

**OPTIMASI DAN FORMULASI *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) GLIMEPIRID MENGGUNAKAN FASE MINYAK MYRITOL 318, SURFAKTAN TWEEN 80, DAN KO-SURFAKTAN PEG 400**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh :

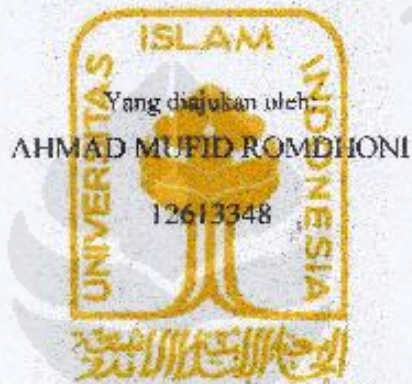
**AHMAD MUFID ROMDHONI**

**12613348**

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

SKRIPSI

**OPTIMASI DAN FORMULASI *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) GLIMEPIRID MENGGUNAKAN FASE MINYAK MYRITOL 318, SURFAKTAN TWEEN 80, DAN KO-SURFAKTAN PEG 400**



Yang diajukan oleh  
**AHMAD MUFID ROMDHONI**

12613348

Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Yandi Syukri, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Siti Zahliyatul M., S.F., Apt.

SKRIPSI

**OPTIMASI DAN FORMULASI *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) GLIMEPIRID MENGGUNAKAN FASE MINYAK MYRITOL 318, SURFAKTAN TWEEN 80, DAN KO-SURFAKTAN PEG 400**

Oleh :

AHMAD MUFI'D ROMDHONI

12613348

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

Tanggal : 21 Maret 2017

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

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

2. Bambang Hernawan N., M.Sc., Apt.

3. Lutfi Chabib, M.Sc., Apt.

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia



Drs. Aftwar, 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, 21 Maret 2017

 Penulis,



Ahmad Mufid Romdhoni

Dengan ketulusan dan kerendahan hati kupersembahkan karya tulis ini kepada :

Kedua orang tua saya, yang selama ini telah memberikan kasih sayangnya tiada tara, dukungan, nasehat, serta do'a yang tiada hentinya. Hanya Allah SWT. yang dapat membalas semua yang telah engkau berikan kepada saya.

Seluruh keluarga besar saya yang telah memberikan dorongan semangat, motivasi, dan do'a untuk saya sehingga berada dalam keadaan yang seperti ini.

Teman-teman Farmasi UII 2012 khususnya teman-teman kelas E, Nanopharmacy Student Chapter UII, Keluarga besar JAG, Keluarga besar LEM FMIPA Amanah, serta semua teman-teman yang telah memberikan warna dan pengalaman selama 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

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Warohmatullohi Wabarokatuh*

Alhamdulillah Rabbil'alamin. Puji syukur kehadiran Allah SWT. atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“Optimasi dan Formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Glimepirid menggunakan myritol 318 sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan, dan polietilen glikol 400 sebagai ko-surfaktan”** sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan program S1 Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Penulis menyadari bahwa sulit kiranya menyelesaikan penelitian ini tanpa bantuan dari berbagai pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu dengan penuh kerendahan hati, penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Yandi Syukri., M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Siti Zahliyatul M., S.F., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping yang dengan sepenuh hati, ikhlas dan penuh kesabaran telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, petunjuk dan sumbangan pemikiran sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Bapak Bambang Hernawan Nugroho, 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 terwujudnya naskah skripsi yang baik.
3. Ibu Chynthia Pradiftha Sari S.farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan dan dukungan selama masa belajar di Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.



4. Bapak Drs. Allwar, M.Sc., Ph.D., selaku ketua dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan sarana dan prasarana bagi peneliti.
5. Bapak Pinus Jumaryatno, M.Si., Ph.D., Apt. selaku ketua Program Studi Farmasi Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan dorongan semangat, motivasi serta sarana dan prasarana bagi peneliti.
6. 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.
7. Gianita Ayu Deani dan Renny Nadya Oktari selaku anggota tim penelitian yang telah bersedia untuk bertukar pikiran dan menemani penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kesempurnaan dan masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu kritik dan saran pembaca dan semua pihak yang bersifat membangun sangat diharapkan demi kesempurnaan penulisan dimasa yang akan datang. Akhir kata penulis memohon maaf dengan segala ketulusan hati sekiranya dalam penulisan skripsi ini terdapat kekhilafan. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan mampu memberikan kontribusi dalam bidang kefarmasian. Amin.

*Wassalamu'alaikum Warohmatullohi Wabarokatuh*

Yogyakarta, 21 Maret 2017

Penulis

Ahmad Mufid Romdhoni

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	2
1.3. Tujuan Penelitian .....	2
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
<b>BAB II STUDI PUSTAKA .....</b>	<b>4</b>
2.1. Tinjauan Pustaka .....	4
2.1.1. <i>Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS).....	4
2.1.2. Glimepirid.....	4
2.1.3. Minyak.....	5
2.1.4. Surfaktan .....	6
2.1.5. Ko-surfaktan .....	7
2.2. Landasan Teori.....	7
2.3. Hipotesis.....	9
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>10</b>
3.1. Alat dan Bahan.....	10
3.1.1. Alat.....	10
3.1.2. Bahan .....	10
3.2. Cara Penelitian .....	10



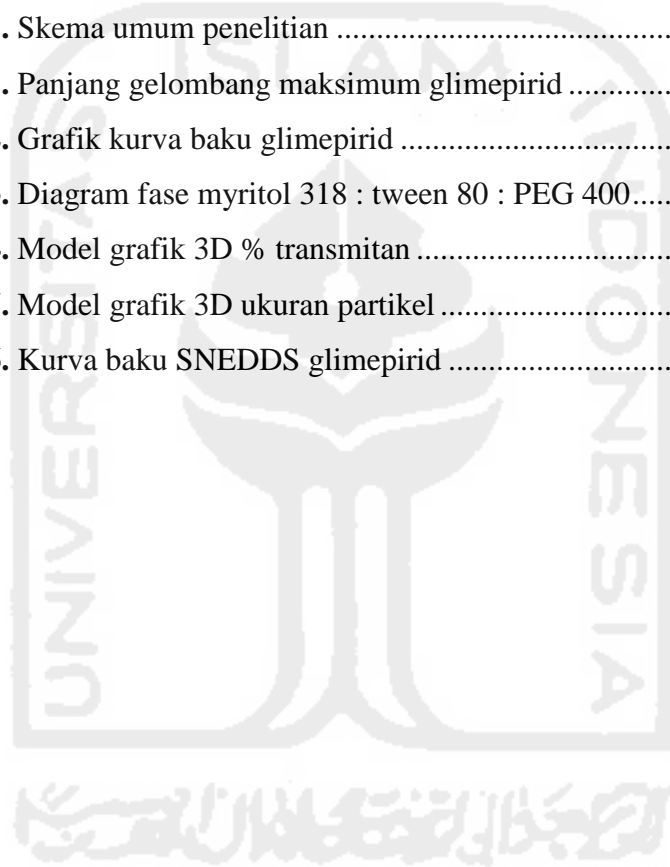
3.2.1. Sistematika Umum Penelitian.....	10
3.2.2. Penentuan Panjang Gelombang ( $\lambda$ ) Maksimal.....	11
3.2.3. Pembuatan Kurva Baku .....	12
3.2.4. <i>Screening</i> Bahan dan Uji Kelarutan.....	12
3.2.5. Pembuatan Diagram Fase .....	12
3.2.6. Optimasi Formula Menggunakan D-Optimal .....	14
3.2.7. Pembuatan Sediaan SNEDDS Glimepirid.....	15
3.2.8. Karakterisasi Sediaan SNEDDS Glimepirid.....	15
3.2.8.1. Uji % Transmitan .....	15
3.2.8.2. Analisis Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial .....	15
3.2.8.3. Uji Kadar Glimepirid .....	16
3.2.8.3.1. Pembuatan Kurva Baku SNEDDS .....	16
3.2.8.3.1. Penetapan Kadar Glimepirid Pada SNEDDS.....	16
3.3. Analisis Hasil .....	16
<b>BAB IV PEMBAHASAN.....</b>	<b>17</b>
4.1. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	17
4.2. Pembuatan kurva baku .....	18
4.3. <i>Screening</i> bahan dan uji kelarutan .....	19
4.4. Pembuatan diagram fase .....	20
4.5. Optimasi formula menggunakan <i>D-Optimal</i> .....	22
4.6. Karakterisasi sediaan SNEDDS glimepirid .....	28
4.6.1. % Transmitan .....	28
4.6.2. Ukuran partikel .....	29
4.6.3. Zeta potensial .....	31
4.6.4. <i>Polydispersity Index</i> (PDI).....	32
4.6.5. Penetapan kadar glimepirid dalam SNEDDS .....	32
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>34</b>
5.1. Kesimpulan .....	34
5.2. Saran.....	34

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>35</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>39</b>



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1.</b> Struktur kimia glimepirid .....	5
<b>Gambar 2.2.</b> Struktur kimia tween 80 .....	6
<b>Gambar 2.3.</b> Struktur kimia PEG 400 .....	7
<b>Gambar 3.1.</b> Skema umum penelitian .....	11
<b>Gambar 4.1.</b> Panjang gelombang maksimum glimepirid .....	17
<b>Gambar 4.2.</b> Grafik kurva baku glimepirid .....	18
<b>Gambar 4.3.</b> Diagram fase myritol 318 : tween 80 : PEG 400.....	21
<b>Gambar 4.4.</b> Model grafik 3D % transmitan .....	25
<b>Gambar 4.5.</b> Model grafik 3D ukuran partikel .....	26
<b>Gambar 4.6.</b> Kurva baku SNEDDS glimepirid .....	33



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 3.1.</b> Perbandingan komposisi minyak : smix.....	13
<b>Tabel 3.2.</b> Rekomendasi perbandingan $X_1 : X_2 : X_3$ oleh desain D-Optimal .....	14
<b>Tabel 4.1.</b> Hasil uji kelarutan glimepirid dalam fase minyak dan smix .....	19
<b>Tabel 4.2.</b> Persentase batas atas dan bawah minyak : surfaktan : kosurfaktan .....	21
<b>Tabel 4.3.</b> Data optimasi dan respon .....	23
<b>Tabel 4.4.</b> Hasil uji statistik ANOVA masing-masing respon .....	24
<b>Tabel 4.5.</b> Kriteria target, batas atas dan bawah formula optimal.....	27
<b>Tabel 4.6.</b> Hasil formula optimal SNEDDS glimepirid .....	28
<b>Tabel 4.7.</b> Hasil % transmitan SNEDDS glimepirid.....	28
<b>Tabel 4.8.</b> Hasil respon target, hasil percobaan, dan bias.....	29
<b>Tabel 4.9.</b> Hasil ukuran partikel SNEDDS glimepirid.....	30
<b>Tabel 4.10.</b> Hasil respon target, hasil percobaan, dan bias.....	30
<b>Tabel 4.11.</b> Hasil zeta potensial SNEDDS glimepirid .....	31
<b>Tabel 4.12.</b> Hasil <i>polydispersity Index</i> (PDI) SNEDDS glimepirid.....	32
<b>Tabel 4.13.</b> Kadar glimepirid dalam SNEDDS .....	33

**OPTIMASI DAN FORMULASI *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) GLIMEPIRID MENGGUNAKAN FASE MINYAK MYRITOL 318, SURFAKTAN TWEEN 80, DAN KO-SURFAKTAN PEG 400**

**Ahmad Mufid Romdhoni  
Prodi Farmasi**

**INTI SARI**

Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas 2 yang memiliki permeabilitas tinggi, namun memiliki tingkat kelarutan yang rendah. Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan glimepirid yaitu dengan membuatnya dalam bentuk sediaan SNEDDS (*Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System*). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan dan mengetahui karakteristik formula optimal SNEDDS GMP (SNEDDS-GMP) menggunakan myritol 318, tween 80, dan PEG 400. Desain *D-Optimal* digunakan untuk optimasi formula SNEDDS-GMP dengan myritol 318, tween 80, dan PEG 400 sebagai variabel independen dan % transmitan, ukuran partikel, zeta potensial, dan *polydispersity index* sebagai variabel dependen. Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan analisis *One Way ANOVA*. Formula optimal SNEDDS-GMP yang didapatkan dikarakterisasi dengan melakukan uji % transmitan, ukuran partikel, zeta potensial, *polydispersity index* dan kadar. Hasil formula optimal yang didapatkan berada pada komposisi myritol 318 17,23 %, tween 80 52,77 %, dan PEG 400 30 % dengan respon karakterisasi % transmitan  $99,11 \pm 0,00\%$ , ukuran partikel  $20,7 \pm 0,31\text{nm}$ , zeta potensial  $-34,34 \pm 2,84\text{ mV}$ , PDI  $0,414 \pm 0,17$ , dan kadar glimepirid dalam sediaan SNEDDS sebesar  $103,28 \pm 1,2\%$ . Dapat disimpulkan bahwa desain *D-Optimal* dapat digunakan untuk menentukan formula optimal dan formula optimal SNEDDS-GMP memiliki karakterisasi yang memenuhi kriteria sediaan SNEDDS yang baik.

**Kata kunci :** Glimepirid, SNEDDS, Minyak myritol 318

**OPTIMIZATION AND FORMULATION OF GLIMEPIRIDE SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) WITH MYRITOL 318 AS OIL, TWEEN 80 AS SURFACTAN, AND POLYETHYLENE GLYCOL 400 AS CO-SURFACTANT**

**Ahmad Mufid Romdhoni  
Prodi Farmasi**

**ABSTRACT**

Glimepiride (GMP) is one of oral antidiabetic drug, third generation of sulfonylurea. It is a *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) type 2 which mean it has good permeability but poor solubility. One of the efforts to improve the solubility of glimepiride is by preparing it in dosage forms Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). The aim of this study was to obtain and characterization an optimal formulation of SNEDDS of GMP (SNEDDS-GMP) with myritol 318 as oil phase, tween 80 as surfactant and PEG 400 as co-surfactant. D-optimal mixture experimental design was employed to optimize SNEDDS-GMP with myritol 318, tween 80, and PEG 400 as independent variable and % transmittance, particle size, zeta potential, and polydispersity index as dependent variable. A data were analyzed by one way ANOVA analysis. The optimal formula SNEDDS-GMP was characterized % transmittance, particle size, zeta potential, polydispersity index, and drug concentration. The obtained optimal formula contains of 17.23 % of myritol 318, 52.77 % of tween 80, and 30% of PEG 400 with the response characterization of % transmittance  $99.11 \pm 0.00\%$ , particle size  $20.7 \pm 0.31$  nm, zeta potential  $-34.34 \pm 2.84$  mV, polydispersity index  $0.414 \pm 0.17$ , and  $103.28 \pm 1.2$  % of drug concentration, It can be concluded that the design D-Optimal can be used to obtain optimal formula and the optimal formulation of SNEDDS-GMP has good criteria of characterization as SNEDDS preparation.

