

KARAKTERISASI FORMULASI SNEDDS NANO KURKUMIN SEBAGAI ANTI ARTRITIS REMATOID

Lutfi Chabib^{1,2*}, Dimas Adhi Pradana^{1,2}, Jamalullail³, Nadya Aqliyah H²

¹Program Studi Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta-Indonesia

²Program Studi Profesi Apoteker, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta-Indonesia

³Program Studi Kimia, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta-Indonesia

email: *lutfi.chabib@uii.ac.id

ABSTRAK

Penyakit artritis rematoid (AR) merupakan salah satu penyakit autoimun dengan timbulnya inflamasi artritis pada pasien dewasa. Kurkumin telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas pada penanganan AR. Namun kurkumin memiliki kekurangan yaitu kelarutannya yang sangat rendah di dalam air yang berdampak pada penghambatan proses absorpsi yang menyebabkan jumlah obat yang masuk dalam sirkulasi sistemik semakin sedikit sehingga efek farmakologinya lemah. Langkah yang dapat dilakukan untuk meningkatkan absorpsi adalah dengan memperkecil ukuran partikel kurkumin dalam bentuk sediaan (*Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System*) SNEDDS. Selain itu, stabilitas merupakan faktor penting yang menentukan kualitas, keamanan dan efektifitas dari produk obat. Studi stabilitas terdiri dari serangkaian tes untuk mendapatkan jaminan stabilitas dari produk obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas karakterisasi SNEDDS kurkumin yang telah dibuat oleh peneliti sebelumnya. SNEDDS kurkumin dibuat dengan menggunakan Myritol sebagai fase minyak, Cremophor RH dan Tween 20 sebagai surfaktan, dan Propilenglikol sebagai kosurfaktan. Uji stabilitas yang dilakukan meliputi pemisahan fase, ukuran partikel, *polydispersity index* (PDI) dan % transmitan dengan melalui serangkaian uji yang terdiri dari meliputi uji sentrifugasi, uji siklus panas-dingin, uji siklus beku-cair, uji ketahanan dan uji penyimpanan dipercepat. Hasil dari studi stabilitas yang dilakukan yaitu tidak terjadi pemisahan fase pada uji sentrifugasi, uji siklus panas-dingin, dan uji siklus beku-cair. Hasil uji ketahanan dan uji penyimpanan dipercepat tergolong baik dengan nilai ukuran partikel ≤ 200 nm, nilai PDI berkisar antara 0,20-0,70, dan nilai % transmitan mendekati 100%. Maka setelah dilakukan serangkaian uji stabilitas diketahui bahwa SNEDDS kurkumin memiliki stabilitas yang baik.

Kata kunci: Artritis rematoid, kurkumin, SNEDDS

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with arthritic inflammation in adult patients. Curcumin that has the activity in the treatment of RA with low solubility in water, which affects the absorption into the systemic circulation. Absorption of curcumin can be improved by making into the SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) dosage form. Stability is one of the factors that affects the quality, safety, and efficacy of the SNEDDS dosage form. This study aims to determine the stability of Curcumin SNEDDS that have been made by the previous researcher. Curcumin SNEDDS was made using Myritol as the oil phase, Cremophor RH and Tween 20 as the surfactants, and propylene glycol as the cosurfactant. The stability study was conducted with centrifugation test, heating-cooling cycle test, freeze-thaw cycle test, endurance test, and accelerated storage test. No phase separation was showed by the result of the centrifugation test, heating-cooling cycle test, and freeze-thaw cycle test. The result of endurance test and accelerated storage test was quite well with the particle size was ≤ 200 nm, the value of PDI was between 0,20-0,70, and the % transmittance was close to 100%. It can be concluded that the curcumin SNEDDS has good stability profile.

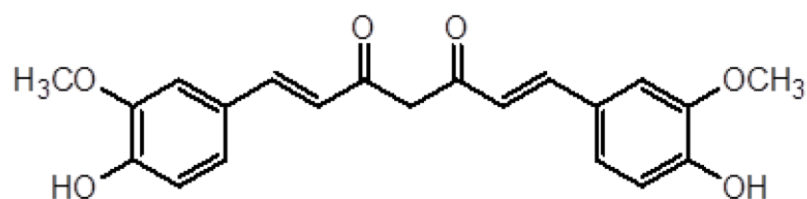
Key Words : Rheumatoid arthritis, curcumin, SNEDDS

PENDAHULUAN

Penyakit artritis rematoid (AR) merupakan salah satu penyakit autoimun dengan timbulnya inflamasi artritis pada pasien dewasa (Singh, et al, 2015). Jenis rematik ini merupakan bentuk artritis yang paling serius karena dapat mengakibatkan kerusakan sendi yang berat (Muchid, 2006). Rasa nyeri yang ditimbulkan pada bagian sinovial sendi, sarung tendo, dan bursa akan menebal akibat peradangan yang diikuti oleh destruksi tulang disekitar sendi (Wijayakusuma, 2006).

