

FORMULASI SEDIAAN SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) EKSTRAK ETIL ASETAT BUAH PARIJOTO (*Medinilla speciosa* Blume) SERTA UJI STABILITAS FISIK

Ema Dwi Hastuti¹, Sukarno²

^{1,2}Program Studi S-1 Farmasi, STIKES Cendekia Utama Kudus
Email: hastuti.ema.d@gmail.com; hattasukarno77@gmail.com

ABSTRAK

Terapi ekstrak herbal dengan pemberian oral terkadang kurang efektif karena memiliki kelarutan yang rendah, ketersediaan hayati yang rendah dan memerlukan dosis tinggi dalam pemberiannya. Perancangan dan pengembangan sistem nanoemulsi merupakan salah satu strategi untuk mengatasi permasalahan terkait sistem penghantaran obat konvensional, antara lain kelarutan, ketersediaan hayati, dan ketidakpatuhan pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengontrol dan meningkatkan ketersediaan hayati agen terapeutik. Pada penelitian ini dikembangkan SNEDDS dengan menggunakan ekstrak buah parijoto sebagai bahan aktifnya. Analisis karakteristik fisik meliputi waktu emulsifikasi, nilai transmitansi, ukuran dan distribusi partikel, serta zeta potensial. SNEDDS telah memenuhi persyaratan parameter fisik yaitu waktu emulsifikasi kurang dari satu menit, transmitansi mendekati 100%, dan ukuran partikel serta distribusinya $96, 3 \pm 0,355$ nm. Zeta potensial dari formulasi ini adalah -29,2 mV. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formulasi SNEDDS memiliki sifat fisik yang sangat baik dan stabilitas yang baik; Dapat disimpulkan bahwa formulasi SNEEDS dapat menjadi salah satu alternatif untuk meningkatkan ketersediaan hayati suatu obat.

Kata Kunci: SNEDDS, ekstrak, Parijoto, stabilitas

ABSTRACT

Herbs extract therapy using oral administration sometimes is less effective because it has low solubility, low bioavailability and need a high dose to administer. Designing and developing the nanoemulsion system is one of strategy to overcome the problems related to the conventional drug delivery systems, including solubility, bioavailability, and patient noncompliance. This study aims to control and to increase the bioavailability of the therapeutic agents. SNEDDS was developed in this study using parijoto fruit extract as an active ingredient. The physical characteristic, including emulsification time, transmittance value, particle size and distribution, and potential zeta, were analyzed. The SNEDDS is meet with the physical parameter requirement, which is the emulsification time is less than one minute, transmittance close to 100%, and the particle size and distribution are $96, 3 \pm 0.355$ nm. The potential zeta of this formulation is -29.2 mV. The results shows that the SNEDDS formulation has an excellent physical characteristic and good stability; it is concluded that SNEEDS formulation can be an alternative way to increase the bioavailability of a drug.

Keywords: SNEDDS, Extract, Parijoto, stability

LATAR BELAKANG

Parijoto (*Medinilla speciose* Blume) merupakan salah satu tanaman khas yang tumbuh didaerah tropis yaitu Desa Colo Kabupaten Kudus Provinsi Jawa Tengah.

Tanaman ini tumbuh di lereng-lereng gunung pada ketinggian 800-2300 meter di atas permukaan laut dan sekarang sudah mulai dibudidayakan sebagai tanaman hias (Wibowo *et al.*, 2012). Tanaman Parijoto diketahui mengandung senyawa Tanin, Flavonoid, Saponin dan Glikosida dalam buahnya, serta memiliki antioksidan dan antibakteri (Niswah, 2014).

Obat-obatan yang berasal dari bahan alam memiliki kendala dalam pembuatan sediaanannya. Formulasi ekstrak dalam sediaan tablet dalam beberapa kasus menimbulkan ketidaknyamanan dan ketidakpatuhan pemakaian oleh pasien karena dosis pemberian yang tinggi sehingga akan berpengaruh pada ukuran tablet yang besar atau membutuhkan lebih dari satu tablet sekali pemberian kepada pasien (Pather dan Woldermariam, 2012).

Terapi pengobatan secara peroral dari ekstrak tanaman kurang mempunyai efektifitas hal ini disebabkan karena kelarutan dan bioavailabilitas oral kurang maksimal. Untuk mengatasi beberapa masalah yang terkait dengan sistem penghantaran obat konvensional seperti bioavailabilitas rendah dan ketidakpatuhan pasien diperlukan desain dan pengembangan sistem nanoemulsi yang bertujuan untuk mengendalikan dan meningkatkan ketersediaan hayati agen terapeutik (Lovelyn dan Attama, 2011).

