskopi UV⁽²⁷⁾.

3.2.3. Diagram Fase Terner

Untuk mengidentifikasi wilayah nanoemulsi, digunakan diagram fase ternerdiplot untuk memilih minyak, surfaktan dan kosurfaktan, masing-masing mewakili sebuah puncak segitiga. 5 ml setiap campuran disiapkan dengan

menambahkan minyak, surfaktan dan kosurfaktan ke dalam vial. Komponen dicampur dengan *ultrasonic homogenizer* selama 2 menit. Efisiensi pembentukan nanoemulsi dinilai dengan menambahkan 1 mL dari setiap campuran ke 100 ml aquades. Formulasi berbasis lipid dinilai secara visual menurut penampilan akhir emulsi. Hanya yang jelas atau sedikit dispersi kebiruan dengan ukuran tetesan 200 nm atau lebih rendah yang dianggap sebagai daerah diagram nanoemulsi⁽²⁸⁾. Setelah itu dibuat diagram fase yang menunjukkan daerah pembentukan nanoemulsi menggunakan perangkat lunak *Triplot*[®]. Berikut adalah perbandingan fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan.

Tabel 3.1. Perbandingan komposisi minyak, surfaktan dan kosurfaktan

No	Perbandingan (minyak: Smix)	% Minyak: %Surfaktan: %Kosurfaktan		
		X ₁	X ₂	X ₃
1	1 : 9	10	80	10
		10	70	20
		10	60	30
2	1,5 : 8,5	15	75	10
		15	65	20
		15	55	30
3	2 : 8	20	70	10
		20	60	20
		20	50	30
4	3 : 7	30	60	10
		30	50	20
		30	40	30
5	4 : 6	40	50	10
		40	40	20
		40	30	30
6	5 : 5	50	40	10
		50	30	20
		50	20	30

Keterangan : X₁ (fase minyak), X₂ (surfaktan), dan X₃ (kosurfaktan).

Dari tabel diatas didapatkan data batas atas dan batas bawah konsentrasi bahan dimana komposisi diatas dapat membentuk nanoemulsi yang tergambar pada diagram terner.

3.2.4. Optimasi SNEDDS menggunakan D-Optimal

Masing-masing nilai X_1 (fase minyak), X_2 (surfaktan), dan X_3 (kosurfaktan) berdasarkan dengan batasan yang didapat dari diagram fase pada langkah sebelumnya. Tiga komponen memiliki konsentrasi total 100%. Ukuran globul SNEDDS (Y_1), zeta potensial (Y_2), dan persentase transmitan (Y_3) sebagai variabel dependen (respon) kemudian ditetapkan dengan menggunakan *Design Expert v8.0*[®]. Selanjutnya nilai-nilai ini akan dianalisis hasilnya oleh desain *D-Optimal* lalu akan ditetapkan model yang cocok pada masing-masing komponen⁽²⁷⁾. Setelah didapatkan satu formula SNEDDS yang optimal diuji kembali karakteristik meliputi % transmitan, ukuran partikel, dan zeta potensial yang akan dibandingkan dengan nilai prediksi oleh desain *D-Optimal*. Kriteria formula optimal dalam penelitian ini memiliki ukuran tetesan sekecil mungkin (<90 nm), zeta potensial ± 30 mV dan persentase transmitan 95-100%.

3.2.5. Pembuatan SNEDDS Meniran

Pembuatan SNEDDS meniran dilakukan dengan cara mencampurkan 2,5 mg meniran ke dalam surfaktan yang banyaknya surfaktan berdasarkan pada % yang didapat dari *D-Optimal*, lalu larutan dihomogenkan menggunakan ultrasonik selama 3 menit. Pada flakon yang lain dibuat campuran kosurfaktan dan minyak yang banyaknya kosurfaktan dan minyak juga berdasarkan pada persen yang didapat dari *D-Optimal*, dihomogenkan selama 3 menit. Kemudian dimasukkan campuran surfaktan yang telah berisi obat kedalam campuran minyak dan kosurfaktan, dan dihomogenkan kembali selama 3 menit hingga terbentuk SNEDDS yang homogen. SNEDDS lalu disimpan dalam botol tertutup pada suhu 25°C.

3.2.6. Karakterisasi SNEDSS

3.2.6.1. Pengukuran Ukuran Droplet dan Zeta Potensial

Satu mL SNEDDS cair dilarutkan dengan 100 ml air dalam gelas beaker. Campuran diaduk perlahan untuk membentuk emulsi halus dan didiamkan selama 12 jam pada suhu kamar. Ukuran droplet dan zeta potensial dari SNEDDS ditentukan dengan teknik *dynamic light scattering* (DLS) menggunakan Particle Size Analyzer.

3.2.6.2. Pengukuran Transmittan dan Kekeruhan

Persentase transmittan dan kekeruhan yang terbentuk pada emulsi diukur dengan menggunakan UV-Vis dan menggunakan air sebagai blanko.

3.3. Analisis Hasil

Analisis hasil uji statistik menggunakan uji statistik (ANOVA) yang ada pada Design Expert v.8.0[®]. Desain ini untuk menggambarkan hubungan antara variabel respon dengan variabel independennya. Hasil uji disajikan dalam nilai rata-rata \pm SD, R^2 , *adjusted* R^2 dan untuk respon yang signifikan ditampilkan persamaan antara komponen dengan data respon berdasarkan model.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.2.1. *Screening* Bahan dan Uji Kelarutan

Kelarutan obat pada sediaan memegang peranan yang penting untuk menghasilkan formulasi yang stabil. Formulasi SNEDDS yang mengandung minyak, surfaktan, kosurfaktan dan obat harus jernih, transparan dan membentuk cairan monofase pada suhu ruang ketika dimasukkan ke dalam fase air⁽²⁰⁾. Kelarutan ekstrak meniran terstandar pada suatu bahan (minyak, surfaktan dan ko-surfaktan) penting diketahui agar SNEDDS yang dibuat dapat terbentuk dengan baik. Kelarutan ekstrak meniran terstandar tersebut dinilai secara visual. Kelarutan ekstrak meniran terstandar dalam berbagai pembawa ditunjukkan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Kelarutan ekstrak meniran terstandar dalam berbagai pembawa

Bahan	Fungsi	Kelarutan
Asam oleat	Minyak	Tidak larut
Olive oil	Minyak	Larut
VCO	Minyak	Tidak larut
Labrafac	Minyak	Tidak larut
Isopropil miristat	Minyak	Tidak larut
Capryol 90	Minyak	Larut
Tween 20	Surfaktan	Tidak larut
Tween 80	Surfaktan	Larut
PEG 400	Ko-surfaktan	Tidak larut
Propilen Glikol	Ko-surfaktan	Larut
Labrasol	Ko-surfaktan	Tidak larut

Dari berbagai pembawa yang telah di-*screening*, fase minyak yang dipilih yaitu olive oil dan capryol 90 memiliki kelarutan yang paling besar pada meniran sehingga dipilih untuk uji lebih lanjut. Dari kedua surfaktan, hanya tween 80 yang memiliki kemampuan untuk melarutkan meniran. Demikian pula, dari ketiga

kosurfaktan, hanya propilen glikol yang mampu melarutkan meniran. Selanjutnya, untuk memilih pembawa-pembawa yang digunakan dilakukan dengan cara melihat ketercampuran antara minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Sehingga, hasilnya dipilihlah bahan pembawa untuk sediaan SNEDDS yaitu capryol 90, Tween 80 dan Propilen Glikol.

Kelarutan meniran di dalam masing-masing bahan pembawa dapat dilihat dari struktur kimianya. Struktur dari Capryol 90 merupakan trigliserida rantai menengah dengan 8 atom karbon dan gugus COOH. Sedangkan *Olive oil* merupakan trigliserida rantai panjang. Kemungkinan meniran dapat larut di dalam trigliserida rantai menengah hingga panjang. Namun, trigliserida rantai panjang lebih sukar dalam membentuk nanoemulsi dibandingkan dengan trigliserida rantai menengah dan rantai pendek. Sehingga Capryol 90 dipilih sebagai fase minyak.

Tween 80 dapat melarutkan meniran dibandingkan dengan Tween 20. Tween 80 dan Tween 20 merupakan tween atau *polysorbate* yang paling sering digunakan dalam formulasi obat berbasis lipid. Keduanya memiliki struktur yang hampir serupa dan hanya terdapat perbedaan pada struktur asam lemak rantai samping. Gugus hidrokarbon pada tween memberikan keadaan hidrofobik sedangkan gugus etilen oksida memberikan keadaan hidrofilik. Pembentukan misel terutama didorong oleh kecenderungan rantai hidrokarbon surfaktan untuk meminimalkan kontak dengan air. Tween 80 memiliki rantai hidrokarbon yang lebih panjang dibandingkan Tween 20 sehingga lebih mudah melarutkan meniran.

Hasil uji kelarutan surfaktan menunjukkan bahwa propilen glikol lebih mudah melarutkan meniran dibandingkan dengan PEG 400. Hal itu mengindikasikan bahwa polaritas meniran lebih menyamai propilen glikol dibanding PEG 400 maupun labrasol. PEG 400 merupakan senyawa golongan polioliol, sedangkan propilen glikol merupakan senyawa dioliol.

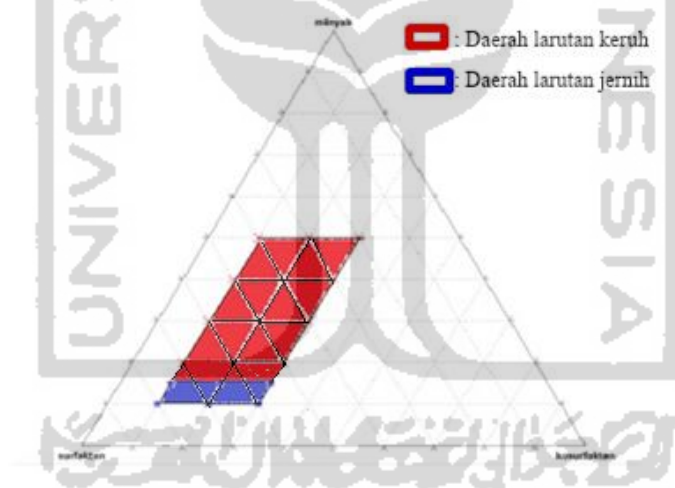
4.2.2. Diagram Fase

Diagram fase atau *pseudoternary diagram* adalah suatu diagram yang bertujuan untuk menentukan rentang konsentrasi dari berbagai komponen. Pada konteks kali ini adalah pembuatan SNEDDS, maka campurannya terdiri dari

minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Minyak yang digunakan adalah Capryol 90, surfaktan yang digunakan adalah Tween 80, dan kosurfaktan yang digunakan adalah Propilen Glikol. *Pseudoternary diagram* atau diagram fase juga digunakan untuk mengetahui daerah dimana komponen-komponen bahan dapat membentuk nanoemulsi di dalam air⁽²⁸⁾.

Pembuatan diagram fase ini dapat dilakukan dengan menggunakan *software Triplot*[®], dimana *software* ini memudahkan peneliti untuk membuat diagram fase dari minyak: surfaktan: kosurfaktan yang telah dibuat. Hasil diagram fase minyak: surfaktan: kosurfaktan yang dibuat melalui *software Triplot*[®] dapat ditunjukkan pada gambar 4.1.

Pada gambar 4.1, area biru dengan simbol bintang adalah area terjadinya nanoemulsi yang jernih, sedangkan pada area merah dengan simbol x adalah area nanoemulsi yang keruh.



Gambar 4.1. Diagram Fase Minyak: Surfaktan: Kosurfaktan

Pada area merah terdapat perbandingan 2:8, 3:7, 4:6, dan 5:5, area perbandingan tersebut tidak dapat membentuk nanoemulsi karena mungkin dipengaruhi oleh konsentrasi surfaktan yang digunakan. Semakin berkurang konsentrasi surfaktan maka semakin berkurang pula pembentukan misel yang berperan dalam menyatukan fase minyak dan air. Surfaktan dan kosurfaktan secara langsung teradsorpsi pada antarmuka, mengurangi energi antarmuka serta memberikan penghalang mekanis untuk mencegah koalesensi kemudian

meningkatkan kemampuan termodinamika formulasi nanoemulsi. Selanjutnya, kosurfaktan membuat dan mengisi celah kosong pada molekul surfaktan⁽³⁰⁾.

Adapun batas atas dan batas bawah konsentrasi minyak: surfaktan: kosurfaktan yang didapatkan dari diagram terner ditunjukkan pada tabel 4.2. Dimana pentingnya menentukan batas atas dan batas bawah adalah untuk menandai daerah yang bisa menghasilkan nanoemulsi. Berdasarkan tabel tersebut diketahui bahwa surfaktan tween 80 memiliki persentase lebih besar dibandingkan yang lain yaitu batas atas dan batas bawah nya 80% -55% , PG 30%-10% dan Capryol 90 15%-10%. Hal ini membuktikan bahwa peran surfaktan memang sangat penting dalam proses emulsifikasi karena perannya sebagai emulgator.

