



Development and Characterization of Orally Ibuprofen Self Emulsifying Drug Delivery Systems (SED DS)

Fitrianti Darusman*, Frida A.K. Amalia, Sani E. Priani

Department of Pharmacy, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Islam Bandung,
West Java, Indonesia

Submitted 04 November 2021; Revised 12 April 2022; Accepted 01 May 2022; Published 09 June 2022

*Corresponding author: efit.bien@gmail.com

Abstract

Self-emulsifying drug delivery systems (SED DS) were developed as a method to increase lipophilic drug solubility such as ibuprofen, and to increase the absorption and rate of drug dissolution. Therefore, the purpose of this study is to develop a new pharmaceutical dosage qualified ibuprofen SED DS formulation and to increase ibuprofen bioavailability. The SED DS formula was obtained from the ibuprofen solubility test and the optimization of the formula on various concentrations of oils, surfactants and cosurfactants. Oleic acid, cremophor RH 40 and propylenglycol respectively use as oil, surfactant and cosurfactant with comparison of oil phase:(surfactant + cosurfactant) 1:9 and comparison of surfactant: cosurfactant (3:2). Evaluations of the optimum SED DS formula included transmittance percentage measurement, dispersibility test, robustness test, stability test, particle size measurement and dissolution rate test. The best ibuprofen SED DS formula have met requirement of transmittance percent ($99.7 \pm 0.872\%$), dispersibility test (41.48 ± 1.3 seconds), the SED DS formula was stable on the robustness test, no separation of phase in stability test and globule size in the micrometer range of 114.7 ± 0.692 nm. The *in vitro* dissolution rate test results at the 10th minute showed that the ibuprofen SED DS preparation was higher than the pure ibuprofen powder, namely $90.04 \pm 1.764\%$ and $59.33 \pm 1.638\%$, respectively.

Keywords: antiinflammation, ibuprofen, oleic acid, oral, SED DS

Pembuatan dan Karakterisasi *Self Emulsifying Drug Delivery Systems* (SED DS) Ibuprofen Secara Oral

Abstrak

Self emulsifying drug delivery systems (SED DS) dikembangkan sebagai metode untuk meningkatkan kelarutan obat lipofilik seperti ibuprofen, serta untuk meningkatkan absorpsi dan laju disolusi obat. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formulasi sediaan baru SED DS ibuprofen yang memenuhi syarat secara farmasetik dan meningkatkan bioavailabilitas ibuprofen. Formula SED DS diperoleh dari uji kelarutan ibuprofen dan optimasi formula pada berbagai konsentrasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Asam oleat, *cremophor* RH 40 dan propilenglikol masing-masing terpilih sebagai minyak, surfaktan dan kosurfaktan dengan perbandingan fase minyak : (surfaktan + kosurfaktan) 1:9 dan pebandingan surfaktan : kosurfaktan (3:2). Formula SED DS optimum dievaluasi meliputi pengukuran persen transmittan, pengujian dispersibilitas, pengujian *robustness*, pengujian stabilitas (*sentrifugasi*, *heating cooling cycle*, *freeze thaw cycle*), penentuan ukuran partikel dan uji laju disolusi. Formula SED DS ibuprofen terbaik memenuhi persyaratan persen transmittan ($99,7\% \pm 0,872$), waktu dispersibilitas ($41,48$ detik $\pm 1,3$), stabil pada pengujian *robustness*, tidak terjadi pemisahan fasa pada pengujian stabilitas, serta memiliki ukuran globul dalam kisaran mikrometer yaitu $114,7$

$\pm 0,692$ nm. Hasil uji laju disolusi *in vitro* pada menit ke-10 menunjukkan bahwa sediaan SEDDS ibuprofen lebih tinggi dibandingkan dengan serbuk ibuprofen murni, yaitu masing-masing sebesar $90,04 \pm 1,764\%$ dan $59,30 \pm 1,638\%$.

Kata Kunci: antiinflamasi, ibuprofen, asam oleat, oral, SEDDS

1. Introduction

Self Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) adalah campuran isotropik dari minyak, surfaktan, kosurfaktan dan obat lipofilik. Sistem ini merupakan emulsi pra-konsentrat atau bentuk emulsi anhidrat. Pada agitasi ringan yang disebabkan oleh gerakan gastrointestinal diikuti dengan pengenceran pada media berair, SEDDS dapat membentuk emulsi minyak dalam air secara spontan.¹ Sediaan obat dalam formulasi SEDDS menghasilkan globul/droplet berukuran sangat kecil yang dapat meningkatkan luas permukaan sentuh dengan cairan biologis sehingga meningkatkan absorpsi obat.² SEDDS mencakup *Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems* (SMEDDS) dan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS). SMEDDS dengan kisaran ukuran globul antara 100 dan 250 nm. SNEDDS dengan kisaran ukuran globul lebih rendah dari 100.¹

