

**OPTIMASI PERBANDINGAN TWEEN 80 DAN POLIETILENGLIKOL 400
PADA FORMULA SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)
MINYAK BIJI JINTEN HITAM**

**OPTIMIZATION OF TWEEN 80 AND POLYETHYLENEGLYCOL 400
FOR BLACK CUMIN SEED OIL
IN SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) FORMULA**

Iis Wahyuningsih, Widyasari Putranti

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
Jl. Prof. Dr. Soepomo, S.H., Janturan, Yogyakarta
Email: avinagil@gmail.com (Iis Wahyuningsih)

ABSTRAK

Minyak biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.), dengan kandungan utama timokuinon mempunyai aktivitas sebagai antikanker yang cukup poten. Beberapa penelitian tentang aktivitas antikanker timokuinon telah dilakukan, namun hasilnya belum maksimal. Dalam penelitian ini akan dilakukan modifikasi penghantaran *self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS)* minyak biji jinten hitam yang diharapkan dapat meningkatkan efektivitasnya sebagai antikanker karena SNEDDS akan meningkatkan kelarutan timokuinon yang terkandung dalam minyak biji jinten hitam (MBJH), sehingga lebih banyak zat aktif yang akan sampai pada sel kanker, selain itu formula SNEDDS MBJH diduga tidak mengalami *effluks* oleh sel kanker. Asam oleat dipilih sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan dan propilenglikol sebagai kosurfaktan. Tahapan penelitian yang dilakukan adalah: (1) penentuan batas bawah dan batas atas masing-masing komponen (2) optimasi formula SNEDDS MBJH menggunakan sistem DX 9 dengan parameter %T dan waktu emulsifikasi (3) validasi persamaan yang dihasilkan DX9 (4) SNEDDS hasil optimasi yang dihasilkan dikarakterisasi ukuran, zeta potensial, stabilitas termodinamiknya dan persentase transmitan menggunakan spekrofotometer. *Photon correlation spectroscopy (PCS)* digunakan untuk mengetahui ukuran SNEDDS dan polidispersibility index, *Zeta Sizer Analysis* untuk mengukur muatannya.

Kata kunci: karakteristik, minyak biji jinten hitam, SNEDDS.

ABSTRACT

*Black cumin (*Nigella sativa* Linn.) seed oil has been known for possessing anticancer activity, with thymoquinone as the active ingredient. Previously reported data show that anticancer activity of thymoquinone is relatively low. In this research, we modify black cumin seed oil with self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) formula, so it's effectiveness as anticancer can be improved. SNEDDS increases solubility of*

thymoquinonone and improves its delivery to cancer cells. We used oleic acid as oil phase, tween 80 as surfactan, and propilenglycol as cosurfactan. The steps in this research were determination of upper limit and lower limit of each components, optimization of SNEDDS formula using DX 9 system, equation validation obtained from DX 9, and characterization of SNEDDS based on its size, zeta potensial, thermodynamic stability, and thermodynamic transmitans.

Key words: *black cumin seeds oil, characterization, SNEDDS.*

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu masalah utama kesehatan di dunia. Di Indonesia dan negara-negara berkembang lainnya morbiditas dan mortalitas kanker payudara semakin meningkat (Jemal *et al.*, 2007; Purnomosari *et al.*, 2005; Tjindarbumi dan Mangunkusumo, 2002).

Peningkatan kejadian kanker payudara dipengaruhi oleh berbagai macam faktor baik yang berasal dari dalam tubuh maupun lingkungan. Salah satu yang sudah diidentifikasi adalah over ekspresi reseptor estrogen. Adanya mutasi gen p53, menyebabkan terjadinya penurunan mekanisme apoptosis. Sel T47D merupakan sel kanker payudara yang mengekspresikan reseptor estrogen atau yang biasa disebut ER positif serta mengekspresikan p53 yang telah termutasi (Dankort dan Muller, 2000; Deng dan Scott, 2000; Kubatka *et al.*, 2002; Mechanic *et al.*, 2005). Selama ini pengobatan kanker belum menunjukkan hasil yang maksimal, dan memiliki efek samping serta toksitas yang sangat besar, sehingga perlu dikembangkan sistem pengobatan yang lebih efektif dan aman.

Salah satu produk tanaman yang berkhasiat sebagai antikanker adalah

minyak Biji Jintan Hitam (MBJH). Injeksi langsung 50 μ L minyak essensial pada masa tumor dapat menurunkan masa tumor (Mbarek *et al.*, 2007). Timokuinon, nigellon, dan asam lemak tak jenuh merupakan kandungan utama biji jintan hitam (BJH) yang mempunyai aktifitas antioksidatif, antikanker, dan imunomodulator (Massadeh *et al.*, 2007; Nickavar *et al.*, 2003). Penelitian menunjukkan bahwa timokuinon mampu menginduksi apoptosis dan menghambat pertumbuhan sel kanker (Gali-Muhtasib *et al.*, 2006; Yi *et al.*, 2008; Ivankovic, 2006; El-Mahdy, 2005). Tetapi timokuinon bersifat hidrofobik sehingga mempunyai kelarutan yang buruk dalam air (Fisher Scientific, 2014), yang selanjutnya menyebabkan aktivitasnya tidak optimal.

