

Stability studies of mefenamic acid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEEDS) preparation with oleic acid as the oil phase

Studi stabilitas sediaan *Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System* (SNEEDS) asam mefenamat dengan asam oleat sebagai fase minyak

Septiani Eka Cahyani, Bambang Hernawan Nugroho, Yandi Syukri*

Department of Pharmacy, Universitas Islam Indonesia, Jl. Kaliurang KM. 14.5 Yogyakarta 55584

*Corresponding author: yandisyukri@uui.ac.id

Abstract

Background: Mefenamic acid is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with low solubility in water. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEEDS) play a role to improve the solubility and bioavailability of mefenamic acid.

Objective: This study aimed to determine the stability of mefenamic acid in SNEEDS formulation through various stability studies.

Methods: The stability studies conducted consisted of centrifugation test, heating-cooling cycle test, freeze-thaw cycle test, robustness to dilution, accelerated storage test, and determination of drug content.

Results: The centrifugation test, heating-cooling cycle test, and freeze-thaw cycle test showed no phase separation in the samples. The robustness to dilution and accelerated storage test resulted in 2 formulas of mefenamic acid loaded SNEEDS having good stability with 10% oleic acid, 80% tween 80, 10% PEG 400 and 10% oleic acid, 70% tween 80, 20% PEG 400. The determination of drug content in both of these formulations showed $98.20 \pm 0.04\%$ and $90.98 \pm 0.06\%$.

Conclusion: The SNEEDS formulation of mefenamic acid in this study had good stability.

Keywords: SNEEDS, mefenamic acid, stability study, oleic acid

Intisari

Latar belakang: Asam mefenamat merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) dengan kelarutan yang rendah di dalam air. Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas asam mefenamat membuatnya dalam bentuk sediaan *Self Nano-Emulsifying Delivery Drug System* (SNEEDS)

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menentukan stabilitas SNEEDS asam mefenamat terhadap berbagai studi stabilitas yang dilakukan

Metode: Uji stabilitas dilakukan dengan uji sentrifugasi, uji siklus panas-dingin, uji siklus beku-cair, uji ketahanan, uji penyimpanan dipercepat, dan uji kadar.

Hasil: Evaluasi uji sentrifugasi yaitu tidak terjadi pemisahan, pada uji siklus panas-dingin dan uji siklus beku-cair tetap stabil dan tidak terjadi pemisahan fase. Hasil dari uji ketahanan dan uji penyimpanan dipercepat menunjukkan 2 formula SNEEDS asam mefenamat yang memiliki stabilitas yang baik dengan komponen asam oleat 10%, tween 80 80%, PEG 400 10% dan asam oleat 10%, tween 80 70%, PEG 400 20%. Pada uji kadar diperoleh kadar asam mefenamat selama penyimpanan pada formula diatas adalah $98,20 \pm 0,04 \%$ dan $90,98 \pm 0,06 \%$.

Kesimpulan: Dapat disimpulkan sediaan SNEEDS asam mefenamat memiliki stabilitas yang baik terhadap berbagai studi stabilitas yang dilakukan.

Kata kunci : SNEEDS, asam mefenamat, studi stabilitas, asam oleat

1. Pendahuluan

Asam mefenamat merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) yang banyak digunakan oleh masyarakat. Asam mefenamat bisa digunakan untuk pengobatan sakit kepala, sakit gigi, dismenore, rheumatoid arthritis, osteoarthritis dan gangguan sendi lainnya (Sriamornsak *et al.*, 2015).

Laju disolusi obat atau kecepatan melarut obat merupakan masalah yang sering terjadi. Asam mefenamat termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas 2 dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas tinggi. Asam mefenamat memiliki bioavailabilitas yang rendah. Untuk mengatasi masalah bioavailabilitas pada obat dengan BCS kelas 2 yaitu dengan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat dalam cairan lambung (Waterbeemd *et al.*, 2009). Laju disolusi merupakan faktor penentu absorpsi obat pada obat-obat dengan kelarutan yang rendah (Syukri *et al.*, 2015b). Peningkatan luas permukaan dari obat-obat dengan kelarutan rendah, misalnya karena pengurangan ukuran dalam bentuk nano dapat meningkatkan laju disolusi, yang biasa disebut nanopartikel (Ito *et al.*, 2016).

Berdasarkan sifat kelarutan dari asam mefenamat yang rendah, bentuk sediaan *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dipilih untuk meningkatkan bioavailabilitas oral obat-obat yang sukar larut dalam air seperti asam mefenamat (Sriamornsak *et al.*, 2015). SNEDDS merupakan sistem penghantaran obat yang mengandung campuran minyak, surfaktan, ko-surfaktan, dan obat yang membentuk nanoemulsi secara spontan (*self-emulsifying*) saat dimasukkan ke dalam fase air. Hasil pencampuran sediaan SNEDDS dalam cairan lambung setelah dikonsumsi akan membentuk nanoemulsi. Bentuk nanoemulsi dipilih karena dalam nanoemulsi terdapat kandungan minyak yang dapat membawa asam mefenamat yang sukar larut dalam air. Ukuran dari SNEDDS yaitu antara 10-200 nm. Keunggulan sediaan SNEDDS adalah kemampuan membentuk nanoemulsi secara spontan di dalam saluran cerna dan ukuran tetesan yang dihasilkan berukuran nanometer. Berdasarkan penelitian sebelumnya sediaan SNEDDS memiliki stabilitas tinggi, dapat menurunkan dosis dan frekuensi dosis karena meningkatnya bioavailabilitas (Chaudhary *et al.*, 2019).

