

**OPTIMASI FORMULA LANSOPRAZOLE DALAM
SEDIAAN *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY*
SYSTEM (SNEDDS) MENGGUNAKAN METODE
*SIMPLEX – LATTICE – DESIGN***

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas FMIPA**



Oleh:

ANINDIAH SRI UTAMI

08061181520005

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2019

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil :OPTIMASI FORMULA LANSOPRAZOLE DALAM
SEDIAAN *SELF NANO EMULSIFYING DRUG
DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) MENGGUNAKAN
METODE *SIMPLEX-LATTICE-DESIGN*

Nama Mahasiswa : ANINDIAH SRI UTAMI

NIM : 08061181520005

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Juli 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 15 Juli 2019

Pembimbing :

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.

NIP. 195810261987032002

2. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.

NIP. 160302580192001

Pembahas :

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.

NIP. 197010011999031003

2. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt

NIP. 199308162019032025

3. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.


NIPUS. 198412292014082201

(..........)

(..........)

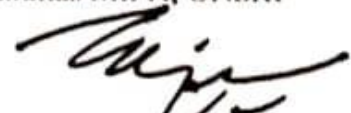
(..........)

(..........)

(..........)

(..........)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si.,Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : OPTIMASI FORMULA LANSOPRAZOLE DALAM
SEDIAAN *SELF NANO EMULSIFYING DRUG
DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) MENGGUNAKAN
METODE *SIMPLEX-LATTICE-DESIGN*

Nama Mahasiswa : ANINDIAH SRI UTAMI

NIM : 08061181520005

Jurusan : FARMASI

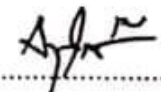
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 30 Juli 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 31 Juli 2019

Ketua:

1. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt

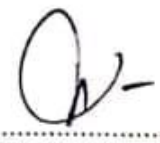
NIK. 160302580192001

()

Anggota:

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si

NIP. 197010011999031003

()

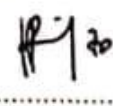
2. Herlina, M.Kes., Apt

NIP. 197107031998022001

()

3. Rennie Puspa Novita, M.Farm,Klin., Apt

NIPUS. 198711272013012201

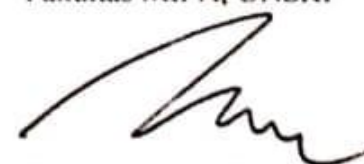
()

4. Indah Solihah, M.Sc.,Apt

NIP.198803082019032015

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

()

Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Anindiah Sri Utami
NIM : 08061181520005
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawan saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 19 Juli 2019

Penulis,



Anindiah Sri Utami

NIM. 08061181520005

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Anindiah Sri Utami
NIM : 08061181520005
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Optimasi Formula *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* Omeprazole menggunakan Minyak Beras Murni, Tween-80, dan PEG-400 dengan *Simplex Lattice-Design*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 19 Juli 2019

Penulis,



Anindiah Sri Utami

NIM. 08061181520005

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan untuk Ayah, Ibu, Adik tercinta dan tersayang, keluarga besar, sahabat SMA, dan sahabat yang selalu memberikan semangat untuk saya, serta teman seangkatan Farmasi 2015 dan pembimbing penelitian yang selalu membuat saya termotivasi untuk menyelesaikan penelitian.

“Ilmu itu lebih baik dari pada harta. Ilmu menjaga engkau dan engkau menjaga harta. Ilmu itu penghukum (hakim) dan harta terhukum. Harta itu kurang apabila dibelanjakan tapi ilmu bertambah bila dibelanjakan”

(Alin Bin Abi Thalib)

“Jangan sampai ayam jantan lebih pandai darimu. Ia berkokok di waktu subuh, sedang kamu tetap lelap dalam tidur”

(Lukman Hakim)

“Tidak ada sesuatu yang lebih menyenangkan selain menimbulkan senyum di wajah orang lain, terutama wajah yang kita cintai”

(Raden Adjeng Kartini)

Motto:

“Apapun yang terjadi dalam hidup itu semua adalah ketentuan Allah. Jalani saja pasti ada maksud dibalik itu semua”

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi Formula Lansoprazole dalam Sediaan *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Menggunakan Metode *Simplex Lattice-Design*”. Shalawat teriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu ‘alaihi Wasallam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Allah SWT. Tuhan yang Maha ESA.
2. Kedua orang tua yang amat sangat penulis sayangi, yaitu Ibu (Salimah), Ayah (Sunardi), Adikku (Erika Dwi Ananda) dan Mbah Putri Juga Mbah Kakung terima kasih atas bantuan, dukungan, nasihat, perhatian serta kasih dan sayang yang telah diberikan selama masa perkuliahan sampai penyelesaian skripsi ini
3. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, serta Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasana selama perkuliahan sampai penelitian selesai.
4. Ibu Dr. Budi Untari, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingan, nasihat, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
5. Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. dan Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, kepercayaan, doa, saran, dan nasihat kepada penulis selama masa penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.

6. Ibu Dr. Budi Untari, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan semangat, motivasi dan saran dari awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si., Ibu Fitrya, M.Si.,Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt. Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm,Klin.,Apt, Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt., Ibu Vitri Agustiarini, M.Si.,Apt.,. selaku dosen penguji dan pembahas atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, nasihat, dan motivasi yang telah diberikan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
9. Segenap staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Hartawan, Kak Putri, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Erwin) atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
10. Kepada Firnando B.S yang selalu ada di saat senang dan susah, selalu memberikan dukungan, semangat, nasihat dan bantuan sehingga penulis selalu bersemangat untuk menyelesaikan skripsi ini
11. Teruntuk CherryBelle (Yasrina, Oktari, Deak, Desi, Beta, Miranti dan Maknop), terimakasih untuk semua bantuan dalam menjalani masa perkuliahan hingga akhir, selalu setia menjadi tempat untuk berkeluh kesah dan terima kasih untuk semua kenangan, canda dan tawa bahagia, luka dan air mata yang kita bagi bersama.
12. Untuk Anggi Damayanti dan Rizky Aprilliyanti terima kasih telah menyemangati dan selalu menjadi pendengar keluh kesah yang baik untuk penulis dan menjadi partner refreshing disaat penulis merasa sangat bosan dan jenuh. Selalu menghibur disaat penulis merasa sangat lelah dan ingin berhenti.