Di sisi lain sel kanker mempunyai kemampuan untuk mengeffluks senyawa-senyawa asing yang akan masuk pada sel kanker tersebut, akibatnya terapi kanker tidak maksimal, sehingga perlu dilakukan suatu upaya untuk meningkatkan jumlah obat yang dapat sampai pada sel kanker, salah satunya dengan *self nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS). SNEDDS adalah campuran isotropik minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan obat yang

memiliki kemampuan membentuk nanoemulsi minyak dalam air di bawah pengadukan ringan diikuti pengenceran dalam media berair (Patel *et al.*, 2012; Date dan Nagarsenker, 2007), sehingga luas antarmuka minyak/air bertambah, diikuti dengan peningkatan kelarutan, selanjutnya akan meningkatkan bioavailabilitas. Beberapa komponen SNEDDS, khususnya surfaktan seperti tween 80, cremofor, labrasol berpotensi menghambat *effluks* (Hugger *et al.*, 2002).

Metode Penelitian

Alat

Alat yang digunakan meliputi alat gelas (Pyrex), mikropipet (pipet PAL), neraca analitik (Sartorius BP 310P), pH meter (Hanna), vortex (Thermolyne Type 16700 Mixer), *hotplate stirrer* (Stuart CB162), *ultrasonic*, *sentrifuge*, *waterbath*, PSA, spektrofotometer.

Bahan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah: MBJH, tween 80, polietilenglikol 400.

Jalannya Penelitian

1. Penentuan batas bawah dan atas masing-masing komponen

Preparasi dilakukan dengan mencampur fase minyak (dalam hal ini MBJH), surfaktan (Tween 80) dan kosurfaktan (PEG 400). Campuran divariasi volume fase minyak antara 0,25-0,4 mL, surfaktan 1,2-2,0 mL, dan kosurfaktan 1,0-1,8 mL). Campuran masing-masing formula dihomogenkan dengan vortex selama 5 menit dilanjutkan dengan sonikasi selama 15 menit.

2. Pembuatan emulsi

Sebanyak 100 μ L SNEDDS yang telah dibuat ditambah dengan akuades sampai 5 mL, dihomogenkan dengan vortek selama 30 detik. Emulsi yang terbentuk diamati secara visual.

3. Pengamatan kejernihan

Pengamatan kejernihan emulsi yang terbentuk pada point 1 dilakukan menggunakan spektrofotometer menggunakan parameter %T pada panjang gelombang 650 nm dengan akuades sebagai pembanding. Semakin jernih maka transmitannya semakin mendekati akuades maka diperkirakan tetesan emulsi sudah mencapai ukuran nanometer. SNEDDS yang menghasilkan %T paling

tinggi dilanjutkan dengan penentuan karakteristiknya.

4. Karakterisasi SNEDDS

Penentuan ukuran droplet SNEDDS setelah pengenceran dengan air. SNEDDS disiapkan seperti point 1, selanjutnya ukuran tetesan dan distribusi ukurannya ditentukan dengan *Particle Size Analyser*.

5. Penentuan muatan permukaan SNEDDS dengan zetasizer

Hasil dan Pembahasan

Dilakukan preparasi SNEDDS untuk menentukan batas atas dan bawah dari masing-masing komponen. Hasil preparasi dari SNEDDS tersaji pada Tabel 1.

Tabel 1. Data hasil preparasi SNEDDS

Formula	MBJH (mL)	Tween 80 (mL)	PEG 400 (mL)	Kejernihan	Transmittan(%)
A	0,25	2,00	1,00	Jernih	83,142
B	0,25	1,80	1,20	Jernih	91,580
C	0,25	1,20	1,00	Jernih	85,309
D	0,35	1,90	1,00	Jernih	82,660
E	0,35	1,70	1,20	Jernih	94,887
F	0,35	1,20	1,70	Jernih	62,538
G	0,30	2,00	0,95	Jernih	80,696
H	0,30	1,80	1,15	Jernih	95,801
I	0,30	1,15	1,80	Jernih	89,180
J	0,40	1,90	0,95	Jernih	94,684
K	0,40	1,70	1,15	Jernih	95,187
L	0,40	1,15	1,70	Jernih	73,952

Selanjutnya dibuat formula real dengan perhitungan formula minyak 13-15%, surfaktan 50-52%, kosurfaktan 35-37% dengan rumus: MBJH % = (formula koding x 2 (dari selisih persentase minyak)) + batas bawah (13%), tween80% = (formula koding x 2 (selisih

persentase surfaktan)) + batas bawah (50%), PEG400% = (formula koding x 2 (selisih persentasi kosurfaktan)) + batas bawah kosurfaktan (35%). Dari perhitungan tersebut diperoleh formula seperti pada Tabel 3. Dari formula nyata selanjutnya ditentukan % Transmitan

dan waktu emulsifikasi, sehingga diperoleh hasil seperti pada Tabel 4.

Tabel 2. Formula menurut DX 9

	MBJH	Surfaktan	Kosurfaktan
A	0	0,5	0,5
B	0	0	1
C	0,167	0,167	0,667
D	0,5	0,5	0
E	1	0	0
F	1	0	0
G	0,167	0,667	0,167
H	0,5	0	0,5
I	0,5	0,5	0
J	0,333	0,333	0,333
K	0	0	1
L	0	1	0
M	0,667	0,167	0,167
N	0	1	0

Tabel 3. Formula nyata SNEDDS

	MBJH (%)	Tween 80 (%)	PEG 400 (%)
A	13	51	36
B	13	50	37
C	13,334	50,334	36,334
D	14	51	35
E	15	50	35
F	15	50	35
G	13,334	51,334	35,334
H	14	50	36
I	14	51	35
J	13,666	50,666	35,666
K	13	50	37
L	13	52	35
M	14,334	50,334	35,334
N	13	52	35