Pada penelitian ini akan digunakan ekstrak dari buah parijoto yang diekstraksi menggunakan metode maserasi dingin menggunakan pelarut etil asetat karena dengan menggunakan pelarut etil asetat yang bersifat semi polar diharapkan dapat menarik metabolik sekunder (polar dan non polar). Buah parijoto yang telah diekstraksi diformulasikan dalam bentuk sediaan SNEDDS (*Self Nanoemulsifying Drug Delivery System*) menggunakan VCO (*Virgin Coconut Oil*) serta surfaktan dan kosurfaktan yang sesuai. VCO dipilih sebagai fase minyak dalam pembuatan sediaan SNEDDS ini karena VCO mempunyai kandungan asam lemak jenuh yang lebih tinggi (92%) dari minyak nabati lainnya termasuk minyak kelapa biasa. VCO memiliki trigliserida yang biasa digunakan untuk pembuatan SNEDDS dan aman untuk dikonsumsi peroral (Lucida *et al.*, 2008).

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental murni yaitu dengan membuat sediaan SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto kemudian diuji parameter fisik dan stabilitasnya. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik, pH universal, *hot plate magnetic stirrer*, mikropipet, sonikator, spektrofotometer UV/Vis, *Particle Size Analyzer* (PSA) Horiba SZ-100, *Thermometer*, *Stopwatch*, *Vortex*, dan *Inkubator*. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain VCO, Span 80, Croduret® 50 SS, Akuades, AGF (*artificial gastric fluid*) yang terdiri dari akuades, NaCl dan HCL 37%, Etil Asetat, Larutan Dapar pH 4 dan 7, AlCl₃, Natrium Asetat 1 M, baku standar rutin, Etanol 96%. Buah parijoto yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari Desa Colo, Kecamatan Dawe, Kabupaten Kudus.

Ekstraksi Buah Parijoto

Sebanyak 250 gram serbuk buah parijoto dimaserasi dengan menggunakan pelarut etil asetat hingga serbuk simplisia terendam dengan volume etil asetat 1,5 liter, kemudian dibiarkan selama 3-4 hari. Maserat selanjutnya diuapkan menggunakan *waterbath* sampai didapatkan ekstrak kental.

Pembuatan SNEDDS

Pada pembuatan sediaan SNEDDS ini menggunakan formula seperti yang dicantumkan pada table 1. Ekstrak buah parijoto dimasukkan ke dalam larutan

pembawa (VCO, Croduret 50 SS dan Span 80) campuran ini dihomogenkan dengan vortex selama 1 menit untuk membantu melarutkan, kemudian dikondisikan di dalam waterbath pada suhu 45 derajat celcius selama 10 menit, dilanjutkan dengan disonikasi selama 15 menit lalu didiamkan di suhu ruang selama 24 jam (Patel *et al* , 2011)

Tabel 1. Formula SNEDDS

Formulasi	Jumlah
Ekstrak Parijoto	2,043 mg
VCO	1,47 %
Croduret® 50 SS	7,07 %
Span 80	1,46 %

(Puspita dan Nugroho, 2016)

Parameter Fisik SNEDDS

- a. Penentuan Waktu Emulsifikasi
Perhitungan waktu emulsifikasi dilakukan terhadap basis SNEDDS (kontrol) dan SNEDDS ekstrak buah parijoto dalam dua media yaitu akuades dan AGF (*artificial gastric fluid*) tanpa pepsin (Ittiqo, 2016).
- b. Penentuan Nilai Transmittan
Kejelasan optik dinilai dari % transmitansi. 100 µL formula diencerkan dengan 5 mL air dan diguncang secara perlahan. Absorbansi masing-masing formulasi diukur dengan spektrofotometer *UV-Vis* pada 650 nm dengan menggunakan air sebagai blanko (Puspita dan Nugroho, 2016).
- c. Penentuan Ukuran dan Distribusi Tetesan Nanoemulsi
Sediaan yang dibuat dilarutkan dalam aquadest (1:100) dicampurkan hingga homogen kemudian dianalisa ukuran dropletnya dengan menggunakan PSA (Wijiyanto *et al.*, 2016).
- d. Penentuan Zeta Potensial
Sediaan yang dibuat dilarutkan dalam air (1:100) dicampur hingga homogen, larutan jernih ditentukan nilai zeta potensial dengan menggunakan PSA (Wijiyanto *et al.*, 2016).