Penderita AR memulai pengobatannya dengan DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) seperti metotreksat, sulfasalazine dan leflunomid. Setiap DMARDs memiliki toksisitas masing-masing sehingga diperlukan persiapan dan monitor terapi dengan cermat. Pemberian kortikosteroid oral dengan dosis rendah juga bagian dari pengobatan AR namun perlu diperhatikan efek samping yang ditimbulkan. Penggunaan OAINS (Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid) memiliki efek samping pengikisan lambung pada penggunaan jangka panjang. OAINS tidak mempengaruhi perjalanan penyakit ataupun mencegah kerusakan sendi. OAINS hanya mampu menghilangkan gejala nyeri pada penderita AR (Chabib, dkk, 2016). Oleh sebab itu perlu alternatif pengobatan yang dapat dijadikan salah satu pilihan dalam penanganan AR.

Kurkumin (1,7 - bis - (4 - hidroksi - 3 - metoksifenil) - 1,6 - heptadiena - 3,5 - dion) adalah pigmen kuning yang mengandung kurkuminoid yang terdiri dari kurkumin, demetoksi kurkumin dan bisdemetoksi kurkumin. Kurkumin mampu menangkap radikal bebas dan menetralkannya, mencegah proses lipid peroksidase dan menghambat enzim oksidatif seperti p-450. Kemampuan ini bertaanggungjawab terhdap aktivitasnya sebagai anti-inflamasi. Mekanisme kurkumin sebagai agen antiinflamasi adalah melalui inhibisi pada 5 – lipooksigenase dan siklooksigenase. Penghambatan enzimatik ini dapat mengurangi produksi metabolit asam arakidonat seperti prostaglandin, leukotrien dan asam 5 – hidroksi – eikosatetranoat (5-HETE) yang merupakan mediator radang (Nugroho, dkk, 2007). Penangkapan radikal bebas dapat mencegah berlanjutnya degradasi asam hialuronat. Degradasi asam hialuronat menyebabkan volume cairan menjadi bertambah (Kohli dkk, 2005).



Gambar 1. Struktur Kimia Kurkumin (Sudarmanto, 2012)

SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems*) merupakan salah satu sistem nanopartikel yang mampu memperbaiki kelarutan suatu senyawa sehingga meningkatkan penetrasi obat untuk mencapai target aksi. Peningkatan proses absorpsi kurkumin dalam formula SNEDDS diharapkan mampu meningkatkan ketersediaan hayati obat sehingga lebih efektif sebagai anti AR serta menguntungkan secara komersial.

Stabilitas suatu sediaan SNEDDS dipengaruhi oleh ukuran globul yang terdispersi di dalam sediaan SNEDDS tersebut. Ukuran globul yang sangat kecil menyebabkan penurunan gaya gravitasi yang besar dan gerak Brown yang dapat mencegah terjadinya sedimentasi atau *creaming* sehingga dapat meningkatkan stabilitas fisik. Nanoemulsi dapat stabil secara kinetik karena ukuran globul yang sangat kecil sehingga stabil dari sedimentasi dan *creaming*. Ukuran globul yang kecil pun dapat mencegah flokulasi. Nanoemulsi dapat menghasilkan tegangan permukaan yang sangat rendah dan luas permukaan yang besar antara fase minyak dan air (Fanun, 2014).

Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukan studi stabilitas *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) kurkumin (O/W) yang meliputi uji sentrifugasi, uji siklus panas-dingin, uji siklus beku-cair, uji ketahanan dan uji penyimpanan dipercepat. Studi ini dilakukan untuk melihat stabilitas fisik SNEDDS kurkumin terhadap serangkaian uji stabilitas, sehingga dapat memberikan gambaran mengenai formulasi optimal yang stabil dan baik.

METODE PENELITIAN

Alat

Timbangan elektrik, alat-alat gelas, *particle size analyzer* (PSA), Sentrifugator, Sonikator, *Hot Plate Stirrer*.