**Keywords :** Glimepiride, SNEDDS, Myritol 318

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang masalah

Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang efektif untuk pengobatan Diabetes Melitus tipe 2, memiliki mekanisme kerja menurunkan glukosa darah dengan cara meningkatkan pelepasan insulin dari sel  $\beta$  pankreas<sup>(1)</sup>. Dosis GMP adalah 1-6 mg per hari secara oral, GMP memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan obat antidiabetik lainnya, diantaranya adalah dosis terapi yang rendah, resiko timbulnya efek hipoglikemi yang lebih rendah dibandingkan dengan golongan sulfonilurea lainnya, keterikatan dengan protein tinggi, durasi kerja yang lama, dan memungkinkan untuk digunakan bersamaan dengan insulin. Namun disisi yang lainnya GMP memiliki kelemahan sebagai bentuk sediaan oral yang disebabkan oleh kelarutannya yang rendah dan laju disolusi lambat yang menyebabkan bioavailabilitas rendah<sup>(2)</sup>. Oleh karena itu pada saat ini banyak sekali penelitian yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan glimepirid, diantaranya adalah *nanocrystals*<sup>(3)</sup>, *cosolvency*<sup>(4)</sup>, *solid self-nanoemulsify*<sup>(5)</sup>, *solid dispersions*<sup>(6)</sup>, *micelles*<sup>(7)</sup>, dan *inclusion complexation*<sup>(8)</sup>. Di era modern ini *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) adalah paling populer dan komersial, pendekatan formulasi berbasis lipid bisa untuk meningkatkan bioavailabilitas obat oral yang memiliki kelarutan rendah<sup>(9)</sup>.

SNEDDS adalah campuran isotropik yang terdiri dari larutan fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan bersama obat yang akan membentuk suatu nanoemulsi secara spontan dalam larutan air dengan pengadukan yang ringan. Pembentukan minyak dalam air (o/w) secara spontan tidak hanya meningkatkan solubilitas obat namun juga meningkatkan pelepasan dan penyerapan obat karena obat sudah dalam bentuk ukuran tetesan yang berkisar pada rentang 20-200 nm serta memiliki luas



permukaan yang besar<sup>(10)</sup>. Komponen SNEDDS antara lain adalah fase minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai emulgator yang menurunkan tegangan permukaan antara minyak dan air, dan kosurfaktan sebagai emulgator yang membantu surfaktan dalam menjaga kestabilan pada lapisan film antara minyak dan air.

Dalam penelitian ini peneliti melakukan optimasi dan formulasi sediaan SNEDDS glimepirid dengan komponen myritol 318 sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan, dan PEG 400 sebagai kosurfaktan. Optimasi formula dilakukan untuk menentukan formula optimal SNEDDS glimepirid, optimasi formula dilakukan dengan menggunakan desain *D-Optimal* antara variabel independen yang terdiri dari myritol 318, tween 80, dan PEG 400 dan variabel dependen yang terdiri dari % transmittan, ukuran partikel, zeta potensial, dan *polydispersity index*. Pada penelitian sebelumnya yaitu formulasi dan evaluasi nanoemulsi glimepirid, optimasi formula dilakukan menggunakan desain *D-Optimal*, dimana desain *D-Optimal* tersebut dapat memberikan hasil yang signifikan antara prediksi dan observasi sehingga menghasilkan formula optimal yang baik. Formula optimal SNEDDS glimepirid yang didapat kemudian dikarakterisasi dengan melakukan uji % transmittan, ukuran partikel, zeta potensial, *polydispersity index*, dan kadar obat.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana optimasi formula menggunakan desain *D-Optimal* dan karakteristik formula optimal yang dihasilkan dari sediaan SNEDDS glimepirid dalam myritol 318, tween 80, dan PEG 400?

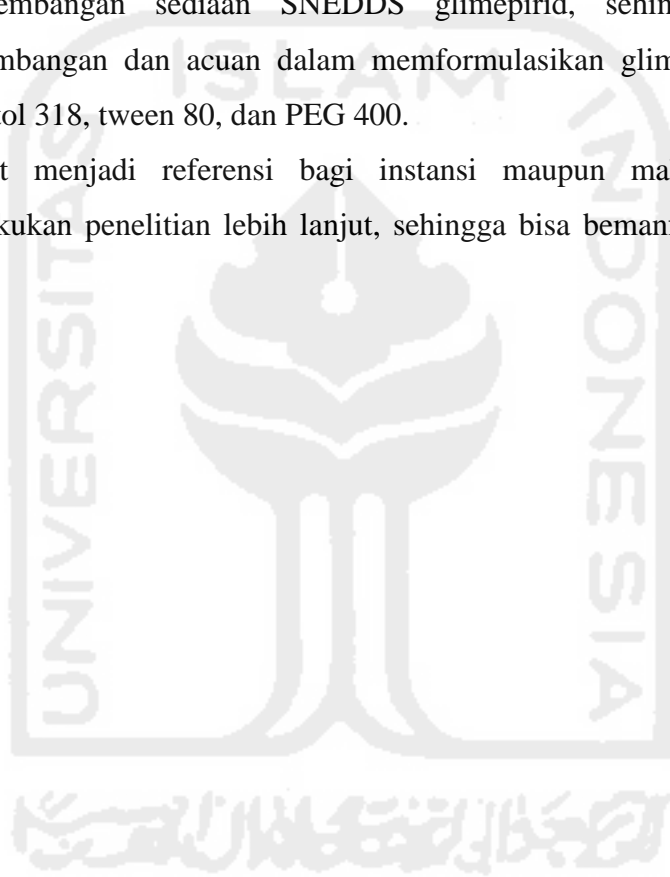
## **1.3. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula optimal menggunakan desain *D-Optimal* dan mengetahui karakteristik formula optimal yang dihasilkan dari sediaan SNEDDS glimepirid dalam myritol 318, tween 80, dan PEG 400.

#### 1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan :

1. Dapat menjadi bukti ilmiah adanya perkembangan penelitian dalam bidang sistem penghantaran obat yaitu dalam sediaan SNEDDS.
2. Dapat menjadi informasi ilmu pengetahuan untuk pembuatan dan pengembangan sediaan SNEDDS glimepirid, sehingga dapat menjadi pertimbangan dan acuan dalam memformulasikan glimepirid menggunakan myritol 318, tween 80, dan PEG 400.
3. Dapat menjadi referensi bagi instansi maupun mahasiswa yang ingin melakukan penelitian lebih lanjut, sehingga bisa bermanfaat bagi masyarakat.



## **BAB II**

### **STUDI PUSTAKA**

#### **2.1. Tinjauan Pustaka**

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

SNEDDS adalah sistem yang terdiri dari campuran minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang dapat membentuk nanoemulsi secara spontan ketika bertemu fase air melalui agitasi yang ringan dalam cairan lambung dengan ukuran tetesan emulsi berkisar nanometer<sup>(11)</sup>. Pembentukan minyak dalam air (o/w) secara spontan tidak hanya meningkatkan solubilitas obat namun juga meningkatkan pelepasan dan penyerapan obat<sup>(10)</sup>.

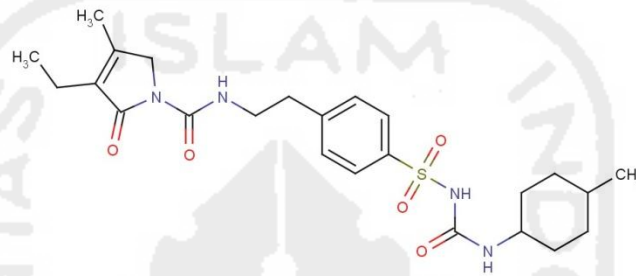
Komponen utama SNEDDS berupa minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai emulgator minyak ke dalam air melalui pembentukkan dan penjaga stabilitas lapisan *film* antar muka, dan ko-surfaktan untuk membantu surfaktan sebagai emulgator. SNEDDS dapat diberikan secara oral dalam kapsul gelatin lunak atau keras karena bersifat anhidrat, membentuk nanoemulsi dengan ukuran tetesan antara 20 sampai 200 nm segera setelah dilarutkan. Bila dibandingkan dengan emulsi, SNEDDS secara fisik lebih stabil dan memberikan peningkatan disolusi dan absorpsi<sup>(12)</sup>.

##### **2.1.2. Glimepirid**

Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang memiliki mekanisme kerja utama menurunkan glukosa darah dengan cara meningkatkan pelepasan insulin dari sel  $\beta$  pancreas. GMP mempunyai kelebihan yaitu dosis terapi yang rendah dan resiko timbulnya efek hipoglikemi yang lebih rendah dibandingkan dengan golongan sulfonilurea lainnya<sup>(1)</sup>.

GMP bekerja dengan cara menurunkan kadar glukosa darah melalui perangsangan sekresi insulin dari sel beta pankreas yang masih berfungsi. Efek

samping dari GMP yaitu reaksi alergi, gangguan metabolisme, pengkaburan penglihatan dan reaksi hematologis. Rumus molekul GMP yakni  $C_{24}H_{34}N_4O_5S$  dengan berat molekul 240,62 kerapatan dari GMP 1,29 g/cm<sup>3</sup> dan titik lebur 207°C. GMP praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam methanol, etanol, etil asetat, aseton, dan agak sukar larut dalam diklorometan, larut dalam dimetil formamida. Glimepirid (GMP) berupa serbuk kristalin putih, tidak berbau dan bersifat asam lemah<sup>(13)</sup>.



**Gambar 2.1.** Struktur kimia Glimepirid<sup>(15)</sup>.

### 2.1.3. Minyak

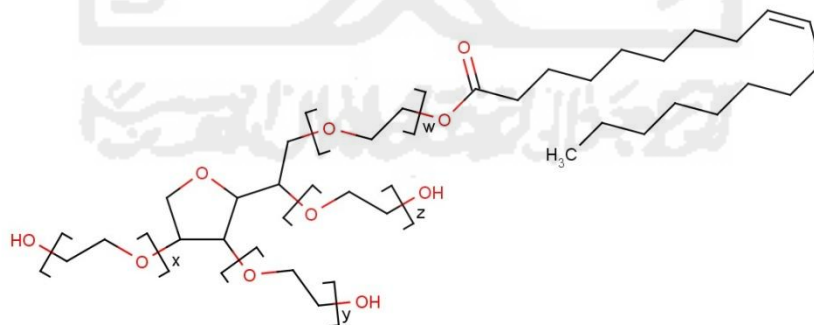
Minyak merupakan salah satu komponen formulasi SNEDDS yang penting, karena dapat mempengaruhi kemampuan untuk membentuk nanoemulsi secara spontan, ukuran tetapan nanoemulasi, dan kelarutan obat dalam sistem. Pada penelitian ini digunakan myritol 318 sebagai fase minyak.

Myritol 318 merupakan trigliserida rantai medium yang dikenal dengan nama lain neobee oil, neobee m-5, captex 300, vegetabel oil 1400, miglyol 810 neutral oil, dan miglyol 812 neutral oil. Komposisi asam lemak yang paling dominan terkandung dalam myritol 318 adalah asam kaprik ( $C_{10}$ ) dan asam kaprilik ( $C_8$ ) sekitar 50,0-80,0% dan 20,0-50,0%<sup>(15)</sup>. Trigliserida rantai medium digunakan dalam berbagai formulasi farmasi termasuk oral, parenteral, dan produk topical karena pada umumnya bersifat tidak beracun dan tidak mengiritasi. Studi toksikologi akut pada hewan dan manusia menunjukkan tidak ada iritasi atau efek samping lain yang telah diamati. Trigliserida rantai medium memiliki kelebihan dibandingkan trigliserida rantai panjang yaitu memiliki area nanoemulsi yang lebih luas, lebih sulit mengalami oksidasi dan kapasitas sebagai pelarut lebih tinggi<sup>(9)</sup>.

#### 2.1.4. Surfaktan

Surfaktan merupakan salah satu komponen penting untuk formulasi SNEDDS, karena dibutuhkan untuk membuat emulsi lebih stabil saat kontak dengan air ditandai dengan tidak adanya pengendapan dan pemisahan fase. Surfaktan yang paling sering digunakan untuk SNEDDS adalah surfaktan nonionik dan biasa digunakan dalam obat per oral karena bersifat tidak toksik, aman, dan tidak mengiritasi. Surfaktan yang digunakan harus dapat menurunkan nilai tegangan antarmuka dengan membentuk lapisan film tipis antarmuka minyak dan air untuk membantu proses dispersi nanoemulsi. Persyaratan nilai HLB surfaktan untuk pembuatan SNEDDS adalah lebih dari 10 untuk membentuk sistem nanoemulsi minyak dalam air secara spontan saat didispersikan dalam cairan lambung<sup>(16,17)</sup>.

Penelitian ini menggunakan surfaktan tween 80. Tween 80 atau *polyoxyethylene-20-sorbitan monooleate* ( $C_{64}H_{124}O_{26}$ ) pada suhu  $25^{\circ}C$  berwujud cairan seperti minyak, jernih, berwarna kuning muda hingga coklat muda, aroma khas lemah, rasa pahit. Tween 80 berfungsi sebagai zat pembasah, emulgator, dan penambah kelarutan. Nilai HLB tween 80 adalah 15 dengan *hydroxyl value* 65-80 sehingga cenderung bersifat hidrofil dan cocok digunakan sebagai surfaktan SNEDDS yang menghasilkan emulsi minyak dalam air<sup>(15)</sup>.

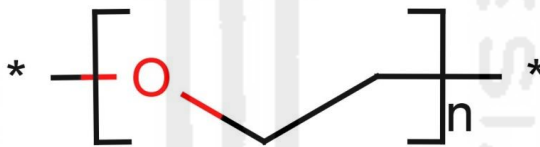


**Gambar 2.2.** Struktur kimia Tween 80<sup>(15)</sup>.

### 2.1.5. Ko-Surfaktan

Kosurfaktan yang sering digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah alkana-poliol atau alkohol rantai pendek dan medium karena dapat menurunkan nilai tegangan antarmuka dan membentuk nanoemulsi secara spontan<sup>(18)</sup>. Penambahan kosurfaktan bertujuan untuk meningkatkan jumlah obat/ekstrak terlarut pada sistem SNEDDS, membantu kelarutan surfaktan dalam minyak, membantu kemampuan spontanitas surfaktan untuk membentuk sistem nanoemulsi, serta meningkatkan stabilitas nanoemulsi dengan cara menyelipkan diri diantara surfaktan<sup>(19,20)</sup>.

