

**PENGARUH PENINGKATAN TWEEN 20 SEBAGAI SURFAKTAN
TERHADAP KARAKTERISTIK DAN KESTABILAN FISIK
SEDIAAN SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)
SIMVASTATIN**

**THE EFFECT OF INCREASING TWEEN 20 AS SURFACTANTS ON PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND STABILITY OF SIMVASTATIN SELF
NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) DOSAGE FORM**

Novelia Citra Rizky Ananda¹⁾, T.N Saifullah Sulaiman²⁾, Suwarmi³⁾
^{1),3)} Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi” Semarang
²⁾ Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

SARI

Simvastatin merupakan golongan obat BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II dengan efek anti kolesterol. Simvastatin memiliki permeabilitas yang baik didalam saluran cerna, namun kelarutannya buruk didalam air. Beberapa sediaan dibuat untuk membantu kelarutan simvastatin, salah satunya adalah SNEDDS (*Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System*) adalah sediaan yang dapat membentuk nanoemulsi dalam tubuh, setelah SNEDDS dikonsumsi oleh pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh peningkatan jumlah tween 20 sebagai surfaktan terhadap karakteristik fisik, kestabilan fisik, dan perbedaan pelepasan obat SNEDDS simvastatin dibandingkan dengan kapsul konvensional. Serta mengetahui konsentrasi efektif surfaktan untuk membentuk formula SNEDDS simvastatin. SNEDDS dibuat dengan perbandingan minyak, kosurfaktan dan surfaktan 1:1:4; 1:1:5; 1:1:6; 1:1:7 dan 1:1:8. Data yang diperoleh dari hasil uji karakteristik fisik dan hasil pelepasan obat dianalisa menggunakan SPSS dengan taraf kepercayaan 95%, untuk melihat adakah perbedaan hasil dari peningkatan konsentrasi surfaktan yang digunakan. Komponen SNEDDS yang digunakan *Isopropyl Myristat Oil* (IPM) sebagai minyak, propilenglikol sebagai kosurfaktan dan tween 20 sebagai surfaktan. Hasil yang diperoleh menyimpulkan bahwa dengan peningkatan surfaktan meningkatkan nilai *loading drug*, *emulsification time* dan *uji transmitan*. SNEDDS simvastatin menghasilkan hasil uji pelepasan obat lebih tinggi dibandingkan kapsul simvastatin konvensional. SNEDDS simvastatin menunjukkan hasil yang tidak berbeda terhadap kestabilan fisik karena FI-FV setelah *cycling test* dan uji kestabilan nanoemulsi dalam aquadest, AGF dan AIF tidak mengalami perubahan atau stabil. Berdasarkan hasil uji karakteristik fisik, kestabilan fisik dan uji pelepasan obat didapatkan formula efektif dengan perbandingan IPM : propilenglikol: tween 20 sebesar 1:1:4.

Kata kunci : Simvastatin, SNEDDS, peningkatan tween 20, karakteristik fisik.

ABSTRACT

Simvastatin is a drug classes BCS (Biopharmaceutics Classification System) class II with anti-cholesterol effect. Simvastatin has good permeability in the gastrointestinal tract, but poor solubility in water. Some preparations were made to help the solubility of simvastatin, one of which is SNEDDS (Nano Self-emulsifying Drug Delivery System) is a preparation which can form nanoemulsi in the body, after SNEDDS consumed by the patient. This study aims to determine the effect of an increase tween 20 as surfactant to the physical characteristics, physical stability, and differences in drug release SNEDDS simvastatin compared with a conventional simvastatin capsule. As well as determine the effective concentration of surfactant to form SNEDDS formula of simvastatin. SNEDDS made with oil ratio, cosurfactant and surfactant 1: 1: 4; 1: 1: 5; 1: 1: 6; 1: 1: 7 and 1: 1: 8. Data obtained from the physical characteristics of the test results and the results of drug release were analyzed using SPSS with 95% confidence level, to see is there any difference in the result of an increase in the concentration of surfactant is used. SNEDDS components used Isopropyl Myristat Oil (IPM) as the oil, propilenglikol as cosurfactant and tween 20 as surfactant. The results concluded that the increase in surfactant will increases the value of drug loading, emulsification time and percent transmittance. SNEDDS simvastatin resulted in drug release test results higher than conventional simvastatin capsules. SNEDDS simvastatin showed different results of the physical stability as FI-FV after the cycling test and stability test nanoemulsi in distilled water, AGF and AIF unchanged or stable. Based on the physical characteristics of the test results, physical stability and effective drug release obtained by comparison of the formula IPM: propilenglikol: tween 20 at 1: 1: 4.