Tabel 4. Nilai % transmittan dan waktu emulsifikasi formula SNEDDS

Formula	%Transmittan			Waktu Emulsifikasi		
	Rata-rata	SD	CV %	Rata-rata	SD	CV %
Akuades	99,98366667	0,064034	0,064044			
A	93,663	0,435995	0,465494	21,48333333	0,402782	1,874858
B	93,419	1,080517	1,156635	14,77666667	0,198578	1,343864
C	94,42633333	0,712027	0,754055	14,37333333	0,323316	2,249417
D	94,95766667	0,426868	0,449535	21,4	0,51264	2,395515
E	94,22866667	1,887705	2,003323	18,93	0,632218	3,339769
F	95,36866667	0,167494	0,175628	20,79666667	0,892039	4,289336
G	95,16866667	1,78058	1,870973	20,00666667	0,395517	1,976924
H	95,12666667	1,483894	1,559913	19,20666667	0,743259	3,869795
I	95,447	0,656695	0,68802	19,11666667	0,815128	4,263964
J	95,48533333	0,937896	0,982241	20,92	0,820549	3,922316
K	93,7	2,758574	2,944049	20,81666667	0,567215	2,724814
L	95,73566667	1,662546	1,736601	20,59	0,23516	1,142105
M	92,35733333	0,860749	0,931977	17,20333333	0,57761	3,357547
N	96,00833333	0,508118	0,529244	20,25666667	0,80829	3,990244

Selanjutnya data % Transmittan maupun waktu emulsifikasi dimasukkan dalam system DX9 untuk mendapat formula optimum seperti tersaji pada Gambar 1. Pengukuran transmittan nanoemulsi dilakukan pada panjang gelombang 650 nm dengan akuades sebagai blangko. Semakin jernih atau semakin besar nilai transmittan maka dapat diperkirakan tetesan emulsi telah mencapai ukuran nanometer.

Ukuran fase terdispersi sangat mempengaruhi penampakan emulsi. Bila

sistem emulsi memiliki ukuran globul sangat kecil dilewati cahaya, maka berkas cahaya akan diteruskan sehingga warna larutan terlihat transparan dan transmittan yang dihasilkan semakin besar. Akuades digunakan sebagai pembanding karena tidak memiliki partikel yang menahan transmisi cahaya sehingga akan meneruskan cahaya yang melewatinya tanpa adanya efek penghamburan cahaya sehingga mempunyai nilai transmittan 100%.

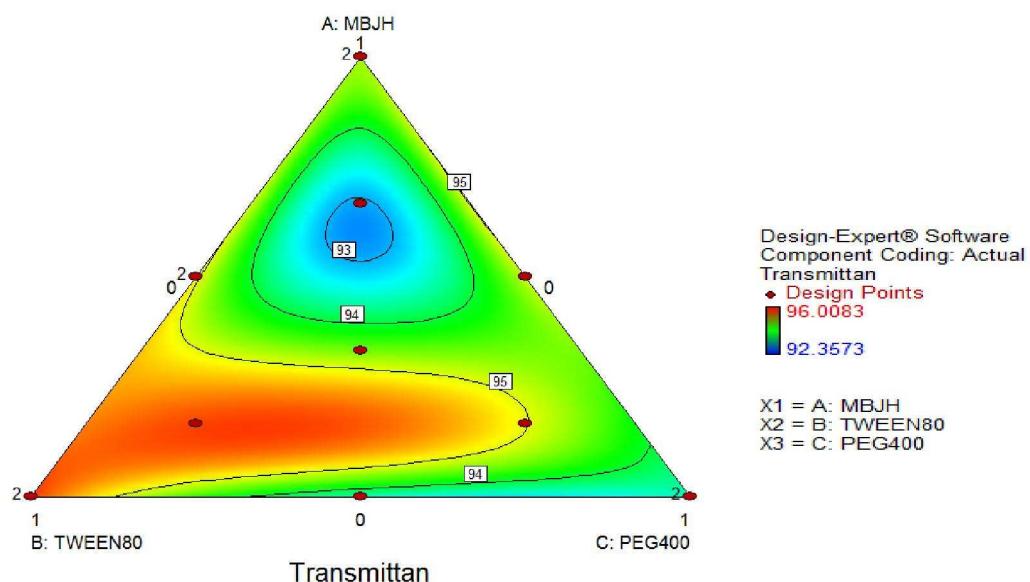
Select	Std	Run	Component 1 A:MBJH	Component 2 B:TWEEN80	Component 3 C:PEG400	Response 1 Transmittan	Response 2 Emulsifikasi
8.		1	0.166667	0.666667	0.166667	95.1687	20.0067
		2	0	1	0	95.7357	20.2567
		9	0.166667	0.166667	0.666667	94.4263	14.3733
		7	0.666667	0.166667	0.166667	92.3573	17.2033
		6	0	0.5	0.5	93.663	21.4833
		1	1	0	0	94.2287	18.93
		11	1	0	0	95.3687	20.7967
		4	0.5	0.5	0	94.9577	21.4
		13	0	0	1	93.419	14.7767
		14	0.5	0.5	0	95.447	19.1167
		12	0	1	0	96.0083	20.59
		10	0.333333	0.333333	0.333333	95.4853	20.92
		3	0	0	1	93.7	20.8167
		5	0.5	0	0.5	95.1267	19.2067

Gambar 1. Data optimasi formula SNEDDS menggunakan software DX 9.