13. Tim 11 Juliku (Novita, Dian, Siti, Suryani). Terima kasih telah selalu memberikan semangat dan nasihat. Serta bersama-sama melewati rintangan dengan baik.
14. Partner seperjuangan SNEDDS Ria Nanda Dwi Utami dan Intan Raudya Tuzzahra. Terima kasih telah menjadi partner yang baik, menjadi penyemangat dan tempat bertukar pikiran.
15. Rumah Surga (Kak Tuti, Mei, Fitri, Reza Amel, Aulia, dan Kiekie), yang menjadi kos kedua terima kasih telah membuat hari-hari weekend menjadi lebih bermanfaat.
16. Ibu Rina Kost Squad (Irya, Nando, Intan, Resky, Dedek, dan Kiky. Terima Kasih telah menemani penulis melewati kehidupan anak kostan, merawat penulis ketika sakit, dan menjadi tempat bertukar cerita, berkeluh kesah serta menghabiskan waktu bersama
17. Kakak SNEDDS Riska Syafitra Ningsih dan Kak Duha Inda Misdwima terima kasih telah memotivasi penulis dari awal penelitian hingga penyusunan skripsi, terimakasih juga atas masukan dan saran-saran yang kakak berikan sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini dengan sebaik-baiknya.
18. Teruntuk Anak Langit (Aan, Intan, Hani, Beta, Anisya, Celine, Cindy, Dea, Desi, Desyta, Dwi, Edward, Egi, Emil, Fikha, Nando, Novi, Novita, Oktari, Ria, Peeni, Putri Siti, Regina, Resti, Etot, Suryani, Kak Tuti, Dian.) terima kasih atas kebersamaan, semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama penelitian.
19. Keluarga Harmonis (Bang syad, Aul, Aan, Intan, Cece, Dea, Desi, Beta, Dini, Edward, Egy, Nae, Fesy, Feti, Fika, Fira, Nando, Fitri, Indi, Dwi, Jela, Kie, Kiky, Mei, Miranti, Mona, Maknop, Nobita, Tari, Regin, Reski, EjakAmel, Ejakardian, Ria, Sheren, Titi, Dedek, Yasrina, Yuk Tuti, Yulis), atas kebersamaan, semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan.
20. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, 2017 dan 2018 yang disatukan dalam sebuah Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya, atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan

kepada penulis selama perkuliahan, kepengurusan himpunan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.

21. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 19 Juli 2019

Penulis,



Anindiah Sri Utami

NIM. 08061181520005

Optimization Formula of Lansoprazole in Nano Self Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) with Simplex-Lattice-Design

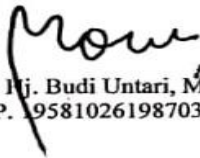
Anindiah Sri Utami
08061181520005

ABSTRACT


Lansoprazole is one of proton pump inhibitor (PPI) included in biopharmaceutical classification system class II with poor water solubility it makes the ability of lansoprazole to dissolution so low in gastrointestinal and lower bioavailability. Development into SNEDDS dosage form has effectively known to improve solubilization of hydrophobic drug. Sunflower oil was used as oil phase in SNEDDS as it can dissolve lansoprazole properly ($65,65 \pm 1,12$ mg/L). Tween-80 and PEG-400 was used as non-ionic surfactant and cosurfactant due to have a high HLB value (>12) in order to increase lansoprazole solubility in water. Determination of ternary phase diagrams conducted to obtain proportion of combination component formed spontaneous nanoemulsion region. Nanoemulsion region formed on concentration range of sunflower oil 10% – 30%, tween – 80 30 – 80% and PEG – 400 10 – 60%. Determination of 13 SNEDDS lansoprazole formulas used *simplex-lattice-design* method in Design-Expert[®]10 program. Component proportion of SNEDDS lansoprazole optimum formula from optimization process toward 7 characteristics of 13 formulas resulted 10% sunflower oil, 30% tween-80, and PEG-400 60%. Optimum formula resulted characteristics percent of transmittance ($74,64 \pm 0,005$), emulsification time ($32,33 \pm 0,557$) second, viscosity ($10,0916 \pm 0,395$) cP, pH ($6,13 \pm 0,011$), robustness to dilution in aquadest, SGF, and SIF ($97,7745 \pm 0,115$); ($99,1470 \pm 0,453$); dan ($95,4241 \pm 0,314$)%. Dissolution test showed that SNEDDS can improve lansoprazole dissolution in SIF pH 7.4 compared to pure, and generic capsule lansoprazole with SNEDDS's DE60 value ($7,86 \pm 0,22$)%, while pure lansoprazole ($5,64 \pm 0,16$)%, and generic capsule ($5,94 \pm 0,33$)%. SNEDDS lansoprazole resulted particle size 353,2 nm, has a good uniformity (PDI 0,486), but has unstable tendency due to surface charge value of 9,4 mV. Based on results in this research, lansoprazole can be prepared into SNEDDS dosage form.

