

Formulasi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam dengan Surfaktan Tween 80 dan Kosurfaktan Sorbitol

(SNEDDS Formulation of Black Cumin Seed Oil using Tween 80 and Sorbitol as a Surfactant and Cosurfactant)

IIS WAHYUNINGSIH*, YENNI LATIEF

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta,
Jl. Kapas No.9, Semaki, Yogyakarta 55166.

Diterima 17 Oktober 2020, Disetujui 8 Maret 2021

Abstrak: Minyak biji jinten hitam (MBJH) memiliki banyak khasiat salah satunya yaitu sebagai antikanker. Sediaan MBJH yang tersedia saat ini memiliki kekurangan seperti rendahnya stabilitas fisik serta absorpsi yang tidak maksimal. Upaya untuk meningkatkan stabilitas serta absorpsi obat dalam tubuh salah satunya dengan pengembangan formulasi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). Tujuan dari penelitian adalah memformulasi SNEDDS MBJH dengan menggunakan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan sorbitol. Dilakukan pembuatan formula trial untuk menentukan nilai lower dan upper masing-masing komponen, selanjutnya dilakukan pembuatan 14 formula berdasarkan DX.10. Data hasil uji dimasukkan pada DX.10 untuk mendapatkan formula optimal, selanjutnya formula optimal dilakukan validasi dengan uji t serta dilakukan karakterisasi SNEDDS optimal yang diperoleh meliputi : ukuran partikel, zeta potensial serta stabilitas nanoemulsi di saluran cerna buatan selama 4 jam. Karakter SNEDDS optimal yang diperoleh mempunyai : transmittan sebesar 92% dengan waktu emulsifikasi 56 detik, ukuran droplet sebesar 21,5 nm, nilai zeta potensial -31,5mV dan nanoemulsi yang terbentuk stabil pada saluran cerna buatan. Penelitian ini menunjukkan bahwa dengan proporsi 13% MBJH, 60% tween 80 dan 27% sorbitol mampu membentuk formula SNEDDS MBJH yang baik.

Kata kunci: Minyak biji jinten hitam, SNEDDS, sorbitol, tween 80

Abstract: Black cumin seed oil has many benefits. One of which is as an anticancer, it can be used as an opportunity to develop drugs that utilizes the black cumin seed oil. This study aims to determine whether the black cumin seed oil can be made into SNEDDS formula with tween 80 and sorbitol as a surfactant and cosurfactant along with the establishment for the optimal formula. SNEDDS formula of black cumin seed oil was optimized using SLD method by DX.10 software. Previously carried out with the manufacturing of a trial formula to determine the lower and upper value of each component, then 14 formulas were made based on DX.10. Results of the tests included in DX10 is to obtain the optimal formula. Transmittan value of the optimal formula was 92% with the emulsification time of 56 seconds, SNEDDS black cumin seed oil droplet size of 21.5 nm, zeta potential value -31.5 mV and nanoemulsion stable in the AIF and AGF. Results showed that the proportion of 13% black cumin seed oil, 60% tween 80 and 27% sorbitol is able to establish the optimal SNEDDS formula of black cumin seed oil.

Keyword: Black cumin seed oil, SNEDDS, sorbitol, tween 80

*Penulis korespondensi

Email: iis.wahyuningsih@pharm.uad.ac.id

PENDAHULUAN

MINYAK biji jinten hitam (MBJH) memiliki banyak khasiat seperti: antihipertensi, antidiabetes, antikanker. Beberapa senyawa aktif pada biji jinten hitam yang memiliki efek antikanker yaitu thymoquinone, dithymoquinone, p-cimene, a-pinene, gellone⁽¹⁾. Pemanfaatan MBJH dalam pengobatan pada umumnya berupa sediaan minyak yang dikemas langsung dalam botol dan minyak yang dimasukkan dalam *softcapsule*⁽²⁾. MBJH (mengandung timokuinon) memiliki sifat sulit larut di dalam air, kurang stabil dalam media cair dan bioavailabilitas yang tak menentu⁽³⁾. Salah satu cara untuk meningkatkan kestabilan dan absorpsi dari MBJH yaitu dengan membuat formula *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS).

