



Optimasi Formula *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Etil-p-metoksisinamat (EPMS)

Nur Amalia Choironi^{a*}, Beti Pudyastuti^a, Giri Gumelar^a, Muhamad Salman Fareza^a,
Triyadi Hendra Wijaya^a, Joko Setyono^b

^aJurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman
Jalan Dr. Soeparno, Kampus Karangwangkal, Purwokerto 53122, Indonesia

^bFakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman
Jalan Dr. Gumbreg, Mersi, Purwokerto 53122, Indonesia

*Corresponding author: nur.choironi@unsoed.ac.id

DOI: 10.20961/alchemy.18.2.56847.205-213

Received 30 November 2021, Accepted 21 July 2022, Published 30 September 2022

Kata kunci:

Cremophor RH 40;
EPMS;
LSD;
SNEDDS;
propilen glikol.

ABSTRAK. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan formula *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) menggunakan zat aktif etil-p-metoksisinamat (EPMS). Formula SNEDDS terdiri dari cremophor RH 40 sebagai surfaktan, propilen glikol sebagai ko-surfaktan, *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai fase minyak dan EPMS sebagai zat aktif. Penentuan perbandingan surfaktan dan ko-surfaktan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan *software Design-Expert* versi 13.0. Formula optimum SNEDDS EPMS memiliki komposisi EPMS 100 mg/mL, cremophor RH 40 53,6%, propilen glikol 26,4% dan VCO 20 % sesuai dengan rekomendasi dari SLD menghasilkan SNEDDS dengan transmitansi 95,43%, waktu emulsifikasi dalam *aquadest* 8,33 menit, ukuran partikel 30,16 nm, zeta potensial -61,03 mV dan indeks polidispersitas 0,160. Penelitian ini menunjukkan bahwa dengan formula SNEDDS 53,6 cremophor RH 40; 26,4% propilen glikol dan EPMS dapat meningkatkan nilai transmitansi dan waktu emulsifikasi.

Keywords:

Cremophor RH 40;
EPMS;
LSD;
SNEDDS;
propylene glycol.

ABSTRACT. **Formula Optimization of the Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Ethyl-p-methoxycinnamate (EPMC).** This research aimed to optimize the Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) formula of the ethyl-p-methoxycinnamate (EPMS). The SNEDDS formula was prepared using cremophor RH 40 as a surfactant, propylene glycol as a co-surfactant, VCO as an oil phase, and EPMS as an active ingredient. Proportion surfactant and co-surfactant were determined using the simplex lattice design (SLD) method using the Design-Expert software version 13.0. The optimum formula of EPMC SNEDDS are EPMC cremophor RH 40, propylene glycol, VCO and EPMS was 100 mg/ml, 53.6%, 26.4%, and 20% based on SLD data. The formulation was a transmittance of 95.43%, an emulsification time of 8.33 minutes, a particle size of 30.16 nm, a zeta potential of -61.03 mV, and polydispersity index of 0.160. The result showed that the proportion of cremophor RH 40; 26.4% propylene glycol, and EPMC were able to increase the value of transmittance and emulsification time.

PENDAHULUAN

Etil-p-metoksisinamat (EPMS) memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat COX 1 sebesar 42,9% dan COX 2 sebesar 57,82% dibandingkan dengan agen antiinflamasi indometasin yang memiliki efek inhibisi terhadap COX-1 sebesar 82,8% dan 54,6% terhadap COX-2 (Umar *et al.*, 2012). Namun senyawa ini memiliki bioavailabilitas rendah karena terdapat gugus ester yang kelarutannya kecil dalam air (Ekowati *et al.*, 2017; Savjani *et al.*, 2012). Salah satu sediaan yang mampu mengatasi rendahnya kelarutan zat aktif di dalam air dan meningkatkan bioavailabilitas zat aktif adalah *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) (Febi *et al.*, 2017).

SNEDDS merupakan campuran isotropik minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang memiliki kemampuan unik untuk membentuk nanoemulsi minyak dalam air dengan agitasi ringan (Savale, 2015). Surfaktan dalam SNEDDS berperan dalam pembentukan nano emulsi yaitu menurunkan tegangan diantara fase minyak dan air sehingga lebih stabil pada saluran gastrointestinal (Chatterje *et al.*, 2016). Ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS dapat membantu surfaktan dalam meningkatkan disolusi dari zat aktif, serta memperbaiki dispersibilitas dan absorpsi zat aktif. Salah satu surfaktan yang bisa digunakan dalam pembuatan SNEDDS adalah cremophor RH 40. Menurut penelitian Syukri *et al.* (2019) penggunaan surfaktan tunggal

cremophor dengan ko-surfaktan PEG 400 menghasilkan ukuran partikel 15 – 17 nm, nilai transmitan 97% – 99%, serta menghasilkan SNEDDS yang homogen dan stabil. Ko-surfaktan yang bisa digunakan dalam SNEDDS yaitu propilen glikol. Penambahan propilen glikol pada SNEDDS dengan minyak buah merah dan surfaktan Tween 80 menghasilkan waktu emulsifikasi yang cepat yaitu 15,40 detik dan transmitan 99,34%. Tingginya nilai transmitan menunjukkan bahwa ukuran droplet yang terbentuk sudah dalam ukuran nano karena semakin jernih, semakin kecil ukuran dropletnya (Huda and Wahyuningsih, 2016).

