Usadha: Journal of Pharmacy. Vol. 5, No. 3, (2026). ISSN 2827-9905
Available online at: https://jsr.lib.ums.ac.id/index.php/ujp

OPTIMASI DAN KARAKTERISASI SNEDDS MINYAK BIJI BUNGA MATAHARI MENGGUNAKAN *BOX-BEHNKEN DESIGN*

OPTIMIZATION AND CHARACTERIZATION OF SUNFLOWER SEED OIL SNEDDS USING BOX-BEHNKEN DESIGN

Rodhia Ulfa[1*], Melzi Octaviani[1], Benni Iskandar[1], Aina Novalia[1], Deni Anggraini[1], Haiyul Fadhli[1]
[1]Program Studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau (STIFAR), Pekanbaru, Indonesia
*E-mail correspondence : rodhiaulfa@stifar-riau.ac.id

Dikirim : 13 Juli 2026 ; Disetujui : 13 Agustus 2026 ; Diterbitkan : 31 Agustus 2026.

Abstrak

Penggunaan minyak biji bunga matahari sebagai zat aktif sekaligus fase minyak dalam *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) masih memerlukan optimasi formulasi yang terikur untuk menghasilkan sistem dengan karakteristik fisikokimia yang konsisten. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan dan mengoptimalkan SNEDDS berbasis minyak biji bunga matahari menggunakan *Box-Behnken Design* (BBD), serta mengevaluasi karakteristik fisikokimianya. Kebaruan penelitian ini terletak pada penerapan optimasi statistik multirespon terhadap minyak biji bunga matahari, Tween 80, gliserol, dan waktu pengadukan, yang diintegrasikan dengan karakterisasi nanoemulsi dan verifikasi eksperimental terhadap formula optimum. Setelah analisis GC-MS dan skrining formulasi awal, formulasi dioptimalkan menggunakan *Design-Expert* 13 berdasarkan transmitansi dan waktu emulsifikasi sebagai respons kritis. Formula optimum yang diperoleh pada komposisi yaitu 9,09% minyak biji bunga matahari, 83,33% Tween 80, dan 7,57% gliserol, dengan nilai desirabilitas sebesar 0,863. Formula tersebut menunjukkan transmittansi sebesar 99,67 ± 0,25%, waktu emulsifikasi 28,46 ± 0,02 detik, ukuran partikel 13,67 nm, indeks polidispersitas 0,324, dan potensial zeta sebesar −19,76 mV. Hasil verifikasi menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara nilai yang diprediksi dan hasil eksperimen ($p>0,05$), yang mendukung validitas metode optimasi. Hasil ini menunjukkan bahwa minyak biji bunga matahari dapat diformulasikan menjadi SNEDDS dengan karakteristik nanoemulsi yang baik. Pendekatan berbasis BBD memberikan dasar rasional untuk pengembahangan lebih lanjut pada sistem pengantaran obat berbasis lipid.

Kata Kunci: SNEDDS, Minyak Biji Bunga Matahari, *Box-behnken Design*

Abstract

The use of sunflower seed oil as both the active ingredient and the oil phase in a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) still requires measured formulation optimization to produce a system with consistent physicochemical characteristics. This study aims to develop and optimize a sunflower seed oil-based SNEDDS using the Box-Behnken Design (BBD), as well as to evaluate its physicochemical characteristics. The novelty of this study lies in the application of multiresponse statistical optimization to sunflower seed oil, Tween 80, and glycerol, integrated with nanoemulsion characterization and experimental verification of the optimal formulation. Following GC-MS analysis and screening of the initial formulations, the formulations were optimized using Design-Expert 13 based on transmittance and emulsification time as critical responses. The optimal formulation obtained had a composition of 9.09% sunflower seed oil, 83.33% Tween 80, and 7.57% glycerol, with a desirability value of 0.863. This formulation exhibited a transmittance of 99.67 ± 0.25%, an emulsification time of 28.46 ± 0.02 seconds, a particle size of 13.67 nm, a polydispersity index of 0.324, and a zeta potential of −19.76 mV.

Verification results showed no significant difference between the predicted values and the experimental results ($p > 0.05$), supporting the validity of the optimization method. These results indicate that sunflower seed oil can be formulated into SNEDDS with good nanoemulsion characteristics. The BBD-based approach provides a rational basis for further development of lipid-based drug delivery systems.

Keywords: *SNEDDS, Sunflower oil, Box-Behnken Design*

PENDAHULUAN

Minyak biji bunga matahari adalah bahan alami yang memiliki potensi penggunaan dalam sediaan farmasi dan nutrasetikal karena mengandung berbagai komponen bioaktif seperti tokoferol dan antioksidan lainnya. Hasil penelitian terkini menunjukkan bahwa bungan matahari dan produk turunannya tetap relevan untuk pengembangan produk kesehatan (Niu *et al*., 2025). Akan tetapi pemanfaatan minyak biji bungan matahari sebagai zat aktif dalam sediaan oral masih memiliki keterbatasan terkait sifat lipofilik dan keterbatasan dispersi dalam madia air. Hal ini dapat membatasi proses solubilisasi dan bioavailabilitas pada sistem penghantaran konvensional sehingga diperlukan pendekatan formulasi yang mampu meningkatkan hasil biofarmasetisnya (Buya *et al*., 2020).

Sistem Penghantaran Berbasis Lipid (*Lipid-Based Delivery Systems*/LBDs) banyak digunakan untuk meningkatkan solubilisasi, melindungi bahan aktif dari degradasi, dan memfasilitasi absorpsi senyawa hidrofobik (Buya *et al*., 2020). Salah satu sistem yang prospektif adalah *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS), yang mampu membentuk nanoemulsi secara spontan dalam cairan gastrointestinal sehingga berpotensi meningkatkan penghantaran oral minyak biji bunga matahari (Smitha *et al*., 2025).

Formulasi minyak biji bunga matahari secara konvensional memiliki keterbatasan dispersi akibat sifat hidrofobiknya, sehingga dapat menghambat pelarutan dan absorpsi (Jindal *et al*., 2025). Keberhasilan SNEDDS bergantung pada proporsi fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang tepat untuk menghasilkan sistem yang stabil dan berkualitas (Buya *et al*., 2020). Surfaktan dan kosurfaktan berperan menurunkan tegangan antarmuka serta menstabilkan droplet; dalam penelitian ini, Tween 80 dan gliserol digunakan untuk mendukung pembentukan sistem nanoemulsi yang transparan dan stabil (Ollong *et al*., 2026).

Literatur menunjukkan bahwa optimasi SNEDDS memerlukan pendekatan statistik untuk menghindari metode *trial and error*. *Box–Behnken Design* (BBD) efektif mengevaluasi pengaruh beberapa variabel formulasi terhadap parameter seperti waktu emulsifikasi, transmitansi, ukuran partikel, dan zeta potensial dengan jumlah eksperimen yang efisien (Usta *et al*., 2022). Keberhasilan BBD dalam menghasilkan SNEDDS dengan karakteristik fisikokimia yang sesuai mendukung penerapannya pada pengembangan SNEDDS minyak biji bunga matahari secara terarah (Jayapal & Vishnu, 2021).

Meskipun SNEDDS untuk senyawa lipofilik telah menjadi subjek penelitian yang ekstensif, studi spesifik mengenai SNEDDS berbasis minyak biji bunga matahari yang menggunakan desain Box–Behnken masih terbatas. Kesenjangan penelitian ini menjadi dasar akademis bagi studi ini untuk merancang formulasi algoritma yang optimal, yang tidak hanya memenuhi persyaratan fisikokimia SNEDDS tetapi juga mempertahankan aktivitas antioksidan minyak sebagai nilai farmakologis tambahan (Jindal *et al*., 2025; Smitha *et al*., 2025). Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah mengoptimalkan proporsi minyak biji bunga matahari,

Tween 80, dan gliserol untuk menghasilkan SNEDDS yang stabil, cepat diemulsifikasi, dan berukuran nano. Penentuan komposisi yang tepat diharapkan akan menghasilkan sistem yang memenuhi karakteristik SNEDDS berkualitas tinggi dan berpotensi dikembangkan menjadi sistem penghantaran obat modern.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Particle Size Analizer* (HORIBA SZ-100) dan Gas *Chromatography-Mass Spectrometry* (Shimadzu SE QP2010). Bahan yang digunakan yaitu Minyak Biji Bunga Matahari (PT.Lansida), Tween 80 (teknis, PT.CAO Indonesia *Chemicals*), Gliserol (teknis, PT.Sorini Agro Asia Corp. Tbk.), *Aquadest* dan Metanol.

