



Penggunaan *D-Optimal Mixture Design* untuk Optimasi dan Formulasi *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)* Asam Mefenamat

(Application of *D-optimal mixture design* to optimization and formulation of mefenamic acid in self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS))

Yandi Syukri*, Bambang Hernawan Nugroho & Istanti

Nanopharmacy Research Centre, Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia. Jl. Kaliurang Km. 14,5, Krawitan, Umbulmartani, Kec. Sleman, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta

ABSTRACT: This study aimed to optimize and formulate the poorly water-soluble mefenamic acid in the self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) using *D-optimal mixture design*. The initial screening was carried out to determine phases of the oil, surfactants, and co-surfactants used to prepare the ternary phase diagram. *D-optimal mixture design* was used to optimize SNEDDS loading mefenamic acid by selecting SNEDDS composition as an independent factor and SNEDDS characterization as a response. SNEDDS in the optimal formula were characterized, including transmittance, particle size, polydispersity index (PDI), and zeta potential. Oleic acid, Tween 80, and polyethylene glycol (PEG) 400 were the selected oil, surfactant, and co-surfactant phases for their greatest ability to dissolve mefenamic acid. The optimization results showed that the optimal formula was that using 10% oleic acid, 80% of Tween 80, and 10% of PEG 400. SNEDDS loading mefenamic acid produced nanoemulsion with 88.5% of transmittance, 190.03 ± 1.18 nm of particle size, 0.469 ± 0.03 of PDI, and -44.1 ± 1.69 mV of zeta potential. This study concludes that the *D-optimal mixture design* can be used to optimize and prepare the SNEDDS loading poorly-water soluble mefenamic acid.

Keywords: mefenamic acid; SNEDDS; *D-optimal mixture design*; oleic acid.

ABSTRAK: Penelitian ini bertujuan untuk melakukan optimasi formulasi asam mefenamat yang sukar larut dalam air dalam bentuk sediaan *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)* menggunakan *D-optimal mixture design*. Skrining awal dilakukan untuk menentukan fase minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang akan digunakan untuk pembuatan diagram fase terner. *D-optimal mixture design* digunakan untuk mengoptimasi SNEDDS asam mefenamat dengan memilih komposisi SNEDDS sebagai faktor independen dan karakterisasi SNEDDS sebagai respons. Karakterisasi SNEDDS pada formula optimal meliputi transmittansi, ukuran partikel, *polydispersity index (PDI)* dan zeta potensial. Asam oleat, Tween 80, dan polietilenglikol (PEG) 400 merupakan fase minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang terpilih karena memiliki kemampuan paling tinggi dalam melarutkan asam mefenamat. Hasil optimasi menunjukkan bahwa formula optimal diperoleh pada komposisi 10% asam oleat, 80% Tween 80 dan 10% PEG 400. SNEDDS asam mefenamat tersebut menghasilkan nanoemulsi dengan transmittansi 88,5%, ukuran partikel $190,03 \pm 1,18$ nm, PDI $0,469 \pm 0,03$, dan zeta potensial $-44,1 \pm 1,69$ mV. Studi ini menyimpulkan bahwa *D-optimal mixture design* dapat digunakan untuk mengoptimasi dan formulasi SNEDDS asam mefenamat yang sukar larut dalam air.

Kata kunci: asam mefenamat; asam oleat; SNEDDS; *D-optimal mixture design*.

Pendahuluan

Asam mefenamat atau 2-[(2,3-Dimethylphenyl)amino] benzoic acid merupakan obat antiinflamasi non steroid yang digunakan untuk pengobatan nyeri dengan mencegah terjadinya inflamasi dengan menstimulasi sistem kekebalan pada pasien dengan artritis dan artrosis [1]. Obat ini digunakan untuk mengobati berbagai keluhan seperti nyeri, nyeri haid, sakit kepala, sakit gigi, dan rematik [2]. Asam mefenamat merupakan obat hidrofobik dengan kelarutan yang rendah di dalam air. Dalam sistem *Biopharmaceutical*

Classification System (BCS), asam mefenamat digolongkan ke dalam kelas II yaitu obat-obat yang memiliki kelarutan rendah di dalam air namun absorpsinya tinggi di dalam saluran pencernaan [3,4].

Untuk mengatasi keterbatasan kelarutan asam mefenamat, modifikasi perlu dilakukan, salah satunya dengan memformulasikannya dalam bentuk sediaan *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*. SNEDDS merupakan campuran

Article history

Received: 13 Agust2020

Accepted: 05 Okt 2020

Published: 30 Des 2020

Access this article



*Corresponding Author: Yandi Syukri

Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia. Jl. Kaliurang Km. 14,5, Krawitan, Umbulmartani, Kec. Sleman, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta, 55584 | Email: yandisyukri@uii.ac.id

isotropik dari minyak, surfaktan, ko-surfaktan, dan obat yang akan secara spontan membentuk nanoemulsi tipe O/W yang memiliki ukuran droplet kurang dari 200 nm ketika dilarutkan ke dalam air dengan pengadukan ringan [5]. Droplet yang berukuran nano ini dapat meningkatkan absorpsi dari tetesan minyak ini karena disolusi dan pelepasan obat yang cepat [6].