Bahan

Bahan yang digunakan adalah SNEDDS kurkumin, *aqua pro injectio* (General), Cremophore-RH (Sigma), propilenglikol (brataco), Tween 20 (Sigma), myritol

Formulasi SNEDDS Kurkumin

Formula SNEDDS kurkumin ditampilkan pada gambar 2. Formula SNEDDS kurkumin merupakan hasil penelitian turunan kurkumin yang dilakukan oleh Bagiana, 2014.

Tabel 1. Formula SNEDDS Kurkumin

Nama Bahan	Fungsi	Formula
Kurkumin	Bahan aktif	1 g

Myritol	Fase minyak	200 mL
Propilenglikol	Ko-surfaktan	200 mL
Cremophor RH	Surfaktan	900 mL
Tween 20	Surfaktan	300 mL

Cara pembuatan SNEDDS kurkumin yaitu kurkumin ditimbang seksama kemudian dilarutkan ke dalam myritol hingga terlarut sempurna. Selanjutnya larutan tersebut ditambahkan ko-surfaktan dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 15 menit. Berikutnya ditambahkan cremophor RH dan tween 20.

Uji Sentrifugasi

SNEDDS kurkumin diencerkan sebanyak 100 kali dengan menggunakan *aqua pro-injectio*, lalu disentrifugasi pada 3500 rpm selama 30 menit kemudian dilihat secara visual untuk pemisahan fase (Sawant, et al, 2011).

Uji Siklus Panas-Dingin

Formulasi stabil hasil uji sentrifugasi selanjutnya dilakukan uji siklus panas-dingin sebanyak enam siklus pada suhu 4°C dan 40°C dengan penyimpanan SNEDDS kurkumin tidak kurang dari 48 jam. Sediaan SNEDDS harus stabil pada suhu tersebut. Lalu disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit dan diamati pemisahan fase yang terjadi (Sawant, et al, 2011).

Uji Siklus Beku-Cair

Formulasi stabil hasil uji siklus panas-dingin selanjutnya dilakukan uji siklus beku-cair sebanyak enam siklus pada suhu -20°C dan 25°C dengan penyimpanan SNEDDS kurkumin tidak kurang dari 48 jam. Sediaan SNEDDS harus stabil pada suhu tersebut. Lalu disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit dan diamati pemisahan fase yang terjadi (Sawant, et al, 2011).

Uji Ketahanan

Formulasi stabil hasil uji siklus beku-cair selanjutnya dilakukan uji ketahanan. SNEDDS kurkumin diencerkan 25, 50, 100, dan 250 kali, dengan *aqua pro-injectio* dan dievaluasi perubahan transmitan, PDI dan ukuran globul (Sawant, et al, 2011).

Uji Penyimpanan Dipercepat

Formulasi stabil hasil uji ketahanan selanjutnya dilakukan uji penyimpanan dipercepat selama 1 bulan dengan kondisi penyimpanan $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$, kemudian dilakukan evaluasi ukuran partikel, PDI, dan % transmitan pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan 4 pada SNEDDS kurkumin yang telah diencerkan sebanyak 250 kali (Anonim, 2013).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Sentrifugasi

Tahap pertama studi stabilitas yang dilakukan adalah uji sentrifugasi. Uji ini dilakukan untuk melihat pemisahan fase yang terjadi pada sampel yang telah diencerkan sebanyak 100 kali dengan *aqua pro injectio*, lalu disentrifugasi pada 3500 rpm selama 30 menit (Sawant, et al, 2011). Uji ini dilakukan untuk menentukan stabilitas SNEDDS setelah terbentuknya emulsi.

Dari hasil pada **Tabel 2** diketahui bahwa ketiga formula mampu mempertahankan kestabilannya setelah disentrifugasi dengan tidak memisah atau tidak membentuk dua fase yang berbeda.



Gambar 2. SNEDDS Kurkumin

Tabel 2. Hasil Uji sentrifugasi

Replikasi	Pemisahan Fase
1	Tidak memisah
2	Tidak memisah
3	Tidak memisah

Berdasarkan persamaan Stokes, beberapa faktor seperti ukuran partikel dari fase terdispersi, perbedaan kerapatan antar fase, dan viskositas fase luar memiliki hubungan dengan laju pemisahan fase terdispersi dari emulsi. Perbedaan kerapatan antara fase terdispersi dan fase luar diharapkan sekecil mungkin dan fase luar harus memiliki viskositas yang cukup tinggi. Penurunan tegangan permukaan dan peningkatan viskositas dapat dicapai dengan penambahan surfaktan ke dalam emulsi (Anton & Vandamma, 2011).

