

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 SNEDDS (*Self – Nanoemulsifying Drug Delivery Systems*)

2.1.1 Definisi SNEEDS

Self – Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) adalah bentuk anhidrat nanoemulsi berupa campuran isotropic obat, minyak dan surfaktan yang Ketika digabungkan dengan fase air akan membentuk nanoemulsi fase minyak dalam air (M/A) secara spontan dengan ukuran tetesan berkisar 50 – 200 nm (Ramadani, 2020). Sistem penghantaran obat *Self – Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS) merupakan suatu nanoemulsi prakonsentrat atau nanoemulsi anhidrat dengan ukuran globulnya sebesar 20 – 200 nm (Hibatullah Rahadatul Aisy et al., 2021).

2.1.2 Karakteristik SNEDDS

Didalam formulasi SNEDDS, sifat fisiko kimia dari sediaan dan konsentrasi dari setiap komponen SNEDDS seperti minyak, surfaktan dan kosurfaktan dapat mempengaruhi optimalnya SNEDDS yang akan terbentuk. Selain itu SNEDDS memiliki karakteristik fisik untuk ukuran tetesan besarnya kisaran 20 -200 nm (Pratiwi et al., 2018) (Morakul, 2020). Sifat fisiko kimia dari bahan obat dapat meliputi dari rasio setiap komponen, pH dan suhu emulsifikasi. Nanoemulsi yang sudah stabil ditandai dengan tidak terjadinya fase internal, terjadi creaming, tidak ada kerusakan yang dirusak oleh mikroorganisme dan perubahan penampilan seperti warna, bau serta konsistensi pada sediaan (Pratiwi et al., 2018).

SNEDDS memiliki karakteristik fisik ukuran tetesan dalam kisaran 20-200 nm (Jaiswal, Dudhe and Sharma, 2015). Hal ini menjadi pembeda utama antara emulsi dan nanoemulsi. Partikel yang memiliki ukuran kecil dapat meningkatkan luas permukaan secara signifikan sehingga dapat meningkatkan kelarutan, laju disolusi dan absorpsi zat aktif di dalam tubuh (Anindhita and Oktaviani, 2016). Pada proses pembentukan nanoemulsi mampu terbentuk secara spontan tanpa bantuan energi. SNEDDS yang memenuhi kriteria mampu teremulsi dengan agitasi lembut (Pratiwi et al., 2018).

Untuk % transmitannya sendiri, pada formulasi SNEDDS apabila transmitan mendekati 100% maka menunjukkan bahwa formulasi yang didapatkan hasil yang jernih dan ukuran partikel yang dihasilkan juga mempunyai ukuran nano. Zeta potensial pada karakteristik fisik kimia disini untuk mengidentifikasi muatan dari permukaan partikel sediaan, jika zeta potensialnya lebih dari 30 mV maka formulasinya dianggap stabil (Halnor et al., 2018).

2.1.3 Mekanisme SNEDDS

Mekanisme emulsifikasi dari SNEDDS adalah melalui penambahan bertahap dari fase air kedalam fase minyak, pada suhu yang konstan dan pada pengadukan ringan yang berkesesuaian dengan proses yang sudah terjadi didalam lambung. *Self-emulsification* terjadi saat energi entropi fase terdispersi (Nailufirhi, 2020). SNEDDS digambarkan sebagai campuran dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Setelah terdispersi dalam air dengan agitasi ringan seperti didalam saluran gastrointestinal, SNEDDS secara spontan membentuk emulsi minyak dalam air dengan ukuran tetesan 200 nm kebawah. Emulsifikasi spontan terjadi ketika perubahan entropi yang mendukung dispersi melebihi energi yang dibutuhkan untuk meningkatkan luas permukaan dispersi (Buya et al., 2020). Metode emulsifikasi spontan disebut juga sebagai metode self-emulsification.

Dalam metode *Self-emulsification*, pembentukan nanoemulsi dicapai tanpa adanya mengubah kelengkungan spontan surfaktan. Molekul surfaktan dengan cepat dapat berdifusi dari fase terdispersi berganti ke fase kontinu, yang dimana dapat menciptakan tetesan emulsi yang berukuran nano (Kumar et al., 2019).

SNEDDS yang berukuran nano dapat mencapai pencernaan sangat cepat dan dapat menyerap didalam saluran pencernaan. Surfaktan dan komponen lipidnya yang akan digunakan pada sediaan SNEDDS dapat bekerja sama untuk peningkatan absorpsi pada GI (Morakul, 2020).

2.1.4 Keunggulan SNEDDS

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa sediaan SNEDDS mampu meningkatkan bioavailabilitas sehingga dapat meningkatkan efek dari obat. Keunggulan nanoemulsi minyak dalam air yang lainnya adalah kemampuan untuk membawa obat yang bersifat hidrofobik di dalam minyak sehingga minyak mudah

untuk teremulsi didalam air dan pada akhirnya akan meningkatkan kelarutan obat tersebut saat obat itu berada didalam tubuh (Nailufirhi, 2020).