Salah satu metode yang dapat digunakan pada optimasi formula SNEDDS adalah SLD. Bahan atau faktor yang digunakan dalam optimasi adalah minimal terdiri dari dua bahan yang berbeda dengan total proporsi 100% (Hidayat *et al.*, 2021). Penelitian Indrati *et al.* (2020) menunjukkan penggunaan surfaktan cremophor RH 40 dan ko-surfaktan propilen glikol dalam SNEDDS *andrographolide* dengan menggunakan *simplex lattice design* dapat mengoptimalkan formulasi SNEDDS secara efisien. Indratmoko *et al.* (2020) telah melakukan penelitian SNEDDS dengan *simplex lattice design* pada ekstrak daun kersen dan diperoleh formula optimum yaitu Tween 80: PEG 400: VCO (6:1:1) dengan ukuran partikel sebesar 12,4 nm dan waktu emulsifikasi selama 49,55 detik. Hal ini membuktikan SNEDDS mampu meningkatkan efektifitas obat yang memiliki kelarutan rendah.

Saat ini, belum ada yang melaporkan formulasi EPMS sebagai zat aktif SNEDDS. Oleh karena itu, penelitian ini mempelajari optimasi formula SNEDDS EPMS dengan surfaktan cremophor RH 40 dan ko-surfaktan propilen glikol menggunakan metode SLD.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini terdiri dari beberapa tahapan yaitu isolasi EPMS, optimasi formula SNEEDS, penentuan jumlah EPMS, pembuatan SNEDDS EPMS, evaluasi fisik sediaan SNEDDS EPMS, dan analisis data. Cremophor RH 40 (Fargron), propilen glikol (Bratachem), dan VCO (Loba Chemie) *grade p.a.*

Isolasi EPMS

Sebanyak 10 kg serbuk rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) dimaserasi menggunakan *n*-heksana selama 3 × 24 jam. Ekstrak kemudian difraksinasi dengan kromatografi vakum cair (KVC) dengan menggunakan eluen *n*-heksan: etil asetat (30:1) hingga diperoleh 8 fraksi dan dianalisa profil senyawanya menggunakan KLT. Fraksi yang mengandung EPMS (fraksi 2 – 4) digabung dan diuapkan hingga terbentuk kristal. Kristal yang terbentuk dimurnikan dengan rekristalisasi menggunakan akuades: metanol 70:30 (Fareza *et al.*, 2017; Suzana *et al.*, 2011). Uji karakterisasi kristal EPMS dilakukan melalui beberapa tahapan antara lain: kromatografi lapis tipis (KLT) dengan tujuan untuk uji kemurnian harga retensi (R_f) di bawah lampu UV λ 254 nm dan dibandingkan dengan standar (Kusuma, 2016). Kemudian dilakukan elusidasi struktur EPMS menggunakan $^1\text{H-NMR}$.

Optimasi SLD SNEDDS

Optimasi formula basis SNEDDS dilakukan tanpa zat aktif EPMS (Sulkhan *et al.*, 2019; Indrati *et al.*, 2020). Faktor yang digunakan yaitu cremophor RH 40 (50% – 70%) dan propilen glikol (10% – 30%), sedangkan respon untuk menilai kualitas basis SNEDDS adalah transmitan dan waktu emulsifikasi. Media yang digunakan dalam pengujian waktu emulsifikasi adalah akuades sebagai komponen utama cairan gastrointestinal sesuai penelitian Pratiwi *et al.* (2017). Formula optimum dipilih berdasarkan nilai *desirability* tertinggi atau yang mendekati 1.

Pembuatan Basis SNEDDS

Pembuatan basis SNEDDS dilakukan dengan mencampurkan komponen basis hasil optimasi formula SLD dan dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* kecepatan 250 rpm selama 10 menit dilanjutkan sonikasi selama 15 menit. Basis disimpan pada suhu ruang selama 24 jam dan diamati stabilitasnya.

Penentuan Jumlah EPMS (Pratiwi *et al.*, 2017)

Penentuan jumlah EPMS dilakukan dengan cara memasukkan EPMS sedikit demi sedikit (50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 dan 500 mg) ke dalam 5 mL formula optimum. Jumlah EPMS terpilih yaitu konsentrasi tertinggi yang menghasilkan campuran jernih dan nilai transmitan mendekati 100%.

Pembuatan SNEDDS EPMS

Formula basis optimum yang sudah didapatkan dipreparasi sebanyak 30 mL dengan menambahkan cremophor RH 40, propilen glikol, dan VCO. Basis SNEDDS ditambahkan 3.000 mg EPMS dan dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* kecepatan 250 rpm selama 10 menit dilanjutkan sonikasi selama 15 menit.

Evaluasi SNEDDS EPMS

Pengamatan Organoleptis (Aisy *et al.*, 2021)

Uji organoleptis dilakukan secara visual dengan melihat kejernihan, warna, dan ada tidaknya pemisahan fase pada sediaan.