Analisis GC-MS Minyak Biji Bunga Matahari

Analisis senyawa yang terdapat di dalam minyak biji bunga matahari dilakukan menggunakan alat *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS) (Parisa *et al*., 2026).

Penentuan Rasio Surfaktan dan Kosurfaktan (Smix)

Penentuan komposisi surfaktan dan kosurfaktan (smix) dilakukan dengan mengatur beberapa variasi rasio untuk mendapatkan sistem yang paling stabil. Rasio yang digunakan untuk analisis komparatif berkisar dari 1:1, 1:2, 1:3, 2:3, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 1:4, 1:5 hingga 1:6 antara surfaktan dan kosurfaktan. Setiap formula disiapkan dalam volume total 2 mL dalam vial, dan larutan dicampur bersama dengan pengaduk magnetik (30 menit × 500 rpm, 40 °C), kemudian disonikasi (1 jam × 40 °C). Campuran dipertahankan pada suhu 25 °C selama 24 jam untuk mempelajari stabilitas campuran. Formula yang dipilih adalah campuran yang tetap homogen dan tidak menunjukkan pemisahan fase. Setiap pengujian dilakukan dalam 3x replikasi (Jayapal & Vishnu, 2021; J. Patel *et al*., 2011).

Penentuan Rasio Minyak dan Smix

Komposisi surfaktan dan kosurfaktan pada tahap sebelumnya ditambahkan ke minyak dalam rasio yang berbeda sesuai dengan Tabel 2, versi modifikasi dari Patel *et al*. (2011), rasio minyak ke smix 1:10, 1:9.5, 1:9, 1:8.5, 1:8, 1:7.5, 1:7, 1:6.5, 1:6, 1:5.5, 1:5, 1:4.5, 1:4, 1:3, 1:2.5, 1:2, 1:1. Kemudian setiap formula dihomogenisasi menggunakan pengaduk magnetik selama 30 menit pada 500 rpm, 40 °C, disonikasi selama 1 jam pada 40 °C, dan kemudian dibiarkan pada suhu kamar selama 24 jam untuk memeriksa stabilitasnya. Formula yang menunjukkan karakteristik stabil tanpa pemisahan fase serta menghasilkan nilai persen transmitan tinggi pada rentang 90%–100% ditetapkan sebagai formula SNEDDS terpilih (Jayapal & Vishnu, 2021; J. Patel *et al*., 2011).

Optimasi SNEDSS Minyak Biji Bunga Matahari

Optimasi komposisi dilakukan menggunakan *Box–Behnken Design* (BBD) dengan perangkat lunak *Design-Expert* versi 13. Empat variabel independen yang ditentukan adalah minyak biji bunga matahari (A), Tween 80 (B), gliserol (C), dan pengadukan (D). Dua respon yang dioptimasi adalah persentase transmitansi (Y1) dan waktu emulsifikasi (Y2). Tingkat rendah (−1), tengah (0), dan tinggi (+1) untuk setiap faktor yang ditetapkan berdasarkan hasil skrining rasio minyak:Smix yang memenuhi kriteria stabilitas dan transmitansi. Matriks desain menghasilkan 29 formula eksperimental. Hubungan antara faktor formulasi dan respons dianalisis menggunakan model polinomial yang sesuai, yaitu model linear, *two-factor*

interaction (2FI), atau kuadratik, sesuai hasil *model fitting*. Pemilihan model dilakukan berdasarkan hasil uji ANOVA, signifikansi model ($p<0,05$), *lack-of-fit*, nilai R^2, *adjusted* R^2, *predicted* R^2, serta *adequate precision*. Model dianggap memadai apabila signifikan, *lack-of-fit* tidak signifikan ($p>0,05$), serta menunjukkan kesesuaian yang dapat diterima antara nilai R^2, *adjusted* R^2, dan *predicted* R^2. Plot residual dan hubungan antara nilai prediksi dengan nilai aktual digunakan sebagai analisis diagnostik tambahan (Usta *et al*., 2022).

Persiapan SNEDDS minyak biji bunga matahari dilakukan melalui pencampuran Tween 80 dan gliserol ke dalam vial, minyak biji bunga matahari dimasukkan secara bertahap, sementara sistem distandarisasi dan campuran dihomogenisasi dengan pengadukan magnetik selama 30 menit pada 500 rpm dan 40 °C diikuti sonikasi selama 1 jam pada suhu 40 °C. Formula yang telah diperoleh selanjutnya dievaluasi berdasarkan nilai transmitan dan waktu emulsifikasinya (J. Patel *et al*., 2011; Usta *et al*., 2022).

Evaluasi Respon SNEDDS Minyak Biji Bunga Matahari

Persen transmitansi dan waktu emulsifikasi digunakan sebagai parameter respons dalam evaluasi SNEDDS. Sebanyak 100 µL sampel ditambahkan ke dalam air hingga 5 mL dan divortex selama 30 detik. Transmitansi diukur pada 650 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan air suling sebagai blanko; nilai mendekati 100% menunjukkan emulsi yang jernih dan transparan (Ulfa *et al*., 2021). Waktu emulsifikasi ditentukan dengan melarutkan 0,1 mL SNEDDS dalam 5 mL air suling, kemudian divortex sambil mencatat waktu hingga terbentuk emulsi secara visual (Wahyuningsih & Latief, 2021).

Penentuan Formula Optimum dan Verifikasi Formula Optimum SNEDDS

Penentuan formula optimum dilakukan dengan memanfaatkan metode Box-Behnken *Design* melalui perangkat lunak *Design Expert* versi 13 dengan variabel komponen berupa minyak biji bunga matahari, Tween 80, dan gliserol. Formula optimum ditetapkan sebagai formula dengan nilai desirability paling tinggi, yaitu mendekati 1. Validitas model diuji dengan membandingkan nilai respons yang diprediksi oleh *Design-Expert* dengan hasil eksperimental. Kesesuaian tersebut dievaluasi melalui persentase bias atau *prediction error* (Usta *et al*., 2022).

Karakterisasi SNEDDS Minyak Biji Bunga Matahari

Formula SNEDDS minyak biji bunga matahari sebanyak 1 mL dipipet menggunakan mikropipet ke dalam labu takar 10 mL, kemudian ditambahkan akuades hingga tanda batas. Selanjutnya, distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial dari sediaan yang dihasilkan ditentukan menggunakan metode *Dynamic Light Scattering* (DLS) dengan alat *Particle Size Analyzer* (Buya *et al*., 2020).

Uji Stabilitas

Stabilitas termodinamik dan integritas fase dari formulasi optimum dievaluasi pada kondisi suhu dan gaya sentrifugal yang berbeda. Pengujian ini dilakukan untuk menilai apakah nanoemulsi tetap stabil ketika mengalami stres fisik selama penyimpanan atau proses penanganan.

Ketahanan terhadap Pengenceran

Untuk mengevaluasi toleransi formulasi terhadap pengenceran, sampel formulasi optimum diencerkan dengan akuades pada rasio 1:50, 1:100, 1:250, dan 1:1000. Sampel yang diencerkan kemudian diamati selama 24 jam untuk mendeteksi indikasi ketidakstabilan, seperti

pemisahan fasa atau pengendapan. Pengujian ini relevan karena sistem penghantaran obat nanoemulsi (SNEDDS) diharapkan tetap stabil setelah pengenceran dalam medium berair, yang mencerminkan kondisi pasca-administrasi oral (Usta *et al*., 2022).

Uji Sentrifugasi

Dalam pengujian ini, formulasi optimum yang telah diencerkan (1:25) dengan akuades dikenai sentrifugasi pada kecepatan 5000 rpm selama 30 menit. Setelah proses sentrifugasi, nanoemulsi dievaluasi untuk mengidentifikasi adanya tanda-tanda ketidakstabilan, termasuk pemisahan fasa atau *creaming* (Usta *et al*., 2022; K. S. Yadav *et al*., 2024).