Tabel 4.2. Batas atas dan batas bawah dari masing-masing komponen pembawa

Bahan	Batas bawah (<i>lower limits</i>)	Batas atas (<i>upper limits</i>)
Capryol 90	10%	15%
Tween 80	55%	80%
Propilen glikol	10%	30%

4.2.3. Penentuan Kriteria Formula Optimal

Optimasi formula optimal SNEDDS dengan menggunakan software *Design Expert v.8.0* ® pada sub menu *D-Optimal*. Setelah memasukkan data batas atas dan batas bawah masing-masing komponen yang didapatkan dari tahap diagram fase, selanjutnya data diproses dan diolah dengan melakukan “run” pada 12 formula seperti pada tabel 4.3 dan dimasukkan nilai responnya, maka diperoleh rangkuman data seperti pada tabel 4.4.

Tabel 4.3. Data hasil respon eksperimen formula menggunakan *D-Optimal*

Run	Komponen (X)			Respon(Y)		
	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁	Y ₂	Y ₃
1	15	61	24	99,56	20,1	-48,67
2	13	68	19	100,29	13,5	-
						30,77
3	10	80	10	100,97	21	-21
4	13	68	19	100,68	11,97	-15,7
5	10	76	14	100,68	10	-35,73
6	12	58	30	100,85	11,7	-34,13
7	15	75	10	100,78	12,03	-34,83
8	13	68	19	100,80	12,77	-57,97
9	12	58	30	100,81	12,37	-46,37
10	10	66	24	100,90	11,97	-32,07
11	15	56	29	100,83	11,37	-43,5
12	14	71	14	100,87	12,4	-32,27

Keterangan : X₁ = minyak; X₂ = surfaktan, X₃ = kosurfaktan; Y₁ = persentase transmittan; Y₂ = ukuran partikel; Y₃ = zeta potensial

Tabel 4.4. Hasil uji ANOVA respon optimasi SNEDDS ekstrak meniran terstandar

Parameter Anova	%Transmittan (Y ₁)	Ukuran Partikel (Y ₂)	Zeta Potensial (Y ₃)
Model (P<0,05)	0,1373 (not significant)	0,0072 (significant)	0,2715 (not significant)
Lack of Fit (P>0,05)	-	-	0,9965 (not significant)
R – Squared	0,9159	0,9892	0,2515
Aj R-Squared	0,6916	0,9605	0,0852
Coefficient			
AB	0,3405	0,0026	-
AC	0,6335	0,0047	-
BC	0,6334	0,0047	-
A ² BC	0,3845	0,0067	-
AB ² C	0,8493	0,0039	-
ABC ²	0,4909	0,0122	-
Mixed Model	Linear Mixture	Linear Mixture	Linear Mixture

Data pada tabel 4.4. dapat dilihat bahwa yang memiliki nilai signifikan ada pada respon pengukuran partikel dengan nilai $p < 0,05$ sebesar 0,0072 yang mengikuti model linear. Nilai *lack of fit* bertujuan untuk mengetahui apakah model yang tercantum memiliki ketidaksesuaian dengan data respon⁽²⁷⁾ namun pada ukuran partikel nilai *lack of fit* tidak tercantum. Nilai *r-squared* yang diperoleh sebesar 0,9892. Semakin nilai *r-square* mendekati angka 1 menandakan bahwa data hasil respon mengikuti model.

Hasil uji ANOVA yang tidak menunjukkan model yang signifikan menandakan bahwa respon yang didapatkan tidak dipengaruhi oleh komponen pada desain D-Optimal. Respon % transmitan memiliki rentang hasil antara 99% sampai 100% dengan nilai $p < 0,05$ sebesar 0,1373 yang mengikuti model linear. Nilai *r-squared* yang diperoleh sebesar 0,9159.

Respon zeta potensial memiliki rentang hasil rata-rata antara -15,7 mV sampai -57,967 mV dengan nilai $p < 0,05$ sebesar 0,2715 yang mengikuti model linear. Nilai *lack of fit* sebesar 0,9965 $> 0,05$ yang artinya model linear signifikan dengan data respon. Nilai *r-squared* yang diperoleh sebesar 0,2515. Semakin nilai *r-squared* menjauhi angka 1 menandakan bahwa data hasil respon tidak mengikuti model.

Tabel 4.5. Kriteria target, batas atas, dan bawah optimasi formula optimal

No	Komponen	Target	Batas Bawah	Batas Atas
1	Capryol 90	<i>In Range</i>	10 %	15 %
2	Tween 80	<i>Minimize</i>	55 %	80 %
3	Propilen Glikol	<i>In Range</i>	10 %	30 %
4	% Transmitan	<i>None</i>	-	-
5	Ukuran Partikel	<i>Minimize</i>	10	21
6	Zeta Potensial	<i>None</i>	-	-

Berdasarkan hasil uji statistic ANOVA respon yang tidak signifikan yaitu % Transmitan dan Zeta Potensial, kolom Target diisi “*none*” karena respon tersebut memiliki nilai yang tidak bermakna antara variabel dependen dan variabel

independen seperti yang ditampilkan pada tabel 4.5. Untuk parameter ukuran partikel diisi *minimize* karena yang diharapkan dari penelitian ini adalah ukuran partikel yang kecil dengan target batas atas 21 nm dan batas bawah 10 nm.

Setelah dilakukan pemasukan kriteria, desain *D-Optimal* akan merekomendasikan formula optimal untuk SNEDDS ekstrak meniran terstandar dengan persentase bahan (v/v%) ditunjukkan pada tabel 4.6 dan dan *desirability* mendekati 1 yang menunjukkan keterpercayaan formula yang dibuat dengan yang diprediksikan.

Tabel 4.6. Data tabel formula optimal

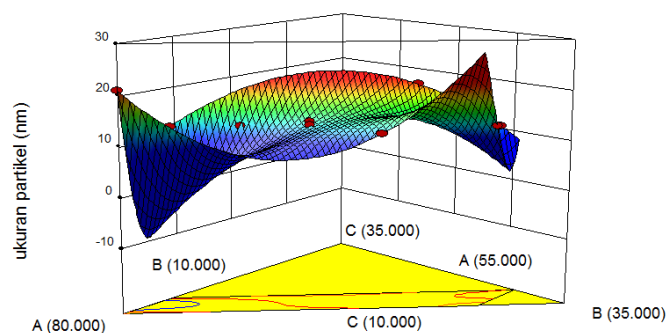
Surfaktan (%)	Ko-Surfaktan (%)	Minyak (%)	Prediksi Ukuran Partikel (nm)	<i>Desirability</i>
66,79	23,21	10	10	0,694

4.2.4. Efek Respon Terhadap Ukuran Partikel

Nilai *coefficient* menunjukkan persamaan antara komponen dengan data respon berdasarkan model, seperti berikut:

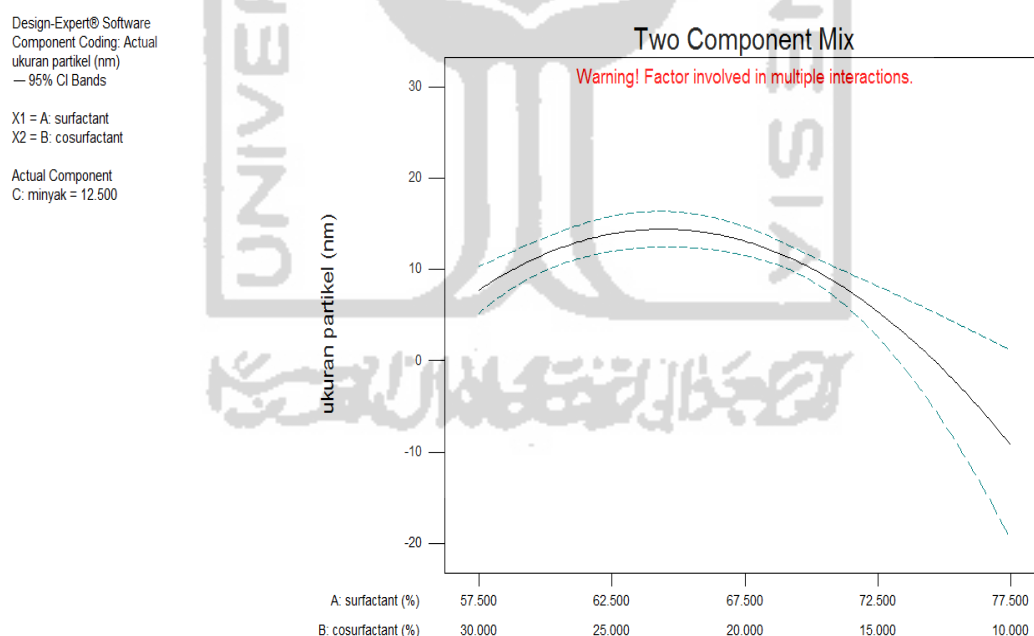
$$Y = 21 X_1 + 50,61 X_2 + 2036,71 X_3 + (-106,93) X_1 X_2 + (-2575,68) X_1 X_3 + (-2745,89) X_2 X_3 + 2939,19 X_1^2 X_2 X_3 + 2943,10 X_1 X_2^2 X_3 + (-7118,2) X_1 X_2 X_3^2 \dots\dots\dots(4.1)$$

Keterangan : X_1 = surfaktan; X_2 = kosurfaktan; X_3 = minyak



Gambar 4.2. Grafik 3D ukuran partikel

Pada gambar 4.2. menjelaskan hubungan signifikan antara respon ukuran partikel dengan jumlah persentase bahan surfaktan (A), kosurfaktan (B), dan minyak (C) oleh desain D-Optimal. Interaksi hubungan antara koefisien $X_1X_2X_3$ bersifat signifikan yang ditandai dengan nilai $X_1X_2X_3$ yang positif. Berdasarkan pada nilai koefisien antara komponen dengan data respon, jumlah persentase surfaktan (X_1) hanya sedikit berpengaruh pada kenaikan ukuran partikel ditandai dengan nilai koefisien sebesar +21. Jauh lebih kecil dibandingkan dengan jumlah persentase kosurfaktan (X_2) yaitu +50,61 dan minyak (X_3) yaitu +2036,71. Nilai koefisien X_2X_3 memiliki respon yang terbesar, yakni -2745,89. Nilai ini berarti menunjukkan efek negatif kombinasi kosurfaktan dan minyak pada ukuran partikel sediaan SNEDDS. Maka dapat disimpulkan bahwa semakin besar konsentrasi persentase minyak (X_3) maka akan semakin besar ukuran partikel ditandai dengan nilai koefisien (-7118,2) $X_1X_2X_3^2$ namun sebaliknya semakin besar konsentrasi surfaktan (X_1) maka semakin kecil ukuran partikel.



Gambar 4.3. Representasi *Two Component Mixture*

Gambar 4.3 menunjukkan representasi dari *two component mixture* yang memaparkan efek dari rasio variasi campuran surfaktan (X_1) dan kosurfaktan (X_2) dengan jumlah konsentrasi fase minyak (X_3) yang konstan yaitu 12,50. Gambar

4.3. membuktikan emulsifikasi fase minyak meningkat dan terjadi penurunan ukuran partikel seiring dengan penambahan jumlah surfaktan.

4.2.5. Verifikasi Formula Optimal

Formula optimal pada penelitian ini adalah formula yang telah dilakukan optimasi dengan beberapa uji respon seperti uji % transmittan, ukuran partikel, dan zeta potensial. Formula optimal yang telah dibuat dalam tiga kali replikasi dan diuji responnya menghasilkan data seperti yang ditunjukkan pada tabel berikut :

Tabel 4.7. Data hasil respon ukuran partikel

Respon	Hasil
Ukuran Partikel	11,367 ± 0,450 nm

Daridata tabel diatas didapatkan persen bias yang diperoleh dari nilai prediksi D-Optimal dengan nilai observasi formula optimal seperti yang ditampilkan pada tabel berikut

Tabel 4.8. Nilai bias data hasil prediksi dengan observasi

Respon	Prediksi	Observasi	% bias
Ukuran Partikel	10 nm	11,367 nm	13,67 %

Hasil pengukuran ukuran partikel diatas memiliki persen bias 13,67%. Nilai negatif menandakan bahwa penaksiran model yang terlalu tinggi sedangkan nilai positif mengindikasikan penaksiran model yang terlalu rendah. Hasil persen bias menunjukkan tinggi rendahnya keakuratan hasil dengan model⁽³¹⁾.

4.2.6. Karakterisasi SNEDDS Formula Optimal

Formula karakterisasi SNEDDS merupakan formula yang telah ditambahkan ekstrak meniran terstandar ke dalam campuran komponen minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Sedangkan formula verifikasi SNEDDS dalam penelitian ini adalah campuran minyak, surfaktan dan kosurfaktan tanpa penambahan zat aktif. Karakterisasi SNEDDS memiliki beberapa respon yakni persen transmitan, ukuran partikel dan zeta potensial. Tabel 4.9 menunjukkan data respon karakterisasi SNEDDS.

