

**OPTIMASI FORMULA *SELF-NANO EMULSIFYING*  
PEMBAWA KATEKIN MENGGUNAKAN *I-OPTIMAL*  
*MIXTURE DESIGN* DAN ANALISIS KEMOMETRIK**

**SKRIPSI**



**Oleh :**

**INDAH NUR SAFITRI**

**08061181823118**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

**HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL**

Judul Makalah Hasil : Optimasi Formula *Self-Nano Emulsifying* Pembawa  
Katekin Menggunakan *I-Optimal Mixture Design* Dan  
Analisis Kemometrik

Nama : Indah Nur Safitri

NIM : 08061181823118

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di  
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas  
Sriwijaya pada tanggal 21 April 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui  
sesuai dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 28 April 2022

Pembimbing:

1. Dr. Apt. Shaum Shiyah, M.Sc  
NIP. 198605282012121005

(.....)

Pembahas:

1. Indah Solihah, M.Sc., Apt  
NIP. 198803082019032015
2. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt  
NIP. 199204142019032031

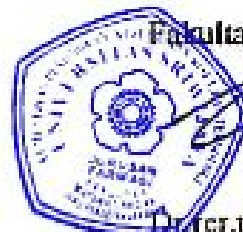
(.....)

(.....)

Mengetahui,

Kepala Jurusan Farmasi

Fakultas MIPA UNSRI



Dr. ter.nat. Mardiyanto, M.Si, Apt

NIP. 197103103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : *Optimasi Formula Self-Nano Emulsifying Pembawa  
Katekin Menggunakan I-Optimal Mixture Design Dan  
Analisis Kemometrik*

Nama : Indah Nur Safitri  
NIM : 08061181823118  
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 25 Mei 2022 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Indralaya, 31 Mei 2022



Ketua:

1. Dr. Apt. Shaum Shivan, M.Sc  
NIP. 198605282012121005

(.....)

Anggota:

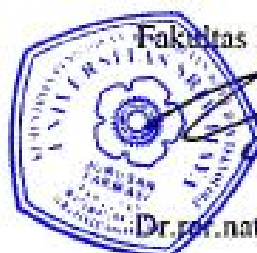
1. Indah Solihah, M.Sc., Apt  
NIP. 198803082019032015
2. Elsa Fitria Apriani, M. Farm., Apt  
NIP. 199204142019032031

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

Mengetahui,

Kepala Jurusan Farmasi

Fakultas MIPA UNSRI



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

NIP. 197103103101998021002

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Indah Nur Safitri  
NIM : 08061181823118  
Fakultas/Jurusan : MIPA/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 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 jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 31 Mei 2022

Penulis,



(Indah Nur Safitri)

NIM. 08061181823118

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

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Indah Nur Safitri  
NIM : 08061181823118  
Fakultas/Jurusan : MIPA/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* Pembawa Katekin Menggunakan *I-optimal Mixture Design* dan Analisis Kemometrik”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/ 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 penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 31 Mei 2022

Yang menyatakan,



Indah Nur Safitri

NIM. 08061181823118

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

"Seungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum, sebelum mereka mengubah keadaan diri mereka sendiri."

- QS Ar Rad 11-

"Tuntutlah ilmu. Di saat kamu miskin, ia akan menjadi hartamu. Di saat kamu kaya, ia akan menjadi perhiasanmu."

- Luqman al-Hakim-

"Selalu ada harapan bagi mereka yang selalu berdoa. Selalu ada jalan bagi mereka yang selalu berusaha"

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Keluarga, Dosen, Sahabat dan Almamater kebanggaan serta segenap orang yang bertanya "Kapan wisuda?"**

### **Motto:**

**Orang sukses juga pernah malas, bodoh, dan gagal. Tapi mereka tetap terus bergerak dan mencoba**

"Bantinglah otak untuk mencari ilmu sebanyak-banyaknya guna mencari rahasia besar yang terkandung di dalam benda besar bernama dunia ini, tetapi pasanglah pelita dalam hati sanubari, yaitu pelita kehidupan jiwa "

- Al-Ghazali-

"Pekerjaan-pekerjaan kecil yang selesai dilakukan lebih baik daripada rencana-rencana besar yang hanya didiskusikan"

-Peter Marshall-

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Puji dan syukur kepada Allah SWT atas limpahan nikmat, rahmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis diberikan kemampuan dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi Formula *Self-Nano Emulsifying* Pembawa Katekin Menggunakan *I-optimal Mixture Design* dan Analisis Kemometrik”. Penyusunan skripsi ini dilakukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih banyak terdapat kesalahan serta kekurangan didalamnya. Apabila terdapat banyak kesalahan pada skripsi ini, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya. Penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Keluarga yaitu Bapak (M. Amnan), Ibu (Sri Ngatin), Adik-adikku Radit dan Awan yang selalu mendoakan, berkorban, mendukung secara materi maupun dukungan moril dalam proses studi penulis dan memberikan contoh pelajaran serta memberikan nasihat dan memotivasi penulis.
3. Bapak Dr. Shaum Shiyani, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing beserta istri Ibu Galih Pratiwi, M.Pharm.Sc, Apt yang telah memberikan ilmu, meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, memberikan semangat, nasihat hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt dan Ibu Elsa Fitriani Apriani, M. Farm., Apt selaku dosen pembahas dan penguji atas saran dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
5. Seluruh dosen-dosen Jurusan Farmasi yang telah memberikan pengetahuan dan wawasan selama perkuliahan.