SNEDDS adalah campuran isotropik minyak, surfaktan, kosurfaktan dan obat yang akan membentuk nanoemulsi minyak dalam air jika kontak dengan cairan gastrik. SNEDDS merupakan cara terbaik untuk memperbaiki karakter obat yang sukar larut dengan meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitasnya⁽⁴⁾. SNEDDS memiliki ukuran droplet kurang dari 100 nm⁽⁵⁾ yang dapat menurunkan gaya gravitasi dan meningkatkan gerak brown yang dapat mencegah terjadinya sedimentasi atau creaming sehingga dapat meningkatkan stabilitas fisik⁽⁶⁾.

Formula SNEDDS membutuhkan surfaktan dan kosurfaktan. Jenis serta proporsi surfaktan dan kosurfaktan dalam formula SNEDDS akan memberikan pengaruh yang besar terhadap ukuran serta waktu emulsifikasi dari SNEDDS yang dihasilkan^(4,7). Sifat-sifat surfaktan seperti nilai HLB, viskositas dan afinitas memiliki pengaruh besar pada proses nanoemulsifikasi⁽⁴⁾. Konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang terlalu banyak akan menyebabkan iritasi pada gastro intestinal^(4,7). Hasil penelitian sebelumnya tween 80 dan sorbitol terbukti mampu membentuk nanoemulsi yang jernih dan stabil serta aman pada penggunaan secara per oral, alasan tersebut yang mendasari untuk membuat formula SNEDDS dengan tween 80 sebagai surfaktan dan sorbitol sebagai kosurfaktan⁽⁸⁾.

Metode yang digunakan untuk menentukan formula optimal SNEDDS adalah *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan bantuan software Design Expert (DX) 10. Metode SLD dapat digunakan untuk mengoptimasi suatu formula lebih mudah, cepat dan efisien dibanding metode *Trial*. Pada design ini optimasi formula dilakukan dalam berbagai perbedaan jumlah komposisi bahan yang dinyatakan dengan berbagai bagian, namun jumlah total dari beberapa formula tersebut konstan atau sama^(9,10). Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk menentukan proporsi MBJH, tween 80 dan sorbitol yang membentuk for-

mula SNEDDS dengan karakter yang optimal.

BAHAN DAN METODE

Bahan. MBJH (CV. Al-manar HerbaFit, Yogyakarta), tween 80 (PT. CAO Indonesia chemicals), sorbitol (PT. Sorini Agro Asia Corp. Tbk.), aquadest, magnesium clorida, kalsium klorida, kalium klorida, natrium klorida, natrium hidrogen karbonat, asam klorida.

Metode. Identifikasi Kandungan MBJH. Sampel MBJH dianalisis dengan metode GC-MS, gas pembawa yang digunakan yaitu helium dengan laju alir 6,2 mL/menit. Suhu kolom diprogram dari 70°C-200°C dengan kenaikan suhu bertahap. Sampel diinjeksi sebanyak 1 µL, komponen diidentifikasi dengan membandingkan spektra massa sampel dengan internal *Willey Library*.

Penentuan Lower dan Upper Metode Trial. Formula orientasi dibuat seperti tersaji pada Tabel 1. Formula orientasi tersebut dipilih yang paling jernih setelah dicampur dengan aquadest dan transmitten yang dihasilkan lebih dari 90%.

Formulasi SNEDDS. Formula optimal SNEDDS dilakukan dengan menggunakan metode SLD dengan software DX.10. Proporsi SNEDDS MBJH untuk 3 komponen dari DX.10 diperoleh total runs (R) sebanyak 14 formula. Perbandingan MBJH, tween 80 dan sorbitol yang didapatkan dari 14 R selanjutnya dilakukan perhitungan proporsi (%) formula real berdasarkan nilai lower dan upper yang telah dibuat sebelumnya. Formula real dapat dilihat pada Tabel 2. Pembuatan SNEDDS MBJH dilakukan dengan mencampurkan tween 80 dan sorbitol kemudian divortex selama 1 menit, selanjutnya ditambahkan MBJH sedikit demi sedikit selama 2,5 menit. Selanjutnya disonikasi selama 1 jam pada suhu 35°C⁽¹¹⁾.

Karakterisasi SNEDDS. Run sebanyak 14 yang telah dibuat selanjutnya diukur transmittenya dengan mengambil 100 µL masing-masing formula kemudian ditambahkan aquadest sebanyak 5 mL dan divortex selama 30 detik. Pembacaan transmitten dilakukan pada λ 650 nm menggunakan spektrofotometer^(12,13).