SNEDDS telah terbukti mampu meningkatkan disolusi, difusi dan ketersediaan hayati andrografolida [7,8], disolusi griseofulvin [9], dan ketersediaan hayati flutamida [10]. Dalam beberapa tahun terakhir, penerapan desain eksperimental statistik telah berubah menjadi alat yang berguna dalam merancang dan mengoptimasi formulasi dan proses farmasi karena memiliki kemampuan untuk menyelidiki pengaruh variabel formulasi dan efek interaksinya pada karakteristik yang diinginkan [11]. Pendekatan desain eksperimental telah dilaporkan dan efektif untuk optimasi pemilihan formula SNEDDS andrografolida dengan *simplex lattice design* [12], fisetin dan gemfibrozil dengan *Box-Behnken design* [13,14].

Asam mefenamat dalam formulasi *self-emulsifying formulation* (SEF) telah dilaporkan meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati yang menggunakan fase minyak imwitor [2]. Meskipun demikian, pendekatan menggunakan desain eksperimental untuk pengembangan formulanya belum pernah dilaporkan. Penerapan desain eksperimental menjadi alat yang berguna dalam perencanaan, pengembangan, dan pengoptimalan formulasi. Desain eksperimen adalah teknik yang berguna untuk mengoptimalkan variabel proses dan metodologi

permukaan respons. Metode ini efektif apabila hanya ada beberapa faktor signifikan yang terlibat dalam pengoptimalan. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan optimasi pengembangan formula SNEDDS asam mefenamat menggunakan *D-optimal mixture design*.