Pengamatan Ukuran Partikel (Zhao *et al.*, 2010)

Penentuan ukuran partikel dilakukan menggunakan *particle size analyzer* (PSA) dengan tipe *dynamic light scattering* (HORIBA scientific SZ-100). Sebanyak 100 μ L formula SNEDDS EPMS dilarutkan kedalam 100 mL *aquadest* dan diameter partikel diukur menggunakan alat PSA.

Pengamatan Zeta Potensial (Handayani *et al.*, 2018)

Uji zeta potensial dilakukan menggunakan PSA pada suhu 25 °C. Sebanyak 1 mL SNEDDS EPMS diencerkan dalam akuades sebanyak 250 mL, lalu dimasukkan ke dalam kuvet kemudian dilakukan pengukuran terhadap zeta potensial.

Pengamatan Nilai Transmittan (Huda and Wahyuningsih, 2016)

SNEDDS EPMS 100 μ L ditambahkan 5 mL akuades, kemudian dikocok hingga homogen. Selanjutnya dilakukan pengukuran transmittan menggunakan spektrofotometri UV/Vis pada panjang gelombang 650 nm menggunakan *aquadest* sebagai blanko.

Pengamatan Waktu Emulsifikasi (Indriani *et al.*, 2018)

Uji waktu emulsifikasi dilakukan dalam tiga media yaitu akuades, *artificial gastric fluid* (AGF) tanpa pepsin, dan *artificial intestinal fluid* (AIF) tanpa pankreatin. Media sebanyak 100 mL dikondisikan pada suhu 37 °C di atas *magnetic stirrer* dengan kecepatan 120 rpm. Sebanyak 1 mL SNEDDS EPMS diteteskan ke dalam media secara cepat. Nanoemulsi yang terbentuk ditandai dengan terlarutnya SNEDDS secara sempurna dalam media.

Pengamatan Stabilitas SNEDDS EPMS dalam Cairan Gastrointestinal (Suryani *et al.*, 2019)

SNEDDS EPMS sebanyak 100 μ L ditambahkan ke dalam media akuades, AIF, maupun AGF hingga mencapai volume 50 mL. Campuran dihomogenkan menggunakan *vortex* selama 30 detik pada suhu $37 \pm 0,5$ °C. Stabilitas campuran diamati setiap 1 jam selama 4 jam. Stabilitas diamati secara visual yaitu ditandai dengan tidak adanya pemisahan fase, perubahan kejernihan dan warna.

Pengamatan stabilitas dipercepat (freeze-thaw)

SNEDDS disimpan pada suhu -21 °C selama 24 jam dilanjutkan disimpan pada suhu ruang 25 °C selama 24 jam (satu siklus). Proses ini diulang hingga 6 siklus dan diamati perubahan fisik, warna, maupun bau pada sediaan. Uji transmittan dilakukan sebelum dan setelah perlakuan.

Analisis Data

Nilai transmittan, dan waktu emulsifikasi dianalisis menggunakan *software design expert* SPSS versi 13.0 untuk memperoleh *contour plot* setiap respon. Titik dengan nilai *desirability* tertinggi dipilih untuk menentukan proporsi masing-masing komponen formula optimum. Prediksi nilai hasil uji sifat fisik formula optimum oleh *software* divalidasi dengan nilai hasil observasi menggunakan *one sample t-test* menggunakan *software IBM SPSS Statistics*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

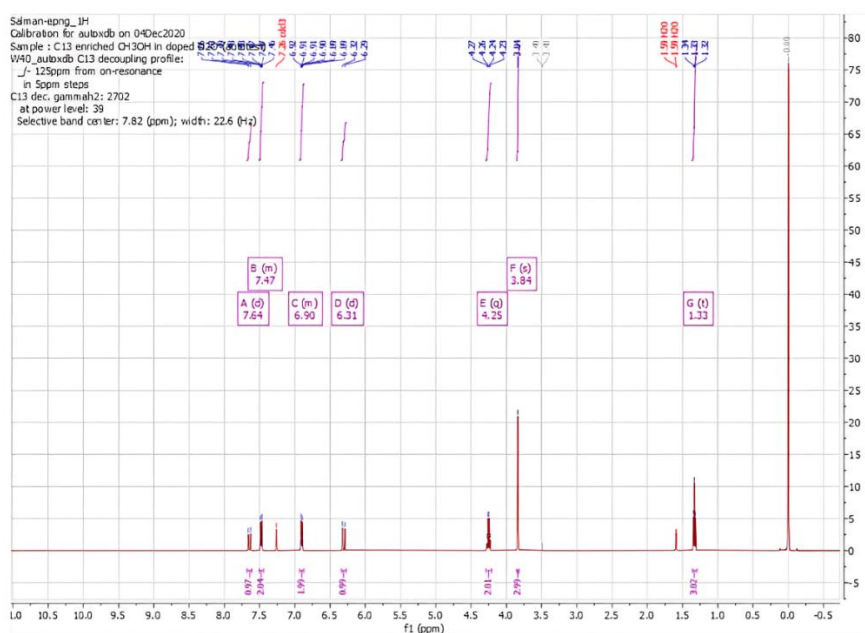
Isolasi EPMS

Serbuk kencur (*Kaempferia galanga* L.) diekstraksi dengan metode maserasi selama 1×24 jam, selanjutnya ekstrak disaring dan residu dilakukan remaserasi 2 kali menggunakan metode dan pelarut yang sama. Ekstrak yang telah didapatkan, kemudian dipekatkan dengan *rotary vacuum evaporator* pada suhu 45 °C dan tekanan 100 mBar. Pelarut yang digunakan maserasi adalah n-heksana dikarenakan adanya gugus

ester dan benzena pada senyawa etil p-metoksisinat yang lebih larut dalam pelarut non-polar (Taufikurohmah *et al.*, 2008).

