

The Effect of Oil Type on the Characterization of Physical Properties and Dissolution of the Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Fenofibric Acid

Pengaruh Jenis Minyak Terhadap Karakterisasi Sifat Fisik dan Disolusi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Asam Fenofibrat

Wira Noviana Suhery*, Meiriza Djohari, Novia Risky Nur

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Jl. Kamboja, Simpang Baru, Pekanbaru, Indonesia

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the effect of oil components of fenofibric acid self nanoemulsifying drug delivery systems. The investigated oils are long chain triglycerides (LCT) and medium chain triglycerides (MCT). The oils used are peanut oil (F1), castor oil (F2), virgin coconut oil (F3), and palm oil (F4). The study showed that the solubility of fenofibric acid in each oil F1 (0.57 ± 0.009 mg/ml), F2 (5.45 ± 0.17 mg/ml), F3 (0.85 ± 0.007 mg/ml), F4 (1.04 ± 0.03 mg/ml). The solubility of fenofibric acid in SNEDDS; F1 (27.72 ± 0.54 mg/ml), F2 (35.50 ± 0.96 mg/ml), F3 (29.58 ± 0.47 mg/ml), and F4 (32.14 ± 0.44 mg/ml). The different spontaneous emulsification times were F1 (146.51 ± 2.85 seconds), F2 (37.11 ± 1.83 seconds), F3 (99.98 ± 0.63 seconds), and F4 (56.40 ± 1.71 seconds), and the results of dissolution at 60 minutes are F1 ($73.66 \pm 0.56\%$), F2 ($96.52 \pm 0.34\%$), F3 ($77.87 \pm 0.81\%$), F4 ($85.23 \pm 0.98\%$). The type of oil can affect the characterization physical properties and dissolution of fenofibric acid SNEDDS. The best formula was shown by F2, which was a formula containing castor oil as an oil component.

Keywords: Dissolution, fenofibric acid, castor oil, SNEDDS.

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh komponen minyak pada sistem penghantaran obat self nanoemulsifying asam fenofibrat. Minyak yang diteliti adalah trigliserida rantai panjang (LCT) dan trigliserida rantai menengah (MCT). Minyak yang digunakan adalah minyak kacang tanah (F1), minyak jarak (F2), minyak kelapa murni (F3), dan minyak sawit (F4). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelarutan asam fenofibrat pada masing-masing minyak F1 ($0,57 \pm 0,009$ mg/ml), F2 ($5,45 \pm 0,17$ mg/ml), F3 ($0,85 \pm 0,007$ mg/ml), F4 ($1,04 \pm 0,03$ mg/ml). Kelarutan asam fenofibrat dalam SNEDDS; F1 ($27,72 \pm 0,54$ mg/ml), F2 ($35,50 \pm 0,96$ mg/ml), F3 ($29,58 \pm 0,47$ mg/ml), dan F4 ($32,14 \pm 0,44$ mg/ml). Waktu emulsifikasi spontan yang berbeda yaitu F1 ($146,51 \pm 2,85$ detik), F2 ($37,11 \pm 1,83$ detik), F3 ($99,98 \pm 0,63$ detik), dan F4 ($56,40 \pm 1,71$ detik), dan hasil disolusi pada waktu 60 menit adalah F1 ($73,66 \pm 0,56\%$), F2 ($96,52 \pm 0,34\%$), F3 ($77,87 \pm 0,81\%$), F4 ($85,23 \pm 0,98\%$). Jenis minyak dapat mempengaruhi karakterisasi sifat fisik dan disolusi asam fenofibrat SNEDDS. Formula terbaik adalah F2 yang mengandung minyak jarak sebagai komponen minyak.

Kata Kunci: Disolusi, asam fenofibrat, minyak jarak, SNEDDS.

Pendahuluan

Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi terapeutik obat dalam sirkulasi sistemik, sehingga menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan. Kelarutan obat yang rendah merupakan salah satu masalah utama yang dihadapi ketika mengembangkan formulasi obat baru. Ini

*Corresponding Author: Wira Noviana Suhery

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Jl. Kamboja, Simpang Baru, Pekanbaru, Indonesia

Email: wiranoviana@gmail.com

adalah masalah bagi obat yang tidak larut dalam air karena membatasi bioavailabilitasnya bila diberikan melalui rute oral (Basalious et al., 2010). Oleh karena itu obat lipofilik akan menjadi masalah ketika diformulasikan untuk pemberian rute oral karena sifat kelarutannya akan membatasi bioavailabilitasnya (Amidon et al., 1995).

