

Pengaruh Perbedaan Perbandingan Kosentrasi Surfaktan dan Kosurfaktan 45:5, 40:10, 35:15 terhadap Stabilitas Fisik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (Snedds) Atenolol dengan Fase Minyak Zaitun (*Olive Oil*)

Aurellia Saputra¹, Endang Wahyu Fitriani^{1*}

¹Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Kalirungkut, Surabaya - Indonesia 60293

*corresponding author: endangwahyu@staff.ubaya.ac.id

ABSTRAK

Penelitian ini membahas tentang bagaimana cara meningkatkan kelarutan serta bioavailabilitas atenolol di dalam tubuh dengan memperkecil ukuran partikel atenolol menjadi bentuk nano (SNEDDS). Pada penelitian ini dibuat SNEDDS atenolol dengan tiga formula yang berbeda, masing-masing dengan jumlah bahan aktif (2%) dan minyak (49%) yang sama, namun dengan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang berbeda-beda, yaitu formula satu dengan perbandingan 45:5, formula dua dengan perbandingan 40:10, serta formula tiga dengan perbandingan 35:15. Kemudian, ketiga formula tersebut akan dievaluasi karakteristik fisiknya yang meliputi pengamatan organoleptis, ukuran partikel, % transmisi, *polydispersity index*, zeta potensial, *robustness to dilution* serta viskositas. Kemudian dilanjutkan dengan dilakukan uji stabilitas fisik SNEDDS dengan cara sentrifugasi dan siklus *heating/cooling*. Berdasarkan penelitian ini didapatkan hasil bahwa perbedaan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan tidak berpengaruh terhadap karakteristik fisik SNEDDS yang terbentuk, serta SNEDDS yang tidak stabil akibat atenolol yang tidak larut ke dalam pembawa SNEDDS (konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan belum cukup kuat untuk meningkatkan kelarutan atenolol).

Kata kunci: Atenolol, bioavailabilitas, nanopartikel, SNEDDS.

ABSTRACT

This thesis is going to discuss about how to increase the solubility and bioavailability of Atenolol by reducing the particle size of Atenolol to form a nanoparticle (SNEDDS). In this thesis, the Atenolol SNEDDS were made into three different formulas, which have the same amount of active pharmaceutical ingredient (2%) and oil (49%) although the amount of surfactant and co-surfactant were all different, which were 45:5 for formula number one, 40:10 for formula number two, and 35:15 for formula number three. Furthermore, each of the three formulas were evaluated for its physical characteristics that include organoleptic observation, particle size, percent transmission, polydispersity index, zeta potential, robustness to dilution and viscosity. Soon after, the process were continued to the physical stability testing, using centrifugation method and heating/cooling cycle. The results that obtained from this thesis are that the differences in the concentration of surfactant and co-surfactant do not influence any of the physical characteristics of the SNEDDS, and the SNEDDS that's been formed are physically unstable because the Atenolol doesn't fully dissolved in the SNEDDS carrier (the surfactant and co-surfactant concentration aren't strong enough to increase the solubility of Atenolol).

Keywords: Atenolol, bioavailability, nanoparticle, SNEDDS.

PENDAHULUAN

Menurut WHO (*World Health Organization*) penyakit kardiovaskular (*Cardiovascular Disease/ CVD*) merupakan penyebab kematian nomor 1 terbesar di seluruh dunia. Menurut WHO (*World Health Organization*), 17.7 juta orang meninggal setiap tahunnya karena penyakit ini, dan diperkirakan menyumbang 31% dari seluruh kasus kematian di dunia (WHO, 2018). Pada tahun 2015, tercatat 37% penduduk Indonesia meninggal karena menderita penyakit ini (Chow, 2017).

Beberapa obat-obatan diketahui dapat membantu mengatasi penyakit kardiovaskular, salah satunya adalah golongan β -blockers atau *beta-adrenoceptor blocking agents*. Salah satu obat golongan β -blockers yang banyak digunakan adalah atenolol. Atenolol (golongan β -blockers selektif) merupakan salah satu pilihan terapi bagi hipertensi yang cukup efektif dengan efek samping yang lebih kecil dibanding dengan golongan β -blockers non selektif. Meskipun efektif, berdasarkan informasi farmakokinetiknya, diketahui bahwa atenolol tidak sepenuhnya diabsorpsi dalam tubuh, yaitu hanya sekitar 50% dari dosis yang seharusnya, dan hanya sebagian kecilnya saja (6-16%) yang kemudian terikat oleh protein (Wander et al, 2009). Selain itu, Atenolol merupakan komponen yang sukar larut dalam air (FI V, 2014) dengan kelarutan dalam air 26.5 mg/ml pada suhu 37°C dan koefisien partisi sebesar 0.23 (Wander et al, 2009).