Tabel 1. Proporsi MBJH, Tween 80 dan Sorbitol pada berbagai Formula Orientasi

Formula	MBJH (mL)	Tween 80 (mL)	Sorbitol (mL)
F1	0,56	2,16	1,28
F2	0,56	2,12	1,32
F3	0,52	2,20	1,28
F4	0,56	2,36	1,08
F5	0,56	2,32	1,12
F6	0,52	2,40	1,08

Tabel 2. Proporsi MBJH, Tween 80 dan Sorbitol pada Berbagai Runs Hasil DX.10

<i>Runs</i>	MBJH (%)	Tween 80 (%)	Sorbitol (%)
1	13	59	28
2	13	58	29
3	13,334	58,334	28,334
4	14	59	27
5	15	58	27
6	15	58	27
7	13,334	59,334	27,334
8	14	58	28
9	14	59	27
10	13,666	58,666	27,666
11	13	58	29
12	13	60	27
13	14,334	58,334	27,334
14	13	60	27

Uji waktu emulsifikasi dilakukan dengan alat dissolution tester pada suhu 37°C. Sebanyak 1 mL SNEDDS MBJH ditetaskan bersamaan dengan berputarnya dayung pada kecepatan 100 rpm. Dicatat waktu yang dibutuhkan SNEDDS MBJH sampai benar-benar terlarut pada medium aquadest^(5,14).

Formula optimum didapatkan dengan menggunakan software DX.10. Data hasil pembacaan transmittan dan waktu emulsifikasi dimasukan pada software DX.10 sebagai respon untuk menentukan formula optimum yang tepat. Setelah mendapatkan formula yang rekomendasi oleh DX.10 selanjutnya dilakukan pembuatan formula sesuai dengan formula rekomendasi yang disarankan. Formula solusi yang telah dibuat diuji transmittan dan waktu emulsifikasinya, nilai transmittan dan waktu emulsifikasi selanjutnya dilakukan uji t (*one sampel t-test*) untuk melihat apakah ada perbedaan secara signifikan antara hasil formula solusi yang diprediksi oleh DX.10 dengan formula solusi yang telah dibuat.

Formula SNEDDS optimal yang telah dihasilkan dari analisis DX.10 dilakukan pengukuran ukuran droplet dan zeta potensial menggunakan *Particle Size Analyzer* (Horiba). Selanjutnya dilakukan uji stabilitas fisik nanoemulsi pada 3 medium yang berbeda yaitu aquadest, *Artificial Gastric Fluid* (AGF), *Artificial Intestinal Fluid* (AIF). Sebanyak 100 µL SNEDDS MBJH diambil kemudian ditambahkan media sampai 5 mL dan divortex selama 30 detik. Pengamatan dilakukan selama 4 jam pada suhu 25°C dan 37°C. Dilakukan pengamatan setiap jam apakah terjadi pemisahan atau pengendapan⁽¹⁵⁾.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kandungan MBJH. Hasil pengujian didapatkan bahwa MBJH yang digunakan mengandung 29

komponen. Beberapa komponen tersebut yaitu α -pinene, citronella, thymoquinon, phellandrene, pinene, p-cymene, ether, terpineol, α -fenchyl acetate, (E,E)2,4-decadienal, α -longipinene, junipene, β -bisabolene, creosol, decyl isobutarat, α -fenchyl acetate, tetradecanoic acid, sandaracopimaradiene, 4-terpinenol. Kandungan terbesar pada MBJH yang digunakan tersaji pada Tabel 3. Hal tersebut membuktikan bahwa dalam MBJH yang digunakan dalam penelitian ini mengandung senyawa yang beraktivitas sebagai antikanker yaitu thymoquinone.

Formulasi SNEDDS. Formulasi SNEDDS diawali dengan penentuan nilai *lower* dan *upper* dari masing-masing komponen. Hasil menunjukkan bahwa seluruh formula menghasilkan emulsi yang jernih, namun formula F4, F5 dan F6 memiliki nilai transmittan di atas 90%, sehingga formula tersebut lebih dipilih sebagai dasar penentuan *lower* dan *upper*. Setelah dilakukan perhitungan didapatkan nilai *lower* dan *upper* untuk MBJH sebesar 13-15%, tween 80 58-60% dan sorbitol sebesar 27-29%.