Keyword(s): lansoprazole, SNEDDS, sunflower oil, tween-80, PEG-400

Pembimbing 1


Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002

Indralaya, 31 Juli 2019
Pembimbing 2


Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.
NIP. 160302580192001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
FAKULTAS MIPA, UNSRI

Dednat Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

Optimasi Formula Lansoprazole dalam Sediaan *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) menggunakan metode *Simplex-Lattice-Design*

Anindiah Sri Utami
08061181520005

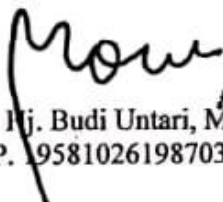
ABSTRAK


Lansoprazole merupakan obat golongan *proton pump inhibitor* (PPI) yang termasuk ke dalam BCS kelas II dengan kelarutan dalam air yang rendah sehingga menyebabkan rendahnya kemampuan disolusi dalam saluran pencernaan dan menurunkan bioavailabilitasnya. Pengembangan ke dalam bentuk sediaan SNEDDS diketahui telah efektif dapat memperbaiki kelarutan obat-obatan bersifat hidrofobik. Digunakan minyak bunga matahari sebagai fase minyak SNEDDS karena dapat melarutkan lansoprazole dengan baik, yakni $65,65 \pm 1,12$ mg/L. Penggunaan tween-80 dan PEG-400 sebagai surfaktan dan ko-surfaktan nonionik dikarenakan memiliki HLB yang tinggi (> 12) sehingga dapat meningkatkan kelarutan lansoprazole dalam air. Penentuan diagram fase ternari dilakukan untuk menentukan proporsi kombinasi yang membentuk daerah nanoemulsi spontan. Daerah nanoemulsi terbentuk pada rentang konsentrasi minyak bunga matahari 10% – 30%, tween – 80 30 – 80% dan PEG – 400 10 – 60%. Penentuan 13 formula SNEDDS lansoprazole menggunakan metode *simplex lattice design* pada program *Design Expert*[®]10. Proporsi komponen formula optimum SNEDDS lansoprazole yang di dapatkan dari hasil optimasi 7 respon yaitu minyak bunga matahari 10%, tween – 80 30% dan PEG – 400 60%. Formula optimum memberikan hasil karakteristik sebagai berikut persen transmitan ($74,64 \pm 0,005$), waktu emulsifikasi ($32,33 \pm 0,557$) detik, viskositas ($10,0916 \pm 0,395$) cP, pH ($6,13 \pm 0,011$), *robustness to dilution* dalam akuades, SGF, dan SIF secara berturut-turut ($97,7745 \pm 0,115$), ($99,1470 \pm 0,453$), dan ($95,4241 \pm 0,314$)%. Hasil pengujian disolusi menunjukkan bahwa SNEDDS dapat memperbaiki disolusi lansoprazole dalam SIF pH 7,4 dibandingkan serbuk murni dan kapsul generik terbukti dengan nilai DE60 SNEDDS ($7,86 \pm 0,22$)%, sedangkan serbuk ($5,64 \pm 0,16$)%, dan kapsul generik ($5,94 \pm 0,33$)%. SNEDDS lansoprazole menghasilkan partikel dengan ukuran 353,2 nm, memiliki keseragaman yang baik (PDI 0,486), namun memiliki kecenderungan tidak stabil akibat nilai muatan permukaan 9,4 mV. Berdasarkan hasil penelitian, lansoprazole dapat dibuat dalam bentuk sediaan SNEDDS.

Kata kunci: lansoprazole, SNEDDS, minyak bunga matahari, tween-80, PEG-400

Indralaya, 31 Juli 2019
Pembimbing 2

Pembimbing 1


Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002


Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.
NIP. 160302580192001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Pakar MIPA, UNSRI

Drs. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTNGAN AKADEMIS	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	v
KATA PENGANTAR	vi
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Self nano emulsifying drug delivery system</i> (SNEDDS).....	5
2.2 Komponen Formulasi SNEDDS Lansoprazole	7
2.2.1 Lansoprazole	8
2.2.1.1 Sifat Fisika dan Kimia Lansoprazole	9
2.2.1.2 Inkompatibilitas.....	9
2.2.1.3 Aksi Farmakologi	10
2.2.1.4 Farmakokinetik.....	10
2.2.1.5 Efek Samping	11
2.2.1.6 <i>Biopharmaceutical Classification System</i>	12
2.2.2 Fase Minyak	12
2.2.2.1 Minyak bunga matahari.....	13
2.2.3 Surfaktan	13
2.2.3.1 Tween-80 (Polisorbat-80).....	14
2.2.4 Ko-surfaktan	15
2.2.4.1 Polietilenglikol-400 (PEG-400)	15
2.3 Diagram Fase Ternari	16
2.4 Karakterisasi Sediaan SNEDDS	16
2.4.1 Persen Transmitan	16
2.4.2 Waktu Emulsifikasi.....	17
2.4.3 Viskositas	17
2.4.4 Stabilitas.....	17
2.4.5 Analisis Kadar Obat	18

2.4.6 Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial	18
2.4.9 Disolusi	19
2.5 Optimasi dengan <i>Design of Experiment</i> (DOE).....	19
2.5.1 <i>Simplex-Lattice-Design</i> (SLD)	19
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	21
3.1 Waktu dan Tempat	21
3.2 Alat dan Bahan	21
3.2.1 Alat	21
3.2.2 Bahan	21
3.3 Metode Penelitian	22
3.3.1 Pembuatan Diagram Fase Ternari.....	22
3.3.2 Penentuan Formula Lansoprazole dengan SLD	22
3.3.3 Preparasi SNEDDS Lansoprazole	22
3.4 Pengujian Respon <i>Droplet</i> SNEDDS Lansoprazole.....	23
3.4.1 Penentuan Persen Transmitan.....	23
3.4.2 Pengujian Viskositas	23
3.4.3 Pengujian Waktu Emulsifikasi	24
3.4.4 Pengujian pH	24
3.4.5 Robustness to Dilution.....	24
3.5 Optimasi Formula Sediaan SNEDDS.....	24
3.5.1 Penetapan Kadar Obat	25
3.5.1.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Lansoprazole	25
3.5.1.2 Pengukuran Kadar Obat	25
3.5.2 Pengujian Disolusi.....	26
3.5.2.1 Pembuatan Larutan SIF.....	26
3.5.2.2 Kurva Kalibrasi	26
3.5.2.3 Pengukuran Laju Disolusi.....	26
3.5.3 Penentuan Ukuran, PDI, dan Zeta Potensial <i>Droplet</i>	27
3.5.4 Pengujian Stabilitas Fisik Terhadap Pengaruh pH.....	27
3.5.5 Pengujian Stabilitas Fisik Terhadap Suhu.....	27
3.6 Analisis Data	28
3.6.1 Design Expert <i>Version 10</i>	28
3.6.1.1 Analisis Formula Optimum	28
3.6.1.2 Hasil Analisis.....	28
3.6.2 Formula Optimum	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Pembuatan Diagram Fase Ternari	30
4.2 Preparasi SNEDDS Lansoprazole.....	33
4.3 Pengujian Karakteristik 13 Formula SNEDDS Lansoprazole dan Analisis Menggunakan Program DX [®] 10	36
4.3.1 Penentuan Persen Transmitan.....	37
4.3.2 Pengujian Viskositas	39
4.3.3 Pengujian Waktu Emulsifikasi	41
4.3.4 Pengukuran pH	44
4.3.5 Pengujian <i>Robustness to Dilution</i>	45
4.4 Analisis Hasil Optimasi DX [®] 10.....	49
4.5 Respon Formula Optimum SNEDDS Lansoprazole.....	52
4.5.1 Analisis Perbedaan Hasil Respon Persen Transmitan,	