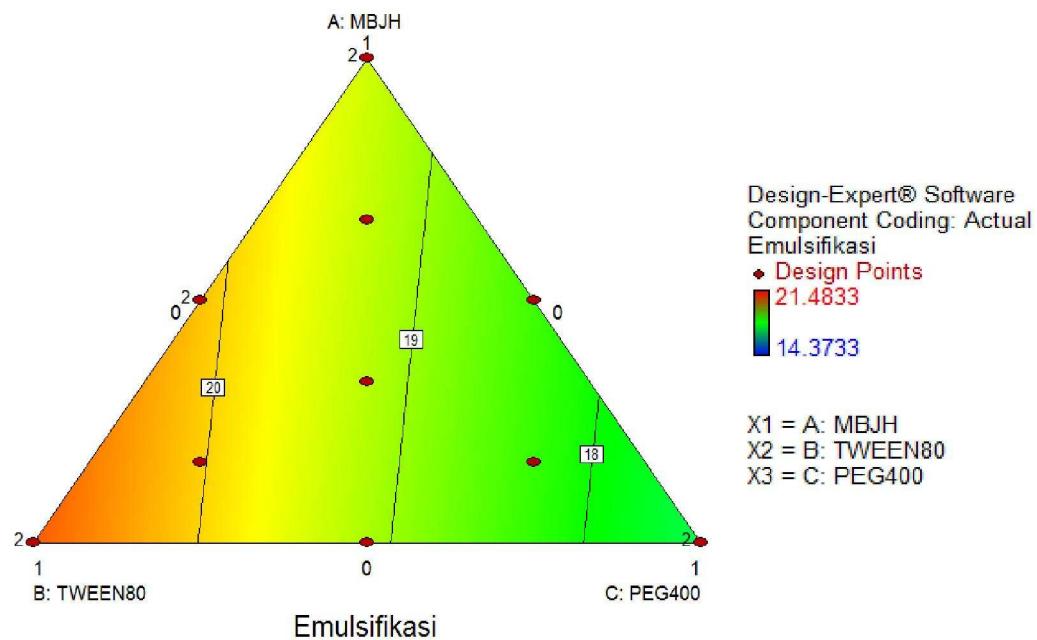
Penentuan *emulsification time* dilakukan untuk memperoleh gambaran kemudahan SNEDDS membentuk emulsi saat berada dalam tubuh. Pengerjaan waktu emulsifikasi hanya memerlukan sedikit energi sebagaimana emulsifikasi tersebut akan terjadi karena gerak peristaltik di saluran pencernaan.

Emulsification time yang singkat dimediasi oleh kerja surfaktan dan kosurfaktan yang mampu dengan segera membentuk lapisan antarmuka minyak dan air. Ko-surfaktan lebih berperan

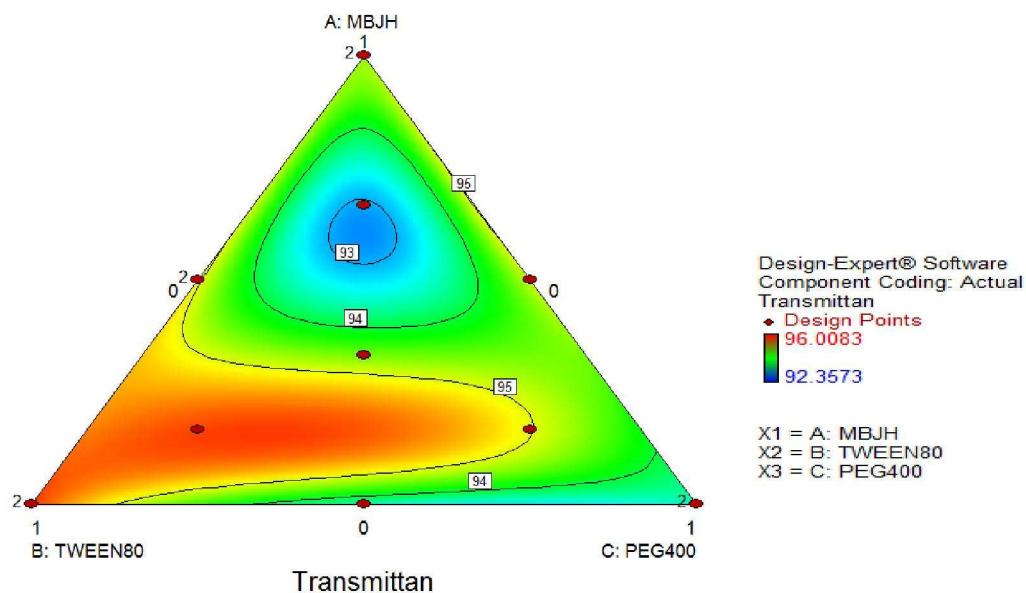
dalam *emulsification time* bukan pada pengecilan ukuran tetesan. Ko-surfaktan akan terselip dan membentuk ruang kosong di antara surfaktan sehingga strukturnya lebih membengkak tetapi memiliki fluiditas yang tinggi dan mampu membentuk nanoemulsi lebih cepat. Kemampuan meningkatkan emulsifikasi pada kosurfaktan ditentukan pada panjang rantai alkil hidrofobiknya. Semakin panjang rantainya maka kemampuan emulsifikasinya semakin baik.



Gambar 2. Diagram transmittan.



Gambar 3. Diagram waktu emulsifikasi



Gambar 4. Countor plot respon turbiditas ke-14 formula SNEDDS MBJH.

