

# FORMULASI SOLID SNEDDS (SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM) FUROSEMID DENGAN PENGERING AEROSIL DAN AKTIVITAS DIURETIKNYA

*by* Lis Wahyuningsih

---

**Submission date:** 06-Feb-2023 08:04AM (UTC+0700)

**Submission ID:** 2007011214

**File name:** S\_SNEDDS\_furosemid.pdf (324.89K)

**Word count:** 5192

**Character count:** 31399



**FORMULASI SOLID SNEDDS (SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM) FUROSEMID DENGAN PENERING AEROSIL DAN AKTIVITAS DIURETIKNYA**

**Putri Dina Pelita<sup>1</sup>, Iis Wahyuningsih<sup>2</sup>, Sapto Yuliani<sup>3</sup>**

<sup>1,2,3</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan

Email: pelitaputri@gmail.com, avinagil@gmail.com,  
syuliani@yahoo.com

**ABSTRAK**

Furosemid adalah obat golongan diuretika yang umum digunakan dalam terapi edema yang terkait dengan penyakit *heart failure* dan pada pengobatan hipertensi. Furosemid termasuk dalam *Biopharmaceutical Class System (BCS) IV* yang diketahui memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah. Untuk mengatasi masalah tersebut dibuat sediaan *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*. *SNEDDS* memiliki keterbatasan dalam hal stabilitas sehingga dilakukan penelitian lanjutan dengan membuat sediaan *SNEDDS* dalam bentuk padatan atau *Solid SNEDDS (S-SNEDDS)*. Tujuan penelitian ini adalah memformulasi *SNEDDS* furosemid menjadi *S-SNEDDS* furosemid dan menentukan pengaruh *S-SNEDDS* furosemid terhadap aktivitas diuretika pada tikus dibandingkan dengan *SNEDDS* furosemid maupun furosemid saja tanpa modifikasi. Metode pembuatan *S-SNEDDS* furosemid pengering aerosil dilakukan dengan metode *absorption to solid carrier* kemudian dilanjutkan pengujian karakterisasi kejernihan, waktu emulsifikasi, *slur*, *bulk density* dan *tapped density*. Selanjutnya dilanjutkan uji aktivitas diuretika pada 25 ekor tikus jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok normal, kontrol negatif diberi pembawa *S-SNEDDS*, perlakuan 1 diberi suspensi furosemid, perlakuan 2 diberi *SNEDDS* furosemid, perlakuan 3 diberi *S-SNEDDS* furosemid dengan dosis 5,04 mg/KgBB. Seluruh kelompok diberikan perlakuan secara peroral lalu diperiksa volume urin yang dikeluarkan tikus pada jam ke 1, 2, 3, 4, 5 dan 6 setelah pemberian. Volume urin yang diperoleh di masing-masing kelompok dihitung rata-rata dan standar deviasinya kemudian dianalisis statistik dengan LSD dengan *IBM SPSS (Statistical Product and Service Solution) 25 for Windows*. *S-SNEDDS* furosemid dengan pengering aerosil memiliki karakteristik persen *transmitan*  $96,94 \pm 0,13$  %, waktu emulsifikasi  $7,40 \pm 1,14$  detik, sudut diam  $31,71 \pm 2,24$ , *carr's index*  $8,74 \pm 0,49$  dan *hausner ratio*  $0,99 \pm 0,10$  dan dinyatakan memenuhi persyaratan. Hasil pengujian secara *in vivo* *S-SNEDDS* furosemid dengan pengering aerosil dapat meningkatkan volume urin kumulatif yang berbeda bermakna dengan kelompok kontrol negative pada dengan signifikansi lebih dari 0,05. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa *S-SNEDDS* furosemid dengan pengering aerosil memiliki karakter dan aktivitas diuretika lebih baik dibandingkan dengan *SNEDDS* furosemid dan furosemid tanpa modifikasi..

**Kata kunci :** Solid SNEDDS, Furosemid, Diuretika, Aerosil

**ABSTRACT**

Furosemide is a diuretic that is commonly used in the treatment of edema associated with heart failure and hypertension. Furosemide is included in the *Biopharmaceutical Class System (BCS) IV* which is known to have low solubility and permeability. To overcome the problem, The formulation of *Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)* was made. *SNEDDS* has limitations in terms of stability so that further research was carried out by making *SNEDDS* preparations in solid form or solid *SNEDDS (S-SNEDDS)*. The aims of this

study were preparing and characterizing the S-SNEDDS furosemide aerosil dryers and to determine the of S-SNEDDS furosemide on diuretics activity in rats compared with SNEDDS furosemide and furosemide alone without modification. The method of S-SNEDDS furosemide with aerosil dryers formulation was carried out by the absorption to solid carrier method and then continued with characterization tests for clarity, emulsification time, flow properties, bulk density and tapped density. Then continued with the diuretic activity test on 25 male Wistar rats which were divided into 5 groups, namely the normal group, the control group was given S-SNEDDS carrier, treatment 1 was given furosemide suspension, treatment 2 was given SNEDDS furosemide, treatment 3 was given S-SNEDDS furosemide at a dose of 5.04 mg/KgB. All groups were treated orally and then the volume of urine excreted by rats was checked at 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours after administration. Then the mean and standard deviation of urine volume from each group was statistically analyzed with LSD with IBM SPSS (Statistical Product and Service Solution) 25 for Windows. S-SNEDDS furosemide with aerosil dryer had characteristic: a transmittance of  $96.94 \pm 0.13$  %, emulsification time  $7.40 \pm 1.14$  seconds, angle of repose  $31.71 \pm 2.24$ , car's index  $8.74 \pm 0.49$  and hausner ratio  $0.99 \pm 0.10$  and all of the result are declared to meet the requirements. The results of in vivo testing of SNEDDS furosemide with aerosil desiccant can increase the cumulative urine volume which was significantly different from the negative control group with a significance of more than 0.05. In the conclusion, S-SNEDDS furosemide with aerosil dryer has a good characterization and increase diuretic activity compare with SNEDDS furosemide and furosemide without modification.