Keywords: *Simvastatin, SNEDDS, increased tween 20, physical characteristics.*

PENDAHULUAN

Senyawa obat dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas tinggi masuk ke dalam golongan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II. Kelarutan yang rendah akan membatasi penyerapannya didalam gastrointestinal. Simvastatin merupakan obat golongan BCS kelas II dimana memiliki permeabilitas

yang baik didalam tubuh akan tetapi memiliki kelarutan yang rendah. Beberapa sistem telah dikembangkan terhadap formulasi sediaan berbasis lipid khususnya pada *Self Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) untuk meningkatkan kelarutan oral obat lipofilik. SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*) merupakan salah satu dari

sediaan SEDDS.Keunggulan sediaan SNEDDS adalah kemampuan membentuk nanoemulsi secara spontan di dalam saluran cerna dan ukuran tetesan yang dihasilkan berukuran nanometer (Makadia dkk., 2013 : 42).

Pemilihan surfaktan merupakan hal yang penting pada pembuatan formula SNEDDS.Surfaktan pada konsentrasi rendah, menurunkan tegangan permukaan dan menaikkan laju kelarutan obat (Martin dkk., 1993:950). Pemilihan formula yang tepat antara komponen surfaktan, kosurfaktan dan minyak dilihat dari solubilisasi obat simvastatin, kecocokan antara komponen – komponen didalam formula SNEDDS simvastatin.Hasil sediaan SNEDDS harus stabil dan memiliki *self* emulsifikasi yang baik.Keberhasilan formula SNEDDS baik dilihat dari karakteristik fisik, kestabilan fisik maupun pelepasan obatnya sehingga akan meningkatkan bioavailabilitas obat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, teknik sampling yang digunakan adalah *random sampling*.Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sediaan *Self NanoEmulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) simvastatin dengan variasi konsentrasi komponen surfaktan yaitu tween 20. Variabel terikatnya adalah karakteristik dan kestabilan fisik yang meliputi uji *loading drug*, *emulsification time*, persen transmitan, *cycling test*, kestabilan nano emulsi dalam aquadest, *Artificial Gastric Fluid* (AGF), dan *Artificial Intestinal Fluid* (AIF) serta uji pelepasan obat.Bahan yang digunakan meliputi simvastatin, tween 20, propilenglikol dan *Isopropyl Myristat Oil* (IPM).Alatnya adalah *dissolution tester*, spektrofotometer UV-Vis dan *Particle Size Analyzer* (PSA). Analisis data berdasarkan hasil uji karakteristik fisik yaitu *loading drug*, *emulsification time*, persen transmitandan hasil pelepasan obat kemudian diuji statistika dengan metode *one way ANOVA*

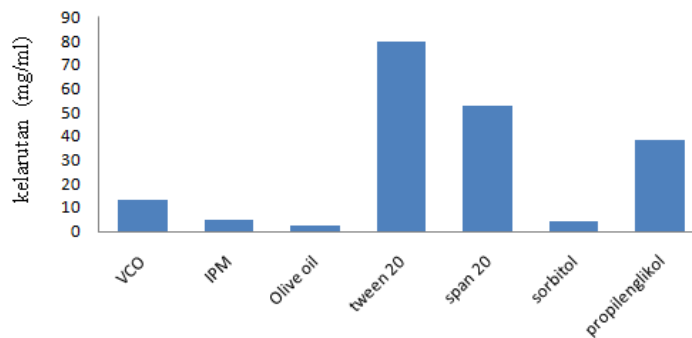
menggunakan SPSS dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Pemilihan Komponen Minyak, Surfaktan dan Kosurfaktan