Tabel 4.9. Data Respon Karakterisasi SNEDDS

Respon	Hasil Karakterisasi
Persen Transmitan	99,0845 % \pm 0,017
Ukuran Partikel	12,8 nm \pm 0,173
Zeta Potensial	-19,63 mV \pm 2,236

4.2.6.1. Persen Transmitan

Formula optimal yang telah direplikasi 3 kali memiliki persen transmitan yang mendekati 100% yaitu sebesar 99,0845% \pm 0,017. Kemampuan Capryol 90 yang tinggi dalam melarutkan meniran dibantu dengan konsentrasi surfaktan yang tinggi yaitu sejumlah 66,79% mampu menstabilkan lapisan antar muka dan menurunkan energi aktivasi dengan baik sehingga menghasilkan larutan yang jernih, transparan dan bebas partikel.

4.2.6.2. Ukuran Partikel

Ukuran partikel rata-rata formula optimal yaitu 12,8 nm \pm 0,173 dimana formula optimal meniran memiliki ukuran partikel kurang dari 200 nm. Sehingga formula optimal sediaan SNEDDS ekstrak meniran terstandar memenuhi syarat sediaan SNEDDS yang baik.

Ukuran partikel pada nanoemulsi merupakan faktor yang krusial pada kemampuan *self-emulsification* karena ukuran partikel menentukan laju pelepasan obat yang demikian pula berpengaruh pada proses absorpsi. Semakin besar jumlah surfaktan maka ukuran diameter partikel yang didapatkan semakin kecil, hal ini disebabkan diameter partikel sangat dipengaruhi oleh konsentrasi surfaktan yang digunakan. Semakin besar konsentrasi surfaktan maka semakin banyak misel yang terbentuk, sehingga ukuran diameter partikel yang dihasilkan menjadi lebih kecil⁽²⁸⁾.

Selain itu, nilai keseimbangan hidrofilik-lipofilik (HLB) surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan dalam formulasi juga berpengaruh dalam proses *self-emulsification*. Surfaktan yang memiliki HLB dalam kisaran 12-15 umumnya dianggap memiliki efisiensi yang baik untuk emulsifikasi⁽³²⁾. Tween 80 yang memiliki nilai HLB sebanyak 15 dapat mengurangi tegangan permukaan dengan baik. Tidak hanya surfaktan dan kosurfaktan yang berpengaruh pada ukuran partikel, rantai minyak pada capryol 90 pun ikut menentukan banyaknya misel-misel yang terbentuk, karena surfaktan bekerja dengan berikatan antar gugus hidrofobik dan lipofilik.

4.2.6.3. Zeta Potensial

Hasil karakterisasi dari formula optimal ekstrak meniran yakni $-19,63 \text{ mV} \pm 2,236$ dimana nilai negatif menunjukkan muatan; adanya muatan negatif diperkirakan karena adanya kandungan asam lemak bebas dalam formulasi. Zeta potensial adalah potensi yang ada antara permukaan droplet dan cairan pendispersi yang akan bervariasi sesuai dengan jarak ion dari permukaan droplet⁽³²⁾. Pentingnya zeta potensial adalah nilainya dapat dikaitkan dengan stabilitas dispersi koloid. Zeta potensial menunjukkan tingkat tolakan antara partikel yang berdekatan dan bermuatan sama dalam dispersi⁽¹⁰⁾.

Nilai zeta potensial yang besar pada droplet atau tetesan akan menciptakan kekuatan repulsif elektrostatik di antara tetesan, yang demikian memberikan stabilitas dispersi untuk mencegah koalesensi dari tetesan⁽³³⁾. Beberapa literatur

menyebutkan nilai zeta potensial yang stabil yaitu ± 30 mV. Namun, minimum zeta potensial yang dapat diterima yakni ± 20 mV⁽³⁴⁾.

Muatan permukaan pada partikel dan *binding type* antara obat dan nanopartikel adalah parameter penting untuk menentukan laju desorpsi obat pada nanopartikel dan efisiensi *drug loading*. Muatan positif dan muatan negatif diketahui dapat meningkatkan penghantaran liposom ke sel. Namun, pada beberapa kasus, muatan positif diklaim meningkatkan toksisitas. Pada perbandingan muatan positif dan muatan negatif, muatan negatif menunjukkan *entrapment* obat yang lebih rendah tapi nanopartikel bermuatan negatif dapat keluar dari darah lebih lambat dan bertahan di aliran darah lebih lama⁽³⁴⁾.

Hasil pada penelitian ini termasuk sediaan SNEDDS yang stabil karena pada penelitian sebelumnya, zeta potensial ditentukan setelah pengenceran 50 kali dari formula optimal Nistatin-SNEDDS terpilih dengan menggunakan *aqua bidestilata*. Hasilnya menunjukkan bahwa formulasi optimal yang bermuatan negatif, dengan nilai zeta potensial mulai dari -15,3 sampai -23,9 mV, dan menunjukkan sistem yang stabil. Gaya repulsi elektrostatis antara droplet bermuatan negatif dapat menghindarkan dari koalesensi pada nanoemulsi⁽¹⁴⁾. Oleh karena itu, formula optimal SNEDDS ekstrak meniran dapat dikatakan stabil.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Optimasi formula sediaan SNEDDS ekstrak meniran terstandar menggunakan desain *D-Optimal* dengan persen komposisi Capryol 90 sebanyak 10%, tween 80 sebanyak 66,79 %, dan PG sebanyak 23,208 %. Formula optimal sediaan SNEDDS ekstrak meniran terstandar memenuhi syarat hasil karakterisasi sediaan SNEDDS ekstrak meniran terstandar yang baik diantaranya adalah pada % transmitan sebesar $99,0845\% \pm 0,017$, ukuran partikel sebesar $12,8 \text{ nm} \pm 0,173$, dan zeta potensial sebesar $-19,63 \text{ mV} \pm 2,236$. Hasil formula optimasi dapat dikatakan baik karena telah memenuhi syarat sediaan SNEDDS yang baik.

5.2. Saran

Pada penelitian ini belum diketahui kadar obat dalam sediaan SNEDDS, bagaimana bioavailibilitas obat dalam tubuh dan bagaimana laju disolusi obat dalam tubuh, sehingga diharapkan perlu dilakukan uji penetapan kadar, uji bioavailibilitas dan uji disolusi sediaan SNEDDS ekstrak meniran terstandar di penelitian selanjutnya.

Daftar Pustaka

1. Dewoto HR. Pengembangan obat tradisional Indonesia menjadi fitofarmaka. *Maj Kedokt Indones*. 2007;57(7):205–11.
2. Megraj, Khandelwal VInoth Kumar KR, R Balaraman KM. Biological Activities of some Indian medicinal plants. *J Adv Pharm Edu Res*. 2011; 1:12-44 p.
3. Elfahmi, Batterman S, Koulman A, Hackl T, Bos R, Kayser O. Lignans from cell suspension cultures of *Phyllanthus niruri*, an Indonesian medicinal plant. *J Nat Prod*. 2006;69(1):55–8.
4. Jain AK, Thanki K, Jain S. Novel self-nanoemulsifying formulation of quercetin : Implications of pro-oxidant activity on the anticancer efficacy. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2014;1–11.
5. Aldi Y, Novelin F. Beberapa Subfraksi Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) terhadap aktivitas dan kapasitas fagositosis makrofag. *Scientia*. 2015;5(2):92–6.
6. Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas J. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: A review. *J Pharm Pharmacol*. 2006;58(Burkill 1996):1559–70.
7. Couto AG, Kassuya CAL, Calixto JB, Petrovick PR. Anti-inflammatory, antiallodynic effects and quantitative analysis of gallic acid in spray dried powders from *Phyllanthus niruri* leaves, stems, roots and whole plant. *Brazilian J Pharmacogn*. 2013;23(1):124–31.
8. Porto CRC, Soares LAL, Souza TP, Petrovick PR, Lyra IL, Araújo Júnior RF, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Phyllanthus niruri* spray-dried standardized extract. *Brazilian J Pharmacogn*. 2013;23(1):138–44.
9. Junieva PN. Pengaruh pemberian ekstrak meniran (*Phyllanthus sp.*) terhadap gambaran mikroskopik paru tikus wistar yang diinduksi karbon tetraklorida. *Artikel Karya Tulis Ilmiah*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, 2006;1–14.

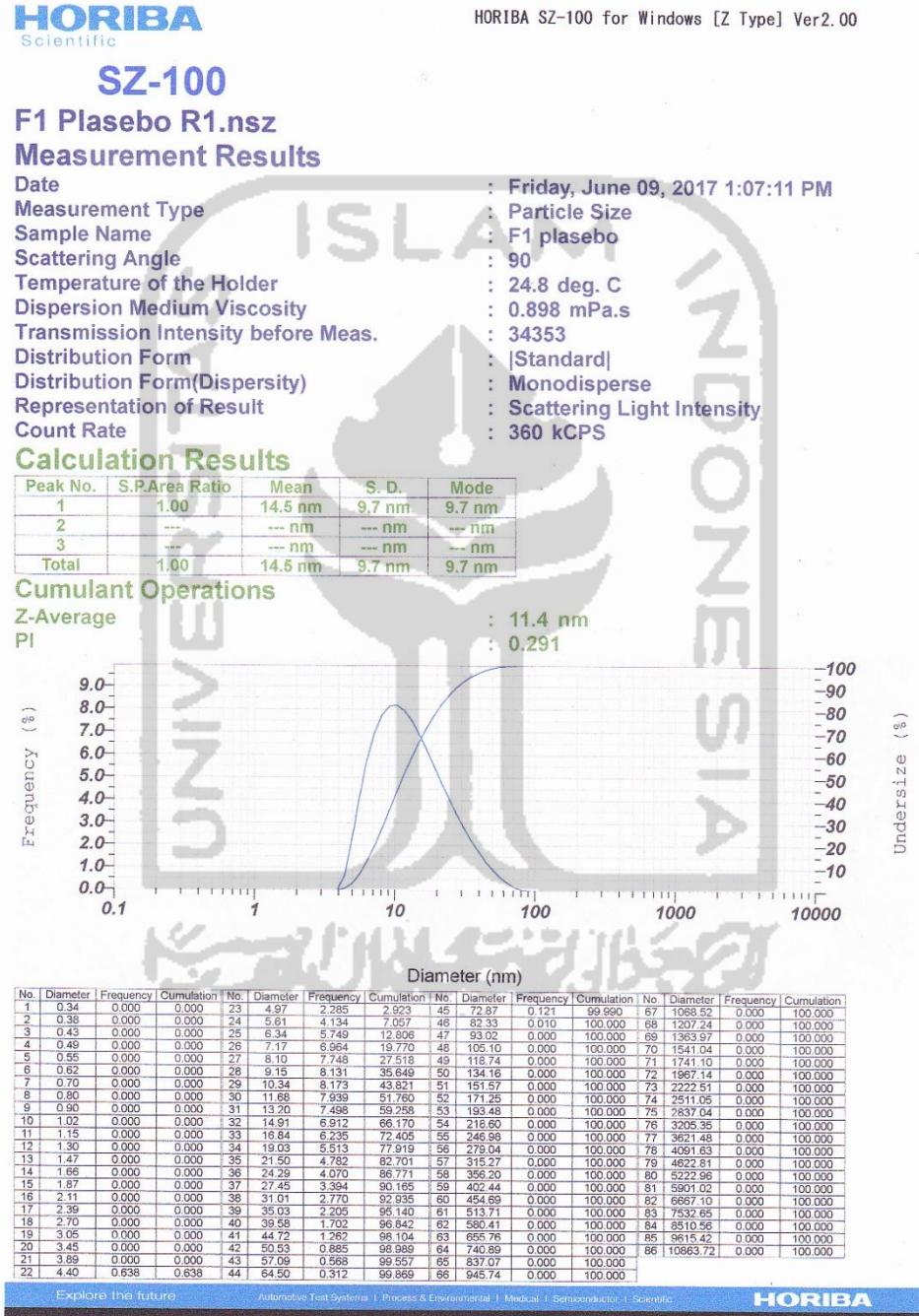
10. Parmar K, Patel J, Sheth N. Self nano-emulsifying drug delivery system for Embelin: Design, characterization and in-vitro studies. *Asian J Pharm Sci.* 2015;10(5):396–404.
11. Dash RN, Mohammed H, Humaira T, Ramesh D. Design, optimization and evaluation of glipizide solid self-nanoemulsifying drug delivery for enhanced solubility and dissolution. *Saudi Pharm J.* 2015;23(5):528–40.
12. Inugala S, Eedara BB, Sunkavalli S, Dhurke R, Kandadi P, Jukanti R, et al. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of darunavir for improved dissolution and oral bioavailability: In vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2015;74:1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.024>
13. Senapati PC, Sahoo SK, Sahu AN. Mixed surfactant based (SNEDDS) self-nanoemulsifying drug delivery system presenting efavirenz for enhancement of oral bioavailability. *Biomed Pharmacother.* 2016;80:42–51.
14. Kassem AA, Mohsen AM, Ahmed RS, Essam TM. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced solubilization of nystatin for treatment of oral candidiasis: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *J Mol Liq.* 2016;218:219–32.
15. Debnath, S., Satayanarayana, Kumar, G.V. Nanoemulsion: A Method to improve the solubility of lipophilic drugs. *Pharmanest.* 2011;2(2):72-76.
16. Singh G., Pai R.S. Trans-resveratrol self-nano-emulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced bioavailability potential: optimization, pharmacokinetics and in situ single pass intestinal perfusion (SPIP) studies. *Drug Delivery.* 2015: 22(4): 522-530
17. Gutierrez, J.M., et al. Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation. *Current Opinion in Colloid & Interface Science.* 2008;13(02):245-251
18. Borhan FP, Salwa S, Gani A, Shamsuddin R. The use of D-Optimal Mixture Design in optimising Okara soap formulation for stratum corneum application. *The Scientific World J.* 2014;2014.