Beberapa keunggulan yang dimiliki nanoemulsi seperti dapat mengabungkan obat yang bersifat lipofilik dan hidrofilik (Gurpreet & Singh, 2018). Keunggulan SNEDDS lainnya adalah dapat mempercepat waktu kelarutan senyawa lipofilik, mampu mengurangi adanya *First Pass Effect* dan meningkatkan absorpsi. SNEDDS juga mampu membentuk nanoemulsi minyak dalam air dibawah pengadukan yang ringan di ikuti dengan adanya pengenceran didalam media yang berair (Nailufirhi, 2020).

SNEDDS memiliki luas permukaan yang lebih tinggi dan sangat bebas energi yang dimana bisa menjadikan sistem transportasinya sangat efektif (Luciana Boro, I., Erwin, agitya resti and Laila Vifta, 2020). SNEDDS juga mampu menjadi sistem penghantaran protein obat – obatan ataupun obat yang memiliki tingkat absorpsi yang sangat rendah (Pratiwi et al., 2018).

2.1.5 Kelemahan SNEDDS

Beberapa kelemahan dari penghantaran obat dengan SNEDDS diantaranya adalah kurangnya prediktif yang baik dalam model *in vitro* untuk penilaian formulasi karena metode disolusinya tradisional dan tidak bekerja pada sistem ini (Nailufirhi, 2020). SNEDDS memiliki kelemahan lain diantaranya adalah dalam formulasinya SNEDDS membutuhkan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang besar untuk menstabilkan droplet obatnya sehingga harus digunakan surfaktan yang tidak mengandung racun (Halnor et al., 2018). Ketidakstabilan kimia obat dan surfaktannya juga termasuk kelemahan SNEDDS karena dengan konsentrasi dari kimia obat dan surfaktan yang tinggi sekitar 30% - 60% dapat menyebabkan iritasi pada GIT (Sharma, 2021).

2.1.6 Komponen Sneeds

2.1.6.1 Fase Minyak

Didalam formulasi SNEDDS yang digunakan, fase minyak disini termasuk salah satu komponen / komposisi yang sangat penting untuk dapat melarutkan obat lipofilik, untuk memfasilitasi *self-emulsification* dan untuk meningkatkan fraksi transportasi obat lipofilik melalui sistem limfatik pada usus (Morakul, 2020).

Karakteristik fisiko kimia fase minyak seperti kepolaran dan viskositas sangat berpengaruh terhadap formula sediaan SNEDDS, dalam beberapa hal yaitu kemampuan untuk membentuk nanoemulsi secara spontan dan kelarutan obat didalam sistem. Konsentrasi minyak dalam SNEDDS proporsional terhadap ukuran tetesan nanoemulsi yang sudah didapatkan, dan penggunaan satu jenis fase minyak jarang memberikan respon emulsifikasi yang optimum begitu juga dengan penghantaran obat yang optimum (Nailufirhi, 2020).

Komponen minyak disini dapat berperan untuk menentukan kapasitas zat aktifnya yang akan dibawa. Untuk mencapai pemuatan obat yang maksimum, fase minyak yang dipilih harus memiliki potensi pelarutan obat yang maksimum juga (Morakul, 2020). Oleh karena itu, didalam formulasi digunakan campuran minyak dengan rantai trigliserida medium (6-12 karbon) untuk mendapatkan emulsifikasi dan drug loading yang bagus. Trigliserida rantai medium ini memiliki solvent kapasitas yang tinggi dan resisten terhadap oksidasi. Sehingga campuran minyak dan trigliserida akan menghasilkan karakteristik fase minyak yang dibutuhkan didalam sediaan SNEDDS (Nailufirhi, 2020).

Selain menggunakan campuran, minyak nabati juga terpilih dalam formulasi karena lebih mudah didegradasi oleh mikroorganisme dan lebih ramah lingkungan. Minyak nabati termodifikasi atau terhidrolisis telah banyak digunakan karena kelarutan terhadap obat yang tinggi dan sifat emulsifikasi yang baik serta kompatibel dengan sejumlah besar surfaktan yang disetujui untuk diberikan secara oral (Morakul, 2020).

2.1.6.2 Surfaktan

Selain fase minyak, surfaktan merupakan komponen yang penting dalam formulasi SNEDDS. Surfaktan yang alami lebih aman untuk penggunaannya dibandingkan surfaktan sintetis. Namun surfaktan alami mempunyai kemampuan *self-emulsification* yang sangat rendah sehingga jarang sekali digunakan untuk memformulasikan SNEDDS (Nailufirhi, 2020).

Peran surfaktan didalam formulasi sediaan SNEDDS adalah untuk memperkecil ukuran tetesan emulsi dan untuk menjaga bahan aktifnya pada jangka waktu yang lama ditempat terjadinya absorpsi, sehingga tidak akan terjadi pengendapan didalam saluran cerna. Pemilihan jenis – jenis surfaktan untuk

formulasi SNEDDS juga sangat penting, pemilihan surfaktan yang baik yaitu dapat bercampur dengan komponen – komponen yang ada pada formulasi SNEDDS lainnya untuk menghasilkan sistem yang sangat stabil dan homogen. Untuk mengurangi resiko dan toksisitas dapat dilakukan pemilihan surfaktan dengan konsentrasi yang rendah (Annisa et al., 2020).