**Keywords :** Solid SNEDDS, Furosemide, Aerosil, Diuretic

## PENDAHULUAN

Furosemid adalah obat golongan sulfonamid yang merupakan loop diuretika yang paling umum digunakan dalam terapi edema pada *heart failure* (Bikdeli *et al.*, 2013). Furosemid merupakan salah satu obat yang masuk kelas *Biopharmaceutical Class System (BCS) IV* yang diketahui memiliki kelarutan, permeabilitas dan absorpsi yang buruk sehingga memiliki bioavailabilitas yang rendah (Ghadi dan Dan 2017).

*Self-nano emulsifying drug delivery systems (SNEDDS)* adalah formula yang memiliki beberapa kelebihan seperti: meningkatkan disolusi obat dan mengurangi waktu disolusi (Umeyor, 2016). SNEDDS adalah campuran isotropic minyak, surfaktan, ko-surfaktan dan obat yang memiliki kemampuan membentuk nanoemulsi minyak dalam air di bawah pengadukan ringan diikuti pengenceran dalam media berair (Patel *et al.*, 2010). *Liquid-*

*SNEDDS* yang merupakan bentuk konvensional dari SNEDDS biasa dikemas dalam kemasan primer berupa kapsul gelatin. Bentuk konvensional dari SNEDDS tersebut memiliki kekurangan seperti tingginya biaya produksi, inkompatibilitas dengan cangkang kapsul dan memiliki stabilitas yang buruk (Nasr *et al.*, 2016; Yi *et al.*, 2008).

*Solid-SNEDDS (S-SNEDDS)* merupakan salah satu metode yang dapat dikembangkan untuk mengatasi kekurangan dari formula SNEDDS konvensional. S-SNEDDS memiliki stabilitas yang baik dan memiliki kemampuan meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas dari SNEDDS. S-SNEDDS memiliki kelebihan-kelebihan dari liquid SNEDDS akan tetapi memiliki stabilitas yang lebih baik, dapat menekan biaya produksi, dan bentuk akhir dari S-SNEDDS lebih *acceptable* bagi pasien (Tarate *et al.*,

2014).

Ada beberapa cara pembuatan pembuatan *SNEEDS* cair menjadi *SNEDDS* dalam bentuk padat yaitu *adsorption to solid carrier*, *spray drying*, *spray cooling*, *melt granulation*, *rotary evaporation*, *freeze drying* dan *high pressure homogenization*. Metode pembuatan yang paling sederhana adalah *adsorption to solid carrier* karena hanya menambahkan *solidifying carrier* ke dalam formulasi cair. Granul hasil pencampuran nantinya dapat langsung dimasukkan dalam kapsul gelatin ataupun kemudian dikempa menjadi bentuk tablet (Sujatha *et al.*, 2016).

Adsorben atau bahan pembawa padat yang digunakan dalam penelitian

*S-SNEEDS* ini adalah aerosil. Aerosil bersifat hidrofobik, dapat digunakan sebagai bahan pengisi serta ukuran partikelnya kecil dan luas permukaan spesifik yang besar mampu memperbaiki sifat alir granul kering (Ulfa *et al.*, 2021).

Penelitian ini mengembangkan bentuk sediaan *S-SNEEDS* furosemid dengan surfaktan Tween 80, kosurfaktan propilen glikol dan pengering aerosil dilanjutkan dengan pengujian karakterisasi seperti waktu emulsi, kasi, persen transmittan, sudut diam, *bulk* dan *tapped density*, *carr's index* dan *hausner ratio*. Kemudian dilakukan uji aktivitas diuretik secara in vivo.

## METODE PENELITIAN

### MATERIAL

Furosemid dipesan dari PT. Indofarma. Bahan lain seperti Tween 80 dan Propilen glikol dipesan melalui Bra<sup>24</sup>o. Aerosil dipesan melalui Merck. Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah Timbangan analitik (Ohaus PA21), vortex (Thermolyne Type 16700 Mixer), mikro pipet (Socorex Acura 825), hotplate stirrer (Thermo

Scientificcimarec Hot Plate Stirrer SP131325), *ultrasonic* dan UV-Visible Spectrofotometry (Shimidzu).

### Rancangan Penelitian

- 1) Pembuatan SNEDDS Furosemid  
Pembuatan SNEDDS Furosemid dilakukan dengan formula yang terdapat pada Tabel I:

Tabel I. Formula SNEDDS Furosemid (Wahyuningsih *et al.*, 2017)

Bahan	Jumlah (%)	Fungsi
Asam Oleat	8	Minyak pembawa
Propilen glikol	26	Ko-surfaktan
Tween 80	66	Surfaktan

Persiapan formula SNEDDS furosemid dilakukan dengan mencampur tween 80 dan Propilen glikol dalam vortex selama 1 menit, kemudian menambahkan asam oleat

dan vortex Kembali selama 2,5 menit. Selanjutnya ditambahkan furosemid 28 mg/mL lalu divortex selama 3 menit. Proses pelarutan furosemid dalam pembawa dimaksimalkan

dengan alat ultrasonikator selama 15

2) Uji Waktu Emulsifikasi

Penentuan waktu emulsifikasi dilakukan dengan cara melarutkan SNEDDS furosemid sebanyak 0,1 mL dalam aquadest sebanyak 5 mL lalu dihomogenisasi dengan vortex selama 30 detik pada suhu kamar sambil dihitung waktu untuk mencapai emulsifikasi dengan stopwatch dan emulsi yang terbentuk diamati secara visual (Wahyuningsih & Putranti, 2015).

3) Persen Transmitan

Formula SNEDDS diambil 100µL kemudian dicampur dengan akuades sampai 5 mL, divortex selama ±30 detik. Penentuan persen transmitan pada SNEDDS diukur pada panjang gelombang 650nm menggunakan spektrofotometer UV dengan akuades sebagai blanko (Ulfa et al., 2021).