Ibuprofen merupakan obat golongan antiinflamasi non steroid derivat asam propionat yang mempunyai aktivitas analgetik-antipiretik yang diklasifikasikan dalam golongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II dengan kelarutan praktis tidak larut dalam air.² Hal ini membatasi laju disolusi dan absorpsi obat yang mengarah pada rendahnya bioavailabilitas obat di dalam darah sehingga mengakibatkan efek terapi lambat atau berkurang.^{3,4} Oleh karena itu, ibuprofen yang merupakan obat lipofilik dapat diformulasikan dalam sistem SEDDS.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan formula baru yang optimum dari SEDDS ibuprofen sebagai obat analgetik antipiretik yang memenuhi persyaratan farmasetik dan mengetahui perbandingan hasil disolusi SEDDS ibuprofen terhadap bahan baku

ibuprofen murni.

2. Metode

2.1. Alat

Timbangan analitik (Mettler Toledo, AL 204), *hot plate* (Cimarec, Thermo Scientific), *magnetic stirrer* (Termolyne S131120-33Q), sonikator (Branson CPX2800-E), sentrifugasi (*Table Top Low Speed Centrifuge 12 hole*), alat uji disolusi (Vanguard), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu-UV mini-1240), *Particle Size Analyzer* (Beckman Coulter Delsa™ Nano Common), *Vortex* (Thermo Scientific), vial, termometer, mikropipet, *stopwatch*, dan alat-alat gelas yang digunakan di laboratorium.

2.2. Bahan

Ibuprofen (IOL Chemical & Pharmaceutical LTD.), asam oleat, isopropil miristat, minyak kedelai, minyak biji bunga matahari, Tween 80, *cremophor* RH 40, Polietilenglikol 400, propilenglikol, asam klorida, dinatrium hidrogenfosfat, kalium hidrogenfosfat, aquadest.

2.3. Prosedur

2.3.1. Optimasi formula SEDDS ibuprofen

1. Uji Kelarutan Ibuprofen

Sebanyak 100 mg ibuprofen dimasukan ke dalam tabung reaksi masing masing berisi pembawa yaitu minyak, surfaktan dan kosurfaktan masing-masing dimulai dalam 1 mL, lalu divortex selama 5 menit, dan diamati kelarutannya.⁵

2. Optimasi basis formula SEDDS ibuprofen

Dibuat 15 formula SEDDS dengan perbandingan minyak dan (surfaktan+kosurfaktan) 1:9; 1:8; 1:7; 1:6 dan 2:8 serta perbandingan surfaktan : kosurfaktan yaitu 2:1; 3:1; 3:2.¹³ SEDDS

dibuat dengan cara mencampurkan basis berupa minyak, surfaktan dan kosurfaktan kemudian campuran dipanaskan pada suhu 40°C kemudian diaduk menggunakan *vortex* sampai homogen. Terhadap formula hasil optimasi dilakukan evaluasi meliputi pengukuran nilai persen transmittan dan pengujian dispersibilitas untuk mendapatkan formula terbaik⁶.

3. Optimasi dosis ibuprofen dan pembuatan formula SEDDS ibuprofen

Dilakukan optimasi dosis ibuprofen untuk formula SEDDS yaitu, 200 mg, 100 mg, 50 mg, dan 20 mg dengan mencampurkan pembawa minyak, surfaktan, kosurfaktan dan ibuprofen dipanaskan pada suhu 40°C, dan diaduk menggunakan *vortex* sampai homogen, lalu disonikasi selama 15 menit.^{6,7}

2.3.2. Evaluasi formula SEDDS

Formula SEDDS ibuprofen dilakukan evaluasi, meliputi:

1. Pengukuran persen transmittan

Sebanyak 1 mL formula SEDDS Ibuprofen masing-masing ditambahkan ke dalam aquadest sampai 100 mL lalu dikocok hingga homogen. Selanjutnya dilakukan pengukuran persen transmittan digunakan aquadest sebagai blanko. Diukur pada panjang gelombang 650 nm.⁸

2. Pengujian dispersibilitas dan emulsification time

Sebanyak 1 mL formula SEDDS masing-masing ditambahkan 500 mL aquadest pada suhu 37°C dengan kecepatan 50 rpm. Pengujian ini dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe II (dayung). Formulasi SEDDS dinilai secara visual disesuaikan dengan tingkat emulsifikasi *grade* A, B, C, D atau E9.