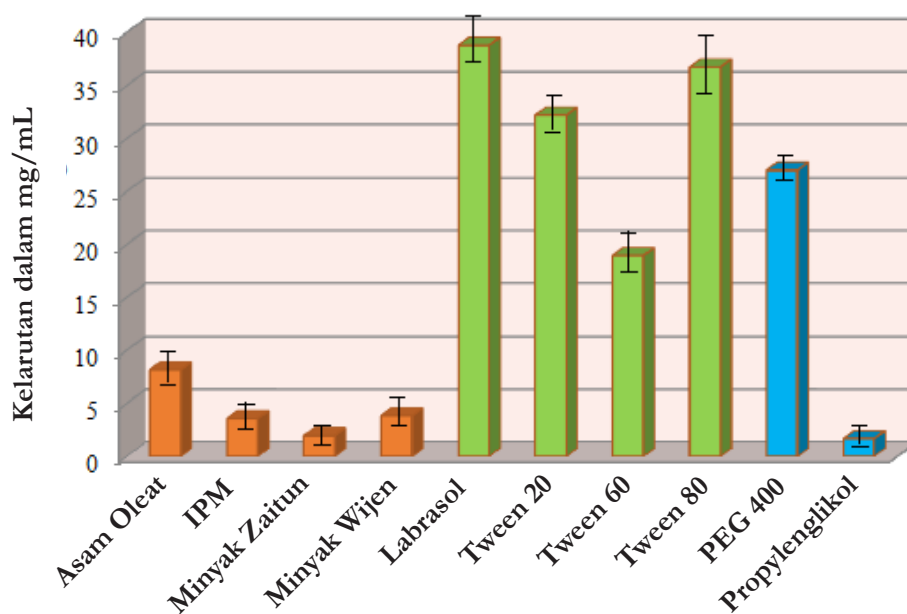
Metode Penelitian

Bahan

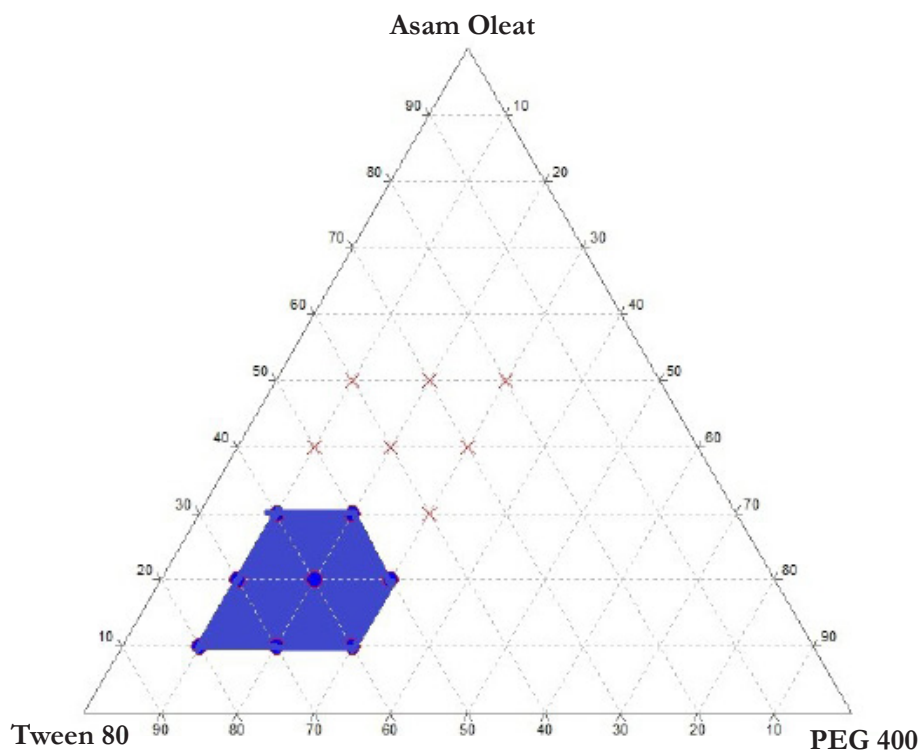
Asam mefenamat, minyak zaitun, asam oleat, isopropil miristat, minyak wijen, PEG 400, propilenglikol, Span 80, Tween 60, Tween 20, dan Tween 80 dibeli dari PT. Brataco Indonesia. Labrasol diperoleh dari Gattefose (France), dan *akuabidestilata*.

Uji Kelarutan Asam Mefenamat dalam Fase Minyak, Surfaktan dan Ko-Surfaktan

Uji kelarutan asam mefenamat dalam fase minyak, surfaktan dan ko-surfaktan dilakukan dengan melarutkan sejumlah asam mefenamat ke dalam masing-masing 1 ml minyak (asam oleat, isopropil miristat, minyak zaitun dan minyak wijen), surfaktan (Tween 20, Tween 60, Span 80, Tween 80, labrasol) dan ko-surfaktan (PEG 400, propilenglikol). Campuran di-vortex hingga homogen dan disimpan dalam *isothermal shaker* selama 72 jam dengan suhu 30° C. Sampel kemudian disentrifugasi selama 20 menit dengan kecepatan 12.000 rpm dan supernatan yang jernih diambil untuk dibaca serapannya dengan spektrofotometer UV (Shimadzu UV 1800, Japan).



Gambar 1. Kelarutan asam mefenamat dalam beberapa jenis minyak, surfaktan dan ko-surfaktan (n=3)



Gambar 2. Diagram fase terner asam oleat, Tween 80 dan PEG-400

Pembuatan Diagram Fase Terner

Minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang terpilih dari uji kelarutan diplotkan ke dalam diagram fase terner. Campuran minyak, surfaktan dan ko-surfaktan dengan rasio 1:9, 2:8, 3:7, 4:6 dan 5:5 dicampur, kemudian didiamkan selama 24 jam untuk mengetahui adanya pemisahan. Sediaan kemudian didispersikan ke dalam *akuabidestilata* untuk mengetahui tingkat kejernihan secara visual. Daerah nanoemulsi diilustrasikan dengan membuat diagram fase terner.

Optimasi dan Formulasi SNEDDS

Optimasi formula dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Design-Expert* dengan memilih *D-optimal mixture design*. Variabel independen dimasukkan beserta batas atas dan bawah dari masing-masing variabel, yaitu minyak (10-30%), surfaktan (50-80%), dan ko-surfaktan (10-30%) dengan konsentrasi asam mefenamat 10 mg/mL. Selain itu juga dimasukkan respons yang diinginkan, yaitu transmitan, ukuran partikel, zeta potensial dan *polydispersity index* (PDI). SNEDDS dibuat dengan menambahkan 50 mg asam mefenamat ke dalam fase minyak, surfaktan dan surfaktan dan dihomogenkan menggunakan *ultrasonic probe* selama 2 menit. Sediaan yang diperoleh selanjutnya disebut dengan prekonsentrat.

Karakterisasi Sediaan SNEDDS Asam Mefenamat

Karakterisasi yang dilakukan mencakup ukuran transmitan, ukuran partikel, *polydispersity index* (PDI), dan zeta potensial. Untuk mengukur transmitan, prekonsentrat SNEDDS asam mefenamat diencerkan 1:100 dengan *akuabidestilata* untuk dilakukan pengukuran nilai transmitan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV 1800, Japan) pada panjang gelombang 650 nm dengan *akuabidestilata* sebagai blanko. Penentuan ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan alat *particle size analyzer* (Horiba SZ-100, Japan). Prekonsentrat diencerkan dengan *akuabidestilata* 1: 100, selanjutnya nanoemulsi dimasukkan ke dalam kuvet dan dibaca oleh alat *particle size analyzer*. Penentuan zeta potensial dilakukan dengan menggunakan alat *particle size analyzer* (Horiba SZ-100). Prekonsentrat diencerkan dengan *akuabidestilata* 1: 100, selanjutnya nanoemulsi dimasukkan ke dalam kuvet khusus zeta. Larutan sampel diletakkan dan dibaca oleh alat *particle size analyzer* [15].

