



Efektivitas Self-Nanoemulsifying-Drug-Delivery-System (SNEDDS) Terhadap Bioavailabilitas Obat Simvastatin : Literature Review Article

Adinda Ayesha¹, Annida Lutfiah², Eka Sevianti³, Sahrul Setiawan⁴, Tia Laelasari⁵, Iin Lidia Putama Mursal⁶

^{1,2,3,4,5,6}Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan Karawang

Received: 26 Juni 2023

Revised: 1 Juli 2023

Accepted: 7 Juli 2023

Abstract

Hyperlipidemia is a disease caused by increased lipid levels. Simvastatin is a medication used for the treatment of antiperlipidemic diseases, in which the medication has hard-to-solve properties in water, thereby affecting its bioavailability. Nanoemulsification drug delivery system (SNEEDS) is one of the known nanotechnology systems capable of increasing the dilution of substances that are difficult to solve in water. The aim of this study was to evaluate the self-nanoemulsifying and SNEEDS drug delivery systems on the bioavailability of non-water-soluble simvastatin. The method used is Literature Review Articles (LRA) by analyzing, identifying, and interpreting all findings into research. The results obtained from this study are the drug simvastatin using the Self-Nanoemulsifying-Drug-Delivery-System (SNEDDS) giving the result that there is an increase in the bioavailability of the drug which is aimed at the presence of the event of absorption of substances or active ingredients in the area of the intestinal tract to be much superior.

Keywords: SNEDDS, hyperlipidemia, bioavailability.

(*) Corresponding Author: Fm20.adindaayesha@mhs.ubpkawarang.ac.id

How to Cite: Ayesha, A, Lutfiah, A, Sevianti, E, Setiawan, S, Laelasari, T, & Mursal, I. L. P. (2023).

Efektivitas Self-Nanoemulsifying-Drug-Delivery-System (SNEDDS) Terhadap Bioavailabilitas Obat

Simvastatin : Literature Review Article. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8157990>

PENDAHULUAN

Kondisi terjadinya peningkatan kadar lipoprotein dan lemak di atas batas normal dinamakan hiperlipidemia (Dyah Ayu Nurismawati dan Sani Ega Priani 2021). Kondisi ini ditandai dengan adanya peningkatan suatu lipid plasma. Contoh dari peningkatan lipid plasma ini adalah kolesterol, trigliserida, fosfolipid. Kadar protein yang meningkat disebut Very low-density lipoprotein atau disingkat dengan VLDL dan adanya kadar HDL atau high-density lipoprotein yang menurun (Priani 2022). Aterosklerosis adalah suatu keadaan dimana terjadinya dinding pembuluh darah yang menebal yang mengakibatkan pembuluh darah arteri menyempit juga mengeras. Kejadian ini dapat terjadinya karena hiperlipidemia (Heryani 2016). Kadar LDL dan kolesterol total yang meningkat bersamaan menurunnya kadar HDL mengakibatkan terjadinya penumpukan lemak di daerah lapisan pembuluh darah. Akibatnya, aterosklerosis akan terjadi. Aterosklerosis ini akan mengakibatkan terjadinya perwujudan klinis yaitu timbulnya jantung iskemik sebagai suatu penyakit. Salah satu penyebab kematian utama yaitu penyakit ini (Anggraeni et al. 2021).

Selain terapi farmakologis, penyakit hiperlipidemia memiliki suatu terapi berupa terapi non-farmakologisnya. Perubahan pola hidup seperti pola makan yang lebih dikontrol termasuk kedalam terapi non farmakologi penyakit hiperlipidemia (Onwe et al. 2015). Untuk mengatasi penyakit hiperlipidemia peranan obat menjadi sangat penting untuk menyembuhkan penyakit ini (Dyah Ayu Nurismawati dan Sani Ega Priani 2021). Terapi farmakologis hiperlipidemia dapat diobati dengan mengkonsumsi obat antihiperlipidemia seperti obat-obat golongan statin, niasin, fibrat (Alfiani et al. 2020). Antihiperlipidemia memiliki pengobatan yang umumnya dilakukan dengan rute pemberian oral (Gudise et al. 2021). Simvastatin merupakan obat antihiperlipidemia yang tergolong juga BCS yang merupakan singkatan dari Biopharmaceutical Classification System kelas II (Destiyani et al. 2017). Didalam air, tingkat kelarutan obat yang tergolong BCS tingkat II relatif rendah dan juga memiliki kondisi baik pada permeabilitasnya (Van Den Abeele et al. 2016). Oleh karena itu pemilihan SNEDDS ini telah dipilih untuk memperbaiki kelarutan dan bioavailabilitas obat pada penghantaran oral ini (Elgart et al. 2013).