6. Seluruh staf dan analis laboratorium Jurusan Farmasi yang telah banyak memberikan bantuan selama perkuliahan dan penelitian skripsi sehingga penulis bisa menyelesaikan studi dengan baik.
7. Staff kemahasiswaan FMIPA UNSRI mba Eka Nur Amaylia, S.Pd dan kak Bambang Ariffin,S.Ap yang selalu memberikan support, kenyamanan , keharmonisan selama kuliah dan selama proses skripsi ini.
8. Sahabatku yang selalu bersama di setiap momen semasa mahasiswa akhir ini, Jessica Nathasia Lt, S.Farm , Widea Fitri Utami, S.Farm, dan Natascha Depriyanti, S.Farm, biarkan kata “Saling” selalu hadir di setiap proses perjalanan kita, karena suatu saat akan terlihat indahnya kebersamaan itu.
9. Sahabat ‘Sobyar’ yaitu Ulfa , Juni, Shiba, Hana, Khalis yang selalu ada berjuang dan survive dunia farmasi secara bersama-sama selama masa studi.
10. *Roommate* penulis, Irma Oktaviani yang selalu sabar, support, ceria, saksi hidup sejak maba selama masa studi. Meskipun kita berjalan di lintasan kita masing-masing namun kita tumbuh dan berkembang bersama di tanah perantauan ini. Serta tetangga kos yang selalu membantu dan menjaga penulis, Semoga Allah memberikan berkah.
11. Teman-teman KEMALA, yang selalu memberikan kehangatan dan warna warni hidup selama kuliah di tanah rantauan, berbagi pelipur rindu tanah lappung.
12. Teman-teman UREAD dan COIN yang telah memberikan wawasan, ilmu, pengalaman yang sangat luar biasa bagi penulis selama masa studi.
13. Sahabatku ‘mawng’ , selalu memberikan dukungan dan motivasi meskipun berpisah serta semakin sedikit waktu untuk bertemu dan bersama namun doa selalu terpanjat untuk mengabdikan kata ‘semoga’.
14. Seluruh mahasiswa Farmasi angkatan 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 dan 2021 atas kebersamaan dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian dan penyusunan skripsi.
15. Seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan studi.
16. *Last but not least*, terima kasih tetap menjadi orang yang sama, ini merupakan awal bab baru di perjalanan kisah kita.



Maha suci Allah SWT tempat meminta, semoga amal baik Bapak/ibu, Saudara/saudari, Sahabat/teman diberikan berkah yang berlipat ganda. Demikian kata pengantar ini dibuat. Penulis mengharapkan kritik serta saran dari pembaca agar skripsi ini nantinya dapat menjadi skripsi yang lebih baik lagi. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi banyak orang. Terima kasih.

Inderalaya, 30 Mei 2022

Penulis,



Indah Nur Safitri

NIM 08061181823118

# **OPTIMIZATION OF SELF-NANO EMULSYIFYING FORMULA FOR CATCHINE CARING USING I-OPTIMAL MIXTURE DESIGN AND CHEMOMETRIC ANALYSIS**

Indah Nur Safitri

08061181823118

## **ABSTRACT**

Catechins have low membrane permeability and poor absorption in the gastrointestinal track (GIT). SNE can increase the % dissolution of the active substance because the active substance is dissolved in the nano oil globules which are wrapped by a layer of surfactant and cosurfactant. The concentration of SNE components is determined by performing an optimization process assisted by I-optimal mixture design (IOMD) combined with PCA-CA chemometric analysis. The combination of SNE optimization with a chemometric approach aims to evaluate the design and clarify the relationship between the resulting responses. The components used are oleic acid (oil), Tween 80 (surfactant), and propylene glycol (cosurfactant). Evaluation parameters include emulsification time, % transmittance, viscosity, particle size, zeta potential, mobility and polydispersity index. Component interactions were evaluated using the Fourier transform Infrared Spectrophotometry Attenuated Total Reflectance (FTIR-ATR). The characteristics of the optimal SNE formula produced are the SNE system which has a transmittance value of 98.1% and a viscosity value of 7.169 pouses, and nanoemulsions which have an emulsification time of 6.47 seconds (water), 7.46 seconds (SGF), 7.01 seconds. (SIF), % transmittance of water nanoemulsion 93.93%, % transmittance of SIF nanoemulsion 92.37%, zeta potential value -27.63 m/V, mobility -2.165 Nm cm/Vs , particle size 105.2 d.nm, and PDI 0.25. The optimal formulas of oleic acid with a concentration of 10%, Tween 80 with a concentration of 60%, and propylene glycol 30% met the characteristics and had correlation.

Keywords: SNE, Catechins, I-optimal mixture design, nanoemulsion.

**OPTIMASI FORMULA *SELF-NANO EMULSYIFING* PEMBAWA  
KATEKIN MENGGUNAKAN *I-OPTIMAL MIXTURE DESIGN* DAN  
ANALISIS KEMOMETRIK**