Hasil dan Diskusi

Pemilihan komponen yang tepat merupakan syarat penting untuk memformulasikan sediaan SNEDDS yang stabil. Untuk memilih minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan

Tabel 1. Perbandingan asam oleat, Tween 80 dan PEG-400 dalam formulasi SNEEDS asam mefenamat

Minyak : S _{mix}	Asam Oleat (%)	Tween 80 (%)	PEG-400 (%)	Keterangan
1 : 9	10	80	10	Tidak memisah
	10	70	20	Tidak memisah
	10	60	30	Tidak memisah
2 : 8	20	70	10	Tidak memisah
	20	60	20	Tidak memisah
	20	50	30	Tidak memisah
3 : 7	30	60	10	Tidak memisah
	30	50	20	Tidak memisah
	30	40	30	Memisah
4 : 6	40	50	10	Memisah
	40	40	20	Memisah
5 : 5	40	30	30	Memisah
	50	40	10	Memisah
	50	30	20	Memisah
	50	20	30	Memisah

yang sesuai yang memiliki kemampuan melarutkan obat secara maksimum, maka dilakukan studi kelarutan. Selain itu, pemilihan konstituen yang sesuai juga memastikan efisiensi emulsifikasi yang lebih baik [16]. Kelarutan Asam mefenamat dalam berbagai fase minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan ditunjukkan dalam Gambar 1.

Gambar 1 menunjukkan bahwa asam mefenamat memiliki kelarutan tertinggi pada asam oleat ($8,15 \pm 0,04$ mg/mL), sedangkan kelarutan terendah ditunjukkan oleh minyak zaitun ($1,95 \pm 0,007$ mg/mL). Berdasarkan hasil tersebut, asam oleat dipilih sebagai fase minyak karena memiliki kemampuan yang tinggi dalam melarutkan asam mefenamat dibandingkan dengan minyak yang lain. Asam oleat juga memiliki kemampuan yang tinggi dalam self emulsifikasi dan memiliki kapasitas drug loading yang besar [17]. Semakin tinggi kelarutan obat di dalam fase minyak maka semakin banyak kadar obat yang terlarut di dalamnya.

Dari beberapa surfaktan yang telah melalui screening,

labrasol ($38,82 \pm 0,04$ mg/mL) dan Tween 80 ($36,77 \pm 0,04$ mg/mL) memiliki kelarutan tertinggi. Penelitian ini menggunakan Tween 80 sebagai fase surfaktan karena memiliki toksisitas yang rendah dan tidak mudah terpengaruh oleh perubahan pH serta muatan. Selain itu Tween 80 memiliki nilai hydrophilic-lipophilic balance (HLB) yang lebih tinggi dibandingkan labrasol (15 berbanding 12). Nilai HLB surfaktan yang tinggi akan menghasilkan larutan yang jernih dibandingkan dengan surfaktan bernilai HLB rendah. Surfaktan dengan nilai HLB yang tinggi juga memudahkan pembentukan nanoemulsi tipe o/w. Kelarutan obat yang tinggi di dalam surfaktan akan menurunkan konsentrasi surfaktan yang harus digunakan. Hal ini akan meminimalkan terjadinya efek yang tidak diinginkan pada saluran pencernaan.

PEG-400 digunakan sebagai ko-surfaktan karena memiliki kelarutan tertinggi, yaitu $27 \pm 0,09$ mg/mL. PEG-400 merupakan polimer dari dietilen oksida dan air

Tabel 2. Batas atas dan bawah konsentrasi asam oleat, Tween 80 dan PEG-400

Komponen	Batasan Bawah	Batasan Atas
Asam Oleat (%)	10	30
Tween 80 (%)	50	80
PEG 400 (%)	10	30

Tabel 3. Pengaruh variasi konsentrasi senyawa α -mangostin dan persen inhibisi radikal bebas DPPH

Run	Komponen 1 A: Asam Oleat (%)	Komponen 2 B: Tween 80 (%)	Komponen 3 C: PEG 400 (%)	Respon 1 Transmitan (%)	Respon 2 Ukuran partikel (nm)	Respon 3 Zeta potensial (mV)	Respon 4 PDI
1	20	60	20	47,98	240,9	-51	0,696
2	16,667	66,667	16,667	67,95	274,2	-47,1	0,548
3	20	50	30	34,81	224,8	-43,4	0,476
4	30	50	20	36,76	376,6	-39,7	0,669
5	30	50	20	20,12	348,8	-49,9	0,576
6	10	80	10	93,03	189,3	-40,3	0,463
7	10	80	10	79,56	190,4	-44,2	0,412
8	30	60	10	45,64	333,6	-42,2	0,59
9	10	70	20	80,33	229,6	-40,7	0,454
10	20	60	20	44,81	242,5	-46,2	0,385
11	10	60	30	87,45	191,3	-40,4	0,449
12	23,333	63,333	13,333	62,24	192,6	-55,7	0,537

sehingga lebih mudah melarut ke dalam fase air.