Pada penelitian ini digunakan Polietilen Glikol 400 (PEG 400) sebagai kosurfaktan, PEG 400 memiliki sinonim macrogol 400 dengan bobot molekul rata-rata 380-420 g/mol. PEG 400 telah digunakan dalam berbagai formulasi sediaan parenteral, topikal, oral, maupun rektal. PEG 400 mengandung komponen hidrofilik yang stabil, tidak toksik, dan tidak mengiritasi<sup>(15)</sup>.



Gambar 2.3. Struktur kimia PEG 400<sup>(15)</sup>.

## 2.2. Landasan Teori

Optimasi dan formulasi sediaan SNEDDS Glimepirid di lakukan untuk mengetahui formula yang optimum dan karakteristik sediaan tersebut. Sediaan SNEDDS merupakan pengembangan dari nanoemulsi yang mempunyai karakteristik ukuran yang lebih kecil yaitu 20-200 nm. Sediaan SNEDDS dapat membantu

meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas suatu obat yang memiliki kelarutan rendah dengan ukuran partikel yang sangat kecil sehingga obat mudah diabsorpsi.

Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang memiliki mekanisme kerja utama menurunkan glukosa darah dengan cara meningkatkan pelepasan insulin dari sel  $\beta$  pankreas. GMP praktis tidak larut dalam air, salah satu cara untuk meningkatkan kelarutannya yaitu dengan membuat sediaan lain seperti SNEDDS. Dengan meningkatkan kelarutan obat maka akan dapat meningkatkan adsorpsi dan bioavailabilitas obat di dalam tubuh.

Komponen surfaktan dan ko-surfaktan dalam SNEDDS yang sering digunakan adalah Tween 80 dan PEG 400. Tween 80 digunakan sebagai surfaktan dalam sistem emulsi. Perlu dilakukan penyesuaian konsentrasi Tween 80 karena tingginya konsentrasi Tween 80 dapat menyebabkan efek samping pada saluran cerna. Untuk membantu memaksimalkan kerja surfaktan pada formula ditambahkan PEG 400 sebagai ko-surfaktan. Ko-surfaktan dapat membantu memperkecil ukuran partikel dan mempercepat waktu *emulsification time*. Berdasarkan pada penelitian sebelumnya kombinasi tween 80 dan PEG 400 diharapkan dapat menghasilkan sediaan SNEDDS glimepirid yang stabile, homogen, dan memiliki ukuran partikel yang baik. Diperlukan waktu *emulsification time* yang cepat agar obat dapat terdisolusi dengan cepat pada saluran cerna. Formulasi sediaan SNEDDS glimepirid dengan komponen myritol 318, Tween 80, dan PEG 400 diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas glimepirid. Optimasi formula dilakukan menggunakan desain *D-Optimal* dimana desain tersebut dapat melakukan optimasi formula dengan mengurangi banyak jumlah percobaan namun memaksimalkan formula acak berdasarkan informasi yang ada. *D-Optimal* dianggap lebih praktis berdasarkan pada penelitian sebelumnya, SNEDDS glimepirid di optimasi formulanya menggunakan *D-Optimal*. Mengacu pada keberhasilan penelitian sebelumnya diharapkan formula optimal SNEDDS glimepirid dengan myritol 318, tween 80, dan PEG 400 mendapatkan nilai ukuran partikel, % transmittan, zeta potensial, *polydispersity index*, dan kadar glimepirid yang baik.



### 2.3. Hipotesis

Desain *D-Optimal* dapat digunakan untuk menentukan formula optimal dan hasil dari formula optimal yang didapatkan memiliki karakteristik Ukuran partikel, % Transmittan, Zeta potensial, dan Polydispersity Index yang bagus sesuai dengan literatur.



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Alat dan bahan**

##### **3.1.1. Alat**

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

##### **3.1.2. Bahan**

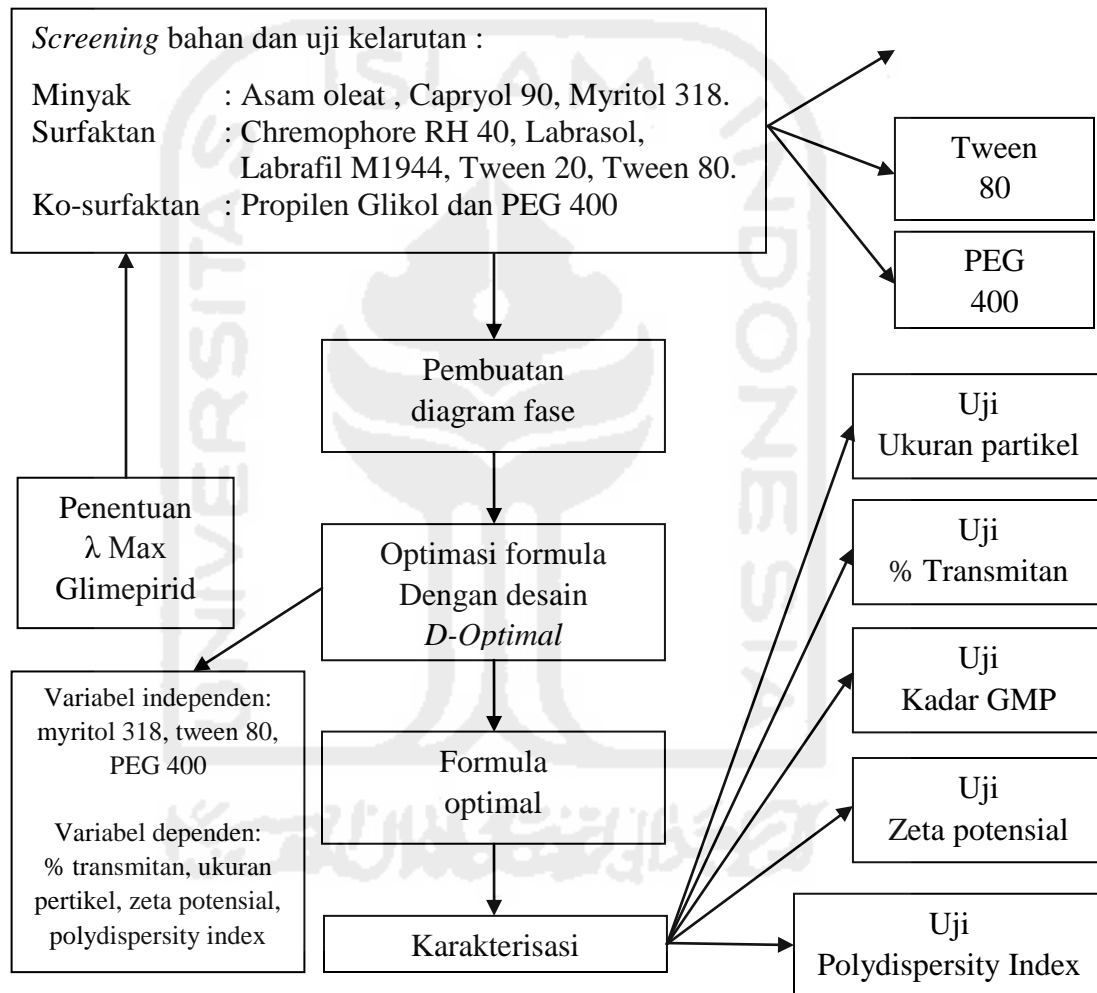
Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah *Aqua pro injection* (PT. Ika Pharmindo Putramas), metanol (CV. Pancasakti Putra Kencana), glimepirid (Gatefosse, Prancis), asam oleat (PT. Brataco), Myritol 318 (BASF, Hongkong), Capryol 90 (Gatefosse, Prancis), labrasol (Gatefosse, Prancis), tween 80 (Vivantis, USA), tween 20 (Vivantis, USA), labrafil M1944 (Gatefosse, Prancis), *Chremophore* RH 40 (Gatefosse, Prancis), propilen glikol (PT. Brataco), dan PEG 400 (PT. Brataco). Semua bahan yang digunakan tersedia di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Indonesia.

#### **3.2. Cara Penelitian**

##### **3.2.1. Sistematika umum penelitian**

Penelitian ini secara umum dilakukan dengan melakukan *screening* bahan dan uji kelarutan, menentukan panjang gelombang maksimal glimepirid, membuat

campuran komponen perbandingan antara glimepirid dengan smix yang dilanjutkan dengan pembuatan diagram fase, optimasi formula dilakukan dengan menggunakan bantuan desain *D-Optimal*, kemudian formula optimal yang didapat dikarakterisasi menggunakan uji % transmittan, zeta potensial, ukuran partikel, PDI, dan kadar. Di bawah ini adalah skema umum penelitian yang dapat dilihat pada gambar 3.1



**Gambar 3.1.** Skema umum penelitian

### 3.2.2. Penentuan Panjang Gelombang ( $\lambda$ ) Maksimal

Ditimbang 10 mg glimepirid untuk dilarutkan kedalam 100 ml metanol sebagai larutan stok glimepirid. Dibuat konsentrasi larutan pada 10 ppm dari larutan stok

glimepirid. Kemudian larutan tersebut dibaca pada spektrofotometer UV-Vis untuk menentukan panjang gelombang maksimal.

### **3.2.3. Pembuatan Kurva Baku**

Dibuat larutan stok glimepirid dengan melarutkan 10 mg glimepirid ke dalam 100 ml metanol. Dilakukan pengenceran larutan stok dengan berbagai seri kadar yaitu 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 14 ppm, dan 16 ppm. Kemudian dibaca absorbansinya pada  $\lambda$  227,5 nm pada spektrofotometer UV-Vis. Persamaan regresi linear dari kurva baku yang didapatkan digunakan untuk mengetahui kelarutan glimepirid pada masing-masing bahan.

### **3.2.4. Screening Bahan dan Uji Kelarutan**

Diambil masing-masing 1 ml minyak (myritol 318, capryol 90, dan asam oleat.), surfaktan (labrafil, labrasol, chremophore RH 40, tween 80, dan tween 20), dan kosurfaktan (propilen glikol dan PEG 400) kemudian ditambahkan 10 mg GMP dan dimasukkan ke dalam *eppendorf*. Kemudian sampel diletakkan pada *shaker* selama 72 jam pada suhu 37°C. Sampel di vortex selama 15 menit setiap harinya. Kemudian sampel disentrifugasi dengan kecepatan 10000 rpm selama 15 menit pada suhu 37°C. Diambil supernatan dan di tambahkan metanol kemudian dianalisis dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada  $\lambda$  227,5 nm untuk mengetahui konsentrasi dan kelarutan obat berdasarkan persamaan regresi linear yang diperoleh. Bahan yang terpilih kemudian ditetapkan sebagai fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan.

### **3.2.5. Pembuatan Diagram Fase**

Disiapkan campuran larutan dengan rasio perbandingan minyak : smix (1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5) dalam volume total 5 ml. Diambil masing – masing bahan dari

perbandingan yang telah dibuat dan dimasukkan ke dalam flakon kemudian dilakukan ultrasonikasi selama 3 menit. Didiamkan selama 24 jam kemudian dilakukan pengenceran dengan *aqua pro injection* sebanyak 10 ml dalam gelas beaker sambil diaduk dengan menggunakan pengaduk magnetik dan diamati kejernihan tiap larutan secara visual pada masing-masing perbandingan minyak dan smix untuk mengetahui apakah perbandingan tersebut dapat membentuk nanoemulsi yang jernih atau tidak. Kemudian dibuat diagram fase yang menunjukkan daerah pembentukan nanoemulsi menggunakan perangkat lunak *Triplot*<sup>®</sup>. Dibawah ini adalah tabel yang menunjukkan perbandingan minyak dan smix.

**Tabel 3.1** Perbandingan komposisi minyak : smix

No	Perbandingan	% Minyak : Smix		
		X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>
1	1 : 9	10	80	10
		10	70	20
		10	60	30
2	2 : 8	20	70	10
		20	60	20
		20	50	30
3	3 : 7	30	60	10
		30	50	20
		30	40	30
4	4 : 6	40	50	10
		40	40	20
		40	30	30
5	5 : 5	50	40	10
		50	30	20
		50	20	30

Keterangan : X<sub>1</sub>: Myritol 318 ; X<sub>2</sub>: Tween 80 ; X<sub>3</sub>: PEG 400

Dari pembuatan diagram fase tersebut maka didapatkan konsentrasi batas atas dan batas bawah dari masing-masing bahan.

### 3.2.6. Optimasi Formula Menggunakan *D-Optimal*

Optimasi formula SNEDDS dilakukan dengan menggunakan bantuan desain *D-Optimal*. Campuran komponen yang digunakan pada penelitian ini dirancang dengan berdasar pada 3 komponen sebagai variabel independen, yaitu fase minyak  $X_1$  (Myritol 318), surfaktan  $X_2$  (Tween 80), dan ko-surfaktan  $X_3$  (PEG 400) dengan total konsentrasi dari ketiga komponen adalah 100%. Sedangkan respon sebagai variabel dependen yang meliputi % transmitan ( $Y_1$ ), zeta potensial ( $Y_2$ ), ukuran partikel ( $Y_3$ ) dan *Polydispersity Index* (PDI) ( $Y_4$ ). Adapun batas bawah dan atas yang didapatkan dari pembuatan digram fase dimasukkan kedalam desain ini untuk menjadi acuan dalam pembuatan SNEDDS. Di bawah ini adalah tabel perbandingan 3 komponen yang direkomendasikan desain *D-Optimal*.

**Tabel 3.2.** Rekomendasi perbandingan  $X_1 : X_2 : X_3$  oleh desain *D-Optimal*

Run	$X_1$ : Myritol 318	$X_2$ : Tween 80	$X_3$ : PEG 400
1	30	60	10
2	30	60	10
3	20	70	10
4	15	55	30
5	20	50	30
6	10	60	30
7	30	50	20
8	30	50	20
9	10	70	20
10	20	60	20
11	10	80	10
12	10	80	10

Keterangan :

Masing-masing formula ditentukan nilai respon % transmitan, zeta potensial, PDI dan ukuran partikel.

Selanjutnya nilai-nilai ini akan dianalisis hasilnya oleh desain *D-Optimal* kemudian akan ditetapkan model yang cocok pada masing-masing komponen. Setelah

didapatkan satu formula SNEDDS yang optimal akan diuji kembali karakteristik formula optimal yang meliputi % transmittan, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial yang akan dibandingkan dengan nilai yang dirokemendasikan oleh desain *D-Optimal*.