4) Pembuatan S-SNEDDS Furosemid

Pembuatan S-SNEDDS dilakukan berdasarkan publikasi Ulfa et al., (2021). Sebanyak 4 mL formula optimum SNEDDS ditambahkan aerosil pada mortir. Penambahan aerosil sedikit demi sedikit hingga menghasilkan granul yang free flowing.

5) Uji Waktu Emulsifikasi

Penentuan waktu emulsifikasi dilakukan dengan cara melarutkan 1 bagian S-SNEDDS (setara dengan kadar 360 mg/KgBB atau 72 mg/200 gBE<sub>4</sub>) dalam 500 mL aquadest menggunakan magnetic stirrer dengan kecepatan 500 rpm pada suhu kamar sambil dihitung waktu untuk mencapai emulsifikasi dengan stopwatch (Ulfa et al., 2021).

6) Persen Transmitan

Penentuan persen transmitan dilakukan dengan memakai hasil dari penentuan

waktu emulsifikasi kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Blanko yang digunakan yaitu aquadest.

Tahap selanjutnya, membaca persen transmitan pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 650 nm (Ulfa et al., 2021).

7) Sudut Diam (*Angle of Repose*)

S-SNEDDS sebanyak 5 g dimasukkan ke dalam corong yang tertutup bagian bawahnya. Penutup dibuka hingga semua granul keluar dari corong dan membentuk timbunan pada kertas grafik *angle of repose* diperoleh dengan mengukur diameter dan tinggi tumpukan granul yang keluar dari mulut corong. Sudut diam dapat dihitung dengan persamaan (1) (Nasr et al., 2016).

$$\theta = \tan^{-1} \left( \frac{\text{Tinggi}}{\text{Jari-jari}} \right) \quad (1)$$

8) Bulk dan Tapped Density

Bulk (BD) dan tapped density (TD) dapat ditentukan bersamaan. Sebanyak 2 g granul S-SNEDDS ditimbang dan dimasukkan ke dalam gelas ukur 10 mL dan dicatat volumenya (V<sub>0</sub>), kemudian dilakukan pengetukan dengan alat sebanyak 500 kali dan dicatat kembali volumenya (V). Bulk dan tapped density dapat diukur dengan persamaan (2) dan (3) (Nasr et al., 2016).

$$\text{Berat Granul}_{BD} \text{ (g)} = V_0 \quad (2)$$

$$\text{Berat Granul}_{TD} \text{ (g)} = V \quad (3)$$

9) Compressibility Index

Indeks kompresibilitas

granul *S-SNEDDS* ditentukan dengan *Carr's compressibility index* dengan persamaan (4) (Nasr *et al.*, 2016).

$$\text{Carr's compressibility Index} = (\%) = \frac{\text{TD-BD} \times 100\%}{\text{TD}} \quad (4)$$

#### 10) Hausner Ratio

*Hausner ratio* adalah perbandingan antara *tapped density* (TD) dengan *bulk density* (BD) yang dapat diukur dengan persamaan (5) (Nasr *et al.*, 2016):

$$\text{Ratio} = \frac{\text{Hausner TD}}{\text{Ratio}}$$

#### 11) Aktivitas Diuretik

Hewan uji yang digunakan adalah tikus Wistar jantan berusia 2.5-3 bulan dengan berat 200-250 gram sebanyak 25 ekor. Tikus diperoleh dari Laboratorium Biomedik Fakultas FKIK Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Sebelum diberi perlakuan, tikus diadaptasikan selama 1 minggu dengan kondisi laboratirium yang bersuhu 22 C, dengan kondisi cahaya 12 jam terang 12 jam gelap. Sebelum diberi sediaan tikus terlebih dahulu dipuaskan selama 8 jam tanpa diberi makan agar tidak mempengaruhi efek dari furosemid yang diberikan, akan tetapi tetap diberikan minum agar kondisi elektrolit hewan uji tetap stabil. Setelah dipuaskan selama 8 jam tikus diberi perlakuan. Perlakuan selama 6 jam tanpa diberikan makan maupun minum.

Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan secara random masing-masing 5 ekor:

- Kelompok normal hanya diberi pakan standar dan air minum selama penelitian berjalan.
- Kelompok kontrol diberi pakan standar, air minum standar dan

pembawa solid SNEDDS furosemid.

c) Kelompok perlakuan 1 diberi pakan standar, air minum standar dan diberikan susensi furosemid (furosemid dalam CMC Na 0,5%) dengan dosis 5,04 mg/kgBB.

d) Kelompok perlakuan 2 diberi pakan standar, air minum dan diberikan SNEDDS furosemid dengan dosis 5,04 mg/kgBB.

e) Kelompok perlakuan 3 diberi pakan standar, air minum dan diberikan S-SNEDDS furosemid dengan dosis 5,04 mg/kgBB.

Setelah diberi perlakuan, hewan uji dimasukkan ke dalam kandang metabolit selama 6 jam Tikus diletakkan pada kandang metabolit yang telah terdapat wadah penampungan urin. Selanjutnya pengukuran volume urin dilakukan dengan mengukur urin yang terdapat pada wadah penampungan urin pada jam ke-1, 2, 3, 4, 5 dan 6 jam (Wahyuningsih, 2017). Urin yang ditampung akan diukur menggunakan *disposable syringe* dan gelas ukur.