Diagram fase terner dibuat dengan tanpa adanya penambahan asam mefenamat untuk mengidentifikasi daerah *self-emulsification* dan untuk menentukan batas atas dan bawah dari fase minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Diagram fase dibuat dengan perbandingan 1: 9; 2: 8; 3: 7; 4: 6 dan 5: 5 dari campuran minyak: S_{mix} . Dari kelima perbandingan tersebut tiga diantaranya menghasilkan larutan yang jernih dan stabil (1: 9; 2: 8; 3: 7) ketika didispersikan ke dalam *akuabidestilata*. Berikut gambar diagram fase dan penjabaran dari masing-masing perbandingan ([gambar 2](#) dan [tabel 1](#)).

Daerah yang diarsir merupakan daerah yang dapat membentuk nanoemulsi jernih dan stabil tanpa adanya pemisahan. Sedangkan untuk bagian gambar dengan tanda silang merupakan daerah yang menghasilkan nanoemulsi yang tidak stabil ditandai dengan memisahkannya 2 fase dan

keruh.

[Tabel 1](#) menyajikan bahwa semakin tinggi konsentrasi asam oleat maka nanoemulsi yang terbentuk semakin tidak stabil atau memisah. Nanoemulsi menjadi tidak stabil ketika konsentrasi minyak yang digunakan lebih dari 30%. Hal ini terjadi karena surfaktan dan ko-surfaktan tidak mampu untuk menurunkan tegangan antarmuka dari asam oleat dengan jumlah yang banyak. Peningkatan jumlah Tween 80 yang digunakan juga dapat meningkatkan stabilitas dari nanoemulsi yang terbentuk karena dapat menurunkan tegangan antarmuka dua cairan dengan bantuan dari PEG-400.

Optimasi dilakukan dengan memasukkan nilai batas atas dan bawah konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan ([Tabel 1](#)) menggunakan *software Design Expert* untuk pembuatan sediaan SNEDDS. Batas atas dan bawah konsentrasi asam oleat, Tween 80 dan PEG-400 dapat

Tabel 4. Kriteria formula optimal

Parameter	Kriteria	Batas Bawah	Batas Atas
Asam Oleat	Minimize	10	30
Tween 80	Minimize	50	80
PEG 400	Maximize	10	30
Transmitan	Maximize	90	100
Ukuran Partikel	Minimize	10	200
PDI	Minimize	0,1	0,7
Zeta Potensial	Minimize	-55,7	-30

Tabel 5. Hasil formula optimal dan nilai prediksi

Asam oleat (%)	Tween 80 (%)	PEG 400 (%)	Transmitan	Ukuran partikel	PDI	Zeta potensial	Desirability
10	80	10	90,02	190,3	0,4	-42,1	0,039

dilihat pada [Tabel 2](#).

Diagram fase terner menghasilkan data batas atas dan bawah untuk konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Data ini selanjutnya dimasukkan ke dalam perangkat lunak *Design Expert* dengan model *D-optimal mixture design*. Setelah dianalisis didapatkan 12 percobaan seperti pada [Tabel 3](#) beserta hasil respons dari masing-masing percobaan.

Optimasi *D-optimal mixture design* menghasilkan SNEDDS dengan respons ukuran partikel antara 189,1–384,8 nm, PDI antara 0,385–0,696, zeta potensial antara -55,7 sampai -30 mV. Respons yang optimal ini didapatkan dari komposisi asam oleat 10-30%, Tween 80 50-80% dan PEG 400 10-30% dengan penambahan asam mefenamat 50 mg pada masing-masing formula. Dari hasil optimasi *D-optimal mixture design* kemudian ditentukan formula optimal dengan kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya seperti pada [tabel 4](#). Formula optimal yang diperoleh selanjutnya dibuat kembali dengan tiga kali replikasi dan karakterisasi.