Kemampuan emulsifikasi surfaktan menentukan kemampuan sediaan SNEDDS terdispersi secara cepat dalam kondisi pengadukan ringan. Surfaktan juga meningkatkan kemampuan minyak dalam melarutkan obat. Surfaktan non ionic yang larut dalam air banyak digunakan dalam formulasi SNEDDS. Karena surfaktan jenis ini lebih aman, biokompatibel dan tidak terpengaruh oleh pH jika dibandingkan dengan jenis surfaktan yang ionik (Nailufirhi, 2020).

Surfaktan non ionik mempunyai keseimbangan (HLB) yang tinggi dan sifatnya kurang toksik jika dibandingkan dengan surfaktan ionik. Banyak surfaktan non ionik yang digunakan dalam pembuatan formulasi sediaan SNEDDS karena kemampuannya dapat meningkatkan permeabilitas dan penyerapan obat. Contoh surfaktan non ionik yang sering digunakan yaitu Tween 20, Tween 80, Span 20 dan Span 80 (Morakul, 2020) (Sharma, 2021).

Sifat – sifat surfaktan seperti viskositas, afinitas terhadap minyak dan nilai HLB dalam minyak sangat mempengaruhi ukuran droplet nanoemulsi dan nanoemulsifikasi. Untuk menghasilkan emulsi W/O yang baik, digunakan HLB surfaktan < 10 yang bersifat lipofilik dan sedangkan untuk menghasilkan emulsi O/W digunakan HLB > 10 yang bersifat hidrofilik (Annisa et al., 2020).

2.1.6.3 Kosurfaktan

Molekul rantai pendek atau kosurfaktan dapat membantu menurunkan tegangan antar muka sehingga dapat mengecilkan ukuran partikel nanoemulsi. Kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS juga berfungsi untuk meningkatkan drug loading dalam sistem SNEDDS. Kosurfaktan mempengaruhi waktu emulsifikasi dan ukuran tetesan nanoemulsi sistem (Nailufirhi, 2020).

Formulasi sediaan SNEDDS membutuhkan kosurfaktan yang berperan dalam membantu surfaktan untuk menurunkan tegangan permukaan antara air dan minyak, meningkatkan disolusi dari zat aktif, dan memperbaiki dispersibilitas serta absorpsi zat aktif. Selain itu penggunaan kosurfaktan dalam SNEDDS memiliki

tujuan untuk bisa membantu meningkatkan pemuatan dalam obat ke sediaan SNEDDS, membantu meningkatkan waktu nanoemulsifikasi dan memodulasi ukuran droplet obat nanoemulsi (Morakul, 2020).

Kosurfaktan yang umum digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah PEG (*Poliethylene Glikol*). PEG merupakan bahan pembawa stabil yang dapat menghambat pertumbuhan kristal pada fase transformasi, sehingga dapat meningkatkan laju disolusinya obat karena kelarutan yang cepat didalam air dan sekaligus dapat membantu dalam pembedukannya nanoemulsi. PEG 400 memiliki nama lain yaitu macrogol 400 dengan bobot molekul sekitar 380 – 420 g/mol. PEG 400 sudah digunakan pada berbagai formulasi sediaan parenteral, topical, oral maupun rektal. PEG 400 didalamnya mengandung komponen hidrofilik yang sangat stabil, tidak bersifat toksik dan tidak membuat iritasi (Nailufirhi, 2020). Kosurfaktan yang digunakan dalam formulasi SNEDDS seperti propilen glikol, polietilen glikol dan polioksietilen (Morakul, 2020).

2.1.6.4 Fase air

Sifat self-nanoemulsification dan karakteristik nanoemulsi yang diperoleh dari SNEDDS dalam pH yang berbeda dan konsentrasi elektrolit dari fase air harus dievaluasi sesuai dengan rute pemberiannya. Air biasa, simulasi cairan lambung 16 (pH 1,2), larutan ringer, cairan simulasi usus (pH 6,8) dan salin buffer fosfat dapat digunakan sebagai fase berair untuk evaluasi spontan dari nanoemulsi (Morakul, 2020) (Halnor et al., 2018).

2.1.7 Stabilitas SNEDDS

Stabilitas suatu sediaan SNEDDS dipengaruhi oleh ukuran globul yang terdispersi di dalam sediaan SNEDDS. Ukuran globul yang sangat kecil menyebabkan penurunan gaya gravitasi yang besar dan gerak brown yang dapat mencegah terjadinya sedimentasi atau creaming sehingga dapat meningkatkan stabilitas fisik. Nanoemulsi dapat stabil secara kinetik karena memiliki ukuran globul yang sangat kecil sehingga stabil dari sedimentasi dan creaming. Ukuran globul yang kecilpun dapat mencegah terjadinya flokulasi (Chabib et al., 2017). Flokulasi dan koalesensi terjadi karena gaya Tarik menarik antara tetesan yang umumnya sangat rendah dalam sistem emulsi berukuran nano, sehingga nanoemulsi

memeiliki stabilitas yang jauh lebih baik terhadap flokulasi dan koalesensi (Kumar et al., 2019).