Ukuran globul dapat mempengaruhi stabilitas sediaan emulsi. Sediaan nanoemulsi tidak menunjukkan masalah sedimentasi dan *creaming*, yang umumnya terjadi pada sediaan mikroemulsi. Nanoemulsi dapat stabil karena ukuran globul yang sangat kecil sehingga tidak terjadi sedimentasi dan *creaming*. Ukuran globul yang kecil juga dapat mencegah terjadinya flokulasi (Jaiswal *et al.*, 2015).

Asam oleat yang memiliki HLB 17 banyak digunakan dalam sediaan emulsi seperti *Self emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS), *Self-Micro Emulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS),

dan Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). Kelarutan asam mefenamat dalam asam oleat berdasarkan data optimasi yang dilakukan peneliti lain yaitu 8,15 mg/ml (Istanti, 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi stabilitas dari sediaan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) asam mefenamat dengan fase minyak asam oleat yang meliputi uji sentrifugasi, uji siklus panas-dingin, uji siklus beku-cair, uji ketahanan, uji penyimpanan dipercepat untuk melihat stabilitas fisik dan uji kadar untuk melihat stabilitas kimia dari sediaan SNEDDS asam mefenamat, sehingga dapat memberikan gambaran tentang formulasi yang optimal dan stabil terhadap serangkaian uji stabilitas yang dilakukan.

2. Metodologi penelitian

2.1 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian yaitu asam mefenamat (PT. Chem Cross), asam oleat (PT. Menjangan Sakti), tween 80 (PT. Brataco), PEG 400 (PT. Brataco), metanol p.a. (MERCK) dan *aqua pro injectio* (Laboratorium Terpadu Universitas Islam Indonesia) dimana semua bahan memiliki kualitas farmasetis.

2.2 Penentuan λ maksimal asam mefenamat

Penentuan λ maksimal asam mefenamat dilakukan dengan cara ditimbang 12,5 mg asam mefenamat lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml, kemudian dilarutkan menggunakan metanol sampai tanda batas dan diperoleh konsentrasi 250 ppm. Selanjutnya diambil 0,36 ml diencerkan menggunakan metanol sampai tanda batas ke dalam labu ukur 10 ml, diperoleh konsentrasi 9 ppm. Setelah itu larutan dibaca absorbansinya menggunakan spektrofotometri UV/Vis (*Shimadzu UV Spechtrophotometer, UV-1800*) pada panjang gelombang 240-340 nm dengan metanol sebagai blanko (Qamar, 2014).

2.3 Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat

Dari larutan baku 250 ppm, dibuat seri kadar 6, 8, 10, 12, dan 14 ppm didalam labu ukur 10 ml, kemudian dilarutkan menggunakan metanol sampai tanda batas. Larutan kemudian dibaca absorbansinya (Qamar, 2014).

2.4 Pembuatan SNEDDS asam mefenamat

Asam mefenamat ditimbang sebanyak 50 mg ditambahkan tween 80 sebagai surfaktan lalu disonikasi sampai homogen, kemudian ditambahkan PEG 400 sebagai ko-surfaktan lalu disonikasi kembali, dan terakhir ditambahkan asam oleat sebagai fase minyak lalu disonikasi untuk homogenisasi dan memperkecil ukuran partikel. Jumlah minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang ditambahkan tergantung dari perbandingan minyak: Smix.

2.5 Uji sentrifugasi

SNEDDS asam mefenamat diencerkan 100 kali menggunakan *aqua pro-injectio*, lalu disentrifugasi pada 3500 rpm selama 30 menit kemudian dilihat secara visual untuk pemisahan fase (Weerapol *et al.*, 2014).

2.6 Uji siklus-panas dingin

Formulasi yang stabil pada uji sentrifugasi selanjutnya dilakukan uji siklus panas-dingin sebanyak enam siklus setiap 8 jam pada masing-masing suhu 4°C dan 40°C dengan penyimpanan SNEDDS asam mefenamat tidak kurang dari 48 jam. Lalu disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit dan diamati pemisahan fase yang terjadi (Syukri *et al.*, 2018).

2.7 Uji siklus beku-cair

Formulasi yang stabil pada uji siklus panas-dingin selanjutnya dilakukan uji siklus beku-cair sebanyak enam siklus. SNEDDS asam mefenamat disimpan pada suhu -20°C selama 8 jam untuk siklus pertama, kemudian dikeluarkan dan disimpan pada suhu 25°C untuk siklus kedua, ditunggu hingga mencair selama 3 menit. Selanjutnya dilanjutkan siklus ke tiga sampai keenam dengan perlakuan yang sama. Lalu disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit dan diamati pemisahan fase yang terjadi (Syukri *et al.*, 2018).

2.8 Uji ketahanan

Formulasi yang stabil pada uji siklus beku-cair selanjutnya dilakukan uji ketahanan. SNEDDS asam mefenamat diencerkan 25, 50, 100, dan 250 kali, menggunakan *aqua pro-injectio* dan dievaluasi perubahan ukuran globul, *Polydispersity index* (PDI), dan % transmitan (Weerapol *et al.*, 2014).