Heating-Cooling Cycles

Konsentrat pra-formulasi SNEDDS optimum disimpan dalam tiga siklus pemanasan dan pendinginan yang mencakup rentang temperatur 4 °C hingga 45 °C. Setiap siklus berlangsung minimal selama 48 jam pada setiap titik temperatur. Setelah perlakuan tersebut, formulasi dianalisis potensi pengendapan obat dan pemisahan fasa. Selanjutnya, formulasi diencerkan dengan akuades untuk menilai kembali stabilitas nanoemulsi yang terbentuk (Rani & Radha, 2023; Usta *et al*., 2022; K. S. Yadav *et al*., 2024).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis GC-MS Minyak Biji Bunga Matahari

Hasil analisis GC-MS terhadap minyak biji bunga matahari menunjukkan profil kimia yang didominasi oleh 13-octadecenal (44,39%), diikuti oleh asam heksadekanoat (13,61%) dan asam 9,12-oktadekadienoat (6,96%). Keberadaan 13-octadecenal, sebagai aldehida lemak tak jenuh rantai C18, secara kimiawi konsisten dengan karakteristik lipid yang cenderung berada pada lingkungan hidrofobik fase minyak. Sifat ini mendukung fungsinya sebagai fase minyak dalam sistem SNEDDS, yang berperan menyediakan media pelarutan untuk komponen hidrofobik (Agunloye *et al*., 2025). Kinerja pembentukan nanoemulsi selanjutnya bergantung pada interaksi antara fase minyak dengan surfaktan dan kosurfaktan. Dalam pengembangan SNEDDS, pemilihan fase minyak dan proporsi komponen menjadi faktor krusial karena secara langsung memengaruhi pembentukan wilayah nanoemulsi, ukuran globul, serta efisiensi self-emulsifikasi saat berinteraksi dengan fase berair. Oleh karena itu, dominasi senyawa lipid rantai panjang dalam minyak biji bunga matahari memberikan dasar rasional untuk penggunaannya sebagai fase minyak. Namun, kemampuan aktual dalam membentuk SNEDDS yang efektif memerlukan pembuktian melalui karakterisasi formulasi, tidak semata-mata didasarkan pada hasil GC-MS (Nair *et al*., 2022). Hasil GC-MS dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Analisis GC-MS

No. Puncak	Waktu Retensi	Nama Senyawa	Area(%)
2	5,833	*2,4-Decadienal*	6,03
5	12,911	*Hexadecanoic acid*	13,61
6	13,363	*9,12-Octadecadienoic acid*	6,96
9	14,737	*13-Octadecenal*	44,39
10	16,565	*2-Hexadecanol*	6,86

Dari tinjauan biologis, 13-octadecenal menarik perhatian karena beberapa studi dalam dekade terakhir mengaitkannya dengan aktivitas yang berhubungan dengan modulasi stres

oksidatif (Agunloye *et al*., 2025; Noshad *et al*., 2022; Ojo *et al*., 2025). Hasil penelitian Agunloye *et al*. (2025) mengidentifikasi (Z)-13-octadecenal sebagai komponen utama (35,90%) dalam ekstrak etanol daun Persea americana dan mengklasifikasikannya sebagai salah satu senyawa dengan aktivitas antioksidan. Studi oleh Noshad *et al*. (2022) mendeteksi sekitar 11% octadecenal dalam minyak atsiri Citrus bergamia, yang menunjukkan aktivitas antioksidan melalui uji DPPH, ABTS, dan pemudaran β-karoten. Senyawa ini juga dimasukkan dalam analisis molecular docking terhadap target yang relevan dengan mekanisme antioksidan. Ojo *et al*. (2025) menemukan 13-octadecenal sebagai salah satu senyawa dominan dalam ekstrak metanol *Spilanthes filicaulis*, yang dilaporkan meningkatkan GSH, SOD, dan CAT serta menurunkan MDA pada model kerusakan jaringan akibat $FeSO_4$. Namun, aktivitas antioksidan tersebut belum dapat dikaitkan secara definitif dengan 13-octadecenal karena pengujian dilakukan pada matriks multikomponen tanpa konfirmasi menggunakan senyawa murni. Oleh karena itu, tingginya 13-octadecenal dalam minyak biji bunga matahari pada penelitian ini dapat dianggap berpotensi berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan, yang masih memerlukan konfirmasi eksperimental pada minyak dan SNEDDS (Agunloye *et al*., 2025; Noshad *et al*., 2022; Ojo *et al*., 2025).

Penentuan Rasio Surfaktan dan Kosurfaktan (Smix)

Hasil skrining Smix mengindikasikan bahwa peningkatan proporsi Tween 80 menghasilkan sistem yang lebih jernih dan stabil. Rasio 10:1 dan 11:1 menunjukkan karakteristik yang lebih baik dibandingkan campuran yang didominasi gliserol. Hal ini menunjukkan bahwa kapasitas emulsifikasi sistem terutama dikendalikan oleh kecukupan surfaktan pada antarmuka minyak:air (Jindal *et al*., 2025; Smitha *et al*., 2025). Peningkatan konsentrasi Tween 80 meningkatkan jumlah molekul surfaktan yang teradsorpsi pada permukaan fase minyak dan menurunkan energi bebas serta tegangan antarmuka yang diperlukan untuk pembentukan permukaan baru selama proses emulsifikasi spontan (Priani *et al*., 2025; Rathore *et al*., 2022).

Kondisi ini mempermudah fragmentasi fase minyak menjadi droplet yang lebih kecil sekaligus membentuk lapisan interfasial hidrofilik yang menghambat kontak langsung serta koalesensi antardroplet (Nair *et al*., 2022; Priani *et al*., 2025). Sebagai surfaktan nonionik dengan nilai HLB tinggi, Tween 80 lebih mendukung pembentukan sistem minyak-dalam-air. Oleh karena itu, peningkatan proporsinya dalam Smix dapat memperluas wilayah nanoemulsifikasi dan meningkatkan kejernihan dispersi setelah pengenceran (Nair *et al*., 2022; Rathore *et al*., 2022). Hubungan ini konsisten dengan penelitian SNEDDS lain yang menunjukkan bahwa perubahan jenis dan rasio minyak, surfaktan, serta kosurfaktan secara langsung memengaruhi transmitansi, waktu emulsifikasi, dan ukuran droplet yang dihasilkan (Annisa *et al*., 2021; Usta *et al*., 2022).

Gliserol memiliki fungsi yang komplementer terhadap Tween 80, yaitu sebagai kosurfaktan yang meningkatkan fluiditas dan fleksibilitas lapisan antarmuka. Hal ini memungkinkan molekul surfaktan lebih mudah menyesuaikan susunannya terhadap kelengkungan permukaan droplet selama pembentukan nanoemulsi (Kumar *et al*., 2025; Priani *et al*., 2025). Peningkatan mobilitas antarmuka ini dapat mendukung emulsifikasi spontan karena energi yang diperlukan untuk deformasi dan pemecahan fase minyak menjadi droplet yang lebih kecil menjadi lebih rendah (Nair *et al*., 2022; Priani *et al*., 2025). Namun, efek

kosurfaktan bersifat bergantung pada konsentrasi, jumlah yang berlebihan dapat meningkatkan fluiditas film secara berlebihan, memperluas lapisan interfasial, dan mengurangi kerapatan kemasan molekul surfaktan sehingga sistem menjadi lebih rentan terhadap pembesaran droplet atau ketidakstabilan fase (Rathore *et al*., 2022).

Tabel 2. Tabel Pengamatan Secara Visual Penentuan Komposisi Surfaktan dan Kosurfaktan

No	Rasio komposisi		Visual	Stabilitas
	Tween 80	Gliserol		
1	1	1	Keruh	Memisah
2	1	2	Keruh	Memisah
3	1	3	Keruh	Memisah
4	2	3	Keruh	Memisah
5	3	1	Keruh	Stabil
6	4	1	Keruh	Stabil
7	5	1	Keruh	Stabil
8	6	1	Keruh	Stabil
9	7	1	Keruh	Stabil
10	8	1	Keruh	Stabil
11	9	1	Keruh	Stabil
12	**10**	**1**	**Jernih**	**Stabil**
13	**11**	**1**	**Jernih**	**Stabil**
14	1	4	Keruh	Memisah
15	1	5	Keruh	Memisah
16	1	6	Keruh	Memisah

Berdasarkan evaluasi visual kejernihan, stabilitas dispersi, dan kecenderungan pembentukan fase homogen (Tabel 2), rasio Smix 11:1 (Tween 80) dipilih sebagai ratio paling optimal. Secara mekanistik, rasio ini merepresentasikan kondisi di mana jumlah Tween 80 cukup untuk mencapai *critical interfacial coverage*, yaitu keadaan ketika permukaan droplet tersaturasi oleh molekul surfaktan sehingga tegangan antarmuka berada pada nilai minimum yang stabil (Priani *et al*., 2025; Rathore *et al*., 2022). Sehingga rasio 11:1 memberikan keseimbangan optimal antara penurunan tegangan antarmuka dan stabilitas film interfasial, yang berkorelasi langsung dengan terbentuknya droplet berukuran lebih kecil, distribusi lebih homogen, serta sistem yang lebih jernih dan stabil secara kinetik (Annisa *et al*., 2021; Usta *et al*., 2022).