Tahap selanjutnya yaitu proses fraksinasi yang dilakukan dengan metode KVC. Proses elusi yang dilakukan bersifat gradien yaitu dengan penambahan kepolaran fase gerak selama elusi berlangsung. Eluen yang digunakan pada proses KVC yaitu heksan 100% dan etil asetat : heksan (30:1) dan didapatkan hasil yaitu 4 fraksi heksan 100% dan 4 fraksi etil asetat : heksan (30:1). Fraksi yang diperoleh dianalisa menggunakan KLT dan fraksi yang mengandung EPMS digabung yaitu fraksi 2 – 4. Tiga fraksi tersebut dievaporasi dan didiamkan hingga terbentuk kristal, kemudian kristal yang terbentuk direkristalisasi menggunakan metanol : air (3:7) untuk membersihkan pengotor-pengotor yang terdapat pada kristal EPMS (Suzana *et al.*, 2011). Kristal murni yang didapatkan sebesar 6,37 gram sebagai isolat murni berdasarkan KLT.

Hasil spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa EPMS (Gambar 1) menunjukkan 7 sinyal, yaitu 1,33 ppm, 3,84 ppm, 4,25 ppm, 6,31 ppm, 6,9 ppm, 7,47 ppm, dan 7,65 ppm. Pada sinyal 1,33 (3H, *t*, $J = 7,1$ Hz) yang berbentuk *triplet* dan 4,25 (2H, *q*, $J = 7,1$ Hz) yang berbentuk *quartet* menunjukkan adanya gugus etoksi, sinyal ini lebih *deshielding* dikarenakan berikatan dengan oksigen. Pada sinyal 3,84 berbentuk singlet menunjukkan adanya gugus metoksi ($-\text{OCH}_3$) yang memiliki nilai pergeseran pada 3,5 – 4 ppm (Jenie, 2014). Sinyal gugus metoksi ini lebih *deshielding* dibandingkan sinyal gugus metil (1,33 ppm) dikarenakan gugus metilnya berikatan dengan oksigen. Pada sinyal 6,31 (1H, *d*, $J = 16$ Hz) menunjukkan sinyal proton H(2) dan 7,65 (1H, *d*, $J = 16$ Hz) menunjukkan sinyal H(3) yang berbentuk *doblet* memperlihatkan sinyal untuk suatu proton alkena dengan stereokimia *trans*. Ikatan rangkap *trans* mempunyai nilai J antara 12 – 16 Hz dengan geseran kimia 4,5 – 7 ppm (Jenie *et al.*, 2014). Sinyal H(2) bersifat lebih *shielding* dari H(3) dikarenakan adanya efek resonansi dari C-karbonil yang menyebabkan H(2) menjadi lebih terlindungi elektronnya dibanding H(3) (Rehana *et al.*, 2019).



Gambar 1. Hasil spektra $^1\text{H-NMR}$ pada struktur.

Sinyal 6,90 (2H, *d*, $J = 8,8$ Hz) dan 7,47 (2H, *d*, $J = 8,6$ Hz) yang berbentuk *doblet* menunjukkan suatu cincin aromatik tersubstitusi *para* (Fareza *et al.*, 2017). Adanya kedua sinyal ini terjadi karena pengaruh gugus metoksi yang berada di posisi *para* yang apabila ditarik secara simetris geseran kimia yang dihasilkan ada 2 yaitu sinyal H(2'/6') dan H(3'/5'). Selain itu, pengaruh gugus pendorong elektron pada posisi *ortho* (sinyal H 2'/6') juga akan menjadikan sinyal yang muncul lebih bersifat *shielding* dibandingkan dengan posisi meta (sinyal H 3'/5') (Rehana *et al.*, 2019). Sehingga dapat disimpulkan bahwa isolat tersebut merupakan EPMS.

Optimasi SNEEDS

Hasil optimasi diperoleh 8 formula yang diuji responnya berdasarkan nilai transmittan dan waktu emulsifikasi dalam media akuades (Tabel 1). Terdapat empat formula yang memiliki transmittan 90% – 100% yaitu formula 3, 5, 7 dan 8. Formula tersebut diperkirakan memiliki ukuran mencapai nanometer.

Tabel 1. Hasil uji transmittan dan waktu emulsifikasi basis SNEDDS.