Obat yang tidak larut dalam air dikaitkan dengan penyerapan obat yang lambat yang akhirnya menyebabkan bioavailabilitas yang tidak memadai dan bervariasi. Hampir sekitar 40% dari senyawa obat kimia baru yang saat ini ditemukan adalah obat yang tidak larut dalam air. Berdasarkan karakteristik kelarutan dan permeabilitasnya yang rendah, Biopharmaceutical Classification System (BCS) mengklasifikasikan obat tersebut dalam dua kelas utama, yaitu kelas II dan IV (Ananthan and Reddy, 2018).

Upaya peningkatan kelarutan dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu: memodifikasi senyawa, pengecilan ukuran partikel, dispersi padat, modifikasi bentuk kristal, dan formulasi berbasis lipid. Penggunaan formulasi lipid untuk meningkatkan absorpsi gastrointestinal dari obat yang kurang larut dalam air didokumentasikan dengan baik dalam literatur. Saat ini, ada empat obat produk, Sandimmune® dan Sandimmun Neoral® (siklosporin A), Norvir® (ritonavir), dan Fortovase® (saquinavir) pada pasar farmasi, senyawa aktif yang telah diformulasikan menjadi Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) spesifik. (Gursoy and Benita, 2004).

Sistem penghantaran berbasis lipid seperti Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) dapat dimanfaatkan dalam meningkatkan kelarutannya sehingga tercapai bioavailabilitas yang lebih baik. SNEDDS adalah campuran isotropik fase lipid, surfaktan, dan kosurfaktan yang secara spontan membentuk nanoemulsi transparan (5-200 nm ukuran tetesan) (Date et al., 2010).

Asam fenofibrat adalah metabolit aktif fenofibrat, digunakan sebagai antihiperlipidemia (Alagona, 2010). Asam fenofibrat adalah suatu asam karboksilat yang tidak larut dalam air, sedangkan fenofibrat adalah suatu senyawa ester (Rath et al., 2005). Kelarutan asam fenofibrat dalam air hanya 162,5 µg/mL (Kim et al., 2016) dan tidak larut dalam pH lambung namun larut baik dalam pH usus (Alagona, 2010). Asam fenofibrat termasuk ke dalam obat BCS kelas II, yang memiliki daya serap yang tinggi, tetapi laju disolusi rendah yang mana kecepatan disolusi sangat lambat akan mempengaruhi ketersediaan hayatinya.

Berdasarkan beberapa studi yang telah dilakukan, Kim et al. (2016) melaporkan bahwa untuk meningkatkan disolusi asam fenofibrat dapat dilakukan dengan cara mencampur asam fenofibrat dengan magnesium karbonat. Kelarutan asam fenofibrat dapat meningkat dengan metode dispersi padat menggunakan croscarmellose sodium (CS) (Windriyati et al., 2019). Penelitian Suhery et al (2020) juga telah memformulasi asam fenofibrat dalam SNEDDS dan S-SNEDDS dan dapat meningkatkan disolusi asam fenofibrat dengan minyak Maisine CC® dan Kollisolv MCT 70® yang merupakan minyak golongan Long Chain Triglycerides (LCT) dan Medium Chain Triglycerides (MCT).

Long Chain Triglycerides (LCT) merupakan minyak yang memiliki rantai 13 sampai 20 karbon. Biasanya LCT yang digunakan untuk membuat nanoemulsi adalah myristic acid, palmitic acid, stearic acid dan arachidic acid yang merupakan asam lemak yang ditemukan dalam lemak susu, minyak kacang tanah dan minyak nabati lainnya (Dijkstra and Duijn, 2015). Baloch et al (2019) mengungkapkan bahwa SNEDDS dengan komposisi trigliserida rantai panjang tampaknya menjadi alternatif yang menjanjikan untuk meningkatkan bioavailabilitas oral klorpromazin. Penelitian dari Daar et al (2017) menyatakan bahwa LCT-SNEDDS dianggap lebih unggul untuk peningkatan bioavailabilitas obat bila dibandingkan dengan formulasi SNEDDS lainnya. Sedangkan Medium Chain Triglyceride atau Medium Chain Triacylglycerol (MCT) adalah trigliserida (triasilgliserol) yang mengandung asam lemak rantai sedang. MCT banyak terdapat pada minyak kelapa (>50% C6- C12), minyak inti kelapa sawit, cuphea oil (Canapi et al., 1996).