Komponen minyak yang diskriming adalah adalah *Isopropil*

Myristat Oil, *Virgin Coconut Oil*, dan *Olive oil*. Kosurfaktan yang diskriming adalah propilenglikol dan sorbitol. Surfaktan yang diskriming adalah tween 20 dan span 20. Hasil skrining kelarutan simvastatin terdapat pada gambar 1.



Gambar 1. Grafik Analisis Kelarutan simvastatin

IPM memiliki efisiensi *self emulsifying* yang lebih baik. Penggunaan IPM dikarenakan penggunaan VCO didalam campuran SNEDDS simvastatin membutuhkan jumlah surfaktan yang tinggi. Penggunaan surfaktan yang tinggi dapat mengiritasi saluran cerna (Kumar dkk., 2012 : 8). Tween 20 dipilih sebagai komponen surfaktan sebab HLB yang tinggi dari tween 20, membuatnya bersifat lebih

hidrofilik. Gugus-gugus hidrofilik pada tween 20 menghasilkan kelarutan simvastatin lebih tinggi dari span 20.

B. Hasil Orientasi Formula SNEDDS

Peningkatan kosurfaktan mengakibatkan peningkatan ukuran globul emulsi, ditandai dengan dispersi yang keruh. Peningkatan ukuran globul disebabkan karena ekspansi lapisan antarmuka oleh

surfaktan yang berlebihan (Benita, 2006: 182). Fungsi surfaktan adalah untuk menurunkan tegangan antarmuka. Peningkatan fase minyak menghasilkan formula SNEDDS yang keruh dan memisah hal ini dikarenakan fase lipofil yang lebih

banyak sedangkan surfaktan didalam formula SNEDDS belum mencukupi untuk menurunkan tegangan antarmuka. penentuan formula dengan meningkatkan tween 20 sebagai surfaktan yang tercantum pada tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan Komponen dalam Formula SNEDDS

Formula	Perbandingan v/v		
	IPM	Propilenglikol	Tween 20
I	1	1	4
II	1	1	5
III	1	1	6
IV	1	1	7
V	1	1	8

C. Hasil Pengujian Karakteristik Fisik SNEDDS Simvastatin

yang larut setiap ml formula SNEDDS.

1. Loading Drug

Loading drug merupakan uji untuk mengetahui jumlah zat aktif

Tabel 3. Hasil loading drug

Formula	<i>Loading drug</i> (mg/ml)
FI	63,70 ± 0,26
FII	64,61 ± 0,52
FIII	65,60 ± 2,43
FIV	66,76 ± 2,50
FV	66,86 ± 1,71

Peningkatan tween 20 sebagai surfaktan juga akan meningkatkan kelarutan simvastatin dalam formula SNEDDS karena tween 20 selain

sebagai agen pengemulsi juga dapat bersifat *solubilizing agent*.

2. Emulsification Time

Nanoemulsi yang ideal secara cepat (kurang dari 1 menit)

terdispersi didalam media AGF dan membentuk larutan yang jernih (Nigade dkk., 2012 : 48). Waktu emulsifikasi SNEDDS harus cepat setelah dikonsumsi pasien. *Emulsification time* dilakukan

untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan formula SNEDDS untuk terdispersi homogen didalam media dengan kecepatan rendah yaitu 50rpm.