Kode	Basis SNEDDS (%)			Sifat Fisik	
	A (%v/v)	B (%v/v)	C (%v/v)	Transmittan (%)	Emulsifikasi (menit)
1	60	20	20	89,30	11,16
2	50	30	20	68,80	2,64
3	55	25	20	91,93	10,86
4	60	20	20	89,26	12,40
5	70	10	20	93,53	15,94
6	50	30	20	70,46	2,35
7	65	15	20	91,83	13,12
8	70	10	20	92,93	17,23

Keterangan:

A = konsentrasi Chremophor RH 40

B = konsentrasi propilen glikol

C = konsentrasi VCO

Waktu emulsifikasi yang terbentuk lebih dari 2 menit. Menurut *Artanti et al. (2021)* waktu emulsifikasi bervariasi yaitu kurang dari 30 detik, kurang dari 1 menit, kurang dari 2 menit, dan antara 4 – 5 menit. Variasi ini berdasarkan pemilihan surfaktan, ko-surfaktan dan minyak dalam formula SNEDDS. Semakin cepat waktu emulsifikasi maka absorpsi obat meningkat (*Huda and Wahyuningsih 2016*). *Ananda et al. (2015)* dalam penelitiannya menyatakan bahwa semakin tinggi surfaktan yang digunakan, maka viskositas akan meningkat. Hal ini menyebabkan semakin lamanya waktu yang dibutuhkan formula SNEDDS untuk terdispersi homogen di dalam media. Viskositas yang tinggi akan memperlambat formula SNEDDS untuk terdispersi.

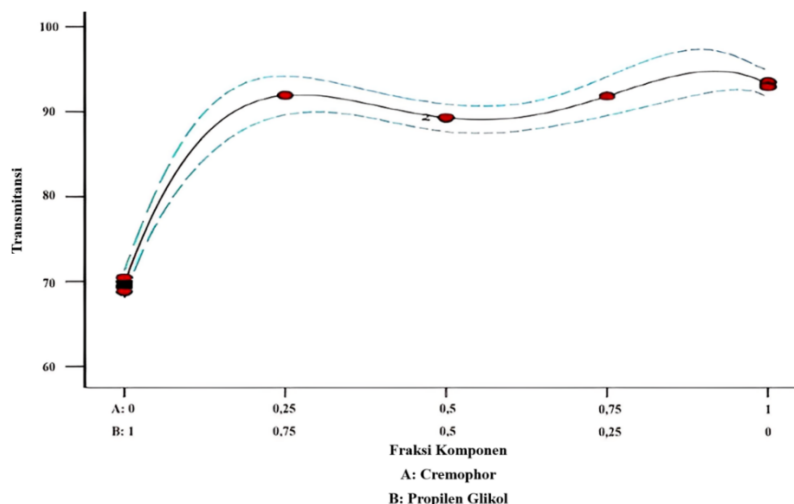
Hasil uji SLD (Tabel 2) menunjukkan bahwa nilai koefisien komponen A lebih besar daripada komponen B. Artinya, komponen A mempunyai pengaruh yang lebih besar terhadap peningkatan nilai transmittan. Hal yang sama juga ditunjukkan oleh persamaan waktu emulsifikasi yang mana nilai koefisien komponen A lebih besar, sehingga berpengaruh besar terhadap peningkatan waktu emulsifikasi. Interaksi antara surfaktan dan ko-surfaktan juga memiliki nilai positif dan negatif terhadap waktu emulsifikasi, sehingga mempengaruhi cepat atau tidaknya waktu emulsifikasi. Verifikasi persamaan menghasilkan nilai *p-value* < 0,005 yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar formula terhadap transmittan dan waktu emulsifikasi.

Tabel 2. Hasil SLD uji transmittan dan waktu emulsifikasi basis SNEDDS.

Parameter Fisik	Hasil Persamaan	Model	p-value
Transmittan (%)	$Y_1 = 93,23 (A) + 69,63 (B) + 31,40 (AB) - 63,47 AB(A-B) + 97,33 AB(A-B)^2$	Quartic	0,0002
Waktu emulsifikasi (menit)	$Y_2 = 16,65 (A) + 2,56 (B) + 10,17 (AB) - 25,52 AB(A-B)$	Quartic	0,0002

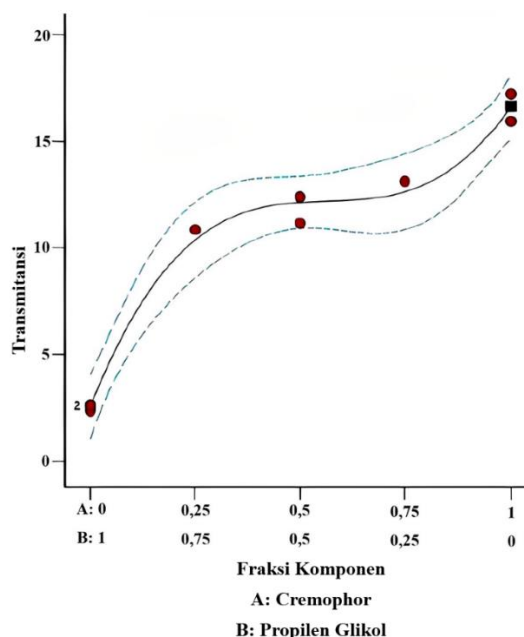
p-value < 0,005

Data persamaan uji transmittan menunjukkan adanya nilai koefisien negatif yang dapat menurunkan nilai transmittan. Namun dilihat dari *contour plot* transmittan, ternyata tidak berpengaruh terhadap penurunan nilai transmittan (Gambar 2). Hal yang sama juga terjadi pada *contour plot* waktu emulsifikasi (Gambar 3) yaitu adanya koefisien negatif tidak mempengaruhi penurunan waktu emulsifikasi. Berdasarkan data tersebut menunjukkan semakin tinggi jumlah cremophor RH 40 dapat meningkatkan nilai transmittan dan waktu emulsifikasi.