3. Pengujian *robustness*

Sebanyak 1 mL formula SEDDS Ibuprofen dimasukkan ke dalam 100 kali media berbeda pH seperti HCl 0,1 N, aquadest dan dapar fosfat pH 6,8 kemudian diaduk dengan kecepatan 100 rpm pada suhu 37°C. Selanjutnya dilakukan penyimpanan pada suhu kamar selama 24 jam. Kemudian

setiap tanda-tanda pemisahan fase diamati secara visual.⁹

4. Pengujian stabilitas

a. Sentrifugasi

Formula SEDDS Ibuprofen disentrifugasi pada kecepatan 3500 rpm selama 30 menit.³

b. *Heating cooling cycle*

Pengujian dilakukan pada formula SEDDS Ibuprofen sebanyak tiga siklus antara suhu lemari pendingin 4°C dan 45°C dengan penyimpanan pada setiap suhu tidak kurang dari 48 jam.³

c. *Freeze thaw cycle*

Pengujian dilakukan pada formula SEDDS Ibuprofen sebanyak tiga siklus pada suhu beku yaitu -21°C dan suhu kamar yaitu 25°C dengan penyimpanan pada setiap suhu tidak kurang dari 48 jam.³

2.3.3. Evaluasi sediaan akhir formula

SEDDS hasil optimasi

1. Evaluasi Farmasetika

Evaluasi farmasetika sediaan SEDDS ibuprofen meliputi organoleptik, indeks bias, dan persen transmittan.

2. Penentuan Ukuran Partikel

Sebanyak 100 µL sediaan SEDDS Ibuprofen dilarutkan ke dalam 50 mL aquadest kemudian dilakukan pengadukan dan ditentukan ukuran partikelnya menggunakan alat *Particle Size Analyzer*.¹⁰

3. Penetapan Kadar Zat Aktif

Sediaan SEDDS ibuprofen ditimbang setara dengan 20 mg serbuk ibuprofen murni lalu dimasukkan ke dalam labu takar 1000 mL, ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 hingga tanda batas, dikocok hingga homogen dan disaring dengan kertas saring *Whatman*. Kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang serapan maksimum 235 nm menggunakan spektrofotometer UV.³

4. Pengujian laju disolusi

Uji laju disolusi dilakukan pada sediaan SEDDS ibuprofen yang dibandingkan terhadap serbuk ibuprofen murni menggunakan alat uji disolusi *apparatus type*

II USP (dayung). Sediaan SEDDS ibuprofen ditimbang setara dengan 20 mg serbuk ibuprofen murni, kemudian dimasukkan ke dalam medium larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 mL dengan kecepatan putaran 50 rpm dan suhu 37°C. Sampel obat yang terlarut dalam medium diambil pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, dan 60, masing-masing sebanyak 5 mL. Jumlah medium yang diambil digantikan dengan medium baru dengan jumlah yang sama sehingga volume medium selalu konstan. Tiap sampel yang diambil dari medium disolusi kemudian disaring dan diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum 235 nm.³

3. Hasil

3.1. Optimasi formula SEDDS ibuprofen

3.1.1. Uji kelarutan ibuprofen

Hasil uji kelarutan ibuprofen dalam berbagai pembawa, yaitu minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang dipilih berdasarkan kemampuannya untuk melarutkan ibuprofen secara maksimal. Berdasarkan pengujian, pembawa yang mampu melarutkan ibuprofen dengan baik pada perbandingan 1:1, yaitu asam oleat sebagai fase minyak, tween 80 dan *cremophor* RH 40 sebagai surfaktan serta polietilenglikol 400 dan propilenglikol

sebagai kosurfaktan. Setelah itu dilanjutkan dengan uji ketercampuran minyak, surfaktan dan kosurfaktan (Tabel 1). Berdasarkan uji ketercampuran didapatkan komponen minyak yang terpilih adalah asam oleat, surfaktan yang terpilih adalah *cremophor* RH 40 dan kosurfaktan yang terpilih adalah propilenglikol.

3.1.2. Optimasi basis formula SEDDS

Dibuat sebanyak 15 formula SEDDS dengan berbagai perbandingan minyak : (surfaktan & kosurfaktan) dan surfaktan : kosurfaktan untuk mendapatkan perbandingan yang terbaik. Berdasarkan hasil pengukuran terpilih beberapa formula basis SEDDS dengan nilai persen transmittansi >90%, yaitu F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, dan F9. Hal ini berarti campuran tersebut homogen dan memiliki tampilan yang jernih.¹¹ Selanjutnya basis formula SEDDS terpilih dilakukan pengujian dispersibilitas dan emulsification time. Hasil optimasi basis formula SEDDS dirangkum pada Tabel 2.

