

Curcumin Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) as a Therapeutic Candidate in Dementia Animal Model

Jerry D. Paneri, Iis Wahyuningsih*, and Sapto Yuliani

Departemen Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

Abstract

Curcumin, derived from *Curcuma longa*, exhibits neuroprotective potential, but its clinical application is limited by low bioavailability. A self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) was developed to enhance the bioavailability of curcumin. This study aimed to determine the optimal proportions of virgin coconut oil (VCO), Tween 80, and PEG 400 in a curcumin SNEDDS formulation. The research involved formulation optimization using a simplex lattice design, physicochemical characterization, in vivo evaluation, and statistical analysis in SPSS. The optimized SNEDDS formulation consisted of VCO (11%), Tween 80 (65.66%), and PEG 400 (23.34%), containing 35 mg/5 mL of curcumin. The formulation showed an emulsification time of 32 ± 0.83 s, a transmittance of $99.39\% \pm 0.22$, a droplet size of 13.18 ± 0.03 nm, a polydispersity index of 0.131 ± 0.004 , and a zeta potential of -13.0 ± 1.74 mV. In vivo studies demonstrated that curcumin SNEDDS administered at doses of 7 mL/kg and 12 mL/kg body weight significantly improved spatial memory in dementia rats. The cognitive improvement showed no significant difference compared with the citicoline-treated group. These findings indicate that SNEDDS formulated with VCO, Tween 80, and PEG 400 enhance curcumin delivery and improve spatial memory, supporting its potential as a neuroprotective therapy.

Keywords: Bioavailability, Curcumin, Dementia, SNEDDS

Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Kurkumin sebagai Kandidat Agen Terapi pada Model Hewan Demensia

Abstrak

Kurkumin, yang berasal dari *Curcuma longa*, menunjukkan potensi neuroprotektif, namun aplikasi klinisnya terbatas oleh bioavailabilitas yang rendah. Sistem penghantaran obat seperti *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan proporsi optimal minyak kelapa murni (*virgin coconut oil*/VCO), Tween 80, dan PEG 400 dalam formulasi SNEDDS kurkumin. Penelitian ini meliputi optimasi formulasi menggunakan desain simplex lattice, karakterisasi fisikokimia, evaluasi in vivo, serta analisis statistik menggunakan SPSS. Formulasi SNEDDS yang optimal terdiri atas VCO (11%), Tween 80 (65,66%), dan PEG 400 (23,34%), dengan dosis kurkumin sebesar 35 mg/5 mL. Formulasi ini menunjukkan waktu emulsifikasi sebesar $32 \pm 0,83$ detik, transmitansi $99,39\% \pm 0,22\%$, ukuran droplet $13,18 \pm 0,03$ nm, indeks polidispersitas $0,131 \pm 0,004$, serta potensial zeta $-13,0 \pm 1,74$ mV. Studi *in vivo* menunjukkan bahwa pemberian SNEDDS kurkumin pada dosis 7 mL/kg dan 12 mL/kg berat badan secara signifikan meningkatkan memori spasial pada tikus model demensia. Peningkatan kognitif tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok yang diberi sitikolin. Temuan ini menunjukkan bahwa SNEDDS yang diformulasikan dengan VCO, Tween 80, dan PEG 400 mampu meningkatkan penghantaran kurkumin dan memperbaiki memori spasial, sehingga mendukung potensinya sebagai terapi neuroprotektif.

Kata Kunci: Bioavailabilitas, Demensia, Kurkumin, SNEDDS

Article History:

Submitted 09 December 2023

Revised 04 March 2026

Accepted 31 March 2026

Published 30 June 2026

*Corresponding author:

2022iiswahyuningsih@gmail.com

Citation:

Paneri JD, Wahyuningsih I, Yuliani S. Curcumin Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) as a Therapeutic Candidate in Dementia Animal Model. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2026 : 13 (2), 197-204.