Beberapa cara dapat dilakukan guna meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas atenolol di dalam tubuh, cara yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan memperkecil ukuran partikel atenolol menjadi bentuk nano

(SNEDDS). SNEDDS dapat meningkatkan kelarutan dan permeabilitas bahan aktif karena ukuran partikelnya yang kecil (20-200 nm), semakin kecil ukuran partikel bahan aktif maka akan semakin besar luas permukaan bahan aktif yang mengalami kontak dengan cairan lambung, sehingga akan meningkatkan proses melarutnya bahan aktif.

Selain alasan tersebut, kemampuan SNEDDS untuk meningkatkan kelarutan dan permeabilitas bahan aktif adalah karena banyaknya jumlah surfaktan yang digunakan dalam formulasi SNEDDS. Surfaktan bekerja sebagai *penetration enhancer* yang membantu absorpsi dan permeasi bahan aktif di dalam lambung, sehingga semakin banyak jumlah surfaktan maka semakin meningkat pula absorpsi dan permeasi bahan aktif di dalam lambung.

SNEDDS menawarkan beberapa keuntungan, di antaranya peningkatan stabilitas fisika dan kimia obat pada penyimpanan jangka panjang, proses produksi yang lebih mudah dalam skala besar, serta rendahnya variabilitas inter dan intra subjek. Selain itu SNEDDS juga menawarkan metode alternatif yang lebih hemat biaya (Date et al, 2010; Kuruvila, 2017).

Komponen utama pembentuk SNEDDS adalah minyak, surfaktan, serta ko-surfaktan. Fase minyak yang digunakan dalam penelitian ini adalah minyak zaitun (*olive oil*). Minyak zaitun dipilih karena relatif mudah didapat, serta terbukti memiliki khasiat dalam bidang kesehatan, yaitu dapat untuk mencegah penyakit kardiovaskular, diabetes dan sindrom metabolisme, mencegah kanker, dan inflamasi (Zadeh, 2012).

Surfaktan didefinisikan sebagai molekul dan ion yang teradsorpsi dan berfungsi untuk mencegah ketegangan antarmuka. Surfaktan merupakan komponen utama dalam persiapan pembentukan nanoemulsi dan membantu melarutkan obat yang mempunyai kelarutan yang buruk dalam air (Kuruvila, 2017). Surfaktan yang dipilih dalam penelitian ini adalah Tween 80. Tween 80 dipilih karena termasuk surfaktan nonionik yang umumnya relatif aman dibanding surfaktan ionik, sehingga lebih diterima untuk konsumsi oral (Wahyuningsih, 2015). Selain itu, tween 80 memiliki daya emulsifikasi yang baik yang ditunjukkan melalui nilai % transmitansi di atas 90% (Gupta et al, 2011).

Ko-surfaktan diperlukan karena surfaktan saja tidak cukup untuk menurunkan tegangan antarmuka antara minyak dan air untuk menghasilkan nanoemulsi, sehingga memerlukan penambahan molekul amphiphilik rantai pendek atau ko-surfaktan untuk membantu menurunkan tegangan permukaan agar mendekati nol. PEG 400 dipilih sebagai ko-surfaktan karena sifatnya yang tidak beracun dan tidak mengiritasi (Gupta et al, 2011). Selain itu PEG 400 juga dapat meningkatkan kelarutan dari zat atau obat karena PEG mempunyai sifat yang efektif dalam lingkungan berair dan membentuk dua fase sistem polimer yang berbeda (Rowe et al, 2009).

Pada penelitian ini, dibuat 3 formula SNEDDS Atenolol yang masing-masing perbandingan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktannya berbeda, yaitu 45:5, 40:10 serta 35:15, dengan jumlah minyak yang sama (49%). Ketiga formula ini dibuat untuk membandingkan formula mana yang paling optimal untuk mengatasi

masalah bioavailabilitas Atenolol yang rendah, serta meningkatkan kelarutan Atenolol yang rendah di dalam air dan minyak.

Setelah ketiga formula SNEDDS selesai dibuat, dilakukan evaluasi karakteristik fisik meliputi pengamatan organoleptis, % transmisi, ukuran partikel, *polydispersity index*, zeta potensial, *robustness to dilution* serta viskositas. Kemudian dilanjutkan dengan uji stabilitas fisik meliputi sentrifugasi dan siklus *heating/cooling*.

