

Optimasi Tween 80 dan Propilen Glikol dalam Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*)

(Optimiatization of Tween 80 and Propylene Glycol in Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Basil Essential Oil (*Ocimum basilicum*))

Nofia Elisa Putri, Dwi Nurahmanto, Viddy Agustian Rosyidi
Fakultas Farmasi, Universitas Jember
Jalan Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail korespondensi: dwinurahmanto.farmasi@unej.ac.id

Abstract

*Basil (Ocimum basilicum) is a plant from Lamiaceae family that has the potential for typhoid fever treatment. Basil essential oil is a hydrophobic compound being difficult to dissolve in the gastrointestinal tract. SNEDDS is one system that can solve this problem. The vital components of SNEDDS are surfactants and cosurfactants to increase the stability of the SNEDDS system by forming small droplets. This research determines the best composition of Tween 80 and Propylene glycol (PG), which can form nanoemulsion spontaneously in the gastrointestinal tract with a droplet size of nanometers. This research used a factorial design method to observed responses transmittance and emulsification time. Response transmittance and emulsification time then analyzed using Design Expert 11.0 to determine the optimum formula of SNEDDS basil essential oil. The optimum formula of SNEDDS basil essential oil obtained was a formula with a composition of 2.05 mL of Tween 80 and 1.35 mL of Propylene glycol. The optimum formula characterization test results showed a pH value of 7.01 ± 0.007 ; particle size 46.1 ± 0.61 nm; polydispersity index 0.46 ± 0.016 . The antibacterial activity test optimum formula showed the ability to inhibit the growth of *Salmonella typhi* bacteria with an inhibition zone diameter of 20.50 ± 0.59 mm.*

Keywords: basil essential oil, SNEDDS, tween 80, propylene glycol

Abstrak

Kemangi (*Ocimum basilicum*) merupakan salah satu tanaman dari famili Lamiaceae yang memiliki potensi dalam pengobatan demam tifoid. Minyak daun kemangi bersifat hidrofobik sehingga sukar larut di dalam saluran pencernaan. SNEDDS merupakan salah satu sistem yang dapat membantu mengatasi masalah ini. Komponen penting SNEDDS yaitu surfaktan dan kosurfaktan untuk meningkatkan kestabilan sistem SNEDDS dengan membentuk droplet yang kecil. Penelitian ini dilakukan untuk menentukan komposisi terbaik dari Tween 80 dan Propilen glikol (PG) sehingga diperoleh SNEDDS yang mampu membentuk nanoemulsi secara spontan di dalam saluran cerna dengan ukuran tetesan nanometer. Percobaan ini dilakukan menggunakan metode desain faktorial dimana respon yang diamati adalah nilai transmittan dan waktu emulsifikasi. Nilai respon transmittan dan waktu emulsifikasi selanjutnya dianalisis menggunakan *Desain Expert 11.0* untuk menentukan formula optimum SNEDDS minyak daun kemangi. Formula optimum SNEDDS minyak daun kemangi yang diperoleh adalah formula yang memiliki komposisi Tween 80 sebanyak 2,05 mL dan Propilen glikol sebanyak 1,35 mL. Hasil uji karakterisasi formula optimum menunjukkan nilai pH $7,01 \pm 0,007$; ukuran partikel $46,1 \pm 0,61$ nm; indeks polidipersitas $0,46 \pm 0,016$. Hasil uji aktivitas antibakteri formula optimum menunjukkan kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* dengan diameter zona hambat $20,50 \pm 0,59$ mm.

Kata kunci: minyak daun kemangi, SNEDDS, tween 80, propilen glikol

Pendahuluan

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang disebabkan karena adanya infeksi bakteri *Salmonella typhi* yang ditandai dengan demam selama satu minggu atau lebih [1]. Pengobatan utama untuk demam tifoid yaitu dengan pemberian antibiotik. Keefektifan penggunaan antibiotik telah berkurang karena adanya peningkatan resistensi [2]. Berdasarkan permasalahan tersebut, dikembangkan pengobatan menggunakan tanaman obat. Salah satu tanaman obat yang dapat digunakan untuk pengobatan demam tifoid adalah daun kemangi (*Ocimum basilicum*).