1. Pendahuluan

Kurkumin pigmen kuning yang ada pada kunyit telah dilaporkan memiliki sifat antioksidan. Senyawa antioksidan ini telah banyak dilaporkan memiliki efek neuroprotektif dengan menangkal stres oksidatif dan dianggap sebagai terapi yang menjanjikan dalam pengobatan demensia.¹ Namun, penggunaan kurkumin secara luas dalam bentuk murni untuk penggunaan terapi sangat terbatas karena bioavailabilitas kurkumin yang rendah, sehingga zat tersebut diserap dengan lambat, yang membuat efeknya tidak optimal.

Pada penelitian sebelumnya, masih digunakan ekstrak kunyit, belum kurkumin murni, untuk pengujian terhadap tikus model demensia, dan terbukti ekstrak kunyit yang mengandung kurkumin dapat menurunkan stres oksidatif dan demensia.² Salah satu cara untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin adalah dengan menciptakan formulasi SNEDDS (*self nano-emulsifying drug delivery system*).³

Sediaan SNEDDS adalah campuran isotropik minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang membentuk nanoemulsi minyak dalam air bila ditambahkan ke fase air dan menyebar dengan mudah melalui saluran cerna, memberikan dorongan untuk emulsifikasi spontan. Kurkumin yang bioavailabilitasnya rendah dapat dengan mudah diserap, dan SNEDDS yang memiliki ukuran droplet kurang dari 100 nm menjadikan kurkumin tidak mudah terdispersi dan stabil pada penyimpanan. Keberhasilan formulasi SNEDDS bergantung pada pemahaman proses nanoemulsifikasi spontan serta sifat fisikokimia dan biologi komponen yang digunakan dalam formulasi SNEDDS. Komponen utama SNEDDS adalah obat-obatan, fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan.⁴

Metode untuk mendapatkan formula optimal pada SNEDDS adalah *simplex lattice design* (SLD) menggunakan program *Design Expert* (DX) dengan akurasi 99% untuk mendapatkan proporsi optimal *virgin coconut oil* (VCO), Tween 80, dan PEG 400 sebagai basis formulasi SNEDDS kurkumin, serta mengidentifikasi karakteristik terbaik dari formula yang dihasilkan dan mengevaluasi efek SNEDDS kurkumin terhadap peningkatan aktivitas memori spasial pada tikus model demensia dibandingkan dengan kurkumin tanpa SNEDDS dan sitikolin.⁵

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini bertujuan memodifikasi kurkumin menjadi sebuah formulasi yang dapat digunakan untuk pengujian terapi demensia, dan penelitian ini akan dikembangkan lagi menjadi bukti ilmiah untuk referensi pengembangan sediaan nanopartikel kurkumin sebagai obat demensia.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah sonikator (*Elmasonic S 100H*), vortex (Gemini VM-300), seperangkat alat gelas, timbangan analitik (*Ohaus PX224/E*), zeta sizer (*nano ZS, Malvern Panalytical*), spektrofotometer Uv-vis (*Shimadzu, Pharmaspec UV-1700*), dan *Dissolution tester* (*Hanson Research SR 8 plus*).

2.2. Bahan

Bahan-bahan yang akan digunakan pada penelitian ini yaitu kurkumin (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), santan kelapa (Pasar Gamping), VCO, Tween 80, PEG 400, CMC-Na, NaCl 0,9%, *trimethyltin chloride* (*Thermo*), *citicoline* (*Neuciti*), dan akuades dari Laboratorium UAD.