Persamaan *simplex lattice design*:

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

```

Transmittan =
+94.46 * A
+95.96 * B
+93.66 * C
-1.04 * AB
+2.39 * AC
-3.09 * BC
+2.18 * ABC

```

$$Y = 94,46(A) + 95,96 (B) + 93,66 (C) - 1,04 (A)(B) + 2,39 (A)(C) - 3,09 (B)(C) + 2,18 (A)(B)(C)$$

Keterangan : Y= turbiditas

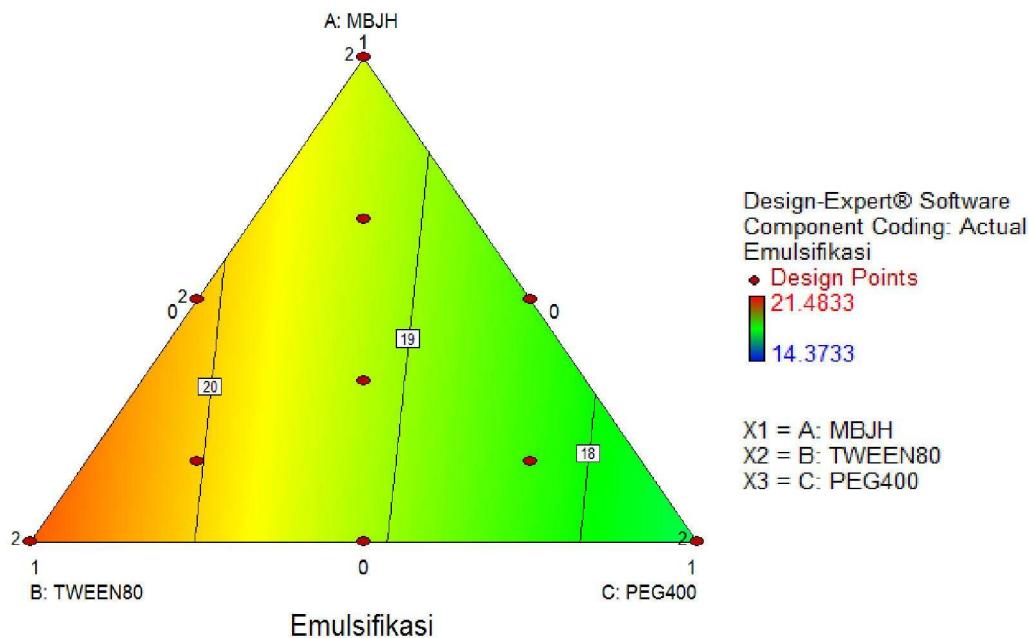
A = fraksi komponen MBJH

B = Fraksi komponen Tween 80

C = Fraksi komponen PEG 400

Dari persamaan tersebut terlihat bahwa interaksi antara Tween 80 dengan PEG 400 dan Tween 80 dengan MBJH memberikan koefisien yang bernilai negatif. Hal tersebut menunjukkan bahwa interaksi tersebut akan menurunkan nilai turbiditas SNEDDS. Interaksi antara

MBJH dengan PEG 400 dan interaksi antara MBJH, Tween 80, dan PEG 400 memberikan koefisien yang bernilai positif. Hal tersebut menunjukkan bahwa interaksi akan meningkatkan nilai turbiditas.



Gambar 5. Countour plot respon waktu emulsifikasi ke-14 formula SNEDDS MBJH.

Persamaan *simplex lattice design*:

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

```

Emulsifikasi =
+19.75 * A
+20.58 * B
+17.32 * C
+0.55 * AB
-2.03 * AC
+7.55 * BC
-42.63 * ABC

```

$$Y = 19,75(A) + 20,58(B) + 17,32(C) + 0,55(AB) - 2,03(AC) + 7,55(BC) - 42,63(ABC)$$

Keterangan : Y= Waktu emulsifikasi

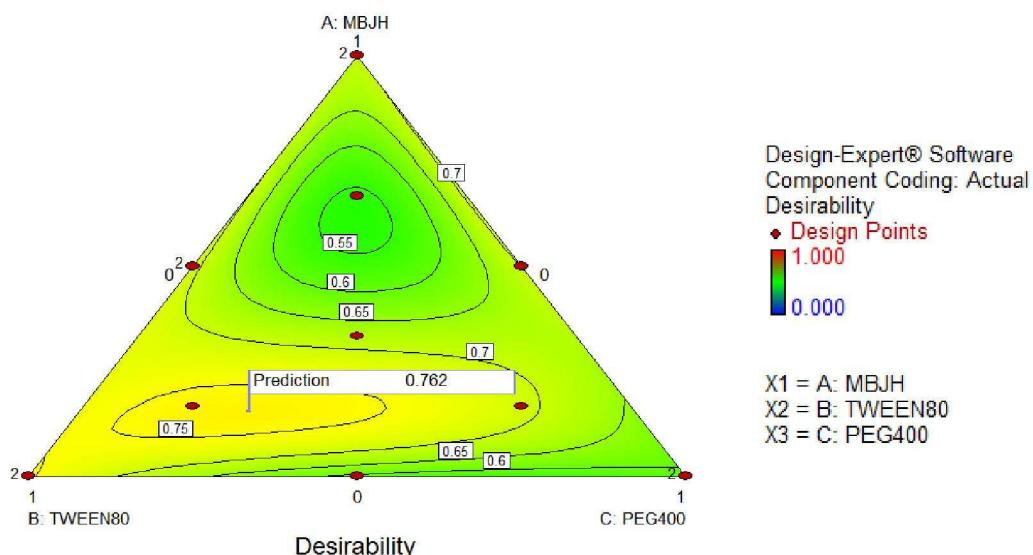
A = fraksi komponen MBJH

B = Fraksi komponen Tween 80

C = Fraksi komponen PEG 400

Dari persamaan tersebut terlihat bahwa interaksi antara MBJH dengan PEG 400 dan interaksi antara MBJH, Tween 80 dengan PEG4 00 memberikan koefisien yang bernilai negatif. Hal tersebut menunjukan bahwa interaksi tersebut akan menurunkan nilai waktu emulsifikasi

SNEDDS. Interaksi antara MBJH dengan Tween 80 dan interaksi antara Tween 80 dengan PEG 400 memberikan koefisien yang bernilai positif. Hal tersebut menunjukan bahwa interaksi akan meningkatkan nilai waktu emulsifikasi.