2.9 Uji penyimpanan dipercepat

Formulasi yang stabil pada uji ketahanan selanjutnya dilakukan uji penyimpanan dipercepat selama 1 bulan dengan kondisi penyimpanan 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH, kemudian dievaluasi ukuran partikel, PDI, dan % transmitan pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan 4 pada SNEDDS asam mefenamat yang diencerkan 100 kali (Syukri *et al.*, 2019).

2.10 Uji kadar SNEDDS asam mefenamat

Diambil sediaan SNEDDS asam mefenamat sebanyak 0,25 ml kemudian dilarutkan di dalam labu ukur 10 ml, diperoleh konsentrasi 250 ppm. Dari larutan baku 250 ppm, diambil 0,4 ml kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan dilarutkan menggunakan metanol sampai tanda batas (Qamar, 2014). Larutan kemudian dibaca absorbansinya. Dihitung kadar asam mefenamat yang terkandung dalam SNEDDS.

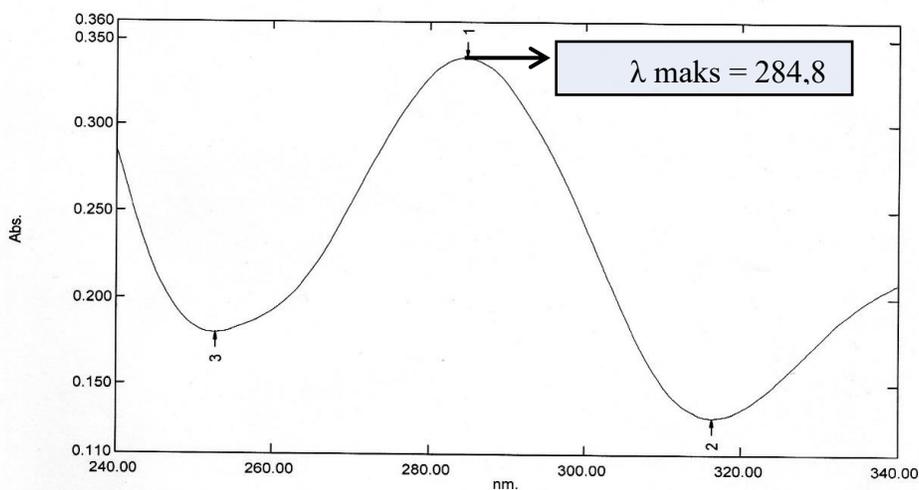
2.11 Analisis hasil

Pemisahan fase yang terjadi dapat diamati secara visual. Ukuran partikel dan PDI dari sediaan yang dihasilkan, ditentukan dengan menggunakan *particle size analyser* (PSA) dengan nilai ukuran partikel kurang dari 200 nm dan PDI 0,200-0,700. Untuk melihat nilai transmittan menggunakan spektrofotometri UV dengan nilai terbaik mendekati 100%.

3. Hasil dan pembahasan

3.1 Penetapan λ maksimal asam mefenamat

Panjang gelombang maksimal asam mefenamat ditetapkan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Istanti (2016). Panjang gelombang maksimal asam mefenamat ditentukan menggunakan spektrofotometer UV/Vis dengan kisaran panjang gelombang 240-340 nm. Penentuan panjang gelombang maksimal digunakan untuk mengetahui daerah serapan yang dapat dihasilkan berupa nilai absorbansi dari larutan baku asam mefenamat yang dilarutkan dengan metanol. Panjang gelombang dari asam mefenamat yaitu 285 nm (Qamar, 2014). Hasil yang diperoleh dari pembacaan panjang gelombang yaitu 284,8 nm. Hasil tersebut masih dapat diterima karena masuk kisaran daerah serapan maksimal.