Gambar 2. *Contour plot* transmitan.

Formula yang disarankan adalah formula dengan komposisi cremophor RH 40 53,6%: propilen glikol 26,4%. Hal ini berdasarkan rekomendasi dari SLD (nilai *desirability* 1,00) dengan prediksi nilai transmitan 90,31% dan waktu emulsifikasi 8,96 menit. Nilai prediksi divalidasi menggunakan uji *one simple t-test* dengan memasukkan nilai transmitan dan waktu emulsifikasi. Hasil optimasi basis digunakan untuk pembuatan formulasi SNEDDS EPMS.



Gambar 3. *Contour plot* waktu emulsifikasi.

Pembuatan SNEDDS dilakukan dengan cara menambahkan EPMS 100 mg/mL pada basis optimum. Hasil evaluasi fisik sediaan tersebut tertera pada [Tabel 3](#). Formulasi SNEDDS EPMS menghasilkan sediaan yang jernih, tidak berwarna, tidak terjadi pemisahan fase, dan memiliki nilai transmitan yang baik. Namun waktu emulsifikasi dalam ketiga media melebihi 2 menit. Kondisi tersebut menunjukkan SNEDDS EPMS membutuhkan waktu lama untuk membentuk emulsi. Selain itu, selama pengujian juga terbentuk gumpalan yang menandakan SNEDDS sulit larut untuk membentuk emulsi. Hal ini dikarenakan meningkatnya viskositas SNEDDS dengan surfaktan cremophor RH 40, sehingga menyebabkan waktu yang dibutuhkan untuk terdispersi homogen di dalam media menjadi lebih lama. Penelitian [Ananda *et al.* \(2015\)](#) menunjukkan viskositas yang tinggi dapat memperlambat formulasi SNEDDS terdispersi homogen membentuk emulsi dalam media.

Tabel 3. Hasil evaluasi SNEDDS EPMS.

Parameter	Perlakuan	Hasil
Organoleptis	-	Jernih dan tidak ada pemisahan fase
Transmitan	Sebelum <i>freeze-thaw</i>	95,43 %
	Setelah <i>freeze-thaw</i>	95,26 %
Waktu emulsifikasi	Media <i>aquadest</i>	8,33 menit
	Media AGF	11,20 menit
	Media AIF	12,49 menit
Ukuran partikel	SNEDDS EPMS	30,16 nm
	EPMS dalam <i>aquadest</i>	429,5 nm
Indeks polidispersitas	SNEDDS EPMS	0,160
	EPMS dalam <i>aquadest</i>	0,411
Zeta potensial	SNEDDS EPMS	-61,03 mV
	EPMS dalam <i>aquadest</i>	-56,8 mV
<i>Freeze-thaw</i>	Siklus 1 – 6	Tidak terjadi perubahan fisik (jernih dan tidak ada pemisahan fase)

Ukuran partikel SNEDDS EPMS 30,16 nm dengan indeks polidispersitas 0,160 (Tabel 3). Artanti *et al.* (2021) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa indeks polidispersitas yang rendah menunjukkan droplet terdistribusi homogen dalam formula. Ukuran partikel SNEDDS yang baik < 200 nm dengan indeks polidispersitas mendekati 0 atau < 0,7 (Nugroho and Sari, 2018; Izham *et al.*, 2019). Hasil penelitian (Tabel 3) menunjukkan bahwa sistem SNEDDS mampu memperkecil ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Keceragaman ukuran partikel dapat meningkatkan bioavailabilitas karena obat dapat diabsorpsi lebih cepat.

Hasil evaluasi zeta potensial diperoleh bahwa SNEDDS EPMS memiliki nilai zeta potensial sebesar -61,03 mV. Semakin tinggi nilai zeta potensial maka semakin kuat *repulsion* dan stabilitas emulsinya dikarenakan adanya penurunan partikel yang beragregasi, flokulasi, koalesensi, dan koagulasi (Mahdi *et al.*, 2020). Beberapa penelitian menunjukkan kestabilan sistem emulsi memiliki nilai zeta potensial $\geq \pm 30$ mV (Patel *et al.*, 2012; Nugroho and Sari, 2018). Muatan negatif zeta potensial SNEDDS EPMS berasal dari adsorpsi ion EPMS pada fase air. Adsorpsi ion tersebut dapat membentuk *electric double layer* yang mencegah agregasi maupun akibat adanya gesekan droplet SNEDDS dengan fase air (Wahyuningsih and Latief, 2021). Hal ini juga selaras dengan pengujian zeta potensial EPMS dalam *aquadest* yang menghasilkan nilai rata-rata sebesar -56,8 mV.