Waktu Emulsifikasi, Viskositas, pH, dan <i>Robustness to Dilution</i> Formula Optimum dan <i>Run 2 & 6</i>	52
4.5.1.1 Analisis Statistik Persen Transmitan, Waktu Emulsifikasi, Viskositas, pH, dan <i>Robustness to Dilution</i> Formula Optimum SNEDDS Lansoprazole	53
4.5.2 Pengukuran Kadar Obat	53
4.5.2.1 Kurva Kalibrasi Kadar Obat	53
4.5.2.2 Analisis Kadar Lansoprazole	54
4.5.3 Stabilitas Termodinamik	55
4.5.4 Stabilitas Fisik Terhadap Pengaruh pH.....	58
4.5.5 Analisis Diameter, PDI, serta Zeta Potensial Tetesan SNEDDS Lansoprazole.....	60
4.5.6 Pengujian Disolusi	61
4.5.6.1 Kurva Kalibrasi Disolusi	61
4.5.6.2 Pengujian Disolusi SNEDDS Lansoprazole	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	68
5.2 Saran	69
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	77

DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 1.	Pengamatan daerah nanoemulsi pada 66 titik diagram fase ternari.....	31
Tabel 2.	Komposisi formula SNEDDS lansoprazole dengan metode SLD	34
Tabel 3.	Hasil analisis DX [®] 10 terhadap 7 respon 13 formula SNEDDS lansoprazole.....	36
Tabel 4.	Hasil pengujian persen transmitan 13 formula SNEDDS lansoprazole.....	38
Tabel 5.	Hasil pengujian viskositas 13 formula SNEDDS lansoprazole	40
Tabel 6.	Sistem penilaian efisiensi emulsifikasi	42
Tabel 7.	Hasil pengujian waktu emulsifikasi 13 formula SNEDDS lansoprazole.....	42
Tabel 8.	Hasil analisis pH SNEDDS lansoprazole	44
Tabel 9.	Hasil analisis <i>robustness to dilution</i> SNEDDS lansoprazole.....	46
Tabel 10.	Kriteria respon	50
Tabel 11.	Formula optimum SNEDDS Lansoprazole	52
Tabel 12.	Hasil analisis statistik nilai prediksi DX [®] 10 terhadap hasil pengujian persen transmitan, waktu emulsifikasi, viskositas, pH, dan <i>robustness to dilution</i>	53
Tabel 13.	Hasil pengamatan stabilitas termodinamik SNEDDS Lansoprazole	57
Tabel 14.	Penurunan kadar stabilitas termodinamik SNEDDS Lansoprazole	58
Tabel 15.	Hasil pengujian stabilitas fisik SNEDDS lansoprazole terhadap pengaruh pH	59
Tabel 16.	Persen pelepasan formula optimum SNEDDS, kapsul zat murni, dan tablet lansoprazole	64
Tabel 17.	Kinetika laju pelepasan SNEDDS, serbuk murni, dan tablet generik lansoprazole.....	67

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Lansoprazole	8
Gambar 2. Tween-80	15
Gambar 3.PEG-400	16
Gambar 4.Diagram fase ternari antara minyakberas, tween-80, dan PEG 400.....	32
Gambar 5.Profilpenurunankadar SNEDDS lansoprazole pada pengujian stabilitas dengan metode <i>heating cooling</i>	58
Gambar 6.Grafik rata-rata persen pelepasan SNEDDS, kapsul zat murni dan kapsul generik Lansoprazole.....	65

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	77
Lampiran 2. Preparasi Sediaan SNEDDS	78
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> Lansoprazole	79
Lampiran 4. Hasil <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Lansoprazole	84
Lampiran 5. Grafik Kurva Kalibrasi Lansoprazole.....	81
Lampiran 6. Sertifikat Pengujian PSA Formula Optimum SNEDDS	82
Lampiran 7. Sediaan SNEDDS Lansoprazole	85
Lampiran 8. Hasil Uji Stabilitas Termodinamika Formula Optimum SNEDDS Lansoprazole	87
Lampiran 9. Hasil Uji Stabilitas Formula Optimum SNEDDS Lansoprazole Terhadap Pengaruh Ph	88
Lampiran 10. Data Hasil Pengujian Respon 13 Formula SNEDDS Lansoprazole.....	89
Lampiran 11. Data Hasil Pengujian Respon Formula Optimum Lansoprazole.....	93
Lampiran 12. Hasil Analisis dan Prediksi Respon Formula Optimum dengan Design Expert®	94
Lampiran 13. Hasil Analisis Statistik Minitab®17 terhadap Perbedaan Nilai Prediksi DX®10 dengan Hasil Eksperimen Formula Optimum SNEDDS Lansoprazole.....	96
Lampiran 14. Hasil Analisis Statistik Minitab®17 terhadap Perbedaan Nilai Respon <i>Run</i> 1 dan 8 dengan Hasil Eksperimen Formula Optimum SNEDDS Lansoprazole	97
Lampiran 15. Perhitungan Kadar Formula Optimum SNEDDS Lansoprazole	99
Lampiran 16. Grafik Kurva Kalibrasi Disolusi Lansoprazole	100
Lampiran 17. Hasil Pengujian Disolusi	101
Lampiran 18. Penentuan Kinetika Pelepasan Lansoprazole	104
Lampiran 19. Analisis Statistika Data.....	111