2.3. Prosedur

2.3.1. Penentuan Komposisi Surfaktan dan Ko-surfaktan

Setiap formula dibuat dalam botol hingga 2,0 mL. Campuran dihomogenisasi dengan vortex selama 1 menit, kemudian disonikasi selama 5 menit dan direaksikan dalam penangas air pada suhu 450°C selama 5 menit. Hasil campuran dibiarkan pada suhu 250 °C selama 24 jam untuk mengamati stabilitasnya. Formula yang tetap stabil (tidak terurai) adalah formula yang dipilih untuk SNEDDS.⁶

2.3.2. Penentuan Komposisi Fase Minyak dengan Surfaktan dan Ko-surfaktan.

Surfaktan dan kosurfaktan yang diperoleh pada langkah sebelumnya dicampur dengan fase minyak dalam proporsi yang sudah ditentukan. Hasil campuran surfaktan dan kosurfaktan yang optimal ditambahkan ke fase minyak, kemudian dihomogenkan dengan vorteks selama 1 menit, kemudian dengan ultrasonikasi selama 5 menit, dan direaksikan dalam penangas air pada suhu 450°C selama 5 menit.⁶

2.3.3. Penentuan komposisi SNEDDS menggunakan Metode *Simplex Lattice Design Expert*

Penentuan proporsi fasa minyak, surfaktan, dan kosurfaktan menggunakan program *Simplex Lattice Design* pada *Design Expert* 10, dengan batas bawah dan batas atas yang diperoleh dari hasil langkah orientasi rumus SNEDDS. Suatu formula diperoleh yang merupakan campuran fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Susunan formula *Design Expert* 10.⁶

2.3.4. Optimalisasi Formula

Metode *Simplex Lattice Design* digunakan untuk mengoptimalkan formulasi SNEDDS. Konsentrasi fase minyak (X1), surfaktan (X2) dan kosurfaktan (X3) dipilih sebagai variabel independen. Persentase transmittan SNEDDS (Y1) dan waktu emulsifikasi SNEDDS (Y2) digunakan sebagai reaksi optimasi. Dengan menggunakan metode desain grid satu sisi. Formula ini adalah formula optimal.^{7,8}

Setelah menemukan formula optimal untuk hasil prediksi, dilakukan validasi dengan membuat formula acuan menggunakan parameter persentase transmittan dan waktu emulsifikasi. Validasi diulang sebanyak tiga kali, kemudian hasil validasi yang diperoleh diuji secara statistik dengan uji statistik T menggunakan SPSS untuk mengetahui apakah hasil tersebut berbeda secara signifikan dengan hasil prediksi *Design Expert* 10.

2.3.5. Drug Loading

Jumlah obat yang terlarut dalam SNEDDS diukur dengan menggunakan rangkaian bobot kurkumin yaitu 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, dan 50. Kurkumin ditambahkan ke dalam 5 ml Formula SNEDDS. Metode ini berkaitan dengan metode dispersi padat. Kurkumin dalam SNEDDS dihomogenkan menggunakan *vortex* selama 5 menit, dilanjutkan dengan sonikator selama 5 menit dan dikocok dalam *water bath* pada suhu 45°C selama 5 menit. Prosedur diulangi dua kali, mengubah waktu sonikasi menjadi 10 menit. Kelarutan kurkumin diamati secara visual. Konsentrasi maksimum yang memberikan campuran bening tanpa partikel kurkumin adalah konsentrasi maksimum yang dapat dicapai dengan metode ini.⁸

2.3.6. Karakteristik SNEDDS Kurkumin

Uji waktu emulsifikasi

Sebanyak 1 mL SNEDDS kurkumin dimasukkan dalam 500 mL akuades pada suhu 37°C dengan kecepatan putaran 50 rpm menggunakan alat uji disolusi tipe II (*paddle*). Waktu emulsifikasi dimulai sejak SNEDDS

ditempatkan pada media hingga terdispersi secara sempurna.⁶

Uji Persen Transmittan

Penetapan nilai % transmittan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Pengukuran % transmittan didapat dengan cara mengambil 100 µL SNEDDS kurkumin dan dilarutkan ke dalam 5 mL *water for injection* (WFI), kemudian diaduk hingga homogen, dan dibaca % transmittan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ 650 nm.⁶

Analisis Ukuran Partikel

Ukuran partikel ditentukan dengan menggunakan *particle size analyzer* (PSA). Sebanyak 100 µL formula SNEDDS kurkumin dilarutkan dalam 100 mL akuades, kemudian dianalisis dengan PSA.⁶

Analisis Zeta Potensial

Sebanyak 100 µL SNEDDS kurkumin dilarutkan dalam 10 mL akuades dan dihomogenkan dengan vorteks. Larutan ditempatkan dalam kuvet dan diukur menggunakan instrumen *Zetasizer*.⁹

2.3.7. Perlakuan Hewan Uji

Kelayakan atau persetujuan etik diperoleh dari Komite Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan dengan nomor 012403061.