Kemangi memiliki kandungan senyawa kimia diantaranya linalool, estragol, dan eugenol. Linalool merupakan konstituen dari minyak daun kemangi yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri [3]. Minyak daun kemangi memiliki sifat mudah menguap dan mudah terdekomposisi oleh panas, kelembapan udara, cahaya maupun oksigen [4]. Jika digunakan secara oral, minyak daun kemangi tidak mudah diabsorpsi dalam saluran pencernaan karena bersifat hidrofobik sehingga sukar larut dalam saluran pencernaan [5].

Salah satu sistem penghantaran obat yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah di atas adalah SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*). SNEDDS merupakan campuran isotropik antara minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang akan membentuk nanoemulsi M/A (minyak dalam air) secara spontan ketika kontak dengan air dengan agitasi ringan dalam saluran pencernaan. Nanoemulsi yang terbentuk akan stabil secara termodinamika dengan ukuran droplet kurang dari 200 nm [6]. SNEDDS dipilih karena dapat menutupi kekurangan minyak daun kemangi.

Surfaktan merupakan komponen penting dalam sediaan SNEDDS yang dapat menurunkan tegangan antarmuka antara fase minyak dan fase air sehingga akan terbentuk tetesan nanoemulsi kecil yang stabil, sedangkan kosurfaktan mampu menentukan waktu emulsifikasi di dalam media serta ukuran nanoemulsi karena molekul kosurfaktan akan menempatkan posisinya di antara surfaktan [7].

Penelitian ini menggunakan kombinasi dari surfaktan dan kosurfaktan, yaitu Tween 80 dan propilen glikol. Tween 80 dipilih karena termasuk surfaktan non-ionik yang tidak mengiritasi serta tidak beracun. Propilen glikol dipilih sebagai

kosurfaktan karena dapat membantu solubilisasi surfaktan hidrofilik maupun obat dalam basis minyak [8]. Penggunaan surfaktan dikombinasikan dengan kosurfaktan untuk menghasilkan ukuran droplet yang lebih kecil dan lebih stabil.

Dalam penelitian ini dilakukan optimasi untuk menentukan konsentrasi Tween 80 dan propilen glikol sehingga dapat membentuk SNEDDS yang aman dan stabil. Rancangan formula yang dibuat terdiri dari empat formula dimana pada tiap formula mengandung surfaktan dan kosurfaktan dengan konsentrasi yang berbeda. Selanjutnya tiap formula akan diuji sifat fisika kimianya yang meliputi uji organoleptis, transmitan, dan waktu emulsifikasi. Data hasil uji akan diolah menggunakan *software Design Expert 11.0* untuk mencari konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang dapat menghasilkan formula optimum. Formula optimum yang didapatkan selanjutnya diuji karakteristiknya meliputi uji pH, ukuran partikel, dan distribusi ukuran partikel, serta dilakukan uji aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Salmonella typhi*.

Metode Penelitian

Penelitian dilakukan secara eksperimental laboratorik menggunakan variabel bebas yakni jumlah surfaktan (Tween 80) dan kosurfaktan (propilen glikol). Masing-masing variabel ditentukan batas atas dan batas bawahnya. Adapun variabel terikat yakni transmitan dan waktu emulsifikasi. Penelitian ini akan dilakukan dengan tahapan sebagai berikut: (1) penentuan formula SNEDDS minyak daun kemangi; (2) pembuatan SNEDDS minyak daun kemangi; (3) evaluasi sediaan; (4) penentuan formula optimum; (5) pembuatan formula optimum; (6) karakterisasi SNEDDS formula optimum.