Penentuan Rasio Minyak dan Smix

Skrining awal mengindikasikan bahwa rasio minyak:Smix antara 1:10 hingga 1:4,5 menghasilkan sistem yang jernih dan stabil dengan transmitansi tinggi. Peningkatan fraksi minyak pada rasio 1:3 hingga 1:1 secara bertahap menurunkan transmitansi. Beberapa formulasi menunjukkan kekeruhan atau pemisahan fase, yang mengindikasikan keterbatasan kapasitas Smix dalam mengemulsifikasi fase minyak secara efektif (Jayapal & Vishnu, 2021; Zafar *et al*., 2022). Peningkatan fraksi minyak meningkatkan volume fase hidrofobik yang membutuhkan pelapisan oleh surfaktan dan kosurfaktan. Apabila jumlah Smix tidak meningkat secara proporsional, luas antarmuka yang tersedia tidak lagi mendapatkan cakupan surfaktan yang memadai Kondisi ini meningkatkan kecenderungan pembentukan droplet yang lebih

besar karena penurunan tegangan antarmuka dan stabilisasi permukaan yang tidak optimal pada seluruh fase minyak yang terdispersi (Zafar *et al*., 2021, 2022).

Tabel 3. Hasil Penentuan Komposisi Minyak dengan Surfaktan dan Kosurfaktan

No	Rasio komposisi		Komposisi (%)			Respon			
	Minyak	Smix (11:1)	MBBM	Tween 80	Gliserol	Visual	Stabilitas	Waktu emulsifikasi (detik)	% Transmitan
1	1	10	9,09	83,33	7,57	Jernih	Stabil	39,88	98,4
2	1	9,5	9,52	82,93	7,53	Jernih	Stabil	35,50	98,9
3	1	9	10	82,5	7,5	Jernih	Stabil	26,06	97,2
4	1	8,5	10,52	82,01	7,45	Jernih	Stabil	51,95	98,8
5	1	8	11,11	81,48	7,40	Jernih	Stabil	44,62	99,2
6	1	7,5	11,76	80,88	7,35	Jernih	Stabil	49,41	98,4
7	1	7	12,5	80,20	7,29	Jernih	Stabil	51,53	99,2
8	1	6,5	13,33	79,44	7,22	Jernih	Stabil	48,83	95,0
9	1	6	14,28	78,57	7,14	Jernih	Stabil	46,45	97,2
10	1	5,5	15,38	77,56	7,05	Jernih	Stabil	37,07	98,5
11	1	5	16,67	76,38	6,94	Jernih	Stabil	57,33	98,6
12	1	4,5	18,18	75	6,81	Jernih	Stabil	50,10	98,4
13	1	4	20	73,33	6,67	Jernih	Stabil	49,21	94,6
14	1	3	25	68,75	6,25	Jernih	Stabil	30,24	41,8
15	1	2,5	28,57	65,47	5,95	Jernih	Stabil	25,32	65,1
16	1	2	33,33	61,11	5,55	Jernih	Stabil	35,29	87,4
17	1	1	50	45,83	4,17	Keruh	Memisah	27,69	54,6
18	1,5	1	60	36,67	3,33	Keruh	Memisah	24,17	38,4
19	2	1	66,67	30,56	2,78	Keruh	Memisah	21,70	0,7
20	2,5	1	71,43	26,19	2,38	Keruh	Memisah	18,33	1,4
21	3	1	75	22,92	2,08	Keruh	Memisah	18,08	0,1
22	4	1	80	18,33	1,67	Keruh	Memisah	18,04	0,1
23	7	1	87,5	11,45	1,04	Keruh	Memisah	14,70	0,3
24	9	1	90	9,17	0,83	Keruh	Memisah	12,03	0,2

Studi optimasi SNEDDS juga menunjukkan bahwa konsentrasi minyak berdampak positif pada ukuran globul. Peningkatan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan umumnya menurunkan ukuran globul karena peningkatan ketersediaan molekul pada antarmuka minyak:air (Priani *et al*., 2025; Zafar *et al*., 2021). Penurunan transmitansi pada formulasi dengan fraksi minyak lebih tinggi tidak hanya mencerminkan perubahan kejernihan visual, tetapi juga mengindikasikan penurunan efisiensi pembentukan dispersi halus akibat ketidakseimbangan antara beban minyak dan kapasitas emulsifikasi Smix (Buya *et al*., 2020; Rani & Radha, 2023).

Jumlah Smix yang memadai memungkinkan Tween 80 dan gliserol untuk menurunkan tegangan antarmuka, memfasilitasi deformasi fase minyak, dan mempercepat fragmentasinya menjadi droplet yang lebih kecil setelah kontak dengan fase berair (Buya *et al*., 2020; Usta *et al*., 2022). Sebaliknya, peningkatan minyak tanpa dukungan surfaktan yang sebanding dapat meningkatkan viskositas fase terdispersi dan memperpanjang proses pembentukan antarmuka baru. Hal ini menyebabkan sistem cenderung menghasilkan globul yang lebih

besar dan efisiensi emulsifikasi yang lebih rendah (Zafar *et al*., 2021; Rani & Radha, 2023). Temuan ini konsisten dengan penelitian SNEDDS iloperidone yang menunjukkan bahwa penurunan konsentrasi minyak bersamaan dengan peningkatan fraksi surfaktan berhubungan dengan penurunan ukuran globul karena fase minyak lebih mudah diemulsifikasi (Rani & Radha, 2023). Dengan demikian, rentang rasio 1:10 hingga 1:4,5 dalam penelitian ini dapat dianggap sebagai wilayah komposisi awal yang memiliki kapasitas emulsifikasi spontan dan persen transmittan yang tinggi. Dari rentang rasio tersebut didapat batas bawah dan batas atas minyak (9,09%-18,18%), surfaktan (75%-83,33%) dan kosurfaktan (6,81%-7,57%) yang dapat dilihat pada Tabel 3.

Peningkatan minyak di luar rentang tersebut menggeser keseimbangan sistem ke arah dispersi yang kurang efisien (Jayapal & Vishnu, 2021; Smitha *et al*., 2025). Dari perspektif kestabilan, peningkatan ukuran droplet dan lapisan antarmuka yang tidak mencukupi dapat meningkatkan kemungkinan tumbukan dan koalesensi. Akibatnya, formulasi dengan fraksi minyak berlebihan lebih rentan terhadap pembesaran droplet, kekeruhan, dan pemisahan fase selama pengenceran (Zafar *et al*., 2022). Hasil menunjukkan bahwa pengendalian rasio minyak terhadap Smix merupakan determinan penting dalam mempertahankan keseimbangan antara kapasitas fase minyak, pembentukan droplet berukuran kecil, efisiensi emulsifikasi, dan kestabilan sistem. Rentang komposisi yang memenuhi kriteria tersebut layak digunakan sebagai dasar optimasi formulasi selanjutnya (Buya *et al*., 2020; Usta *et al*., 2022).

Optimasi SNEDSS Minyak Biji Bunga Matahari

Optimasi menggunakan desain Box-Behnken (BBD) melibatkan 29 run (termasuk 5 *center points*) percobaan untuk mengevaluasi pengaruh empat faktor: minyak biji bunga matahari (A), Tween 80 (B), gliserol (C), dan waktu pengadukan (D) terhadap persentase transmitansi (Y_1) dan waktu emulsifikasi (Y_2) sebagai respons formulasi. Pendekatan BBD ini sesuai untuk optimasi SNEDDS karena memungkinkan analisis kuantitatif terhadap arah dan besaran pengaruh faktor formulasi terhadap respons, melampaui perbandingan deskriptif antarformula (Rani & Radha, 2023; K. S. Yadav *et al*., 2024). Hasil eksperimental menunjukkan bahwa formulasi F11 mencapai waktu emulsifikasi tercepat (17,86 detik) dengan transmitansi 99,4%. Formulasi F17 memberikan kombinasi transmitansi tertinggi (99,6%) dengan waktu emulsifikasi yang relatif cepat (19,76 detik). Sebaliknya, formulasi F4 juga mencapai transmitansi 99,6% namun memerlukan waktu emulsifikasi 49,04 detik, mengindikasikan bahwa pemilihan formula tidak dapat hanya didasarkan pada satu respons tunggal, melainkan harus mempertimbangkan optimasi multirespons (Priani *et al*., 2025; Rani & Radha, 2023). Hasil ini dapat dilihat pada Tabel 4 dan 5.