Uji Siklus Panas-Dingin

Uji siklus panas-dingin dilakukan sebagai salah satu uji termodinamika pada studi stabilitas dalam penelitian ini. Uji ini bertujuan untuk melihat secara visual efek yang ditimbulkan oleh pemanasan dan pendinginan serta sentrifugasi terhadap stabilitas termodinamika SNEDDS (Patel, et al, 2008). Uji ini dilakukan sebanyak 6 siklus pada suhu 4°C dan 40°C dengan penyimpanan tidak kurang dari 48 jam, lalu disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit (Sawant, et al, 2011). Berdasarkan **Tabel 3** tidak terjadi pemisahan fase pada semua formulasi yang dilakukan uji siklus panas-dingin.

Tabel 3. Hasil uji panas-dingin

Replikasi	Pemisahan Fase
1	Tidak memisah
2	Tidak memisah
3	Tidak memisah

Emulsi cenderung stabil pada suhu 40°C - 45°C, namun tidak stabil pada suhu 50°C - 65°C walaupun hanya disimpan beberapa jam. Emulsi akan menjadi lebih encer pada suhu yang tinggi sedangkan pada suhu kamar emulsi akan mengental. Kelarutan surfaktan lebih sensitif baik dalam fase minyak maupun fase air sehingga pembekuan lebih berpotensi untuk

merusak emulsi. Tekanan ini dapat mengubah bentuk tetesan terdispersi (Anton & Vandamma, 2011).

Uji Siklus Beku-Cair

Uji siklus beku-cair dilakukan untuk melihat stabilitas termodinamika SNEDDS akibat efek pemanasan dan pendinginan serta sentrifugasi melalui pengamatan secara visual. Perbedaan uji siklus beku-cair dengan uji siklus panas-dingin terletak pada suhu yang digunakan. Suhu yang digunakan pada uji siklus beku-cair adalah -20°C dan 25°C dengan penyimpanan tidak kurang dari 48 jam lalu disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit.

Berdasarkan **Tabel 4** tidak terjadi pemisahan fase pada formulasi 1 yang dilakukan uji siklus beku-cair, karena suhu yang digunakan konstan dan telah dilakukan kalibrasi terlebih dahulu.

Tabel 4. Hasil uji beku-cair

Replikasi	Pemisahan Fase
1	Tidak memisah
2	Tidak memisah
3	Tidak memisah

Emulsi akan tetap stabil pada suhu 40°C - 45°C, namun tidak stabil pada suhu 50°C - 65°C walaupun hanya disimpan beberapa jam. Emulsi akan mengental pada suhu kamar dan menjadi lebih encer pada suhu yang lebih tinggi. Tekanan ini dapat mengubah bentuk tetesan terdispersi (Anton & Vandamma, 2011).

Uji Ketahanan

Uji ketahanan bertujuan untuk melihat kesamaan sifat nanoemulsi yang terbentuk melalui berbagai tingkat pengenceran. Uji ini dapat digunakan untuk memastikan kesamaan profil pelepasan obat dan memastikan bahwa obat tidak akan membentuk endapan pada pengenceran yang lebih tinggi secara *in vivo* yang secara signifikan dapat menghambat penyerapan obat (Date & Nagarsengker, 2007). Tingkat pengenceran yang dilakukan pada uji ini yaitu 25, 50, 100, dan 250 kali dengan *aqua pro injectio* dan selanjutnya dilakukan evaluasi perubahan % transmitan, ukuran partikel, dan PDI (Sawant, et al, 2011).

Tabel 5. Hasil Uji Ketahanan SNEDDS Kurkumin

Pengenceran	Ukuran partikel (nm) ^a ± SD	PDI ^a ± SD	Transmitan (%) ^a ± SD
25x	100,41±0,02	0,31±0,01	98,22±0,01
50x	100,45±0,01	0,32±0,01	97,23±0,01
100x	100,62±0,06	0,34±0,05	98,13±0,01
250x	101,42±2,40	0,41±0,06	97,35 %±0,01

^a Data dinyatakan sebagai rata-rata ± SD (n = 3)