19. Buxton R. Design Expert 7. *In America: Math Learning & Support Centre*. 2007: 1-10
20. Kamble MS, Borwandkar VG, Mane SS, Mane OR, Aute PP, Pravin D. Formulation and evaluation of lipid based nanoemulsion of Glimperide using self- emulsifying Technology. *Indo American Journal of Pharm Research*. 2012;2(9):1011–25.
21. Ahmed O, Ahmed T, Ahmed OAA, Badr-eldin SM, Tawfik MK, Ahmed TA, et al. Design and optimization of self-nanoemulsifying delivery system to enhance Quercetin hepatoprotective activity in Paracetamol-Induced Hepatotoxicity. *J Pharm Sci*. 2014;103:602–612
22. Rowe R., Sheskey P., Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. America: lexi comp: *american pharmaceutical association*. 2009: 204, 418, 494, 498, 545, 624, 685
23. Anonim. Farmakope Indonesia III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979; 504
24. Quan D., Xy G. and Wu X., 2007, Studies on Preparation and Absolute Bioavailability of a Self-Emulsifying System Containing Puerarin, *Chem Pharm. Bull*, 55(5), 800-803
25. Zuhra S. Optimasi formula sediaan SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) dari ekstrak kloroform daun salam (*Syzygium polyanthum(wight)walp.*) dengan *Virgin Coconut Oil* sebagai minyak pembawa [Skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret; 2016. p.33
26. Anonim. Gattefosse: labrafac lipophile wl 1349. <https://www.gattefosse.com/labrafac-lipophile-wl-1349>. Diakses pada tanggal 19 Juli, 2017.
27. Avachat AM, Patel VG. Self nanoemulsifying drug delivery system of stabilized ellagic acid–phospholipid complex with improved dissolution and permeability. *Saudi Pharm J*. 2015;23(3):276–89.
28. Kamble RN, Mehta PP, Kumar A. Efavirenz self-nano-emulsifying drug delivery system : in vitro and in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(5):1240–7.

29. Basalious EB, Shawky N, Badr-eldin SM. SNEDDS containing bioenhancers for improvement of dissolution and oral absorption of lacidipine . I: Development and optimization. *Int J Pharm.* 2010;391(1–2):203–11.
30. Maria A, Villar S, Clares B, Cristina A, Campmany C, Aróztegui M, et al. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for enhanced dissolution of gemfibrozil. *Int J Pharm.* 2012;431(1–2):161–75.
31. Hadi Y, Wahyudi S. Aplikasi metode objective matrix dan response surface methodology. *Jemis.* 2014;2(1):26–33.
32. Qureshi M.J., Mallikarjun C., Kian Wg. Enhancement of solubility and therapeutic potential of poorly soluble lovastatin by smedds formulation adsorbed on directly compressed spray dried magnesium aluminometasilicate liquid loadable tablets: a study in diet induced hyperlipidemic rabbits. *Asian Journal of Advanced Pharmacy Education & Research.* 2015: 10: 51
33. Masoud E, Ahmad M, Elmarzugi N, et al. A novel Swietenia macrophylla oil self-nanoemulsifying system: development and evaluation. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013;Supp. 5(3):639-644.
34. Honary, S, Zahir F. Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery System – A Review (Part 2). *Tropical J of Pharm Res.* 2013; 12(2): 265

Lampiran 1. Data Hasil Verifikasi Formula Optimal

1. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel



SZ-100

F1 Plasebo R2.nsz
Measurement Results

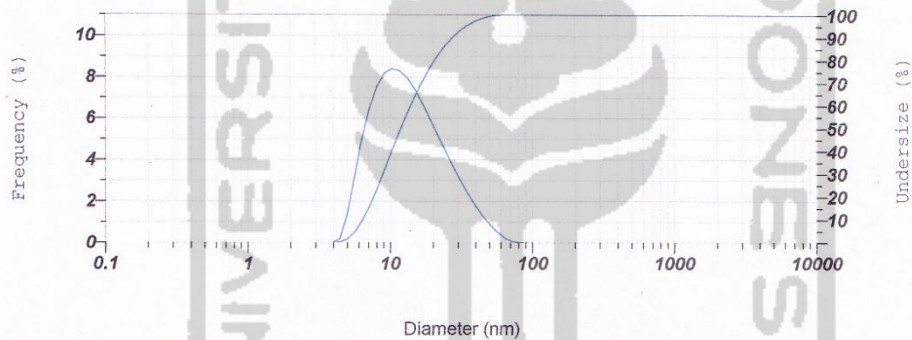
Date : Friday, June 09, 2017 1:04:38 PM
 Measurement Type : Particle Size
 Sample Name : F1 plasebo
 Scattering Angle : 90
 Temperature of the Holder : 25.0 deg. C
 Dispersion Medium Viscosity : 0.896 mPa.s
 Transmission Intensity before Meas. : 34353
 Distribution Form : [Standard]
 Distribution Form(Dispersity) : Monodisperse
 Representation of Result : Scattering Light Intensity
 Count Rate : 666 kCPS

Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	14.9 nm	9.4 nm	9.7 nm
2	---	--- nm	--- nm	--- nm
3	---	--- nm	--- nm	--- nm
Total	1.00	14.9 nm	9.4 nm	9.7 nm

Cumulant Operations

Z-Average : 11.8 nm
 PI : 0.283



No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation
1	0.34	0.000	0.000	23	4.97	1.327	1.492	45	72.87	0.046	99.999	67	1088.52	0.000	100.000
2	0.38	0.000	0.000	24	5.61	3.162	4.654	46	82.33	0.001	100.000	68	1207.24	0.000	100.000
3	0.43	0.000	0.000	25	6.34	4.988	9.642	47	93.02	0.000	100.000	69	1363.97	0.000	100.000
4	0.49	0.000	0.000	26	7.17	6.484	16.126	48	105.10	0.000	100.000	70	1541.04	0.000	100.000
5	0.55	0.000	0.000	27	8.10	7.543	23.669	49	118.74	0.000	100.000	71	1741.10	0.000	100.000
6	0.62	0.000	0.000	28	9.15	8.196	31.835	50	134.16	0.000	100.000	72	1967.14	0.000	100.000
7	0.70	0.000	0.000	29	10.34	8.396	40.232	51	151.57	0.000	100.000	73	2222.51	0.000	100.000
8	0.80	0.000	0.000	30	11.68	8.300	48.531	52	171.25	0.000	100.000	74	2511.05	0.000	100.000
9	0.90	0.000	0.000	31	13.20	7.946	56.478	53	193.48	0.000	100.000	75	2837.04	0.000	100.000
10	1.02	0.000	0.000	32	14.91	7.403	63.881	54	218.60	0.000	100.000	76	3205.35	0.000	100.000
11	1.15	0.000	0.000	33	16.84	6.733	70.614	55	246.98	0.000	100.000	77	3621.48	0.000	100.000
12	1.30	0.000	0.000	34	19.03	5.988	76.602	56	278.04	0.000	100.000	78	4091.63	0.000	100.000
13	1.47	0.000	0.000	35	21.50	5.212	81.815	57	315.27	0.000	100.000	79	4622.81	0.000	100.000
14	1.66	0.000	0.000	36	24.29	4.439	86.254	58	356.20	0.000	100.000	80	5222.06	0.000	100.000
15	1.87	0.000	0.000	37	27.45	3.635	89.949	59	402.44	0.000	100.000	81	5891.02	0.000	100.000
16	2.11	0.000	0.000	38	31.01	2.996	92.947	60	454.69	0.000	100.000	82	6637.10	0.000	100.000
17	2.39	0.000	0.000	39	35.03	2.360	95.307	61	513.71	0.000	100.000	83	7532.65	0.000	100.000
18	2.70	0.000	0.000	40	39.58	1.788	97.095	62	580.41	0.000	100.000	84	8510.56	0.000	100.000
19	3.05	0.000	0.000	41	44.72	1.286	98.381	63	655.76	0.000	100.000	85	9615.42	0.000	100.000
20	3.45	0.000	0.000	42	50.53	0.854	99.235	64	740.89	0.000	100.000	86	10863.72	0.000	100.000
21	3.89	0.000	0.000	43	57.09	0.497	99.732	65	837.07	0.000	100.000				
22	4.40	0.165	0.165	44	64.50	0.221	99.954	66	945.74	0.000	100.000				

SZ-100

F1 Plasebo.nsz
Measurement Results

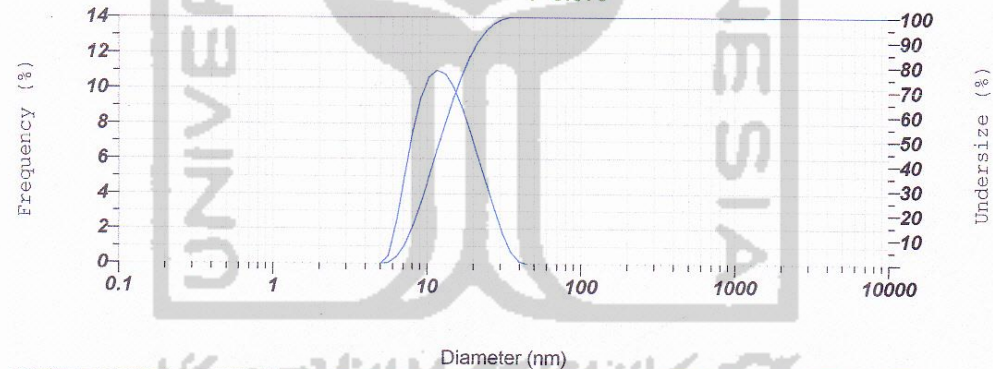
Date : Friday, June 09, 2017 1:06:41 PM
 Measurement Type : Particle Size
 Sample Name : F1 plasebo
 Scattering Angle : 90
 Temperature of the Holder : 25.0 deg. C
 Dispersion Medium Viscosity : 0.896 mPa.s
 Transmission Intensity before Meas. : 34353
 Distribution Form : [Standard]
 Distribution Form(Dispersity) : Monodisperse
 Representation of Result : Scattering Light Intensity
 Count Rate : 365 kCPS

Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	13.5 nm	5.7 nm	11.0 nm
2	---	--- nm	--- nm	--- nm
3	---	--- nm	--- nm	--- nm
Total	1.00	13.5 nm	5.7 nm	11.0 nm