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah Spektrofotometer UV-Vis (*Geneys 10S*), vortex (*Brantead*), autoklaf (*ALP*), *laminar air flow* (*Airflow*), *sentrifuge*, pH meter (*Elmetron*), *hotplate*, inkubator, mikropipet (*Socorex*), PSA (*Particle Size Analyzer*) SZ-100, *magnetic stirrer*, jangka sorong, jarum ose, pembakar spirtus, spatula, pinset, dan alat-alat gelas.

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah minyak daun kemangi (PT. Eteris Nusantara), Tween 80 (PT. Brataco Chemica), Propilen glikol (PT. Brataco Chemica), standar Mc Farland 0,5, NaCl fisiologis, *Nutrient Agar*

(NA), *Mueller Hinton Agar* (MHA), aquadest (CV. Makmur Sejati, dan bakteri *Salmonella typhi*.

Sejumlah 0,45 mL minyak daun kemangi dipipet kemudian dicampurkan ke dalam sejumlah Tween 80 dan Propilen glikol. Campuran tersebut dihomogenkan menggunakan vortex selama 1 menit sampai didapatkan SNEDDS yang homogen dan jernih. Rancangan formula SNEDDS minyak daun kemangi yang akan diformulasi pada penelitian ini ditunjukkan pada Tabel 1.

Nama Bahan	Formula			
	1	A	B	AB
Minyak Daun Kemangi	0,45 mL	0,45 mL	0,45 mL	0,45 mL
Tween 80	1,35 mL	2,05 mL	1,35 mL	2,05 mL
Propilen glikol	0,51 mL	0,51 mL	1,35 mL	1,35 mL

SNEDDS yang telah dibuat, diamati tampilan fisiknya meliputi warna, kejernihan dan aroma. SNEDDS minyak daun kemangi juga diukur transmittan dan waktu emulsifikasinya.

Uji transmittan sediaan SNEDDS dilakukan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 650 nm. Apabila nilai transmittannya mendekati 100%, maka dapat dikatakan bahwa SNEDDS mempunyai kejernihan yang baik [9].

Uji waktu emulsifikasi sediaan SNEDDS dilakukan menggunakan *hotplate* dengan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* pada kecepatan 100 rpm. SNEDDS yang baik dapat memberikan tampilan visual yang jernih dalam waktu <1 menit [10].

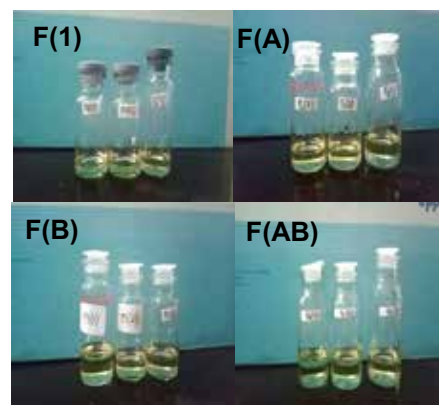
Analisis data yang dilakukan adalah dengan menggunakan *Design Expert 11.0*. Data yang diperoleh berupa nilai transmittan dan waktu emulsifikasi sebagai respon kombinasi Tween 80 dan propilen glikol digunakan untuk membentuk *contour plot*. Pengaruh masing-masing maupun interaksi faktor terhadap respon yang telah ditentukan kemudian dianalisis. Berdasarkan data tersebut selanjutnya akan dibuat formula SNEDDS minyak daun kemangi untuk kemudian dilakukan verifikasi terhadap kedua respon dan karakterisasi yang meliputi uji pH, ukuran partikel, dan distribusi partikel, serta uji aktivitas antibakteri.

Ukuran partikel SNEDDS diukur menggunakan (*Particle Size Analyzer*) SZ-100.

Aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Salmonella typhi* diuji menggunakan metode difusi cakram.

Hasil

Tampilan empat formula SNEDDS yang dibuat ditunjukkan pada gambar 1. Masing-masing formula memiliki tampilan visual yang sama.