#### 12). Analisis data

##### a. Karakterisasi *S-SNEEDS* Dengan Pengering Aerosil

Karakterisasi *S-SNEDDS* yaitu kerjernihian, waktu emulsifikasi, sifat alir, *densitas Bulk, tapped density, carr's indes* dan *Hausner ratio*. Kejernihian dibandingkan dengan transmittan akuades, waktu emulsifikasi kurang dari 1-3 menit, sifat alir berdasarkan nilai standar  $\theta$ , *densitas bulk* berdasarkan massa serbuk per volume, *tapped density* berdasarkan massa serbuk per volume, *car's indeks* dengan 5-40 %, *Hausner ratio* tidak lebih dari 1,28 – 1,57.

b. Hitung volume urin

Data b<sup>22</sup>apa volume urin kumulatif dari masing-masing kelompok dianalisis menggunakan uji one way ANOVA dilanjutkan dengan uji LSD untuk melihat kelompok mana yang memberikan

23k signifikan. Data diolah menggunakan program komputer IBM SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) 25 for Windows. Signifikansi hasil ditetapkan jika  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pembuatan dan Karakterisasi

#### 6 SNEDDS Furosemid

SNEDDS Furosemid dibuat dengan mencampurkan 66% tween 80, 26% propilen glikol dan 8% asam oleat kemudian ditambahkan furosemid dengan dosis 40 mg/ml (Wahyuningsih *et al.*, 2017). Karakterisasi SNEDDS

ditentukan dengan waktu emulsifikasi dan persen transmitan. Ada beberapa syarat SNEDDS seperti m<sup>7</sup>iliki tampilan fisik yang jernih, persen transmitan mendekati 100% dan waktu pembentukan nano emulsi kurang dari 1 menit (Chavda *et al.*, 2013; Kuruvila *et al.*, 2017).

Tabel II. Waktu Emulsifikasi dan Persen Transmitan SNEDDS Furosemid

Karakterisasi	SNEDDS furosemid
Kejernihan (% Transmitan)	96,52 ± 0,27 %
Visual	Jernih
Waktu Emulsifikasi	25,40 ± 1,67 detik

Kejernihan dapat dilihat secara visual yaitu tidak adanya kekeruhan atau dapat dilihat dari nilai persen transmitan dengan nilai persen transmitan lebih dari 90% (Ulfa *et al.*, 2021). Persen transmitan SNEDDS furosemid pada penelitian ini adalah 96,52 ± 0,27 %, sedangkan penelitian Wahyuningsih (2017), SNEDDS furosemid memiliki nilai transmitan 95,65%. Hasil pembacaan nilai transmitan penelitian ini berdekatan dengan penelitian sebelumnya, hal tersebut menunjukkan konsistensi formula yang dihasilkan. Persen transmitan mendekati 100% tersebut menunjukkan ukuran fase terdispersi droplet-droplet minyak dalam air yang sangat kecil sehingga penampakan terlihat 5mih dan warna larutan terlihat transparan. Semakin jernih atau semakin besar nilai transmittan maka dapat diperkirakan tetapan emulsi telah mencapai ukuran nanometer (Wahyuningsih & Putranti, 2015).

Selain pengujian persen transmitan

1 dilakukan pula penentuan waktu emulsifikasi dilakukan agar mendapatkan gambaran kemudahan SNEDDS membentuk emulsi saat berada dalam tubuh. Waktu emulsifikasi emulsifikasi SNEDDS furosemid pada penelitian ini adalah 25,40 ± 1,67 detik sedangkan waktu emulsifikasi SNEDDS pada penelitian Wahyuningsih (2017) adalah 26,33 detik dimana termasuk dalam kategori tingkat I yaitu sediaan membentuk nanoemulsi < 1 menit (Hesmati *et al.*, 2013). Hasil uji menunjukkan Hasil pengujian waktu emulsifikasi penelitian ini berdekatan dengan penelitian sebelumnya, hal tersebut menunjukkan konsistensi formula yang dihasilkan.

### Pembuatan dan Karakterisasi S-SNEDDS Furosemid

3 pembuatan S-SNEDDS Furosemid dilakukan dengan menggunakan metode *adsorption to solid carrier* dengan

aerosil sebagai pengering. Aerosil diketahui dapat menyerap formula liquid-SNEDDS dalam jumlah yang besar. Selain itu, aerosil juga memiliki sifat alir yang baik (Supta *et al.*, 2013). Metode pembuatan *adsorption to solid carrier* adalah metode yang paling sederhana karena hanya dengan menambahkan *solid carrier*/pengering

pada formula liquid-SNEDDS. Pada penelitian ini, 1ml SNEDDS membutuhkan 200mg aerosil untuk membentuk masa yang *free-flowing*. Karakterisasi S-SNEDDS yang diuji adalah waktu emulsifikasi dan persen transmittan. Hasil dari pengujian-pengujian tersebut terdapat pada Tabel III:

Tabel III. Uji Waktu Emulsifikasi dan Persen Transmittan S-SNEDDS Furosemid

Karakterisasi	S-SNEDDS Furosemid
Kejernihan	96,94 ± 0,13
Waktu Emulsifikasi	7,40 ± 1,14

Karakterisasi S-SNEDDS furosemid dengan pengering aerosil menunjukkan persen transmittan 96,94 % ± 0,13, sedangkan nilai transmittan SNEDDS furosemid adalah 96,52 ± 0,27 %. Hasil nilai transmittan yang tidak banyak berubah setelah diformulasikan menjadi bentuk S-SNEDDS menunjukkan bahwa ukuran droplet SNEDDS sudah mencapai nanometer sehingga saat diformulasi menjadi S-SNEDDS tetap berukuran nanometer. Hal ini sesuai dengan penelitian Ulfa *et al.*, (2021) dimana S-SNEDDS minyak biji jinten hitam memiliki nilai transmittan 96,05%, sedangkan bentuk SNEDDS minyak biji jinten hitam memiliki nilai transmittan 96,37%.

Waktu emulsifikasi adalah parameter untuk mengukur waktu yang dibutuhkan S-SNEDDS untuk membentuk emulsi pada media (Hesmati *et al.*, 2013). Hasil pengujian waktu emulsifikasi pada S-SNEDDS pengering yaitu 7,40 ± 1,14 detik. Hal ini sesuai dengan syarat nanoemulsi yang baik dan stabil harus memenuhi syarat *emulsification* 25 me kurang dari satu menit (Kuruvila *et al.*, 2017). Jika waktu emulsifikasi kurang dari 1 menit maka tampilan dan dispersibilitas menunjukkan kecepatan pembentukan nanoemulsi tampilan jernih pada tingkatan I (Nazzal *et al.*, 2002). Hasil waktu emulsifikasi bentuk sediaan SNEDDS furosemid adalah