Cumulant Operations

Z-Average : 10.9 nm
 PI : 0.579



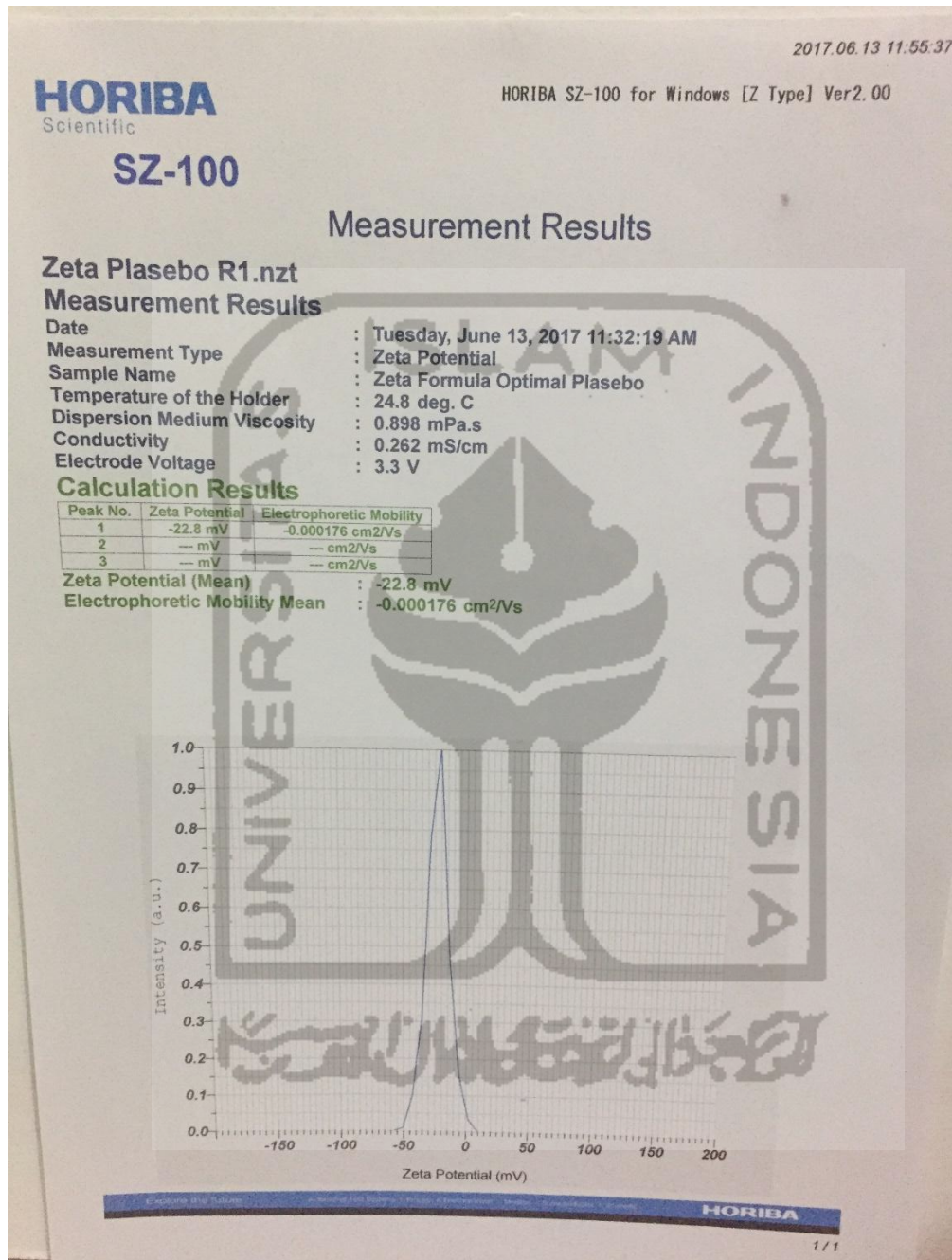
No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation
1	0.34	0.000	0.000	23	4.97	0.000	0.000	45	72.87	0.000	100.000	67	1068.52	0.000	100.000
2	0.38	0.000	0.000	24	5.61	0.416	0.416	46	82.33	0.000	100.000	68	1207.24	0.000	100.000
3	0.43	0.000	0.000	25	6.34	2.323	2.740	47	93.02	0.000	100.000	69	1363.97	0.000	100.000
4	0.49	0.000	0.000	26	7.17	5.041	7.780	48	105.10	0.000	100.000	70	1541.04	0.000	100.000
5	0.55	0.000	0.000	27	8.10	7.567	15.348	49	118.74	0.000	100.000	71	1741.10	0.000	100.000
6	0.62	0.000	0.000	28	9.15	9.458	24.806	50	134.16	0.000	100.000	72	1967.14	0.000	100.000
7	0.70	0.000	0.000	29	10.34	10.592	35.398	51	151.57	0.000	100.000	73	2222.51	0.000	100.000
8	0.80	0.000	0.000	30	11.68	11.000	46.398	52	171.25	0.000	100.000	74	2511.05	0.000	100.000
9	0.90	0.000	0.000	31	13.20	10.779	57.176	53	193.48	0.000	100.000	75	2837.04	0.000	100.000
10	1.02	0.000	0.000	32	14.91	10.053	67.229	54	218.60	0.000	100.000	76	3205.35	0.000	100.000
11	1.15	0.000	0.000	33	16.84	8.950	76.179	55	246.98	0.000	100.000	77	3621.48	0.000	100.000
12	1.30	0.000	0.000	34	19.03	7.584	83.773	56	279.04	0.000	100.000	78	4091.63	0.000	100.000
13	1.47	0.000	0.000	35	21.50	6.096	89.869	57	315.27	0.000	100.000	79	4622.81	0.000	100.000
14	1.66	0.000	0.000	36	24.29	4.584	94.424	58	356.20	0.000	100.000	80	5222.96	0.000	100.000
15	1.87	0.000	0.000	37	27.45	3.063	97.487	59	402.44	0.000	100.000	81	5901.02	0.000	100.000
16	2.11	0.000	0.000	38	31.01	1.723	99.210	60	454.69	0.000	100.000	82	6667.10	0.000	100.000
17	2.39	0.000	0.000	39	35.03	0.875	99.885	61	513.71	0.000	100.000	83	7532.65	0.000	100.000
18	2.70	0.000	0.000	40	39.58	0.115	100.000	62	580.41	0.000	100.000	84	8510.56	0.000	100.000
19	3.05	0.000	0.000	41	44.72	0.000	100.000	63	655.76	0.000	100.000	85	9615.42	0.000	100.000
20	3.45	0.000	0.000	42	50.53	0.000	100.000	64	740.89	0.000	100.000	86	10863.72	0.000	100.000
21	3.89	0.000	0.000	43	57.09	0.000	100.000	65	837.07	0.000	100.000				
22	4.40	0.000	0.000	44	64.50	0.000	100.000	66	945.74	0.000	100.000				

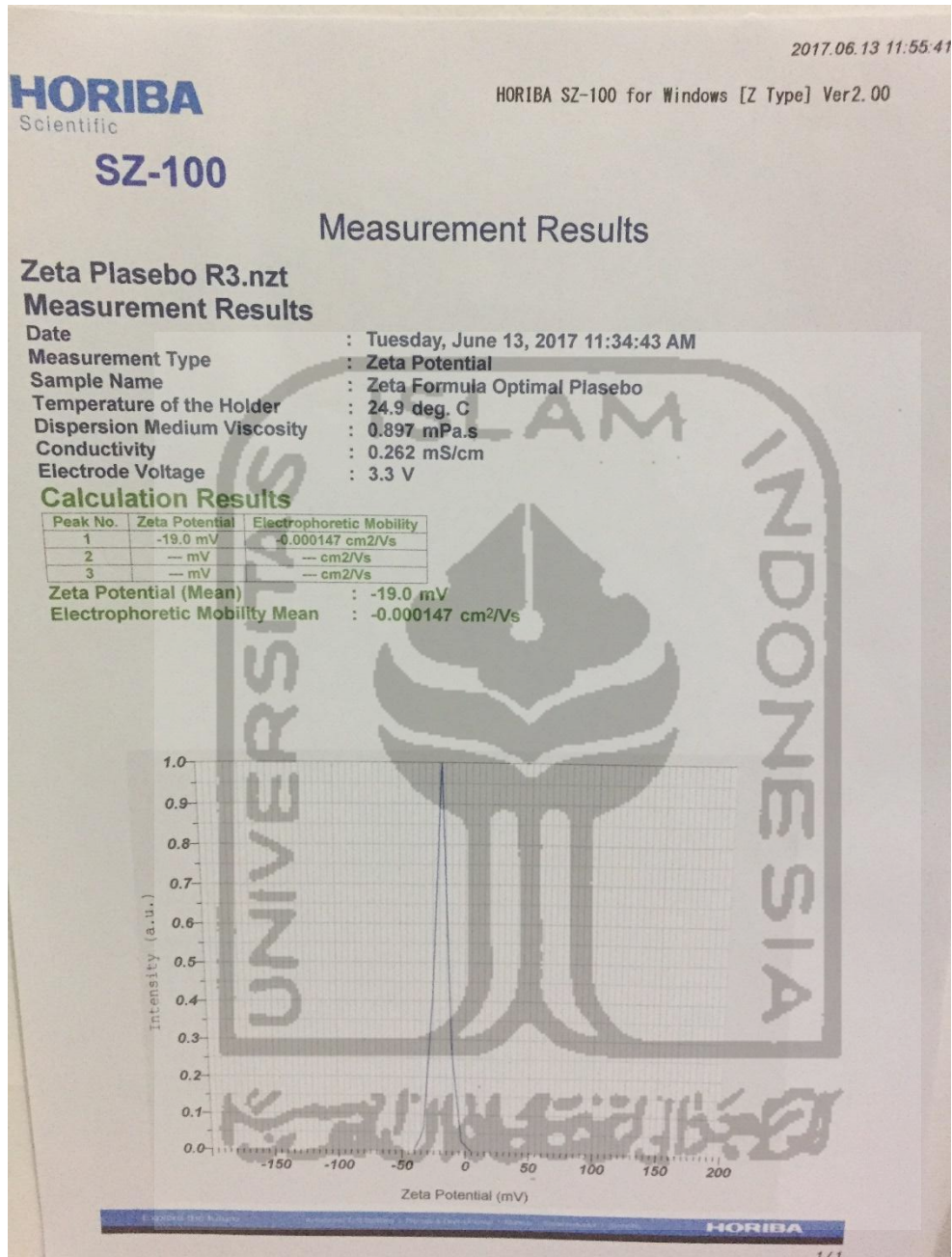
Tabel Hasil Pengukuran Ukuran Partikel

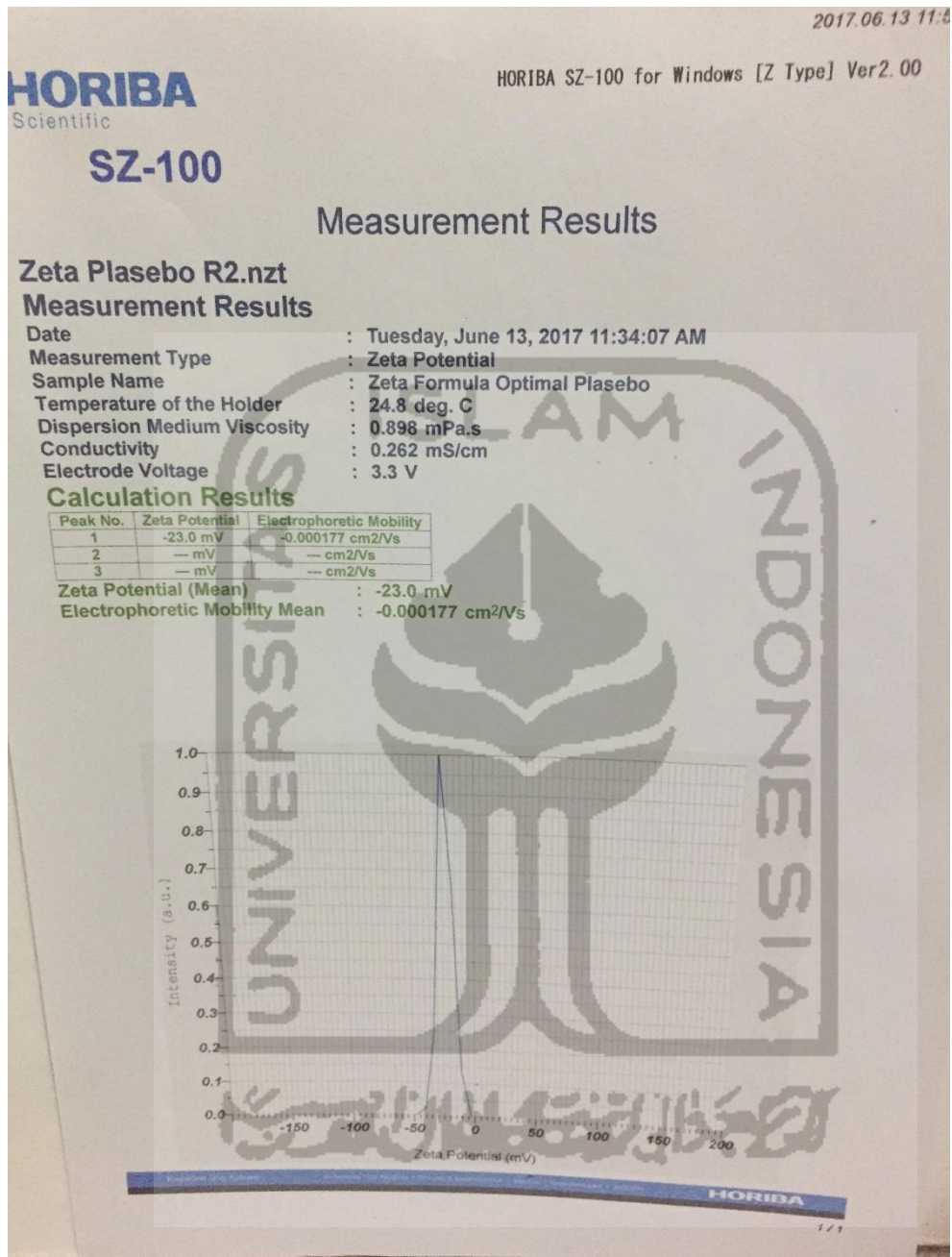
Replikasi	nm
1	11,4
2	11,8
3	10,9
Rata-rata	11,367