Tikus galur Sprague-Dawley berjenis kelamin jantan dengan usia 2 bulan dan berat 180-200 g digunakan dalam uji ini. Sebelum mendapat perlakuan, tikus diadaptasikan selama 1 minggu dengan kondisi laboratorium pada suhu kamar dan siklus paparan cahaya 12 jam terang dan gelap dengan mendapat pakan dan minum *ad libitum*. Pengelompokan hewan uji pada Tabel 1.

2.3.8. Uji Memori Spasial

Metode yang digunakan sesuai dengan metode yang dilakukan oleh Uygur dan Arslan (2010) dengan

Tabel 1. Kelompok hewan uji memori spasial

No.	Kelompok	Trimethyltin (TMT)	Perlakuan
1.	Normal	-	Diberi CMC-Na, per oral dan diinjeksi NaCl 0,9%, ip
2.	Kontrol Positif	Diinjeksi TMT dosis 8 mg/Kg BB	Diberi Citikoline 120 mg per oral
3.	TMT	Diinjeksi TMT dosis 8 mg/Kg BB	Diberi CMC-Na, per oral
4.	Kurkumin	Diinjeksi TMT dosis 8 mg/Kg BB	Diberi kurkumin dosis 20 mg/kg BB per oral, 2 mL
5.	SNEDSS Kurkumin dosis A	Diinjeksi TMT dosis 8 mg/Kg BB	Diberi SNEDSS kurkumin dosis 1,4 mL/Kg BB
6.	SNEDSS Kurkumin dosis B	Diinjeksi TMT dosis 8 mg/Kg BB	Diberi SNEDSS kurkumin dosis 2,8 mL/Kg BB

modifikasi.¹⁰ Pengujian memori spasial dilakukan setelah pemberian perlakuan, yaitu pada hari ke-29 hingga ke-33 dilakukan acquisition trial, hari ke-34 dilakukan probe trial, dan selanjutnya pada hari ke-35 dilakukan uji sensorimotor. Alat uji *water maze* berbentuk kolam untuk berenang dengan diameter 150 cm dan tinggi 40 cm. Kolam diisi dengan air dengan kedalaman 18–19 cm dengan suhu $25 \pm 2^\circ\text{C}$.

Untuk membuat air keruh, ke dalam air ditambahkan bahan nontoksik, yaitu larutan santan (± 10 L). Sebuah *platform* sirkuler yang terbuat dari kaleng cat warna putih (diameter 13 cm, tinggi 16,5 cm) ditempatkan di tengah salah satu kuadran yang dipilih secara random dengan permukaan atasnya berkisar 1,5–2,5 cm di bawah permukaan air. Posisi tetap konstan untuk masing-masing tikus pada keseluruhan eksperimen. Kolam dibagi menjadi 4 kuadran dengan garis bayangan seperti terlihat pada tepi kolam dari masing-masing kuadran ditandai 2 *starting points* dengan jarak yang sama. Setiap *starting point* hanya digunakan satu kali setiap hari oleh masing-masing tikus. Di sekitar ruang tempat kolam berada terdapat sejumlah *fixed-visual cues* seperti sebuah kalender, sumber cahaya, sebuah meja, sebuah pintu dan dua orang pengamat. Sebuah video ditempatkan di tengah atas kolam yang disambungkan dengan sebuah komputer laptop untuk pengamatan perilaku tikus selama uji Morris *Water Maze*.