Nilai *lower* dan *upper* yang telah didapat selanjutnya dijadikan dasar dalam perhitungan 14 *Runs* yang telah diperoleh dari DX.10 untuk diubah menjadi formula *real*. Nilai 0 pada *runs* merupakan nilai *lower* dari masing-masing komponen, sedangkan nilai 1 pada *runs* merupakan nilai *upper* dari masing-masing komponen. Formula *real* yang didapat merupakan formula SNEDDS MBJH yang akan dibuat. Formula SNEDDS MBJH yang telah dibuat selanjutnya dilakukan pembacaan transmittan dan waktu emulsifikasi. Hasil tersebut tersaji pada Tabel 4.

Transmittan merupakan salah satu parameter untuk menentukan keberhasilan pembentukan formula SNEDDS, semakin jernih atau persen transmittan mendekati 100% maka sistem emulsi yang terbentuk sudah berukuran nanometer⁽⁵⁾. Nilai transmittan pada Tabel 4 kemudian dimasukan software DX.10 dengan metode SLD didapatkan persamaan dengan model *special quartic*.

Analisis statistik dari DX.10 diperoleh persamaan SLD pada persamaan 1.

$$Y = 91,11A + 92,39B + 91,83C - 3,43AB - 3,96AC + 3,38BC - 159,63A^2BC - 55,79AB^2C + 84,46ABC^2 \quad (1)$$

Y merupakan respon transmittan, A sebagai MBJH,

Tabel 3. Kandungan Kimia Terbesar pada MBJH

Nama	%
<i>p-cymene</i>	29,51
<i>l-phellandrene</i>	19,25
<i>Thymoquinon</i>	18,38
α -pinene	5,10

B sebagai tween 80 dan C sebagai sorbitol. Persamaan tersebut memiliki nilai probabilitas $0,0031 (<0,05)$ menunjukkan hasil yang berbeda signifikan dari 14 formula yang diuji, dimana perbandingan antara MBJH, tween 80 dan sorbitol berpengaruh terhadap nilai transmitten. Berdasarkan persamaan tersebut diketahui bahwa seluruh koefisien MBJH, tween 80 dan sorbitol memiliki nilai positif yang menunjukkan bahwa 3 komponen tersebut memberikan kontribusi untuk meningkatkan transmitten. Namun, interaksi antara MBJH dan tween 80 serta MBJH dengan sorbitol menunjukkan nilai koefisien yang negatif, sehingga interaksi tersebut dapat menurunkan nilai transmitten. Interaksi antara tween 80 dan sorbitol dapat meningkatkan transmitten ditandai dengan nilai koefisien yang positif, hal tersebut sesuai dengan yang ditunjukkan pada *contour plot* transmitten yang tersaji pada Gambar 1. Penambahan kosurfaktan dapat meningkatkan fleksibilitas dari film ⁽¹⁶⁾.

Area dengan warna merah menunjukkan nilai transmitten yang besar diikuti dengan warna kuning, hijau dan biru yang menunjukkan nilai transmitten paling kecil. Warna merah berada paling dominan pada area tween 80 dan sorbitol, maka dapat disimpulkan bahwa dengan adanya tween 80 dan sorbitol dapat meningkatkan nilai transmitten dari formula SNEDDS MBJH.

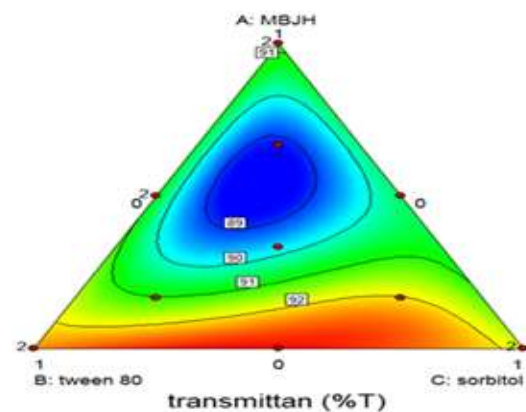
Waktu emulsifikasi menunjukkan kecepatan suatu formula SNEDDS dalam membentuk nanoemulsi, formula SNEDDS harus cepat membentuk nanoemulsi ketika kontak langsung dengan cairan gastrik dengan agitasi ringan ⁽¹⁴⁾. Semakin cepat waktu emulsifikasi maka semakin baik nanoemulsi yang terbentuk.