Uji % transmitan dilakukan untuk melihat kemampuan larutan sampel dalam meneruskan cahaya yang ditembakkan dari spektrofotometri UV sedangkan nilai % transmitan suatu formula menggambarkan kemampuan proses emulsifikasi dari suatu surfaktan (Anton & Vandamma, 2011). Semakin tinggi nilai % transmitan maka semakin baik kemampuan surfaktan yang digunakan dalam proses emulsifikasi. Berdasarkan **Tabel 5** nilai % transmitan SNEDDS kurkumin dapat dikatakan baik karena mendekati nilai 100%. Namun, nilai % transmitan tidak dapat menggambarkan ukuran partikel nanoemulsi yang terbentuk dalam proses emulsifikasi. Analisis lebih lanjut dilakukan dengan menggunakan alat PSA untuk melihat ukuran partikel dan nilai PDI SNEDDS kurkumin.

Nilai PDI menunjukkan keseragaman ukuran partikel yang terukur dari suatu emulsi. Distribusi ukuran partikel yang ideal berkisar antara 0,20-0,70. Nilai PDI yang lebih besar dari 0,40 menunjukkan distribusi ukuran partikel yang semakin luas, dengan kata lain, semakin rendah keseragaman partikel dari suatu emulsi (Mao, et al, 2009). Suatu formula dikatakan stabil apabila ukuran partikel terukur ≤ 200 nm dan PDI 0,20-0,70 dengan ketahanan terhadap pengaruh pengenceran (Makadia, et al, 2013; Mao, et al, 2009). Salah satu faktor yang mempengaruhi ukuran partikel adalah proses homogenisasi. Panas yang ditimbulkan oleh gaya gesek dan tekanan tinggi selama proses homogenisasi dapat mempengaruhi ukuran partikel emulsi. Surfaktan ionik yang digunakan dalam emulsi tipe *oil in water* (o/w) memiliki sifat geometri molekular yang rentan pada suhu tinggi. Bagian hidrofilik dari molekul surfaktan akan mengalami dehidrasi pada saat terjadi peningkatan suhu. Hal ini menyebabkan partikel emulsi rentan mengalami koalesen sehingga dapat membuat partikel emulsi semakin besar (Tan & Nakajima, 2005; McClements, et al, 2007).

Berdasarkan **Tabel 5** diperoleh hasil PDI dan ukuran partikel yang tergolong baik, yaitu diantara 0,20-0,70 untuk nilai PDI dan ≤ 200 nm untuk ukuran partikel yang terukur.

Sehingga dapat dikatakan SNEDDS kurkumin memiliki kestabilan terhadap pengenceran yang dilakukan, yaitu pengenceran dengan tingkat 25, 50, 100, dan 250 kali.

Uji Stabilitas Penyimpanan Dipercepat

Uji ini dilakukan selama 1 bulan dengan pengaruh suhu dan kelembaban yang sesuai ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$) dengan menggunakan *climatic chamber*. Evaluasi dilakukan pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan 4 yang meliputi evaluasi % transmitan, ukuran partikel dan PDI. Hasil uji ini dapat digunakan untuk mengevaluasi efek jangka pendek di luar kondisi penyimpanan yang tertera pada label (Anonim, 2013).

Berdasarkan **Tabel 6** diperoleh hasil uji penyimpanan dipercepat berupa ukuran partikel $\leq 200 \text{ nm}$, PDI berkisar antara 0,20-0,70, dan % transmitan mendekati 100% yang diujikan pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan 4. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa SNEDDS kurkumin stabil terhadap penyimpanan dipercepat.

Tabel. 6. Hasil Ukuran Partikel dan PDI Uji Penyimpanan Dipercepat

Minggu ke-	Ukuran Partikel ^a $\pm$ SD	PDI ^a $\pm$ SD	% Transmitan ^a $\pm$ SD
0	100,43 $\pm$ 0,40	0,34 $\pm$ 0,12	97,77 $\pm$ 0,02
1	100,78 $\pm$ 1,45	0,36 $\pm$ 0,08	97,44 $\pm$ 0,01
2	101,07 $\pm$ 0,31	0,43 $\pm$ 0,04	96,56 $\pm$ 0,01
3	100,39 $\pm$ 1,89	0,34 $\pm$ 0,04	97,25 $\pm$ 0,01
4	100,61 $\pm$ 1,41	0,29 $\pm$ 0,17	97,37 $\pm$ 0,01

Data dinyatakan sebagai rata-rata $\pm$ SD (n = 3)