Indah Nur Safitri

08061181823118

**ABSTRAK**

Katekin memiliki permeabilitas membran rendah dan penyerapan yang buruk pada *gastrointestinal track* (GIT). SNE dapat meningkatkan % disolusi zat aktif karena zat aktif terlarut dalam globul minyak nano yang terbungkus oleh lapisan surfaktan dan kosurfaktan. Konsentrasi komponen SNE ditentukan dengan melakukan proses optimasi dibantu dengan *I-optimal mixture design* (IOMD) dikombinasikan dengan analisa kemometrik PCA-CA. Kombinasi optimasi SNE dengan pendekatan kemometrik bertujuan untuk mengevaluasi desain dan memperjelas hubungan antar respon yang dihasilkan. Komponen yang digunakan berupa asam oleat (minyak), Tween 80 (surfaktan), dan propilenglikol (Kosurfaktan). Parameter evaluasi meliputi waktu emulsifikasi, %Transmitan,viskositas,ukuran partikel,zeta potensial, mobilitas dan indeks polidispersitas. Interaksi komponen dievaluasi menggunakan *fourier transform Infrared Spectrophotometry Attenuated Total Reflectance* (FTIR-ATR). Karakteristik formula optimal SNE yang dihasilkan yaitu sistem SNE yang memiliki nilai transmitan 98,1% dan nilai viskositas 7,169 pouse, serta nanoemulsi yang memiliki waktu emulsifikasi sebesar 6,47 detik (media air), 7,46 detik (media SGF), 7,01 detik (media SIF), % transmitan nanoemulsi air 93,93 %, % transmitan nanoemulsi SIF 92,37%, nilai zeta potensial -27,63 m/V, mobilitas -2,165 Nm cm/Vs , ukuran partikel 105,2 d.nm, dan nilai PDI 0,25. Formula optimal asam oleat dengan konsentrasi 10%, Tween 80 dengan konsentrasi sebesar 60%, dan propilenglikol 30% memenuhi karakteristik dan memiliki korelasi.

Kata kunci :SNE, Katekin, *I-optimal mixture design*, nanoemulsi.

## DAFTAR ISI

	Halaman	
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>	
<b>HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....</b>	<b>ii</b>	
<b>HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....</b>	<b>iii</b>	
<b>HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....</b>	<b>iv</b>	
<b>HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....</b>	<b>v</b>	
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....</b>	<b>vi</b>	
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vii</b>	
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>x</b>	
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xi</b>	
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xii</b>	
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xv</b>	
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xvi</b>	
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xvii</b>	
<b>BAB I</b>		
<b>PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>	
<b>1.1 Latar Belakang.....</b>	<b>1</b>	
<b>1.2 Rumusan Masalah.....</b>	<b>4</b>	
<b>1.3 Tujuan Penelitian.....</b>	<b>4</b>	
<b>1.4 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>5</b>	
<b>BAB II</b>		
<b>TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>	
<b>2.1 Katekin.....</b>	<b>6</b>	
<b>2.2 Self-Nanoemulsifying.....</b>	<b>8</b>	
2.2.1 Asam Oleat sebagai komponen Minyak .....	10	
2.2.2 Tween 80 sebagai Surfaktan.....	10	
2.2.3 Propilen Glikol sebagai Ko-surfaktan.....	11	
<b>2.3 I-OPTIMAL MIXTURE DESIGN (IOMD).....</b>	<b>12</b>	
<b>2.4 Kemometrik.....</b>	<b>13</b>	
<b>BAB III.....</b>		<b>15</b>
<b>METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>15</b>	

<b>3.1 Waktu dan Tempat</b> .....	15
<b>3.2 Alat dan Bahan</b> .....	15
3.2.1 Alat 15 .....	
3.2.2 Bahan .....	15
<b>3.3 Prosedur Penelitian</b> .....	16
3.3.1 Optimasi SNE menggunakan IOMD .....	16
3.3.2 Pembuatan SNE Pembawa Katekin .....	18
3.3.3 Karakterisasi SNE .....	18
3.3.3.6 Pengujian pada media dengan pH yang berbeda .....	20
3.3.3.7 Interaksi Penyusun SNE dengan FTIR-ATR .....	20
<b>3.3 Analisis Data</b> .....	20
<b>BAB IV</b> .....	<b>21</b>
<b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1 Hasil Percobaan Formula SNE</b> .....	21
<b>4.2 Evaluasi Parameter Statistik <i>I-Optimal Mixture Design</i></b> .....	26
<b>4.4 Waktu Emulsifikasi</b> .....	27
4.4.1 Waktu Emulsifikasi Air .....	30
4.4.2 Waktu Emulsifikasi SGF .....	33
4.4.3 Waktu Emulsifikasi SIF .....	36
<b>4.3 Pengukuran Transmittan</b> .....	38
4.3.1 % Transmittan Air .....	41
4.3.2 % Transmittan SIF .....	44
<b>4.5 Viskositas</b> .....	46
<b>4.6 Zeta Potensial</b> .....	49
<b>4.7 Mobilitas</b> .....	52
<b>4.8 Ukuran Partikel</b> .....	55
<b>4.9 Indeks Polidispersitas</b> .....	58
<b>4.10 Pengukuran pH</b> .....	60
<b>4.4 Evaluasi Rancangan IOMD dengan Analisa Multivariat Kemometrik</b> .....	60
4.4.1 Analisis Eigen dan Variasi .....	61
4.4.2 Analisis <i>Score Plot</i> .....	63
4.4.3 Analisis Dendogram .....	64
4.4.4 Analisis <i>Loading Plot</i> .....	66
4.4.5 Analisis <i>Biplot</i> .....	68