METODE PENELITIAN

Bahan yang dibutuhkan dalam pembuatan SNEDDS ini meliputi Atenolol *pharmaceutical grade*, *Olive oil food grade*, Tween 80 *pharmaceutical grade*, PEG 400 *pharmaceutical grade*, serta aquadem. Adapun jumlah bahan yang dibutuhkan adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Komponen Formula SNEDDS

Bahan	Fungsi	Kandungan komponen		
		F1	F2	F3
Atenolol	Bahan aktif	2%	2%	2%
Olive oil	Fase minyak	49%	49%	49%
Tween 80	Surfaktan	44,1%	39,2%	34,3%
PEG 400	Ko-surfaktan	4,9%	9,8%	14,7%

Selain itu, alat-alat yang dibutuhkan antara lain neraca analitik, *magnetic stirrer*, alat-alat gelas, spektrofotometer UV- 1800, *particle size analyzer*, ultraturax, serta sentrifugator.

PRINSIP PENELITIAN

Pada penelitian ini, dibuat 3 formula SNEDDS Atenolol yang masing-masing perbandingan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktannya berbeda, yaitu 45:5, 40:10 serta 35:15, dengan jumlah minyak yang sama (49%). Pertama-tama, semua bahan ditimbang sesuai dengan jumlah yang dibutuhkan. Kemudian, atenolol dan *olive oil* dicampurkan ke dalam beaker glass 100 ml. Setelah keduanya tercampur homogen, tween 80 dan PEG 400 ditambahkan ke dalam campuran tersebut untuk selanjutnya diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 5 menit. Pengadukan dilanjutkan dengan menggunakan ultra turax pada kecepatan 2000 rpm selama 2 menit.

Setelah ketiga formula SNEDDS selesai dibuat, dilakukan evaluasi karakteristik fisik meliputi pengamatan organoleptis, % transmisi, ukuran partikel, *polydispersity index*, zeta potensial, *robustness to dilution* serta viskositas. Kemudian dilanjutkan dengan uji stabilitas fisik meliputi sentrifugasi dan siklus *heating/cooling*.

Penentuan % transmisi dilakukan dengan cara memipet SNEDDS Atenolol sebanyak 1 mL dan didispersikan dalam aquadem hingga volume 250 ml kemudian diaduk perlahan menggunakan *magnetic stirrer* selama 3 menit sehingga membentuk nanoemulsi. Persen transmittan dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 800 nm- 400nm (USP 37, 2014). Semakin jernih SNEDDS yang terbentuk semakin besar pula nilai persen transmittan yang didapat. SNEDDS dapat dikatakan jernih jika nilai % transmisi lebih dari 90%. Penentuan *robustness to dilution* dilakukan dengan cara memipet

SNEDDS Atenolol sebanyak 1 ml kemudian diencerkan dalam 3 konsentrasi yang berbeda, yaitu 50, 100 dan 1000 kali dalam aquadem. Sampel yang sudah diencerkan disimpan selama 24 jam dan diamati tanda-tanda pemisahan fasa, kemudian dicek ukuran dropletnya menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*). Penentuan ukuran droplet, PI, dan zeta potensial dilakukan dengan cara mengencerkan 1 ml sediaan SNEDDS Atenolol dalam 250 ml aquadem (pengenceran 250x), kemudian diaduk perlahan menggunakan magnetic stirrer. Setelah diaduk, ukuran droplet, *polydispersity index* serta zeta potensial dibaca dengan menggunakan bantuan *particle size analyzer* (PSA). Viskositas SNEDDS diukur menggunakan viskometer VT-04 yang mana membutuhkan volume SNEDDS sebanyak 150 mL.

Uji sentrifugasi dilakukan dengan mensentrifugasi produk nanoemulsi pada 3500 rpm selama 30 menit. Kemudian dicek apakah emulsi mengalami pemisahan fase, *creaming* atau *cracking*. *Heating/cooling cycle* dilakukan dengan menyimpan formula emulsi pada suhu antara 4°C (kulkas) sampai 40°C (oven). Penyimpanan emulsi pada tiap temperatur dilakukan selama 24 jam. Setelah selesai dilakukan dalam 6 siklus, formula dicek kembali apakah mengalami masalah stabilitas seperti pemisahan fase, *creaming* atau *cracking*.