### **3.2.7. Pembuatan Sediaan SNEDDS Glimepirid**

Pembuatan sediaan SNEDDS glimepirid dilakukan dengan cara mencampurkan 2 mg glimepirid dengan fase minyak (Myritol 318), kemudian dilakukan ultrasonikasi selama 3 menit. Pada flakon yang berbeda dicampurkan surfaktan (Tween 80) dengan ko-surfaktan (PEG 400) dan dilakukan ultrasonikasi selama 3 menit. Campuran glimepirid dan minyak di campur kedalam flakon campuran surfaktan dan ko-surfaktan kemudian dilakukan ultrasonikasi kembali selama 3 menit hingga terbentuk sediaan SNEDDS yang homogen.

### **3.2.8. Karakterisasi Sediaan SNEDDS Glimepirid**

#### **3.2.8.1. Uji % Transmittan**

Penetapan nilai % transmittan menggunakan alat spektrofotometri UV-Vis. Pengukuran % transmittan didapat dengan cara mengambil 40  $\mu$ l SNEDDS dan dilarutkan ke dalam 10 ml *aqua pro injection* kemudian diaduk hingga homogen dan dibaca % transmittan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada  $\lambda$  650 nm<sup>(21)</sup>.

#### **3.2.8.2. Analisis Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial**

Penetapan ukuran partikel, PDI dan zeta potensial menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*). Pengukuran ukuran partikel dan PDI didapatkan dengan cara mengambil 40  $\mu$ l SNEDDS kemudian dilarutkan dalam 10 ml *Aqua Pro Injection* dan dimasukkan dalam flakon. Kemudian dianalisis ukuran partikel dan PDI dengan kisaran yang diharapkan 5 nm - 200 nm untuk ukuran partikel dan 0,2 - 0,7 untuk PDI. Pengukuran zeta potensial juga dilakukan pada alat yang sama, namun pengaturan menu analisis pada alat PSA diubah dari "*particle size*" menjadi



“zeta” adapun nilai zeta potensial yang diharapkan yakni lebih besar atau sama dengan + 30 mV atau – 30 mV<sup>(22)</sup>.

### 3.2.8.3. Uji Kadar Glimepirid

#### 3.2.8.3.1. Pembuatan Kurva Baku SNEDDS

Dilartkan 1 ml SNEDDS glimepirid pada 10 ml metanol, kemudian dibuat seri kadar 0,3 ppm, 0,4 ppm, 0,5 ppm, 0,6 ppm, 0,7 ppm dan 0,8 ppm. Kemudian dibaca absorbansinya pada  $\lambda$  maksimal. Setelah diperoleh persamaan kurva baku, maka kadar glimepirid dapat diketahui.

#### 3.2.8.3.2. Penetapan Kadar Glimepirid Pada SNEDDS

Ditimbang glimepirid sebanyak 2 mg kemudian dilarutkan dalam campuran minyak dan smix dengan volume total 5 ml. Nilai perbandingan minyak dan smix diperoleh dari formula optimal yang didapat dari desain *D-Optimal*. Kemudian SNEDDS tersebut dilakukan pengenceran bertingkat untuk mendapatkan konsentrasi akhir 0,5 ppm dengan menggunakan pelarut metanol dalam labu ukur 10 ml. Selanjutnya dianalisis kadar glimepirid dalam SNEDDS dengan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis pada  $\lambda$  maksimal. Diharapkan kadar glimepirid yang didapat adalah 0,4 mg/ml dengan perolehan kembali 95%-105%<sup>(23)</sup>.

## 3.3. Analisis Hasil

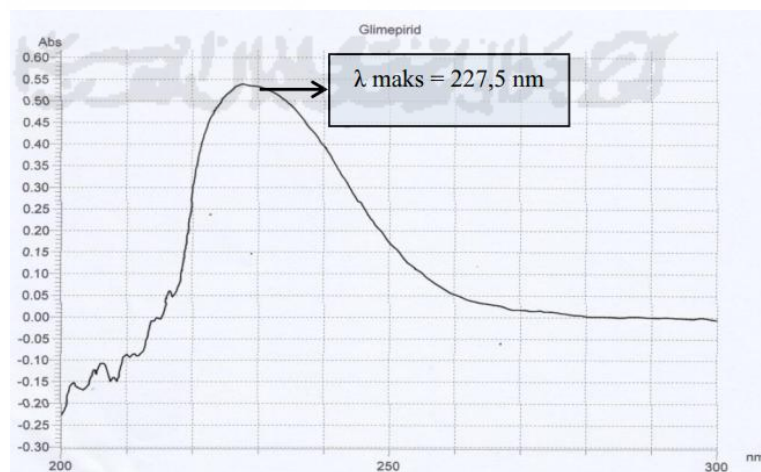
Hasil nilai dari masing-masing respon sebagai variabel dependen yang didapatkan dianalisis menggunakan analisis statistik ANOVA yang terdapat pada desain *D-Optimal*. Model ANOVA yang terdapat pada desain *D-Optimal* adalah *linear, quadratic, special cubic, dan cubic*. Dari masing-masing respon dapat ditentukan signifikansi terhadap variabel independen.

## BAB IV

### PEMBAHASAN

#### 4.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Sebelum melakukan perhitungan kadar sampel pada spektrofotometer UV-Vis, terlebih dahulu ditentukan panjang gelombang maksimum dengan tujuan agar dapat memberikan kepekaan sampel yang mengandung glimepirid dengan maksimal, bentuk kurva absorbansi linear dan menghasilkan hasil yang cukup konstan jika dilakukan pengukuran berulang. Digunakan spektrofotometer UV-Vis karena senyawa yang ingin ditetapkan kadarnya memiliki kromofor dan auxokrom, Pelarut yang digunakan pada penetapan panjang gelombang maksimum ini adalah metanol, selain sebagai pelarut metanol juga digunakan sebagai blanko dengan tujuan untuk mengkalibrasi alat instrumentasi spektroskopi UV-Vis agar dapat meminimalisir kesalahan pada pemakaian alat sehingga diperoleh besar absorpsi dan panjang gelombang maksimum sampel dengan teliti. Hasil panjang gelombang maksimum yang didapat untuk glimepirid adalah 227,5 nm. Pada panjang gelombang 227,5 nm diharapkan dapat memberikan kepekaan sampel yang mengandung glimepirid dengan maksimal, bentuk kurva absorbansi linear dan menghasilkan hasil yang cukup konstan jika dilakukan pengukuran berulang. Di bawah ini adalah gambar panjang gelombang maksimum glimepirid yang dapat ditunjukkan pada gambar 4.1.

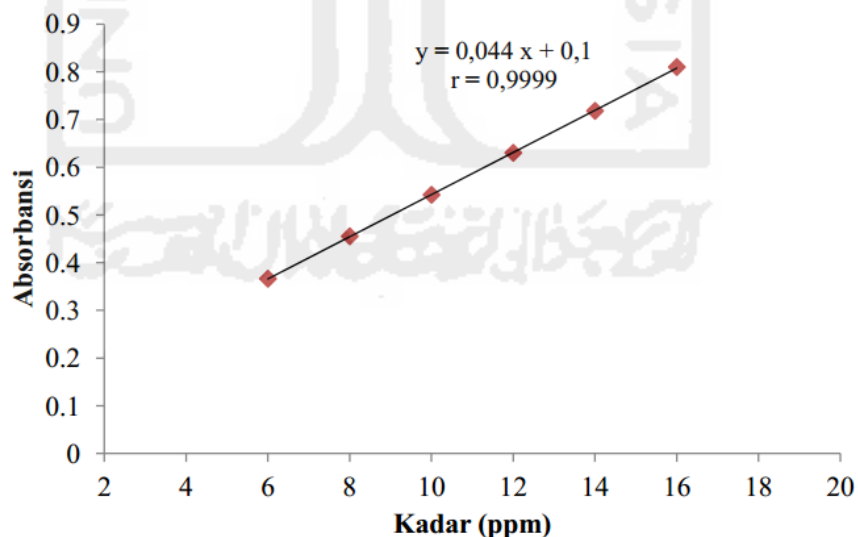


**Gambar 4.1.** Panjang gelombang maksimum glimepirid

Panjang gelombang maksimum yang didapatkan terdapat sedikit perbedaan dengan literatur yang lain yaitu 228 nm<sup>(24)</sup>. Hal ini disebut sebagai pergeseran panjang gelombang yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti kondisi alat dan perbedaan alat yang digunakan.

#### 4.2 Pembuatan Kurva Baku

Pembuatan kurva baku digunakan untuk mencari persamaan regresi linear sehingga dapat digunakan dalam pencarian suatu kadar yang absorbansinya sudah diukur, persamaan regresi linier ini merupakan hubungan antara seri kadar glimepirid dengan absorbansi glimepirid. Grafik kurva baku glimepirid dapat dilihat pada gambar 4.2. dengan nilai *intercept* (a) = 0,1 dan nilai *slope* (b) = 0,044 dengan nilai *korelasi* (r) = 0,9999. Data absorbansi yang dihasilkan sudah tergolong baik, karena semua seri kadar dari nilai yang terkecil hingga yang terbesar memiliki nilai absorbansi sebesar 0,2 – 0,8, sedangkan nilai korelasi yang didapat yaitu sebesar 0,9999, hal ini dikatakan sangat baik karena nilai korelasi yang baik hampir mendekati 1<sup>(25)</sup>.



**Gambar 4.2.** Grafik kurva baku glimepirid

### 4.3 Screening Bahan dan Uji kelarutan

*Screening* bahan dan uji kelarutan dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kemampuan melarutkan dari masing-masing bahan yang kita tentukan untuk menetapkan masing-masing komponen yang digunakan sebagai fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Pada sediaan SNEDDS komponen minyak, surfaktan dan kosurfaktan harus memiliki kemampuan untuk melarutkan yang tinggi dengan tujuan agar mampu menghasilkan *drug loading* yang optimum<sup>(23)</sup>. Selain itu uji kelarutan juga penting dilakukan untuk mengetahui kemampuan komponen suatu minyak, surfaktan dan kosurfaktan untuk melarutkan glimepirid agar mampu membentuk SNEDDS yang jernih, stabil dalam suhu ruang, dan memiliki kelarutan yang baik<sup>(26)</sup>. Hasil *screening* bahan dan uji kelarutan dapat dilihat pada tabel 4.1.

**Tabel 4.1.** Hasil uji kelarutan glimepirid dalam fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan (n =3)

No	Bahan	Fungsi	Kelarutan (mg / ml)
1	Asam Oleat	Minyak	7,24 ± 0,00
2	Myritol 318	Minyak	4,45 ± 0,02
3	Capryol 90	Minyak	4,31 ± 0,00
4	Tween 80	Surfaktan	7,03 ± 0,01
5	Tween 20	Surfaktan	6,81 ± 0,00
6	Labrasol	Surfaktan	3,46 ± 0,01
7	Labrafil M1944	Surfaktan	1,81 ± 0,02
8	Chremophore RH 40	Surfaktan	1,24 ± 0,01
9	PEG 400	Ko-surfaktan	1,32 ± 0,01
10	Polietilen glikol	Ko-surfaktan	0,45 ± 0,00

Dari tabel tersebut diketahui bahwa komponen minyak yang memiliki kemampuan untuk melarutkan glimepirid dari yang paling tinggi ke yang rendah adalah asam oleat, myritol 318, capryol 90, sedangkan komponen surfaktan yang memiliki kemampuan untuk melarutkan glimepirid dari yang paling tinggi ke yang rendah adalah tween 80, tween 20, labrasol, labrafil M1944, dan chremophor RH 40,

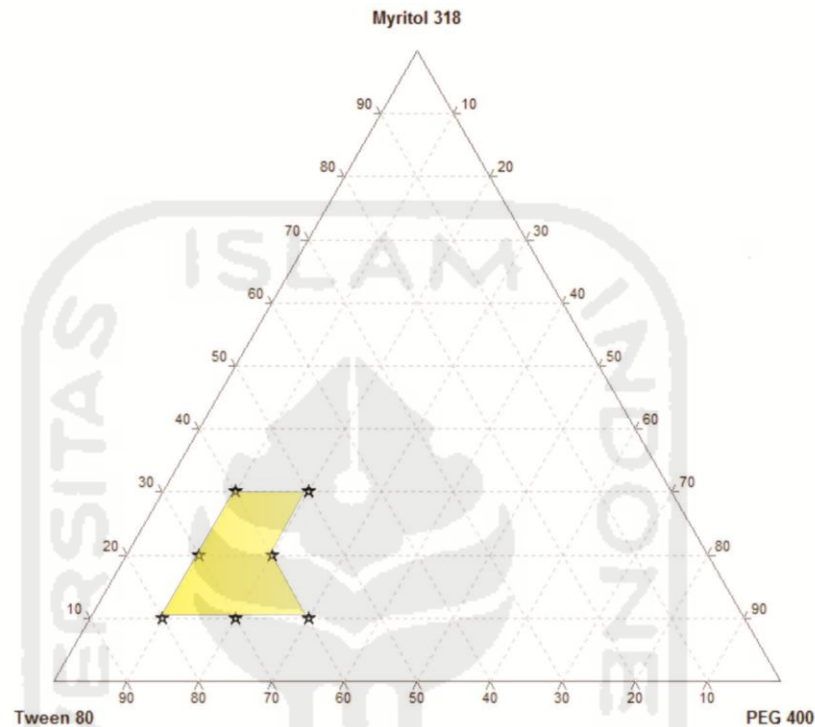
dan komponen kosurfaktan yang memiliki kemampuan melarutkan glimepirid dari yang paling tinggi ke yang rendah adalah PEG 400 dan polietilen glikol. Pada penelitian ini komponen minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang terpilih yaitu myritol 318, tween 80, dan PEG 400. Meskipun demikian dari tabel 4.1 kita dapat mengetahui bahwa semua bahan tersebut tidak dapat melarutkan glimepirid secara sempurna, hal ini dapat diketahui dengan besarnya nilai kelarutan pada masing-masing bahan kurang dari 10 mg/ml dan masih banyaknya sisa endapan glimepirid pada *ependorf* setelah disentrifugasi.

#### 4.4 Pembuatan Diagram Fase

Pembuatan diagram fase digunakan untuk mengetahui hubungan antara komponen dengan komposisinya sehingga membantu dalam menentukan rentang konsentrasi masing-masing komponen<sup>(27)</sup>. Pada penelitian ini diagram fase digunakan untuk menentukan daerah SNEDDS yang memisah dan menyatu serta dapat membentuk nanoemulsi yang jernih dengan menggunakan 3 komponen yang terdiri dari minyak (myritol 318), surfaktan (tween 80), dan kosurfaktan (PEG 400). Pembuatan diagram fase menggunakan *software Triplot*<sup>®</sup>, dengan *software* ini memudahkan peneliti untuk mengetahui daerah SNEDDS yang memisah dan menyatu serta dapat membentuk nanoemulsi yang jernih. Hasil diagram fase minyak : smix yang dibuat melalui *software Triplot*<sup>®</sup> dapat ditunjukkan pada gambar 4.3.