Pada pengujian ini ditetapkan penilaian *grade*, dimana keberhasilan terbentuknya *self-emulsifying* yang berukuran nano memiliki *grade* A dan B9. Basis formula SEDDS yang memenuhi *grade* A adalah F1, F2, F3, dan F4 dan *grade* B adalah F5 dan F6 (Tabel 2).

Tabel 1. Hasil uji ketercampuran dan pengukuran nilai transmittansi

Minyak : Surfaktan : Kosurfaktan	Perbandingan Minyak : Surfaktan+ Kosurfaktan dan (Surfaktan : Kosurfaktan)	Rata-rata (%T) ± SD
Asam oleat – Tween 80 – Polietilenglikol 400	1 : 9 (2 : 1)	70,20 ± 0,1
	1 : 9 (3 : 1)	63,20 ± 0,1
	1 : 9 (3 : 2)	63,13 ± 0,057
Asam oleat – Tween 80 - Propilenglikol	1 : 9 (2 : 1)	79,73 ± 0,115
	1 : 9 (3 : 1)	72,20 ± 0,1
	1 : 9 (3 : 2)	79,74 ± 0,053
Asam oleat – Cremophor RH 40 - Polietilenglikol 400	1 : 9 (2 : 1)	94,80 ± 0,1
	1 : 9 (3 : 1)	96,43 ± 0,152
	1 : 9 (3 : 2)	97,40 ± 0,2
Asam oleat – Cremophor RH 40 – Propilenglikol	1 : 9 (2 : 1)	99,43 ± 0,152
	1 : 9 (3 : 1)	100,60 ± 0,2
	1 : 9 (3 : 2)	99,53 ± 0,2

Tabel 2. Hasil optimasi basis formula SEDDS

Formula	Minyak : Surfaktan & Kosurfaktan	Surfaktan : Kosurfaktan	Transmitan (%T)	Dispersibilitas (detik)	Kerjernihan	Grade
F1	1 : 9	2 : 1	99,70 ± 0,10	50,69 ± 0,509	Jernih	A
F2	1 : 9	3 : 1	99,57 ± 0,15	48,86 ± 0,415	Jernih	A
F3	1 : 9	3 : 2	99,20 ± 0,10	34,43 ± 0,573	Jernih	A
F4	1 : 8	2 : 1	99,60 ± 0,10	58,47 ± 1,039	Jernih	A
F5	1 : 8	3 : 1	97,57 ± 0,25	60,16 ± 0,045	Putih	B
F6	1 : 8	3 : 2	97,80 ± 0,519	36,275 ± 0,078	Putih	B
F7	1 : 7	2 : 1	94,40 ± 0,173	> 1 menit	Putih	C
F8	1 : 7	3 : 1	94,10 ± 0,153	> 1 menit	Putih	C
F9	1 : 7	3 : 2	95,26 ± 0,153	> 1 menit	Putih	C

Selanjutnya, formula F1 hingga F6 dilakukan optimasi penentuan dosis ibuprofen.

3.1.3. Optimasi Dosis Ibuprofen

Dosis ibuprofen yang terpilih dalam formula SEDDS berdasarkan nilai persen transmitan >90% yaitu 20 mg/mL pada formula F1, F2, F3, dan F6.

3.1.4. Pembuatan Formula SEDDS Ibuprofen

Dilakukan pengembangan formula SEDDS ibuprofen dosis 20 mg/mL pada formula F1, F2, F3, dan F6.

3.2. Evaluasi Awal Formula SEDDS Ibuprofen

Hasil evaluasi awal formula SEDDS ibuprofen 20 mg/mL terdapat pada Tabel

3. Hasil pada Tabel 3 menunjukkan bahwa formula terbaik yang memenuhi syarat pengujian persen transmitan, dispersibilitas dan *emulsification time*, *robustness* serta stabilitas yang meliputi sentrifugasi, *heating cooling* dan *freeze thaw cycle* adalah formula F3.

3.3. Evaluasi Farmasetika Sediaan SEDDS

Hasil evaluasi farmasetika Sediaan SEDDS ibuprofen 20 mg/mL meliputi organoleptik, indeks bias, persen transmitan, ukuran partikel, indeks polidispersitas dan penetapan kadar zat aktif, dirangkum pada Tabel 4 dan ditunjukkan pada Gambar 1.