2. Hasil Pengukuran Zeta Potensial







Tabel Hasil Pengukuran Zeta Potensial

Replikasi	mV
1	-19,0
2	-22,8
3	-23
Rata-rata	-21,6



Lampiran 2. Data Hasil Karakterisasi Formula Optimal

1. Hasil Pengukuran Partikel

HORIBA
Scientific

HORIBA SZ-100 for Windows [Z Type] Ver2.00

SZ-100

F.Optimal Meniran R2.nsz Measurement Results

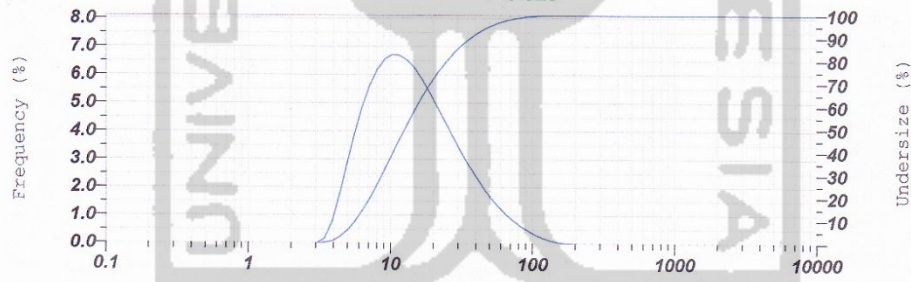
Date : Tuesday, June 13, 2017 10:01:47 AM
 Measurement Type : Particle Size
 Sample Name : F. Optimal Meniran
 Scattering Angle : 90
 Temperature of the Holder : 24.8 deg. C
 Dispersion Medium Viscosity : 0.898 mPa.s
 Transmission Intensity before Meas. : 36824
 Distribution Form : [Standard]
 Distribution Form(Dispersity) : Monodisperse
 Representation of Result : Scattering Light Intensity
 Count Rate : 333 kCPS

Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	17.9 nm	16.0 nm	9.7 nm
2	---	--- nm	--- nm	--- nm
3	---	--- nm	--- nm	--- nm
Total	1.00	17.9 nm	16.0 nm	9.7 nm

Cumulant Operations

Z-Average : 12.9 nm
 PI : 0.329



No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation
1	0.34	0.000	0.000	23	4.97	2.851	5.534	45	72.87	0.821	98.327	67	1068.52	0.000	100.000
2	0.38	0.000	0.000	24	5.61	3.916	9.450	46	82.33	0.616	98.943	68	1207.24	0.000	100.000
3	0.43	0.000	0.000	25	6.34	4.856	14.305	47	93.02	0.443	99.386	69	1363.97	0.000	100.000
4	0.49	0.000	0.000	26	7.17	5.622	19.928	48	105.10	0.300	99.686	70	1541.04	0.000	100.000
5	0.55	0.000	0.000	27	8.10	6.188	26.114	49	118.74	0.183	99.869	71	1741.10	0.000	100.000
6	0.62	0.000	0.000	28	9.15	6.544	32.659	50	134.16	0.093	99.963	72	1967.14	0.000	100.000
7	0.70	0.000	0.000	29	10.34	6.703	39.362	51	151.57	0.032	99.995	73	2222.51	0.000	100.000
8	0.80	0.000	0.000	30	11.68	6.681	46.043	52	171.25	0.005	100.000	74	2511.05	0.000	100.000
9	0.90	0.000	0.000	31	13.20	6.505	52.548	53	193.48	0.000	100.000	75	2837.04	0.000	100.000
10	1.02	0.000	0.000	32	14.91	6.203	58.750	54	218.60	0.000	100.000	76	3205.35	0.000	100.000
11	1.15	0.000	0.000	33	16.84	5.806	64.556	55	246.98	0.000	100.000	77	3621.48	0.000	100.000
12	1.30	0.000	0.000	34	19.03	5.344	69.900	56	279.04	0.000	100.000	78	4091.63	0.000	100.000
13	1.47	0.000	0.000	35	21.50	4.843	74.743	57	315.27	0.000	100.000	79	4622.81	0.000	100.000
14	1.66	0.000	0.000	36	24.29	4.326	79.069	58	356.20	0.000	100.000	80	5222.96	0.000	100.000
15	1.87	0.000	0.000	37	27.45	3.812	82.880	59	402.44	0.000	100.000	81	5901.02	0.000	100.000
16	2.11	0.000	0.000	38	31.01	3.314	86.194	60	454.69	0.000	100.000	82	6667.10	0.000	100.000
17	2.39	0.000	0.000	39	35.03	2.844	89.038	61	513.71	0.000	100.000	83	7532.65	0.000	100.000
18	2.70	0.000	0.000	40	39.58	2.408	91.445	62	580.41	0.000	100.000	84	8510.56	0.000	100.000
19	3.05	0.000	0.000	41	44.72	2.010	93.456	63	655.76	0.000	100.000	85	9615.42	0.000	100.000
20	3.45	0.164	0.164	42	50.53	1.653	95.109	64	740.89	0.000	100.000	86	10863.72	0.000	100.000
21	3.89	0.770	0.934	43	57.09	1.337	96.446	65	837.07	0.000	100.000				
22	4.40	1.750	2.684	44	64.50	1.060	97.506	66	945.74	0.000	100.000				

Explore the future

Automotive Test Systems | Process & Environmental | Medical | Semiconductor | Scientific

HORIBA

SZ-100

F.Optimal Meniran R1.nsz
Measurement Results

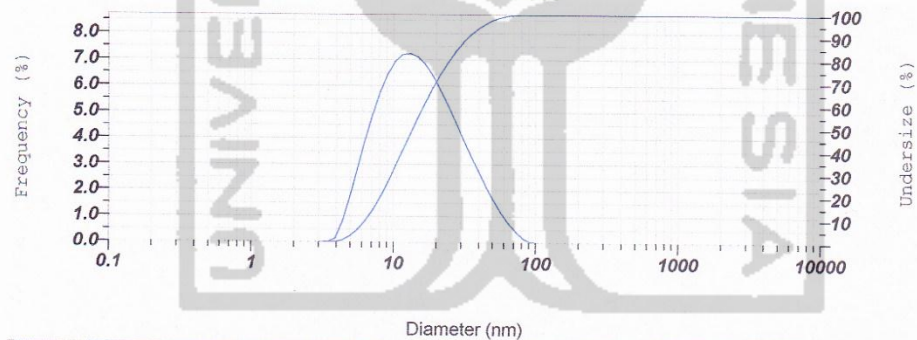
Date : Tuesday, June 13, 2017 10:00:17 AM
 Measurement Type : Particle Size
 Sample Name : F. Optimal Meniran
 Scattering Angle : 90
 Temperature of the Holder : 25.0 deg. C
 Dispersion Medium Viscosity : 0.895 mPa.s
 Transmission Intensity before Meas. : 36824
 Distribution Form : [Standard]
 Distribution Form(Dispersity) : Monodisperse
 Representation of Result : Scattering Light Intensity
 Count Rate : 326 kCPS

Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	17.4 nm	11.9 nm	12.4 nm
2	---	--- nm	--- nm	--- nm
3	---	--- nm	--- nm	--- nm
Total	1.00	17.4 nm	11.9 nm	12.4 nm

Cumulant Operations

Z-Average : 12.9 nm
 PI : 0.369



No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation
1	0.34	0.000	0.000	23	4.97	1.755	2.884	45	72.87	0.401	99.939	67	1088.52	0.000	99.995
2	0.38	0.000	0.000	24	5.61	2.834	5.517	46	82.33	0.146	99.985	68	1207.24	0.000	99.995
3	0.43	0.000	0.000	25	6.34	3.912	9.429	47	93.02	0.009	99.995	69	1383.97	0.000	99.995
4	0.49	0.000	0.000	26	7.17	4.908	14.338	48	105.10	0.000	99.995	70	1541.04	0.000	99.995
5	0.55	0.000	0.000	27	8.10	5.763	20.101	49	118.74	0.000	99.995	71	1741.10	0.000	99.995
6	0.62	0.000	0.000	28	9.15	6.437	26.538	50	134.16	0.000	99.995	72	1987.14	0.000	99.995
7	0.70	0.000	0.000	29	10.34	6.907	33.445	51	151.57	0.000	99.995	73	2222.51	0.000	99.995
8	0.80	0.000	0.000	30	11.68	7.165	40.610	52	171.25	0.000	99.995	74	2511.05	0.000	99.995
9	0.90	0.000	0.000	31	13.20	7.218	47.828	53	193.48	0.000	99.995	75	2837.04	0.000	99.995
10	1.02	0.000	0.000	32	14.91	7.084	54.912	54	218.60	0.000	99.995	76	3205.35	0.000	99.995
11	1.15	0.000	0.000	33	16.84	6.789	61.700	55	246.98	0.000	99.995	77	3621.48	0.000	99.995
12	1.30	0.000	0.000	34	19.03	6.362	68.063	56	278.04	0.000	99.995	78	4091.83	0.000	99.995
13	1.47	0.000	0.000	35	21.50	5.837	73.900	57	315.27	0.000	99.995	79	4622.81	0.000	99.995
14	1.66	0.000	0.000	36	24.29	5.244	79.144	58	356.20	0.000	99.995	80	5222.96	0.000	99.995
15	1.87	0.000	0.000	37	27.45	4.612	83.756	59	402.44	0.000	99.995	81	5901.02	0.000	99.995
16	2.11	0.000	0.000	38	31.01	3.968	87.724	60	454.69	0.000	99.995	82	6667.10	0.000	99.995
17	2.39	0.000	0.000	39	35.03	3.331	91.055	61	513.71	0.000	99.995	83	7532.85	0.000	99.995
18	2.70	0.000	0.000	40	39.58	2.720	93.775	62	580.41	0.000	99.995	84	8510.56	0.000	99.995
19	3.05	0.000	0.000	41	44.72	2.147	95.923	63	655.76	0.000	99.995	85	9615.42	0.000	99.995
20	3.45	0.005	0.000	42	50.53	1.622	97.545	64	740.89	0.000	99.995	86	10863.72	0.000	100.000
21	3.89	0.134	0.134	43	57.09	1.152	98.697	65	837.07	0.000	99.995				
22	4.40	0.795	0.929	44	64.50	0.742	99.439	66	945.74	0.000	99.995				

SZ-100

**F.Optimal Meniran.nsz
Measurement Results**

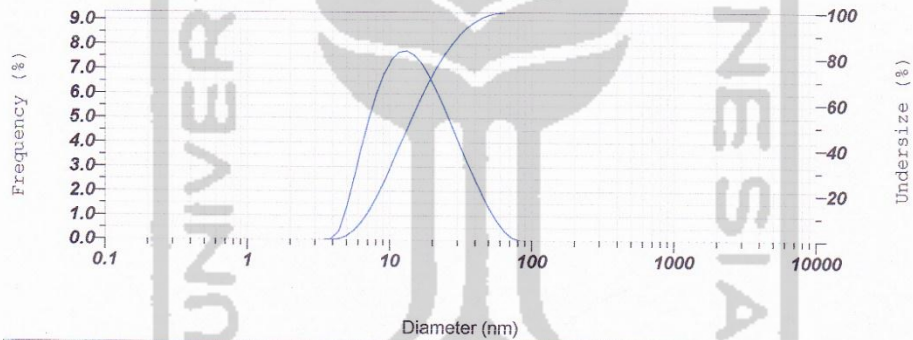
Date : Tuesday, June 13, 2017 9:57:48 AM
 Measurement Type : Particle Size
 Sample Name : F. Optimal Meniran
 Scattering Angle : 90
 Temperature of the Holder : 24.8 deg. C
 Dispersion Medium Viscosity : 0.899 mPa.s
 Transmission Intensity before Meas. : 36824
 Distribution Form : [Standard]
 Distribution Form(Dispersity) : Monodisperse
 Representation of Result : Scattering Light Intensity
 Count Rate : 302 kCPS

Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	16.6 nm	10.4 nm	12.4 nm
2	---	--- nm	--- nm	--- nm
3	---	--- nm	--- nm	--- nm
Total	1.00	16.6 nm	10.4 nm	12.4 nm