DAFTAR SINGKATAN

Adj	: <i>adjusted</i>
ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
AOAC	: <i>association of analytical chemists</i>
AUC	: <i>area under curve</i>
BCS	: <i>biopharmaceutical classification system</i>
CoA	: <i>certificate of analysis</i>
cP	: <i>centi poise</i>
CP	: <i>concentration plasma</i>
CV	: <i>coefficient of variance</i>
DE	: <i>dissolution efficiency</i>
DLS	: <i>dynamic light scattering</i>
DX [®] 10	: <i>design expert version 10</i>
depkes	: departemen kesehatan
dll	: dan lain-lain
g	: gram
GI	: gastro intestinal
HCl	: asam klorida
HLB	: <i>hydrophilic lipophilic balance</i>
Inc	: <i>incorporated</i>
kV	: kilovolt
KH ₂ PO ₄	: kalium dihidrogen fosfat
kHz	: kilohertz
log P	: koefisien partisi oktanol-air
LSD	: <i>Least significant differencist</i>
mg	: miligram
mL	: mililiter
mm	: milimeter
mV	: milivolt
n	: jumlah replikasi
NaOH	: natrium hidroksida
nm	: nanometer
<i>o/w</i>	: <i>oil in water</i>
SD	: <i>standard deviation</i>
SGF	: <i>simulated gastric fluid</i>
SIF	: <i>simulated intestinal fluid</i>
SLD	: <i>simplex lattice design</i>
SNEDDS	: <i>self nanoemulsifying drug delivery system</i>
SPSS [®]	: <i>statistical product and service solution</i>
p.a	: <i>pro analyses</i>
PDI	: <i>polydispersity index</i>
PEG	: poli etilen glikol
pH	: <i>power of hydrogen</i>
ppm	: <i>part per million</i>
PSA	: <i>particle size analyzer</i>
<i>p-value</i>	: <i>probability-value</i>
R	: koefisien korelasi

rpm	: <i>rotation per minute</i>
SLD	: <i>simplex lattice design</i>
USP	: <i>United States pharmacopeia</i>
UV-Vis	: <i>ultraviolet visible</i>
v/v	: volume per volume
λ maks	: panjang gelombang maksimum
μ g	: mikrogram
μ L	: mikroliter
$^{\circ}$ C	: derajat celcius

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tukak lambung merupakan penyakit yang berkaitan dengan kerusakan integritas mukosa lambung seperti dalam kasus gastritis, sebagai efek samping penggunaan *non-steroidanti inflammatory drug* (NSAID), yang ditandai dengan gejala perut terasa perih, mual, dan muntah (Tarigan, 2001). Berdasarkan penelitian di Amerika, tukak lambung memiliki prevalensi yang cukup tinggi, kira-kira 500.000 orang tiap tahunnya menderita tukak lambung dan 70% diantaranya berusia 25-64 tahun. Sebanyak 48% penderita tukak lambung disebabkan karena infeksi *H. pylori* dan 24% karena penggunaan obat NSAID (Shanti, 2008). NSAID juga menyebabkan penurunan aliran darah mukosa, dan mengurangi pembaruan sel ephitelial (Allen *et al.*, 1993).

Pilihan pengobatan yang paling tepat untuk penyakit tukak lambung tergantung pada penyebabnya. Terapi kombinasi obat diperlukan untuk penyakit tukak lambung. Kombinasi dua jenis antibiotik dengan *proton pump inhibitor* (PPI) atau bismuth digunakan untuk terapi eradikasi *H.pylori*, sedangkan kombinasi H₂ reseptor antagonis, dapat digunakan untuk terapi yang disebabkan NSAID. Lansoprazole merupakan kelompok obat pompa proton inhibitor. Pompa proton inhibitor memiliki efek penghambatan sekresi asam yang kuat pada lambung, menekan sekresi asam lambung dengan membentuk batas disulfida irreversible dengan H⁺/K⁺ -ATPase. Pompa ini melepaskan ion hydrogen ke lumen lambung yang kemudian diganti dengan ion kalium (Fohl dan Regal ,2011).

Obat *pompa proton inhibitor* (PPI) digunakan sebagai pengobatan atau profilaksis untuk cedera gastrointestinal yang disebabkan oleh obat anti inflamasi *non steroid*. Pemberiannya yang disertai dengan antibiotik bisa digunakan untuk menyembuhkan infeksi *Helicobacter pylori* (Fohl dan Regal, 2011). Dalam beberapa tahun terakhir, ditemukan efek samping obat yang terkait dengan penggunaan PPI, diantaranya *bone magnesium density* dan patah tulang. Menurut Wang dan Liu (2013) dilaporkan sekitar 14,5 % mengalami fraktur yang disebabkan oleh lansoprazole. Efek samping ini dapat timbul selama proses terapi yang berlangsung selama 8 minggu. Selain itu apabila tukak lambung tidak cepat diobati dapat menyebabkan timbulnya infeksi. Hal ini dapat diatasi dengan membuat lansoprazole ke dalam sediaan yang dapat meningkatkan absorpsi dengan memperbaiki kelarutan sehingga lamanya pengobatan dapat lebih singkat dan menimbulkan efek yang cepat sehingga dapat terhindar dari terjadinya infeksi.

Lansoprazole termasuk obat *Biopharmaceutical Classification System class II* ditandai dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Kelarutan memiliki peran penting dalam menentukan bentuk sediaan dan untuk menentukan konsentrasi yang dicapai pada sirkulasi sistemik untuk menghasilkan respon farmakologi (Edward dan Li, 2008; Vemula *et al.*, 2010). Sistem penghantaran obat *Self nano emulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) merupakan pilihan yang sangat baik untuk formulasi oral cair dengan kelarutan obat yang buruk (Date *et al.*, 2010; Shahba *et al.*, 2012; Tang *et al.*, 2008).