<b>4.5 Prediksi dan Verifikasi Formula Optimal</b> .....	69
<b>4.6 Karakterisasi Formula Optimal</b> .....	73
4.6.1 Visualisasi SNE Optimal .....	73
4.6.2 Waktu Emulsifikasi air .....	74
4.6.3 Waktu emulsifikasi SGF .....	75
4.6.4 Waktu emulsifikasi SIF.....	75
4.6.5 % Transmitan air.....	75
4.6.6 % Transmitan SIF .....	76
4.6.7 Viskositas.....	76
4.6.8 Zeta potensial.....	76
4.6.9 Mobilitas.....	77
4.6.10 Ukuran Partikel.....	78
4.6.11 Indeks polidispersitas (PDI) .....	80
<b>4.7 Studi Interaksi Spektra SNE dengan FTIR-ATR</b> .....	80
<b>BAB V</b> .....	<b>84</b>
<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>84</b>
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	84
<b>5.2 Saran</b> .....	84
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	86
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>93</b>
<b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP</b> .....	<b>129</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Mekanisme SNE dalam sistem pencernaan .....	9
Gambar 2. Roadmap penelitian.....	16
Gambar 3 Nilai Lower dan upper komponen SNE .....	16
Gambar 4. Visualisasi SNE katekin 10 formula .....	23
Gambar 5. Visualisasi nanoemulsi katekin 10 formulae.....	23
Gambar 6 Hasil analisis waktu emulsifikasi air .....	31
Gambar 7 Hasil analisis waktu emulsifikasi SGF .....	34
Gambar 8. Hasil analisis waktu emulsifikasi SIF .....	36
Gambar 9 Hasil analisis % transmitan air .....	42
Gambar 10. Hasil Uji ANOVA terhadap model respon % transmitan SIF .....	45
Gambar 11 Hasil analisis viskositas.....	47
Gambar 12 Hasil analisis zeta potensial.....	50
Gambar 13 Hasil analisis mobilitas.....	53
Gambar 14 Hasil analisis ukuran partikel .....	56
Gambar 15. Hasil analisis respon PDI .....	59
Gambar 16. Scree plot hasil analisis PCA .....	62
Gambar 17. Score plot hasil analisis PCA .....	63
Gambar 18. Diagram dendogram hasil analisis CA (Cluster Analysis).....	64
Gambar 19.Loading plot hasil analisis PCA .....	66
Gambar 20. Biplot hasil analisis PCA.....	68
Gambar 21. Nilai desirabilitas formula optimal.....	73
Gambar 22. Visualisasi SNE dan nanoemulsi formula optimal.....	74
Gambar 23.Hasil pengukuran zeta potensial menggunakan DLS-PSA.....	77
Gambar 24.Distribusi mobilitas elektroforesis .....	78
Gambar 25.Hasil pengukuran diameter partikel menggunakan DLS-PSA.....	79
Gambar 26. Pola spektra FTIR-ATR setiap komponen SNE formula optimal.....	82

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Run komponen SNE-katekin dengan menggunakan IOMD.....	17
Tabel 2. Pengamatan Visual SNE dan hasil nanoemulskatekin.....	24
Tabel33. Hasil karakterisasi lengkap 10 run percobaan.....	25
Tabel 4 Tipe model dan status transformasi setiap respon .....	26
Tabel 5 Hasil analisis statistik dari percobaan seluruh respon.....	27
Tabel 6 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon waktu emulsifikasi air.....	32
Tabel 7 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon waktu emulsifikasi SGF.....	35
Tabel 8 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon waktu emulsifikasi SIF .....	38
Tabel 9. Hasil Uji ANOVA terhadap model respon % transmitan air.....	43
Tabel 10 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon % Transmitan SIF.....	46
Tabel 11. Hasil Uji ANOVA terhadap model respon viskositas .....	49
Tabel 12 Hasil Uji ANOVA terhadap model respon zeta potensial .....	51
Tabel 13. Hasil Uji ANOVA terhadap model respon mobilitas .....	54
Tabel 14. Hasil Uji ANOVA terhadap model ukuran partikel.....	57
Tabel 15. Hasil Uji ANOVA terhadap model respon PDI.....	60
Tabel 16. Data analisis eigen dan variansi .....	62
Tabel 17. Nilai data analisis dendogram .....	65
Tabel 18. Data evaluasi serta tujuan respon dan nilai prioritas.....	70
Tabel 19. Nilai prediksi optimum dan rentang verifikasi .....	72
Tabel 20. Pengamatan visual SNE dan nanoemulsi katekin formula optimal .....	74



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rancangan desain I-optimal mixture design .....	93
Lampiran 2. Penentuan Konsentrasi penyusun SNE.....	94
Lampiran 3. Formula penyusun SNE.....	95
Lampiran 4. Contoh Hasil desain expert.....	96
Lampiran 5. Hasil analisis desain expert.....	98
Lampiran 6. Contoh hasil analisis optimasi desain expert.....	103
Lampiran 7. Contoh Data Pengukuran partikel dan Indeks Polidispersitas .....	105
Lampiran 8. Contoh Data Zeta potensial .....	106
Lampiran 9. Contoh Data Mobilitas.....	107
Lampiran 10. Data analisis minitab .....	108
Lampiran 11. Data score plot dari analisa PCA.....	109
Lampiran 12. Data Biplot dari Analisa PCA .....	110
Lampiran 13. Data Loading Plot dari Analisa PCA.....	111
Lampiran 14. Data Scree Plot dari Analisa PCA .....	112
Lampiran 15. Data Dendogram dari Analisa CA.....	113
Lampiran 16. Penimbangan Katekin.....	114
Lampiran 17. Transmittan SNE dan Nanoemulsi .....	115
Lampiran 18. Waktu emulsifikasi .....	117
Lampiran 19. Viskositas.....	119
Lampiran 20. Respon Zeta potensial, Ukuran Partikel, Mobilitas dan PDI.....	120
Lampiran 21 Hasil Karakteristik Formula Optimal SNE.....	122
Lampiran 22. Spektra Asam Oleat .....	125
Lampiran 23. Spektra Tween 80 .....	126
Lampiran 24. Spektra Propilenglikol .....	127
Lampiran 25. Spektra Katekin .....	128