Dari gambar 4.3. dapat diketahui bahwa simbol “bintang” dengan area berwarna kuning adalah daerah dimana komponen minyak : surfaktan : kosurfaktan dengan perbandingan 10 : 80 : 10, 10 : 70 : 20, 10 : 60 : 30, 20 : 70 : 10, 20 : 60 : 20, 30 : 60 : 10, 30 : 50 : 20 terbentuk nanoemulsi secara jernih dan tidak memisah. Sedangkan komponen minyak : surfaktan : kosurfaktan dengan perbandingan 20 : 50 : 30, 30 : 40 : 30, 40 : 50 : 10, 40 : 40 : 20, 40 : 30 : 30, 50 : 40 : 10, 50 : 30 : 20, 50 : 20 : 30 memisah antara fase minyak dan smix, hal ini bisa terjadi karena dipengaruhi oleh konsentrasi surfaktan sebagai emulgator. Surfaktan dan kosurfaktan mengadsorbsi

pada antarmuka minyak dan air, sehingga dapat mengurangi energi permukaan dan meningkatkan stabilitas nanoemulsi<sup>(28)</sup>.



**Gambar 4.3.** Diagram fase SNEDDS GMP yang terbentuk nanoemulsi

Pembuatan diagram fase juga digunakan untuk mengetahui batas atas dan batas bawah konsentrasi minyak : surfaktan : kosurfaktan. Hasil nilai batas atas dan batas bawah konsentrasi minyak : surfaktan : kosurfaktan dapat ditunjukkan pada tabel 4.2. Dari tabel tersebut dapat diketahui bahwa surfaktan (tween 80) sebagai emulgator membutuhkan persentase yang lebih besar untuk dapat membentuk nanoemulsi.

**Tabel 4.2.** Persentase batas atas dan bawah minyak : surfaktan : kosurfaktan

Bahan	Batas Bawah	Batas Atas
Myritol 318	10%	30%
Tween 80	50%	80%
PEG 400	10%	30%

Surfaktan dan kosurfaktan memiliki dua gugus yang berbeda sifatnya, yaitu gugus hidrofobik dan gugus hidrofilik. Ketika dua gugus ini bertemu, gugus hidrofobik akan mengikat minyak dan gugus hidrofilik akan mengikat air. Begitu juga dengan kosurfaktan yang berperan untuk membantu surfaktan dalam proses emulsifikasi<sup>(27)</sup>. Ketika minyak dan air yang awalnya memisah akan bersatu ketika ditambah emulgator, sehingga campuran akan saling mengikat dan tegangan antar muka air dan minyak menurun. Jadi, ketika konsentrasi surfaktan berkurang maka ikatan antar komponen minyak dengan air akan ikut berkurang sehingga larutan menjadi tidak stabil. Minyak merupakan bahan yang berperan dalam melarutkan obat lipofilik, bersifat *emulsifier*, dan meningkatkan absorpsi obat pada sistem limfatik<sup>(28)</sup>.

#### **4.5 Optimasi Formula Menggunakan *D-Optimal***

Optimasi formula SNEDDS dilakukan dengan menggunakan bantuan desain *D-Optimal*. Dengan bantuan desain *D-optimal* diharapkan mendapatkan perbandingan komponen minyak : surfaktan : kosurfaktan yang optimal dengan nilai respon ukuran partikel, % transmisi, zeta potensial, dan PDI yang baik. Selain itu desain *D-Optimal* juga menampilkan analisis statistik ANOVA sehingga dapat diketahui hasil signifikansinya.

Hasil batas atas dan bawah konsentrasi komponen minyak : surfaktan : kosurfaktan yang didapatkan dari diagram fase juga dimasukkan kedalam desain *D-Optimal* untuk selanjutnya dianalisis dan ditentukan respon yang ingin ditentukan. Setelah semua respon ditetapkan kemudian dimasukkan kedalam desain *D-Optimal* dan dilakukan “run”. Adapun respon yang ditentukan adalah % transmisi, ukuran partikel, zeta potensial, dan PDI. Hasil respon yang didapatkan ditunjukkan pada tabel 4.3.

Setelah semua nilai respon tersebut dimasukkan kedalam desain *D-Optimal* kemudian dilakukan “run” dan dianalisis hasil uji statistik ANOVA masing-masing

respon yang sudah terdapat pada desain *D-Optimal*. Hasil uji statistik ANOVA pada masing-masing respon dapat ditunjukkan pada tabel 4.4.

**Tabel 4.3.** Data optimasi dan respon

Std	Run	Komponen (X)			Respon (Y)			
		X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>
4	1	30	60	10	97,8597	-52,8	47,1	0,547
11	2	30	60	10	97,8358	-54	50	0,594
7	3	20	70	10	99,7492	-37,4	19	0,489
9	4	15	55	30	99,5824	-47,3	21,9	0,505
6	5	20	50	30	99,6195	-50,9	22,6	0,405
5	6	10	60	30	99,6414	-54,5	14,6	0,339
12	7	30	50	20	98,3749	-47,6	51,2	0,593
2	8	30	50	20	97,4401	-51,5	45,3	0,524
8	9	10	70	20	99,4156	-46,3	14,4	0,457
3	10	20	60	20	99,6094	-43,7	16,9	0,159
1	11	10	80	10	96,9655	-50,8	13,3	0,482
10	12	10	80	10	97,7844	-50,8	12,9	0,409

Keterangan :

X<sub>1</sub> : Myritol 318 (%)

X<sub>2</sub> : Tween 80

X<sub>3</sub> : PEG 400

Y<sub>1</sub> : Transmitan (%)

Y<sub>2</sub> : Zeta potensial

Y<sub>3</sub> : Ukuran partikel

Y<sub>4</sub> : *Polydispersity Index* (PDI)

Dari tabel 4.4. diketahui bahwa % transmitan dan ukuran partikel memiliki nilai signifikan dengan nilai *p value* <0,05. Hal ini berarti bahwa nilai % transmitan dan ukuran partikel dipengaruhi oleh komponen formula yang ada pada desain *D-Optimal*. Pada % transmitan memiliki rentang nilai 96,9655 sampai 99,7492. Adapun nilai *lack of fit* memiliki tujuan untuk mengetahui apakah model yang tercantum memiliki kesesuaian dengan data respon<sup>(29)</sup> pada % transmitan nilai *lack of fit* sebesar



0,5464 > 0,05 yang berarti tidak ada kesignifikan kesalahan antara model *quadratic* dengan data respon.

**Tabel 4.4.** Hasil uji statistik ANOVA masing-masing respon

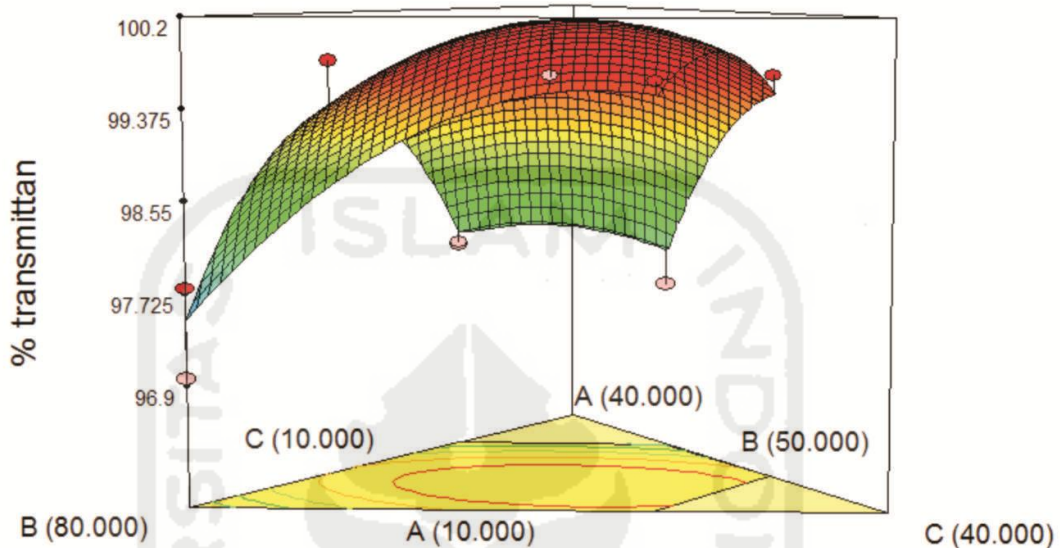
Parameter ANOVA	% Transmittan (Y <sub>1</sub> )	Zeta Potensial (Y <sub>2</sub> )	Ukuran Partikel (Y <sub>3</sub> )	PDI (Y <sub>4</sub> )
Model (p < 0,05)	0,0100 (signifikan)	0,0672 (tidak signifikan)	0,0001 (signifikan)	0,3074 (tidak signifikan)
Lack of fit (p > 0,05)	0,5464 (tidak signifikan)	0,0791 (tidak signifikan)	0,3621 (tidak signifikan)	0,0374 (signifikan)
R – squared	0,8792	0,7603	0,9799	0,6598
Adj R – squared	0,7785	0,5605	0,9632	0,2516
Coefficient				
A (X <sub>1</sub> )	+93,57	-80,34	+101,03	+0,78
B (X <sub>2</sub> )	+97,50	-49,99	+13,29	+0,46
C (X <sub>3</sub> )	+98,51	-73,02	+27,88	+0,55
BC (X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> )	+6,06	+48,05	-24,75	-
Mixture Model	Quadratic Mixture	Quadratic Mixture	Quadratic Mixture	Special cubic Mixture

Nilai *r-squared* yang diperoleh sebesar 0,8792. ketika nilai *r-square* semakin mendekati angka 1 berarti menandakan bahwa data hasil respon mengikuti model. Nilai *coefficient* menunjukkan persamaan antara komponen dengan data respon berdasarkan model, seperti berikut

$$Y_2 = +97,50 X_2 + 98,51 X_3 + 6,06 X_2 X_3 \dots \dots \dots (4.1)$$

Dari gambar 4.4. diketahui bahwa hubungan signifikan antara respon % transmittan dengan jumlah persentase komponen minyak (A), surfaktan (B), dan kosurfaktan (C) oleh desain *D-Optimal*. Pada konsentrasi minyak (A) semakin kecil nilai persentasenya maka semakin besar nilai % transmittan, sama halnya pada

konsentrasi surfaktan (B) semakin kecil nilai persentasenya maka semakin besar nilai % transmitan.



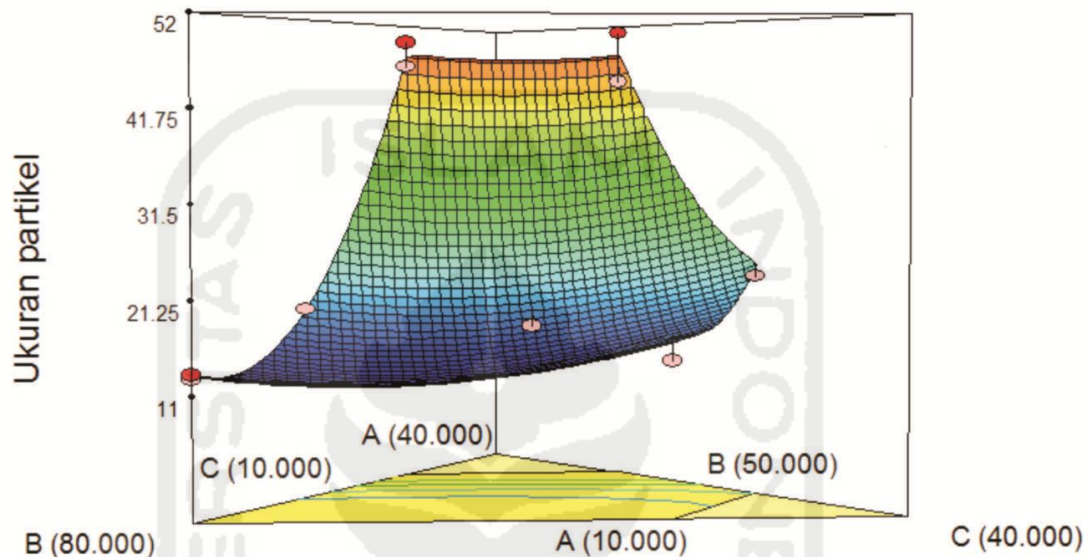
**Gambar 4.4.** Model grafik 3D % transmitan

Pada ukuran partikel memiliki rentang nilai 12,9 nm sampai 51,2 nm, nilai *lack of fit* sebesar  $0,3621 > 0,05$  yang berarti tidak ada kesignifikan kesalahan antara model *quadratic* dengan data respon. Nilai *r-squared* yang diperoleh sebesar 0,9799, nilai ini menunjukkan bahwa data hasil respon mengikuti model. Nilai *coefficient* menunjukkan persamaan antara komponen dengan data respon berdasarkan model, seperti berikut

$$Y_2 = +13,29 X_2 + 27,88 X_3 - 24,75 X_2 X_3 \dots \dots \dots (4.2)$$

Dari gambar 4.5. diketahui bahwa hubungan signifikan antara respon ukuran partikel dengan jumlah persentase komponen minyak (A), surfaktan (B), dan kosurfaktan (C) oleh desain *D-Optimal*. Pada konsentrasi minyak (A) semakin kecil nilai persentasenya maka semakin kecil ukuran partikelnya, sedangkan pada konsentrasi surfaktan (B) semakin besar nilai persentasenya maka semakin kecil ukuran partikelnya.

Zeta potensial dan *Polydispersity Index* (PDI) memiliki nilai yang tidak signifikan yang berarti bahwa nilai zeta potensial dan *Polydispersity Index* (PDI) tidak dipengaruhi oleh komponen formula yang ada pada desain *D-Optimal*.