Hasil uji dianalisis secara statistik dengan menggunakan metode ANOVA (*Analysis of Variance*) *on way* dengan menggunakan program SPSS versi 25.0 dengan taraf kepercayaan 95%. Uji ANOVA digunakan untuk melihat pengaruh perbedaan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan terhadap ukuran partikel,

polydispersity index, zeta potensial dan viskositas pada sediaan SNEDDS Atenolol serta stabilitas termodinamika dari atenolol.

HASIL dan PEMBAHASAN

Pengamatan Organoleptis

Pada evaluasi ini, SNEDDS yang sudah dibuat dipindahkan sebagian ke dalam tabung reaksi kemudian diamati langsung secara fisik.

Tabel 2. Pengamatan Sifat Organoleptis SNEDDS Atenolol Sebelum

Pengenceran			
Pengamatan Organoleptis	Formula 1 (45:5)	Formula 2 (40:10)	Formula 3 (35:15)
Warna	Kuning keruh, berminyak	Kuning, berminyak	Kuning keruh, berminyak
Transparansi	Keruh	Sedikit transparan	Keruh
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
Fase	1 fase	1 fase	1 fase
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen

Berdasarkan pengamatan yang sudah dilakukan, didapatkan hasil ketiga emulsi yang berwarna kuning keruh, berminyak, tidak berbau, terdiri dari 1 fase dan homogen. Setelah dilakukan pengamatan tadi, dilakukan lagi pengamatan terhadap 1 mL sampel yang sudah diencerkan dengan aquadem hingga volume 250 mL.

Tabel 3. Pengamatan Sifat Organoleptis SNEEDS Atenolol Setelah Pengenceran

Pengamatan Organoleptis	Formula 1 (45:5)	Formula 2 (40:10)	Formula 3 (35:15)
Warna	Putih keruh	Putih keruh	Putih keruh
Transparansi	Keruh	Keruh	Keruh
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
Fase	1 fase	1 fase	1 fase
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen

Pada pengamatan ini, didapati sampel SNEDDS yang sudah diencerkan berwarna putih keruh, tidak berbau, terdiri dari 1 fase dan homogen.

Penampilan SNEDDS yang keruh ini tidak sesuai dengan spesifikasi atau tampilan fisik SNEDDS yang seharusnya. Menurut pustaka, semakin kecil ukuran partikel suatu larutan maka penampilannya akan semakin jernih dan transparan. Hal ini mungkin terjadi karena atenolol tidak sepenuhnya larut di dalam pembawa SNEDDS, serta konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang tidak cukup kuat untuk membentuk nanoemulsi secara spontan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa formula belum cukup optimal untuk meningkatkan kelarutan atenolol.

Hasil Evaluasi % Transmisi

Tidak ada satupun formula yang memenuhi spesifikasi yaitu dengan nilai % transmisi > 90%. Hal ini mungkin disebabkan karena hasil awal emulsi yang sudah keruh karena atenolol yang tidak larut. Konsep % transmisi secara umum adalah jika semakin kecil ukuran partikel maka cahaya yang ditahan juga akan

semakin kecil (cahaya yang menembus besar), namun pada SNEDDS yang terbentuk justru menunjukkan kebalikannya.

Tabel 4. Hasil Pengamatan % Transmisi

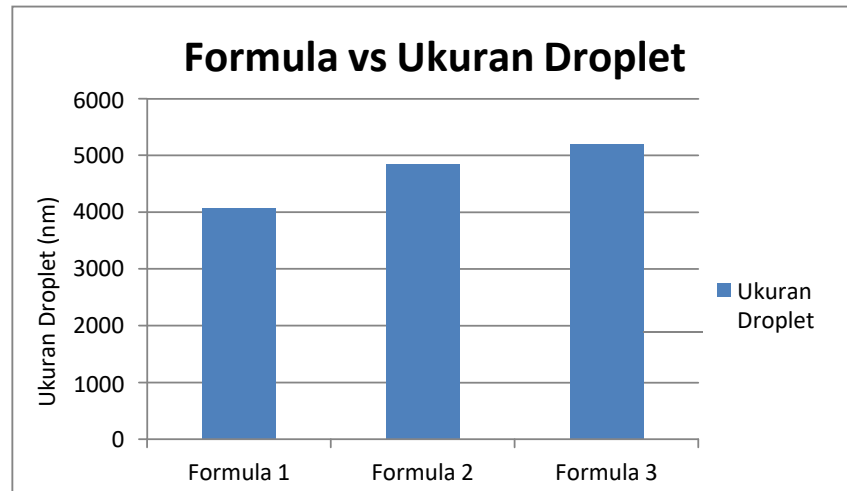
Formula	Puncak 1 (%)	Puncak 2 (%)	Puncak 3 (%)
I	1,105	1,096	0,976
II	1,451	1,436	1,407
III	0,594	0,572	0,542