Self nanoemulsifying Drug Delivery System adalah sediaan berbasis minyak juga merupakan salah satu sistem nanoteknologi (Rehman et al. 2017). Nanoemulsi merupakan sediaan yang termasuk stabil, juga mengandung minyak juga mengandung air kemudian distabilisasi dengan ko-surfaktan dan juga surfaktan. nanoemulsi juga memiliki ukuran kecil yaitu droplet 20-200nm (Prihapsara et al. 2023). Nanoemulsi memiliki komponen utama seperti halnya yaitu minyak, surfaktan, ekstrak, dan juga adanya ko-surfaktan. Zat aktif seperti minyak ialah elemen penentu pada proses terjadinya pembentukan suatu nanoemulsi (Singh et al. 2017). SNEDDS ini dapat membuat bentuk nanoemulsi paska terjadinya proses pendispersian globul dengan ukuran kecil yaitu <100nm didalam air (Krstić et al. 2018). Karena ukuran globul nanoemulsi yang sangat kecil ini dapat meningkatkan kelarutan dan penyerapan zat aktif disaluran cerna juga meningkat (Destiyani et al. 2017).

Berdasarkan paparan diatas maka dapat di sajikan bahwa tujuan dari membuat review artikel yang tergolong kedalam review sistematis ini adalah untuk mendalami mengenai SNEEDS dan juga dapat mengembangkannya dalam bentuk oral obat simvastatin yang didalamnya terdapat agen hiperlipidemia. Membahas tentang efektivitas SNEEDS terhadap peningkatan bioavailabilitas obat simvastatin juga akan dikaji didalam review ini.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode literature review article (LRA), mengidentifikasi, menganalisis dan menginterpretasikan semua hasil penelitian. Beberapa tahapan tinjauan literatur meliputi desain, pencarian, pengambilan, pemilihan artikel (penyaringan artikel), identifikasi artikel (penyertaan akhir), serta memperoleh data sehingga akan menghasil tinjauan (pelaporan). Pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan halaman Google Scholar, Science Direct juga dari pubmed. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian artikel ini antara lain SNEEDS, hiperlipidemia dan bioavailability.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini membuahkan hasil dimana diketahui banyak sistem SNEDDS yang telah dikembangkan untuk pemberian obat antihiperlipidemia secara oral. SNEDD telah digunakan untuk beberapa obat antihiperlipidemia, salah satunya adalah simvastatin (Priani 2022). Sharma et al. (2018) studi Pengaruh pembawa padat dan pengeringan semprot pada sifat pra / pasca kompresi, laju disolusi dan bioavailabilitas simvastatin memuat sistem penghantaran obat self-nanoemulsifying padat mengklaim bahwa simvastatin memiliki bentuk labrafil yang berminyak. 1944 CS dan kemudian surfaktan Tween 80 dan surfaktan turunan etanol memiliki sifat dengan ukuran bola rata-rata 40,69 nm, indeks difusi Pollen 0,24, dan potensi zeta 30,25 mV (Sharma et al. 2018).

Pengembangan bentuk pada SNEDDS ini didasarkan saat kelarutan bahan aktifnya relatif rendah dalam air. Formulasi produk bahan yang berbentuk minyak ataupun surfaktan tambahan. Dasar dipilihnya minyak ini yaitu untuk mengukur ketahanan dalam melarutkan bahan aktif, kemudian kinerja minyak sebagai agen antihiperlipidemia. Eksipien tambahan lainnya adalah surfaktan dan surfaktan tambahan. Surfaktan ditambahkan sebagai pelapis awal bola minyak saat produk didispersikan dalam air. Tween 80 atau Tween 20 juga cremophor RH 40 atau cremophor EL sudah umum digunakan sebagai surfaktan. Kedua zat tersebut memiliki jumlah HLB yang lebih dari 12, yang membuatnya cocok untuk digunakan dalam sediaan SNEDDS yang sudah dipersiapkan akan terdegradasi cepat pada air sehingga akan adanya pembentukan nanoemulsi disaluran GI minyak dalam air. Ko-surfaktan kemudian digunakan sebagai bahan pembantu untuk membentuk lapisan antarmuka yang fleksibel dan lebih padat. Selain itu juga dapat menurunkan jumlah tegangan permukaan juga sistem yang lebih stabil (Krstić et al. 2018).

Berdasarkan dari hasil penelitian terdahulu bahwa dilakukan pengujian-pengujian sebagai berikut agar dapat memenuhi persyaratan :

Karakteristik fisik SNEDDS pada obat simvastatin

Diketahui oleh beberapa majalah ilmiah memiliki hasil yang sangat baik serta dapat membentuk sebuah nanoemulsi secara langsung ketika terdispersi di dalam air. Kisaran syarat yang harus dipenuhi adalah 5-73 nm untuk menentukan nilai diameter bola yang baik, dan bola pada tabel di atas memenuhi syarat yaitu dengan nilai $PDI \leq 50,5$ (Priani 2022).