3.1.2. Evaluasi Performa Sediaan SEDDS Ibuprofen

Tabel 3. Hasil evaluasi awal formula SEDDS ibuprofen 20 mg/mL

Formula	%T ± SD	Dispersibilitas (detik) ± SD	Kerjernihan	Grade	Robustness	Stabilitas
F1	99,07 ± 0,568	50,63 ± 1,131	Jernih	A	Tidak terjadi pemisahan fase	Stabil
F2	99,53 ± 0,757	50,37 ± 0,587	Jernih	A	Tidak terjadi pemisahan fase	Stabil
F3	99,70 ± 0,872	41,48 ± 1,293	Jernih	A	Tidak terjadi pemisahan fase	Stabil
F6	92,73 ± 0,288	53,71 ± 1,427	Putih kebiruan	B	Tidak terjadi pemisahan fase	Stabil

Table 4. Hasil evaluasi farmasetika sediaan SEDDS ibuprofen 20 mg/mL

Formula	Organoleptik	Indeks Bias	Transmitan (%)	Ukuran Partikel (nm)	Indeks Polidispersitas	Penetapan Kadar (% b/b)
F3	Jernih	1,3328 ± 0,018	99,20 ± 0,388	114,7 ± 0,692	0,428 ± 0,011	98,82 ± 0,810

Hasil evaluasi performa sediaan SEDDS ibuprofen 20 mg/mL dilakukan dengan uji laju disolusi yang dibandingkan terhadap serbuk ibuprofen murni, ditunjukkan pada Gambar 2.

4. Pembahasan

Rute pemberian obat secara oral adalah rute yang paling menguntungkan untuk pemberian obat. Namun, hampir setengah dari zat aktif obat saat ini menunjukkan kelarutan yang rendah dalam air, sehingga mengarah pada terbatasnya bioavailabilitas dan efek klinis secara oral. Salah satu pendekatan seperti penggunaan formulasi *self-emulsifying* telah dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas dan tingkat disolusi obat yang lipofilik seperti ibuprofen.¹⁰

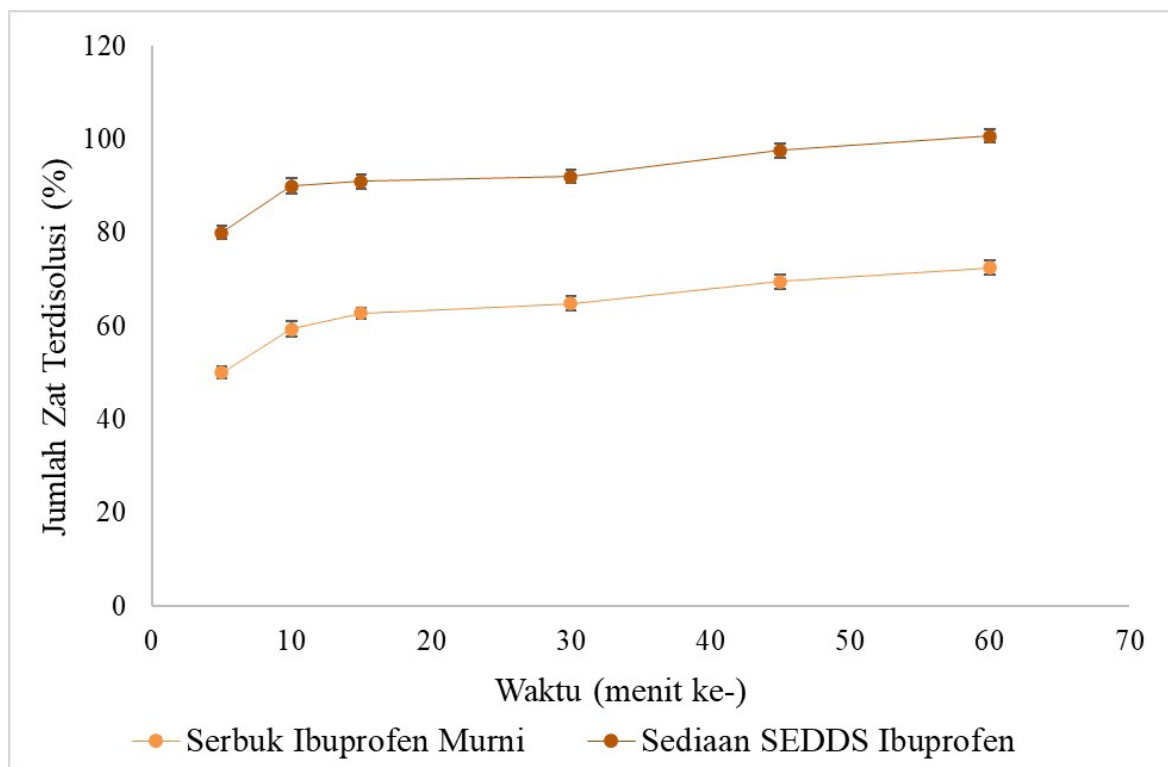
Self Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) digambarkan sebagai campuran isotropik dari minyak, surfaktan, kosurfaktan dan obat lipofilik. Sistem ini membentuk emulsi minyak dalam air saat dimasukkan ke dalam fase berair di bawah agitasi ringan yang diberikan oleh gerakan gastrointestinal yang mampu membentuk emulsi dengan cepat dalam cairan gastrointestinal. Pada sistem ini

obat lipofilik tersedia dalam larutan berbentuk droplet yang mengarah pada meningkatnya luas permukaan sehingga dapat meningkatkan absorpsi.³