Gambar 6. Superimposed dari counter plot respon turbiditas dan waktu emulsifikasi SNEDDS MBJH.

Superimposed yang diperoleh menunjukkan daerah yang berwarna kuning yang memberikan respon optimum. Daerah tersebut memberikan suatu prediksi formula optimum dengan nilai *desirability*

sekitar 0,762. Komposisi formula optimum yang diperoleh dari analisis menggunakan *software design expert* versi 9.0.6 adalah MBJH 0,154 bagian, Tween 80 0,587 bagian dan PEG 400 0,259 bagian.

Tabel 5. Solution DX9

Constraints

Name	Goal	Lower		Upper		Lower Weight	Upper Weight	Importance
		Limit	Limit	Limit	Weight			
A:MBJH	is in range	0	1	1	1	1	1	3
B:TWEEN80	is in range	0	1	1	1	1	1	3
C:PEG400	is in range	0	1	1	1	1	1	3
Transmittan	maximize	90	100	1	1	1	1	3
Emulsifikasi	minimize	20	60	1	1	1	1	3

Solutions

Number	MBJH	TWEEN80	PEG400	Transmittan	Emulsifikasi	Desirability	
1	0.154	0.587	0.259	95.808	19.731	0.762	Selected
2	0.000	1.000	0.000	95.822	20.855	0.755	
3	0.500	0.500	0.000	95.103	20.123	0.713	
4	0.694	0.000	0.306	95.049	18.779	0.711	

Keterangan: yang dipilih yaitu solusi nomer 1.

Selanjutnya dibuat formula SNEDDS yang tingkat desirabilitynya paling besar. Selain itu ditentukan pula % transmittannya dan waktu emulsifikasinya, sehingga diperoleh hasil seperti tersaji pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil validasi formula solusi

Formula Solusi			Formula yang diambil (mL)		
MBJH	Tween 80	PEG 400	MBJH	Tween 80	PEG 400
0,154	0,587	0,259	0,532 mL	2,047 mL	0,258 mL
Hasil Transmittan Formula Solusi			Hasil Waktu Emulsifikasi Formula Solusi		
Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
96,065	95,306	95,117	21,40 detik	13,84 detik	13,58 detik

Selanjutnya dilakukan validasi menggunakan uji T

Tabel 7. Data uji T

Untuk % Transmittan

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
turbiditas	3	9.54960E1	.501748	.289684
One-Sample Test				
	Test Value = 95.808			
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
turbiditas	-1.077	2	.394	-.312000
				Lower
				Upper
turbiditas				.93441

Keterangan: nilai sig > 0,05 maka H_0 diterima, artinya nilai transmittan yang diperkirakan dari hasil solusi *simplex lattice design* tidak berbeda signifikan dengan nilai transmittan dari formula yang dibuat.

Untuk waktu emulsifikasi

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
emulsifikasi	3	19.9400	1.31742	.76061
One-Sample Test				
	Test Value = 19.735			
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
				95% Confidence Interval of the Difference
emulsifikasi	.270	2	.813	.20500
				Lower
				Upper
emulsifikasi				3.4777

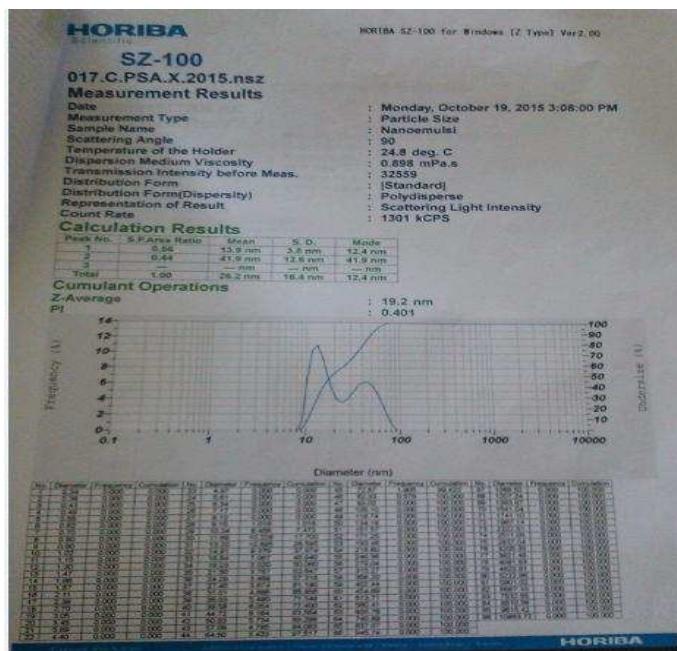
Keterangan: nilai sig > 0,05 maka H_0 diterima, artinya nilai waktu emulsifikasi yang diperkirakan dari hasil solusi *simplex lattice design* tidak berbeda signifikan dengan nilai waktu emulsifikasi dari formula yang dibuat.