25,40 ± 1,67 detik. Hasil ini menunjukkan pengembangan bentuk sediaan menjadi S-SNEDDS memberikan nilai waktu emulsifikasi yang lebih baik dibandingkan pada sediaan SNEDDS. Hal ini sejalan dengan penelitian Ulfa *et al.*, (2021) dimana solid SNEDDS minyak biji jinten hitam dengan pengering aerosil memiliki waktu emulsifikasi 8 detik sedangkan bentuk SNEDDS minyak biji jinten hitam memiliki waktu emulsifikasi 28,67 detik. Nilai waktu emulsifikasi yang lebih cepat terjadi karena secara teoritis aerosil memiliki luas permukaan spesifik yang tinggi sehingga lebih cepat membentuk emulsi dengan pelarut, selain itu aerosil merupakan jenis *hydrophobic solidifying agent* berupa koloid silika yang biasa digunakan karena mampu meningkatkan waktu emulsifikasi dan disolusi partikel obat melalui mekanisme pembasahan partikel dalam matriks bersama dengan koloid silika (Seo *et al.*, 2013).

#### Sifat Alir Granul S-SNEDDS Furosemid

Pengujian sifat alir dari granul untuk formulasi sediaan padat sangatlah penting. Pengujian sifat alir yang dilakukan adalah *angle of repose, bulk*



*density, tapped density, compressibility index* dan *Hausner ratio*. Hasil

pengujian tersebut terdapat pada Tabel IV berikut ini:

Tabel IV. Sifat Alir Granul S-SNEDDS Furosemid

Parameter	S-SNEDDS Furosemid
Angle of repose (!)	31.71±2.24
Bulk density (g/ml)	0.357±0.16
Tapped density (g/ml)	0.392±0.16
Carr's Index (%)	8.891±0.94
Hausner Ratio	0.992±0.10

Gesekan tekanan pada serbuk dapat dihitung sebagai sudut diam. Sudut diam merupakan salah satu metode penetapan karakterisasi *S-SNEDDS* yang berkaitan dengan gesekan interpartikulat atau ketahanan gerakan antarpartikel (Li *et al.*, 2019). Jumlah massa serbuk dapat melewati corong dan tidak menempel pada dinding dengan serbuk membentuk diameter yang luas dimana hal ini berkorelasi dengan ukuran partikel yang semakin besar akan mengurangi gaya adhesi dan menaikkan gaya kohesi partikel kemudian partikel akan mudah mengalir (Ulfa *et al.*, 2021). Hasil karakterisasi *S-SNEDDS* furosemid dengan pengering aerosil memiliki sudut diam 31,71 ±2,24<sup>0</sup>. Nilai sudut diam antara 20-40<sup>0</sup> menurut Kuruvila *et al* (2017) memenuhi syarat keberterimaan.

*Bulk density* adalah masa per unit volume dari serbuk, unit volume merupakan ruang antara partikel dan volume dari partikel itu sendiri. *Tapped density* adalah ratio massa serbuk dengan volume yang ditempati serbuk setelah dilakukan pengetapan dalam massa waktu tertentu. Sediaan farmasi yang berbentuk serbuk memiliki densitas antara 0,1-0,7 g/mL (Ulfa *et al*, 2021). *Bulk density* adalah salah satu parameter untuk proses pengembangan dan pembuatan bentuk tablet yang digunakan untuk mengetahui jumlah serbuk yang dapat masuk dalam wadah tertentu seperti blender atau hopper dalam tablet atau kapsul filler. *Bulk density* juga digunakan untuk mendeterminasi jumlah serbuk yang dapat masuk dalam kapsul (Kuruvila *et al.*, 2017). Nilai *bulk density* pada *S-SNEDDS* furosemid dengan pengering aerosil adalah 0,36 ± 0,16. Hasil tersebut sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan

Sujatha *et al.*, (2016) dimana nilai *bulk density* pada *S-SNEDDS* furosemid dengan surfaktan Tween 80, kosurfaktan PEG 400 pengering aerosil adalah 0,38 g/mL. Nilai *tapped density solid SNEDDS* furosemid dengan pengering aerosil adalah 0,3 ± 0,16 g/mL. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Yandi (2018) yaitu menyatakan bahwa sediaan farmasi yang berbentuk serbuk memiliki densitas antara 0,1-0,7 g/mL.

*Carr's index* menunjukkan kekompakan dari granul dengan mengukur gaya antar partikel. Jika gaya antara partikel tinggi maka *bulk density* rendah karena adanya rongga antara partikel dan diperoleh nilai *Car's index* yang besar karena tingginya perubahan volume akibat proses pengetapan (Yandi., 2018). Berdasarkan nilai I, tipe alir dapat diketahui dimana jika <15% memberikan karakteristik sifat alir yang bagus tetapi jika diatas 25% memiliki sifat alir yang buruk. Tabel VIII memperlihatkan persentase *carr's index* yang berhubungan dengan sifat alir dan kompresibilitas material. *Carr's index S-SNEDDS* furosemid dengan pengering aerosil adalah 8,89 ± 0,94 %. *Compressibility index* dari *S-SNEDDS* adsorben aerosil memenuhi syarat keberterimaan yaitu <25% (Kuruvila *et al.*, 2017). Hasil tersebut menunjukkan *S-SNEDDS* furosemid pengering aerosil memiliki sifat material mudah mengalir dan sifat alir granul sangat baik. Pada penelitian Ulfa *et al.*, (2021) bahwa nilai *carr's index S-SNEDDS* MBJH dengan pengering aerosil adalah 16,39 ± 0,84. Hasil penelitian Mardiyanto *et al.*, (2020) *S-SNEDDS* asam mefenamat dengan pembawa aerosil memiliki nilai hausner ratio dibawah 1,25

dan Carr's index antara 5-10% yang mengindikasikan granul memiliki sifat alir yang baik.