Gambar 1. Hasil pembuatan empat formula SNEDDS minyak daun kemangi a) formula 1; b) formula A; c) formula B; d) formula AB

Hasil pengamatan menunjukkan formula SNEDDS yang dibuat memiliki warna kuning cerah, aroma khas minyak daun kemangi, dan tampilan visual yang jernih. Keseluruhan formula memiliki profil organoleptis yang sama.

Sifat fisika kimia dianalisis untuk memastikan keamanan sediaan. Parameter tersebut meliputi transmittan dan waktu emulsifikasi.

Tabel 2. Sifat fisika kimia SNEDDS minyak daun kemangi

Formula	Transmittan (%)	Waktu emulsifikasi (detik)
1	91,806 \pm 0,45	80,04 \pm 1,69
A	97,328 \pm 0,028	61,86 \pm 0,36
B	98,567 \pm 0,075	55,23 \pm 0,56
AB	99,523 \pm 0,050	52,10 \pm 0,56

Keterangan : F1 = Tween 80 1,35 mL dan PG 0,51 mL; F2= Tween 80 2,05 mL dan PG 0,51 mL; F3 = Tween 80 1,35 mL dan PG 1,35 mL; F4 = Tween 80 2,05 mL dan PG 1,35 mL.

Seluruh formula SNEDDS memiliki transmittan >90% dan waktu emulsifikasi sekitar 1 menit. Nilai transmittan yang ideal untuk sediaan

SNEDDS adalah >90% atau mendekati 100% dan waktu emulsifikasi <1 menit, dengan demikian seluruh formula SNEDDS telah memenuhi persyaratan nilai transmittan dan waktu emulsifikasi.

Nilai transmittan dan waktu emulsifikasi selanjutnya dianalisis menggunakan *Design Expert 11.0* untuk mengetahui formula yang dapat menghasilkan sediaan SNEDDS yang optimal. Formula optimal SNEDDS yang akan ditentukan adalah formula yang memiliki kriteria transmittan yang tinggi dan waktu emulsifikasi yang rendah.

Hasil analisis *Design Expert 11.0* menghasilkan beberapa solusi komposisi Tween 80 dan propilen glikol yang dapat menghasilkan sediaan SNEDDS dengan kriteria transmittan dan waktu emulsifikasi yang telah ditentukan (Tabel 3). Formula yang dipilih adalah formula yang memiliki nilai *desirability* tertinggi.

Tabel 3. Rekomendasi formula berdasarkan analisis *Design Expert 11.0*

No.	Tween 80 (g)	PG (g)	Transmittan (%)	Waktu emulsifikasi (detik)	<i>Desirability</i>
1.	2,05	1,35	99,523	52,10	0,986
2.	2,04	1,35	99,515	52,12	0,985
3.	2,05	1,34	99,509	52,16	0,984

Berdasarkan solusi hasil optimasi, maka Tween 80 sebesar 2,05 mL dan Propilen glikol sebesar 1,35 mL dipilih sebagai komposisi surfaktan dan kosurfaktan yang dapat menghasilkan formula optimal. Sehingga komposisi formula optimal nanoemulsi ditampilkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Komposisi formula optimum SNEDDS minyak daun kemangi

Nama Bahan	Fungsi	Volume (mL)
Minyak Daun Kemangi	Bahan aktif dan fase minyak	0,45
Tween 80	Surfaktan	2,05
PG	Kosurfaktan	1,35

Formula optimum yang didapatkan dari hasil analisis dengan *Design Expert 11.0* kemudian diverifikasi dengan cara melakukan kembali pengujian transmittan dan waktu emulsifikasi. Hasil verifikasi formula optimum ditampilkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil verifikasi formula optimum

Replikasi	Transmittan (%)	Waktu emulsifikasi (detik)
R1	99,378	47,50
R2	99,986	47,44
R3	99,909	47,40
Nilai signifikasi	0,994	0,840

Formula optimum SNEDDS minyak daun kemangi yang dibuat selanjutnya dianalisis sifat fisika kimianya meliputi uji pH, ukuran partikel, dan distribusi partikel. Hasil karakterisasi formula optimum ditampilkan pada Tabel 6.