Hasil Pengamatan Ukuran Droplet, *Polysispersity Index*, dan Zeta Potensial

Pustaka menyebutkan bahwa ukuran partikel SNEDDS seharusnya berkisar antara 20-200 nm. Namun hasil yang didapatkan tidak ada satupun yang memenuhi spesifikasi tersebut, ukuran partikel yang terbaca seluruhnya melebihi 1000 nm.

Tabel 5. Hasil pengukuran Ukuran Droplet SNEEDS Atenolol

Formula	Ukuran droplet (nm)			Rata-rata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
Formula 1	1441	4960	5820	4074 \pm 2320
Formula 2	5800	3500	5260	4853 \pm 1203
Formula 3	4960	5630	5040	5210 \pm 366



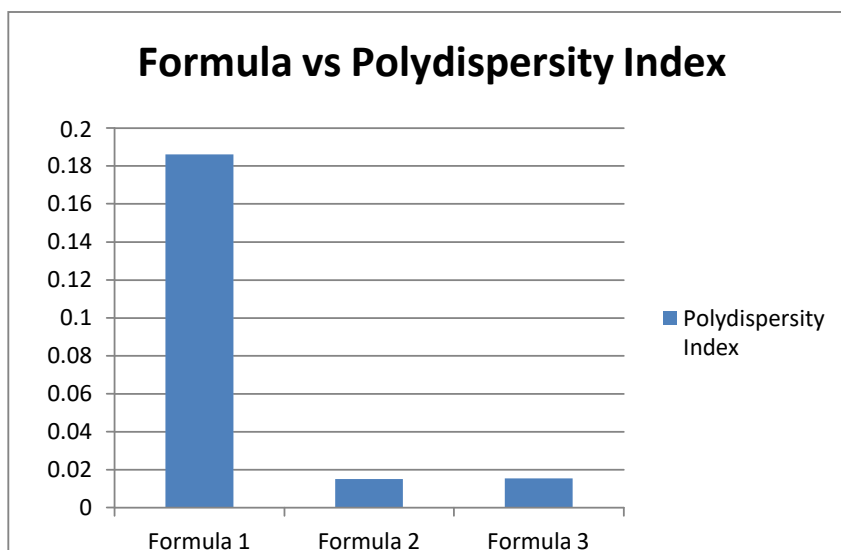
Gambar 1. Kurva Perbandingan Formula vs Ukuran Droplet (nm)

Ukuran partikel yang besar ini kembali disebabkan karena atenolol yang tidak larut dalam pembawa SNEDDS, sejalan dengan pengamatan organoleptis ketiga formula yang keruh serta hasil pengukuran % transmisi yang kurang dari 90%. Alasan kedua yang mungkin turut mempengaruhi adalah proses atau pengerjaan yang dilakukan tidak optimal, seperti pada saat pengadukan menggunakan ultra turax, rpm yang digunakan mungkin saja tidak sesuai dan waktu yang diperlukan seharusnya lebih lama.

Data hasil pengukuran ukuran partikel tersebut kemudian dianalisa menggunakan SPSS dengan metode *ANOVA- One Way*. Berdasarkan pembacaan didapatkan hasil signifikasini sebesar 0.665, yang menunjukkan bahwa ukuran partikel tiap-tiap formula tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Hal ini berarti perbedaan konsentrasi pada tiap-tiap formula tidak berpengaruh pada ukuran partikel yang terbentuk.

Tabel 6. Hasil Pembacaan *Polydispersity Index* (PI) SNEDDS Atenolol

Formula	<i>Polydispersity Index</i> (PI)			Rata-rata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
Formula 1	0,528	0,026	0,003	0,186 \pm 0,297
Formula 2	0,00304	0,01336	0,02886	0,01509 \pm 0,1300
Formula 3	0,02027	0,00548	0,02050	0,01542 \pm 0,08606