Uji Stabilitas Fisik SNEDDS

Uji Freeze thaw

Uji freeze-thaw dilakukan dengan cara menyimpan sediaan SNEDDS pada suhu yang rendah kemudian memindahkannya pada suhu yang tinggi. Suhu yang digunakan adalah 4⁰C selama 24 jam kemudian dipindahkan ke suhu 25⁰C selama 24 jam, ini disebut sebagai satu siklus. Uji ini dilakukan sebanyak 6 siklus (Anindhita & Oktaviani, 2016). Setelah melewati uji *freeze-thaw* diamati organoleptis, terjadinya pemisahan fase, pH. Hasil penentuan uji *freeze-thaw* dilakukan dengan membandingkan sebelum dan sesudah uji *freeze-thaw* menggunakan sediaan SNEDDS ekstrak buah parijoto dibandingkan dengan kontrol.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Rendemen Buah Parijoto

Pada pembuatan ekstrak buah parijoto menggunakan metode maserasi dingin menggunakan pelarut etil asetat karena diharapkan menggunakan pelarut etil asetat yang bersifat semi polar dapat menarik metabolik sekunder (polar dan non polar). Hasil rendemen ekstrak buah parijoto diperoleh sebesar 2,4 %.

Hasil Sediaan SNEDDS

Formula SNEDDS terdiri dari tiga yaitu fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan.

Minyak merupakan komponen paling penting dalam formulasi SNEDDS karena berperan sebagai pembawa obat hidrofobik dan mampu meningkatkan fraksi obat hidrofobik yang tertransport melalui sistem intensital limfatik sehingga meningkatkan absorpsi dari saluran gastrointestinal tergantung dari struktur molekul trigliserida (Balakumar *et al.*, 2013). VCO dipilih sebagai fase minyak dalam pembuatan sediaan SNEDDS ini karena VCO merupakan minyak kelapa yang aman untuk dikonsumsi peroral.

Surfaktan merupakan komponen lain yang juga vital dalam formulasi SNEDDS (Makadia *et al.*, 2013). Surfaktan berperan mengurangi tegangan antar muka minyak dengan air saat pembentukan emulsi. Surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Croduret® 50 SS.

Kosurfaktan yang digunakan dalam pembuatan SNEDDS yaitu Span 80 yang berfungsi untuk meningkatkan *drug loading* pada sistem SNEDDS, memodulasi ukuran tetesan nanoemulsi, serta meningkatkan spontanitas surfaktan untuk membentuk sistem nanoemulsi.

Parameter Fisik SNEDDS

a. Waktu Emulsifikasi

SNEDDS yang baik ditandai dengan waktu emulsifikasi yang singkat di dalam lambung, yaitu kurang dari satu menit (Makadia *et al.*, 2013).

Tabel 2. Hasil Waktu Emulsifikasi SNEDDS

Sampel	Media	(Waktu Emulsifikasi) Rata rata ± SD (detik)
Basis SNEDDS (kontrol)	Akuades	39.95 ± 0.522
	AGF	46.53 ± 1.766
Ekstrak SNEDDS	Akuades	53.72 ± 0.023
	AGF	55.34 ± 0.269

Nilai rata-rata dari sediaan kontrol dengan menggunakan dua media akuades dan AGF menghasilkan waktu emulsifikasi dalam media akuades yaitu 39.95 ± 0.522 detik dan media AGF yaitu 46.53 ± 1.766 detik, sedangkan untuk SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto menghasilkan waktu emulsifikasi dalam media akuades adalah 53.72 ± 0.023 detik dan media AGF adalah 55.34 ± 0.269 detik. Hasil pengujian menunjukkan bahwa nilai waktu emulsifikasi dari kontrol dan SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto kurang dari 1 menit, hal ini menandakan bahwa sediaan yang dibuat telah memenuhi kriteria nilai waktu emulsifikasi. Apabila waktu emulsifikasi kurang dari 1 menit mengindikasikan sistem emulsi yang jernih sehingga formula SNEDDS mampu membentuk emulsi setelah langsung kontak dengan cairan gastrik. Jika waktu emulsifikasi lebih dari satu menit maka tidak direkomendasikan untuk formula SNEDDS karena menghasilkan sistem emulsi yang keruh (Makadia *et al.*, 2013). Dengan penambahan ekstrak buah parijoto dapat mempengaruhi waktu emulsifikasi sesuai yang tercantum di tabel 2.

b. Penentuan Nilai Transmitan

Nanoemulsi yang baik memiliki penampakan visual yang jernih dengan nilai transmitan lebih besar dari 90% (Costa *et al.*, 2012). Nilai transmitan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa proses dispersi SNEDDS menghasilkan nanoemulsi yang jernih dan memiliki partikel yang berukuran nanometer (Bali *et al.*, 2011).