Berdasarkan latar belakang di atas maka formulasi SNEEDS sangat dipengaruhi oleh komposisi minyak dalam formulanya, oleh karena itu pada penelitian ini penulis tertarik untuk melihat pengaruh beberapa jenis minyak terhadap karakteristik sifat fisik dan disolusi asam fenofibrat dalam formula SNEDDS.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Timbangan analitik (Shimadzu), pipet mikro (Dragonlab), *magnetic stirrer* (Cole Parmer), pH meter (Ohaus), spektrofotometer UV (Shimadzu® UV-1800), Particle Size Analyzer (PSA) (Beckman Coulter Delsa Nano C), alat uji disolusi tipe I (ElektroLab), lemari pendingin, sentrifugal (Gemmy), *vortex mixer* (IKA), hot plate (Thermo Scirntific, Cole Parmer) dan seperangkat alat gelas (Pyrex).

Asam fenofibrat (BOC Science), minyak jarak (Lansida Group), minyak kacang tanah (Eteris Nusantara), minyak kelapa murni (PT. Brataco Chemica), minyak kelapa sawit (Eteris Nusantara), Koliphor®RH 40 (Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF)), Transcutol®HP (Gattefossé), kalium dihidrogen fosfat (Merck), natrium hidroksida (Merck), metanol pro analysis (Merck), akuabidestilata (PT Brataco), aquadest (PT Brataco).

Metode

1. Uji Kelarutan Asam Fenofibrat dalam Minyak, Surfaktan, Kosurfaktan

Kelarutan asam fenofibrat ditentukan dalam berbagai minyak, yaitu (minyak jarak, minyak kacang tanah, minyak kelapa murni, minyak kelapa sawit), surfaktan, dan kosurfaktan. Sebanyak 100 mg asam fenofibrat dilarutkan pada masing-masing minyak, surfaktan, dan kosurfaktan sebanyak 1 ml kemudian di vortex 2 menit, dan dilanjutkan dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 50 rpm. Setelah kesetimbangan, tabung disentrifugasi pada 5.000 rpm selama 20 menit, lalu diambil supernatant dan dilarutkan dengan metanol pro analysis. Konsentrasi asam fenofibrat ditentukan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Nilai absorbansi yang didapatkan digunakan untuk menghitung nilai kadar asam fenofibrat yang terlarut. Pada pengujian ini dilakukan 3 kali replikasi (Senapati et al., 2016).

2. Formulasi SNEDDS

Formula SNEDDS asam fenofibrat diformulasi dengan satu konsentrasi minyak dan Smix (campuran surfaktan dan kosurfaktan) yaitu dengan perbandingan 1:8:1 (Tabel 1). Pembuatan SNEDDS asam fenofibrat dilakukan dengan mencampur minyak, surfaktan dan kosurfaktan (1:8:1) kedalam vial dan diaduk menggunakan *vortex mixer* pada 3000 rpm selama 1 menit. Kemudian ditambahkan asam fenofibrat sebanyak 35 mg, diaduk kembali menggunakan *vortex mixer* pada 3000 rpm selama 2 menit. Kemudian diaduk diatas hotplate menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu 40°C dengan kecepatan 500 rpm hingga homogen dan diperoleh larutan yang jernih (Suhery et al., 2020).

3. Uji Kelarutan Asam Fenofibrat dalam Formulasi SNEDDS

Asam fenofibrat 100 mg dilarutkan dalam 1 ml pada setiap formulasi SNEDDS (Tabel 1), kemudian di vortex selama 2 menit, dan dilanjutkan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 50 rpm hingga homogen dan diperoleh larutan yang jernih. Setelah kesetimbangan, tabung disentrifugasi pada 5.000 rpm selama 20 menit, lalu diambil supernatant dilarutkan dengan metanol pro analysis. Konsentrasi asam fenofibrat ditentukan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Nilai absorbansi yang didapatkan digunakan untuk menghitung nilai kadar asam fenofibrat yang terlarut (Senapati et al., 2016).

Tabel 1. Formulasi asam fenofibrat-SNEDDS

Formula	Minyak				Surfaktan (Koliphor®RH 40)	Kosurfaktan (Transcutol®HP)
	Minyak Kacang Tanah	Minyak Jarak	Minyak Kelapa Murni	Minyak Kelapa Sawit		
F1	10%	-	-	-	80%	10%
F2	-	10%	-	-	80%	10%
F3	-	-	10%	-	80%	10%
F4	-	-	-	10%	80%	10%

4. Pengukuran Persen Transmitan

Pengukuran persen transmitan ditentukan dengan mengencerkan 0,1 ml SNEDDS asam fenofibrat diencerkan dengan 10 ml aquadest. Pengukuran persen transmitan dilakukan pada panjang gelombang 500 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis, pengukuran ini dilakukan 3 kali replikasi (Syukri et al., 2018). Nilai persen transmitansi menunjukkan tingkat kejernihan suatu emulsi. Uji parameter ini adalah lebih dari 90% mendekati 100% (Senapati et al., 2016).