## DAFTAR SINGKATAN

CA	: <i>Cluster Analisis</i>
d.nm	: Diameter Nanometer
DA	: <i>Discriminant Analysis</i>
DLS-PSA	: <i>Dynamic Light Scattering-Particle Size Analyzer</i>
DoE	: <i>Design of Experiment</i>
DX	: <i>Design of Experimental</i>
FTIR-ATR	: <i>Fourier Transform Infrared Spectrophotometry-Attenuated Total Reflectance</i>
GI	: Gastro Intestinal
GIT	: <i>Gastro Intestinal Track</i>
HLB	: <i>Hydrophylic-Lipophylic Balance</i>
IOMD	: <i>I-Optimal Mixture Design</i>
mV	: <i>mili Volt</i>
nm	: Nanometer
PCA	: <i>Principle Component Analisis</i>
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
pH	: Potensial Hidrogen
SNE	: <i>Self Nano-Emulsifying</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-visible</i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Katekin adalah polifenol makanan yang berlimpah dalam teh hijau, sayuran, buah-buahan, sereal, dan minuman. Asupan makanan kaya katekin mencegah banyak penyakit kronis dengan menghambat stres oksidatif yang berlebihan melalui aktivasi *superoxide dismutase*, *glutathione peroxidase* dan katalase (Krishnamoorthy *et al.*, 2022). Katekin memiliki efek anti-oksidan, anti-kanker, anti-apoptosis, anti-inflamasi (Zhao, 2022). Katekin telah terbukti mengurangi ROS dengan dukungan struktur polifenol, yang dapat menangkal radikal bebas (Shiyan *et al.*, 2022). Katekin memiliki sifat antioksidan yang lebih baik daripada tokoferol, butil hidroksianisol, atau *butylated hydroxytoluene* (Addepalli *et al.*, 2018).

Katekin menunjukkan bioavailabilitas oral kurang dari 5%. Katekin memiliki permeabilitas membran rendah dan penyerapan yang buruk pada gastrointestinal track (GIT) (Ezzat *et al.*, 2019). Katekin tidak stabil dalam kondisi fisiologis dan bisa cepat terdegradasi atau dimetabolisme melalui interaksi dengan gugus hidroksil pada cincin fenol (Krupkova *et al.*, 2016). Bahkan jika diberikan secara intravena, katekin sebagian terdegradasi sebelum mencapai sel target (Cai *et al.*, 2018).

Sistem penghantaran obat berbasis struktur nano adalah salah satu bidang yang paling cepat berkembang dalam meningkatkan bioavailabilitas obat. Enkapsulasi termasuk lipid, protein, karbohidrat dapat digunakan sebagai

pembawa dan memberikan efek peningkatan pada ketersediaan hayati katekin termasuk EGCG. Inovasi yang dilakukan dengan meningkatkan kelarutannya dapat mencegah degradasi di lingkungan usus, meningkatkan permeasi di usus kecil, mengakibatkan peningkatan konsentrasi dalam aliran darah (Cai *et al.*, 2018).

Salah satu sistem penghantaran obat berbasis nano adalah Self nano emulsifying (SNE). Formulasi SNE sebagai sistem penghantaran memberikan peningkatan solubilitas sehingga mudah terdisolusi dan terabsorpsi (Obat yang terabsorpsi dengan baik akan memberikan bioavailabilitas yang baik dalam tubuh). SNE dapat meningkatkan % disolusi zat aktif karena zat aktif terlarut dalam globul minyak nano yang terbungkus oleh lapisan surfaktan dan kosurfaktan yang memungkinkan untuk terdispersi dengan mudah dalam air (Priani, 2022).

SNE merupakan campuran isotropik antara minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang akan membentuk nanoemulsi M/A (minyak dalam air) secara spontan ketika kontak dengan air dengan agitasi ringan dalam saluran pencernaan. Nanoemulsi yang terbentuk akan stabil secara termodinamika dengan ukuran droplet kurang dari 200 nm (Putri *et al.*, 2021). Komposisi minyak dalam formula SNE akan menentukan ukuran nanoemulsi yang terbentuk.

Penelitian ini menggunakan komponen jenis minyak yang digunakan sebagai pembawa katekin yaitu asam oleat. Asam oleat memiliki kemampuan yang tinggi dalam self emulsifikasi dan memiliki kapasitas *drug loading* yang

besar (Kassem *et al.*, 2016). Surfaktan yang digunakan berupa Tween 80 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 tinggi. Nilai HLB surfaktan yang tinggi akan menghasilkan larutan yang memudahkan pembentukan nanoemulsi tipe o/w (Syukri *et al.*, 2020). Ko-surfaktan propilen glikol membantu solubilisasi surfaktan hidrofilik maupun obat dalam basis minyak. Penggunaan surfaktan dikombinasikan dengan kosurfaktan untuk menghasilkan ukuran droplet yang lebih kecil dan lebih stabil (Putri *et al.*, 2021).

Konsentrasi komponen SNE ditentukan dengan melakukan proses optimasi. Hal ini perlu dilakukan karena apabila kombinasi antara minyak, surfaktan dan kosurfaktan tepat akan menghasilkan suatu droplet halus nanoemulsi minyak dalam air di usus halus (Wahyuningsih *et al.*, 2015) . Optimasi formula dibantu dengan *I-optimal mixture design* (IOMD) karena ini dapat diterapkan untuk membuat proses menjadi mudah karena data yang diperoleh melalui lebih sedikit eksperimen (Goos, Jones and Syafitri, 2016).

Data hasil uji penelitian akan diolah menggunakan *software Design Expert* 12.0 untuk mencari konsentrasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang dapat menghasilkan formula optimum . Telah ada penelitian yang menggabungkan spektroskopi dan kemometrika dalam pengembangan metode analisis halal (Rafi *et al.*, 2016), analisis *Simplex centroid design* (SCD) dengan kemometrik (Shiyan *et al.*, 2021). Namun, belum ada penelitian yang menggunakan *I-optimal mixture design* dikombinasikan dengan kemometrika. Kemometrik

adalah metode untuk menemukan korelasi statistika yang telah diketahui dari sampel dan pendekatan yang memudahkan interpretasi secara visual pada data yang tumpang tindih (Arina *et al.*, 2022).