2.2 Tanaman Biji Jintan Hitam (*Nigella Sativa*)

2.2.1 Taksonomi



Gambar 2.1 Bunga dan Biji Jintan Hitam

Berikut merupakan taksonomi dari tanaman biji jintan hitam (Wadud, 2018) :

Kingdom : Plantae
 Subkingdom : Tracheobionta
 Superdivision : Spermatophyta
 Phylum : Magnoliophyta
 Class : Magnoliopsida
 Orde : Ranunculales
 Family : Ranunculaceae
 Genus : *Nigella*
 Species : *Nigella Sativa*

2.2.2 Morfologi

Nigella Sativa pada umumnya dikenal dengan habbatussauda atau juga biasa disebut biji jintan hitam, yang dimana tanaman berasal dari negara Eropa Selatan, Afrika Utara dan Asia Barat Daya. *Nigella sativa* merupakan jenis tanaman yang berbunga, memiliki batang yang tegak, berbentuk bulat menusuk dan bisa tumbuh setinggi 30 – 35 cm. Tanaman ini sangat banyak dibudidayakan di beberapa

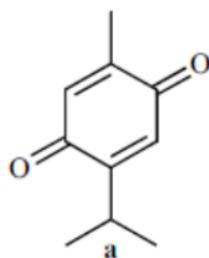
negara seperti dikawasan Mediterania Timur Tengah, India, Turki, Pakistan, Arab Saudi dan suriah (Setiawati et al., 2018) (Widjaja, 2020).

Tanaman biji jintan hitam dapat tumbuh ditanah yang lempung dan kaya dengan aktivitas mikroba, selain itu juga tanaman ini bisa tumbuh didtanah berpasir. Daun dari *Nigella Sativa* memiliki bentuk yang runcing, bergaris dan bercabang tunggal. Bentuk daunnya juga ada yang bulat telur seperti memiliki ujung yang lancip dan berbulu halus pada permukannya. Tanaman biji jintan hitam ini memiliki bunga yang berwarna putih atau biru dan kelopak bunganya berjumlah 5 – 10 kelopak. Dan tanaman ini memiliki buah yang berbentuk bulat Panjang dan keras, memiliki isi 3 – 7 folikel, dimana disetiap folikelnya berisi dengan biji. Biji dari *Nigella Sativa* memiliki rasa pahit tajam dengan bau yang khas yang dimana ini sering dibuat sebagai bahan obat maupun bahan rempah (Syarif et al., 2016).

2.2.3 Kandungan Kimia

Dari berbagai penelitian, jintan hitam tidak hanya terbukti memiliki fungsi sebagai obat penyembuh tetapi juga mengandung lebih dari 100 unsur yang mendukung sistem kekebalan tubuh untuk manusia, termasuk dapat menyembuhkan kanker. Jintan hitam memiliki kandungan kimia berupa lemak dan minyak nabati (35%), karbohidrat (32%), protein (21%), air (5%), saponin, flavonoid, nigelin dan kandungan lainnya (7%) (Mukhriani et al., 2020).

Biji jintan hitam mengandung kristal nigelon dan arganin; asam lemak; karoten; serta 15 macam asam amino, protein, dan karbohidrat. Selain itu tanaman ini mengandung bermacam – macam mineral, seperti kalsium; sodium; potassium; magnesium; selenium; zat besi; serta vitamin A, B1, B2, B6, C, E dan niasin. *Nigella Sativa* atau biji jintan hitam antara lain memeiliki kandungan minyak atsiri, zat pahit nigelin, nigelon dan timokuin. Minyak atsiri pada umumnya mempunyai sifat sebagai antibakteri, antiperadangan dan juga dapat menghangatkan perut (Mukhriani et al., 2020). Senyawa timokuin yang ada didalam biji jintan hitam Sebagian besar dapat memberikan aktivitas farmakologi dan merupakan senyawa yang terdapat dalam minyak atsiri biji jintan hitam yang dimana memeiliki sifat nonpolar.



Gambar 2.2 Struktur Senyawa Timokuinon

2.2.4 Khasiat

Dikatakan bahwa jintan hitam memiliki manfaat yang sangat banyak seperti mengatasi radang pada selaput lendir mata sehingga penglihatan berkabut, batuk rejan, keputihan pada gadis remaja, dan lain – lainnya. Biji *Nigella Sativa* berkhasiat sebagai obat cacing yang digunakan kurang lebih 15g biji jintan hitam (Mukhriani et al., 2020). Beberapa aktivitas farmakologi telah diteliti, hasil penelitian menunjukkan bahwa biji jintan hitam memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antijamur, antioksidan, antidiabetic dan antikanker (Kooti et al., 2016).