**Gambar 4.5.** Model grafik 3D ukuran partikel

Respon zeta potensial memiliki rentang nilai  $-37,4$  mV sampai  $-54$  mV dengan nilai  $p < 0,05$  sebesar  $0,0672$  yang mengikuti model *quadratic*. Nilai *lack of fit* sebesar  $0,0791 > 0,05$  yang berarti tidak ada kesignifikan kesalahan antara model *quadratic* dengan data respon. Nilai *r-squared* yang diperoleh sebesar  $0,7603$ . Semakin nilai *r-squared* menjauhi angka 1 menandakan bahwa data hasil respon tidak mengikuti model. Sedangkan respon *polydispersity index* (PDI) memiliki rentang nilai  $0,159$  sampai  $0,594$  dengan nilai  $p < 0,05$  sebesar  $0,3074$  yang mengikuti model *Special cubic*. Nilai *lack of fit* sebesar  $0,0374 < 0,05$  yang berarti ada kesignifikan kesalahan antara model *Special cubic* dengan data respon. Nilai *r-squared* yang diperoleh sebesar  $0,6598$ , nilai ini menandakan bahwa data hasil respon tidak mengikuti model karena jauh dari nilai 1. Nilai *coefficient* menunjukkan persamaan antara komponen

dengan data respon berdasarkan model, akan tetapi persamaan ini hanya berlaku jika respon memiliki kesignifikan dengan model.

Setelah didapatkan data masing-masing respon dari variabel komponen ada yang menunjukkan hasil signifikan dan tidak signifikan, respon yang memiliki nilai signifikan kemudian dimasukkan kedalam kriteria pengoptimalan formula SNEDDS glimepirid pada desain *D-Optimal*. Untuk parameter kriteria pada % transmitan diisi dengan *maximize* karena diharapkan dari penelitian ini adalah memiliki nilai %transmitan yang tinggi mendekati 100% dengan target batas bawah 96.9655 dan batas atas 99.7492. untuk parameter kriteria pada ukuran partikel diisi dengan *minimize* dengan harapan formula optimal yang didapatkan memiliki nilai yang kecil dengan target batas atas 51,2 nm dan batas bawa 12,9 nm. Sedangkan untuk zeta potensial dan *polydispersity index* (PDI) karena keduanya memiliki nilai respon yang tidak signifikan maka pada parameter kriteria diisi dengan “none” karena respon tersebut memiliki nilai yang tidak bermakna antara variabel dependen dan variabel independen. Berikut adalah tabel yang menunjukkan kriteria target, batas atas dan bawah formula optimal.

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

No	Komponen	Target	Batas Bawah	Batas Atas
1	Myritol 318	<i>In Range</i>	10 %	30 %
2	Tween 80	<i>Minimize</i>	50 %	80 %
3	PEG 400	<i>In Range</i>	10 %	30 %
4	% Transmitan	<i>Maximize</i>	96,96	99,75
5	Ukuran Partikel	<i>Minimize</i>	12,9	51,2
6	<i>Polydispersity Index</i>	<i>None</i>	-	-
7	Zeta Potensial	<i>None</i>	-	-

Setelah dimasukkan kriteria nilai respon yang diharapkan, selanjutnya desain *D-Optimal* akan merekomendasikan formula optimal untuk SNEDDS glimepirid,

yaitu dengan persentase komponen myritol 318, tween 80 dan PEG 400 adalah 17,23 %, 52,77 %, dan 30 % dengan target respon yang diharapkan untuk %transmitan dan ukuran partikel adalah 99,7805 % dan 19,7366 disertai dengan nilai *desirability* 0,907 yang menunjukkan keterpercayaan formula yang dibuat dengan yang diprediksikan. Berikut adalah tabel hasil formula optimal yang didapatkan.

**Tabel 4.6.** Hasil formula optimal SNEDDS glimepirid

Myritol 318 (%)	Tween 80 (%)	PEG 400 (%)	% transmitan	Ukuran partikel	Desirability
17,23	52,77	30	99,7805	19,7366	0,907

#### 4.6 Karakterisasi Sediaan SNEDDS Glimepirid

Setelah didapatkan formula optimal dari sediaan SNEDDS, langkah selanjutnya adalah karakterisasi dengan dilakukan uji % transmitan, ukuran partikel, zeta potensial, *polydispersity Index* (PDI), dan kadar.

##### 4.6.1 % Transmitan

Uji % transmitan dilakukan dengan cara membaca nilai transmitan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada  $\lambda$  650 nm. Berikut adalah tabel hasil % transmitan SNEDDS glimepirid.

**Tabel 4.7.** Hasil % transmitan SNEDDS glimepirid

Replikasi	% Transmitan (%)
1	99,28 $\pm$ 0,00
2	98,99 $\pm$ 0,00
3	99,08 $\pm$ 0,00
Rata – rata	99,11 $\pm$ 0,00

Hasil %transmitan tersebut kemudian dibandingkan dengan target formula optimal yang didapatkan dari desain *D-Optimal* dengan tujuan untuk mengetahui %

bias hasil yang didapatkan. Berikut adalah hasil respon target, hasil percobaan, dan bias.

**Tabel 4.8.** Hasil respon target, percobaan, dan bias %transmitan SNEDDS GMP (n=3)

<b>Respon</b>	<b>Target</b>	<b>Hasil Percobaan</b>	<b>Bias</b>
%transmitan	99,78 %	99,11 ± 0,00 %	0,67 %

Dari tabel 4.8. tersebut dapat diketahui bahwa formula optimal SNEDDS glimepirid memiliki target % transmitan 99,78 %, hasil percobaan 99,11 ± 0,00 % dengan nilai bias 0,67 %. Nilai tersebut sudah tergolong baik dan dapat diterima karena berdasarkan literatur ketika suatu sampel memiliki nilai bias sebesar <10 % maka nilai tersebut masih dikatakan baik dan dapat diterima<sup>(30)</sup>.

Dari tabel 4.7. tersebut diketahui bahwa uji %transmitan dilakukan tiga kali replikasi dengan masing-masing replikasi dilakukan tiga kali pembacaan. Replikasi pertama memiliki nilai 99,28 % ± 0,00 %, replikasi kedua 98,99 % ± 0,00 %, dan replikasi ketiga 99,08 % ± 0,00 % serta rata-rata dari ketiga replikasi tersebut adalah 99,11 % ± 0,00 %, nilai tersebut sudah tergolong baik karena berdasarkan literatur nilai % transmitan yang baik adalah mendekati 100 %. Nilai % transmitan yang mendekati 100 % menunjukkan bahwa larutan SNEDDS yang dibuat transparan, dan jernih. Selain itu kejernihan larutan juga mengindikasikan bahwa ukuran dari partikel dalam formula SNEDDS berukuran nanometer. Oleh karena ukuran partikel yang berukuran nano maka dapat dikatakan SNEDDS yang dibuat memiliki luas permukaan yang luas<sup>(31)</sup>.

#### 4.6.2 Ukuran partikel

Dari hasil optimasi formula didapatkan formula optimal dengan target nilai ukuran partikel 19,7366 nm. Adapun hasil ukuran partikel formula optimal SNEDDS glimepirid adalah sebagai berikut.

**Tabel 4.9.** Hasil ukuran partikel SNEDDS glimepirid

Replikasi	Ukuran partikel (nm)
1	20,9 ± 0,55
2	20,7 ± 0,32
3	20,7 ± 0,07
Rata – rata	20,7 ± 0,31

Hasil ukuran partikel tersebut kemudian dibandingkan dengan target formula optimal yang didapatkan dari desain *D-Optimal* dengan tujuan untuk mengetahui % bias hasil yang didapatkan. Berikut adalah hasil respon target, hasil percobaan, dan bias.

**Tabel 4.10.** Hasil respon target, percobaan, dan bias ukuran partikel SNEDDS GMP (n=3)

Respon	Target	Hasil Percobaan	Bias
Ukuran partikel	19,74 nm	20,7 ± 0,31 nm	4,86 %

Dari tabel tersebut dapat diketahui bahwa formula optimal SNEDDS glimepirid memiliki target ukuran partikel 19,74 nm, hasil percobaan 20,7 ± 0,31 nm dengan nilai bias 4,86 %. Nilai tersebut sudah tergolong baik dan dapat diterima karena berdasarkan literatur ketika suatu sampel memiliki nilai bias sebesar <10 % maka nilai tersebut masih dikatakan baik dan dapat diterima<sup>(30)</sup>.

Besarnya konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan dapat mempengaruhi ukuran partikel yang dihasilkan. Semakin besar konsentrasi surfaktan yang digunakan maka akan menghasilkan ukuran partikel yang semakin kecil<sup>(32)</sup>. Konsentrasi surfaktan dapat mempengaruhi ukuran partikel melalui tegangan permukaan, tegangan permukaan suatu emulsi yang diturunkan oleh surfaktan akan menyebabkan mengecilnya ukuran partikel karena adanya energi yang mampu memecah dan memperkecil ukuran partikel pada emulsi. Sedangkan kosurfaktan berfungsi untuk membantu surfaktan dalam memperkecil ukuran partikel dengan cara membuat dan mengisi celah kosong

diantara surfaktan<sup>(27)</sup>. Ukuran partikel merupakan salah satu yang penting diperhatikan dalam pembuatan sediaan SNEDDS. Semakin kecil ukuran partikel maka semakin cepat pelepasan obat, cepat terabsorpsi dan semakin mudah masuk ke jaringan<sup>(33)</sup>.

#### 4.6.3 Zeta potensial

Zeta potensial adalah parameter muatan listrik antar partikel. Semakin tinggi nilai zeta potensial maka akan semakin mencegah terjadinya flokulasi atau peristiwa penggabungan koloid dari yang kecil menjadi besar. Zeta potensial mengatur gaya tolak menolak antar partikel bermuatan yang tersebar dalam larutan. Peningkatan daya elektrostatis pada nanoemulsi akan membuat muatan saling tolak menolak, sedangkan penurunan daya elektrostatis pada nanoemulsi akan membuat muatan antar partikel saling tarik menarik sehingga dapat menyebabkan sedimentasi pada larutan<sup>(34)</sup>. Apabila nilai zeta potensial menurun atau nilainya kurang dari batasan stabil yaitu lebih besar atau sama dengan  $-30$  mV atau  $+30$  mV dapat menyebabkan pemisahan fase dan hanya bisa didapatkan sediaan dengan stabilitas jangka pendek. Apabila didapat nilai zeta potensial  $-5$  mV sampai  $+5$  mV maka sediaan dipastikan akan mengalami agregasi<sup>(35)</sup>. Berikut adalah hasil zeta potensial yang didapat.

**Tabel 4.11.** Hasil zeta potensial SNEDDS glimepirid (n=3)

Replikasi	Zeta potensial (mV)
1	$-29,83 \pm 2,96$
2	$-44,36 \pm 4,32$
3	$-28,83 \pm 1,25$
Rata – rata	$-34,34 \pm 2,84$

Dari tabel 4.10 dapat diketahui bahwa zeta potensial SNEDDS glimepirid replikasi 1 adalah  $-29,83 \pm 2,96$  mV, replikasi 2 adalah  $-44,36 \pm 4,32$ mV, dan replikasi 3 adalah  $-28,83 \pm 1,25$  mV. Adapun rata – rata zeta potensial adalah  $-34,34 \pm 2,84$ mV.



#### 4.6.4 Polydispersity Index (PDI)

*Polydispersity index* merupakan nilai yang menunjukkan homogenitas dispersi ukuran partikel. Nilai PDI  $<0,5$  menunjukkan bahwa dispersi ukuran partikel homogen, sedangkan nilai PDI  $>0,5$  menunjukkan bahwa dispersi ukuran partikel heterogen. Berikut adalah hasil nilai PDI yang didapat.

**Tabel 4.12.** Hasil *polydispersity Index* (PDI) SNEDDS glimepirid (n=3)

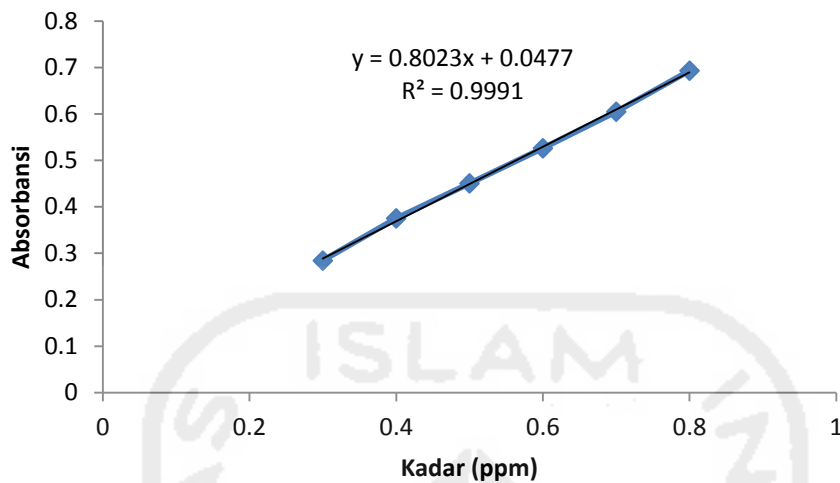
Replikasi	<i>Polydispersity Index</i> (PDI)
1	$0,364 \pm 0,02$
2	$0,38 \pm 0,06$
3	$0,498 \pm 0,44$
Rata – rata	$0,414 \pm 0,17$

Dari tabel 4.12. tersebut dapat diketahui bahwa nilai PDI SNEDDS glimepirid replikasi 1 adalah  $0,364 \pm 0,02$ , replikasi 2 adalah  $0,38 \pm 0,06$ , dan replikasi 3 adalah  $0,498 \pm 0,44$ , serta rata-ratanya adalah  $0,414 \pm 0,17$ . Dari nilai tersebut dapat dikatakan bahwa ukuran partikel yang tersebar dalam sediaan SNEDDS glimepirid tersebar secara homogen.

#### 4.6.5 Penetapan Kadar Glimepirid dalam SNEDDS

Sebelum dilakukan penetapan kadar glimepirid terlebih dahulu dilakukan pembuatan kurva baku yang bertujuan untuk mendapatkan persamaan regresi linier yang merupakan hubungan antara seri kadar dengan absorbansi. Berikut adalah kurva baku glimepirid dan persamaan yang didapat.

Dari kurva baku yang terdapat pada gambar 4.6 dapat diperoleh nilai *intercept* (a) = 0,0477 nilai *slope* (b) = 0,8023, dan nilai korelasi (r) = 0,999. Nilai korelasi tersebut dapat dikatakan baik, karena nilai korelasi yang baik adalah mendekati angka 1<sup>(36)</sup>.



**Gambar 4.6.** Kurva baku SNEDDS glimepirid

Setelah didapatkan persamaan regresi linear kemudian dilakukan penetapan kadar glimepirid dengan tujuan untuk mengetahui besaran suatu senyawa dalam suatu sediaan. Penetapan kadar dilakukan dengan pembacaan dan perhitungan absorbansi antara respon sampel dengan kurva baku melalui persamaan regresi linear<sup>(37)</sup>. Berikut adalah tabel kadar glimepirid yang didapat.