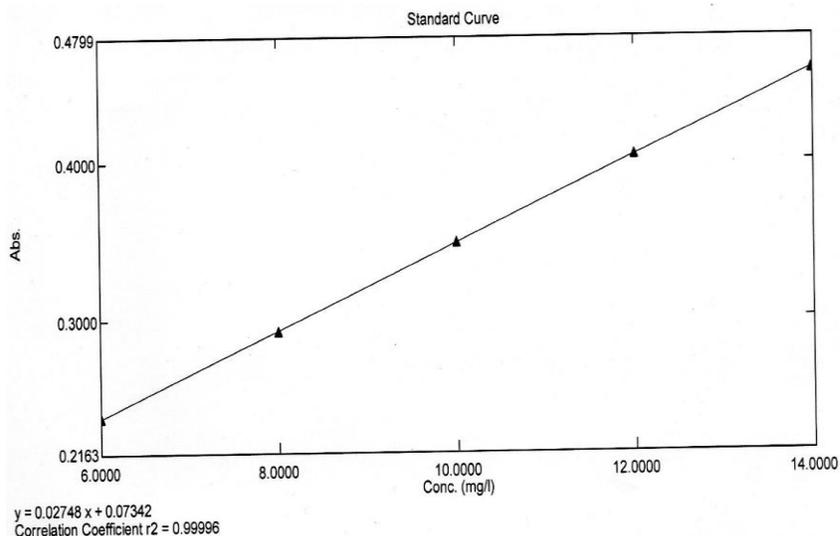


Gambar 1. Grafik panjang gelombang maksimum asam mefenamat

3.2 Pembuatan kurva baku asam mefenamat

Berdasarkan penelitian Istanti (2016), larutan baku asam mefenamat dianalisis pada berbagai konsentrasi dan diukur pada lamda maksimal yaitu 284,8 nm. Absorbansi dari berbagai konsesntrasi larutan kemudian diukur. Kurva baku dibuat dengan hubungan antara kadar asam mefenamat dengan serapan, lalu dibuat kurva yang merupakan hubungan antara absorbansi dan konsentrasi (Colombo *et al.*, 2017). Berdasarkan hasil Gambar 2 diperoleh nilai r yaitu 0,9996 yang menunjukkan

linieritas antara absorbansi dan kadar asam mefenamat dengan persamaan regresi linear $y = 0,2748x + 0,07342$.



Gambar 2. Grafik kurva baku asam mefenamat

3.3 Formulasi SNEDDS asam mefenamat

Studi stabilitas dilakukan berdasarkan hasil optimasi formulasi SNEDDS asam mefenamat terbaik yang dilakukan oleh Istanti (2016) dengan kadar 50 mg/5 ml. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Istanti (2016) diperoleh 9 formula optimal (Tabel 1) yang kemudian akan dilakukan serangkaian studi stabilitas yang meliputi uji sentrifugasi, uji siklus panas-dingin, uji siklus-beku cair, uji ketahanan, uji penyimpanan dipercepat, dan uji kadar sediaan.

Tabel 1. Karakterisasi SNEDDS asam mefenamat (n=3)

Minyak: Smix	O	T	P	Ukuran partikel (nm)	PDI	Transmitan (%)	Zeta potensial (mV)
1:9	10	80	10	188,37±5,22	0,546±0,07	84,65±0,005	-47,43±2,61
	10	70	20	198,00±1,65	0,470±0,04	81,56±0,002	-51,57±0,55
	10	60	30	344,27±31,66	0,877±0,02	66,17±0,006	-45,63±0,68
2:8	20	70	10	220,30±2,72	0,545±0,04	66,68±0,011	-49,33±1,16
	20	60	20	315,77±23,91	0,463±0,06	60,86±0,009	-43,50±5,76
	20	50	30	202,40±4,20	0,564±0,04	56,34±0,026	-50,80±0,53
3:7	30	60	10	837,50±37,62	0,867±0,02	47,71±0,010	-55,17±1,15
	30	50	20	347,73±11,65	0,508±0,01	41,82±0,013	-59,40±5,70
	30	40	30	431,03±16,25	0,830±0,02	9,06±0,033	-44,80±0,44

Ket: O = asam oleat, T = tween 80, P = PEG 400

3.4 Uji sentrifugasi

Uji ini dilakukan untuk melihat fase pemisahan yang terjadi pada sampel yang telah diencerkan 100 kali yang kemudian disentrifugasi pada 3500 rpm selama 30 menit (Tabel 2). *Creaming* memiliki sifat *reversible* yaitu emulsi dapat homogen kembali setelah pengocokan (Gambar 3). Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya *creaming* pada emulsi dapat dikaitkan dengan hukum Stokes, semakin besar perbedaan kerapatan antar fase, peningkatan terdispersi akibat flokulasi, dan peningkatan gaya gravitasi dengan sentrifugasi, akan meningkatkan kecepatan *creaming*. Surfaktan seringkali ditambahkan ke dalam emulsi untuk meningkatkan viskositas dan mengurangi tegangan permukaan. *Creaming* dapat diperlambat dengan cara meningkatkan viskositas, mengecilkan ukuran partikel, dan meningkatkan kerapatan fase minyak (Anton & Vandamme, 2011).

Tabel 2. Hasil uji sentrifugasi

Minyak: Smix	asam oleat (%)	tween 80 (%)	PEG 400 (%)	Pemisahan fase	
				Replikasi 1	Replikasi 2
1:9	10	80	10	Tidak memisah	Tidak memisah
	10	70	20	Tidak memisah	Tidak memisah
	10	60	30	Tidak memisah	Tidak memisah
2:8	20	70	10	Tidak memisah	Tidak memisah
	20	60	20	Tidak memisah	Tidak memisah
	20	50	30	Tidak memisah	Tidak memisah
3:7	30	60	10	Memisah	Memisah
	30	50	20	Memisah	Memisah
	30	40	30	Memisah	Memisah



Gambar 3. Hasil uji sentrifugasi SNEDDS asam mefenamat

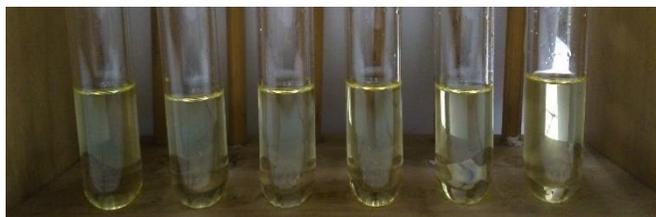
3.5 Uji siklus panas-dingin

Uji siklus panas-dingin bertujuan untuk melihat stabilitas dari SNEDDS asam mefenamat terhadap pemanasan dan pendinginan serta sentrifugasi yang diamati secara visual. Berdasarkan Tabel 3 tidak terjadi pemisahan pada formula yang diuji, dikarenakan asam mefenamat stabil pada suhu 4°C dan 40°C, titik lebur dari asam mefenamat yaitu 231 °C (Anonim, 2013b).