5. Uji Waktu Emulsifikasi Spontan

Waktu emulsifikasi spontan ditentukan dengan mengencerkan 0,1 ml SNEDDS asam fenofibrat dengan 10 ml air suling pada suhu 37°C dan diaduk perlahan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan putaran 100 rpm. Waktu yang dibutuhkan untuk membentuk emulsi dicatat sebagai waktu emulsifikasi. Pengujian ini dilakukan 3 kali replikasi. Parameter uji waktu emulsifikasi spontan adalah waktu <2 menit (Suhery et al., 2020).

6. Uji Ketahanan Terhadap Pengenceran

Uji ketahanan terhadap pengenceran ditentukan dengan mengencerkan 0,1 ml SNEDDS asam fenofibrat diencerkan dengan aquadest sebanyak 50, 100, 250, dan 1000 kali. Pengenceran diaduk menggunakan *magnetic stirrer* agar homogen. Pemisahan fase diamati secara visual (Suhery et al., 2020).

7. Uji Stabilitas yang Dipercepat

Metode siklus pemanasan-pendinginan digunakan untuk mempelajari stabilitas SNEDDS. Enam siklus pemanasan-pendinginan dilakukan pada 4°C dan 40°C selama 24 jam. Semua formulasi diamati apakah terjadinya pemisahan, creaming, dan koalesensi. Uji stabilitas lainnya dilakukan dengan menggunakan metode sentrifugasi. Semua formulasi disentrifugasi dengan kecepatan 5.000 rpm selama 30 menit dan dilihat apakah terjadinya pemisahan (Senapati et al., 2016).

8. Uji disolusi In Vitro

Pengujian disolusi in vitro SNEDDS asam fenofibrat dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 1 dalam 900 ml media pH 6,8 pada kecepatan rotasi keranjang 100 rpm suhu 37±0,5°C. Formulasi F1-F4 ditempatkan dalam kapsul gelatin keras sebelum dimulainya uji disolusi. Kemudian sampel diambil sebanyak 5 ml dengan interval waktu 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 menit. Segera setelah setiap pengambilan sampel, 5 ml media disolusi baru ditambahkan untuk menggantikan volume sampel yang diambil. Jumlah asam fenofibrat yang terlarut dalam media diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum (Suhery et al., 2020).

9. Pengukuran Ukuran Globul, Indeks Polidispersitas, dan Zeta Potensial

Pengukuran ukuran globul, indeks polidispersitas, dan zeta potensial ditentukan dengan mengencerkan 0,1 ml F2 SNEDDS asam fenofibrat dalam 10 ml aquadest. Pengukuran ukuran globul nanoemulsi, indeks polidispersitas, dan zeta potensial dilakukan dengan menggunakan alat particle size analyzer (Suhery et al., 2020).

Analisis Data

Data hasil uji disolusi dianalisis secara *One Way ANOVA* dengan menggunakan aplikasi SPSS yang dilanjutkan dengan uji *Tukey*. Sedangkan data hasil pengujian karakterisasi sifat fisik dianalisis secara deskriptif.

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh jenis minyak terhadap karakteristik fisik dan profil disolusi asam fenofibrat pada sistem SNEDDS. Asam fenofibrat memiliki kelarutan yang sukar larut dalam air, sehingga diperlukan inovasi untuk meningkatkan kelarutan, salah satunya dengan sistem SNEDDS (Makadia et al., 2013). Penelitian ini menggunakan perbandingan minyak, surfaktan dan kosurfaktan 1:8:1

dengan perbedaan pada setiap formulanya yaitu pada fase minyak. Variasi fase minyak yang digunakan adalah minyak kacang tanah (F1), minyak jarak (F2), minyak kelapa murni (F3) dan minyak kelapa sawit (F4), untuk surfaktan yang digunakan adalah Kolliphor® RH 40 dan kosurfaktan adalah Transcutol®HP.

Fase minyak sangat penting dalam formulasi SNEDDS karena sifat fisikokimia minyak (polaritas dan viskositas) secara signifikan mengatur spontanitas proses nanoemulsifikasi, ukuran tetesan nanoemulsi, dan kelarutan obat. Minyak yang dipilih harus memiliki potensi kelarutan maksimum untuk obat dan harus dapat menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran tetesan kecil (McClements, 2012). Minyak nabati mengandung rantai trigliserida sedang dan panjang yang sering digunakan dalam pengembangan formula SNEDDS karena aman untuk dikonsumsi (Patel et al., 2011). Faktor penentu berhasil atau tidaknya suatu formulasi SNEDDS adalah berdasarkan pada panjang atau pendeknya rantai trigliserida (Singh et al., 2014). Minyak yang digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah minyak yang mampu melarutkan obat secara maksimal dan mampu menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran tetesan yang diharapkan (Makadia et al., 2013).