Adanya kombinasi optimasi SNE dengan pendekatan kemometrik bertujuan untuk mengevaluasi desain dan memperjelas hubungan antar respon yang dihasilkan. Keberhasilan penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengembangan sediaan farmasi menggunakan bahan aktif berupa isolat katekin dengan teknik SNE sebagai alternatif penghantaran oral yang efektif dan efisien serta evaluasi yang komprehensif dari optimasi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang dijabarkan di atas dapat dirumuskan beberapa permasalahan dalam penelitian ini, yakni :

1. Berapa komposisi formula optimum SNE katekin yang dihasilkan?
2. Bagaimana karakteristik formula optimal SNE yang dihasilkan?
3. Bagaimana korelasi antar respon dalam rancangan optimasi dari DoE dengan pendekatan kemometrik menggunakan metode PCA-CA?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui komposisi formula optimum SNE katekin yang dihasilkan.
2. Melakukan karakteristik formula optimal SNE yang dihasilkan.
3. Mengamati korelasi antar respon dalam rancangan optimasi dari DoE dengan pendekatan kemometrik menggunakan metode PCA-CA.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Adapun manfaat dari penelitian ini sebagai berikut :

1. Diperoleh komposisi formula SNE katekin yang optimal.
2. Bagi peneliti dan pembaca , dapat menambah informasi ilmiah dalam formulasi SNE dalam bidang teknologi.
3. Bagi industri farmasi, Hasil penelitian dapat menjadi dasar pengembangan produk terutama produk SNE.

### DAFTAR PUSTAKA

- Abd-Elhakeem, E. *et al.* (2019). Bioavailability enhanced clopidogrel -loaded solid SNEDDS: Development and in-vitro/in-vivo characterization. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, 603–614.
- Abdullah, N., dan Chin, N.L.(2010). Simplex-centroid mixture formulation for optimised composting of kitchen waste. *Bioresource Technology*, 101(21), 8205-8210.
- Addepalli, V. and Suryavanshi, S. V. (2018). Catechin attenuates diabetic autonomic neuropathy in streptozotocin induced diabetic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 108, 1517–1523.
- Agustini, T. and Nurdianti, L. (2019). Formulasi Dan Karakterisasi Sne (Self Nanoemulsion) Buah Kurma Muda Sebagai Antiinfertilitas. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 19(2), 178.
- Amin, A. (2016). Determinasi dan Analisis Finger Print Daun Miana (*Coleus scutellarioides* Linn.) Sebagai Bahan Baku Obat Tradisional Dengan Metode Spektrofotometri FT-IR dan Kemometrik. *Jf Fik Uinam*, 4(2), 58–64.
- Amrutkar, C., Salunkhe, K. and Chaudhari, S. (2014). Study on self nano emulsifying drug delivery system of poorly water soluble drug rosuvastatin calcium., *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3(4), 2137–2151.
- Arina, Y. and Shiyan, S. (2022). Analisis Kemometrik Ekstrak Akar Tunjuk Langit (*Helminthostachys Zeylanica* ( L ) ) Melalui Analisis Fourier Transformed Infrared dari Berbagai Daerah Sumatera Selatan. *Jurnal STIKES'Aisyiyah Palembang* , 243–258.
- Arnouts, H. and Goos, P. (2010). Update formulas for split-plot and block designs. *Computational Statistics and Data Analysis*, 54(12), 3381–3391.
- Beandrade, M. U. (2018). Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS Ekstrak Jinten Hitam (*Nigella Sativa* ) dengan Fase Minyak Ikan Hiu Cucut Botol (*Centrophorus Sp* ) serta Uji Aktivitas Imunostimulan. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 50–61.
- Beh, E. J. (2012) .Biplots in Practice. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*.



- Bouchemal, K., Briançon, S., Perrier, E., dan Fessi, H. (2004). Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimization. *International Journal of Pharmaceutics*, 280, 241–251.
- Bunaciu, A. A., Aboul-Enein, H. Y. and Fleschin, S. (2011). Recent applications of fourier transform infrared spectrophotometry in herbal medicine analysis, *Applied Spectroscopy Reviews*, 46(4), 251–260.
- Cai, Z. Y. *et al.* (2018). Bioavailability of tea catechins and its improvem. *Journal Molecules*, 23(9), (10–13).
- Chintalapudi, R., Murthy, T.E.G.K., Lakshmi, K.R., dan Manohar, G.G. (2015). Formulation, optimization, and evaluation of self-emulsifying drug delivery systems of nevirapine. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 5(4), 205-2013.
- Danaei, M. *et al.* (2018). Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*, 10(2),1–17.
- Dash, R. N. *et al.* (2015). Design, optimization and evaluation of glipizide solid self-nanoemulsifying drug delivery for enhanced solubility and dissolution. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(5), (528–540).
- Daud, N. S., & Lamadari, A. (2017). Formulasi Nanoemulsi Aspirin Menggunakan Etanol 96% Sebagai Ko-Surfaktan. *WARTA FARMASI*, 6(1), 1-11.
- Dewi Anjarsari, I. R. (2016). Katekin teh Indonesia : prospek dan manfaatnya. *Jurnal Kultivasi*, 15(2), (99–106).
- Donlao, N. and Ogawa, Y. (2019). LWT - Food Science and Technology The influence of processing conditions on catechin , caffeine and chlorophyll contents of green tea ( *Camelia sinensis* ) leaves and infusions. *LWT - Food Science and Technology*, 116, p. 108567.
- Ezzat, H. M., Elnaggar, Y. S. R. and Abdallah, O. Y. (2019). Improved oral bioavailability of the anticancer drug catechin using chitosomes: Design, in-vitro appraisal and in-vivo studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 565, 488–498.
- Fathima, A. *et al.* (2020). Chromium-catechin complex, synthesis and toxicity check using bacterial models. *Heliyon*, 6(8).
- Ferdiansyah, F. *et al.* (2017). Pengaruh Metode Nanoenkapsulasi terhadap Stabilitas Pigmen Karotenoid dan Umur Simpan Minyak dari Buah Merah (