Uji stabilitas dilakukan dalam media simulasi gastrointestinal dan stabilitas dipercepat. Uji stabilitas dalam media simulasi gastrointestinal bertujuan untuk mengetahui kestabilan SNEDDS dalam air, cairan lambung buatan (AGF) dan cairan usus buatan (AIF) selama 4 jam. Hal ini disesuaikan dengan waktu pengosongan lambung yaitu 2 – 4 jam (Zhao, 2015). Hasil pengujian ini menunjukkan bahwa SNEDDS masih dalam keadaan stabil ditandai dengan sampel uji stabilitas jernih dan tidak terjadi pemisahan pada media. Hal yang sama juga terjadi pada hasil pengamatan data *freeze-thaw* yang menunjukkan bahwa formulasi SNEDDS EPMS stabil secara termodinamika karena tidak terjadi perubahan warna, kejernihan maupun pemisahan fase. Nilai transmitan mengalami penurunan setelah uji *freeze-thaw* dari 95,43% menjadi 95,26%, namun masih memenuhi persyaratan nilai transmitan yaitu > 90% (Patel *et al.*, 2012; Nugroho *et al.*, 2017).

KESIMPULAN

Formula optimum SNEDDS EPMS dengan komposisi EPMS 100 mg/mL, cremophor RH 40 53,6%, propilen glikol 26,4% dan VCO 20 % sesuai dengan rekomendasi dari *simplex lattice design* menghasilkan SNEDDS dengan transmitan 95,43%, waktu emulsifikasi dalam *aquadest* 8,33 menit, ukuran partikel 30,16 nm, zeta potensial -61,03 mV, indeks polidispersitas 0,160 dan sediaan yang stabil.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada Universitas Jenderal Soedirman yang telah memberikan bantuan dana dalam penelitian ini melalui LPPM UNSOED (BLU skim Riset Peningkatan Kompetensi No. 1072/UN23/HK.02/2021).

DAFTAR PUSTAKA

- Ananda, N.C.R., Sulaiman, T.N.S., and Suwarni, 2015. Pengaruh Peningkatan Tween 20 Sebagai Surfaktan Terhadap Karakteristik dan Kestabilan Fisik Sediaan Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Simvastatin. *Media Farmasi Indonesia* 10(2), 940–948.
- Aisy, Z. H. R., Puspita, O. E., and Shalas, A. F., 2021. Optimasi Formula Nanoemulsi Nifedipin Dengan Metode Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Pharmaceutical Journal of Indonesia* 6(2), 85–95. doi: 10.21776/ub.pji.2021.006.02.3.
- Artanti, A.N., Prihapsara, F., Mas'ud, N., and Ermawati, D.E., 2021. Optimization of the Proportion of Surfactant, Co-Surfactant, and Candlenut Oil for Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Secang Heartwood (*Caesalpinia sappan* L.) Methanolic Extract. *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia* 17 (1), 124–131. doi: 10.20961/alchemy.17.1.39054.124-131.
- Ekowati, J., Widowati, R., and Isadiartuti, D., 2017. Preparation of an Inclusion Complex System of Ethyl P-Methoxycinnamate Hydroxypropyl- β Cyclodextrin: Characterization and Solubility Evaluation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 8(1), 1486–494.
- Fareza, M.S., Rehana, Nuryanti, and Mujahidin, D., 2017. Transformasi Etil-P-Metoksisinamat Menjadi Asam P-Metoksisinamat Dari Kencur (*Kaempferia Galanga* L.) Beserta Uji Aktivitas Antibakterinya. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia* 13(2), 176–190. doi: 10.20961/alchemy.13.2.8472.176-190.
- Febi, S.K., Mathew, F., and Kuppaswamy, S., 2017. Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Development. Applications and Future Perspective: A Review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences* 4(03), 651–669.
- Handayani, F.S., Nugroho, B.H., and Munawiroh, S.Z., 2018. Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Rendah dengan D-Optimal Mixture Design (DMD). *Jurnal Ilmiah Farmasi* 14(1), 17–34. doi: 10.20885/jif.vol14.iss1.art3.
- Hidayat, I.R., Ade, Z., and Iyan, S., 2021. Design-expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika* 6 (1), 99–120. doi: 10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842.
- Huda, N., and Wahyuningsih, I., 2016. Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* 3(2), 49–57. doi: 10.20473/jfiki.v3i22016.49-57.
- Indrati, O., Ronny M., Abdul R., and Akhmad Haris N., 2020. Application of Simplex Lattice Design on The Optimization of Andrographolide Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Indonesian Journal of Pharmacy* 31(2), 124. doi: 10.14499/indonesianjpharm31iss2pp124.
- Indratmoko, S., Cahyanii, S.D., and Tenri, A., 2020. Pengembangan Nanopartikel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan Teknik *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) untuk Aplikasi Antibakteri. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian* 3(2), 49. doi: 10.36760/jp.v1i2.91.
- Indriani, V., Novita E.K.P., and Laode, R., 2018. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Biji Ramania (*Bouea macrophylla* Griff) dengan Asam Oleat (*Oleic Acid*) Sebagai Minyak Pembawa. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceutical Conference*. doi: 10.25026/mpc.v8i1.334.
- Izham, M. N. M., Hussin, Y., Aziz, M. N. M., Yeap, S. K., Rahman, H. S., Masarudin, M. J., Mohamad, N. E., Abdullah, R., and Alitheen, N. B., 2019. Preparation and Characterization of Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System Loaded with Citraland Its Antiproliferative Effect on Colorectal Cells in vitro. *Nanomaterials* 9(7), 1–18. doi: 10.3390/nano9071028.
- Jenie, U.A., Kardono, L.B.S., Hnafi, M., Rumampuk, R.J., and Darmawan, A., 2014. *Teknik Modern Spektroskopi NMR : Teori Dan Aplikasi Dalam Elusidasi Struktur Molekul Organik*. Jakarta: LIPI Press.
- Kusuma, I. M., 2016. Potensi Antibakteri Senyawa Etil Para Metoksi Sinamat Terhadap Bakteri Jerawat. *Sainstech Farma* 9(1) 35-40. doi: 10.37277/sfj.v9i1.86.
- Mahdi, L., Sudibyo, R. S., and Martien, R., 2020. Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of *Curcuma mangga* Val. Essential Oil and The Stability Study. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 31(4), 238–243. doi: 10.22146/ijp.584.
- Nugroho, B. H., Citrariana, S., Sari, I. N., and Oktari, R. N., 2017. Formulation and Evaluation of SNEDDS (Self Nano-emulsifying Drug Delivery System) of Papaya Leaf Extracts (*Carica papaya* L.) as an Analgesic. *Jurnal Ilmiah Farmasi* 13(2), 77–85.
- Nugroho, B. H., and Sari, N. P., 2018. Formulation of Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Karamunting Leaf Extract (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk). *Jurnal Ilmiah Farmasi* 14(1), 1–8. doi: 10.20885/jif.vol14.iss1.art01.