Nilai waktu emulsifikasi pada Tabel 4 kemudian dimasukkan dalam software DX.10 dengan metode SLD didapatkan persamaan dengan model *special*

cubic. Analisis statistik dari DX.10 menunjukkan persamaan SLD seperti pada persamaan 2.

$$Y = 62,75 A + 56,55 B + 74,96 C + 13,44 AB - 31,54 AC + 280,18 BC - 941,81 ABC \quad (2)$$

Y merupakan respon waktu emulsifikasi, A sebagai MBJH, b sebagai tween 80 dan C sebagai sorbitol. Berdasarkan hasil analisis statistik dari DX.10 didapatkan nilai probabilitas sebesar $0,0103 (<0,05)$ menunjukkan hasil yang berbeda secara signifikan dari 14 formula sehingga waktu emulsifikasi dapat dijadikan parameter untuk menentukan formula optimal dari SNEDDS MBJH. Persamaan SLD tersebut menunjukkan bahwa semua koefisien MBJH, tween 80 dan sorbitol dapat meningkatkan waktu emulsifikasi ditandai dengan koefisien yang bernilai positif sehingga waktu emulsifikasi yang terbentuk akan semakin lambat. Interaksi antara MBJH dan sorbitol dapat mempercepat terjadinya waktu emulsifikasi ditandai dengan nilai koefisien yang negatif. Interaksi antara MBJH, tween 80 dan sorbitol juga dapat mempercepat terjadinya waktu emulsifikasi. *Contour plot*



Gambar 1. *Contour Plot* Transmittan

Tabel 4. Nilai Transmittan dan Waktu Emulsifikasi pada 14 Runs

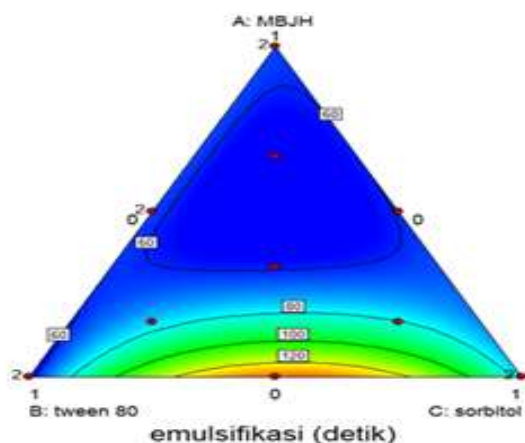
Runs	MBJH (%)	Tween 80 (%)	Sorbitol (%)	Transmittan (%)	Waktu emulsifikasi (detik)
1	13	59	28	92,981	143,06
2	13	58	29	91,919	66,30
3	13,334	58,334	28,334	91,954	64,00
4	14	59	27	90,964	61,38
5	15	58	27	90,606	58,27
6	15	58	27	91,625	63,42
7	13,334	59,334	27,334	90,977	62,69
8	14	58	28	90,505	61,48
9	14	59	27	90,845	63,77
10	13,666	58,666	27,666	89,821	69,34
11	13	58	29	91,762	87,94
12	13	60	27	92,306	59,01
13	14,334	58,334	27,334	88,764	60,07
14	13	60	27	92,488	57,03

waktu emulsifikasi pada DX.10 tersaji pada Gambar 2.

Area dengan warna biru memiliki waktu emulsifikasi yang paling cepat diikuti dengan warna hijau, kuning dan warna merah yang memiliki waktu emulsifikasi paling lambat. Area warna biru berada pada bagian atas yang menghubungkan antara MBJH, tween 80 dan sorbitol. Hal tersebut sesuai dengan persamaan SLD waktu emulsifikasi bahwa interaksi antara MBJH, tween 80 dan sorbitol dapat mempercepat terjadinya waktu emulsifikasi.

Formula Optimal SNEDDS MBJH. Setelah memasukkan nilai transmitten dan waktu emulsifikasi pada DX.10 didapatkan formula solusi yang terpilih dengan perbandingan 0:1:0 untuk MBJH, tween 80 dan sorbitol dengan nilai transmitten dan waktu emulsifikasi yang diprediksi oleh DX.10 sebesar 92,391% dan 56,550 detik. Pemilihan formula optimum tersebut berdasarkan nilai *desirability* sebesar 0,658. Nilai *desirability* yang semakin mendekati 1 maka formula solusi yang disarankan dapat mencapai formula optimum sesuai dengan yang dikehendaki.