**Tabel 4.13.** Kadar glimepirid dalam SNEDDS

Kadar Awal	Kadar (mg/ml)	Kadar (%)
0,4 mg/ml	0,41 ± 0,00 mg/ml	103,28 ± 1,2 %

Dari tabel tersebut dapat diketahui bahwa kadar glimepirid yang didapat adalah  $0,41 \pm 0,00$  mg/ml dengan persen kadar sebesar 103,28 %. Hasil tersebut masih dapat dikatakan baik karena *range* perolehan kembali kadar yang masih dapat ditoleransi adalah antara 95 % - 105 %.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Optimasi formula sediaan SNEDDS glimepirid menggunakan desain *D-Optimal* diperoleh formula optimal dengan persentase komponen masing-masing minyak (myritol 318), surfaktan (tween 80), dan kosurfaktan (PEG 400) adalah sebesar 17,23 %, 52,77 %, dan 30 %. Hasil karakterisasi dari formula optimal memenuhi syarat untuk kriteria SNEDDS glimepirid, diantaranya adalah % transmisi sebesar  $99,11 \pm 0,00$  %, ukuran partikel sebesar  $20,7 \pm 0,31$  nm, zeta potensial sebesar  $-34,34 \pm 2,84$  mV, *Polydispersity Index* (PDI) sebesar  $0,414 \pm 0,17$ , dan kadar glimepirid sebesar  $0,41 \pm 0,00$  mg/ml.

#### **5.2 Saran**

Penelitian ini belum diketahui laju disolusi obat dalam tubuh, sehingga perlu dilakukan uji disolusi *in vitro* untuk formula optimal sediaan SNEDDS glimepirid pada penelitian selanjutnya.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Liu F, Wang Y, Yan M, Zhang L, Pang T, Liao H. Glimepirid attenuates a production via suppressing BACE1 activity in cortical neurons. *Neuroscience Letters*. 2013;557: 90–94
2. Li H, Pan T, Cui Y, Li X, Gao J, Yang W, Shen S. Improved oral bioavailability of poorly water-soluble glimepirid by utilizing microemulsion technique. *International Journal of Nanomedicine*. 2016;11:3777-3788
3. Du B, Shen GP, Wang DD, Pang L, Chen Z, Liu ZY. Development and characterization of glimepirid nanocrystal formulation and evaluation of its pharmacokinetic in rats. *Drug Deliv*. 2013;20:25–33
4. Seedher N, Kanojia M. Co-solvent solubilization of some poorly-soluble antidiabetic drugs. *Pharm Dev Technol*. 2009;14:185–192
5. Mohd AB, Sanka K, Bandi S, Diwan PV, Shastri N. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) for oral delivery of glimepirid: development and antidiabetic activity in albino rabbits. *Drug Deliv*. 2015;22:499–508
6. Reven S, Homar M, Peternel L, Kristl J, Žagar E. Preparation and characterization of tablet formulation based on solid dispersion of glimepirid and poly(ester amide) hyperbranched polymer. *Pharm Dev Technol*. 2013;18:323–332
7. Seedher N, Kanojia M. Micellar solubilization of some poorly soluble antidiabetic drugs: a technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2008;9:431–436
8. Rajput N, Thakare VM, Tekade BW, Chaudhari KP, Jadhao UT. Formulation and evaluation of fast dissolving tablet by inclusion complexation. *Asian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2014;4:15-20
9. Mohd BA., Sanka K, Bandi S, Diwan PV, Shastri N. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) for oral delivery of glimepirid: development and antidiabetic activity in albino rabbits. *Drug Deliv*. 2015;22(4):499-508
10. Kamble M, Borwandkar VG, Mane SS, Omkar R. Formulation and evaluation of lipid based nanoemulsion of glimepirid using self-emulsifying technology. *Indo Am J Pharm Res*. 2012;2:11–25

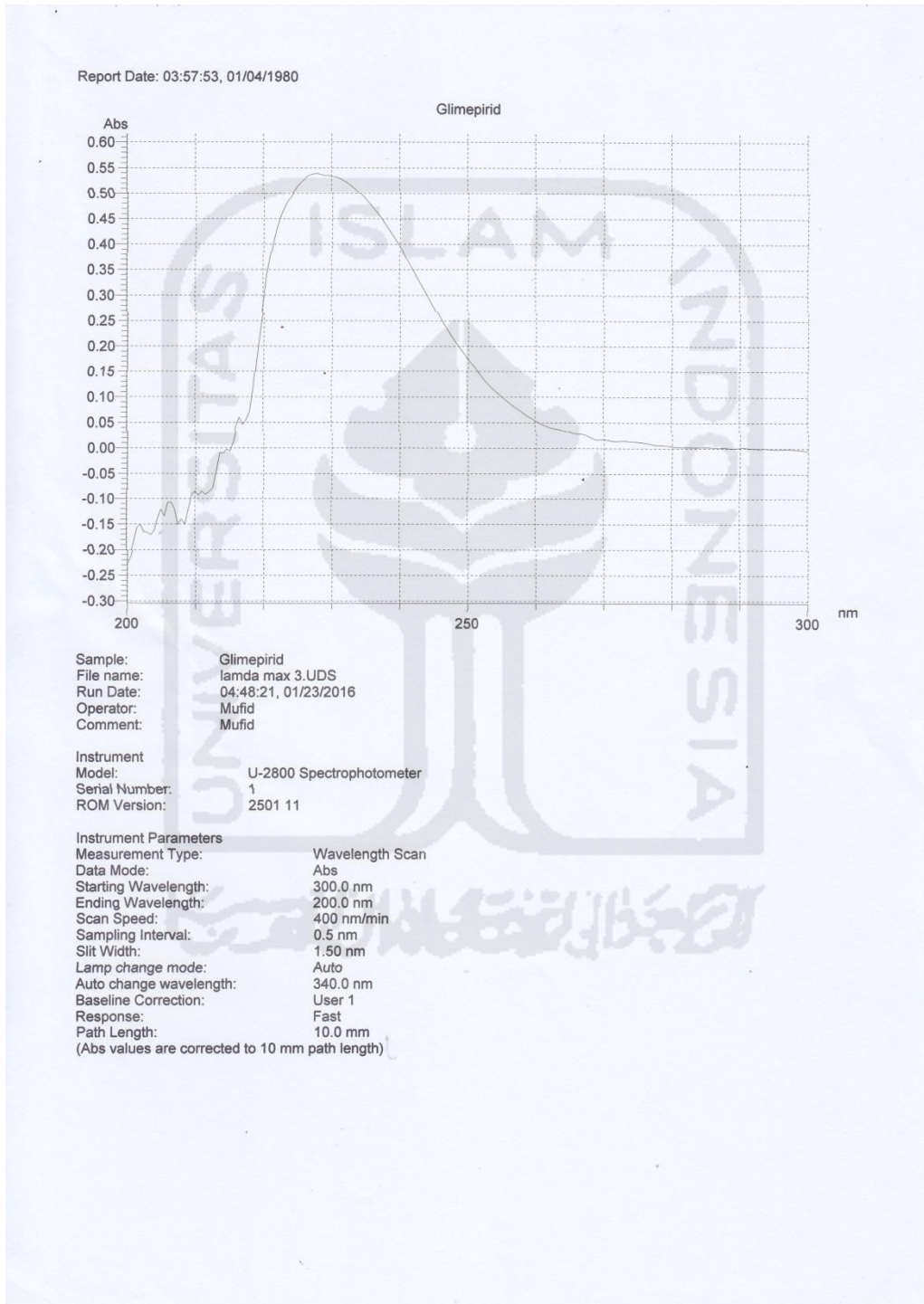
11. Mahmoud H, Saleh A., Elkadi S. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems of simvastatin aiming dissolution enhancement. *African journal of pharmacy and pharmacology*. 2013 ; 1483
12. Wang Z, Sun J, Wang Y, Liu X, Liu Y, Fu Q, Meng P, He Z, Solid Self-emulsifying Nitrendipine Pellets: Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation, *Int. J. Pharm.*,2010;383:1–6
13. Sweetman CS. *Martindale, The Complete Drug Reference*. 35th Ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2007
14. Anonim. *Farmakope Indonesia*. IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1995
15. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn, ME, 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth Edition, Pharmaceutical Press, London
16. Sarker A, Shimu IJ, Tuhin RH, Raju AS. Nanoemulsion: An excellent mode for delivery of poorly soluble drug through different routes. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015;7(12):966-977
17. Azeem A, Rizwan M, Ahmad FJ, Iqbal Z, Khar RK, Aqil M, Talegaonkar S, Nanoemulsion Components Screening and Selection: a Technical Note, *AAPS PharmSciTech*.2009;10(1): 69-76
18. Wadhwa J, Nair A, Kumria R, Emulsion Forming Drug Delivery System for Lipophilic Drugs, *Acta Pol Pharm*. 2012;69(2):179-91
19. Patel ND, Patel KV, Panchai LA, Shukla AK, Shelat PK, an Emerging Technique for Poorly Soluble Drugs: Self Emulsifying Drug Delivery System , *Int. J. Pharm. Bio. Arch*. 2011;2(2):621-629.
20. Benita S, *Microencapsulation: Methods and Industrial Applications Vol 158*, 2nd Edition, New York, Marcel Dekker Inc., 2006, 2-5
21. Nasr A, Gardouh A, Ghonaim H, Abdelghany E. Effect of oils, surfactants and cosurfactants on phase behavior and physicochemical properties of self-

- nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for irbesartan and olmesartan. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2016(8): 13-24
22. Qureshi MJ, Mallikarjun C, Kian Wg. Enhancement of solubility and therapeutic potential of poorly soluble lovastatin by snedds 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
  23. Syukri Y, Nugroho AE, Martien R, Lukitaningsih E. Validasi penetapan kadar isolat andrografolid dari tanaman sambiloto (*andrographis paniculata* nees) menggunakan HPLC. *Journal Sains Farmasi & Klinis*. 2015: 2(1): 11-12
  24. Adithya BP, Vijayalakshmi M, Khrisna UVR. Stability indicating spectrophotometric method for the estimation of glimepirid in bulk and various marketed brands of tablets. *Pharm Analysis & Quality Assurance*. 2012(4): 2
  25. Day RA, Underwood AL. *Kimia Analisis Kuantitatif*. 5th ed. Jakarta: Erlangga; 1996. hlm 145.
  26. Bolton S, Bon C. *Pharmaceutical Statistics*. New York: Marcell Dekker Inc; 2004. hlm 79.
  27. Ana MSV, Beatriz CN, Ana CCC, Monserrat A.T. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for enhanced dissolution of gemfibrozil. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012: 161-175
  28. Niamprem P, Rujivipat S, Tiyaboonchai W. Development and characterization of lutein-loaded snedds for enhanced absorption in caco-2 cells. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2014: 19(6): 735-742
  29. Hadi Y, Wahyudi S, Sugiono. Aplikasi metode objective matrix dan response surface methodology untuk peningkatan produktivitas. *Jemis*. 2014: 2(1): 31-32
  30. Moriassi DN, Arnold JG, Liew MWV. Model evaluation guidelines for systematic quantification of accuracy in watershed simulations. *Asabe*. 2007: 50(3): 885-900

31. Chavda H, Patel J, Chavada G, Dave S, Patel A, Patel C. Self-Nanoemulsifying Powder of Isotretinoin: Preparation and Characterization. *J Powder Technol.* 2013;1:8.
32. Helmiyati, Emil B, Nitri A. Polimerisasi emulsi etil akrilat: pengaruh konsentrasi surfaktan, inisiator dan teknik polimerisasi terhadap distribusi ukuran partikel. *Makara, Sains.* 2009: 13(1): 59-64
33. Shanmugam S, Baskaran R, Balakrishnan P. Solid Selfnanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) Containing Phosphatidylcholine for Enhanced Bioavailability of Highly Lipophilic Bioactive Carotenoid Lutein. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;79(2):250–7.
34. Bali V, Ali M, Ali J. Nanocarrier for the enhanced bioavailability of a cardiovascular agent: in vitro, pharmacodynamic, pharmacokinetic and stability assessment. *International Journal of Pharmacy.* 2011: 403: 46–56.
35. Gershanik T, Benita S. Self-Dispersing Lipid Formulations for Improving Oral Absorption of Lipophilic Drug. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005;50;430.
36. Wadhwa JA, Nair A, Kumria R. Self-emulsifying system: a potential approach for delivery of lipophilic drugs. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2012: 3(3): 47
37. Deani GA, Optimasi dan formulasi sediaan SNEDDS glimepirid menggunakan myritol 318 sebagai fase minyak, surfaktan tween 20, dan PEG 400. FMIPA UII. 2016: 30

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Panjang gelombang maksimal dan kurva baku glimepirid





## Processing Performed

Savitsky-Golay Smoothed

Smoothing Order: 3  
Number of Points: 7  
Number of Times: 1

## Peak Integration

Method: Rectangular  
Sensitivity: 1  
Threshold: 0.0100

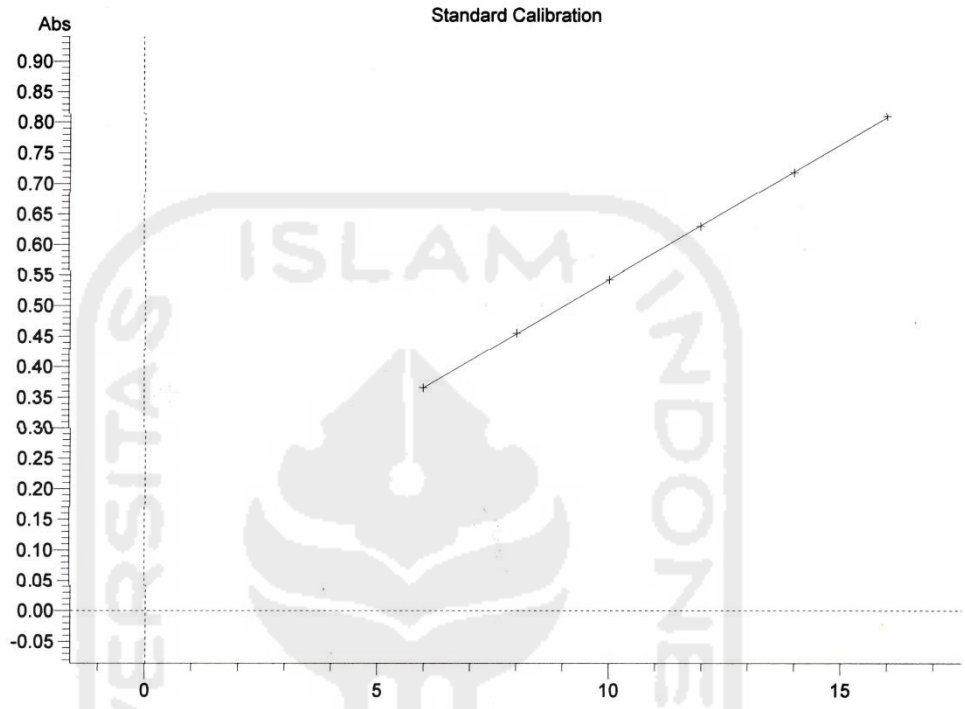
## Peaks

Peak #	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)	Valley (nm)	Valley
1	300.0	227.5	207.5	0.539	13.805	207.5	-0.15
2	207.5	208.5	200.0	-0.107	-1.124	200.0	-0.22