Keberhasilan formulasi SEDDS tergantung pada kelarutan ibuprofen dalam berbagai pembawa. Minyak, surfaktan dan kosurfaktan dipilih berdasarkan kemampuannya untuk melarutkan ibuprofen secara maksimal dengan uji kelarutan serta perbandingan rasio pada setiap komponennya.¹² Peran penting surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan serta bantuan kosurfaktan untuk meningkatkan fluiditas film antarmuka dengan menembus ke dalam lapisan tunggal surfaktan dan energi bebas menjadi minimum.¹³

Pengujian nilai persen transmitan dilakukan untuk melihat kejernihan formula sediaan setelah dilakukan pengenceran 1:100.¹⁴ Optimasi formula dilakukan untuk mendapatkan perbandingan komposisi antara fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang mampu menghasilkan fasa homogen dan jernih setelah pencampuran. Formula SEDDS yang baik adalah yang memiliki nilai persen transmitan lebih dari 90% yang

**Gambar 1.** Organoleptik sediaan SEDDS ibuprofen 20 mg/mL



Gambar 2. Profil disolusi SEDDS ibuprofen dan ibuprofen murni

mengindikasikan kejernihan.¹¹ Berdasarkan Tabel 2, nilai transmittansi dari semua formulasi (F1-F9) memiliki nilai di atas 90% yang mengindikasikan bahwa basis formula SEDDS terdispersi sempurna, jernih, sehingga luas permukaan partikel meningkat, meningkatkan area tegangan antarmuka sehingga pelepasan dan absorpsi obat di saluran pencernaan juga lebih cepat.¹¹

Hasil dari uji dispersibilitas dapat dilihat pada Tabel 3. Pengujian ini dilakukan untuk melihat proses dan waktu yang dibutuhkan untuk terbentuknya nanoemulsi secara *in vitro* dengan pengamatan visual menggunakan sistem *grading*.⁹ Berdasarkan hasil pengujian ini, formula F1, F2, F3, dan F6 memiliki waktu dispersibilitas kurang dari 1 akan tetapi F3 memiliki waktu dispersibilitas yang lebih cepat. Selain itu, formula F1-F3 termasuk kedalam grade A menunjukkan bahwa formulasi ini membentuk nanoemulsi dengan cepat (dalam 1 menit), dan menghasilkan nanoemulsi yang jernih. Sedangkan formula F2 termasuk ke dalam grade B dikarenakan emulsi memiliki penampilan putih kebiruan.²¹

Hasil dari pengujian *robustness* menunjukkan bahwa formula F1, F2, F3, dan

F6 tidak terjadi pemisahan fase (Tabel 3) yang mengindikasikan bahwa formula SEDDS stabil. Selain itu, pengujian ini dilakukan untuk melihat kemampuan formula SEDDS ketika diencerkan pada media yang mewakili pH lambung dan usus yang ada dalam saluran pencernaan tidak membentuk pemisahan fasa.⁹

Pengujian stabilitas SEDDS dilakukan dengan metode sentrifugasi, *heating cooling cycle* dan *freeze thaw cycle*. Pengujian stabilitas dengan metode sentrifugasi dilakukan untuk melihat kekeruhan sediaan dan pemisahan fase akibat gaya gravitasi. Pengujian stabilitas secara termodinamika dilakukan dengan 2 metode yaitu *heating cooling cycle* dan *freeze thaw cycle*, bertujuan untuk menguji stabilitas sistem emulsi terhadap perubahan suhu yang ekstrim sehingga dapat membedakan antara mikroemulsi atau nanoemulsi yang terbentuk dari makroemulsi. Pada dasarnya sediaan emulsi konvensional memiliki ketidakstabilan kinetik dan termodinamika yang dapat menyebabkan terjadinya pemisahan fasa.^{3,9} Hasil pengujian stabilitas menunjukkan bahwa formula F1, F2, F3, dan F6 stabil (Tabel 3).