Untuk menunjukkan bahwa formula solusi yang dihasilkan dari DX.10 tersebut sesuai dengan prediksi maka dibuat formula observasi dengan perbandingan sesuai dengan formula yang disarankan oleh DX.10 selanjutnya dibaca transmitten dan waktu emulsifikasinya. Dari hasil transmitten dan waktu emulsifikasi yang didapat selanjutnya dilakukan uji t untuk melihat apakah ada perbedaan yang signifikan antara hasil prediksi dan hasil observasi. Hasil tersebut tersaji



Gambar 2. Contour Plot Waktu Emulsifikasi

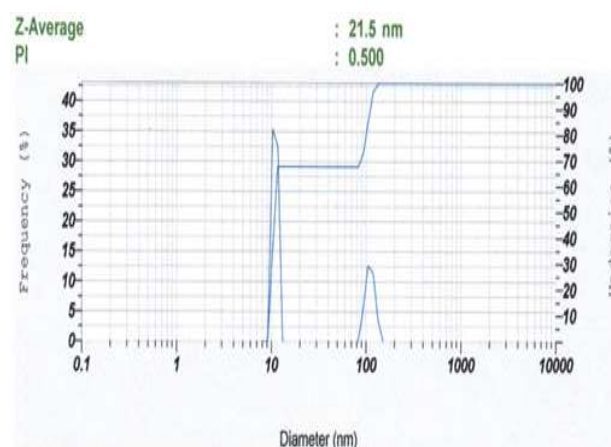
pada Tabel 5.

Hasil waktu emulsifikasi dari formula optimal masuk dalam kategori A karena kurang dari 1 menit dan menghasilkan nanoemulsi yang jernih sehingga dapat diterima sebagai formula SNEDDS⁽⁵⁾. Hasil prediksi dengan hasil observasi dianalisis dengan menggunakan uji t dengan taraf kepercayaan 95%. Dari hasil analisis didapatkan bahwa nilai signifikansi yang diperoleh > 0,05, artinya transmitten dan waktu emulsifikasi hasil prediksi dari solusi DX.10 tidak berbeda secara signifikan dengan nilai transmitten dan waktu emulsifikasi dari formula observasi, sehingga formula optimum yang diperoleh valid.

Karakter SNEEDS. Droplet minyak dari SNEDDS harus memiliki ukuran kurang dari 100 nm^(4,5). Hasil pengukuran droplet SNEDDS MBJH dari formula optimal tersaji pada Gambar 3.

Gambar 3 menunjukkan bahwa diameter droplet SNEDDS MBJH yang terbentuk sebesar 21,5 nm, hasil ini membuktikan bahwa formula optimum SNEDDS MBJH yang dibuat telah sesuai dengan target yang diinginkan yaitu kurang dari 100 nm. Ukuran droplet ini merupakan salah satu target pembentukan SNEDDS MBJH, karena semakin kecil ukuran droplet maka akan semakin luas area permukaannya sehingga diharapkan akan meningkatkan absorpsi MBJH pada saluran cerna.

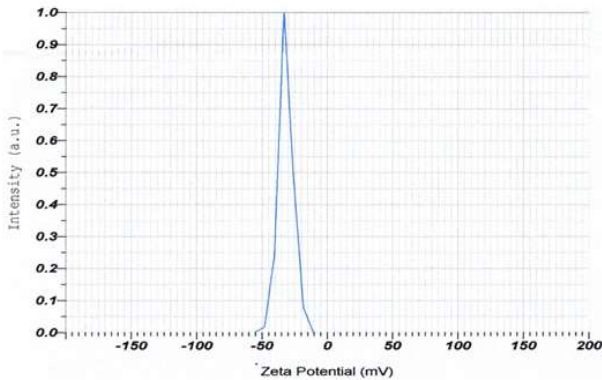
Pada Gambar 3 juga menunjukkan nilai PI (*polydispersity index*) yang menggambarkan homogenitas partikel nanoemulsi. Nilai PI bervariasi dari 0,0 hingga



Gambar 3. Ukuran dan polydispersity index (pi) droplet SNEDDS MBJH

Tabel 5. Hasil Validasi Formula Optimum antara Hasil Prediksi dan Hasil Observasi

Parameter Optimasi	Hasil Prediksi	Hasil Observasi			Nilai Sig.
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
Transmittan (%)	92,391	92,973	91,035	92,036	0,571
Waktu Emulsifikasi (detik)	56,550	59,01	58,08	53,01	0,943



Gambar 4. Zeta potensial droplet SNEDDS MBJH

1,0 dan semakin mendekati nilai 0 maka distribusi partikel semakin homogen⁽¹⁷⁾. Nilai PI dari SNEDDS yang diperoleh sebesar 0,50 (<1) yang menandakan distribusi ukuran droplet yang homogen.