Tabel 2. Hasil *emulsification time*

Formula	<i>Emulsification time</i> (Detik)		
	Aquadest	AGF	AIF
FI	31,58 ± 0,94	38,03 ± 0,60	34,92 ± 1,25
FII	37,81 ± 1,53	47,15 ± 0,50	42,59 ± 1,06
FIII	42,39 ± 0,94	54,83 ± 0,53	50,07 ± 0,79
FIV	47,34 ± 1,97	59,40 ± 0,61	53,97 ± 0,75
FV	53,82 ± 1,26	64,99 ± 0,57	59,94 ± 1,08

Semakin tinggi surfaktan yang digunakan maka akan menyebabkan semakin lama waktu yang dibutuhkan formula SNEDDS untuk terdispersi homogen didalam media dikarenakan meningkatnya viskositas. Viskositas yang kental akan memperlambat formula SNEDDS untuk terdispersi.

3. Uji Transmitan

Uji transmitan merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui kejernihan dari formula SNEDDS yang didispersikan didalam media. Nilai transmitan >99% menunjukkan kejernihan dari hasil emulsi (Makadia dkk., 2013: 26)

Tabel 3. Hasil Uji Transmitan

Formula	Transmitan (%)		
	Aquadest	AGF	AIF
FI	99,06 ± 0,15	98,64 ± 0,59	96,32 ± 0,22
FII	99,48 ± 0,08	99,56 ± 0,09	96,40 ± 0,29
FIII	99,62 ± 0,15	99,58 ± 0,38	96,52 ± 0,27
FIV	99,80 ± 0,12	99,64 ± 0,09	96,90 ± 0,33
FV	99,82 ± 0,08	99,70 ± 0,07	97,36 ± 0,23

Surfaktan yang ditingkatkan terbukti memperkecil ukuran globul -

globul nano emulsi sehingga nilai transmitannya meningkat. Media AIF

mengandung banyak kation dan anion, larutan ini mempunyai elektrolit yang cukup banyak sehingga dapat mengganggu kestabilan dari globul nano emulsi yang dapat menyebabkan ukuran globul bertambah besar.

D. Hasil Uji Kestabilan Fisik SNEDDS Simvastatin

1. *Cycling Test*

Pengujian *cycling test* bertujuan untuk mengetahui kestabilan sediaan SNEDDS terhadap stress suhu yang bervariasi. Hasil uji *cycling test* yang dilakukan sebanyak 6 siklus, formula SNEDDS simvastatin tetap stabil ditandai dengan tidak adanya perubahan warna, pengendapan dan pengkristalan. Hal ini menunjukkan bahwa formula SNEDDS yang dibuat memiliki kestabilan fisik yang baik saat disimpan di suhu yang berbeda sangat jauh yaitu 4⁰C dan 40⁰C masing-masing selama 24jam.

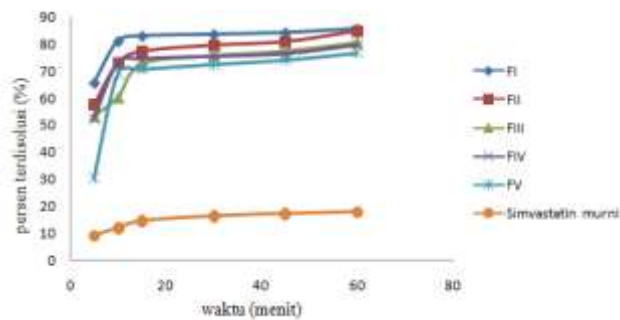
2. Kestabilan nano emulsi didalam aquadest, AGF dan AIF

Pengujian kestabilan nano emulsi didalam aquadest, AGF dan AIF memiliki tujuan untuk

mengetahui berapa lama formula SNEDDS simvastatin mampu bertahan dan tetap stabil didalam lingkungan yang memiliki tingkat keasaman yang tinggi yaitu AGF pada pH 1,2 dan lingkungan dengan keberadaan ion negatif dan ion positif yaitu AIF pada pH 6,8. Kestabilan nano emulsi dinilai dari tidak terjadinya pengendapan maupun pemisahan setelah 4 jam pendiaman. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan tween 20 sebagai surfaktan mampu membentuk emulsi yang stabil baik dalam media aquadest, AGF dan AIF.