Selanjutnya formula hasil optimasi ditentukan karakteristik ukuran droplet SNEDDS. Karakteristik ukuran

droplet SNEDDS tersebut dapat dilihat pada Tabel 8.

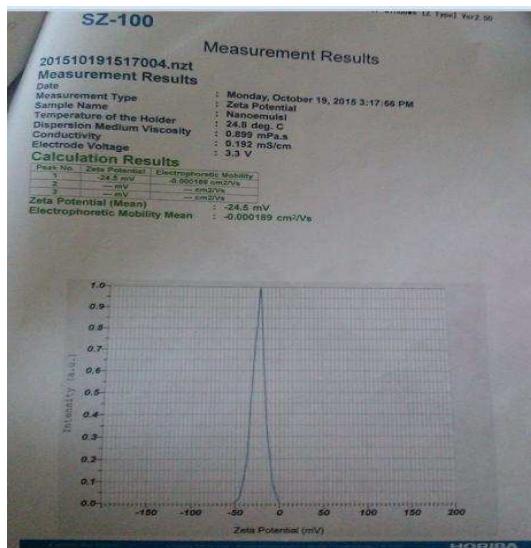
Tabel 8. Hasil rata-rata pengukuran partikel, distribusi ukuran partikel, dan potensial zeta

Ukuran Partikel (nm)	Indeks Polidispersitas	Potensial Zeta (mV)
19,2	0,401	-24,50



Polydispersity index (PI) digunakan untuk memperkirakan rentang distribusi ukuran partikel yang ada dalam suatu sampel serta mengetahui ada tidaknya agregasi. Distribusi ukuran partikel dinyatakan sebagai monodispersi jika PI

berada pada rentang 0,01-0,7. Dari tabel diketahui nilai IP formula SNEDDS yang dihasilkan adalah 0,401 artinya tingkat keseragaman distribusi ukuran droplet cukup baik.



Gambar 7. Nilai Zeta potensial SNEDDS MBJH.

Zeta potensial menggambarkan potensial elektrik dari partikel dan medium tempat partikel tersebut terdispersi. Nanoemulsi yang memiliki zeta potensial diatas ± 40 mV menunjukkan emulsi yang stabil, hal ini dikarenakan muatan permukaan akan mencegah agregasi antar partikel. Dari hasil pengukuran besarnya zeta potensial yaitu -24,50 mV. Hasil pengukuran zeta potensial dapat dilihat pada Gambar 7.

Meskipun nilai potensial zeta nanoemulsi cukup rendah namun SNEDDS yang dihasilkan menunjukkan kestabilan sangat baik yang dibuktikan dengan tidak terjadinya flokulasi. Kestabilan nanoemulsi didapat melalui 2 mekanisme yaitu stabilitas elektrostatik

dan stabilitas sterik. Stabilitas elektrostatik terjadi karena adanya tolakan antar droplet yang memiliki muatan permukaan.

Suatu sistem nanoemulsi yang distabilkan oleh surfaktan ionik, muatan permukaannya berasal dari ion yang terdapat pada gugus hidrofilik surfaktan penyusunnya. Sedangkan sistem nanoemulsi yang terstabilkan oleh surfaktan nonionik, muatan permukaannya berasal dari adsorpsi ion-ion yang terdapat pada fase air ataupun akibat gesekan antara droplet dengan medium pendispersinya. Ion yang teradsorpsi pada permukaan droplet membentuk *electric double layer* sehingga menghasilkan gaya tolak coulomb antar partikel yang

menghalangi agregasi. Oleh karena itu muatan permukaan bergantung pada elektrolit yang terdapat pada fase kontinu, pH, serta komposisi minyak.

Pada sistem nanoemulsi o/w yang mengandung surfaktan nonionik, surfaktan akan membentuk suatu lapisan film pada permukaan droplet. Lapisan film tersebut akan mencegah terjadinya penggabungan droplet dalam medium pendispersi. Fenomena pencegahan agregasi akibat lapisan film ini dikenal dengan rintangan sterik.

Tween 80 yang digunakan dalam formulasi SNEDDS MBJH ini merupakan surfaktan nonionik yang tidak memiliki muatan pada gugus hidrofobiknya, sehingga permukaan droplet minyak yang diselimuti oleh surfaktan ini cenderung tidak bermuatan sebagaimana terlihat dari nilai potensial zeta yang rendah. Dalam hal ini kemungkinan stabilitas SNEDDS MBJH ini berjalan melalui mekanisme stabilitas sterik.

Untuk mengetahui stabilitas nanoemulsi selama berada di saluran cerna dilakukan pengamatan nanoemulsi selama empat jam yang menggambarkan waktu tinggal sediaan dalam saluran cerna pada suhu 25 °C dan 37 °C dalam tiga media berbeda yaitu akuades, AIF,

dan AGF. Hasil pengamatan stabilitas nanoemulsi yang diamati secara visual menunjukkan bahwa nanoemulsi tetap stabil dalam tiga media tersebut yang ditandai dengan tidak terbentuknya gumpalan atau endapan pada nanoemulsi seperti yang ditunjukkan pada Gambar 6-11.



Gambar 6. Formula SNEDDS MBJH Tween 80-PEG 400 dalam akuades pada suhu 25 °C.



Gambar 7. Formula SNEDDS MBJH Tween 80-PEG 400 dalam akuades pada suhu 37 °C.