Kriteria asam oleat dipilih *minimize* karena semakin rendah konsentrasi minyak yang digunakan maka penampakan yang dihasilkan secara visual akan lebih bagus. Konsentrasi minyak yang tinggi akan menyebabkan penurunan nanoemulsifikasi dan peningkatan ukuran partikel. Oleh karena itu dipilih kriteria *minimize* supaya dihasilkan ukuran partikel yang kecil dan memaksimalkan nanoemulsifikasi. Tween 80 juga dipilih kriteria *minimize* untuk menurunkan tingkat toksisitas dari surfaktan dan meminimalisir adanya iritasi saluran pencernaan. PEG 400 dipilih kriteria *maximize* karena ko-surfaktan digunakan untuk membantu kinerja dari surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka cairan, untuk itu butuh konsentrasi yang tinggi agar memaksimalkan kinerja dari ko-surfaktan.

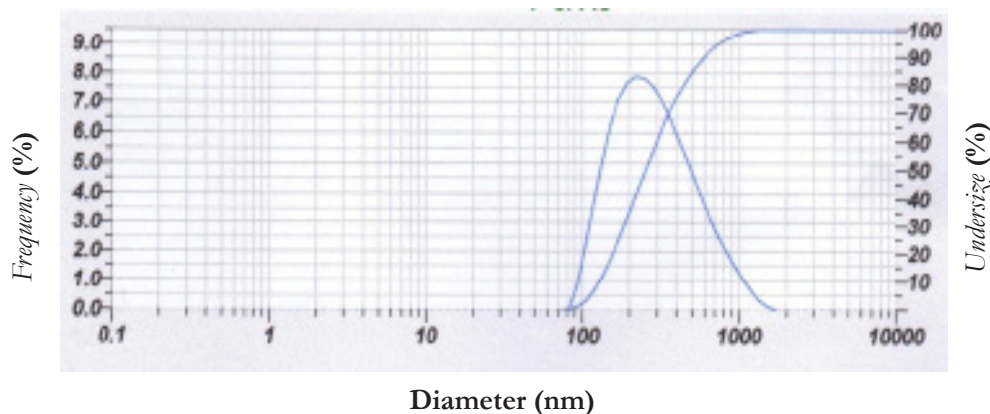
Analisis dilakukan berdasarkan kriteria di atas dengan menggunakan *Design Expert* sehingga didapat 1 formula optimal dengan prediksi respons yang telah disiapkan. Hasil formula optimal dan prediksi dapat dilihat pada [Tabel 5](#). Formula optimal memiliki komposisi 10% asam oleat, 80% Tween 80 dan PEG 400 10%, sediaan dibuat dalam volume 5 mL dengan kandungan asam mefenamat sebanyak 50 mg.

Tujuan dari optimalisasi formula untuk sediaan farmasi termasuk SNEDDS umumnya adalah untuk menentukan tingkat variabel produk yang kuat dengan karakteristik kualitas tinggi dapat diproduksi. Hasil formula optimal kemudian dikarakterisasi yang mencakup transmitan, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial. Hasil pengukuran yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan nilai prediksi yang didapatkan dari software *Design-Expert* dan dihitung nilai simpangan yang didapat. Nilai simpangan dikatakan baik jika nilainya kurang dari 10%. Perbandingan nilai prediksi dengan nilai percobaan ([Tabel 6](#)) menunjukkan bahwa nilai simpangan (% bias) yang diperoleh kurang dari 10% yang artinya hasil percobaan tersebut mendekati hasil prediksi.

Tinggi rendahnya nilai transmitan yang diperoleh akan berpengaruh terhadap tingkat kejernihan dari sediaan yang dihasilkan. SNEDDS dengan nilai transmitan di atas 80% akan menghasilkan larutan yang jernih dan transparan. Nilai transmitan yang diperoleh pada penelitian ini yaitu 88,55 % dengan larutan yang jernih. Hasil ini memberikan indikasi awal tidak adanya agregasi atau pertumbuhan partikel bahkan setelah dilakukan pengenceran selama 24 jam. Persentase transmitan mendekati 100% merupakan indikasi ukuran tetesan dalam kisaran nanometer [18]. Kondisi ini terkait dengan ukuran tetesan SNEDDS yang terdispersi ke dalam air dengan nilai transmitan yang tinggi

Tabel 6. Perbandingan nilai prediksi dengan nilai percobaan

Parameter	Nilai Prediksi	Nilai Percobaan	Residual	% Bias
Transmitan (%)	90,02	88,55 ± 0,01	1,45	1,67
Ukuran partikel (nm)	190,3	190,0 ± 1,2	0,25	0,13
PDI	0,45	0,469 ± 0,03	0,02	4,05
Zeta Potensial	-42,1	-44,1 ± 1,7	2,03	4,60



Gambar 3. Kurva distribusi ukuran partikel formula optimal

secara optik jernih [19].