Analisis varians (ANOVA) menunjukkan model transmitansi signifikan ($F = 5,97$, $p = 0,0018$), mengindikasikan bahwa variasi faktor formulasi secara keseluruhan memiliki pengaruh yang bermakna terhadap kejernihan sistem (Tabel 6) (Usta *et al*., 2022). Berdasarkan analisis regresi terhadap data percobaan, minyak biji bunga matahari merupakan faktor paling dominan terhadap transmitansi (koefisien $-2,075$, $p < 0,001$). Pengaruh individual Tween 80, gliserol, dan waktu pengadukan relatif lebih kecil dalam rentang penelitian ini. Nilai R^2 sebesar 0,4989 dan adjusted R^2 sebesar 0,4153 menunjukkan bahwa model menjelaskan sekitar separuh variasi transmitansi. Predicted R^2 sebesar 0,2744 mengindikasikan

kemampuan prediksi eksternal yang masih terbatas. Namun, nilai adequate precision sebesar 8,1891, yang melebihi nilai acuan 4, menunjukkan rasio sinyal terhadap noise yang memadai untuk mengeksplorasi ruang desain (Usta *et al*., 2022; K. S. Yadav *et al*., 2024).

Tabel 4. Hasil Data *Run* Formula SNEDDS Minyak Biji Bunga Matahari dari BBD

Formula	MBBM (%)	Tween 80 (%)	Gliserol (%)	Waktu Stirer (menit)
F1	13,635	83,33	7,57	20
F2	13,635	79,165	7,19	20
F3	13,635	83,33	6,81	20
F4	9,09	79,165	6,81	20
F5	13,635	79,165	6,81	10
F6	13,635	79,165	6,81	30
F7	13,635	75	7,19	30
F8	18,18	79,165	6,81	20
F9	13,635	79,165	7,19	20
F10	13,635	75	7,57	20
F11	9,09	79,165	7,19	10
F12	13,635	79,165	7,57	10
F13	13,635	83,33	7,19	10
F14	18,18	75	7,19	20
F15	18,18	83,33	7,19	20
F16	13,635	83,33	7,19	30
F17	9,09	79,165	7,19	30
F18	18,18	79,165	7,19	30
F19	18,18	79,165	7,57	20
F20	9,09	79,165	7,57	20
F21	13,635	75	6,81	20
F22	13,635	79,165	7,19	20
F23	18,18	79,165	7,19	10
F24	13,635	79,165	7,19	20
F25	13,635	79,165	7,57	30
F26	13,635	75	7,19	10
F27	13,635	79,165	7,19	20
F28	9,09	83,33	7,19	20
F29	9,09	75	7,19	20

Nilai lack-of-fit yang tidak signifikan (p = 0,7728) mengkonfirmasi bahwa penyimpangan model dari data eksperimental tidak secara bermakna lebih besar daripada kesalahan percobaan murni. Model waktu emulsifikasi juga signifikan (F = 3,66, p = 0,0182), mengindikasikan bahwa perubahan faktor formulasi secara simultan memengaruhi kecepatan pembentukan emulsi mandiri (Usta *et al*., 2022; Zafar *et al*., 2021). Minyak biji bunga matahari kembali menunjukkan pengaruh paling dominan dengan koefisien positif (9,908, p ≈ 0,002), yang berarti peningkatan fase minyak secara nyata berkorelasi dengan pemanjangan waktu emulsifikasi dalam desain penelitian ini.

Nilai R^2 (0,3790), adjusted R^2 (0,2755), dan predicted R^2 (0,0500) menunjukkan bahwa meskipun model signifikan secara statistik, kekuatan prediktifnya relatif rendah, dan masih terdapat variabilitas respons yang belum terjelaskan oleh faktor linear dalam model (Priani *et al*., 2025; Rani & Radha, 2023). Nilai adequate precision sebesar 6,3654 tetap mengindikasikan sinyal model yang memadai, sementara lack-of-fit yang tidak signifikan (p = 0,1980) mendukung penggunaan model untuk mengidentifikasi kecenderungan respons pada ruang

eksperimen yang ditetapkan (Usta *et al*., 2022; P. Yadav *et al*., 2020). Oleh karena itu, model waktu emulsifikasi lebih tepat digunakan untuk mengidentifikasi arah pengaruh faktor daripada untuk prediksi presisi tinggi tanpa verifikasi eksperimental terhadap formula hasil optimasi (Priani *et al*., 2025).

Tabel 5. Hasil Uji Waktu Emulsifikasi dan Persen Transmittan

Formula	Waktu Emulsifikasi (detik)	Persen Transmitan (%)
F1	37,65	99,3
F2	45,28	99,3
F3	52,48	99,1
F4	49,04	99,6
F5	49,30	99,3
F6	58,70	99,1
F7	48,28	99,0
F8	52,90	98,8
F9	40,43	99,0
F10	46,14	99,3
F11	17,86	99,4
F12	58,18	98,9
F13	59,18	99,4
F14	56,19	93,3
F15	45,17	95,6
F16	30,51	99,0
F17	19,76	99,6
F18	58,24	93,9
F19	40,92	94,5
F20	44,45	98,7
F21	50,90	96,2
F22	57,60	95,1
F23	58,56	94,6
F24	43,02	99,3
F25	57,91	99,3
F26	58,40	98,8
F27	44,30	98,9
F28	29,49	99,3
F29	32,48	99,0

Tabel 6. Persamaan ANOVA yang diperoleh dari Persen Transmitan dan waktu Emulsifikasi dengan Metode BBD

	Transmittance				*Emulsification Time*			
	Sum of squares	***Mean square***	***F value***	***p value***	***Sum of squares***	***Mean square***	***F value***	***p value***
Model (significant)	55,16	13,79	5,97	0,0018	1444,58	361,15	3,66	0,0182
Residual	55,41	2,31			2366,63	98,61		
Lack of fit (not significant)	42,32	2,12	0,6467	0,7728	2188,83	109,44	2,46	0,1980
Pure error	13,09	3,27			177,79	44,45		
Std deviation	1,52				9,93			
Predicted R^2	0,2744				0,0500			
Adjusted R^2	0,4153				0,2755			
R^2	0,4989				0,3790			
Adeq precision	8,1891				6,3654			

Interpretasi permukaan respons dan plot kontur harus disesuaikan dengan model linear yang terpilih, yang secara teoritis mengarah pada bentuk bidang planar dan kontur yang relatif linear, tanpa kelengkungan kuat yang biasanya terkait dengan efek kuadratik (P. Yadav *et al*., 2020). Pada respons transmitansi, arah gradien model menunjukkan penurunan transmitansi seiring peningkatan kadar minyak, dan kecenderungan peningkatan transmitansi dengan proporsi Tween 80 yang lebih tinggi, sejalan dengan hubungan antara kapasitas surfaktan dan kejernihan nanoemulsi (Zafar *et al*., 2021). Pada waktu emulsifikasi, permukaan respons diperkirakan meningkat tajam ke arah kadar minyak yang lebih tinggi, sementara peningkatan Tween 80, gliserol, dan waktu pengadukan cenderung menurunkan waktu emulsifikasi dalam batas komposisi yang diuji (Usta *et al*., 2022). Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa kadar minyak merupakan determinan utama kedua respons dan mendukung penggunaan optimasi berbasis *desirability* untuk mencapai kompromi antara transmitansi maksimum dan waktu emulsifikasi minimum, sebelum formula terpilih diverifikasi dan dikarakterisasi lebih lanjut (Tanga *et al*., 2025).