**Gambar 2. Kurva Perbandingan Formula vs *Polydispersity Index* (PI)**

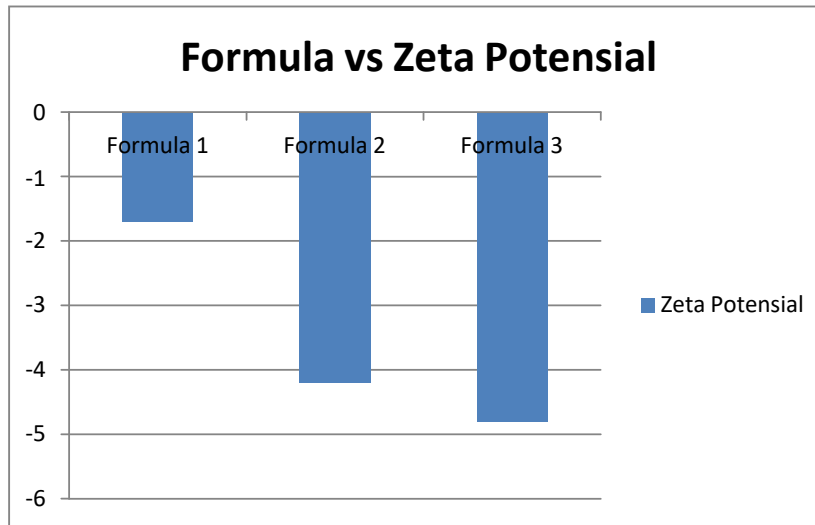
Suatu sampel dapat dinyatakan sebagai monodispersi jika PI berada pada rentang 0,01-0,7. Spesifikasi ini tidak sepenuhnya sejalan untuk tiap-tiap formula, seperti pada formula satu dengan nilai PI sebesar 0,528, 0,026, dan 0,003 (seluruhnya sesuai spesifikasi), formula 2 dengan nilai PI sebesar 0,00304 (keluar spesifikasi), 0,01336, 0,02886, serta formula 3 dengan nilai PI sebesar 0,02027, 0,00548 (keluar spesifikasi), dan 0,02050. Hasil yang tidak merata ini menunjukkan bahwa distribusi ukuran partikel ketiga formula tidak merata (bukan

monodispersi). Hasil pengukuran *polydispersity index* ini sejalan dengan hasil pengukuran partikel yang menunjukkan ukuran partikel ketiga formula tidak sesuai spesifikasi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ketiga sampel stabil pada ukuran partikel di atas 1000 nm.

Data hasil pembacaan *polydispersity index* ini kemudian dianalisa menggunakan SPSS dengan metode *ANOVA- One Way*, dan didapatkan hasil signifikansi sebesar 0,427, yang berarti bahwa nilai *polydispersity index* pada masing-masing formula tidak berbeda bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi pada tiap-tiap formula tidak berpengaruh terhadap nilai *polydispersity index*.

Tabel 7. Hasil Pembacaan Zeta Potensial SNEDDS Atenolol

Formula	Zeta Potensial (mv)			Rata-rata ± SD
	Replikas 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
Formula 1	-7,0	-2,0	4,0	-1,7 ± 5,5
Formula 2	-4,4	-2,6	-5,6	-4,2 ± 1,5
Formula 3	-8,6	-2,4	-3,4	-4,8 ± 3,3



Gambar 3. Kurva Perbandingan Formula vs Zeta Potensial

Menurut pustaka, sampel dapat dikatakan cukup stabil jika memenuhi rentang ± 10 - ± 30 . Namun seluruh nilai zeta potensial tiap-tiap formula tidak ada yang memenuhi spesifikasi, yang berarti ketiga formula tidak stabil. Hasil ini didukung pula dengan hasil uji stabilitas fisik (*heating/cooling cycle* dan sentrifugasi), yang juga menunjukkan tidak stabilnya SNEDDS ditandai dengan terbentuknya 2 fase yang berbeda (pemisahan fase) setelah proses dilakukan.

Seluruh data nilai zeta potensial yang didapatkan tersebut kemudian dianalisa menggunakan SPSS dengan metode *ANOVA- One Way*, dan didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,594. Nilai signifikansi ini menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi di tiap-tiap formula tidak berpengaruh pada nilai zeta potensial.

Hasil Evaluasi *Robustness to Dilution*

Menurut pustaka, sediaan SNEDDS dikatakan tahan terhadap pengenceran jika ukuran partikelnya tetap pada berbagai tingkat pengenceran (< 200 nm).

Namun, tidak demikian dengan hasil pembacaan pada sampel, tiap replikasi pada tiap sampel menunjukkan angka yang berbeda-beda.