Penambahan Surfaktan yaitu Tween 20 ini memengaruhi peningkatan kelarutan simvastatin pada formulasi SNEDDS. Hal ini disebabkan karena surfaktan dapat menurunkan tegangan antar muka .

Berdasarkan dari hasil penelitian Ananda et al., (2017) menyebutkan simvastatin sediaan SNEDDS menggunakan surfaktan dengan Tween 20 sebagai konsentrasinya mendapatkan hasil baik yaitu terdapat pada formula 1 yang mana memiliki perbandingan minyak menggunakan IPM Propilenglikol sebagai kosurfaktan dan Tween 20 yang digunakan sebagai surfaktan (1:1;4 atau 16.67% : 16.67% : 66.67%

Parameter lain yang digunakan untuk memprediksi percepatan formulasi SNEDDS yang akan membuat system nanoemulsi saat bertemu dengan air. Nanoemulasi yang baik dan ideal terdispersi dalam media AGF dalam waktu kurang 1 menit dan membentuk larutan yang sangat jernih. Lamanya waktu yang diperlukan dalam mendispersi formula secara menyatu di dalam media karena dari

viskositas, kebutuhan surfaktan yang tinggi juga akan berpengaruh dalam penggunaannya. Yang menyebabkan perlambatan formulasi snedds terdispersi yaitu viskositas yang meningkat atau bentuk sediaannya yang kental (Ananda et al. 2017).

Hasil Evaluasi PADA PENGUJIAN Kestabilan Simvastatin Pada SNEDDS

Pengujian *Cycling test* atau tes Stabilitas ini memiliki tujuan untuk mengetahui sediaannya SNEDDS yang stabil pada keadaan dimana adanya variasi temperature. *Cycling test* ini membuahkan hasil uji bahwa tidak adanya warna yang mengalami perubahan, pengkristalan juga penegndapan. Formula SNEDDS pada pengujian ini memberikan tanda bahwa simvastatin yang telah diformulakan memiliki sifat yang baik kestabilannya saat dilakukan penyimpanan pada suhu yang tidak sama.

Pengujian kestabilan didalam AGF, AIF dan aquadest dilakukan untuk melihat kemampuan formula ini akan bertahan berapa lama agar tidak mengalami perubahan kestabilan dalam larutan yang besar tingkat keasamannya dengan keadaan pH sebesar 1,2 juga larutan pH SEBESAR 6,8 dlewat ion yang memiliki keadaan negative dan positif berupa AIF (Ananda et al. 2017).

Surfaktan dan kosurfaktan yang dapat menyatu dengan fase minyak akan mengalami peningkatan efektivitas proses membentuk system nanoemulasi. Berdasarkan beberapa hasil penelitian menyatakan bahwa untuk memperoleh formula SNEDDS yang sempurna ssediaan harus berada diantara Grade A ataupun Grade b.

Pengaruh Formulasi SNEDDS Terhadap Bioavailabilitas

Selain dari pengujian karakteristik fisik dan kesatabilan fisik sediaannya simvastatin, dilakukan juga kajian pengaruhnya Bioavailabilitas atau ketersediaan hayati. Menurut hasil penelitian (Sharma et al., 2018). Adapun AUC sediaannya ini memiliki nilai yang sudah ditabilisasikan mengalami peningkatan 2,10 banyaknya daripada yang berbentuk tablet yang dapat di temukan dipasaran. Bioavailabilitasnya juga mengalami kenaikan sebesar 3,28 kali banyaknya. Bioavailabilitas dapat ditunjukkan keberhasilan suatu obat yang masuk juga mengalami fraksi kedalam peredaran sistemik selepas memberikan bentuk obat yang mempunyai sediaannya tertentu. Parameter nilai Cmax dan AUC dapat dilihat dari ketika jumlah obat sampai dalam darah. Adanya suatu absorpsi bahan aktif yang terjadi pada daerah saluran cerna mengalami peristiwa yang lebih baik lagi karena adanya bioavailabilitas yang naik ini. hal tersebut dapat mengakibatkan bahan aktif ini dikatakan berhasil pindah yang tadinya berada di saluran cerna kemudian terjadi perpindahan yang banyak ke sirkulasi sistemik.