- Patel J., Kevin G., Patel A., Raval M., and Sheth N., 2012. Design and Development of a Self-nano-emulsifying Drug Delivery System for Telmisartan for Oral Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutical Investigation* 1(2), 112-118. doi: 10.4103%2F2230-973X.82431.
- Pratiwi, L., Fudholi, A., Martien, R., and Pramono, S., 2017. Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds) For Topical Delivery of Mangosteen Peels (*Garcinia mangostana* L.): Formulation Design and in vitro Studies. *Journal of Young Pharmacists* 9(3), 341–346. doi: 10.5530/jyp.2017.9.68.
- Rehana, Fareza, M.S., and Wulandari M., 2019. Sintesis 3,4,4'-Trimetoksikalkon dan Karakterisasinya. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia* 15(2), 228–238. doi: 10.20961/alchemy.15.2.24256.228-238.
- Savale, S.K., 2015. A Review - Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences* 4(6), 385–397.
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., and Savjani, J. K., 2012. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics* 20(12), 1–10. doi: 10.5402/2012/195727.
- Sulkhan, A.A.R., Artanti, A.N., Ermawati, D. E., and Prihapsara, F., 2019. Optimization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of *Annona muricata* L. leaves chloroform extract using VCO (Virgin Coconut Oil) as an oil phase. in: *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 578, 012046.
- Suryani, Sahumena, M. H., Alfiandi, Putrawansya, L. R. P., Adjeng, A. N. T., Aswan, M., and Ruslin., 2019. The Self-nanoemulsifying Drug Delivery System Formulation of Mefenamic Acid. *Asian Journal of Pharmaceutics* 13(4), 287–295. doi: 10.22377/ajp.v13i04.3399.
- Suzana, S., Irawati, N., and Budiati, T., 2011. Synthesis Octyl P-Methoxycinnamate as Sunblock by Transesterification Reaction with the Starting Material Ethyl P- Methoxycinnamate. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention* 2(2), 217–222. doi: 10.14499/indonesianjancanchemoprev2iss2pp217-221.
- Syukri, Y., Kholidah, Z., and Chabib, L., 2019. Formulasi dan Studi Stabilitas Self-Nano Emulsifying Propolis menggunakan Minyak Kesturi, Cremophor RH 40 dan PEG 400. *Jurnal Sains Farmasi Dan Klimis: 6(3)*, 265–273. doi: 10.25077/jsfk.6.3.265-273.2019.
- Taufikurohmah, T. Rusmini, and Nurhayati, 2008. Pemilihan Pelarut Optimasi Suhu pada Isolasi Senyawa Etil Para Metoksi Sinamat (EPMS) dari Rimpang Kencur Sebagai Bahan Tabir Surya Pada Industri Kosmetik. *Research Report*, Malang: Universitas Negeri Malang, Faculty of Mathematics and Life Sciences.
- Umar, M.I., Asmawi, M.Z., Sadikun, A., Majid, A.M.S.A., Saleih, R., Al-Suede, Loiy Hassan, A.E., Altaf, R., and Ahamed, M.B.K., 2014. Ethyl-P-Methoxycinnamate Isolated from *Kaempferia Galanga* Inhibits Inflammation by Suppressing Inter-Leukin-1, Tumor Necrosis Factor-A, and Angiogenesis by Blocking Endothelial Functions, *CLINICS 2014* 69(2),134–144. doi: 10.6061/clinics/2014(02)10.
- Wahyuningsih, I., and Latief, Y., 2021. Formulasi Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam dengan Surfaktan Tween 80 dan Kosurfaktan Sorbitol. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 19(1), 118–124. doi: 10.35814/jifi.v19i1.
- Zhao, T., 2015. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for the Oral Delivery of Lipophilic Drugs. *Doctoral Thesis*, University of Trento, Department of Industrial Engineering, Italy.