Tabel 6. Karakterisasi SNEDDS formula optimum

Karakteristik SNEDDS formula optimum

pH	7,01±0,007
Ukuran partikel (nm)	46,1±0,61
Distribusi partikel	0,46±0,016

SNEDDS formula optimum juga diuji aktivitas antibakterinya terhadap bakteri *Salmonella typhi*. Hasil uji aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Salmonella typhi* ditampilkan pada Tabel 7.

Tabel 7. Uji aktivitas antibakteri SNEDDS formula optimum

Perlakuan	Zona hambat (mm)
Minyak daun kemangi	16,25
R1	21,19
R2	20,19
R3	20,13
Rata-rata	20,50±0,59

Hasil pengujian aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi cakram menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Salmonella typhi* dengan terbentuknya zona hambat disekitar kertas cakram.

Pembahasan

SNEDDS minyak daun kemangi yang terbentuk dengan Tween 80 sebagai surfaktan dan propilen glikol sebagai kosurfaktan menghasilkan tampilan sediaan yang jernih. Tampilan SNEDDS yang jernih tersebut dikarenakan seluruh bahan yang digunakan telah tercampur secara homogen. Nilai transmittan yang tinggi dan waktu emulsifikasi yang rendah dapat disebabkan oleh tingginya konsentrasi Tween 80 sebagai surfaktan dan interaksinya

dengan propilen glikol sebagai kosurfaktan yang mampu menurunkan tegangan permukaan sehingga ukuran droplet menjadi lebih kecil dan menyebabkan nilai transmittan lebih tinggi serta mampu mempercepat pembentukan nanoemulsi [11].

Optimasi untuk mendapatkan formula SNEDDS yang optimum adalah berdasarkan analisis menggunakan *Design Expert 11.0* dengan respon transmittan dan waktu emulsifikasi. Hasil pengujian respon menunjukkan formula AB merupakan formula dengan transmittan paling tinggi dan waktu emulsifikasi paling rendah. Formula AB merupakan formula dengan konsentrasi Tween 80 dan propilen glikol *level* tinggi-tinggi.

Hasil percobaan respon transmittan dan waktu emulsifikasi kemudian dibandingkan dengan prediksi respon dari desain faktorial secara statistik menggunakan uji-t (*One Sample T-test*) dengan taraf kepercayaan 95%. Nilai tingkat signifikansi semua respon yang diperoleh adalah $>0,05$ yang berarti data tidak berbeda secara bermakna sehingga data dapat dikatakan valid [12].

Berdasarkan hasil penelitian, pH SNEDDS minyak daun kemangi formula optimum adalah $7,01 \pm 0,007$. pH ini memenuhi persyaratan pH sediaan SNEDDS yakni 1,2-7,4 [13]. Hasil pengukuran ukuran partikel SNEDDS minyak daun kemangi formula optimum adalah $46,1 \pm 0,61$ nm. Ukuran ini juga memenuhi persyaratan ukuran partikel untuk SNEDDS yakni antara 20-200 nm [14].

SNEDDS formula optimum memiliki indeks polidispersitas sebesar $0,46 \pm 0,016$ yang menunjukkan bahwa SNEDDS merupakan sistem monodispersi. Sistem monodispersi menunjukkan distribusi ukuran partikel yang cenderung sempit dan stabil dibandingkan sistem polidispersi yang cenderung membentuk agregat [15].

Pengujian aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi cakram dengan media *Mueller Hinton Agar* (MHA) menunjukkan kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* dengan diameter zona hambat sebesar $20,50 \pm 0,59$ mm yang termasuk kategori kuat [16]. Zona hambat yang terbentuk ini menunjukkan bahwa minyak daun kemangi yang dibuat dalam sediaan SNEDDS tidak merubah aktivitas antibakteri minyak daun kemangi secara in vitro.