Formulasi *Self-emulsifying drug delivery systems* (SED DS) ditandai dengan ukuran globul dari 100-300 nm¹⁵. SED DS terdiri dari sistem penghantaran obat *self-microemulsifying drug delivery systems* (SMED DS) dan *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNED DS). SMED DS menunjukkan formulasi yang menghasilkan mikroemulsi transparan dengan ukuran globul antara 100 sampai 250 nm, sedangkan SNED DS membentuk emulsi dengan kisaran ukuran globul kurang dari 100 nm.^{16,17} Dari hasil penentuan ukuran partikel diketahui bahwa formula SED DS ibuprofen 20 mg/mL memiliki ukuran globul 114,7 nm (Tabel 4). Hal tersebut menunjukkan bahwa formula SED DS ibuprofen 20 mg/mL termasuk ke dalam *range* mikro sehingga dapat disebut *self-microemulsifying drug delivery systems* (SMED DS).

Indeks polidispersibilitas merupakan patokan homogenitas dari ukuran droplet yang nilainya bervariasi dari 0,0 hingga 1,0. Polidispersibilitas adalah rasio deviasi standar yang berarti ukuran tetesan dalam suatu formulasi. Semakin tinggi indeks polidispersibilitasnya, semakin rendah keseragaman ukuran droplet dalam formulasi. Semakin mendekati nol indeks polidispersibilitas, menunjukkan ukuran droplet semakin homogen.³ Indeks polidispersibilitas dengan nilai 0,0 sampai 0,5 menunjukkan formula monodispersi serta mengindikasikan formula memiliki keseragaman ukuran globul.^{18,19,20} Hasil evaluasi farmasetika sediaan SED DS ibuprofen 20 mg/mL dapat dilihat pada Tabel 4. SED DS ibuprofen memiliki indeks polidispersibilitas sebesar 0,428 yang menunjukkan formula SED DS ibuprofen memiliki keseragaman ukuran tetesan yang baik.³ Indeks bias dari formulasi yang dihasilkan sebesar $1,3328 \pm 0,018$ mirip dengan indeks bias air yaitu 1,333. Selain itu, formulasi menunjukkan nilai transmittansi lebih dari 99%. Indeks bias dan persen data transmittansi menunjukkan formula SED DS ibuprofen tersebut transparan (Gambar 1).³

Penetapan kadar zat aktif dilakukan untuk menentukan kandungan ibuprofen

dalam formula SED DS. Menurut Farmakope Indonesia Edisi V, kadar ibuprofen yang memenuhi syarat tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%. Hasil penetapan kadar ibuprofen dalam sediaan SED DS adalah $98,82 \pm 0,810\%$, sehingga diketahui bahwa kadar zat aktif memenuhi syarat (Tabel 4).

Profil uji laju disolusi *in vitro* pada menit ke-10 menunjukkan bahwa sediaan SED DS ibuprofen lebih tinggi dibandingkan dengan serbuk ibuprofen murni, yaitu masing-masing sebesar $90,04 \pm 1,764\%$ dan $59,33 \pm 1,638\%$ (Gambar 2). Hal ini menunjukkan bahwa proses disolusi obat berhubungan dengan ukuran globul. Ukuran globul menurun mengakibatkan luas permukaan meningkat dan menghasilkan disolusi atau pelepasan obat yang lebih cepat.²²

5. Simpulan

Penelitian ini menghasilkan formula baru untuk SED DS ibuprofen 20 mg/mL dengan menggunakan fasa minyak asam oleat, surfaktan *cremophor* RH 40 dan kosurfaktan propilenglikol dengan perbandingan fasa minyak : (surfaktan + kosurfaktan) 1:9 dan perbandingan surfaktan : kosurfaktan 3:2. Formula tersebut merupakan formula terbaik karena memenuhi persyaratan persen transmittansi (99,7%), waktu dispersibilitas (<60 detik), tidak terjadi pemisahan fasa pada pengujian robustness dan pada pengujian stabilitas tidak terjadi pemisahan fasa. Memiliki ukuran globul rata-rata $114,7 \pm 0,692$ nm. Hasil uji laju disolusi *in vitro* pada menit ke-10 menunjukkan bahwa sediaan SED DS ibuprofen lebih tinggi dibandingkan dengan serbuk ibuprofen murni, yaitu masing-masing sebesar $90,04 \pm 1,764\%$ dan $59,33 \pm 1,638\%$. Saran penelitian selanjutnya dilakukan uji stabilitas dari produk SED DS ibuprofen 20 mg/mL yang dihasilkan.

Daftar Pustaka

1. Meirinho ,S., Rodrigues, M., Santos, A.O., Falcão, A., Alves, G. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: An Alternative Approach to Improve Brain Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs through Intranasal Administration.