Penentuan Formula Optimum dan Verifikasi Formula Optimum SNEDDS

Optimasi multirespons menggunakan Box–Behnken Design menghasilkan formula optimum yang terdiri atas 9,09% minyak biji bunga matahari, 83,33% Tween 80, dan 7,57% gliserol dengan waktu pengadukan 30 menit. Nilai desirability sebesar 0,863 dicapai, menunjukkan kompromi simultan antara maksimalisasi transmitansi dan minimalisasi waktu emulsifikasi. Pendekatan desirability function terbukti relevan dalam optimasi SNEDDS karena memungkinkan penggabungan beberapa respons dengan sasaran berbeda menjadi satu kriteria numerik untuk menentukan wilayah formulasi yang paling memenuhi atribut kualitas kritis yang ditetapkan (Buya *et al*., 2020; Priani *et al*., 2025).

Penelitian SNEDDS sebelumnya yang menggunakan BBD juga menunjukkan bahwa formula optimum perlu dikonfirmasi melalui pembuatan ulang formula dan perbandingan nilai hasil eksperimen dengan prediksi model, yang menekankan bahwa solusi numerik tidak hanya bergantung pada keluaran perangkat lunak. Verifikasi tiga replikasi menunjukkan bahwa transmitansi aktual sebesar 99,67 ± 0,2516% sangat mendekati nilai prediksi 100,048%, sementara waktu emulsifikasi aktual sebesar 28,46 ± 0,0152 detik juga mendekati nilai prediksi 28,44 detik (Buya *et al*., 2020; Patel *et al*., 2024).

Berdasarkan selisih nilai aktual terhadap prediksi, residual error untuk transmitansi adalah -0,378 poin persentase, dan untuk waktu emulsifikasi adalah +0,020 detik, yang mengindikasikan deviasi absolut yang kecil pada kedua respons (Tabel 7). Perhitungan percent bias menghasilkan nilai 0,37% untuk transmitansi dan -0,07% untuk waktu emulsifikasi, yang menunjukkan penyimpangan sangat kecil antara keluaran model dan hasil eksperimen (P. Yadav *et al*., 2020). Pendekatan ini konsisten dengan penelitian optimasi formulasi yang menggunakan kedekatan antara nilai prediksi dan nilai eksperimen serta rendahnya prediction error atau percent bias sebagai indikator utama kemampuan prediktif model (Priani *et al*., 2025). Dengan asumsi nilai ± merepresentasikan simpangan baku dari tiga replikasi, interval kepercayaan 95% untuk transmitansi adalah sekitar 99,045–100,295%, dan untuk waktu emulsifikasi adalah 28,422–28,498 detik.

Tabel 7. Perbandingan nilai eksperimental yang diprediksi dan yang diamati dari formula optimum SNEDDS

Respon	Hasil Prediksi	Hasil Pengamatan	Residual (actual-prediksi)	Percent bias (%)*
Y_1 (%)	100,048	99,67 ± 0,2516	-0,378	0,37%
Y_2 (detik)	28,44	28,46 ± 0,0152	+0,020	-0,07%

*Percent bias (%) = (hasil prediksi-hasil pengamatan)/hasil prediksi × 100

Nilai prediksi masing-masing respons berada dalam interval tersebut, sehingga mendukung *percent bias* dan menunjukkan kompatibilitas model dengan ketidakpastian eksperimental (Priani *et al*., 2025). Namun, validasi dengan tiga replikasi menjadikan interval kepercayaan hanya sebagai informasi pendukung, bukan bukti tunggal generalisasi model. Nilai prediksi transmitansi 100,048% yang sedikit melebihi batas teoritis 100% merupakan keluaran matematis model, sedangkan nilai aktual 99,67% merepresentasikan kondisi fisik formula optimum (Rani & Radha, 2023; P. Yadav *et al*., 2020). Dengan demikian, validitas formula didukung oleh *residual error* kecil, *percent bias* mendekati nol, kedekatan nilai prediksi–aktual, dan kesesuaian prediksi dengan interval kepercayaan.

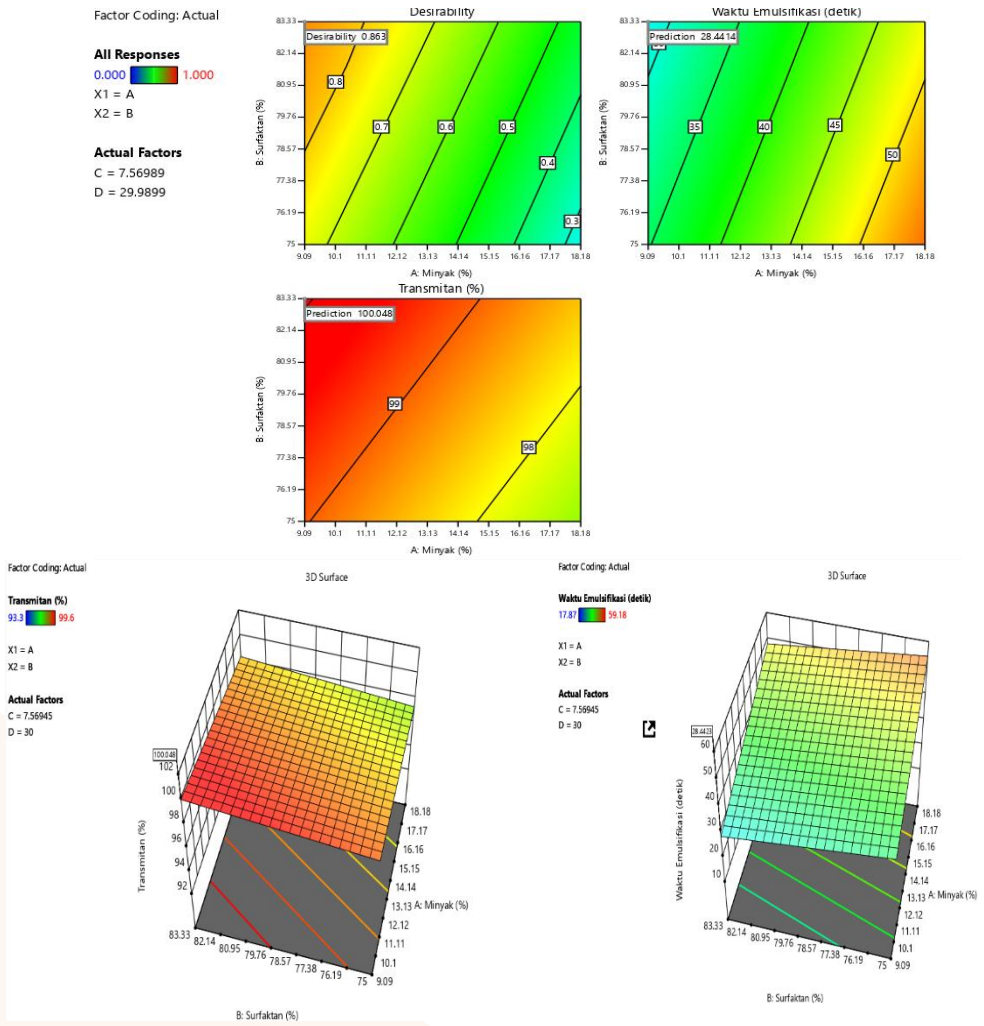
Secara formulatif, fraksi minyak rendah dan Tween 80 tinggi konsisten dengan *contour plot* (Gambar 1), yang menunjukkan keseimbangan kapasitas fase minyak dan kemampuan surfaktan membentuk antarmuka (Buddhadev *et al*., 2025). Gliserol melengkapi fungsi Tween 80 dalam memodulasi lapisan antarmuka sehingga menghasilkan transmitansi tinggi dan waktu emulsifikasi relatif singkat (Tanga *et al*., 2025). Hal ini sejalan dengan penelitian SNEDDS bahwa keberhasilan nanoemulsi ditentukan oleh optimasi komposisi secara keseluruhan (Usta *et al*., 2022). Formula optimum selanjutnya layak dikarakterisasi untuk ukuran partikel, PDI, zeta potensial, dan stabilitas (Sabillah *et al*., 2025; Ulfa *et al*., 2026).

Karakterisasi SNEDDS Minyak Biji Bunga Matahari

Karakterisasi formula optimal menghasilkan ukuran partikel 13,67 nm, PDI 0,324, dan potensi zeta -19,76 mV. Ukuran partikel yang sangat kecil ini sangat penting karena meningkatkan luas permukaan spesifik, mempercepat pelarutan, dan memberikan kemungkinan penyerapan yang jauh lebih tinggi melalui saluran pencernaan. Dalam SNEDDS, ukuran nano juga memungkinkan sistem membentuk dispersi yang lebih seragam, yang mengarah pada performa penghantaran obat menjadi lebih dapat diprediksi (Sherif & Ibrahim, 2025). Data karakterisasi formula optimum SNEDDS dapat dilihat pada tabel 8.