SNEDDS akan dikosongkan dengan cepat dari perut sehingga pelepasan obat lebih cepat ke seluruh saluran pencernaan (Benita dan Gursoy, 2004). Komponen pembentuk SNEDDS meliputi fase minyak, surfaktan, dan ko-

surfaktan (ElKasabgy, 2014). Dalam penelitian ini fase minyak yang digunakan berupa minyak bunga matahari, tween-80 sebagai surfaktan dan PEG-400 sebagai ko-surfaktan. Tween-80 mempunyai nilai HLB yang tinggi yaitu sebesar 15,0 sehingga dapat meningkatkan hidrofilitas, disolusi, dan difusi lansoprazole dalam lambung sehingga proses absorpsi menjadi lebih efektif (Patel *and* Shah, 2008; Rowe *et al.*, 2009).

Penelitian ini diharapkan mendapat formula yang sesuai untuk pembuatan SNEDDS lansoprazole, untuk memperbaiki kelarutan sehingga disolusi meningkat, serta memperbaiki tingkat keefektifan dari lansoprazole. Oleh karena itu, diharapkan juga lama pengobatan yang lebih singkat untuk meminimalisir efek samping yang ditimbulkan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Berapakah perbandingan kombinasi minyak bunga matahari, tween-80, dan PEG-400 untuk menghasilkan formula optimum SNEDDS lansoprazole?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi minyak bunga matahari, tween-80, dan PEG-400 terhadap karakteristik fisik SNEDDS lansoprazole yang meliputi persen transmittan, viskositas, pH, waktu emulsifikasi dan *robustness to dilution*?
3. Bagaimana ukuran partikel, indeks polidispersitas, serta zeta potensial partikel dari formula optimum SNEDDS lansoprazole yang dihasilkan?
4. Apakah ada perbedaan laju disolusi antara SNEDDS lansoprazole dengan kapsul lansoprazole generik dan serbuk murni lansoprazole?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan yakni:

1. Mengetahui berapakah perbandingan kombinasi antara minyak bunga matahari, tween-80, dan PEG-400 untuk menghasilkan formulasi optimum dari sediaan SNEDDS lansoprazole yang dibuat.
2. Memahami pengaruh konsentrasi minyak bunga matahari, tween-80, dan PEG-400 terhadap karakteristik fisik SNEDDS lansoprazole yang meliputi persen transmittan, viskositas, waktu emulsifikasi dan robustness to dilution
3. Memperoleh informasi mengenai ukuran, indeks polidispersitas, serta zeta potensial dari formula optimum SNEDDS lansoprazole yang dihasilkan.
4. Mengetahui perbedaan laju disolusi antara SNEDDS lansoprazole dengan kapsul lansoprazole dan serbuk murni lansoprazole.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk memperbaiki kelarutan dari lansoprazole dalam penggunaannya sebagai obat tukak lambung dan dapat menimbulkan efek farmakologi yang cepat dalam penggunaannya. Diharapkan juga penelitian mengenai SNEDDS lansoprazole ini dapat dikembangkan kembali menjadi solid SNEEDS.

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, R.T., Groothuis, A., Price, G.S. & Edelman, E.R. 2012, Stent elution rate determines drug deposition and receptor-mediated effects, *J Cont Rel*, **161(3)**: 918 – 926.
- Allen A, Flemstrom G, Garner A and Kivilaakso. 1993, Gastro duodenal mucosal protection. *Physio Rev*, **73**: 823-857
- Amrutkar, C., Salunkhe, K., Chaudhari, S. 2014, Study on self nano emulsifying drug delivery system of poorly water soluble drug rosuvastatin calcium, *World J Pharm*, **3 (4)**: 2137-2151.
- AOAC International. 2012, *Official methods of analysis of AOAC International: Guidelines for standard method performance requirements appendix F*, p. 2. AOAC Intenational, Ney York, USA.
- Asparna, C., Srinivas, P. & Patnaik, K.S.K.R. 2015, Formulation and evaluation of oral self emulsifying drug delivery system of lornoxicam, *Int J Pharm Bio Sci*, **6(2)**: 381 – 395.
- Avachat, A.M. & Patel, V.G. 2015, Self nanoemulsifying drug delivery system of stabilised ellagic acid-phospholipid complex with improved dissolution and permeability, *Saudi Pharm J*, **23(3)**: 276 – 289.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F.J., Iqbal, Z., Khar, R.K., Aqil, M., Talegaonkar, S. 2009, Nanoemulsion components screening and selection : a Technical Note, AAPS PharmSciTech., **10(1)**, 69-76.
- Balakumar, K., Raghavan, C.V., selvan, N.T., prasad, R.H., dan Abdu, S. 2013, Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Rosuvastatin Calcium: Design, Formulation, Bioavailability and Pharmacokinetic Evaluation, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **112**: 337–343.
- Belhadj, Z., Zhang, S., Zhang, W. & Wang, J. 2013, Formulation development and bioavailability evaluation of a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of atrovastatin calcium, *Int J Pharm*, **29(1)**:1103 – 1113.
- Benita S., Gursoy RN. 2004, Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed Pharmacother.* ;58:173–82.
- Bhimani, S., Sanghvi, G., Pethani, T., Dave, G., Airao, V., Sharma, T., *et al.* 2016, Development of the UV spectrophotometric method of azithromycin in API and stress degradation studies, *ILCPA*, **68**: 48 – 53.
- Bolton, S. 1997, *Pharmaceutical statistic practical & clinical application*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York, USA.