### Kurva baku glimepirid

Report Date: 03:56:49, 01/04/1980



Sample: Glimepirid  
 File Name: kurva baku glimepirid  
 Run Date: 01:25:25, 01/04/1980  
 Operator: Mufid  
 Comment: Mufid

Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer  
 Serial Number: 1  
 ROM Version: 2501 11

Instrument Parameters  
 Measurement Type: Photometry  
 Data Mode: Abs  
 Number of Wavelengths: 1  
 Wavelength 1: 227.5 nm  
 Slit Width: 1.50 nm  
 Lamp source: Auto  
 Lamp change wavelength: 340.0 nm  
 Baseline Correction: User 1  
 Path Length: 10.0 mm  
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

Std No. / Name	Abs(227.5)	Conc(ppm)	diff	RD	t
1 Standar 1	0.366	6.00	0.01	1.0077	0.2057
2 Standar 2	0.455	8.00	0.03	4.2726	0.8721
3 Standar 3	0.542	10.00	-0.02	-2.8508	-0.5819
4 Standar 4	0.630	12.00	-0.02	-4.2030	-0.8579
5 Standar 5	0.718	14.00	-0.03	-5.1704	-1.0553
6 Standar 6	0.810	16.00	0.04	6.9439	1.4173

**Lampiran 2.** Perhitungan kurva kalibrasi glimepirid dalam pelarut metanol

**1. Penimbangan glimepirid**

$$\frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} = \frac{100 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 100 \text{ ppm}$$

**2. Pengenceran dan pembuatan seri kadar**

Dari 100 ppm diencerkan menjadi 50 ppm kemudian dibuat seri kadar 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 14 ppm, 16 ppm dengan rumus pengenceran  $M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$

6 ppm :

$$50 \text{ ppm} \times V_1 = 6 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

$$V_1 = 1,2 \text{ ml}$$

12 ppm :

$$50 \text{ ppm} \times V_1 = 12 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

$$V_1 = 2,4 \text{ ml}$$

8 ppm :

$$50 \text{ ppm} \times V_1 = 8 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

$$V_1 = 1,6 \text{ ml}$$

14 ppm :

$$50 \text{ ppm} \times V_1 = 14 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

$$V_1 = 2,8 \text{ ml}$$

10 ppm :

$$50 \text{ ppm} \times V_1 = 10 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

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

16 ppm :

$$50 \text{ ppm} \times V_1 = 16 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

$$V_1 = 3,2 \text{ ml}$$

**Lampiran 3.** Persamaan kurva baku glimepirid

Tabel kurva baku glimepirid

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi (Abs)
6	0,366
8	0,455
10	0,542
12	0,63
14	0,718
16	0,81

$$a = 0,1$$

$$b = 0,044$$

$$r = 0,9999$$

$$y = bx + a$$

$$y = 0,044x + 0,1$$

**Lampiran 4.** Perhitungan kelarutan glimepirid

Tabel absorbansi sampel

Sampel	Absorbansi (Abs)	Rata-Rata (mg/ml)	SD
Blanko Myritol	0,004		
Myritol 1	0,366		
Myritol 2	0,393	4,449	0,015
Myritol 3	0,392		
Blanko Capryol	0,003		
Capryol 1	0,374		
Capryol 2	0,375	4,311	0,001
Capryol 3	0,373		
Blanko Tween 20	0,007		
Tween 20 1	0,484		
Tween 20 2	0,48	6,812	0,002
Tween 20 3	0,481		
Blanko Tween 80	0,1		
Tween 80	0,504		
Tween 80	0,512	7,030	0,005
Tween 80	0,512		
Blanko Labrasol	0,1		
Labrasol 1	0,576		
Labrasol 2	0,578	3,464	0,007
Labrasol 3	0,589		
Blanko Labrafil	0,1		
Labrafil 1	0,586		
Labrafil 2	0,589	1,814	0,020
Labrafil 3	0,622		

Contoh Perhitungan Kadar :

- Kadar Glimepirid dalam Myritol

$$- \text{Abs sampel (y)} = 0,394 - 0,004 = 0,39$$

$$y = bx + a$$

$$y = 0,044 X_1 + 0,1$$

$$0,38 = 0,044 X_1 + 0,1$$

$$X_1 = 6,59$$

$$\text{Kadar} = X_1 \times \text{FP}$$

$$= 6,59 \times 700$$

$$= 4.613 \text{ ppm}$$

$$= 4.613 \text{ mg/1000 ml}$$

$$= 4,613 \text{ mg/ml}$$

$$\begin{aligned} \text{- Rata-rata Kadar} &= \frac{(4.613 + 4.232 + 4.582) \text{ mg/mL}}{3} \\ &= 4.449 \text{ mg/1000 mL} \end{aligned}$$

$$\text{- SD} = \sqrt{\frac{(4.613-4.449)^2 + (4.613-4.232)^2 + (4.613-4.582)^2}{3-1}}$$

$$= 0,015$$

Kadar Glimepirid dalam Myritol 318 = 4,449 ± 0,015 mg/ml



**Lampiran 5.** Hasil pengukuran respon formula optimal

1. Tabel hasil % transmittan

<i>Batch</i>	<b>Transmittan (%)</b>	<b>Rata-rata±SD (%)</b>	<b>Rata-rata % Transmittan (%)±SD</b>
R1	99,2783		
	99,2844	99,2798±0,004	
	99,2767		
R2	98,9960		
	99,0005	98,9985±0,002	99,11±0,002
	98,9990		
R3	99,0860		
	99,0814	99,0835±0,002	
	99,0829		

2. Tabel hasil ukuran partikel

<i>Batch</i>	<b>Ukuran partikel (nm)</b>	<b>Rata-rata±SD (nm)</b>	<b>Rata-rata ukuran partikel (nm) ±SD</b>
R1	20,4		
	20,9	20,9±0,5	
	21,5		
R2	20,5		
	21,1	20,7±0,32	20,8±0,31
	20,7		
R3	20,7		
	20,7	20,7±0,07	
	20,8		

## 3. Tabel hasil zeta potensial

<b>Batch</b>	<b>Zeta potensial (mV)</b>	<b>Rata-rata±SD (mV)</b>	<b>Rata-rata zeta potensial (mV) ±SD</b>
R1	-32,2		
	-26,5	-29,83±2,96	
	-30,8		
R2	-47,8		
	-39,4	-44,36±4,32	-34,34±2,84
	-45,9		
R3	-30		
	-28,5	-28,83±1,25	
	-28		

4. Tabel hasil *polydispersity index* (PDI)

<b>Batch</b>	<b><i>polydispersity</i> index (PDI)</b>	<b>Rata-rata±SD</b>	<b>Rata-rata PDI±SD</b>
R1	0,382		
	0,343	0,364±0,02	
	0,366		
R2	0,362		
	0,333	0,38±0,06	0,414±0,17
	0,446		
R3	0,033		
	0,0354	0,498±0,44	
	0,111		



**Lampiran 6.** Perhitungan kurva baku glimepirid

Formula :

Myritol 318 = 17,23 %

Tween 80 = 52,77 %

PEG 400 = 30 %

Glimepirid = 2 mg

Sediaan SNEDDS = 400 ppm

Diambil 1000  $\mu$ l diencerkan dalam labu ukur 10 ml (40 ppm)Rumus pengenceran :  $M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$ 

0,3 ppm :

$$40 \text{ ppm} \times V_1 = 0,3 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,0075 \text{ ml}$$

$$V_1 = 7,5 \mu\text{l}$$

0,6 ppm :

$$40 \text{ ppm} \times V_1 = 0,6 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,015 \text{ ml}$$

$$V_1 = 15 \mu\text{l}$$

0,4 ppm :

$$40 \text{ ppm} \times V_1 = 0,4 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,01 \text{ ml}$$

$$V_1 = 10 \mu\text{l}$$

0,7 ppm :

$$40 \text{ ppm} \times V_1 = 0,7 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,0175 \text{ ml}$$

$$V_1 = 17,5 \mu\text{l}$$

0,5 ppm :

$$40 \text{ ppm} \times V_1 = 0,5 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,0125 \text{ ml}$$

$$V_1 = 12,5 \mu\text{l}$$

0,8 ppm :

$$40 \text{ ppm} \times V_1 = 0,8 \text{ ppm} \times 10 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,02 \text{ ml}$$

$$V_1 = 20 \mu\text{l}$$

**Lampiran 7.** Persamaan kurva baku glimepirid

Tabel kurva kalibrasi

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
0,3	0,2842
0,4	0,3752
0,5	0,4505
0,6	0,5266
0,7	0,6047
0,8	0,6930

$$a = 0,0477$$

$$b = 0,8025$$

$$r = 0,9995$$

$$y = bx + a$$

$$y = 0,8025x + 0,0477$$

**Lampiran 8.** Perhitungan kadar glimepirid dalam sampel

Tabel absorbansi dan konsentrasi glimepirid dalam sediaan SNEDDS

<i>Batch</i>	<i>Abs</i>	<i>Konsentrasi (ppm)</i>	<i>Kadar (%)</i>	<i>Rata-rata kadar (%)±SD</i>
R1	0,4651			
	0,4651	0,5214	104,28	
	0,4651			
R2	0,4560			
	0,4560	0,5097	101,94	103,28 ± 1,2
	0,4560			
R3	0,4626			
	0,4626	0,5181	103,62	
	0,4626			

Contoh perhitungan kadar :

Konsentrasi (x) = 0,5214 ppm

Kadar = x . FP

$$= 0,5214 \times 800$$

$$= 417,12 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Kadar} = \frac{417,12 \text{ ppm}}{400 \text{ ppm}} \times 100 \%$$

$$= 104,28 \%$$

$$\text{Rata-rata } \% \text{ kadar} = \frac{104,28 \% + 101,94 \% + 103,62 \%}{3}$$

$$= 103,28 \%$$

### Lampiran 9. Perhitungan perbedaan prediksi dengan percobaan

Tabel perbandingan prediksi respon desain D-Optimal dengan hasil percobaan

Respon	Prediksi <i>Design Expert</i>	Hasil Percobaan	% Bias
Ukuran Partikel	19,74 nm	20,7 ± 0.31 nm	4,86 %

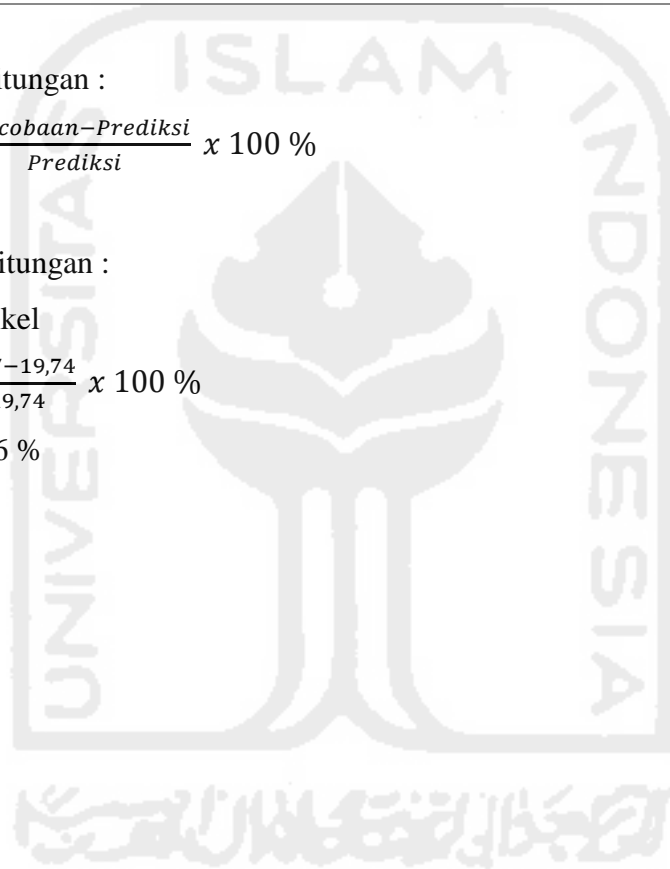
Rumus perhitungan :

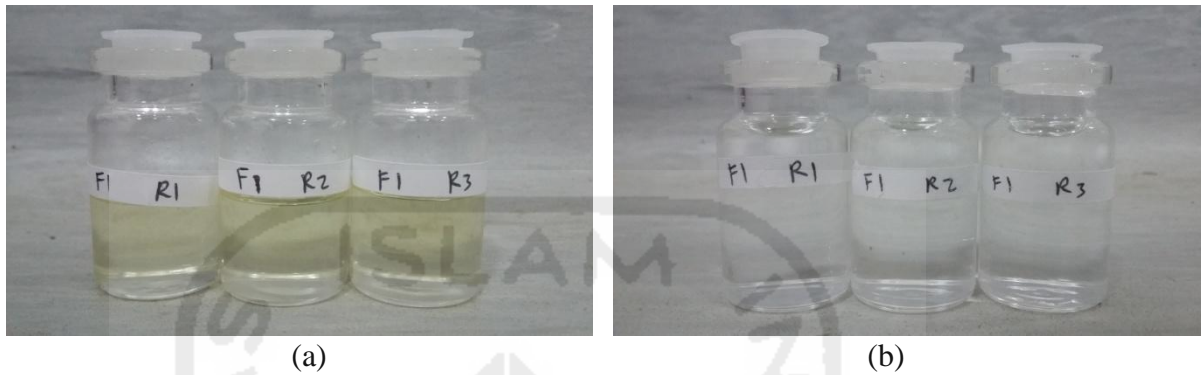
$$\% \text{ bias} = \frac{\text{Percobaan} - \text{Prediksi}}{\text{Prediksi}} \times 100 \%$$

Contoh perhitungan :

Ukuran partikel

$$\begin{aligned} \% \text{ bias} &= \frac{20,7 - 19,74}{19,74} \times 100 \% \\ &= 4,86 \% \end{aligned}$$



**Lampiran 10. Gambar sediaan**

Keterangan :

- (a) Gambar SNEDDS Glimepirid formula optimal
- (b) Gambar nanoemulsi formula optimal