Tabel 3. Hasil Nilai Transmitan SNEDDS

Sampel	Media	Nilai Transmitan (Rata rata \pm SD) (%)
Basis SNEDDS (kontrol)	Akuades	98 \pm 1.562
	AGF	98.6 \pm 0.351
Ekstrak SNEDDS	Akuades	99.0 \pm 0.115
	AGF	98.4 \pm 1.155

Pengujian nilai transmitan dari sediaan kontrol dengan menggunakan dua media yaitu akuades sebesar 98% \pm 1.562 dan AGF sebesar 98.6% \pm 0.351. Sedangkan sediaan SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto juga diuji dengan menggunakan dua media yang sama, yaitu akuades mempunyai nilai transmitan sebesar 99.0% \pm 0.115 sedangkan dalam media AGF nilainya sebesar 98.4% \pm 1.155 (tersaji dalam tabel 3). Hal ini berarti nilai transmitan dari sediaan kontrol maupun SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto mendekati 100% berarti sudah memenuhi kriteria.

c. Penentuan Ukuran dan Distribusi Tetesan Nanoemulsi

Ukuran tetesan nanoemulsi adalah kurang dari 100 nm dengan PI kurang dari 1 (Thakur *et al.*, 2013). Ukuran tetesan nanoemulsi yang dihasilkan dari sediaan SNEDDS merupakan faktor penting karena akan mempengaruhi kecepatan pelepasan obat yang akan diabsorpsi (Parmar *et al.*, 2011).

Tabel 4. Ukuran Dan Distribusi Tetesan Nanoemulsi SNEDDS

Sampel	(Ukuran nanopartikel)	(Poliydispersity index)
	Rata rata \pm SD nm	Rata rata \pm SD
Basis SNEDDS (kontrol)	65.3 \pm 0.361	0.378 \pm 0.054
Ekstrak SNEDDS	95.6 \pm 2.566	0.355 \pm 0.017

Ukuran partikel dari sediaan kontrol adalah sebesar 65.3 \pm 0.361 nm sedangkan untuk SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto mempunyai ukuran nanopartikel sebesar 95.6 \pm 2.566 nm. Hasil tersebut menunjukkan bahwa penambahan ekstrak kedalam sediaan SNEDDS akan meningkatkan ukuran partikel dari sediaan tersebut, akan tetapi masih berada didalam *range* nanopartikel yang bisa diterima.

Nilai PI dari sediaan kontrol adalah 0.378 \pm 0.054 sedangkan nilai PI dari SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto sebesar 0.355 \pm 0.017. Nilai PI SNEDDS yang mengandung buah parijoto lebih kecil dari pada Basis SNEDDS.

d. Penentuan Zeta Potensial

Nilai zeta potensial yang tinggi diharapkan dalam formulasi (positif atau negatif) karena mengindikasikan kestabilan sistem (Parmar *et al.*, 2011). Nilai zeta potensial yang baik untuk sediaan emulsi adalah lebih dari \pm 30 mV (Singh dan Lillard, 2009).

Tabel 5. Hasil Zeta Potensial SNEDDS

Sampel	(Zeta Potensial) Rata rata \pm SD
Basis SNEDDS (kontrol)	-29,9 mV \pm 0.839
Ekstrak SNEDDS	-29,3 mV \pm 0.321

Zeta Potensial dari sediaan kontrol adalah sebesar -29.9 mV \pm 0.839 dan SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto sebesar -29.2 mV \pm 0.321 (table 5). Nilai Zeta Potensial yang dihasilkan antara sediaan kontrol dan SNEDDS yang

mengandung ekstrak buah parijoto kurang dari -30 mV, hal ini mengindikasikan bahwa antartartikel memiliki daya tolak-menolak yang kurang baik sehingga kurang dapat menjaga stabilitasnya nanoemulsi dengan mencegah terjadinya flokulasi.

4. Uji Stabilitas Fisik SNEDDS

Uji *Freeze thaw*

Tujuan dari uji ini adalah untuk mengetahui kestabilan fisik dari basis SNEDDS dan SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto dipengaruhi oleh perbedaan suhu dan waktu penyimpanan. Sediaan nanoemulsi dikatakan baik dan stabil apabila memiliki penampakan jernih, tidak terjadi pemisahan fase, nilai pH berada dalam rentang pH Oral 1-6 (Batubara, 2008). Oleh karena itu, dilakukan evaluasi sifat fisik yang meliputi pemeriksaan organoleptis, pemisahan fase dan pH.