KESIMPULAN

Berdasarkan beberapa hasil penelitian mengenai Efektivitas Self-Nanoemulsifying-Drug-Delivery System (SNEDDS) terhadap bioavailabilitas obat dapat disimpulkan bahwa obat simvastatin dengan menggunakan Self-Nanoemulsifying-Drug-Delivery-System (SNEDDS) memberikan hasil yaitu terjadi peningkatan bioavailabilitas obat yang mana ditujukan dengan adanya peristiwa absorpsi zat atau bahan aktif pada daerah saluran cerna menjadi jauh lebih unggul dan perpindahan bahan atau zat aktif melalui saluran pencernaan menuju sirkulasi sistemik yang notabennya lebih berlimpah. Terdapat faktor lain yang menyebabkan efek SNEDDS ini menjadi lebih baik untuk bioavailabilitas yaitu penambahan jenis

surfaktan yang baik dan membantu peningkatan efektivitas SNEDDS terhadap bioavailabilitas obat simvastatin. Dari beberapa hasil penelitian mengungkapkan surfaktan yang dapat membantu yaitu Tween 20, yang mana surfaktan ini dapat membuahkan hasil berupa pengaruhnya pada proses pelepasan kapsul simvastatin konvensional dan juga formula SNEEDS ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfiani NR, Wijayanti N, Sudjarwo GW (2020) UJI EFEK ANTIHIPERLIPIDEMIA NANOPARTIKEL KITOSAN PADA MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI HIGH FAT. *TEKLABMED J Teknol Lab Med* 1:1. <https://doi.org/10.36932/teklabmed.v1i1.31>
- Ananda NCR, Sulaiman S, Suwarni (2017) Pengaruh Peningkatan Tween 20 Sebagai Surfaktan Terhadap karakteristik dan Kestabilan Fisik Sediaan Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Simvastatin. *Media Farm Indones* 10:940–948
- Anggraeni LN, Fakhruddin F, Irawan Y (2021) PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) TERHADAP KADAR KOLESTEROL DAN TRIGLISERIDA PADA MENCIT PUTIH HIPERLIPIDEMIA. *J Borneo Cendekia* 5:96–104. <https://doi.org/10.54411/jbc.v5i1.229>
- Destiyani E, Priani SE, Dewi ML (2017) Kajian Pengaruh Sistem Nanoemulsi terhadap Penghantaran Oral Agen Antihiperlipidemia
- Dyah Ayu Nurismawati, Sani Ega Priani (2021) Kajian Formulasi dan Karakterisasi Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) sebagai Penghantar Agen Antihiperlipidemia Oral. *J Ris Farm* 1:114–123. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i2.455>
- Elgart A, Cherniakov I, Aldouby Y, et al (2013) Improved oral bioavailability of BCS class 2 compounds by self nano-emulsifying drug delivery systems (SNEDDS): The underlying mechanisms for amiodarone and talinolol. *Pharm Res* 30:3029–3044. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1063-y>
- Gudise V, Chowdhury B, Manjappa AS (2021) Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of *Argyreia pierreana* and *Matelea denticulata*: Higher activity of the micellar nanoformulation over the crude extract. *J Tradit Complement Med* 11:259–267. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2020.08.001>
- Heryani R (2016) Pengaruh Ekstrak Buah Naga Merah Terhadap Profil Lipid Darah Tikus Putih Hiperlipidemia. *J Ipteks Terap* 10:26–34. <https://doi.org/10.22216/jit.2016.10.1.372>
- Krstić M, Medarević Đ, Đuriš J, Ibrić S (2018) Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) and self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) as lipid nanocarriers for improving dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs
- Onwe P, Folawiyo M, Ogah A, et al (2015) Hyperlipidemia: Etiology and Possible Control. *IOSR J Dent Med Sci* 14:2279–861. <https://doi.org/10.9790/0853-1410693100>
- Priani SE (2022) Pengaruh Pengembangan Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Terhadap Disolusi, Bioavailabilitas, Dan Aktivitas Agen Antihiperlipidemia. *J Ilm Farm Farmasyifa* 5:101–111. <https://doi.org/10.29313/jiff.v5i1.8967>

- Prihapsara F, Nur A, Sekar M, et al (2023) *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia* Karakterisasi Nanoemulsi Minyak Tulang Ikan Sidat dengan Ekstrak Daun Salam dan. 19:14–22. <https://doi.org/10.20961/alchemy.19.1.61169.14-22>
- Rehman FU, Shah KU, Shah SU, et al (2017) From nanoemulsions to self-nanoemulsions, with recent advances in self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS). *Expert Opin Drug Deliv* 14:1325–1340. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1218462>
- Sharma P, Singh SK, Pandey NK, et al (2018) Impact of solid carriers and spray drying on pre/post-compression properties, dissolution rate and bioavailability of solid self-nanoemulsifying drug delivery system loaded with simvastatin. *Powder Technol* 338:836–846. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.07.092>
- Singh Y, Meher JG, Raval K, et al (2017) Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *J Control Release* 252:28–49. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.008>
- Van Den Abeele J, Brouwers J, Mattheus R, et al (2016) Gastrointestinal Behavior of Weakly Acidic BCS Class II Drugs in Man - Case Study of Diclofenac Potassium. *J Pharm Sci* 105:687–696. <https://doi.org/10.1002/jps.24647>