Nilai PDI yang kecil (<0,3) berarti distribusi ukuran tetesan relatif homogen. Homogenitas ini penting karena sistem dengan distribusi ukuran yang sempit menunjukkan stabilitas koloid yang lebih besar dan potensi koalesen atau agregatif yang lebih rendah. Potensi zeta sedang tidak terlalu besar, tetapi masih dapat diterima dalam sistem nonionik seperti SNEDDS karena stabilitas lebih banyak ditopang oleh efek sterik surfaktan daripada repulsi elektrostatik semata (Sabillah *et al*., 2025). Dengan demikian, kombinasi ukuran nano, PDI rendah, dan zeta potensial yang memadai mencerminkan formula yang stabil sekaligus efisien dalam penghantaran (Buddhadev *et al*., 2025).

Pada SNEDDS modern, parameter-parameter tersebut sering digunakan sebagai indikator awal kelayakan formulasi karena berkorelasi dengan performa farmakokinetik yang lebih baik. Studi terbaru menunjukkan bahwa sistem dengan ukuran droplet di bawah 200 nm dan PDI di bawah 0,3 umumnya menunjukkan kestabilan penyimpanan yang lebih tinggi serta peningkatan bioavailabilitas senyawa lipofilik (Kumar *et al*., 2025; Syukri *et al*., 2025). Berdasarkan hal ini, kami mengusulkan bahwa karakterisasi formula yang paling sesuai dalam penelitian ini dapat mengarah pada penerapannya sebagai sistem pengiriman obat lipofilik yang sukses untuk diteliti lebih lanjut.



Gambar 1. Profil Desirabilitas, Persen Transmitansi, dan Waktu Emulsifikasi SNEDDS Berdasarkan *Contour Plot* dan *3D Surface Plot Design Expert*

Uji Stabilitas

Formulasi SNEDDS optimum berbasis minyak biji bunga matahari menunjukkan stabilitas fisik yang memadai setelah pengenceran hingga 1.000 kali, sentrifugasi 5.000 rpm selama 30 menit, dan *heating cooling cycle* 4–45 °C, tanpa pemisahan fase, presipitasi, atau *creaming*. Hal ini menunjukkan keseimbangan komponen minyak, surfaktan, dan kosurfaktan

mampu mempertahankan integritas sistem (Rathore *et al*., 2022; Usta *et al*., 2022). Ketahanan terhadap pengenceran penting karena SNEDDS mengalami pengenceran ekstensif dalam cairan gastrointestinal dan ketidakstabilan dapat menyebabkan presipitasi atau pemisahan fase (Abbas & Abd-Alhammid, 2023).

Tidak adanya pemisahan fase dan *creaming* setelah sentrifugasi menunjukkan resistensi antarmuka terhadap agregasi dan koalesensi droplet. Stabilitas ini dapat dikaitkan dengan pembentukan lapisan pelindung oleh surfaktan. Hasil serupa dilaporkan pada SNEDDS yang tetap satu fase tanpa *cracking*, *creaming*, atau pemisahan fase setelah tekanan mekanik dipercepat (Rathore *et al*., 2022; Zafar *et al*., 2022).

Tabel 8. Hasil Uji Karakterisasi SNEDDS Minyak Biji Bunga Matahari

Tipe karakterisasi	Parameter	Hasil
Analisis ukuran partikel	Ukuran partikel (nm)	13,67 nm ± 0,3214
Analisis distribusi ukuran partikel	Indeks polidispersitas (PDI)	0,3243 ± 0,0565
Analisis muatan listrik partikel	Zeta Potensial	-19,76 mV ± 1,0016
Ketahanan terhadap pengenceran	Air suling	Tidak terdapat pemisahan fase
Stabilitas Temodinamika	Sentrifugasi	Jernih, tidak terdapat pemisahan fase
Stabilitas Temodinamika	Heating–cooling cycle	Jernih, tidak terdapat pemisahan fase

Tidak terdapat perubahan kejernihan maupun pemisahan fase setelah tiga siklus *heating-cooling* mengindikasikan bahwa fluktuasi suhu dalam rentang 4-45 °C tidak cukup menyebabkan perubahan fasa makroskopik atau gangguan antarmuka yang signifikan untuk mendestabilisasi formulasi. Temuan ini konsisten dengan studi SNEDDS lain yang memanfaatkan *heating-cooling cycle* sebagai uji stres untuk mendeteksi *cracking*, presipitasi dan pemisahan fase akibat variasi temperatur (Jeong *et al*., 2025; Rathore *et al*., 2022). Konsistensi hasil dari ketiga pengujian tersebut menggarisbawahi stabilitas fisik formulasi optimum terhadap pengenceran, tekanan mekanik, dan fluktuasi suhu. Hal ini memperkuat kesesuaian komposisi minyak biji bunga matahari:tween 80:gliserol dalam mempertahankan dispersi SNEDDS di bawah berbagai tekanan formulasi (Usta *et al*., 2022). Meskipun demikian, keberhasilan pengujian ini tidak serta-merta membuktikan stabilitas jangka panjang. Konfirmasi yang lebih kuat memerlukan pengukuran ulang ukuran droplet dan PDI pasca-perlakuan, evaluasi dalam media biorelevan dengan variasi pH gastrointestinal, serta studi penyimpanan jangka panjang untuk mengidentifikasi potensi perubahan fisikokimia selama masa simpan (Jeong *et al*., 2025).

KESIMPULAN

Desain optimasi berbasis Box-Behnken terbukti mampu menghasilkan SNEDDS minyak biji bunga matahari yang memiliki karakteristik nanoemulsi yang baik. Hal ini memperkuat potensi SNEDDS tersebut sebagai fase minyak dalam sistem penghantaran berbasis lipid. Studi lanjutan direkomendasikan untuk mengevaluasi stabilitas jangka panjang, kinerja dalam media biorelevan, bioavailabilitas, keamanan, serta efektivitas biologisnya secara in vivo.

PERSANTUNAN

Terima kasih kepada lembaga Pusat Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau yang telah membiayai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas, I. K., & Abd-Alhammid, S. N. (2023). Design, Optimization and Characterization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems of Bilastine. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, *32*(Suppl.), 164–176. https://doi.org/10.31351/vol32isssuppl.pp164-176

Agunloye, M. O., Owu, Daniel. U., Onaadepo, O., Ugwu, F. N., & Ogunyemi, O. M. (2025). Phytochemical characterization of ethanolic and ethyl acetate extracts of avocado Persea americana leaves by FT-IR and GC-MS reveals potential bioactive compounds. *Scientific Reports*, *15*(1), 27035. https://doi.org/10.1038/s41598-025-12150-z

Annisa, R., Yuwono, M., & Hendradi, E. (2021). Formulation and Characterization Of Eleutherine Palmifolia Extract-Loaded Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, *32*(4), 859–865. https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0400

Buddhadev, S. S., Garala, K. C., Rahamathulla, M., Alamri, A. H., Hani, U., Begum, M. Y., Baghel, S. S., Ahmed, M. M., & Pasha, I. (2025). Design, Characterization, and Evaluation of Solid-Self-Nano-Emulsifying Drug Delivery of Benidipine with Telmisartan: Quality by Design Approach. *ACS Omega*, *10*(16), 16440–16456. https://doi.org/10.1021/acsomega.4c10838

Buya, A. B., Beloqui, A., Memvanga, P. B., & Préat, V. (2020). Self-Nano-Emulsifying Drug-Delivery Systems: From the Development to the Current Applications and Challenges in Oral Drug Delivery. *Pharmaceutics*, *12*(12), 1194. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121194

Jayapal, N., & Vishnu, Y. V. (2021). Development and Evaluation of Manidipine Loaded Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System by Box-Behnken Design. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 343–352. https://doi.org/10.25004/IJPSDR.2021.130315

Jeong, J.-H., Kim, M.-G., Oh, Y., Lee, S. J., Bang, K.-H., & Kim, K. S. (2025). Quality by Design (QbD)-Based Development of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for the Ocular Delivery of Flurbiprofen. *Pharmaceutics*, *17*(5), 629. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17050629

Jindal, A., Sharma, P. K., & Kumar, A. (2025). *Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) as nano-carrier framework for permeability modulating approaches of BCS class III drug*. *33*(7), 1067–1087.