- Pandanus conoideus L* ) Influence of Nanoencapsulation Method on The Stability of Carotenoid Pigment and Shelf life. *Agritech*, 37(4), 369–376.
- Ghozali, M. *et al.* (2018). Sintesis Asam Oleat Terepoksidasi dengan Katalis Asam Asetat. *Jurnal Kimia dan Kemasan*, 40(2), 63.
- Goos, P., Jones, B. and Syafitri, U. (2016). I-Optimal Design of Mixture Experiments. *Journal of the American Statistical Association*, 111(514), 899–911.
- Hamim Wigena, A. *et al.* (2019). Algorithms for i-optimal designs for ordinal response: A literature approach. *Journal of Physics: Conference Series*, 1317(1).
- Handoyo Sahumena, M., Suryani, S. and Rahmadani, N. (2019). Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Asam Mefenamat menggunakan VCO dengan Kombinasi Surfaktan Tween dan Span. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 1(2), 37–46.
- Hatami, M., Cuijpers, M. C. M. and Boot, M. D. (2015). Experimental optimization of the vanes geometry for a variable geometry turbocharger (VGT) using a Design of Experiment (DoE) approach. *Energy Conversion and Management*, 106, 1057–1070.
- Hediyati, D. and Suartana, I. M. (2021). Penerapan *Principal Component Analysis* (PCA ) Untuk Reduksi Dimensi Pada Proses *Clustering* Data Produksi Pertanian di Kabupaten Bojonegoro. *JIEET: Journal Information Engineering and Educational Technology*, 05(02), 49–54.
- Hughes, J. *et al.* (2013). Rapid Quantification of Methamphetamine: Using Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR) and Chemometrics. *PLoS ONE*, 8(7).
- Hussain, A. *et al.* (2019). Solidified SNEDDS for the oral delivery of rifampicin: Evaluation, proof of concept, in vivo kinetics, and in silico GastroPlus™ simulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 566, 203–217.
- Inugala, S. *et al.* (2015). Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of darunavir for improved dissolution and oral bioavailability: In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74, 1–10.
- Jones, B. and Goos, P. (2007). A candidate-set-free algorithm for generating D-optimal split-plot designs. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C: Applied Statistics*, 56(3), 347–364.

- Kanwal, T. *et al.* (2019). Design and development of permeation enhancer containing self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for ceftriaxone sodium improved oral pharmacokinetics. *Journal of Molecular Liquids*, 289.
- Kassem, A. A. *et al.* (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. *Journal of Molecular Liquids*, 218, 219–232.
- Kaur, G., Chandel, P. and Harikumar, S. L. (2013). Formulation development of self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of celecoxib for improvement of oral bioavailability. *Pharmacophore*, 4(4), 120–133.
- Krishnamoorthy, R. *et al.* (2022). Antioxidant potential of biotransformed green tea catechin metabolites and their impact on peripheral blood mononuclear cells. *Journal of King Saud University - Science*, 34(4).
- Krupkova, O., Ferguson, S. J. and Wuertz-Kozak, K. (2016). Stability of (-)-epigallocatechin gallate and its activity in liquid formulations and delivery systems. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 37, 1–12.
- Li, L., Hui Zhou, C. dan Ping Xu, Z. (2019). Self-nanoemulsifying drug-delivery system and solidified self-nanoemulsifying drug-delivery system. *In nanocarriers for drug delivery Elsevier*, 421-449.
- Makadia, H. A. (2013). Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Asian J Pharm Res*, 3(1), 20–26.
- Nurfauziah, R. and Rusdiana, T. (2018). Review: Formulasi Nanoemulsi Untuk Meningkatkan Kelarutan Obat Lipofilik. *Farmaka Suplemen*, 16(1), 352–360.
- Nursal, F. K. *et al.* (2019). Optimasi Nanoemulsi Natrium Askorbil Fosfat melalui Pendekatan Design of Experiment (Metode Box Behnken). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 228.
- Polat, S. dan Sayan, P. (2018). Evaluation of solvent-mediated phase transformation of glycine using oleic acid: Morphology and characterization study. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 26, 1829–1836.
- Pratiwi, G., Susanti, S. and Shiyan, S. (2020). Application of Factorial Design for Optimization of PVC-HPMC Polymers in Matrix Film Ibuprofen Patch-Transdermal Drug Delivery System. *Indonesian Journal of Chemometrics*

and *Pharmaceutical Analysis*, 1(1), 11.