Compressibility index dan hausner ratio menunjukkan kemampuan granul untuk mengalami penurunan volume (termampatkan) jika diberi tekanan. Kompaktibilitas granul dapat mempengaruhi kompresibilitas serta porositas tablet jika granul tersebut dimampatkan menjadi sediaan tablet (Lachman *et al.*, 1989). Compressibility index dan hausner ratio dari S-SNEDDS adsorben aerosil memenuhi syarat keberterimaan yaitu <25% dan <1,25 (Kuruvila *et al.*, 2017). Nilai kompaktibilitas dan kompresibilitas seperti bulk density, tapped density, compressibility index dan hausner ratio memiliki hubungan dengan sifat alir dari granul. Semakin tinggi nilai kompaktibilitas dan kompresibilitas granul maka granul semakin kohesi dan memiliki sifat alir yang buruk (Kang *et al.*, 2011).

Hausner ratio merupakan perbandingan kerapatan yang diperoleh setelah pemampatan (tapped density) dan kerapatan sebelum pemampatan (bulk density) (Yandi., 2018). Hausner ratio secara luas telah digunakan untuk menentukan kompresibilitas granul dan memprediksi sifat alir (Yandi., 2018). Hausner ratio S-SNEDDS furosemid

dengan pengering aerosil adalah  $0,99 \pm 0,10$ . Hausner ratio dari S-SNEDDS pengering aerosil memenuhi syarat keberterimaan yaitu <1,25 (Kuruvila *et al.*, 2017). Hausner ratio pada aerosil kurang dari 1,25 maka menunjukkan serbuk cenderung mudah mengalir dan kompresibilitas granul yang baik. Sifat alir yang baik, menunjukkan serbuk bersifat tidak adhesif, sehingga pengisian serbuk akan seragam saat dilakukan pentabletan (Yandi., 2018). Hasil penelitian ini sejalan dengan Mardiyanto *et. al* (2020), bahwa solid SNEDDS asam mefenamat dengan pembawa aerosil memiliki nilai hausner ratio dibawah 1,25 dan Carr's index diantara 5-10% yang mengindikasikan granul memiliki sifat alir yang baik (Mardiyanto *et al.*, 2020).

#### Aktivitas Diuretik Solid SNEDDS Furosemid

Uji diuretik dilakukan untuk mengevaluasi efek farmakodinamik dari S-SNEDDS furosemid. Percobaan ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh pemberian furosemid 5,04 mg/KgBB, SNEDDS furosemide dan S-SNEDDS furosemid dengan pemberian 1 kali di awal perlakuan secara peroral.

Volume kumulatif urin setelah pemberian secara per oral dapat dilihat pada Tabel V.

Waktu (Jam)	Volume Urin Kumulatif				
	Normal	Kontrol	Furosemid	SNEDDS	Solid SNEDDS
1	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0.38 ± 0,28	0.74 ± 0,40
2	0.02 ± 0,03	0.07 ± 0,08	0.6 ± 0,29	1.02 ± 0,46	1.2 ± 0,31
3	0.05 ± 0,04	0.12 ± 0,09	0.83 ± 0,26	1.55 ± 0,06	3.12 ± 1,30
4	0.1 ± 0,05	0.25 ± 0,07	1.07 ± 0,24	1.8 ± 0,11	3.36 ± 1,13
5	0.25 ± 0,07	0.3 ± 0,05	1.5 ± 0,36	2.11 ± 0,26	4.04 ± 0,84
6	0.35 ± 0,16	0.42 ± 0,03	1.91 ± 0,67	2.5 ± 0,37	4.98 ± 0,52

Hasil data yang diperoleh pada semua kelompok, kemudian dilakukan perhitungan menggunakan analisis SPSS. Terlebih dahulu dilakukan analisis uji homogenitas dengan Levene dan uji normalitas dengan Kolmogorov Smirnov. Hasil analisis uji menunjukkan bahwa data homogen dengan  $p = 0,051$  ( $p > 0,05$ ), sedangkan untuk uji normalitas menunjukkan data terdistribusi normal dengan  $p = 0,20$  ( $p > 0,05$ ). Berdasarkan hasil tersebut dilakukan uji parametrik dengan ANOVA<sup>18</sup>. Nilai signifikansi yang diperoleh  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ) sehingga dilanjutkan dengan uji LSD untuk mengetahui kelompok mana yang menunjukkan perbedaan bermakna. Efek diuretika kelompok kontrol menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok perlakuan baik antara pembawa S-SNEDDS, suspensi furosemid, SNEDDS furosemid dan S-SNEDDS furosemid dengan  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ).

Aktivitas diuretik kelompok normal dibandingkan dengan kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan baik dari kecepatan pembentukan urin maupun kumulatif volume urin. Hal ini sejalan dengan penelitian Wahyuningsih (2017) dimana kelompok normal dan kelompok pembawa SNEDDS dan kelompok pensuspensi tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

Hasil analisis juga menunjukkan perbedaan bermakna antara efek diuretika suspensi furosemid, SNEDDS furosemid<sup>36</sup> dan S-SNEDDS furosemid dengan  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ). Aktivitas kelompok P1 atau kelompok yang diberikan pensuspensi furosemid dengan dosis 5,04 mg/KgBB menunjukkan

perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol maupun kelompok normal. Hal ini disebabkan karena secara teoritis furosemid merupakan obat *loop diuretic* yang bekerja dengan cara menghambat penyerapan kembali natrium serta meningkatkan ekskresi air, magnesium, hidrogen, klorida dan kalium (Carone *et al.*, 2016). Pada penelitian diatas dapat dilihat bahwa kelompok P1 mulai meningkatkan volume urin<sup>33</sup> setelah jam pertama pemberian. Hal ini sejalan dengan penelitian Carone *et al.*, (2016) yang menyatakan onset furosemid adalah 30-60 menit setelah pemberian oral.

Pada hasil volume kumulatif kelompok P2 atau kelompok yang diberikan SNEDDS furosemid dengan dosis 5,04 mg/KgBB, diketahui bahwa kecepatan pembentukan urin kelompok P2 lebih cepat dibandingkan dengan kelompok normal, kelompok kontrol dan kelompok P1. Hal tersebut dapat terjadi karena pada formulasi SNEDDS droplet furosemid membentuk nanoemulsi, sehingga luas permukaannya menjadi lebih besar dibandingkan dengan kelompok suspensi furosemid sehingga kelarutan furosemid meningkat (Jaiswal *et al.*, 2015). Hal tersebut sejalan dengan penelitian Wahyuningsih (2017) dimana kelompok SNEDDS furosemide memiliki waktu pembentukan urin lebih cepat serta volume kumulatif yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol, kelompok pensuspensi dan kelompok suspensi furosemide.