Minyak kacang tanah dan minyak jarak termasuk kedalam kelas trigliserida rantai panjang yang mampu meningkatkan kelarutan dan absorpsi obat. Trigliserida rantai panjang memiliki sifat pengemulsi yang lebih besar dibandingkan dengan trigliserida rantai menengah (Čerpnjak et al., 2013). Namun minyak kelapa murni dan minyak kelapa sawit yang termasuk kelas trigliserida rantai sedang juga memiliki kelarutan yang besar karena ukuran molekulnya yang rendah. Semua sifat ini mengarah pada peningkatan penyerapan obat karena mobilitas yang lebih besar pada antarmuka O/W (Grove et al., 2005).

Berdasarkan uji kelarutan yang dilakukan, dari keempat jenis minyak yang digunakan didapat hasil F1 ($0,57 \pm 0,009$ mg/ml), F2 ($5,45 \pm 0,17$ mg/ml), F3 ($0,85 \pm 0,007$ mg/ml), F4 ($1,04 \pm 0,03$ mg/ml). Berdasarkan hasil tersebut minyak kacang tanah dan minyak jarak memiliki perbedaan yang jauh walaupun termasuk kedalam golongan rantai trigliserida yang sama yaitu LCT. Hal ini bisa disebabkan oleh perbedaan viskositas dari kedua minyak tersebut. Pada F3 dan F4 yang termasuk kedalam kelas MCT menunjukkan tidak memiliki perbedaan yang jauh dalam kemampuan melarutkan asam fenofibrat. Asam fenofibrat banyak terlarut di dalam minyak jarak ($5,45 \pm 0,17$ mg/ml), karena minyak jarak termasuk dalam kelas LCT yang mampu meningkatkan kelarutan dan absorpsi obat. Hal ini dapat juga disebabkan oleh kepolaran minyak yang digunakan dalam formulasi SNEDDS. Semakin polar suatu fase minyak maka semakin mudah kelarutannya. Akibatnya fase minyak yang membawa zat aktif tersebut akan lebih mudah berinteraksi satu sama lain dan saling menggabungkan diri. Hal ini mengakibatkan semakin luas permukaan zat aktif yang harus dilindungi oleh surfaktan dan kosurfaktan untuk menurunkan tegangan permukaan (McClements 2012).

Uji transmitan dilakukan dengan menggunakan blanko aquadest dan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 500 nm. Uji transmitan dilakukan untuk menentukan apakah SNEDDS menghasilkan dispersi jernih dan transparan dengan perkiraan ukuran partikel dalam kisaran nanometer (Bali et al., 2010). Ukuran globul mempengaruhi penampilan nanoemulsi. Semakin besar ukuran globul, semakin keruh formulasi yang terlihat, dan semakin kecil ukuran partikel, semakin jelas atau jernih formulasi dan semakin tinggi transmitan yang dihasilkan. Hasil uji persen transmitan dari 4 formulasi SNEDDS menunjukkan hasil berturut-turut yaitu F1 ($98,36 \pm 0,05\%$), F2 ($98,36 \pm 0,15\%$), F3 ($98,33 \pm 0,05\%$), F4 ($93,33 \pm 0,11\%$). Berdasarkan hasil tersebut, SNEDDS asam fenofibrat telah memenuhi syarat dari pengujian persen transmitan yaitu dengan nilai transmitan mendekati 100%.

Pengujian berikutnya adalah waktu emulsifikasi spontan. Waktu emulsifikasi spontan yang baik yaitu <2 menit dapat membentuk emulsifikasi langsung setelah dicampurkan dengan aquadest. Hasil pengujian waktu emulsifikasi SNEDDS asam fenofibrat didapatkan dengan hasil yaitu F1 ($146,51 \pm 2,85$ detik) dan F3 ($99,98 \pm 0,63$ detik). Dengan demikian hasil ini menunjukkan F1 dan F3 belum memenuhi syarat. Sedangkan F2 dan F4 menunjukkan waktu emulsifikasi spontan berturut-turut yaitu $37,11 \pm 1,83$ detik dan $56,40 \pm 1,71$ detik. Hasil ini menunjukkan bahwa F2 dan F4 telah memenuhi syarat yang menghasilkan nanoemulsi jernih dengan waktu <1 menit. Pembentukan nanoemulsi terjadi karena adanya surfaktan dan kosurfaktan yang memiliki mekanisme kerja menurunkan tegangan antar muka dari air dan minyak. Kosurfaktan akan terselip dan membentuk ruang kosong diantara surfaktan, sehingga strukturnya lebih membengkok tetapi memiliki fluiditas yang tinggi dan mampu membentuk nanoemulsi lebih cepat (Gursoy and Benita 2004).