Simpan dan Saran

Kesimpulan dari penelitian ini adalah komposisi formula optimum dari kombinasi Tween 80 dan propilen glkol pada sediaan SNEDDS minyak daun kemangi yaitu formula dengan jumlah Tween 80 sebesar 2,05 mL dan propilen glikol sebesar 1,35 mL. Hasil uji karakterisasi formula optimum SNEDDS minyak daun kemangi menunjukkan nilai pH $7,01 \pm 0,007$; ukuran partikel $46,1 \pm 0,61$; indeks polidispersitas sebesar $0,46 \pm 0,016$; serta memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* dengan diameter zona hambat sebesar $20,50 \pm 0,59$ mm.

Saran dari penelitian ini adalah perlu dilakukan pengujian lebih lanjut seperti uji pelepasan obat secara in vitro, viskositas, *robustness*, dan TEM.

Daftar Pustaka

- [1] Widodo, H. 2013. *Parasitologi Kedokteran*. Yogyakarta: D- Medika.
- [2] Erviani, E. 2013. Analisis multidrug resistensi terhadap antibiotik pada salmonella typhi dengan teknik multiplex pcr. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*. 1(1):51–60.
- [3] Li, Q. X. dan C. L. Chang. 2016. *Basil (Ocimum Basilicum L.) Oils*. Elsevier Inc. *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*
- [4] Bilia, A. R., C. Guccione, B. Isacchi, C. Righeschi, F. Firenzuoli, dan M. C. Bergonzi. 2014. Essential oils loaded in nanosystems: a developing strategy for a successful therapeutic approach. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014:14.
- [5] Shargel, L., Pong, S. W. & Y. 2005. *Applied Biopharmaceutics And Pharmacokinetics*. Singapore: The Mc Graw Hill. Ed: V. 411-450
- [6] Bharat Bhushan, Dan Luo, Scott R. Schricker, Wolfgang Sigmund, S. Z. 2014. *Handbook of Nanomaterials Properties*. London: Springer.
- [7] Cho, Y. H., S. Kim, E. K. Bae, C. K. Mok, dan J. Park. 2008. Formulation of a cosurfactant-free o/w microemulsion using nonionic surfactant mixtures. *Journal of Food Science*. 73(3):115–121.
- [8] Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, S. C. O. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Washington, USA: Pharmaceutical Press
- [9] Yuliani, S. H., M. Hartini, Stephanie, B. Pudyastuti, dan E. P. Istyastono. 2016.

- Perbandingan stabilitas fisis sediaan nanoemulsi minyak biji delima dengan fase minyak long-chain triglyceride dan medium chain triglyceride. *Traditional Medicine Journal*. 21(August):3–7
- [10] Jaiswal, M., R. Dudhe, dan P. K. Sharma. 2015. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *Biotech*. 5(2):123–127
- [11] Kommuru, T. R., Gurley, B., Khan, M. A. & Reddy, I. dan K. Delivery. 2001. Self emulsifying drug delivery system (sedds) of coenzyme q10: formulation for enhanced bioavailability assessment. *International Journal of Pharmacy*; 212; 233-246
- [12] Sugiyono. 2016. *Metode Penelitian Pendidikan: Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif, Dan R&D*. Bandung: Alfabeta
- [13] Date, A. A., N. Desai, R. Dixit, dan M. Nagarsenker. 2010. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine*. 5(10):1595–1616
- [14] Nugroho, B. H., S. Citrariana, I. N. Sari, dan R. N. Oktari. 2017. Formulation and evaluation of snedds (self nano-emulsifying drug delivery system) of papaya leaf extracts (carica papaya l .) as an analgesic. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 13(2):77–85
- [15] Rahmawanty, D., E. Anwar, dan A. B. 2014. Formulasi gel menggunakan serbuk daging ikan haruan (*channa striatus*) sebagai penyembuh. *Media Farmasi*. 11(1):29–40
- [16] Davis, W. W. dan T. R. Stout. 1971. Disc plate method of microbiological antibiotic assay. i. factors influencing variability and error. *Applied Microbiology*. 22(4):659–665.