Kumar, M., Chawla, P. A., Faruk, A., & Chawla, V. (2025). Design and evaluation of solid self-nanoemulsifying drug delivery systems of cyclosporine developed with a superior adsorbent base. *RSC Pharmaceutics*, *2*(2), 318–332. https://doi.org/10.1039/D4PM00198B

Nair, A. B., Singh, B., Shah, J., Jacob, S., Aldhubiab, B., Sreeharsha, N., Morsy, M. A., Venugopala, K. N., Attimarad, M., & Shinu, P. (2022). Formulation and Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Derived Tablet Containing Sertraline. *Pharmaceutics*, *14*(2), 336. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020336

Niu, R., Gao, S., He, J., & Wang, M. (2025). From oil crops to nutraceutical powerhouse: Multifaceted bioactives and disease-modulating mechanisms of sunflower (Helianthus annuus L.) seeds and sprouts. *Food Nutrition*, *1*(1), 100016. https://doi.org/10.1016/j.fnutr.2025.100016

Noshad, M., Behbahani, B. A., & Nikfarjam, Z. (2022). Chemical composition, antibacterial activity and antioxidant activity of Citrus bergamia essential oil: Molecular docking simulations. *Food Bioscience*, *50*(9). https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.102123

Ojo, O. A., Ogunlakin, A. D., Gyebi, G. A., Ayokunle, D. I., Odugbemi, A. I., Babatunde, D. E., Akintunde, E. A., Ezea, S. C., Asogwa, N. T., Asaleye, R. M., & Ojo, A. B. (2025). Profiling the antidiabetic potential of GC–MS compounds identified from the methanolic extract of *Spilanthes filicaulis*: Experimental and computational insight. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *43*(3), 1392–1413. https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2291828

Ollong, A. R., Martien, R., Ariyadi, B., & . Z. (2026). Development and Characterization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Red Fruit Oil (Pandanus conoideus Lam.) for Nutraceutical Applications. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 8601. https://doi.org/10.26538/tjnpr/v10i4.41

Parisa, N., Rianty, E., Tamzil, N. S., Harahap, D. H., Larasati, V., Prananjaya, B. A., & Theodorus, T. (2026). Anti-inflammatory activities of Muntingia calabura L. in monosodium urate-induced acute gout arthritis: Regulation of NLRP3 and IL-1β. *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, *50*(2). https://doi.org/10.56808/3027-7922.3123

Patel, J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., & Sheth, N. (2011). Design and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan for oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, *1*(2), 112. https://doi.org/10.4103/2230-973X.82431

Patel, N., Patel, P., & Thummar, D. (2024). Design and Development of Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) with Morin Hydrate to Enhance Nimodipine's oral Bioavailability and Pharmacokinetics. *Nano Biomedicine and Engineering*, *16*(4), 601–624. https://doi.org/10.26599/NBE.2024.929016

Priani, S. E., Fakih, T. M., Wilar, G., Chaerunisaa, A. Y., & Sopyan, I. (2025). Quality by Design and In Silico Approach in SNEDDS Development: A Comprehensive Formulation Framework. *Pharmaceutics*, *17*(6), 701. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17060701

Rani, E. R., & Radha, G. V. (2023). Investigation of In Vivo Bioavailability Enhancement of Iloperidone-Loaded Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems: Formulation and Optimization Using Box-Behnken Design and Desirability Function. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, *18*(3), 1030–1046. https://doi.org/10.1007/s12247-022-09703-4

Rathore, C., Hemrajani, C., Sharma, A. K., Gupta, P. K., Jha, N. K., Aljabali, A. A. A., Gupta, G., Singh, S. K., Yang, J., Dwivedi, R. P., Dua, K., Chellappan, D. K., Negi, P., & Tambuwala, M. M. (2022). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Mediated Improved Oral Bioavailability of Thymoquinone: Optimization, Characterization, Pharmacokinetic, and Hepatotoxicity Studies. *Drug Delivery and Translational Research*, *13*(1), 292–307. https://doi.org/10.1007/s13346-022-01193-8

Sabillah, F. A., Fitriani, H., Zubair, M. S., & Syukri, Y. (2026). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Challenges and Opportunities in Enhancing Drug Solubility. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, *12*(3), 217–225. https://doi.org/10.25077/jsfk.12.3.217-225.2025

Sherif, A. Y., & Ibrahim, M. A. (2025). Pluronic F-68 Triblock Copolymer Architecture for a Next-Generation Self-Nanoemulsifying System: Overcoming Drug Trapping and Dosage Challenges of Candesartan Cilexetil. *ACS Omega*, *10*(37), 43089–43100. https://doi.org/10.1021/acsomega.5c06315

Smitha, R. A., Mohanan, J., Kuzhiyil Chalil, A., & Karakkunnummal, F. N. (2025). Advances in Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems: Mechanistic Insights and Formulation Strategies. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, *15*(8), 217–236. https://doi.org/10.22270/jddt.v15i8.7303

Syukri, Y., Syafira Tri Nurmala Sari, & Arba Pramundita Ramadani. (2025). A Comprehensive Review of Solid Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) Technology to Enhance Nanoemulsion Stability. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, *12*(1), 15–28. https://doi.org/10.25077/jsfk.12.1.15-28.2025

Tanga, S., Ramburrun, P., & Aucamp, M. (2025). From Liquid SNEDDS to Solid SNEDDS: A Comprehensive Review of Their Development and Pharmaceutical Applications. *The AAPS Journal*, *28*(1), 10. https://doi.org/10.1208/s12248-025-01167-x

Ulfa, R., Novita, G., & Asharianti, S. (2026). *Optimization, Characterization, and Antioxidant Activity of Sunflower Oil-Based SNEDDS using Response Surface Method*. *14*(3), 253–265.

Ulfa, R., Utami, D., & Wahyuningsih, I. (2021). Development of black cumin seed oil (Nigella sativa L.) SNEDDS into solid-SNEDDS and its characterization. *Pharmaciana*, *11*(2), 203. https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v11i2.18230

Usta, D. Y., Timur, B., & Teksin, Z. S. (2022). Formulation development, optimization by Box-Behnken design, characterization, in vitro, ex-vivo, and in vivo evaluation of bosentan-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system: A novel alternative dosage form for pulmonary arterial hypertension treatment. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *174*, 106159. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106159

Wahyuningsih, I., & Latief, Y. (2021). SNEDDS Formulation of Black Cumin Seed Oil using Tween 80 and Sorbitol as a Surfactant and Cosurfactant. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, *19*(1), 118. https://doi.org/10.35814/jifi.v19i1.945

Yadav, K. S., Arora, S., Yasaswi, P. S., Nirale, P., Solanki, A., & Bhat, J. (2024). Self-Nano-Emulsifying Drug Delivery Systems of Atorvastatin Calcium Liquid Filled in Hard Shell Capsules for Improved Oral Bioavailability In Rabbits. *Current Nanoscience*, *20*(4), 554–563. https://doi.org/10.2174/1573413719666230417085132

Yadav, P., Rastogi, V., & Verma, A. (2020). Application of Box–Behnken design and desirability function in the development and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery system for enhanced dissolution of ezetimibe. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, *6*(1), 7. https://doi.org/10.1186/s43094-020-00023-3

Zafar, A., Alruwaili, N. K., Alsaidan, O. A., Elkomy, M. H., Ghoneim, M. M., Alshehri, S., Ali, A. M. A., Alharbi, K. S., Yasir, M., Noorulla, K. M., Alzarea, S. I., & Alanazi, A. S. (2021). Development of Piperine-Loaded Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System: Optimization, in-Vitro, Ex-Vivo, and in-Vivo Evaluation. *Nanomaterials*, *11*(11), 2920. https://doi.org/10.3390/nano11112920

Zafar, A., Yasir, M., Alruwaili, N. K., Imam, S. S., Alsaidan, O. A., Alshehri, S., Ghoneim, M. M., Alquraini, A., Alenazy, R., Ansari, M. J., & Sara, U. V. S. (2022). Formulation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Cephalexin: Physiochemical Characterization and Antibacterial Evaluation. *Polymers*, *14*(5), 1055. https://doi.org/10.3390/polym14051055.