Cumulant Operations

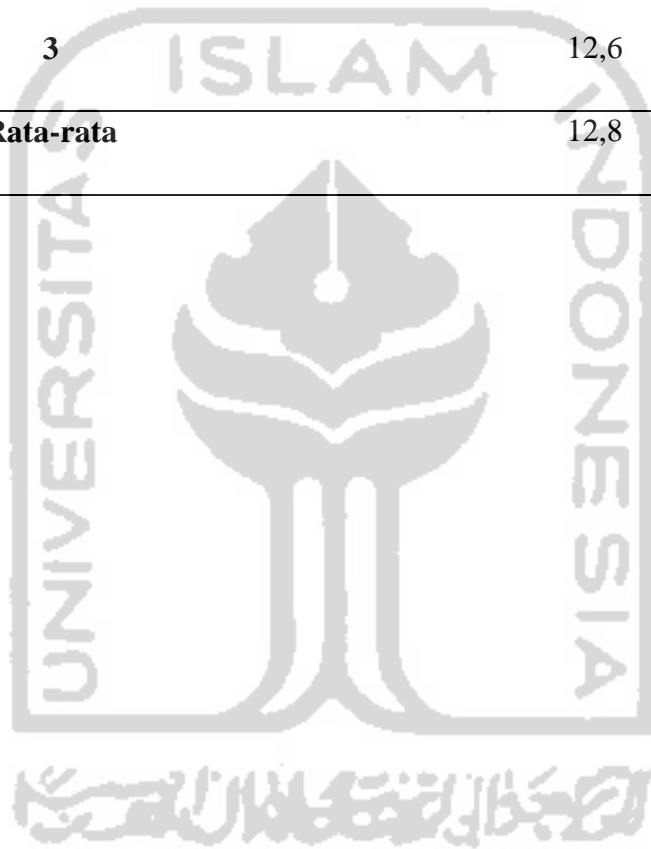
Z-Average : 12.6 nm
 PI : 0.354



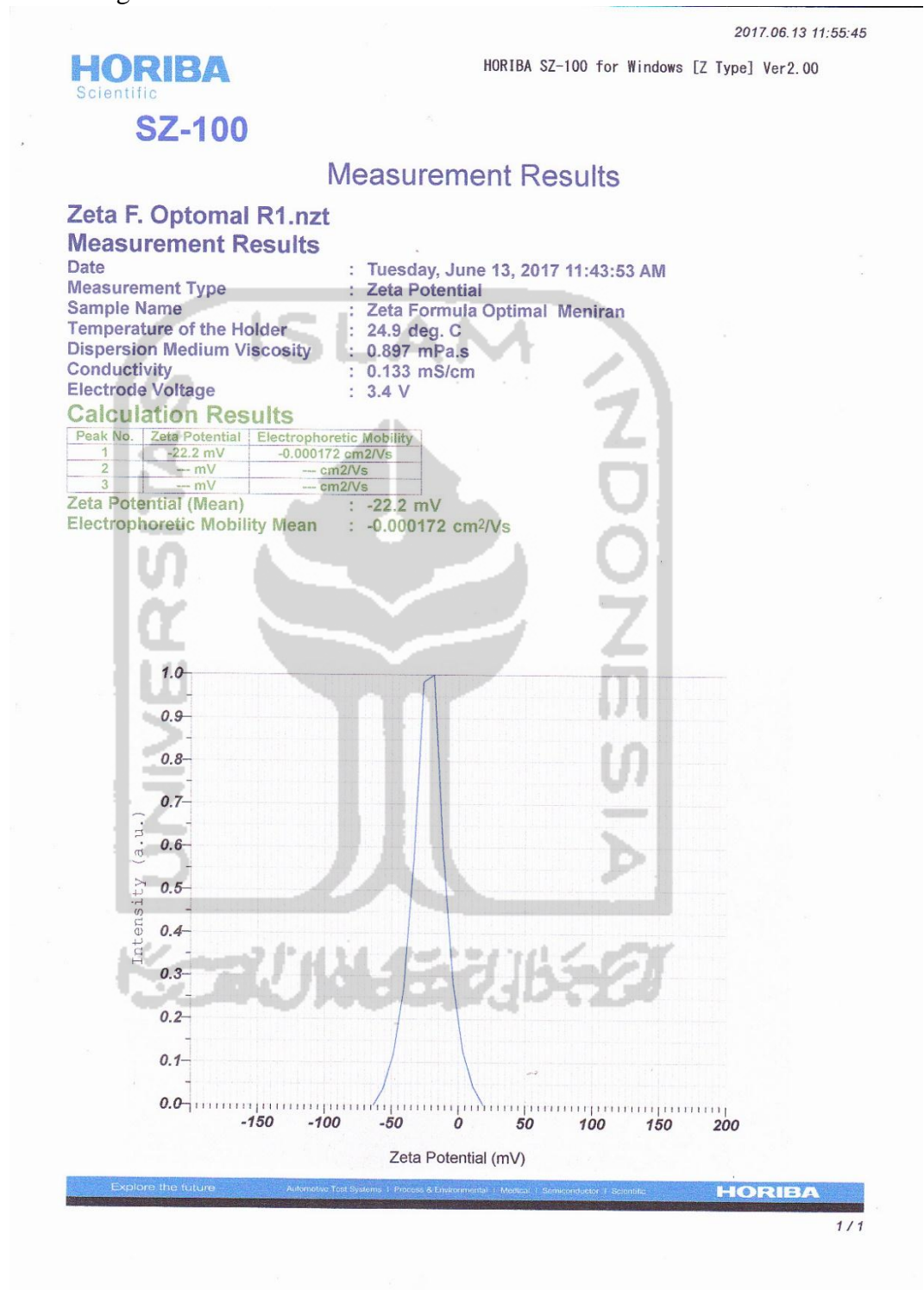
No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation
1	0.34	0.000	0.000	23	4.97	1.284	1.682	45	72.87	0.092	100.000	67	1068.52	0.000	100.000
2	0.38	0.000	0.000	24	5.61	2.511	4.172	46	82.33	0.090	100.000	68	1237.24	0.000	100.000
3	0.43	0.000	0.000	25	6.34	3.792	7.965	47	93.02	0.000	100.000	69	1363.97	0.000	100.000
4	0.49	0.000	0.000	26	7.17	4.988	12.953	48	105.10	0.000	100.000	70	1541.04	0.000	100.000
5	0.55	0.000	0.000	27	8.10	6.013	18.966	49	118.74	0.000	100.000	71	1741.10	0.000	100.000
6	0.62	0.000	0.000	28	9.15	6.814	25.780	50	134.16	0.000	100.000	72	1867.14	0.000	100.000
7	0.70	0.000	0.000	29	10.34	7.388	33.147	51	151.57	0.000	100.000	73	2222.51	0.000	100.000
8	0.80	0.000	0.000	30	11.68	7.693	40.810	52	171.25	0.000	100.000	74	2511.05	0.000	100.000
9	0.90	0.000	0.000	31	13.20	7.717	48.527	53	193.48	0.000	100.000	75	2837.04	0.000	100.000
10	1.02	0.000	0.000	32	14.91	7.550	56.077	54	218.60	0.000	100.000	76	3205.35	0.000	100.000
11	1.15	0.000	0.000	33	16.84	7.198	63.273	55	246.98	0.000	100.000	77	3621.48	0.000	100.000
12	1.30	0.000	0.000	34	19.03	6.682	69.965	56	279.04	0.000	100.000	78	4081.83	0.000	100.000
13	1.47	0.000	0.000	35	21.50	6.076	76.041	57	315.27	0.000	100.000	79	4622.81	0.000	100.000
14	1.66	0.000	0.000	36	24.29	5.385	81.426	58	356.20	0.000	100.000	80	5222.96	0.000	100.000
15	1.87	0.000	0.000	37	27.45	4.654	85.080	59	402.44	0.000	100.000	81	5901.02	0.000	100.000
16	2.11	0.000	0.000	38	31.01	3.913	88.993	60	454.69	0.000	100.000	82	6667.10	0.000	100.000
17	2.39	0.000	0.000	39	35.03	3.186	93.179	61	513.71	0.000	100.000	83	7532.65	0.000	100.000
18	2.70	0.000	0.000	40	39.58	2.492	96.671	62	580.41	0.000	100.000	84	8510.56	0.000	100.000
19	3.05	0.000	0.000	41	44.72	1.848	97.519	63	655.76	0.000	100.000	85	9615.42	0.000	100.000
20	3.45	0.000	0.000	42	50.53	1.267	96.786	64	740.89	0.000	100.000	86	10863.72	0.000	100.000
21	3.89	0.031	0.031	43	57.09	0.763	99.549	65	837.07	0.000	100.000				
22	4.40	0.347	0.378	44	64.50	0.359	99.908	66	945.74	0.000	100.000				

Tabel Hasil Pengukuran Ukuran Partikel

Replikasi	nm
1	12,9
2	12,9
3	12,6
Rata-rata	12,8



2. Hasil Pengukuran Zeta Potensial



2017.06.13 11:55:53

HORIBA
Scientific

HORIBA SZ-100 for Windows [Z Type] Ver2.00

SZ-100

Measurement Results

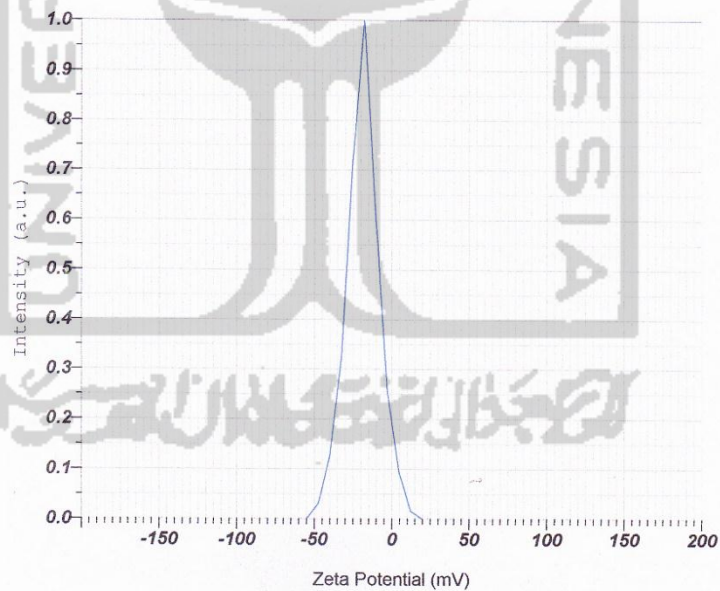
Zeta F. Optomal R3.nzt Measurement Results

Date : Tuesday, June 13, 2017 11:45:23 AM
 Measurement Type : Zeta Potential
 Sample Name : Zeta Formula Optimal Meniran
 Temperature of the Holder : 24.9 deg. C
 Dispersion Medium Viscosity : 0.897 mPa.s
 Conductivity : 0.133 mS/cm
 Electrode Voltage : 3.4 V

Calculation Results

Peak No.	Zeta Potential	Electrophoretic Mobility
1	-18.6 mV	-0.000144 cm ² /Vs
2	-- mV	-- cm ² /Vs
3	-- mV	-- cm ² /Vs

Zeta Potential (Mean) : -18.6 mV
 Electrophoretic Mobility Mean : -0.000144 cm²/Vs



Explore the future

Automotive Test Systems · Process & Environmental · Medical · Semiconductor · Scientific

HORIBA

2017.06.13 11:55:49

HORIBA
Scientific

HORIBA SZ-100 for Windows [Z Type] Ver2.00

SZ-100

Measurement Results

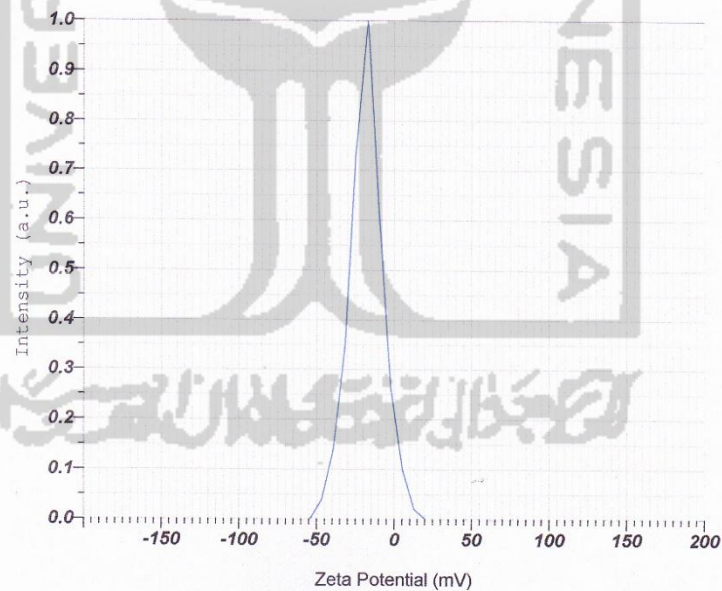
Zeta F. Optomal R2.nzt Measurement Results

Date : Tuesday, June 13, 2017 11:44:11 AM
 Measurement Type : Zeta Potential
 Sample Name : Zeta Formula Optimal Meniran
 Temperature of the Holder : 24.8 deg. C
 Dispersion Medium Viscosity : 0.898 mPa.s
 Conductivity : 0.133 mS/cm
 Electrode Voltage : 3.4 V

Calculation Results

Peak No.	Zeta Potential	Electrophoretic Mobility
1	-18.1 mV	-0.000140 cm ² /Vs
2	-- mV	-- cm ² /Vs
3	-- mV	-- cm ² /Vs

Zeta Potential (Mean) : -18.1 mV
 Electrophoretic Mobility Mean : -0.000140 cm²/Vs



Explore the future

Automotive Test Systems | Process & Environmental | Medical | Semiconductor | Scientific