Ketahanan terhadap pengenceran bertujuan untuk menunjukkan apakah SNEDDS akan terus membentuk nanoemulsi yang stabil setelah diencerkan dengan aquadest. Dari pengamatan didapatkan bahwa semua formulasi tidak menunjukkan tanda-tanda pemisahan fase, setelah pengenceran masing-masing 50, 100, 250 dan 1000 kali (Gambar 1).



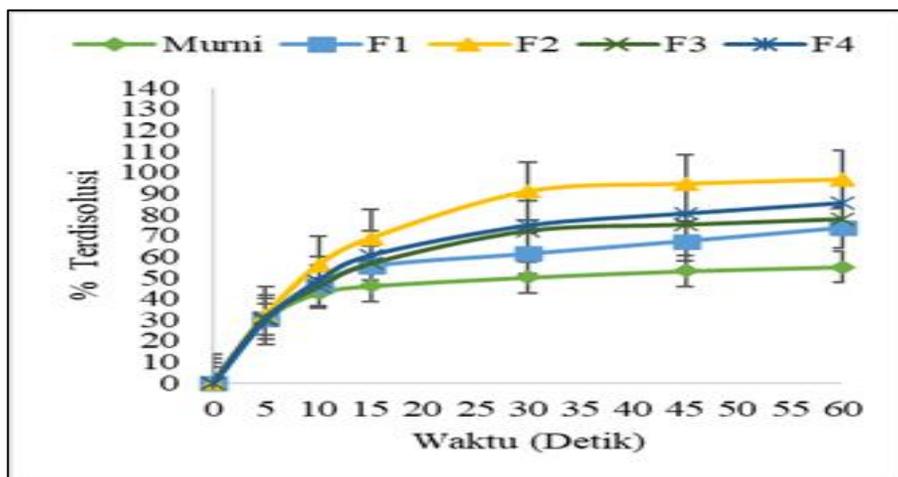
Gambar 1. Uji ketahanan terhadap pengenceran SNEDDS asam fenofibrat (Pengenceran 1000x)

Pengujian stabilitas yang dipercepat menggunakan metode pemanasan-pendinginan dan sentrifugasi digunakan untuk menilai stabilitas SNEDDS (Gambar 2). Pengujian dilakukan untuk melihat apakah SNEDDS masih stabil setelah disimpan dalam kondisi suhu ekstrim. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua formulasi stabil ditandai dengan tidak adanya pemisahan fase.



Gambar 2. Hasil uji stabilitas SNEDDS asam fenofibrat, (A) Setelah 6 siklus, (B) setelah disentrifugasi

Selanjutnya dilakukan pengujian disolusi antara asam fenofibrat murni dan SNEDDS dalam media pH dapar fosfat 6,8. Hasil persen terdisolusi antara asam fenofibrat murni dan SNEDDS didapatkan rata-rata sediaan SNEDDS lebih tinggi dibandingkan asam fenofibrat murni. Hasil persen terdisolusi asam fenofibrat murni, F1, F2, F3 dan F4 pada menit ke-60 berturut-turut adalah $55,00 \pm 0,80$ %, $73,66 \pm 0,56$ %, $96,52 \pm 0,34$ %, $77,87 \pm 0,81$ %, dan $85,23 \pm 0,98$ % (Gambar 3).



Gambar 3. Kurva profil disolusi asam fenofibrat dan SNEDDS

F2 menunjukkan persen terdisolusi yang paling tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa kelarutan asam fenofibrat di dalam minyak yang tinggi juga menyebabkan persen disolusi yang tinggi juga pada formula SNEDDS. Hal ini dapat dilihat dari hasil disolusi semua formula. Persen terdisolusi F1-F4 menunjukkan perbedaan yang signifikan. F1-F4 terdiri dari jenis minyak yang berbeda, sedangkan jumlah dan jenis surfaktan dan kosurfaktan di semua formula sama.