Tabel 3. Hasil uji siklus panas-dingin

Minyak: Smix	asam oleat (%)	tween 80 (%)	PEG 400 (%)	Pemisahan fase	
				Replikasi 1	Replikasi 2
1:9	10	80	10	Tidak memisah	Tidak memisah
	10	70	20	Tidak memisah	Tidak memisah
	10	60	30	Tidak memisah	Tidak memisah
2:8	20	70	10	Tidak memisah	Tidak memisah
	20	60	20	Tidak memisah	Tidak memisah
	20	50	30	Tidak memisah	Tidak memisah

Emulsi akan stabil pada suhu 40°C - 45°C dan tidak stabil pada suhu 50°C - 65°C seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4 dan Gambar 5. Emulsi akan lebih encer pada suhu tinggi dan akan mengental pada suhu rendah. Proses pembekuan lebih berpotensi dalam merusak emulsi dikarenakan kelarutan surfaktan yang lebih sensitif dalam fase minyak maupun fase air yang dapat merubah bentuk tetesan terdispersi (Anton & Vandamme, 2011).

**Gambar 4.** SNEDDS yang di uji pada suhu 4°C**Gambar 5.** SNEDDS yang di uji pada suhu 40°C

3.6 Uji siklus beku-cair

Uji siklus beku-cair bertujuan untuk melihat stabilitas dari SNEDDS asam mefenamat terhadap efek pembekuan dan pencairan yang dilakukan pada suhu -20°C dan 25°C (Gambar 6 dan Gambar 7) selama tiga siklus (Syukri *et al.*, 2019). Berdasarkan Tabel 4 tidak terjadi pemisahan fase pada semua formulasi SNEDDS asam mefenamat.

Emulsi akan stabil pada suhu 40°C - 45°C dan tidak stabil pada suhu 50°C - 65°C. Emulsi akan lebih encer pada suhu tinggi dan akan mengental pada suhu rendah. Proses pembekuan lebih

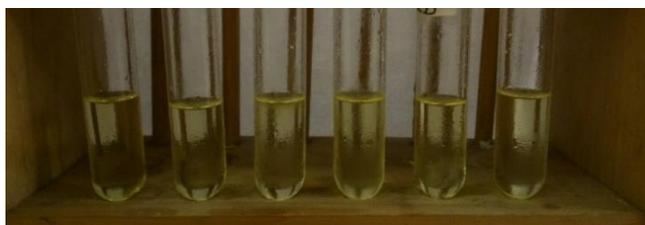
berpotensi dalam merusak emulsi dikarenakan kelarutan surfaktan yang lebih sensitif dalam fase minyak maupun fase air yang dapat merubah bentuk tetesan terdispersi (Anton & Vandamme, 2011).

Tabel 4. Hasil uji siklus beku-cair

Minyak: Smix	asam oleat (%)	tween 80 (%)	PEG 400 (%)	Pemisahan fase	
				Replikasi 1	Replikasi 2
1:9	10	80	10	Tidak memisah	Tidak memisah
	10	70	20	Tidak memisah	Tidak memisah
	10	60	30	Tidak memisah	Tidak memisah
2:8	20	70	10	Tidak memisah	Tidak memisah
	20	60	20	Tidak memisah	Tidak memisah
	20	50	30	Tidak memisah	Tidak memisah



Gambar 6. SNEDDS yang diuji pada suhu -20°C



Gambar 7 SNEDDS yang diuji pada suhu 25°C

3.7 Uji ketahanan

Tujuan dilakukannya uji ketahanan yaitu untuk membuktikan bahwa emulsi/nanoemulsi yang terbentuk memiliki sifat serupa dengan pengenceran yang berbeda dan untuk memastikan bahwa obat tidak akan membentuk endapan pada pengenceran yang lebih tinggi (Syukri *et al.*, 2019). SNEDDS asam mefenamat diencerkan sebanyak 25, 50, 100, dan 250 kali kemudian dievaluasi ukuran partikel, PDI, dan % transmitan. Pengukuran ukuran partikel dan PDI dilakukan untuk melihat stabilitas asam mefenamat terhadap variasi pengenceran. Nilai PDI menggambarkan keseragaman ukuran partikel yang terukur dari suatu emulsi. Nilai PDI yang lebih besar dari 0,4 menunjukkan bahwa distribusi ukuran partikel pada sampel semakin luas sehingga menunjukkan semakin rendahnya keseragaman partikel yang terukur (Mao *et al.*, 2009).