HORIBA

Tabel Hasil Pengukuran Zeta Potensial

Replikasi	mV
1	-18,6
2	-22,2
3	-18,1
Rata-rata	-19,63

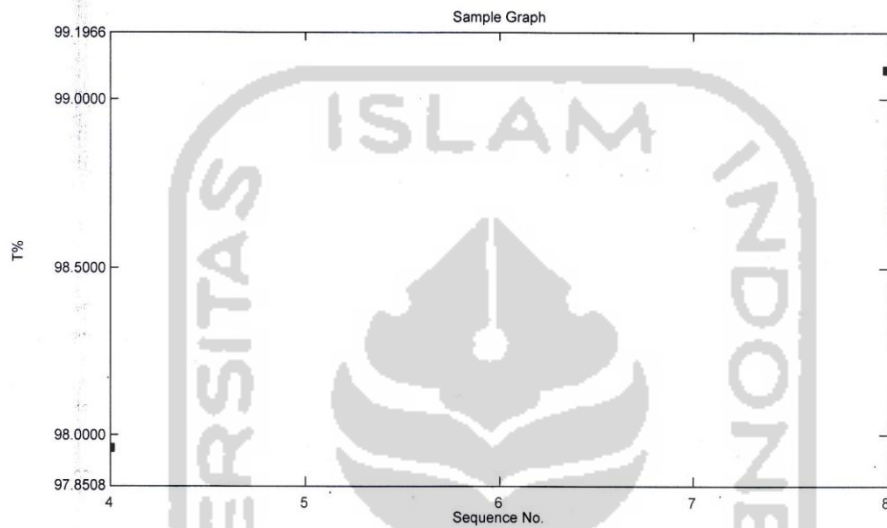


3. Tabel Pengukuran % Transmittan Formula Verifikasi dan Karakterisasi SNEDDS

Sample Table Report

08/08/2017 02:26:00 PM

File Name: C:\NISA_MENIRAN 13613170\DATA FIX FORMULA OPTIMAL\DATA FIX.unk



Sample ID	Type	Ex	WL650.0	Comments
1	PLACEBO	Unk-Repeat	97.9828	
2	PLACEBO-2	Unk-Repeat	97.9553	
3	PLACEBO-3	Unk-Repeat	97.9507	
4	PLACEBO-Av	Average	97.9630	Avg of preceding 3 Samples
5	OPTIMAL EK	Unk-Repeat	99.0875	
6	OPTIMAL EK	Unk-Repeat	99.0814	
7	OPTIMAL EK	Unk-Repeat	99.0845	
8	OPTIMAL EK	Average	99.0845	Avg of preceding 3 Samples
9				

Placebo: formula verifikasi

Optimal: formula karakterisasi

Lampiran 3. Perhitungan Perbedaan Prediksi dengan Percobaan

Tabel Perbandingan prediksi respon *design expert* dengan hasil percobaan

Respon	Prediksi <i>Design Expert</i>	Hasil Percobaan	% Bias
Ukuran Partikel	10 nm	11,367 ± 1,367 Nm	13,67 %

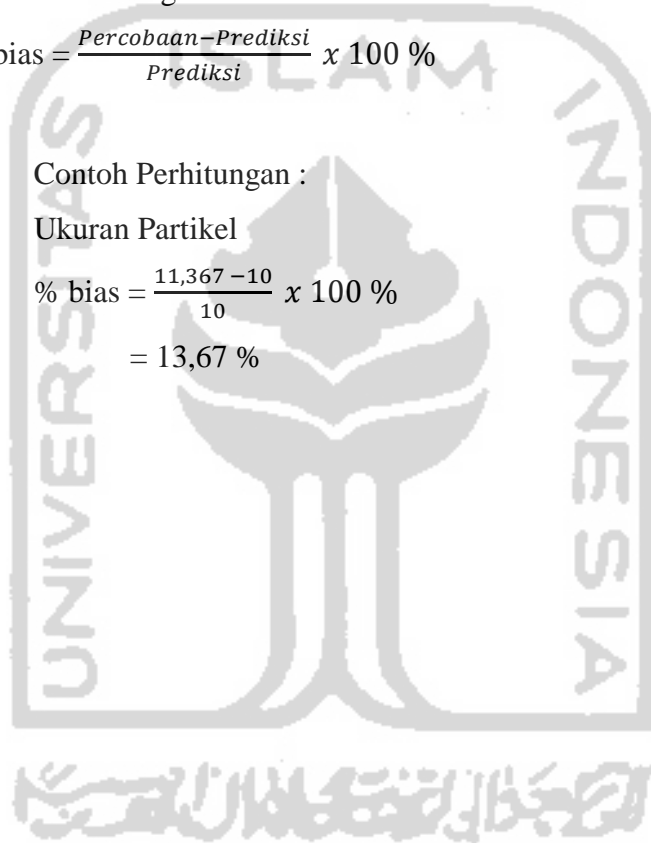
Rumus Perhitungan

$$\% \text{ bias} = \frac{\text{Percobaan} - \text{Prediksi}}{\text{Prediksi}} \times 100 \%$$

Contoh Perhitungan :

Ukuran Partikel

$$\begin{aligned} \% \text{ bias} &= \frac{11,367 - 10}{10} \times 100 \% \\ &= 13,67 \% \end{aligned}$$



Lampiran 4. Certificate of Analysis Ekstrak Meniran Terstandar



PRODUCT SPECIFICATION

Product Name	: Meniran
Botanical Name	: <i>Phyllanthus niruri</i> L.
Part of Used	: Herbs
Product Number	: 2049J36N
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 ⁴ 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 limitations 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.

Lampiran 5. Gambar Hasil Formula Ekstrak Meniran Terstandar



Lampiran 6. Certificate of Analysis Capryol 90

REVIEWED
By Mahanle at 2:20 pm, Sep 17, 2015




GATTEFOSSÉ
Certificate of Analysis

Product name	: CAPRYOL 90 ✓	Customer reference	: MENJANGAN SAKTI
Item N°	: 3254BFE	Customer code	: 134200
Batch N°	: 154293 ✓	Delivery N°	: 80171634
Manufacturing date	: 07.2015		
Expiry date	: 07.2018 ✓		
Specification N°	: 3254/6		
Analysis date	: 07.2015		
Inspection lot	: 40000086757		
CHEMICAL DEFINITION : Propylene glycol monocaprylate (type II) NF.			
Characteristic	Method	Specification	Result
APPEARANCE	MA0193	Oily liquid	Conforms
ODOUR	MA0170	Faint	Conforms
COLOUR (Gardner Scale)	MA0214	<= 1.0	< 0.1
SPECIFIC GRAVITY AT 20°C (D20/4)	MA0005	0.935 to 0.955	0.944
ACID VALUE	MA0008	<= 1.00 mgKOH/g	0.21
SAPONIFICATION VALUE	MA0172	270 to 285 mgKOH/g	279
IODINE VALUE	MA0092	<= 1.0 gI2/100g	<= 1.0*
PEROXIDE VALUE	MA0010	<= 6.0 meqO2/kg	0.1
FREE PROPYLENE GLYCOL CONTENT	MA0006	<= 1.5 %	1.0
MONOESTERS CONTENT	MA0006	>= 90.0 %	93.4
DIESTERS CONTENT	MA0006	<= 10.0 %	5.6
CAPRYLIC ACID (C8)	MA0002	>= 90.0 %	99.4
CAPRIC ACID (C10)	MA0002	<= 3.0 %	0.1
LAURIC ACID (C12)	MA0002	<= 3.0 %	< 0.1
MYRISTIC ACID (C14)	MA0002	<= 3.0 %	< 0.1
PALMITIC ACID (C16)	MA0002	<= 1.0 %	< 0.1
ALKALINE IMPURITIES	MA0009	<= 30 ppm NaOH	< 1
WATER CONTENT	MA0007	<= 1.00 %	0.03
TOTAL ASHES CONTENT	MA0028	<= 0.1 %	<= 0.1*
HEAVY METALS CONTENT (Pb)	MA0032	< 10 ppm	Conforms *
ARSENIC CONTENT	MA0032	< 3 ppm	Conforms *
TLC (Identification test, USP/NF)	MA0209	Conforms to the reference standard	Conforms
USP/NF (Current ed.)		Conforms to specifications	Conforms
IDENTIFICATION TEST BY INFRARED	MA0063	Conforms	Conforms
* Characteristics guaranteed but not certified.			
This batch was released by our authorized Quality Manager and was found to meet the specifications as stated above. The above results do not discharge the customer from the obligation to carry out an inspection of goods received. This report has been produced electronically and does not require a signature.			

Page : 1 / 2

Lampirann 7. Certificate of Analysis Labrasol

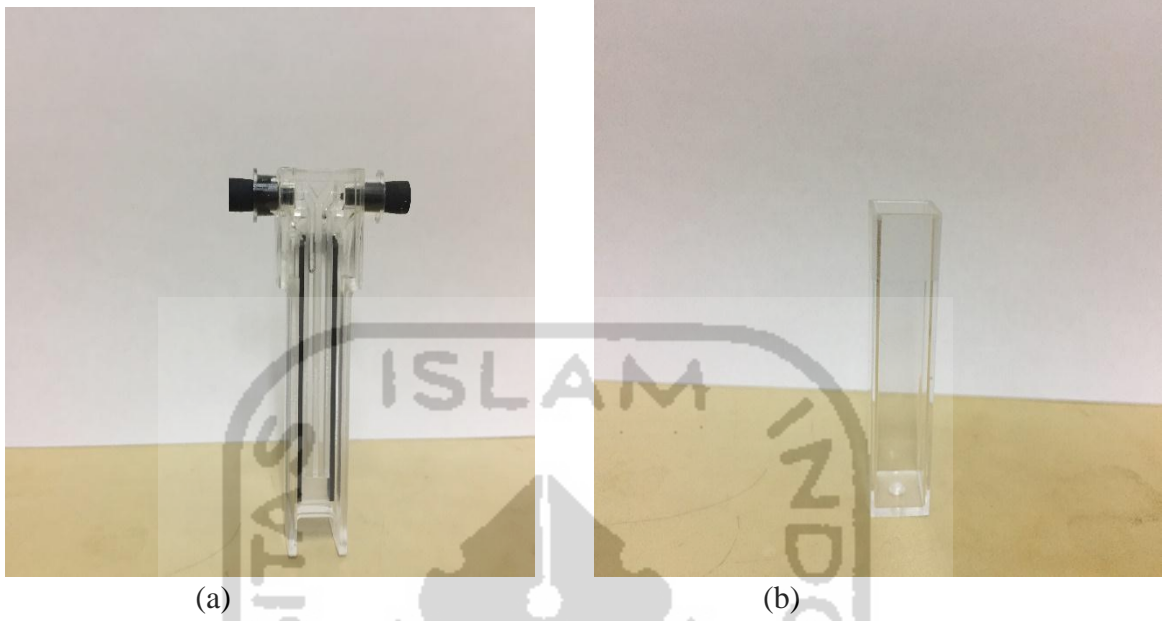
REVIEWED
 By Mahanie at 2:27 pm, Sep 17, 2015


GATTEFOSSE
 Certificate of Analysis

Product name	: LABRASOL ✓		
Item N°	: 3074BFE		
Batch N°	: 153313 ✓		
Manufacturing date	: 05.2015		
Expiry date	: 05.2018 ✓		
Specification N°	: 3074/5		
	Customer reference	: MENJANGAN SAKTI	
	Customer code	: 134200	
	Delivery N°	: 80171834	
Analysis date	: 06.2015		
Inspection lot	: 4000086404		
CHEMICAL DEFINITION :			
Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides EP / Caprylocaproyl polyoxyl-8 glycerides NF.			
Characteristic	Method	Specification	Result
APPEARANCE	MA0193	Dily liquid limpdi at 20°C	Conforms
ODOUR	MA0170	Faint	Conforms
COLOUR (Gardner Scale)	MA0214	<= 2.5	0.3
SPECIFIC GRAVITY AT 20°C (D20/4)	MA0005	1.060 to 1.070	1.065
REFRACTIVE INDEX AT 20°C	MA0011	1.450 to 1.470	1.460
VISCOSITY AT 20°C	MA0025	80 to 110 mPa.s	89
ACID VALUE	MA0008	<= 2.00 mgKOH/g	0.75
SAPONIFICATION VALUE	MA0022	85 to 105 mgKOH/g	102
IODINE VALUE	MA0092	<= 2.0 gI2/100g	<= 2.0*
PEROXIDE VALUE	MA0010	<= 6.0 meqO2/kg	< 0.1
ALKALINE IMPURITIES	MA0009	<= 80 ppm NaOH	12
WATER CONTENT	MA0007	<= 1.00 %	0.04
FREE GLYCEROL CONTENT	MA0293	<= 5.0 %	1.9
HYDROXYL VALUE	MA0023	170 to 205 mgKOH/g	195
CAPROIC ACID (C6)	MA0002	<= 2.0 %	0.1
CAPRYLIC ACID (C8)	MA0002	50.0 to 80.0 %	57.4
CAPRIC ACID (C10)	MA0002	20.0 to 50.0 %	41.9
LAURIC ACID (C12)	MA0002	<= 3.0 %	0.2
MYRISTIC ACID (C14)	MA0002	<= 1.0 %	0.1
TOTAL ASHES CONTENT	MA0028	<= 0.10 %	<= 0.10*
HEAVY METALS CONTENT (Pb)	MA0032	< 10 ppm	Conforms *
ETHYLENE OXIDE CONTENT	MA0140	< 1 ppm	Conforms
1,4-DIOXANE CONTENT	MA0140	<= 10 ppm	1
TLC (Identification test, Eur.Pharm.)	MA0209	Conforms	Conforms
IDENTIFICATION TEST BY INFRARED	MA0063	Conforms	Conforms
EUR. PHARM. AND USP/NF current ed.		Conforms	Conforms

* Characteristics guaranteed but not certified.

This batch was released by our authorized Quality Manager and was found to meet the specifications as stated above. The above

Lampirann 8. Perbedaan Kuvet *Inject*

- (a) Kuvet untuk pengukuran ukuran partikel
- (b) Kuvet untuk pengukuran zeta potensial