Selanjutnya formula terbaik (F2) dilakukan uji pengukuran ukuran globul, indeks polidispersitas dan zeta potensial. Pengukuran ukuran globul dilakukan menggunakan alat particle size analyzer. Hasil pengukuran rata-rata ukuran globul SNEDDS asam fenofibrat (F2) yang dibuat 3 kali replikasi secara berturut-turut yaitu 20,1 nm, 19,2 nm dan 20,2 nm dengan rata-rata $19,83 \pm 0,55$. Hal ini sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh (Kotta et al. 2012) yaitu ukuran globul nanoemulsi adalah 5-200 nm dan ukuran globul nanoemulsi yang terbentuk dipengaruhi oleh jenis minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang dapat menurunkan tegangan permukaan sehingga menghasilkan ukuran globul yang lebih kecil. Minyak jarak merupakan fase minyak yang sering digunakan dalam pembuatan SNEDDS karena merupakan LCT oil yang memiliki kemampuan dalam mencegah terjadinya Oswald ripening dan dapat menghasilkan sediaan dengan ukuran globul < 100 nm.

Nilai indeks polidispersitas menggambarkan keseragaman ukuran partikel-partikel yang terdapat dalam sediaan. Nilai indeks polidispersitas yang dihasilkan oleh 3 replikasi SNEDDS asam fenofibrat (F2) berturut-turut adalah 0,177, 0,229 dan 0,178 dengan rata-rata $0,19 \pm 0,02$. Nilai indeks polidispersitas yang dihasilkan menunjukkan bahwa SNEDDS asam fenofibrat (F2) memiliki ukuran partikel yang seragam. Penelitian yang dilakukan oleh (Nasr et al., (2016) menunjukkan nilai indeks polidispersitas 0,05-0,241 yang termasuk ke dalam kategori monodispersi.

Nilai zeta potensial digunakan untuk karakterisasi muatan permukaan suatu sistem nanoemulsi dan memprediksi kestabilan suatu nanoemulsi. Tingginya nilai zeta potensial akan mencegah agregasi nanopartikel karena gaya tolak yang kuat antara partikel dapat mencegah adanya agregasi antar partikel. Rendahnya nilai zeta potensial dapat menyebabkan mudahnya terjadi agregasi antar partikel. Piorkowski and McClements (2014), melaporkan nanoemulsi yang stabil adalah jika memiliki nilai zeta potensial di atas ± 20 mV dapat mencegah droplet nanoemulsi untuk bergabung satu sama lain. Hasil penentuan nilai zeta potensial SNEDDS asam fenofibrat (F2) 3 kali replikasi berturut-turut adalah 7,53mV, 6,28mV dan 5,86mV dengan rata-rata $6,55 \pm 0,86$ mV. Dari ketiga nilai zeta potensial SNEDDS asam fenofibrat (F2) yang di dapatkan menunjukkan bahwa ketiga replikasi tersebut memiliki nilai zeta potensial yang dapat mengindikasikan daya tarik menarik muatan antar partikel dispersi melebihi daya tolak menolaknya sehingga memungkinkan terjadinya koalesens. Sediaan dibuat dalam bentuk SNEDDS dan hanya akan teremulsi ketika sediaan sudah dikonsumsi dan berinteraksi dengan cairan pencernaan, sehingga pembuatan sediaan dalam bentuk SNEDDS diperkirakan sudah tepat karena sediaan lebih stabil dibandingkan dalam bentuk nanoemulsi.

Kesimpulan

Variasi jenis minyak pada SNEDDS dapat mempengaruhi karakterisasi SNEDDS asam fenofibrat yang meliputi kelarutan, waktu emulsifikasi spontan dan persen terdisolusi asam fenofibrat yang berbeda signifikan. Minyak jarak yang merupakan minyak yang mengandung trigliserida rantai panjang menghasilkan karakterisasi SNEDDS yang paling baik yang ditunjukkan oleh F2.

Referensi

Alagona, P. 2010. Fenofibrat Acid: A New Fibrate Approved for Use in Combination with Statin for the Treatment of Mixed Dyslipidemia. *Vascular Health and Risk Management* 6 (1): 351–62.