Salah satu aktivitas farmakologi biji jintan hitam adalah sebagai antioksidan. Senyawa kimia yang berperan didalam aktivitas antioksidan adalah senyawa timokuinon. Timokuinon yang terkandung dalam biji jintan hitam dapat menghambat jalur siklooksigenase dan lipooksigenase dari metabolisme arakidonat. Timokuinon juga dapat menghambat peroksidasi non enzimatis. Selain itu, aktifitas timokuinon pada biji jintan hitam juga dapat sebagai antioksidan, spasmolitik dan bronkodilator (Wadud, 2018).

Minyak biji jintan hitam memiliki konstituen aktif yang utama yaitu thymoquinone, secara luas telah dilaporkan bahwa zat tersebut menunjukkan efek perlindungan terhadap banyak penyakit yang sebagian besar disebabkan oleh aktivitas antioksidan yang tinggi (Septiana, 2021). Salah satu penelitian menggunakan jintan hitam menyatakan bahwa kandungan senyawa kimi biji jintan hitam salah satunya adalah flavonoid. Aktivitas antiinflamasi pada biji jintan hitam disebabkan karena adanya pengaruh dari flavonoid terhadap metabolisme asam arakidonat serta penghambatan terhadap siklooksigenase seperti prostaglandin dan tromboksan (Mukhriani et al., 2020).

2.3 Tanaman Jahe Gajah (*Zingiber officinale* var. *Officinale*)

2.3.1 Taksonomi



Gambar 2.3 Rimpang Jahe Gajah

Kedudukan tanaman jahe dalam taksonomi tumbuhan adalah sebagai berikut (Nur Wahidah, 2018) :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocyledonae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Zingiber
Spesies	: <i>Zingiber officinale</i> var. <i>Officinale</i>

2.3.2 Morfologi

Tanaman jahe merupakan terna tahunan, berbatang semu, berdaun sempit memanjang menyerupai pita, dan tersusun teratur dua baris berseling. Berdasarkan ukuran dan warna dari rimpangnya, jahe dapat dibedakan menjadi 3 jenis, yang dimana jahe gajah termasuk kedalam jahe besar karena ditandai dengan ukuran rimpang yang besar dan berwarna muda atau kuning (Nur Wahidah, 2018). Jahe gajah (*Zingiber officinale* var. *Officinale*) termasuk kedalam famili Zingiberaceae, tanaman ini memiliki rimpang yang besar dimana ukuran diameternya adalah 8,47 – 8.50 cm, memiliki panjang senilai warna daun dan batang jahe gajah berwarna hijau muda (Dinyanti, 2021).

Jahe atau bahasa latinnya *Zingiber officinale* adalah rimpang asli dari Indonesia yang mempunyai potensi yang tinggi dari antioksidan dibandingkan dari rimpang tanaman lainnya. Salah satunya adalah Jahe Gajah (*Zingiber officinale* var.

Officinale) yang mana jahe gajah ini memiliki rimpang yang besar, seratnya yang sedikit, dan mengandung minyak atsiri serta oleoresin (Dinyanti, 2021). Minyak atsiri yang terdapat pada jahe gajah memiliki jumlah kadar sebanyak 2%. Beberapa senyawa yang terdapat didalam minyak atsiri jahe gajah diantaranya adalah kamfen; eukaliptol; borneol; sitral; 2,6-oktadiena; benzene; karyofilen; dan naftalenon (Dinyanti, 2021). Berdasarkan dari penelitian yang didapat, diketahui bahwa didalam minyak atsiri rimpang jahe gajah memiliki aktivitas biologis sebagai antioksidan dengan IC50 yaitu sebesar 1,218 mg/mL. Maka dari itu, minyak atsiri jahe gajah bisa dijadikan sebagai antioksidan (Dinyanti, 2021).

2.3.3 Kandungan Kimia

Jahe banyak mengandung berbagai fitokimia dan fitonutrien. Beberapa zat yang terkandung dalam jahe adalah minyak atsiri 2% - 3%, pati 20% - 60%, oleoresin, damar, asam organik, asam malat, asam oksalat, gingerin, gingeron, minyak damar, flavonoid, polifenol, alkaloid, dan mucilago. Minyak atsiri jahe mengandung zingiberol, linalol, kavikol, dan geraniol. Rimpang jahe kering per 100 gram bagian yang dapat dimakan mengandung 10 gram air, 10-20 gram protein, 10 gram lemak, 40-60 gram karbohidrat, 2-10 gram serat, dan 6 gram abu. Rimpang keringnya mengandung 1-2% gingerol (Nur Wahidah, 2018). Kandungan gingerol dipengaruhi oleh umur tanaman dan agroklimat tempat tumbuh tanaman jahe. Gingerol juga bersifat sebagai antioksidan sehingga jahe bermanfaat sebagai komponen bioaktif anti penuaan. Komponen bioaktif jahe dapat berfungsi melindungi lemak atau membran dari oksidasi, menghambat oksidasi kolesterol, dan meningkatkan kekebalan tubuh. Selain kandungan senyawa gingerol yang bersifat sebagai antioksidan, jahe juga mempunyai kandungan nutrisi lainnya yang sangat bermanfaat bagi tubuh (Nur Wahidah, 2018).