Hasil ukuran partikel yang didapat yaitu sebesar $190,03 \pm 1,18$ nm. Hasil tersebut masih dalam rentang persyaratan untuk sediaan nanoemulsi, yaitu berada dalam rentang 20–200 nm. Ukuran partikel yang dihasilkan akan berpengaruh terhadap ketersediaan hayati obat dalam tubuh. Ukuran partikel yang kecil akan memiliki luas permukaan yang lebih besar yang mana akan mempercepat pencernaan oleh enzim sehingga obat dapat terlepas lebih mudah untuk diabsorpsi. Peningkatan jumlah minyak yang digunakan dalam formulasi akan meningkatkan ukuran partikel karena penurunan jumlah surfaktan dan ko-surfaktan yang digunakan. Sebaliknya, peningkatan jumlah surfaktan dan ko-surfaktan yang digunakan akan menurunkan ukuran partikel karena terjadi peningkatan adsorpsi emulsifier di sekitar antarmuka tetesan dan terjadinya penurunan tegangan antarmuka dalam sistem tersebut [9]. Distribusi ukuran partikel formula optimal menghasilkan satu puncak seperti yang terlihat pada [Gambar 3](#). Hal ini menunjukkan bahwa ukuran partikel sediaan SNEDDS asam mefenamat memiliki keseragaman yang baik. Puncak kurva tersebut menggambarkan area distribusi dari ukuran partikel. Adanya dua puncak pada sediaan yang diukur menandakan distribusi partikel yang tersebar pada dua area sehingga akan menghasilkan nilai polidispersitas yang besar.

Asam mefenamat yang lipofilik berada dalam bentuk prekonsentrat yang terdiri dari campuran obat, minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan. Prekonsentrat ini setelah diencerkan dengan air akan membentuk emulsi homogen dalam kisaran nanometer. Obat tetap terlarut dalam tetesan emulsi ukuran nano dan diserap ke dalam sirkulasi sistemik baik melalui mekanisme limfatik. Ukuran tetesan yang lebih kecil menyebabkan luas permukaan antarmuka

yang lebih besar untuk penyerapan obat [20,21].

Pengukuran nilai PDI penting karena berhubungan dengan keseragaman ukuran dari nanoemulsi. Nilai indeks polidispersitas yang kecil menunjukkan keseragaman ukuran yang semakin baik. Nilai indeks polidispersitas kurang dari 0,3 bersifat monodispersi, yaitu menunjukkan bahwa ukuran partikel mempunyai satu bentuk yang seragam dan distribusi partikel yang sempit. Nilai indeks polidispersitas dari 0,3–0,7 bersifat polidispersi yaitu, menunjukkan bahwa ukuran partikel seragam tetapi memiliki bentuk yang berbeda dan distribusi partikel yang lebar, sedangkan nilai indeks polidispersitas lebih dari 0,7 bersifat superdispersi, yaitu menunjukkan bahwa ukuran partikel tidak seragam dan bentuk yang berbeda serta distribusi partikel yang menyebar [22]. Nilai indeks polidispersitas yang diperoleh adalah $0,469 \pm 0,03$. Nilai tersebut masuk ke dalam kategori nilai PDI yang bersifat polidispersi. Hasil tersebut baik karena ukuran partikel yang dihasilkan seragam walaupun memiliki bentuk yang beragam.

Tingginya nilai zeta potensial (negatif atau positif) dapat menjaga dari agregasi partikel dengan gaya tolak menolak dari partikel terdispersi sehingga dapat menstabilkan diri, pada kasus yang lain rendahnya nilai zeta potensial menyebabkan semakin mudah terjadinya flokulasi (agregasi atau sedimentasi) antar partikel [22]. Rentang nilai zeta potensial yang dapat memprediksi stabilitas penyimpanan sediaan yaitu, nilai potensial zeta kurang dari -30 atau lebih dari +30 mV menunjukkan bahwa sediaan memiliki stabilitas elektrostatika yang baik. Dalam sistem tersebut gaya tolak-menolak antar partikel tinggi sehingga mencegah terjadinya agregasi antar partikel. Zeta potensial juga dipengaruhi oleh komponen dalam nanoemulsi khususnya surfaktan yang berlokasi

pada antarmuka dua cairan yang saling tidak bercampur.

Kesimpulan

Formula optimal SNEDDS asam mefenamat menggunakan *D-optimal mixture design* menghasilkan komposisi asam oleat 10%, Tween 80 80% dan PEG 400 10%. Komposisi ini menghasilkan nanoemulsi yang jernih dengan transmittansi 88,5%, ukuran partikel $190,0 \pm 1,2$ nm, PDI $0,469 \pm 0,03$, dan zeta potensial $-44,1 \pm 1,7$ mV.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada *Nanopharmacy Research Centre* Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia yang telah memfasilitasi penelitian ini.