- Amidon, G. L., Hans, L., Vinod, P., Shah and John, R. C. 1995. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists* 12(3):413-420
- Ananthan, Sand and Reddy, K. V. N. 2018. Solubility Enhancement Techniques of Poorly Water Soluble Drug. *International Journal of Science and Research (IJSR)* 7 (12): 553–60.
- Bali, V., Mushir, A and Javed, A. 2010. Study of Surfactant Combinations and Development of a Novel Nanoemulsion for Minimising Variations in Bioavailability of Ezetimibe. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 76 (2): 410–20.
- Baloch, J., Muhammad, F. S., Hafiz, S. S., Maria H. K., Gul, M. K., Sarwat, J., Muhammad, R., Muhammad, T. C., Masoom, Y and Gul, S. 2019. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds) for Improved Oral Bioavailability of Chlorpromazine: In Vitro and in Vivo Evaluation. *Medicina (Lithuania)* 55 (5): 1–13.
- Basalious, E. B., Nevine, S and Shaimaa, M. B. 2010. SNEDDS Containing Bioenhancers for Improvement of Dissolution and Oral Absorption of Lacidipine. I: Development and Optimization. *International Journal of Pharmaceutics* 391 (1–2): 203–11.
- Canapi, E.C, Agustin, E. A., Moro, E., Pedrosa, J. M., Luz and Bendana, J. 1996. Coconut Oil, in Bailey's Industrial Oil and Fat Products. 5th ed. New York: Wiley-Inerscience.
- Čerpnjak, K., Alenka, Z., Mirjana, G and Franc, V. 2013. Lipid-Based Systems as a Promising Approach for Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. *Acta Pharmaceutica* 63 (4): 427–45.
- Daar, J., Ahmad, K., Jallat, K., Amjad, K and Gul, M. K. 2017. Studies on Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Flurbiprofen Employing Long, Medium and Short Chain Triglycerides. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 30 (2): 601–6.
- Date, A. A, Desai, N and Nagarsenker, M. 2010. Review Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems : Formulation Insights, Applications and Advances. *Nanomedicine* 5 (12):10.
- Dijkstra, A. J and Duijn, G. V. 2015. Vegetable Oils: Oil Production and Processing. *Encyclopedia of Food and Health*. 1st ed. Elsevier Ltd.
- Grove, M., Pedersen, G. P., Nielsen, J. L and Müllertz, A. 2005. Bioavailability of Seocalcitol I: Relating Solubility in Biorelevant Media with Oral Bioavailability in Rats - Effect of Medium and Long Chain Triglycerides. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 94 (8): 1830–38.
- Gursoy, R. N and Simon, B. 2004. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) for Improved Oral Delivery of Lipophilic Drugs. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 58 (3): 173–82.
- Kim, K. S., Jeong, H., Kim, S, Giu, J and Dong, W. 2016. Effect of Magnesium Carbonate on the Solubility, Dissolution and Oral Bioavailability of Fenofibric Acid Powder as an Alkalisng Solubilizer. *Archives of Pharmacal Research* 39 (4): 531–38.
- Kotta, S, Khan, A. W., Pramod, K., Ansari, S. H., Sharma, R. K and Ali. J. 2012. Exploring Oral Nanoemulsions for Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Expert Opinion on Drug Delivery* 9 (5): 585–98.

- Makadia, H. A., Bhatt, A., Ramesh, B., Parmar., Jalpa, S., Paun, H. M and Tank. 2013. Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Asian Journal Pharmaceutical Research* 3 (1).
- McClements, D.J. 2012. Requirements for Food Ingredient and Nutraceutical Delivery Systems. Encapsulation Technologies and Delivery Systems for Food Ingredients and Nutraceuticals.
- Nasr, A., Gardouh, A and Ghorab, M. 2016. Novel Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) for Oral Delivery of Olmesartan Medoxomil: Design, Formulation, Pharmacokinetic and Bioavailability Evaluation. *Pharmaceutics* 8 (3).
- Patel, J., Patel, A., Raval, M and Sheth, N. 2011. Formulation and Development of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Irbesartan. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research* 2 (1): 9–16.
- Piorkowski, D. T and McClements, D. J. 2014. Beverage Emulsions: Recent Developments in Formulation, Production, and Applications. *Food Hydrocolloids* 42: 5–41.
- Rath, N, P., Haq, W and Balendiran, G. K. 2005. Fenofibric Acid. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* 61 (2): 81–84.
- Senapati, P. C., Sahoo, S. K and Sahu, A. N. 2016. Mixed Surfactant Based (SNEDDS) Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Presenting Efavirenz for Enhancement of Oral Bioavailability. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 80: 42–51.
- Singh, B., Beg, S., Khurana, R. K., Sandhu, P. S., Kaur, R and Katare, O. P. 2014. Recent Advances in Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS). *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 31 (2): 121–85.
- Syukri, Y., Martien, R., Lukitaningsih, E and Nugroho, A. E. 2018. Novel Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Andrographolide Isolated from *Andrographis Paniculata* Nees: Characterization, in-Vitro and in-Vivo Assessment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 47: 514–20.
- Suhery, W. N., Sumirtapura, Y. C and Mudhakhir, D. 2020. Development and Characterization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Formulation for Enhancing Dissolution of Fenofibric Acid. *Journal of Research in Pharmacy* 24(5): 738-747
- Windriyati, Y. N, Sumirtapura, Y.C and Pamudji. J. S. 2019. Dissolution Enhancement and Physicochemical Characterization of Fenofibric Acid in Surface Solid Dispersion with Croscarmellose Sodium. *Marmara Pharmaceutical Journal* 23 (2): 315–25.