2.3.4 Khasiat

Berkaitan dengan unsur kimia yang dikandungnya, jahe dapat dimanfaatkan dalam berbagai macam industri, antara lain sebagai berikut : industri minuman (sirup jahe, instan jahe), industri kosmetik (parfum), industri makanan (permen jahe, awetan jahe, enting-enting jahe), industri obat tradisional atau jamu, industri bumbu dapur. Selain bermanfaat di dalam industri, jahe yang mengandung gingerol memiliki daya antioksidan melebihi α tokoferol, sedangkan hasil penelitian

menyatakan bahwa jahe memiliki daya antioksidan yang sama dengan vitamin C (Nur Wahidah, 2018). Jahe memiliki rimpang yang kaya akan kandungan poliphenol ternyata dapat melindungi tubuh dari berbagai polutan yang ada di lingkungan. Efek antioksidan jahe juga dapat meningkatkan hormon testosteron, LH dan melindungi testis tikus putih yang diinduksi oleh fungisida mancozeb (Nur Wahidah, 2018).

2.4 Formula Acuan

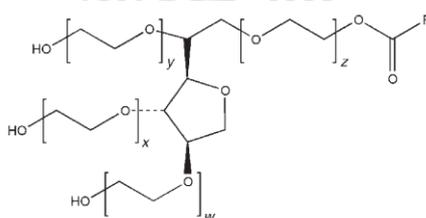
Formula SNEDDS yang digunakan sebagai acuan dalam pembuatan *Self-nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) adalah formula penelitian yang telah dilakukan oleh (Khoirunnisa, 2019). Formula ini dipilih karena memiliki komponen yang sesuai dengan bahan aktif biji jintan hitam, serta bahan tambahannya surfaktan dan kosrfaktan. Berikut ini tabel formula SNEDDS:

Tabel 2.1 Formula Biji Jintan Hitam (Khoirunnisa, 2019)

Nama Bahan	Berat Bahan
Minyak Biji Jintan Hitam	0,266 ml
PEG 400	0,258 ml
Tween 80	2,047 ml

2.5 Bahan Tambahan

2.5.1 Tween 80

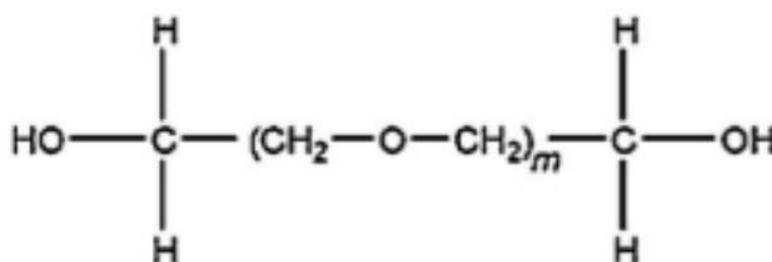


Gambar 2.4 Struktur Kimia Tween 80

Tween 80 merupakan surfaktan yang paling banyak digunakan dan memiliki sifat non – ionik. Penggunaan pada surfaktan mendapatkan perhatian yang khusus karena biayanya yang sangat rendah dan memiliki polaritas yang rendah, kapasitas solubilitas yang tinggi. Surfaktan juga memiliki sifat yang tidak toksik dan selalu stabil terhadap adanya pengaruh dari pH. Nilai HLB dari Tween 80 sebesar 15 yang dapat stabil untuk emulsi O/W. Tween 80 berfungsi sebagai

emulsifying agent, surfaktan non-ionik, suspending agent dan emollient (Cheng et al., 2017; Huda & Wahyuningsih, 2018; Sanaji et al., 2019). Tween 80 dengan nama lain Polysorbate 80 sediaan yang berbentuk cairan minyak, warnanya kuning jingga atau kuning kecoklatan, memiliki bau samar, rasanya pahit, larut dalam air dan etanol namun tidak dapat larut dalam mineral oil atau vegetable oil. Tween 80 bersifat higroskopis dan memiliki pH 6 – 8 (Shah et al., 2020). Sebuah penelitian menyatakan rata – rata penggunaan surfaktan didalam formulasi SNEDDS berjumlah 30% - 60%.

2.5.2 PEG 400



Gambar 2.5 Struktur Kimia PEG 400

Polyethylene Glikol merupakan senyawa yang memiliki sinonim yaitu Carbowax, Carbowax Sentry, Lipoxol, Lutrol E, macogola, PEG, Pluriol E, dan Polyoxyethylene glycol. PEG 400 memiliki rumus molekul adalah $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ dan memiliki berat molekul sebesar 190 – 210 (Alawiyah, 2020). PEG 400 memiliki sifat yang stabil, mudah larut dalam air hangat, tidak beracun, tidak berbau, tidak berwarna, memiliki titik lebur yang sangat tinggi (580°F), tersebar merata, higroskopik dan juga dapat mengikat pigmen (Alawiyah, 2020).