- Pratiwi, L. *et al.* (2018). Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System) dan Nanoemulsi Fraksi Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Physical and Chemical Stability Test of SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System). *Traditional Medicine Journal*, 23(2), 84–90.
- Priani, S. E. (2022). Pengaruh Pengembangan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* Terhadap Disolusi, Bioavailabilitas, Dan Aktivitas Agen Antihiperlipidemia. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 5(1), 101–111.
- Putri, N. E., Nurahmanto, D. and Rosyidi, V. A. (2021). Optimasi Tween 80 dan Propilen Glikol dalam *Self- Nanoemulsifying Drug Delivery System* ( SNEDDS ) Minyak Atsiri Daun Kemangi ( *Ocimum basilicum* ) *Nanoemulsifying Drug Delivery System* ( SNEDDS ) Basil Essential Oil ( *Ocimum basilicum* ). 9 (2), 78–83.
- Rafi, M., Anggundari, W. C. and Irawadi, T. T. (2016). Potensi Spektroskopi Ftir-Atr Dan Kemometrik Untuk Membedakan Rambut Babi, Kambing, Dan Sapi. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 5(3), 229–234.
- Ramadhani, L., Purnamasari, I. and Amijaya, F. D. T. (2018). Penerapan Metode Complete Linkage dan Metode Hierarchical Clustering Multiscale Bootstrap (Studi Kasus: Kemiskinan Di Kalimantan Timur Tahun 2016). *Ekspansional*, 9, 1–10.
- Ramadhani, R. A. *et al.* (2017). Review Pemanfaatan *Design Expert* untuk Optimasi Komposisi Campuran Minyak Nabati sebagai Bahan Baku Sintesis Biodiesel. *Jurnal Teknik Kimia dan Lingkungan*, 1(1), 11.
- Rosyidi, N. N. and Khamidina (2020). Analisis Lemak Bakso Tikus dalam Bakso Sapi di Sleman Menggunakan Spektroskopi Inframerah (*Fourier Transform Infrared*). (*IJHS*) *Indonesian Journal of Halal science*, 001(01), 12–23.
- Rowe, R.C. (Ed.). 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6. ed. ed. APhA, (PhP) Pharmaceutical Press, London.
- Sa'id, E. and Khaswar Syamsu, A. Herryandie, E. Mardliyati, N. A. E. (2010). Study on the quality improvement of the Indonesian micro and small scale Gambier agroindustri. *Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia*, 15(2), 130–136.
- Shakeel, F. *et al.* (2013). *Ultra fine super self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) enhanced solubility and dissolution of indomethacin. *Journal*

- of Molecular Liquids*, 180, 89–94.
- Shiyan, S. 2021, *Teknologi Fitofarmasetika: Sistem Pembawa Katekin dan EGCG pada Terapi Diabetes*, Deepublish, Yogyakarta, Indonesia.
- Shiyan, S. *et al.* (2022). Stability study of super saturable catechin-self nano emulsifying drug delivery system as antidiabetic therapy. *Biointerface Research in Allied Chemistry*, 12(5), 5811–5820.
- Shiyan, S., Zubaidah and Pratiwi, G. (2021). Chemometric Approach to Assess Response Correlation and its Classification in simplex centroid design for Pre-Optimization stage of Catechin-SNEDDS. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(11), 5863–5870.
- Singh, B. *et al.* (2011). Developing micro-/nanoparticulate drug delivery systems using “design of experiments”. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1(2), 75.
- Sitepu, R. and Gultom, B. (2011). Clustering Analysis for Air Pollution Level on Industrial Sector in South Sumatera. *Jurnal Penelitian Sains*, 14 (3), 11–17.
- Smucker, B., Krzywinski, M. and Altman, N. (2018). Optimal experimental design. *Nature Methods*, 15(8), 559–560.
- Syahrani, R. *et al.* (2016). Determinasi Dan Analisis Finger Print Tanaman Murbei (*Morus Alba Lour*) Sebagai Bahan Baku Obat Tradisional Dengan Metode Spektroskopi Ft-Ir Dan Kemometrik. *Pharmacon*, 5(1), 78–90.
- Syukri, Y. *et al.* (2020). Penggunaan D-Optimal Mixture Design untuk Optimasi dan Formulasi Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEEDS) Asam Mefenamot. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(3), 180.
- Syukri, Y. *et al.* (2021). Development of new Indonesian propolis extract-loaded self-emulsifying: Characterization, stability and antibacterial activity. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 11(1), 120–129.
- Ujhelyi, Z. *et al.* (2018). Physico-chemical characterization of self-emulsifying drug delivery systems. *Drug Discovery Today: Technologies*, 27. 81–86.
- Ulhaqi, T. D. (2020). Formulasi dan Uji Karakteristik SNEDDS Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia L*) dengan Variasi Perbandingan Minyak Kaprilat. Surfaktan dan Ko-surfaktan. *Osteoarthritis and Cartilage*, 28(2), 1–43.

- Verawaty, V. (2016). The Effectiveness of Liposome Delivery System of Catechin as Antioxidant. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2(2), 176–182.
- Wahyuningsih, I. and Putranti, W. (2015). Optimasi Perbandingan Tween 80 dan Polietilenglikol 400 Pada Formula *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam. *Pharmacy*, 12(02), 223–241.
- Widyastuti, I. *et al.* (2021). Aktivitas Antioksidan Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) dan Profil Pengelompokannya dengan Kemometrik *Antioxidant Activity of Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) and its Classification with Chemometrics. J.Chemom.Pharm.Anal*, (1), 29–42.
- Wijaya, D. K. and Izzhati, D. N. (2019). Optimasi Setup Proses Engraving CNC Laser Cutting Material Akrilik Menggunakan Simplex Centroid Design dan Optimasi Respon. *Dinamika Rekayasa*, 15(1), 1.
- Yulia, M. *et al.* (2017) ‘Studi Penggunaan UV-VIS Spectroscopy dan Kemometrika Untuk Mengidentifikasi Pemalsuan Kopi Arabika dan Robusta Secara Cepat’, *Jurnal Teknik Pertanian Lampung*, 6(1), 43–52.
- Zhao, T. (2015). Self-nanoemulsifying drug delivery systems ( SNEDDS ) for the oral, delivery of lipophilic drugs. Unpublished Doctoral thesis, Industrial Engineering, University of Trento, Italy.
- Zhao, Y. (2022). Catechin from green tea had the potential to decrease the chlorpyrifos induced oxidative stress in larval zebrafish (*Danio rerio*) Catechin from green tea had the potential to decrease the chlorpyrifos induced oxidative stress in larval zebrafish (*Danio rer*). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 182.