Tabel 5. Hasil ukuran partikel dan PDI uji ketahanan (n=3)

Minyak: Smix	Formula O: T: P	Pengenceran			
		25X		50X	
		Ukuran partikel (nm)	PDI	Ukuran partikel (nm)	PDI
1:9	1:8:1	192,87 ± 5,40	0,550 ± 0,02	192,67 ± 3,9	0,620 ± 0,05
	1:7:2	198,57 ± 4,20	0,564 ± 0,02	189,57 ± 5,9	0,265 ± 0,08
	1:6:3	206,40 ± 4,90	0,572 ± 0,05	300,67 ± 1,6	0,767 ± 0,04
2:8	2:7:1	239,13 ± 4,90	0,717 ± 0,04	197,83 ± 6,5	0,657 ± 0,05
	2:6:2	379,63 ± 16,5	0,643 ± 0,06	272,07 ± 19	0,563 ± 0,00
	2:5:3	283,27 ± 9,94	0,513 ± 0,03	299,43 ± 28	0,605 ± 0,02
Minyak: Smix	Formula O: T: P	100X		250X	
		Ukuran partikel (nm)	PDI	Ukuran partikel (nm)	PDI
		1:9	1:8:1	192,97 ± 3,80	0,598 ± 0,07
1:7:2	195,33 ± 7,27		0,583 ± 0,05	77,63 ± 0,55	0,400 ± 0,02
1:6:3	393,77 ± 18,30		0,845 ± 0,04	261,60 ± 21,20	0,538 ± 0,08
2:8	2:7:1	218,63 ± 2,40	0,765 ± 0,03	232,40 ± 21,10	0,548 ± 0,13
	2:6:2	298,30 ± 23,90	0,652 ± 0,06	327,13 ± 18,70	0,701 ± 0,03
	2:5:3	274,27 ± 28,90	0,575 ± 0,09	293,70 ± 11,80	0,519 ± 0,04

Berdasarkan data hasil pada Tabel 5 diperoleh hasil ukuran partikel dan PDI yang stabil pada formula 1:8:1 dan 1:7:2, sedangkan hasil ukuran partikel dan PDI yang tidak stabil pada formula 1:6:3, 2:7:1, 2:6:2, dan 2:5:3. Formula SNEDDS dikatakan stabil apabila memiliki ukuran partikel kurang dari 200 nm dan PDI 0,20-0,70 dengan ketahanan terhadap pengaruh pengenceran (Makadia *et al.*, 2013; Mao *et al.*, 2009). Beberapa faktor yang mempengaruhi ukuran partikel yaitu faktor yang disebabkan oleh panas disebabkan gaya gesek dan tekanan tinggi saat proses homogenisasi. Surfaktan non ionik untuk tipe emulsi *oil in water* (o/w) rentan pada suhu tinggi. Ketika terjadi peningkatan suhu, bagian hidrofilik dari molekul *emulsifier* ini akan menjadi semakin dehidrasi sehingga menyebabkan partikel emulsi rentan terhadap koalesen dan membuat ukuran partikel emulsi menjadi lebih besar (Kassem *et al.*, 2016).

Pada Tabel 5 nilai PDI yang terukur berkisar antara 0,3 hingga 0,8. Nilai PDI yang cukup besar ini dapat disebabkan karena kemampuan surfaktan yang tidak mampu membuat partikel yang seragam, faktor lainnya dapat disebabkan karena jenis homogenizer yang digunakan yaitu *high pressure homogenizer* yang merupakan jenis *homogenizer* yang menghasilkan nilai PDI yang cenderung lebih besar (Sriamornsak *et al.*, 2015).

Setelah dievaluasi ukuran partikel dan PDI, selanjutnya dilakukan pengukuran % transmittan. Nilai % transmittan dapat menggambarkan kemampuan emulsifikasi dari surfaktan (Anton & Vandamme, 2011). Pada Tabel 6 menunjukkan hasil bahwa semakin tinggi pengenceran, semakin tinggi nilai % transmittan. Formula yang memiliki nilai % transmittan yang cukup tinggi terdapat pada

formula 1:8:1, 1:7:2, dan 1:6:3 pada pengenceran 1:250. Semakin tinggi nilai % transmittan, semakin baik kemampuan surfaktan dalam proses emulsifikasi. Nilai % transmittan yang diperoleh kurang dari 90% dikarenakan larutan yang dihasilkan jernih dan sedikit *bluish*. Hal tersebut dikarenakan preparasi yang kurang tepat dari peneliti.

Tabel. 6. Hasil uji transmittan pada uji ketahanan (n=3)

Minyak: Smix	Formula O: T: P	Transmittan (%)			
		1:25	1:50	1:100	1:250
1:9	1:8:1	28,39 ± 0,08	44,18 ± 0,03	70,53 ± 0,01	80,62 ± 0,02
	1:7:2	40,09 ± 0,03	67,91 ± 0,01	61,34 ± 0,01	81,69 ± 0,01
	1:6:3	57,61 ± 0,00	58,86 ± 0,01	80,97 ± 0,02	91,59 ± 0,00
2:8	2:7:1	29,18 ± 0,01	36,15 ± 0,01	48,48 ± 0,01	61,49 ± 0,00
	2:6:2	24,96 ± 0,00	41,99 ± 0,01	53,59 ± 0,00	65,69 ± 0,01
	2:5:3	30,41 ± 0,00	24,26 ± 0,01	59,76 ± 0,01	35,24 ± 0,00

Dari 6 formulasi SNEDDS, diperoleh 2 formulasi optimal yang memiliki stabilitas yang baik dilihat dari stabilitas ukuran partikel dan PDI yaitu pada formula 1:8:1 dan 1:7:2. Formulasi optimal yang diperoleh kemudian dilakukan uji penyimpanan dipercepat selama 1 bulan untuk melihat stabilitas SNEDDS asam mefenamat pada penyimpanan dengan pengaruh suhu dan kelembaban.