Referensi

- Tarlekar P, Chatterjee S. Enhancement in sensitivity of non-steroidal anti-inflammatory drug mefenamic acid at carbon nanostructured sensor. *J Electroanal Chem* 2017;803:51–7. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2017.09.005>.
- Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Piriyaprasath S, Mansukmanee P, Huang Z. A new self-emulsifying formulation of mefenamic acid with enhanced drug dissolution. *Asian J Pharm Sci* 2015;10:121–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.10.003>.
- Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, Yamada S, Onoue S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int J Pharm* 2011;420:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.08.032>.
- Charalabidis A, Sfouni M, Bergström C, Macheras Panos. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int J Pharm* 2019;566:264–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.041>.
- Bannow J, Yorulmaz Y, Löbmann K, Müllertz A, Rades T. Improving the drug load and in vitro performance of supersaturated self-nanoemulsifying drug delivery systems (super-SNEDDS) using polymeric precipitation inhibitors. *Int J Pharm* 2020;575:118960. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118960>.
- Basalious EB, Shawky N, Badr-Eldin SM. SNEDDS containing bioenhancers for improvement of dissolution and oral absorption of lacidipine. I: Development and optimization. *Int J Pharm* 2010;391:203–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.008>.
- Syukri Y, Martien R, Lukitaningsih E, Nugroho AE. Novel Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of andrographolide isolated from *Andrographis paniculata* Nees: Characterization, in-vitro and in-vivo assessment. *J Drug Deliv Sci Technol* 2018;47:514–20. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.06.014>.
- Syukri Y, Nugroho BH, Sirin M. Determination of andrographolide content in self nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) for in vitro diffusion study using validated HPLC, Tangerang Selatan, Indonesia: 2020, p. 030016. <https://doi.org/10.1063/5.0002446>.
- Wang L, Dong J, Chen J, Eastoe J, Li X. Design and optimization of a new self-nanoemulsifying drug delivery system. *J Colloid Interface Sci* 2009;330:443–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2008.10.077>.
- Jeevana Jyothi B, Sreelakshmi K. Design and Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Flutamide. *J Young Pharm* 2011;3:4–8. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.76413>.
- Islambulchilar Z, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. Systematic development of DoE optimized SNEDDS of sirolimus with enhanced intestinal absorption. *J Drug Deliv Sci Technol* 2014;24:620–7. [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(14\)50128-1](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(14)50128-1).
- Indrati O, Martien R, Rohman A, Nugroho AK. Application of Simplex Lattice Design on the Optimization of Andrographolide Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) 2020;31:7. <http://doi.org/10.14499/indonesianjpharm31iss2pp124>
- Kumar R, Khurshed R, Kumar R, Awasthi A, Sharma N, Khurana S, et al. Self-nanoemulsifying drug delivery system of fisetin: Formulation, optimization, characterization and cytotoxicity assessment. *J Drug Deliv Sci Technol* 2019;54:101252. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101252>.
- Villar AMS, Naveros BC, Campmany ACC, Trenchs MA, Rocabert CB, Belloua LH. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for enhanced dissolution of gemfibrozil. *Int J Pharm* 2012;431:161–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.001>.
- Syukri Y, Kholidah Z, Chabib L. Formulasi dan Studi Stabilitas Self-Nano Emulsifying Propolis menggunakan Minyak Kesturi, Cremophor RH 40 dan PEG 400 sebagai Pembawa. *J Sains Farm Klin* 2019;06:9: 266–274. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.3.265-273.2019>
- Kanwal T, Kawish M, Maharjan R, Ghaffar I, Ali HS, Imran M, et al. Design and development of permeation enhancer containing self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for ceftriaxone sodium improved oral pharmacokinetics. *J Mol Liq* 2019;289:111098. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111098>.
- Kassem AA, Mohsen AM, Ahmed RS, Essam TM. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced solubilization of nystatin for treatment of oral candidiasis: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *J Mol Liq* 2016;218:219–32. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.02.081>.
- Senapati PC, Sahoo SK, Sahu AN. Mixed surfactant based (SNEDDS) self-nanoemulsifying drug delivery system presenting efavirenz for enhancement of oral bioavailability. *Biomed Pharmacother* 2016;80:42–51. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.039>.
- Ameeduzzafar, El-Bagory I, Alruwaili NK, Elkomy MH, Ahmad J, Afzal M, et al. Development of novel dapagliflozin loaded solid self-nanoemulsifying oral delivery system: Physicochemical characterization and in vivo antidiabetic activity. *J Drug Deliv Sci Technol* 2019;54:101279. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101279>.
- Kumar R, Kumar R, Khurana N, Singh SK, Khurana S, Verma S, et al. Enhanced oral bioavailability and neuroprotective effect of fisetin through its SNEDDS against rotenone-induced Parkinson's disease rat model. *Food Chem Toxicol* 2020;144:111590. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111590>.
- 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 Surf B Biointerfaces* 2013;112:337–43. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.08.025>.
- Das S CA. Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulations with Solid Matrix for Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech* 2011;12:62–76. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9563-0>.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)