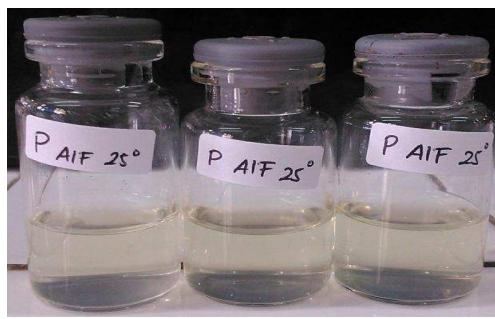
Gambar 8. Formula SNEDDS MBJH Tween 80-PEG 400 dalam AGF pada suhu 25 °C.



Gambar 11. Formula SNEDDS MBJH Tween 80-PEG 400 dalam AIF pada suhu 37 °C.



Gambar 9. Formula SNEDDS MBJH Tween 80-PEG 400 dalam AGF pada suhu 37 °C.



Gambar 10. Formula SNEDDS MBJH Tween 80-PEG 400 dalam AIF pada suhu 25 °C.

Terjadinya gumpalan atau endapan menandai pecahnya nanoemulsi sehingga minyak tidak lagi terbungkus surfaktan dan kosurfaktan. Tween 80 sebagai surfaktan nonionik tidak mudah dipengaruhi oleh kondisi asam dan elektrolit sehingga tetap aktif sebagai lapisan permukaan antara minyak dan air. Hal yang sama terjadi pada polietilen glikol 400 yang juga tidak dipengaruhi oleh kondisi asam dan elektrolit saluran cerna. Gambar 6-11 nampak nanoemulsi dari ketiga media yang digunakan menunjukkan tampilan yang jernih. Hal ini menunjukkan bahwa dalam ketiga media tersebut formula yang dibuat mampu membentuk emulsi berukuran nanometer serta stabil.

Daftar Pustaka

Fisher Scientific. 2014.
<http://www.fishersci.com/ecom>

- m/servlet/fsproductdetail_1065_2_667905_1_0
- El-Mahdy, M.A. 2005. Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in P53-Null myeloblastic leukemia HL-60 cells. *International Journal of Cancer*, 117(3):409-417.
- Date, A.A. dan Nagarsenker, M.S. 2007. Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug systems (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil. *International Journal of Pharmaceutics*, 392:166-172.
- Dankort, D.I. dan Muller, W.J. 2000. Signal transduction in mammary tumorigenesis: a transgenic prespektive. *Oncogene*, 19:1038-44.
- Deng, C. dan Scott, F. 2000. Role of the tumor suppressor Brcal in genetic stability and mammary gland tumor formation. *Oncogene*, 19:1059-64.
- Gali-Muhtasib, H., Roessner, A. dan Schneider-Stock, R. 2006. Thymoquinone: A promising anti-cancer drug from natural sources. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38(8):1249-1253.
- Hugger, E.D., Audus, K.L., dan Borchardt, R.T. 2002. Effects of poly (ethylene glycol) on efflux transporter activity in Caco-2 cell monolayers. *J. Pharm. Sci.*, 91:1980-1990.
- Ivankovic, S. 2006. The antitumor activity of thymoquinone and thymohydroquinone *in vitro* and *in vivo*. *Experimental Oncology*, 28(3):220-224.
- Jemal, A., Center, M.M., DeSantis, C., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Thun, M.J. 2007. Cancer statistic 2007. *CA Cancer J Clin.*, 57:43-66.
- Kubatka, P., Ahlersova, E., Ahlers, I., Bojkova, B., Kalicka, K., Adamekova, E., Markova, M., Chamilova, M., dan Cermakova, M. 2002. Variability of mammary carsiogenesis induction in female Sprague-Dawley and Wistar: Han rats: the effects of season and age. *Physiol. Res.*, 51:633-40.
- Massadeh, A.M., Al-Safi, S.A., Momani, I.F., Al-Mahmoud, M., Alkofahi, A.S., 2007. Analysis of cadmium and lead in mice organs: effect of *Nigella sativa* L. (black cumin) on the distribution and immunosuppressive effect cadmium-lead mixture in mice. *Biol Trace Elem Res.*, 115(2):157-67.
- Mbarek, L.A., Ait Mouse, H., Elabbadi, H.I., Bensalah, M., Gamouh, A., Aboufatima, R., Benharref, A., Chait, A., Kamal, M., Dalal, A., dan Zyad, A. 2007. Anti-tumor properties of blackseed (*Nigella sativa* L.) extracts. *Braz J Med Biol Res.*, 40(6):839-47.
- Mechanic, L.E., Marrogi, A.G., Welsh, J.A., Bowman, E.D., Khan, M.A., Enewlod, L., Yun-Ling Zheng, Chanock, S., Shields, P.G., dan Harris, C.C. 2005. Polymorphism in XOD and TP53 and mutation in human lung cancer. *Carcinogenesis*, 26(3):597-604.

- Nickavar, B., Mojab, F., Javidnia, K., Amoli, M.,A. 2003. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *J. Naturforsch*, 58(9-10):629-31.
- Patel, J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., dan Sheth, N. 2012. Design and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan for oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1:112-118.
- Purnomosari, D., Paramita, D.K., Aryandono, T., Pals, G., Van Diest, P.J. 2005. A novel BRCA2 mutation in an Indonesian family found with a new, rapid, and sensitive mutation detection method based on pooled denaturing gradient gel electrophoresis and targeted sequencing. *J Clin Pathol.*, 58:493-99.
- Tjindarbumi, D. dan Mangunkusumo, R. 2002. Cancer in Indonesia, present and future. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 32(suppl 1):S17-S21.
- Yi, L., Hively, W.P., Varmus, H.E. 2000. Use of MMTV-Wnt-1 transgenic mice for studying the genetic basis of breast cancer, *Oncogene*, 19:1002-9.