Uji *Freeze-thaw* dilakukan dengan menyimpan sediaan kontrol dan SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto pada suhu 4°C selama 24 jam kemudian dipindahkan ke suhu 25°C selama 24 jam selama 6 siklus. Dari uji yang dilakukan didapatkan hasil bahwa sediaan kontrol dan SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto tetap stabil dan tidak terjadi pemisahan fase.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Komposisi formula SNEDDS Ekstrak buah parijoto yaitu VCO : Croduret® 50 SS : Span 80 (1.47% : 7.07% : 1.46%). SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto, sudah memenuhi syarat parameter fisik SNEDDS yang baik berdasarkan waktu emulsifikasi kurang dari satu menit, nilai transmitan mendekati dari 100%, ukuran dan distribusi tetesan nanopartikel sebesar $96,3 \pm 0,355$ nm, sedangkan untuk Zeta Potensialnya sebesar $-29,2 \text{ mV} \leq (-30 \text{ mV})$. Formulasi SNEDDS ini juga mempunyai kestabilan fisik yang baik berdasarkan hasil uji *Freeze-thaw*.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk uji *in vitro* pada sediaan SNEDDS yang mengandung ekstrak buah parijoto dengan beberapa seri konsentrasi yang berbeda kemudian dilanjutkan dengan uji *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Balakumar, K., Raghavan, C. V., selvan, N. T., prasad, R. H., & Abdu, S. (2013). Self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of Rosuvastatin calcium: Design, formulation, bioavailability and pharmacokinetic evaluation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 112, 337–343.
- Bali, V., Ali, M., & Ali, J. (2011). Nanocarrier for the enhanced bioavailability of a cardiovascular agent: *In vitro* , pharmacodynamic , pharmacokinetic and stability assessment. *International Journal of Pharmaceutics*, 403(1–2), 46–56.
- Batubara, I. (2008). *Farmakologi Dasar*. Jakarta: Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi.
- Costa, J. A., Lucas, E. F., Queirós, Y. G. C., & Mansur, C. R. E. (2012). Evaluation of nanoemulsions in the cleaning of polymeric resins. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 415, 112–118.
- Ittiqo, H. . (2016). Optimasi Formula SNEDDS Ekstrak Terpurifikasi Kombinasi Temulawak (curcuma xanthorrhiza) dan Sambiloto (Andrographis

- paniculata(Burm.f.) Nees) Menggunakan Mygliol-812N sebagai Fase Minyak dan Uji Absorpsi secara Invitro.Tesis.Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Lovelyn, C., & Attama, A. A. (2011). Current State of Nanoemulsions in Drug Delivery. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 2(5), 626–639.
- Lucida, H., Husni, P., & Hosina, V. (2008). Kinetika permeasi klotrimazol dari matriks basis krim yang mengandung. *J. Ris. Kim.*, 2(1), 14–20.
- Makadia, H, A., Bhatt, A, Y., Parmar, R, B., Paun, J, S., & Tank, H, M. (2013). Self Nanoemulsifying Drug Delivery System. *Future Aspects,asian Journal of Pharmaceutical and Clinical*, 1(3), 21–24.
- Niswah, L. (2014). Uji Aktivasi Antibakteri dari Ekstrak Buah Parijoto (*medinilla speciosa* Blume) Menggunakan metode Cakram. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Parmar, N., Singla, N., Amin, S., & Kohli, K. (2011). Colloids and Surfaces B: Biointerfaces Study of cosurfactant effect on nanoemulsifying area and development of lercanidipine loaded (SNEDDS) self nanoemulsifying drug delivery system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86(2), 327–338.
- 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.
- Pathar, I., & Woldermariam, T, Z. (2012). Novel Formulation and User for curcuma. In *google Patents*. United State.
- Puspita, O. E., & Nugroho, A. K. (2016). Optimization of Self-nanoemulsifying Drug Delivery System for Pterostilbene, 4, 18–24.
- Singh, R., & Lillard, J. W. (2009). Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Experimental and Molecular Pathology*, 86(3), 215–223.
- Thakur, A., Walia, M, K., & Kumar, S, I. (2013). Nanoemulsion in Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drug. *A Review , Pharmacophore*, 1(4), 15–19.
- Wibowo, H. A., Wasino, & Setyowati, D. L. (2012). Kearifan Lokal Dalam Menjaga Lingkungan Hidup (Sstudi Kasus Masyarakat di Desa Colo Kecamatan Dawe Kabupaten Kudus) Hendro. *Journal of Educational Social Studies*, 1(1).
- Wijiyanto, B., Damayanti, P., Sitorus, M. A., Dyah, R., Dea, A. C., & Syukri, Y. (2016). Formulasi Sediaan Nano Herbal Tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) dalam Bentuk Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS), 3(1), 50–53.