PEG dengan nilai 200-600 adalah cairan di bawah umum kondisi suhu lingkungan, tidak berwarna atau cairan kental berwarna agak kuning. Memiliki bau yang sedikit khas dan rasa pahit, sedikit terbakar. Berat molekul yang lebih tinggi (>900) adalah padatan putih atau putih pudar dan konsistensinya berkisar dari pasta hingga lilin keras, berbau yang samar dan manis (Sheskey, Cook and Cable, 2017). Formulasi SNEDDS dengan kosurfaktan PEG 400 26% memiliki karakteristik yang baik. Namun penelitian lain juga menyebutkan bahwa penggunaan PEG 400 dengan

konsentrasi 17,66% menghasikan formula SNEDDS yang optimal (Beandrade, 2018).

PEG memiliki fungsi sebagai coating agent, basis salep, pelarut, plasticizing agen, basis suppositoria, serta sebagai pengencer dan lubrikan pada tablet dan kapsul. Berbagai formulasi sediaan farmasi seperti sediaan parenteral, topikal, oral, rektal dan oftalmik banyak menggunakan PEG. Dalam konsentrasi sekitar 30% v/v, PEG 300 dan PEG 400 telah digunakan sebagai pembawa untuk bentuk sediaan parenteral (Sheskey, Cook and Cable, 2017).

2.6 Evaluasi Karakteristik Sediaan

2.6.1 Uji Organoleptis

Untuk pengamatan uji organoleptisnya akan dilakukan secara visual terhadap baunya, warnanya, bentuk sediannya, dan pembentukan creaming serta pemisahan-pemisahan pada fase ditiap sediannya (Rahmadevi et al., 2020).

2.6.2 Uji Viskositas

Viskositas menunjukkan sifat dari cairan untuk mengalir. Semakin kental suatu cairan, maka semakin besar pula kekuatannya yang diperlukan agar cairan dapat mengalir. Besarnya viskositas dapat dipengaruhi dari beberapa factor seperti suhu, ukuran molekul, konsentrasi larutan dan gaya Tarik menarik antar molekul (Alawiyah, 2020). Parameter uji viskositas adalah antara 251,36 cP – 2306 cP (Beandrade, 2018). Didalam sediaan nanoemulsi, jika didapatkan viskositas yang menurun itu terjadi karena kadar airnya meningkat. Sedangkan jika surfaktan dan kosurfaktannya mengalami pengurangan maka tegangan antar muka air dan minyak mengalami peningkatan. Dan hal ini dapat menyebabkan viskositas formulasi dari SNEDDSnya meningkat (Halnor et al., 2018).

Pengukuran viskositas dilakukan untuk melihat kekentalan dari sediaan SNEEDS yang dihasilkan karena pengaruh penambahan dari bahan lainnya seperti penambahan surfaktan serta pengaruh dari teknik pembuatannya. Uji viskositas dilakukan dengan menggunakan viscosimeter *Brookfield cone and plate*. Pada sediaan SNEEDS yang sudah dibuat kemudian diletakkan didalam sample cup yang tersebar merata pada permukaan cup dan harus dipastikan bebas dari gelembung. Setelah itu cup sampelnya dipasangkan pada alat viskometer dan dinyalakan. Dibiarkan beberapa saat sampai pembacaan alatnya stabil (Ulhaqi, 2020).

2.6.3 Uji pH

Untuk memastikan bahwa formulasi SNEDDSnya memenuhi kriteria parameter pH (4,5-7,5) maka dilakukan uji pH. Pengukuran pH masing – masing formula dilakukan dengan menggunakan pH meter (Alawiyah, 2020).

2.6.4 Waktu Emulsifikasi

Waktu emulsifikasi dilakukan untuk menentukan seberapa cepat formula SNEDDS membentuk emulsi. Suatu formula SNEDDS harus mampu membentuk emulsi secara spontan setelah kontak langsung dengan cairan gastrik, hal tersebut merupakan parameter penting dalam formulasi SNEDDS. Pemilihan minyak, surfaktan dan kosurfaktan dalam formula SNEDDS sangat penting kaitannya terhadap terjadinya emulsifikasi spontan. Ketika berada pada saluran cerna, semakin cepat waktu emulsifikasi maka akan meningkat absorpsi dari obatnya (Alawiyah, 2020).

Alat yang digunakan untuk waktu emulsifikasi yaitu *magnetic stirrer*. Perhitungan waktu emulsifikasi dilakukan terhadap nanoemulsi ekstrak herbal dalam tiga media yaitu aquadest, *artificial gastric fluid* tanpa pepsin, dan *artificial intestinal fluid* tanpa pancreatin (Zakia, 2019). Pada saat pengujian waktu emulsifikasi sediaan SNEDDS yang dihasilkan kurang dari 1-2 menit maka sediaan SNEDDS mampu membentuk emulsi setelah melakukan kontak langsung dengan cairan lambung dan menghasilkan sistem emulsi yang cukup jernih. Dan apabila waktu emulsifikasinya melebihi dari 2 menit maka emulsi yang terbentuk akan terbentuk lebih keruh sehingga tidak bisa direkomendasikan untuk melanjutkan formulasi SNEDDS (Huda & Wahyuningsih, 2018).