- Pharmaceutics. 2022;14(7):1487. doi: 10.3390/pharmaceutics14071487.
2. Zanchetta, B., Chaud, M.V., Santana, M.H.A. Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) in pharmaceutical development. *J Adv Chem Eng*. 2015;5(3).
3. Saritha, D., Bose, P.S.C., Nagaraju, R. Formulation and Evaluation of Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of Ibuprofen. *IJPSR*. 2014;5(9):3511-3519.
4. Khames, A. Investigation of the effect of solubility increase at the main absorption site on bioavailability of BCS class II drug (risperidone) using liquisolid technique. *Drug Deliv*. 2017 Nov;24(1):328-338
5. Chavda, H., Patel, J., Chavada, G., Dave, S., Patel, A., Patel, C. Self-nanoemulsifying powder of isotretinoin: preparation and characterization. *Journal of Powder Technology*. 2013;1-9.
6. Shah, S.E., Parikh, R.H., Chavda, J.R., Sheth, N.R. Self-nanoemulsifying drug delivery system of glimepiride : Design, development and optimization. *J Pharm Sci and Tech*. 2013;67(3):201-213.
7. Wadhwa, J., Asthana, A., Shilakari, G., Chopra, A.K., Singh, R. Development and evaluation of nanoemulsifying preconcentrate of curcumin for colon delivery. *The Scientific World Journal*. 2015;1-15.
8. Senapati, P.C., Sahoo, S.K., Sahu, A.N. Mixed surfactant based (SNEDDS) self-nanoemulsifying drug delivery system presenting efavirenz for enhancement of oral bioavailability. *Biomed Pharmacother*. 2016;80:42-51.
9. Nasr A, Gardouh A, Ghonaim H, Abdelghany E, Ghorab M. 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*. 2016;8(1):13-24.
10. Baloch J, Sohail MF, Sarwar HS, Kiani MH, Khan GM, Jahan S, Rafay M, Chaudhry MT, Yasinza M, Shahnaz G. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Improved Oral Bioavailability of Chlorpromazine: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 24;55(5):210.
11. Anindhita, M.A., Oktaviani, N. Formulasi self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan virgin coconut oil (VCO) sebagai minyak pembawa. *Jurnal Pena Medika*. 2016;6(2).
12. Amrutkar, C., Salunkhe, K., Chaudhari S. Study on self nano emulsifying drug delivery system of poorly water soluble drug rosuvastatin calcium. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;3(4):2137-2151.
13. Priani, S.E., Nurrayyan., Darusman, F. Formulasi self nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) glimepirid dengan fasa minyak asam oleat. *Jurnal Pharmacia*. 2017;7(2); 267-276.
14. Sharma, S., Sharma, A.D., Naseer, M.D.A., Singh, R. Formulation and evaluation of self emulsifying drug delivery system of ibuprofen using castor oil. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011;3(4):299-302
15. Nicholas, O., Lydia, U., Lawrence, E., Sunday, O., Vegil, O., Amarauche, C. Ibuprofen self-emulsifying drug delivery system. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2015;4(02):887-899.
16. Parthasarathi, K.P., Mudit, D., Prudhvi, R., Lavanya, D., Krishna, L.N.V. Formulation and evaluation of positively charged self-emulsifying drug delivery systems containing ibuprofen. *International Research Journal of Pharmacy*. 2011;2(8):82-91.
17. Indriani, V., Tobing, N.E.K.P., Rijai, L. Formulasi self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) ekstrak biji ramania (*bouea macrophylla* griff) dengan asam oleat (oleic acid) sebagai minyak pembawa. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 2018;8(1):276-284.
18. Tan, M.E., He, C.H., Jiang, W., et al. Development of solid lipid nanoparticles containing total flavonoid extract from

- Dracocephalum moldavica L. and their therapeutic effect against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:3253-3265.
19. Zhu, Y., Ye, J., Zhang, Q. Self-emulsifying Drug Delivery System Improve Oral Bioavailability: Role of Excipients and Physico-chemical Characterization. *Pharm Nanotechnol*. 2020;8(4):290-301. doi: 10.2174/2211738508666200811104240.
 20. Sharma, R., Katageri, S.B. Development, optimization and characterization of oral solid self nanoemulsifying drug delivery systems (S-SNEDDS) of repaglinide tablets for type-II diabetes. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*. 2015;4(I-3);123-138.
 21. Nasr A, Gardouh A, Ghorab M. Novel Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) for Oral Delivery of Olmesartan Medoxomil: Design, Formulation, Pharmacokinetic and Bioavailability Evaluation. *Pharmaceutics*. 2016; 8(3):20.
 22. Verma R, Kaushik D. Design and optimization of candesartan loaded self-nanoemulsifying drug delivery system for improving its dissolution rate and pharmacodynamic potential. *Drug Deliv*. 2020;27(1):756-771. doi: 10.1080/10717544.2020.1760961.