Tabel 8. Hasil Pengamatan Robustness to Dilution pada konsentrasi 1:50; 1:100; dan 1:1000

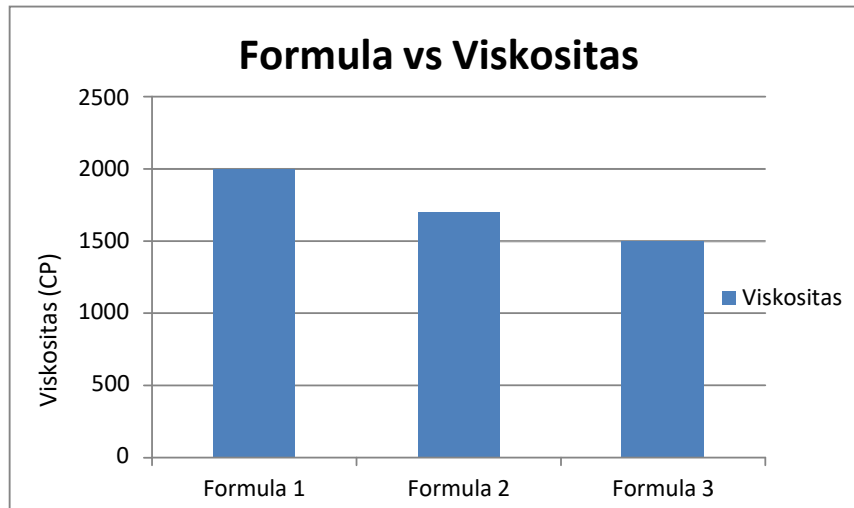
Formula	Ukuran droplet		
	Pengenceran 1:50	Pengenceran 1:100	Pengenceran 1:1000
Formula 1	1646 nm	4850 nm	2233 nm
Formula 2	1839 nm	4460 nm	1413 nm
Formula 3	1624 nm	2984 nm	2148 nm

Ukuran partikel yang berbeda-beda ini menandakan bahwa formulasi SNEDDS tidak tahan terhadap pengenceran atau belum optimal.

Hasil Evaluasi Viskositas

Tabel 9. Hasil Evaluasi Viskositas SNEDDS Atenolol

	Formula 1 (45:5)	Formula 2 (40:10)	Formula 3 (35:15)
Rata-rata	2000 CP	1700 CP	1500 CP
Viskositas			



Gambar 4. Kurva Perbandingan Formula vs Viskositas (CP)

Pengukuran viskositas dilakukan hanya untuk melihat kemudahan pengisian emulsi ke dalam *soft capsule* (sebagai bentuk sediaan akhir). Hasil pembacaan tersebut selanjutnya dianalisa menggunakan SPSS dengan metode *ANOVA- One Way*. Didapatkan hasil bahwa masing-masing viskositas antar formula memiliki perbedaan yang bermakna (nilai signifikansi $0,000 < 0,005$). Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi pada masing-masing formula berpengaruh terhadap viskositas emulsi yang terbentuk.

KESIMPULAN dan SARAN

Dari seluruh hasil di atas, dapat disimpulkan bahwa karakteristik fisik SNEDDS yang terbentuk pada tiap-tiap formula masing-masing tidak ada yang sesuai spesifikas, dan tidak terdapat pengaruh perbedaan konsentrasi formula terhadap karakteristik fisik SNEDDS yang terbentuk, terlihat dari nilai signifikansi masing-masing parameter yang seluruhnya melebihi 0,05 yang berarti tidak ada perbedaan yang signifikan untuk masing-masing formula, kecuali pada

viskositas nilai signifikansi kurang dari 0,005, sehingga hanya viskositas yang menunjukkan perbedaan bermakna untuk ketiga formula. Selain itu, SNEDDS yang terbentuk tidak efektif membentuk nanoemulsi serta tidak stabil.

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah melakukan optimalisasi kembali terlebih dahulu untuk perbandingan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan untuk tiap-tiap formula, agar SNEDDS yang dihasilkan bisa benar-benar meningkatkan kelarutan atenolol di dalam pembawa serta dapat membentuk nanoemulsi yang spontan. Selain itu, bisa dicari kembali sistem minyak yang lebih cocok/kompatibel dengan atenolol.