- Charman SA, Charman WN, Rogge MC, Wilson TD, Dutko FJ, Pouton CW. 1992, Self-emulsifying drug delivery systems: formulation and biopharmaceutic evaluation of an investigational lipophilic compound. *Pharm Res*, **9**:87–93.
- Charman WN, Rogge MC, Boddy AW, Berger BM. 1993, Effect of food and a monoglyceride emulsion formulation on danazol bioavailability. *J Clin Pharmacol*, **33**:381–6.
- Date AA, Desai N, Dixit R, Nagarsenker M. 2010, Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances, *Nanomedicine*, **5**:1595–616.
- Diba, Rovie Farah., Sedarnawati Yasni., Sri Yuliani. 2014, Nanoemulsifikasi spontan ekstrak jinten hitam dan karakteristik produk enkapsulasinya, *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, **25 (2)**: 134 – 13
- Drugbank. 2018, *Lansoprazole*, diakses pada tanggal 19 April 2018, <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00448>>.
- Edward K.H. dan D.Li. 2008, Solubility in Drug Like Properties : Concept, Structure, Design, and Methods, from ADME to Toxicity Optimization. *Elsevier*; 56.
- ElKasabgy, N.A. 2014, Ocular supersaturated self-nanoemulsifying drug delivery systems (S-SNEDDS) to enhance econazole nitrate bioavailability, *Int J Pharm*, **460**:33 – 44.
- Fohl A, Regal R, 2011, Proton pump inhibitor-associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all, *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, **2(3)**:17-26.
- Fudholi, A. 2013, *Disolusi dan pelepasan obat in-vitro*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia
- Gandjar, I.G., Rohman, A. & Sudjadi. 2012, *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Gomez-Curet, I. 2012, *Nanoparticle fabrication and characterization for biomedical research applications*, Thermo Scientific Nanodrop Product, Wilmington, USA.
- Gupta, S., Chavhan, S. & Sawant, K.K. 2011, Self-nanoemulsifying drug delivery system for adefovir dipivoxil: Design, characterization, *in vitro* and *ex vivo* evaluation, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, **392**:145 – 155.
- Halvorson WL. 2003. *Helianthus Annuus* L. Geological Survey/Southwest Biological Science Center. U.S
- Hendrawan, A.Y. 2006, ‘Sifat optik film tipis Ba_{0.5}Sr_{0.5}TiO₃ doping Fe₂O₃’, *Skripsi*, S.Si., Fisika, MIPA, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.

- Horiba Scientific. 2014, *Dynamic-light-scattering*, diakses pada 20 Mei 2018, <<http://www.horiba.com/pl/scientific/products/particlecharacterization/technology/dynamic-light-scattering/>>.
- Horn, J. 2000, The proton-pump inhibitors: similarities and differences clinical Therapeutics, **22**: 266 – 280
- Hörter, D. & Dressman, J.B. 1997, Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract, *Adv Drug Del*, **46**: 75 – 87.
- Jyoti, W., Anroop, N. & Rachna, K. 2012, Emulsion forming drug delivery system for lipophilic drugs, *Acta Pol Pharm Drug Res*, **69(2)**:179 – 191.
- Kararli, T.T. 1995, Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals, *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, **16**: 351–380.
- Kassem, A.A., Mohsen, A.M., Ahmed, R.S. & Essam, T.M. 2016, 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*, **218**:219 – 232.
- Khan, A.W., Kotta, S., Ansari, S.H., Sharma, R.K., & Ali, J. 2012, Potentials and challenges in self-nanoemulsifying drug delivery systems, *Expert Opin Drug Deliv*, **9**: 1305 – 1317.
- Khan, A.W., Kotta, S., Ansari, S.H., Sharma, R.K. & Ali, J. 2013, Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of the poorly water-soluble grapefruit flavonoid Naringenin: design, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation, *Drug Deliv*, **22**:552 – 561.
- Kommuru TR, Gurley B, Khan MA, Reddy IK . 2001, Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment. *Int J Pharm*, **212**: 233-246.
- Koroleva, M. Y., and Yurtov, E.V. 2012, Nanoemulsions: The properties, methods of preparation and promising applications, *Russian Chemical Reviews*, **81(1)**: 21-43.
- Kuncari, E. S., Iskandarsyah dan Praptiwi. 2014, Evaluasi, Uji Stabilitas Fisik Dan Sineresis Sediaan Gel yang Mengandung Minoksidil, Apigenin dan Perasan Herba Seledri (*Apium Graveolens L.*). *Bulletin Penelitian Kesehatan*, **42 (4)**: 213-222.
- Lalwani, J., Thakkar, V.T. & Patel, H.V. 2013, Enhancement of solubility and oral bioavailability of ezetimibe by a novel solid self nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS), *Int J Pharm Pharm Sci*, **5(3)**: 513 – 522.

- Makkar, H.P.S., Siddhuraju, P. & Becker, K. 2007, Method in molecular biology, *Plant Second Metabol*, **393**:113 – 122.
- Martin, A., Busttamante, P. & Chun, A.H.C. 1995, *Physical pharmacy. Physical chemical principles in the pharmaceutical science*, 4th edition, B.I.Waverly Pvt Ltd, New Delhi, India.
- Marques, S.R., Peixoto, C.A., Messias, J.B.,Albuquerque., A.R., & Silva, V.A. 2004. The Effect of Topical Application of Sunflower-seed Oil On Open Wound Healing in Lambs. Brazil: Department of Animal Morphology and Physiology, Federal Rural University of Pernambuco.
- Mason, T.J., Cobley, A.J., Graves, J.E. & Morgan, D. 2011, New evidence for the inverse dependence of mechanical and chemical effects on the frequency of ultrasound, *Ultrasonics Sonochemistry*, **18**: 226 – 230
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., Widdop, B. 2004, *Clarke's Analysis Of Drug And Poisons*, 3th edition, Pharmaceutical Press, London, England.
- Mohanraj, V. J. & Chen, Y., 2006, Nanoparticles A Review, *Trop J of Pharmaceut. Res*, 561-573.
- Mohsin K, Long MA, Pouton CW. 2009, Design of lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs: precipitation of drug after dispersion of formulations in aqueous solution: *J Pharm Sci*, **98**:3582–95.
- Nadia, L.M.H., Suptijah, P. & Ibrahim, B. 2014, Produksi dan karakterisasi nano kitosan dari cangkang udang windu dengan metode gelasi ionik, *JPHPI*, **17(2)**: 119 – 126.
- Nasr, A., Gardouh, A., Ghonaim, H., Abdelghany, E. & Ghorab, M. 2016, Effect of oils, surfactants and cosurfactants on phase behavior and physicochemical properties of self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for irbesartan and olmesartan, *Int J App Pharm*, **8(1)**: 13 – 14.
- Nazzal, S., Smalyukh, I.I., Lavrentovich, O.D. & Khan, M.A. 2002, Preparation and *in vitro* characterization of a eutectic based semisolid self nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of Ubiquinone: Mechanism and progress of emulsion formation, *Int J Pharm*, **235(1-2)**:247 – 265.
- Patel, J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., dan Sheth, N. 2011, Design and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan for Oral Drug Delivery, *Int J Pharm Investig*, **1**: 112–118.
- Patel, J. & Shah, A. 2011, Self-emulsifying delivery systems for poorly absorbed drugs, *Int J Pharm Sci Nanotech*, **1(2)**:123 – 128.