3.8 Uji penyimpanan dipercepat

Uji ini dilakukan selama 1 bulan dengan suhu dan kelembaban yang disesuaikan ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$) dengan menggunakan *climatic chamber*. Hasil dievaluasi pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan 4 yang meliputi evaluasi ukuran partikel, PDI, dan % transmittan. Dari pengujian ini diharapkan hasil uji penyimpanan dipercepat mendekati kriteria perubahan stabilitas yang signifikan. Hasil dari kondisi penyimpanan dipercepat dapat digunakan untuk mengevaluasi efek jangka pendek di luar kondisi penyimpanan yang tertera pada label (Anonim, 2013a).

Berdasarkan tabel 7 diperoleh ukuran partikel dan PDI yang stabil pada uji penyimpanan dipercepat. Uji dilakukan selama 1 bulan, dievaluasi pada minggu ke- 0, 1, 2, 3, dan 4. Ukuran partikel yang diperoleh kurang dari 200 nm dan nilai PDI 0,20-0,70, dapat dikatakan bahwa formula 1:8:1 dan 1:7:2 memiliki ukuran partikel dan PDI yang stabil terhadap penyimpanan dipercepat.

Evaluasi yang dilakukan selain ukuran partikel dan PDI yaitu evaluasi transmittan untuk melihat stabilitas formula dalam meneruskan cahaya yang ditembakkan dari spektrofotometri UV dimana nilai tersebut menggambarkan kemampuan proses emulsifikasi dari suatu surfaktan (Gupta *et al.*, 2011).

Tabel 7. Hasil uji stabilitas dipercepat (n= 3)

Minggu ke	Minyak: Smix (1:9)			
	1: 8: 1		1: 7: 2	
	Ukuran partikel (nm)	PDI	Ukuran partikel (nm)	PDI
0	86,07 ± 11,98	0,289 ± 0,17	68,30 ± 7,16	0,345 ± 0,09
1	53,67 ± 9,25	0,502 ± 0,07	67,93 ± 2,60	0,510 ± 0,01
2	139,5 ± 16,67	0,388 ± 0,03	142,7 ± 6,14	0,339 ± 0,08
3	143,97 ± 3,18	0,377 ± 0,04	152,9 ± 1,05	0,365 ± 0,03
4	167,37 ± 14,44	0,513 ± 0,09	173,07 ± 17,34	0,508 ± 0,08

Tinggi rendahnya nilai % transmittan yang diperoleh dapat mempengaruhi tingkat kejernihan sediaan. Berdasarkan Tabel 8 surfaktan memiliki kemampuan emulsifikasi yang cukup baik. Berdasarkan hasil evaluasi ukuran partikel, PDI, dan % transmittan pada uji penyimpanan dipercepat selama 1 bulan diperoleh 2 formulasi stabil yaitu formula 1:8:1 dan 1:7:2.

Tabel 8. Hasil uji transmittan pada uji stabilitas dipercepat

Minggu ke	Minyak: Smix (1:9)	
	1: 8: 1	1: 7: 2
0	80,16 ± 0,003	79,84 ± 0,004
1	80,47 ± 0,020	75,35 ± 0,005
2	83,31 ± 0,000	84,76 ± 0,004
3	81,15 ± 0,002	82,48 ± 0,004
4	88,42 ± 0,000	84,69 ± 0,008

3.9 Uji kadar SNEDDS asam mefenamat

Pengujian ini dilakukan untuk melihat apakah kadar asam mefenamat selama penyimpanan tetap stabil. Sediaan yang sudah disimpan diukur absorbansinya pada panjang gelombang 284,8 nm, kemudian hasil absorbansi yang diperoleh dihitung kadarnya. Hasil kadar sediaan selama penyimpanan dibandingkan dengan sediaan yang masih baru. Nilai perolehan kembali kadar yang dapat diterima adalah 90% - 110% (Kemenkes, 2014). Penetapan kadar secara spektrofotometri dilakukan dengan menghitung antara respon absorbansi dari seri kadar (kurva baku) menggunakan persamaan regresi linear.

Dari Tabel 9 diperoleh kadar sediaan baru pada formula 1:8:1 dan 1:7:2 adalah sebesar 49,14 ± 0,1 mg/5 ml dan 47,27 ± 0,02 mg/5 ml dengan konsentrasi (%) 98,28 ± 0,2 dan 94,53 ± 0,04, sedangkan kadar sediaan lama pada formula 1:8:1 dan 1:7:2 adalah sebesar 49,10 ± 0,02 mg/5 ml dan 45,49 ± 0,03 mg/5 ml dengan konsentrasi (%) 98,20 ± 0,04 dan 90,98 ± 0,06.