E. Hasil Uji Pelepasan Obat

Pelepasan obat dilakukan dengan membandingkan simvastatin dalam bentuk SNEDDS dengan simvastatin murni. Hasil menunjukkan perbedaan yang signifikan. FI memiliki kecepatan pelepasan obat yang lebih tinggi karena jumlah surfaktan yang digunakan lebih sedikit sehingga viskositasnya yang paling rendah.



Gambar 2. Grafik Uji pelepasan obat SNEDDS simvastatin dan kapsul simvastatin murni

Komposisi formula SNEDDS selain melihat hasil evaluasi sediaan juga melihat dari aspek aman dan sederhana, seperti penggunaan minimum surfaktan yang mampu membentuk nano emulsi yang stabil dan memenuhi persyaratan pengujian nano emulsi. Berdasarkan hasil evaluasi dipilih F1 yang paling efektif. F1 selanjutnya diuji ukuran globul, polidispersitas indeks dan zeta potensial. F1 memiliki ukuran globul 84,5 nm dengan nilai PI 0,105 dan zeta potensial -14,3 mV. Ukuran globul dalam sistem nano emulsi memiliki ukuran tetesan minyak <100nm. Nilai zeta yang negatif menunjukkan bahwa nano emulsi tersebut bermuatan negatif hal ini dikarenakan gugus hidrofil pada tween 20.

KESIMPULAN

Peningkatan konsentrasi tween 20 sebagai surfaktan terhadap karakteristik fisik sediaan SNEDDS simvastatin memberikan pengaruh pada *loading drug*, *emulsification time* dan uji transmitan. *Loading drug* SNEDDS simvastatin meningkat, *emulsification time* menjadi lebih lama, dan nilai persen transmitan meningkat. Peningkatan konsentrasi tween 20 sebagai surfaktan terhadap kestabilan fisik sediaan SNEDDS simvastatin tidak memberikan pengaruh yang berbeda pada *cycling test* dan kestabilan nano emulsi dalam aquadest, AGF, AIF. Peningkatan konsentrasi tween 20 sebagai surfaktan pada sediaan SNEDDS simvastatin memberikan pengaruh persen pelepasan obat antara formula SNEDDS dan kapsul simvastatin konvensional.

Konsentrasi surfaktan tween 20 paling efektif terdapat pada FI dengan perbandingan minyak IPM, kosurfaktan propilenglikol, dan surfaktan tween 20 (1:1:4 atau 16,67% : 16,67% : 66,67%).

SARAN

Saran yang dapat disampaikan berdasarkan hasil penelitian yaitu :

1. Dapat dilakukan penelitian tentang optimasi komponen minyak, surfaktan dan kosurfaktan dari formula SNEDDS yang diperoleh.
2. Dapat dilakukan penelitian SNEDDS yang diperoleh untuk uji *in vivo* dibandingkan dengan kapsul simvastatin konvensional.

DAFTAR PUSTAKA

- Benita, S. 2006. Microencapsulation: Methods Dan Industrial Applications. *Informa Healthcare*. 58(3): 182.
- Kumar, S., Satish, K.G., dan Pramod, K.S. 2012. *Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) for Oral Delivery of Lipid Based Formulation: A review. African Journal of Basic and Applied Sciences*. Vol.4(1) : 8.
- Makadia, H. A., Bhatt, A. Y., Parmar, R. B., Paun, J.S., dan Tank, H. M. 2013. *Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS):*

Future Aspects. Asian J. Pharm. Vol. 3(1) : 26 : 42.

Martin, A., J. Swarbrick, dan A. Cammarata. 1993. *Farmasi Fisik Jilid 2 Edisi III*. Diterjemahkan oleh Physical Pharmacy, Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences, oleh Yoshita, UI-Press. Jakarta: 950.

Nigade, M.P., Swapnil L.P., dan Shradha S.T. 2012. *Self Emulsifying Drug Delivery System: A Review. International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. Vol.2(2) : 48.