2.6.5 % Transmitan

Pengujian persen transmitan dilakukan untuk mengukur kejernihan nanoemulsi yang terbentuk. Pengukuran % transmitan merupakan satu factor penting didalam melihat sifat fisik nanoemulsi yang terbentuk. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 650 nm dan menggunakan akuades sebagai blankonya. Jika hasil % transmitan dari sampelnya mendekati persen transmitan aquadest yaitu 100%, maka sampel tersebut memiliki kejernihan yang mirip dengan air (Alawiyah, 2020). Formulasi dengan nilai transmitan mendekati 100% menunjukkan formulasi tersebut

menghasilkan dispersi jernih dan transparan serta memiliki ukuran tetesan yang diperkirakan mencapai ukuran nanometer (Morakul, 2020; Ulhaqi, 2020).

2.6.6 Uji Ukuran Partikel

Uji ukuran partikel ini termasuk faktor yang sangat penting dalam kinerja pembuatan *self-emulsifying*, karena dapat menentukan tingkat pelepasan dari obat dan stabilitas emulsinya (Nailufirhi, 2020). Rerata ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel diukur menggunakan alat *Partikel Size Analysis (PSA)* (Alawiyah, 2020). Kestabilan dan keseragaman ukuran droplet nanoemulsi dapat diketahui melalui nilai Polidispersitas Indeks (PI). Nilai PI yang semakin kecil atau mendekati 0 maka menunjukkan ukuran droplet yang terbentuk semakin seragam dan homogen (Zulfa et al., 2019). Jika PI pada rentang 0,01-0,7 maka dinyatakan sebagai monodispersi (Wahyuningsih & Putranti, 2015).

2.6.7 Zeta Potensial

Uji zeta potensial bertujuan untuk memprediksi stabilitas disperse dan nilainya tergantung pada sifat dari fisiko kimia obat, polimer, pembawa, keberadaan elektrolit dan absorpsinya. Untuk mengukur zeta potensial, formula nanoemulsi diencerkan terlebih dahulu. Nilai zeta potensial ± 30 mV yang diyakini cukup untuk memastikan kestabilan fisik nanoemulsi (Gurpreet & Singh, 2018).

2.7 Uji Stabilitas

a. Uji Stabilitas Pengenceran pH

Uji ini dilakukan untuk melihat kestabilan pH dari sediaan SNEDDS saat sedang berinteraksi dengan cairan yang ada didalam tubuh. Formula dari sediaan SNEDDS diencerkan terlebih dulu dengan menggunakan simulasi cairan tubuh yaitu AGF (*Artificial Gastrointestinal Fluid*) HCL 0,1 N pH 1,2 dan AIF (*Artificial Intestinal Fluid*) dapar fosfat pH 6,8 (Priani, Maulidina, et al., 2020; Ulhaqi, 2020).

b. Uji Stabilitas Termodinamika

Nanoemulsi adalah suatu sistem yang secara termodinamik stabil dan diproduksi dengan adanya minyak, surfaktan dan kosurfaktan tanpa ada pemisahan fasa, creaming, ataupun cracking. Ini membedakan nanoemulsi dan macroemulsion, yang secara kinetic tidak stabil dan dapat menyebabkan fase pemisahan (Alawiyah, 2020). Uji

termodinamika dapat menggambarkan ketahanan suatu sediaan produk yang sesuai dengan batasan–batasan tertentu selama proses penyimpanan dan penggunaannya atau masa waktu penyimpanan suatu produk sediaan yang masih memiliki sifat dan karakteristik yang sama persis seperti pada waktu proses pembuatan (Nailufirhi, 2020). Stabilitas termodinamika nanoemulsi umumnya menggunakan 3 uji, yaitu :

- Uji sentrifugasi
 - Uji ini pada sediaan SNEDDS bertujuan untuk melihat ketahanan dari sediaan SNEDDS terhadap gaya gravitasi. Sediaan yang memiliki ukuran globul yang kecil dapat meminimalkan gaya gravitasi dan gerak Brown pada partikel sehingga dapat mencegah terjadinya creaming dan sedimentasi.
- Uji pemanasan pendinginan (*heating cooling cycle*)
 - Tes pemanasan pendinginan dilakukan 6 kali siklus dalam kisaran suhu 4°C sampai 45°C disimpan untuk setidaknya 48 jam masing – masing. Uji heating cooling cycle dilakukan untuk melihat ketahanan suatu sediaan dari terjadinya pemisahan dan pengendapan akibat perubahan suhu (Priani, Somantri and Aryani, 2020). Sediaan yang stabil tidak mengalami pemisahan pada kedua fase yang dapat diamati secara visual (Lina et al., 2017).