Pada kelompok P3 atau kelompok yang diberikan S-SNEDDS furosemid juga menghasilkan urin lebih cepat dari pada kelompok yang lain. Kelompok S-

SNEDDS pada jam pertama sudah menghasilkan urin, sedangkan kelompok yang lain belum. Hal tersebut dapat terjadi karena beberapa alasan aerosil memiliki luas permukaan spesifik yang tinggi sehingga lebih cepat membentuk emulsi dengan pelarut, selain itu aerosil merupakan jenis *hidrophobic solidifying agent* berupa koloid silika yang biasa digunakan karena mampu meningkatkan waktu emulsifikasi dan

### SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah SNEDDS furosemid berhasil dikembangkan menjadi S-SNEDDS dengan menggunakan pengering aerosil. S-SNEDDS furosemide memiliki karakterisasi yang baik. S-SNEDDS dapat meningkatkan efek diuretic baik dari waktu pembentukan urin maupun volume urin.

### UCAPAN TERIMAKASIH

### DAFTAR PUSTAKA

- Bikdeli, B., Strait, K. M., Dharmarajan, K., Partovian, C., Coca, S. G., Kim, N., Li, S. X., Testani, J. M., Khan, U., & Krumholz, H. M. (2013). Dominance of furosemide for loop diuretic therapy in heart failure: Time to revisit the alternatives? *Journal of the American College of Cardiology*, *61*(14), 1549–1550. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.043>
- Chavda, H., Patel, J., Chavada, G., Dave, S., Patel, A., & Patel, C. (2013). Self-Nanoemulsifying Powder of Isotretinoin: Preparation and Characterization. *Journal of Powder Technology*, *2013*, 1–9.

<sup>2</sup> disolusi partikel obat melalui mekanisme pembasahan partikel dalam matriks bersama dengan koloid silika (Seo *et al.*, 2013). Dengan meningkatnya waktu emulsifikasi dan disolusi partikel furosemid dapat meningkatkan efek diuretiknya pula. Hasil penelitian menunjukkan bahwa S-SNEDDS dapat meningkatkan efek diuretika dari furosemide baik dari volume ataupun dari kecepatan pembentukan urin.

Pada kesempatan ini, peneliti ingin mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu terwujudnya penelitian ini :

1. Ketua Program Studi Pascasarjana Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
2. Ketua Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

<https://doi.org/10.1155/2013/108569>

- Ghadi, R., & Dand, N. (2017). BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *Journal of Controlled Release*, *248*, 71–95. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.014>
- Gupta, *et al.* 2013. Formulation strategis to improve the bioavaibility of poorly absorbed drugs with special emphasis on self-emulsifying systems. *ISRN Pharm*;16
- Heshmati, N., Xinlai, C., Gerhard, E., Gert, F., 2013, Enhancement of Oral Bioavailability of E804 by Self-Nanoemulsifying Drug

- Delivery System (SNEDDS) in Rats, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1-7.
- Kang, J.H., Oh, D.H., Oh, Y.K., Yong, C.S. & Choi, H.G., 2011, Effects of solid carriers on the crystalline properties, dissolution and bioavailability of flurbiprofen in solid self-nanoemulsifying drug delivery system (solid SNEDDS), *Euro J of Pharm and Biopharm*, 80, 289-297.
- Kuruvila, F. S., Mathew, F., & Kuppaswamy, S. (2017). Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS ) Development , Applications and Future Perspective: A Review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(03), 651-669.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., & Kanig, J.L., 1989, *The theory and practice of industrial pharmacy*, 3<sup>rd</sup> edition, Lea & Febiger, Philadelphia, USA.
- Li, Li, Chun Hui Zhou, and Zhi Ping Xu. 2019. "Self-Nanoemulsifying Drug- Delivery System and Solidified Self-Nanoemulsifying Drug-Delivery System." *Nanocarriers for Drug Delivery*, 421-49.
- Mardiyanto. Untari, B., Anjani, R., & Annuria, N. F. (2020). Solid Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (Solid Snedds) of Mefenamic Acid: Formula Optimization Using Aerosil®-200 and Avicel® Ph-101 With Factorial Design. *International Research Journal of Pharmacy*, 11(2), 25-31.
- <https://doi.org/10.7897/2230-8407.110215>
- Nasr, A., Gardouh, A., & Ghorab, M. (2016). Novel solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) for oral delivery of olmesartan medoxomil: Design, formulation, pharmacokinetic and bioavailability evaluation. *Pharmaceutics*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8030020>
- Nazzal s., Smalyukh, Lavrentovich. 2002. Preparation and in vitro characterization of a eutectic based semisolid self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion. *International journal of pharmaceutics* 235(1-2): 247-265
- Patel, J., Aneja, K., & Tiwari, R. (2010). A review on bioavailability and bioequivalence trials and its necessity. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2, 1-8.
- Sahu, R. K., & Khan, J. (2021). Formulation strategies to improve the bioavailability of poorly absorbed drugs. *Advances and Challenges in Pharmaceutical Technology: Materials, Process Development and Drug Delivery Strategies*, 2013, 229-242. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820043-8.00009-8>
- Seo, Y. G., Dae, H. K., Thiruganesh, R., Jeong, H.K., Nirmal, M., Yu, K. O., Dong, W. K., Jin, K. K., Chul, S. Y., Jong, O. K., Han, G. C., 2013, Development Of