DAFTAR PUSTAKA

- Chow, Professor Clara, et al. 2017. *Reducing the Burden of Cardiovascular Disease in Indonesia*. Jakarta: The George Institute for Global Health.
- Mansoor, Aijah H, Upendra Kaul. 2009. Supplement of JAPI vol. 57: *Beta Blockers in Cardiovascular Medicine*. India: Association of Physicians.
- Harvard Medical School. 2011. *Beta Blockers: Cardiac Jacks of All Trades*. Boston: Harvard Health Publishing.
- Wander, Gurpreet Singh, Shibba Takkar Chhabra, Kaza Kaur. 2009. Supplement of JAPI vol 57: *Atenolol Drug Profile*. India: Association of Physicians.
- Hamidi, Samin, Abolghasem Jouyban. 2015. *Solubility of Atenolol in Ethanol +Mixtures at Various Temperatures*. Journal of the Serbian Chemical Society.

- Date, Abhijit A, Neha Desai, Rahul Dixit, Mangal Nagasenker. 2010. *Self nanoemulsifying Drug Delivery Systems: Formulation Insights, Applications and Advances*. Mumbai, India: Researchgate.
- Kuruvila, Febi S, Flowelet Mathew, S Kuppaswamy. 2017. *Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) Development, Applications, and Future Perspective: A Review*. Kerala: Indo-American Journal of Pharmaceutical Sciences.
- Health Development Department and Cardiology Department of South Eastern Health and Social Care Trust. 2013. *Cardiovascular Disease: How to Help Reduce Your Risk*. Dundonald: South Eastern Health and Social Care Trust.
- American Heart Association. 2017. *What is Cardiovascular?*. Dallas: American Heart Association.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. 2015. *Coronary Heart Disease, Also Known as Coronary Artery Disease*. Bethesda: National Institute of Health.
- Truelsen, Thomas, Stephen Begg, Colin Mathers. *The Global Burden of Cerebrovascular Disease*. World Health Organization.
- Date, A.A., Nagarsenker, M.S., 2007, *Design and Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Cefpodoxime Proxetil*, International Journal of Pharmaceutics 329. 2007. hal 166-172.

- Wahyuningsih, I., Sugiyanto, Yuswanto, A., Martien, R., 2015, *Uji Kelarutan untuk Seleksi Fase Minyak, Surfaktan dan Kosurfaktan dalam Preparasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Furosemid*, Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, 99-104.
- Choudhary, M., Saurabh, S.S., Pareek, A., Rathore, K.S., 2017, *Self Emulsifying Drug Delivery Sytem: A Novel Drug Delivery System*, International Journal of Applied Pharmaceutical and Biological Research, 2017, 2(3): 76-83.
- Gupta, S., Chavhan, S., Sawant, K.K., 2011, *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System for Adefovir Dipivoxil: Design, Characterization, In Vitro and Ex Vevo Evaluation*, Elsevier, 145-155.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Patel, J., Patel, A., Raval, M., Sheth, N., 2011, *Formulation and Development of A Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Irbesartan*, Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research, vol 2: 9-16.
- Zadeh, Sharif Makhmal, Torabi SH, Azarpanah A. Optimization of Ibuprofen Delivery through Rat Skin from Traditional and Novel Nanoemulsion Formulations. Iran J Pharm Res . 2012; 11(1):47–58.

- <http://edis.ifas.ufl.edu/fs282> (Dahl et al. 2016. Health Benefits of Olive Oil and Olive Extract. Florida: University of Florida IFAS Extension. Diakses: 31 Agustus 2018, pk. 22.40 WIB)
- http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ (Diakses: 18 Juli 2018, pk. 16.39 WIB)
- <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases> (cvds) (Diakses: 18 Juli 2018, pk. 16.39 WIB)
- <https://www.nhs.uk/conditions/cardiovascular-disease/> (Diakses: 19 Juli 2018, pk.10.42 WIB)
- <https://www.nhs.uk/conditions/beta-blockers/> (Diakses: 19 Juli 2018, pk. 11.05 WIB)
- https://www.cdc.gov/stroke/types_of_stroke.htm (Diakses: 1 Agustus 2018, pk. 11.14 WIB)
- https://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/nervoussystem_disorders/types_of_stroke_85,P00813 (Diakses: 1 Agustus 2018, pk. 11.20 WIB)
- <https://www.health.ny.gov/diseases/cardiovascular/stroke/types.htm> (New York State Department of Health. Types of Stroke. Diakses: 1 Agustus 2018, pk. 11.22 WIB)
- <https://www.nhs.uk/conditions/high-blood-pressure-hypertension/> (Diakses: 2 Agustus 2018, pk. 11.15 WIB)
- http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/PocketGL.ENGL_SH.AFR-DE.rev1.pdf (Diakses: 2 Agustus 2018, pk. 11.30 WIB).