Tabel 9. Hasil uji kadar SNEDDS asam mefenamat (N= 3)

Formula	Minyak: Smix			
	1:8:1		1:7:2	
	Kadar (mg / 5 ml)	Konsentrasi (%)	Kadar (mg / 5 ml)	Konsentrasi (%)
Baru	49,14 ± 0,10	98,28 ± 0,20	47,27 ± 0,02	94,53 ± 0,04
Lama	49,10 ± 0,02	98,20 ± 0,04	45,49 ± 0,03	90,98 ± 0,06

Berdasarkan hasil tersebut sediaan SNEDDS asam mefenamat dapat dikatakan memiliki stabilitas yang cukup baik karena hasil perolehan kembali kadar masih bisa diterima yaitu kisaran 90 – 110 % (Syukri *et al.*, 2015a).

4. Kesimpulan

Studi stabilitas yang dilakukan pada uji sentrifugasi dari 9 formulasi SNEDDS asam mefenamat diperoleh 2 formula yang memenuhi rentang kadar 90-110%, sehingga dapat disimpulkan sediaan SNEDDS asam mefenamat memiliki stabilitas yang baik terhadap berbagai studi stabilitas yang dilakukan.

Ucapan terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Indonesia atas fasilitas dan bantuan bahan penelitian.

Daftar pustaka

- Anonim. (2013a). Asean Guideline on Stability Study of Drug Product. from asean.org
- Anonim. (2013b). Material safety data sheet ibuprofen MSDS. from ScienceLab
- Anton, N., & Vandamme, T. F. (2011). Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. *Pharm Res*, 28(5), 978-985. doi:10.1007/s11095-010-0309-1
- Chaudhary, S., Aqil, M., Sultana, Y., & Kalam, M. A. (2019). Self-nanoemulsifying drug delivery system of nabumetone improved its oral bioavailability and anti-inflammatory effects in rat model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 736-745. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.04.009>
- Colombo, M., Melchiades, G. L., Figueiro, F., Battastini, A. M. O., Teixeira, H. F., & Koester, L. S. (2017). Validation of an HPLC-UV method for analysis of Kaempferol-loaded nanoemulsion and its application to in vitro and in vivo tests. *J Pharm Biomed Anal*, 145, 831-837. doi:10.1016/j.jpba.2017.07.046
- 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: Physicochemical and Engineering Aspects*, 392(1), 145-155. doi:<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.09.048>
- Istanti. (2016). *Preparasi dan karakterisasi sediaan SNEDDS asam mefenamat dengan fase minyak asam oleat*. (PharmB). Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Ito, A., Konnerth, C., Schmidt, J., & Peukert, W. (2016). Effect of polymer species and concentration on the production of mefenamic acid nanoparticles by media milling. *European Journal of*

- Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 98, 98-107.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.11.011>
- Jaiswal, M., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2015). Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*, 5(2), 123-127. doi:10.1007/s13205-014-0214-0
- 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. *Journal of Molecular Liquids*, 218, 219-232. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.02.081>
- Kemenkes. (2014). *Farmakope Indonesia*. Jakarta: Kemenkes RI
- Makadia, H. A., Bhatt, A. Y., Parmar, R. B., Paun, J. S., & Tank, H. M. (2013). Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Asian J Pharm Res*, 3(1), 7.
- Mao, L., Yang, J., Yuan, F., Gao, Y., & Zhao, J. (2009). Effects of Small and Large Molecule Emulsifiers on the Characteristics of β -Carotene Nanoemulsions Prepared by High Pressure Homogenization. *Food Technology and Biotechnology*, 47.
- Qamar, F. (2014). *Simple UV spectrophotometric assay of Mefenamic acid*.
- Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S., Piriyaprasarth, S., Mansukmanee, P., & Huang, Z. (2015). A new self-emulsifying formulation of mefenamic acid with enhanced drug dissolution. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(2), 121-127. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.10.003>
- Syukri, Y., Fernanda, L., Utami, F., Qiftayati, I., Kusuma, A., & Istikaharah, R. (2015a). Preparation and characterization of β -cyclodextrin inclusion complexes oral tablets containing poorly water soluble glimepiride using freeze drying method. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 26, 71. doi:10.14499/indonesianjpharm26iss2pp71
- Syukri, Y., Fitriani, H., Pandapotan, H., & Nugroho, B. (2019). Formulation, Characterization and Stability of Ibuprofen-Loaded Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *INDONESIAN JOURNAL OF PHARMACY*, 30, 105. doi:10.14499/indonesianjpharm30iss2pp105-113
- Syukri, Y., Martien, R., Lukitaningsih, E., & Nugroho, A. E. (2018). Novel Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of andrographolide isolated from *Andrographis paniculata* Nees: Characterization, in-vitro and in-vivo assessment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 47, 514-520. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.06.014>
- Syukri, Y., Nugroho, A., Martien, R., & Lukitaningsih, E. (2015b). Validasi Penetapan Kadar Isolat Andrografolid dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Menggunakan HPLC. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2, 8-14. doi:10.29208/jsfk.2015.2.1.42
- Waterbeemd, H. V. D., Testa, B., Mannhold, R., Kubinyi, H., & Folkers, G. (2009). *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability* (2nd ed.).
- Weerapol, Y., Limmatvapirat, S., Nunthanid, J., & Sriamornsak, P. (2014). Self-nanoemulsifying drug delivery system of nifedipine: impact of hydrophilic-lipophilic balance and molecular structure of mixed surfactants. *AAPS PharmSciTech*, 15(2), 456-464. doi:10.1208/s12249-014-0078-y