- Pinto Reis, C., Neufeld, R.J., Ribeiro, A.N.J., dan Veiga, F. 2006, Nanoencapsulation I, Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **2**: 8-21.
- Pouton CW. 2000, Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-microemulsifying' drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci*, **11**:S93–8.
- Pubchem, 2018, *Lansoprazole*, diakses pada tanggal 20 April 2018, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/lansoprazole>>.
- Rowe, R.C., Sheskey P.J. & Quinn M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Rahayu, dkk. 2006, Penetapan kadar kaplet amoxicilin generik dan kaplet amoxicilin (Merk) dengan metode KCKT. *Jurnal Farmasi Indonesia*, Volume IV.
- Rajaram, S. & Natham, R. 2013, Design and characterization of ascorbic acid stabilized rifampicin nanoparticles for oral delivery, *Int J Bio and Pharm Research*, **4(12)**: 993 – 999.
- Saini S, Sharma S. 2011, *Helianthus Annuus* (Asteracea). *A Review International Journal of Pharma Professional's Research*. **2 (4)**: 465-470.
- Sakhti, U., Josephine, R.L.B. & Kiran, B.U. 2013, Self nanoemulsifying drug delivery system for oral delivery of hydrophobic drugs, *Biomedic & Pharmacol J*, **6(2)**:355 – 362.
- Santos, H.M., Lodeiro, C. & Matinez, J.L.C. 2009, *Ultrasound in chemistry: Analytical application*, Willey-VCH, Weinheim, Germany.
- Savjani, K.T., Gajjar, A.K. & Savjani, J.K. 2012, Drug solubility: importance and enhancement techniques, *ISRN Pharm*, <<http://dx.doi.org/10.5402/2012/195727>>.
- Shafiq, S., Shakeel, F., Talegaonkar, S., Ahmad, F.J., Khar, R.K. & Ali, M. 2007, Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation, *Eur J Pharm Biopharm*, **66**: 227 – 243.
- Shah, J.C. & Deshpande, A. 2014, Kinetic modeling and comparison of *in vitro* dissolution profiles, *World J Pharm Sci*, **2(4)**: 302 – 309.
- Shahba AA, Mohsin K, Alanazi FK. . 2012, The studies of phase equilibria and efficiency assessment for self-emulsifying lipid based formulations. *AAPS PharmSciTech*, **13**:522–33.
- Shanti, A.V. 2008, Penggunaan Antasida Pada Tukak Lambung (<http://www.farmakoterapi-info.com> diakses 19 April 2018).

- Shargel, L., Yu, A., and Wu, S., 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Edisi kedua*, Airlangga University Press, Surabaya.
- Shukla, J.B. & Patel S.J. 2010, Formulation and evaluation of self micro emulsifying system of candesartan cilexetil, *Int J Pharm Pharm Sci*, **2(4)**: 2 – 5.
- Smith, W.F. 2005, *Experimental design for formulation*, ASA-SIAM, New York, USA.
- Soni, G.C., Prajapati, S.K. & Chaudhri, N. 2014, Self nanoemulsion: advance form of drug delivery system, *SJIF*, **3(10)**:410 – 436.
- Stat-Ease Inc. 2016, *Handbook for experimenters: A concise collection of handy tips to help you set up and analyze your designed experiments*, East Hennepin Ave, Minneapolis, USA.
- Sutiah, K. Sofjan Firdausi, & Wahyu Setia Budi. 2008, Studi kualitas minyak goreng dengan parameter viskositas dan indeks bias. *Berkala Fisika*. **11(2)**. Hlm. 53-58.
- Swarbrick, J. & Boylan, J. (ed.). 2002, *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Marcel Dekker, USA.
- Tang B, Cheng G, Gu J-C, Xu C-H . 2008, Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. *Drug Discov Today*,**13**: 606-612.
- Tarigan, P. 2001, *Buku Ajar Penyakit Dalam jilid 1 Ed. 3 Sirosis Hati*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI
- Thoma, K., Bechtold, K. 1999, Influence of aqueous coatings on the stability of enteric coated pellets and tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*,**47**: 39-50
- Usaquèn, C.X., Martínez, R.H., Aya, B/ & González, M. 2006, Ultrasoundassisted extraction of polyphenols from red-grape (*Vitis vinifera*) residues, *IUFoST*, **38**: 1315 – 132.
- USP. 2007, *The United States pharmacopoeia*, 30th edition, Rockville, Md, USA.
- Vemula V.R., V.Lagishetty, dan S.Lingala. 2010, Solubility Enhancement Techniques. *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*, **5(1)**: 41 – 51.
- Wang, L. & Liu, H. 2013 Bioinformatics and Biomedicine: *International Conference*: 46–52.
- Wright, F.J. 1961, Influence of temperature on viscosity of nonassociated liquids, *J Chem Eng Data*, **6(3)**:454 – 456.

Yadav, P., Yadav, E., Verma, A. & Amin, S. 2014, *In vitro* characterization and pharmacodynamic evaluation of furosemide loaded self nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS), *J Pharm Inves*, **44(6)**:443 – 453.

Zhao, T. 2015, *Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for the oral delivery of lipophilic drugs*, University of Trento, Trento, Italy.