- Docetaxel-Loaded Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Enhanced Chemotherapeutic Effect, *International Journal of Pharmaceutics*, 452, 412-420.
- Sujatha, S., Jyothi, S. J., Reddy, R. G., & Kumar, K. K. (2016). Formulation and Evaluation of Solid Nano Emulsion of Furosemide. *World Journal of Pharmaceutical Research World Journal of Pharmaceutical Research SJIF Impact Factor Research Article ISSN, 5805(7)*, 1164-1181.  
<https://doi.org/10.20959/wjpr20167-6529>
- Ulfa, R., Utami, D., & Wahyuningsih, I. (2021). Development of black cummin seed oil (*Nigella sativa* L.) SNEDDS into solid-SNEDDS and its characterization. *Pharmaciana*, 11(2), 203.  
<https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v11i2.18230>
- Umeyor, C., Attama, A., Uronnachi, E., Kenekukwu, F., Nwakile, C., Nzekwe, I., Okoye, E., & Esimone, C. (2016). Formulation design and in vitro physicochemical characterization of surface modified self-nanoemulsifying formulations (SNEFs) of gentamicin. *International Journal of Pharmaceutics*, 497(1-2), 161-198.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.033>
- Wahyuningsih, Iis. 2017. Formulasi Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Furosemid: Studi Parameter Fisikokimia, Bioavailabilitas, Efek Diuretik dan Toksisitas terhadap Hepar. Disertasi. Fakultas Farmasi. Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Wahyuningsih, I., & Putranti, W. (2015). Optimasi Perbandingan Tween 80 dan Polietilenglikol 400 Pada Formula Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam. *Pharmacy*, 12(02), 223-241.
- Wahyuningsih, I., Sugiyanto, Yuswanto, A., & Martien, R. (2017). The dissolution and diffusion of furosemide on self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS). *Indonesian Journal of Pharmacy*, 28(2), 112-118.  
<https://doi.org/10.14499/indonesia-njpharm28iss2pp112>
- Yi, T., Wan, J., Xu, H., & Yang, X. (2008). A new solid self-microemulsifying formulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70(2), 439-444.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.05.001>

# FORMULASI SOLID SNEDDS (SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM) FUROSEMID DENGAN PENERING AEROSIL DAN AKTIVITAS DIURETIKNYA

## ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

14%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="https://etheses.uin-malang.ac.id">etheses.uin-malang.ac.id</a> Internet Source	1%
2	<a href="#">Submitted to Sriwijaya University</a> Student Paper	1%
3	<a href="https://repository.ub.ac.id">repository.ub.ac.id</a> Internet Source	1%
4	<a href="https://repository.setiabudi.ac.id">repository.setiabudi.ac.id</a> Internet Source	1%
5	<a href="https://jurnalnasional.ump.ac.id">jurnalnasional.ump.ac.id</a> Internet Source	1%
6	<a href="https://etd.repository.ugm.ac.id">etd.repository.ugm.ac.id</a> Internet Source	1%
7	<a href="https://1library.net">1library.net</a> Internet Source	1%
8	<a href="https://dspace.uii.ac.id">dspace.uii.ac.id</a> Internet Source	1%

[repository.usu.ac.id](https://repository.usu.ac.id)

9

Internet Source

&lt;1 %

10

[repository.stikesdrsoebandi.ac.id](https://repository.stikesdrsoebandi.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %

11

Robert Tungadi, Nur Ain Thomas, Wanda Gita Van Gobel. "Formulasi, Karakterisasi, Dan Evaluasi Drops Liquid Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Astaxanthin", Indonesian Journal of Pharmaceutical Education, 2021

Publication

&lt;1 %

12

[journal.untar.ac.id](https://journal.untar.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %

13

A.G. Waghmare, N. Chugh, U.S. Sagaram, S. Arun, D. Menon, G. Venkata Subhash, V. Nagle, T. Dattaroy, S. Dasgupta. "Characterization of storage stability of microalgal biomass for its applications as protein feed ingredients in animal and aquafeeds", Animal Feed Science and Technology, 2022

Publication

&lt;1 %

14

[innovareacademics.in](https://innovareacademics.in)

Internet Source

&lt;1 %

15

[repository.unej.ac.id](https://repository.unej.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %



16	Submitted to Universitas Sebelas Maret Student Paper	<1 %
17	indonesianjpharm.farmasi.ugm.ac.id Internet Source	<1 %
18	jfarma.org Internet Source	<1 %
19	repositori.uin-alauddin.ac.id Internet Source	<1 %
20	Submitted to Universitas Muhammadiyah Surakarta Student Paper	<1 %
21	www.coursehero.com Internet Source	<1 %
22	eprints.undip.ac.id Internet Source	<1 %
23	jurnal.umj.ac.id Internet Source	<1 %
24	repository.stfi.ac.id Internet Source	<1 %
25	Septiana Indratmoko, Vegga Dwi Fadilla, Lulu Setiyabudi. "Optimasi Formula Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds) Ekstrak Etanol Daun Salam (Syzygium Polyanthum) Sebagai Antibakteri	<1 %

# Staphylococcus Aureus", Pharmaqueous : Jurnal Ilmiah Kefarmasian, 2021

Publication

---

26	Submitted to Universitas Jenderal Soedirman Student Paper	<1 %
27	e-journal.ivet.ac.id Internet Source	<1 %
28	jurnal.ugm.ac.id Internet Source	<1 %
29	www.jetir.org Internet Source	<1 %
30	jurnal.stiemuhpekalongan.ac.id Internet Source	<1 %
31	patents.google.com Internet Source	<1 %
32	repository2.unw.ac.id Internet Source	<1 %
33	zh.scribd.com Internet Source	<1 %
34	123dok.com Internet Source	<1 %
35	ejournal.stfi.ac.id Internet Source	<1 %
36	media.neliti.com Internet Source	<1 %

---

---

37

repositori.usu.ac.id

Internet Source

<1 %

---

38

repository.uinjkt.ac.id

Internet Source

<1 %

---

39

zombiedoc.com

Internet Source

<1 %

---

40

Hywel D. Williams, Natalie L. Trevaskis, Susan A. Charman, Ravi M. Shanker et al. "Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development", Pharmacological Reviews, 2013

Publication

<1 %

---

41

journal.umy.ac.id

Internet Source

<1 %

---

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On