KESIMPULAN

SNEDDS kurkumin memiliki stabilitas yang baik dilihat dari hasil dari studi stabilitas yang dilakukan yaitu tidak terjadi pemisahan fase pada uji sentrifugasi, uji siklus panas-dingin, dan uji siklus beku-cair. Hasil uji ketahanan dan uji penyimpanan dipercepat tergolong

baik dengan nilai ukuran partikel ≤ 200 nm, nilai PDI berkisar antara 0,20-0,70, dan nilai % transmitan mendekati 100%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai oleh skema Penelitian Madya Direktorat Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Islam Indonesia, ucapan terimakasih kepada Nanopharmacy Research Center Prodi Farmasi Universitas Islam Indonesia atas fasilitas laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. *Asean Guideline on Stability Study of Drug Product*, version 6.0. 2013. p. 1-40.
- Anton N and Vandamma TF. Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. *Pharmaceutical Research* 28. 2011; p. 978-985.
- Bagiana, K. Pengembangan Nanogamavuton-0 dengan Formulasi SNEDDS Sebagai Kandidat Obat Analgetik dan Antiinflamasi [Tesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2014
- Chabib, L., et al. 2016, Review Rheumatoid Arthritis: Terapi Farmakologi, Potensi Kurkumin dan Analognya, serta pengembangan Sistem Nanopartikel, *Jurnal Pharmascience.*, 3.No 1.
- Date AA and Nagarsenker MS. Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDs) for cefpodoxime proxetil. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 329, no. 1-2. 2007; pp. 166–172.
- Fanun M. Microemulsions as delivery systems. *Current Opinion in Colloid and Interface Science* 17. 2012; p. 306-313.
- Ikawati, Z., et al. 2014, The Analgesic Effect of a Curcumin Analogue 1,5-bis (4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-1,4-pentadien-3-on (Gamavuton-0) in acute and persistent pain, *J. Pharm. Sci.*, 4 (08) : 048-051
- Kohli K, Ali J, Ansari MJ, Raherman Z. Curcumin : A natural anti-inflammatory agent. *Indian J Pharmacol*, 2005; 37:141-47
- Makadia H, Bhatt A, Parmar R, Paun J and Tank H. Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDs): Future Aspect, *Asian J. Pharm. Res.*, 3(1). 2013; p. 21-27.
- Mao L, Duoxia X, Jia Y, Fang Y, Yanxiang G, Jian Z. *Effects of small and large molecule emulsifiers on the characteristics of β -carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization*. *Food Technology Biotechnology*, 47 (3). 2009. p. 336-342.

- McClements DJ, Decker EA, dan Weiss J. Emulsion-based delivery systems for lypophilic bioactive components. *Journal of Food Science*, 72(8). 2007. p:109-124.
- Muchid A. 2006. *Pharmaceutical Care untuk Pasien Penyakit Arthiritis Rematik*. Izkafiz. Direkloral Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta.
- Nugroho, A. E., Yuniarti, N., Istyastono, E. P., Supardjan and Hakim, L. (2007), Penghambatan Reaksi Anafilaksis Kutaneus Aktif Oleh Kalium Gamavuton-0 (K-Gvt-0), *Majalah Farmasi Indonesia*, 18 (2), 63-70
- Patel PA, Chaulang GM, Akolkotkar A. Self emulsifying drug delivery system. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, vol. 1, no. 4. 2008
- Sardjiman. 2000. Syntesis of Some New Series of Curcumin Analogues, Antioksidative, Antiinflammatory, Antibacterial Activity Relationship, [Dissertasion]. Yogyakarta: Gadjah Mada University.
- Sawant. Krutika K, Gupta S, Chavhan S. Self-nanoemulsifying drug delivery system for adenovir dipivoxil: Design, characterization, in vitro and ex vivo evaluation. *Colloids Surf.A Physicochem. Eng. Asp.*,392. 2011. p. 145-155
- Singh, J.et al. 2015. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Care & Reasearch DOI 10.1002/acr.22783, VC 2015, American College of Rheumatology.
- Sudarmanto, B.S.A, 2012, Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Seri Senyawa Analog Kurkumin Sebagai Antioksidan Menggunakan Deskriptor Berdasarkan Perhitungan Kimia Kuantum, Tesis, Fakultas MIPA, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta
- Tan CP, Nakajima M. *B-carotene nanodispersions: preparation, characterization, and stability evaluation*. Food Chemistry 92. 2005. p. 661-671.
- Wijayakusuma, H. 2006. Atasi Asam Urat & Rematik ala Hembing. Jakarta: Puspa Swara.