Hasil pengukuran zeta potensial dapat dilihat pada Gambar 4. Gambar tersebut menunjukkan nilai zeta potensial yang terbentuk oleh formula optimal SNEDDS MBJH sebesar -31,5 mV. Semakin tinggi nilai zeta potensial maka akan semakin stabil sistem emulsi yang terbentuk sehingga mencegah terjadinya flokulasi pada SNEDDS yang dibuat⁽¹⁷⁾. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sistem emulsi yang terbentuk memiliki kestabilan yang baik sehingga tidak terbentuk flokulasi dilihat dari nilai zeta potensialnya yang lebih dari ± 30 mV. Nilai zeta potensial sebesar -31,5mV menunjukkan stabilitas sistem koloid yang moderat, dimana sistem emulsi yang terbentuk tidak terjadi flokulasi atau membentuk agregat dan menunjukkan kestabilan yang tinggi.

Pada sistem nanoemulsi o/w seperti SNEDDS MBJH ini, yang distabilkan oleh surfaktan nonionik yaitu tween 80, muatan permukaannya berasal dari adsorpsi ion-ion yang terdapat pada fase air ataupun akibat gesekan antara droplet dengan fase air⁽¹⁸⁾. Ion yang teradsorpsi pada permukaan droplet membentuk *electric double layer* sehingga menghasilkan gaya tolak coulomb antar partikel yang mencegah agregasi⁽²⁰⁾.

Setelah dilakukan pengamatan tiap jam selama 4 jam menunjukkan bahwa nanoemulsi SNEDDS MBJH dalam media aquadest, AGF maupun AIF stabil secara fisik yang ditunjukkan dengan tidak terjadinya pemisahan maupun penggumpalan. Terjadinya gumpalan atau pemisahan fase merupakan tanda pecahnya nanoemulsi sehingga minyak tidak lagi terlindungi surfaktan dan kosurfaktan. Dari hasil tersebut mengartikan formulasi SNEDDS yang diperoleh telah optimal dalam menjaga kestabilan nanoemulsi di dalam pH asam, pH basa dan pengaruh elektrolit di saluran cerna. Tween 80 sebagai surfaktan nonionik⁽²¹⁾ tidak mudah dipengaruhi oleh kondisi asam, basa dan elektrolit sehingga tetap aktif berada di

lapisan permukaan antara minyak dan air⁽²¹⁾. Sorbitol merupakan senyawa gula alkohol rantai pendek yang kelarutannya besar dalam air sehingga akan berpartisipasi ke dalam fase air dan sebagian lagi akan masuk ke bagian polar dari surfaktan. Dengan adanya sorbitol tersebut akan membantu mencegah pemisahan fase minyak dan air^(22,23).

KESIMPULAN

Proporsi 13% MBJH, 60% tween 80 dan 27% sorbitol mampu membentuk formula optimal SNEDDS MBJH.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Kemenristekdikti yang telah mendanai penelitian ini melalui skim hibah bersaing 2017.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nurani LH. Uji Sitotoksitas dan Antiproliferatif Sel Kanker Payudara T47D dan Sel Vero Biji *Nigella sativa*, L. Jurnal Ilmiah Kefarmasian. 2012;2(1):17-29.
2. Nabiela W, Formulasi Emulsi Tipe M/A Minyak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.). Skripsi. 2013. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta.
3. Alwadei, M, Kazi M, Alanazi FK. Novel oral dosage regimen based on self-nanoemulsifying drug delivery systems for codelivery of phytochemicals–Curcumin and thymoquinone. Saudi Pharmaceutical Journal. 2019;27(6):866–876.
4. Sakhti MU, Joshepin RLF, Kiran B, Uppuluri. Self Nano Emulsifying Drug Delivery Systems for Oral Delivery of Hydrophobic Drugs. Biomedical and Pharmacology Journal. 2013;6(2):355-362.
5. Makadia, A Hiral, Bhatt, Ami Y, Parmar, Ramesh B, Paun, Jalpa S, Tank HM. Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspect. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care. 2013;3(1):22.
6. Fanun M, Colloid in Drug Delivery. 2010. Florida: CRC Press.
7. Xi J, Qi C, Chak KC, Zhao YM, Geng NW, Jia BS, Yi TW, Henry HYT, Ying Z. Formulation Development and Bioavailability Evaluation of a Self-Nanoemulsified Drug Delivery System of Oleanolic Acid. American Association of Pharmaceutical Scientist Thecnology. 2009;10(1):172-182.
8. Arifianti AE. Stabilitas fisik dan aktifitas antioksidan nanoemulsi minyak biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn. Seed oil) sebagai sediaan nutrasetika. Skripsi. 2012. Universitas Indonesia, Jakarta.

9. Patel MD, Patel NM, Gastroretentive Drug Delivery System of Carbamazepine : Formulation optimization using simplex lattice design, A technical note. American Association of Pharmaceutical Scientist. 2007;8(1):E1.
10. Dabhi MR, Milan DL, Navin RS, Preparation and In Vivo Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Containing Ezetimibe, Current Nanoscience. 2011;7(4):616-627.
11. Oliy AT, Jessie SP, Diky M, Maria I.I. Pengembangan Evaluasi dan Uji Aktivitas Antiinflamasi Akut Sediaan Nanoemulsi Spontan Minyak Jinten Hitam. Jurnal Farmasi Indonesia. 2014;7(2).
12. Rawat S, Derle DV, Parve BS, Shinde PR. Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS): A Method For Bioavailability Enhancement. International Journal of Pharmaceutical. Chemical and Biological Sciences. 2014;4(3):479-494.
13. Wankhade V, Kiran Tapar, Shrikant Pande, Nishant Bobade. Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for Gliclazide. Der Pharmacia Lettre. 2010;2(4):132-143.
14. Balakumar K, Raghavan CV, Selvan NT, Prasad RH, Abdu S. Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Rosuvastatin Calcium: Design. Formulation, Bioavailability and Pharmacokinetic Evaluation, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2013;11(2):337-343.
15. Sahumena M.H, Pengembangan Nanopartikel Ketoprofen dengan Teknik SNEDDS dan Uji Aktifitas Antiinflamasi. Tesis. 2014. Program Pasca Sarjana Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
16. Talegaonkar S, Azeem A, Ahmad FJ, Khar RK, Pathan SA, Khan ZI. Microemulsions: A Novel Approach to Enhanced Drug Delivery, Recent Patents on Drug Delivery and Formulation. 2008.238-257.
17. Patel J, Kevin G, Patel A, Raval M., Sheth N. Design and Development of a Self-nanoemulsifying Drug Delivery System for Telmisartan for Oral Drug Delivery, International Journal of Pharmaceutical Investigation. 2012;1:112-118.
18. Ranjit K, Ahmed AA. Nanoparticle : An Overview of Preparation, Characterization and Application, International Research Journal of Pharmacy.2013;4(4):47-57.
19. Wang L, Dong J, Chen J, Eastoe J, Li X. Design and optimization of a new self-nanoemulsifying drug delivery system. Journal of Colloid Interface Sciences. 2009; 330(2):443-448.
20. Roux E, Stomp R, Giasson S, Pezolet M, Moreau P, Leroux J. Steric Stabilization of Liposomes by pH-responsive N-isopropylacrylamide copolymer. J.Pharm.Sci. 2002; 91(8): 1795-1802.
21. Feng J, Zeng Y, Ma C, Cai X, Zhang Q, Tong M, Yu B, Xu P. The Surfactant Tween 80 Enhances Biodesulfurization, Applied and Environmental Microbiology. 2006;72(11): 7390-7393.
22. Rowe RC, PJ Sheskey, SC Owen. Handbook of Pharmaceutical excipients 6th edition. 2009. London: Pharmaceutical press and American Pharmacists Association.
23. Koriyati, Lucida H, Ben ES. Evaluasi Stabilitas Fisik Mikroemulsi Natrium Askorbil Fosfat Berbasis Minyak Kelapa Murni (*Virgin coconut oil*). Farmasains. 2011;1(3):107-111.