Pada *acquisition trial*, tikus dilatih untuk menemukan *platform* yang terletak di bawah permukaan air, yaitu empat kali per hari selama lima hari berturut-turut. Saat memasukkan tikus ke kolam, tikus diletakkan menghadap dinding tangki di salah satu kuadran yang telah dipilih secara *random* (tidak termasuk kuadran yang ditempati *platform*). Latihan diakhiri jika tikus mencapai *platform* atau setelah berenang selama 60 detik tetapi belum mencapai *platform*. Jika tikus tidak mampu mencapai *platform* selama 60 detik, tikus dibimbing ke arah *platform* dan ditempatkan di atas *platform* selama 15 detik sebelum latihan berikutnya. Selang waktu tiap latihan tiap tikus minimal 60 detik. Waktu dan panjang lintasan tikus menuju *platform* dicatat. Setiap selesai latihan, tikus dikeringkan dengan hair dryer dan handuk kering, kemudian setelah selesai uji tikus dikembalikan ke kandangnya.

Pada hari keenam, uji Morris *water maze* dilakukan satu kali dengan *probe trial* dalam kondisi tikus dibiarkan berenang selama 60 detik tanpa *platform*. Waktu berenang tikus melintasi kuadran *platform* dan frekuensi tikus berada di kuadran *platform* dicatat. Sehari setelah *probe trial* selesai, dilakukan uji kemampuan sensorimotorik tikus yang bertujuan untuk menilai adanya kelemahan bukan disebabkan oleh proses pembelajaran spasial, namun karena

kelemahan sensorik, motorik, atau motivasional. Uji dilakukan dengan memunculkan *platform* di atas permukaan air dan diberi bendera pada permukaan *platform*-nya. Tikus direnangkan kembali selama 60 detik dengan meletakkan tikus di salah satu kuadran secara random dan dicatat waktu untuk mencapai *platform*.

2.3.9. Analisis data

Data hasil optimasi formula SNEDDS, yaitu pengukuran persentase transmittan dan waktu emulsifikasi, dimasukkan sebagai variabel respons dan dianalisis dengan uji t-statistik dengan program SPSS. Data kuantitatif yang mencirikan formulasi optimal, diperoleh berupa persentase transmittan, waktu emulsifikasi, ukuran partikel, potensial zeta, dari formulasi SNEDDS-kurkumin dan uji memori spasial, yang dianalisis menggunakan uji one-way ANOVA dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD.

3. Hasil

3.1. Penentuan komposisi surfaktan dan ko-surfaktan

Untuk hasil komposisi surfaktan dan kosurfaktan, dipilih formula yang tetap stabil atau tidak memisah (24 jam) dengan rasio perbandingan 2:1 dan 3:1, yang bermakna semakin tinggi surfaktan, maka kestabilan interaksi dari 2 larutan ini semakin baik.⁵

3.2. Penentuan Komposisi Fase Minyak dengan Surfaktan dan Ko-surfaktan.

Komposisi untuk fase minyak dengan surfaktan dan kosurfaktan dilakukan dengan kombinasi dan perbandingan sebanyak 25 formula, dengan hasil bahwa 1–8 formula memiliki kestabilan yang baik dan jernih. Kemudian dilakukan pemilihan formula untuk tahap selanjutnya, yaitu formula 6, 7, dan 8.

3.3. Penentuan komposisi SNEDDS dengan metode Simplex Lattice Design

Berdasarkan metode *simplex lattice design* (SLD) dengan tiga variabel independen, yaitu surfaktan, ko-surfaktan, dan minyak, langkah ini menghasilkan 14 *run* pada Tabel 2 dengan variasi komposisi minyak, surfaktan, dan minyak. Kemudian 14 *run* diuji kejelasannya mengenai persen transmisi (%T) dan waktu emulsifikasi sebagai parameter optimasi.

Hasil persen transmittan pada Tabel 2 menunjukkan SNEDDS dari variasi SLD menghasilkan emulsi transparan dalam air suling dengan nilai persen transmittans berkisar antara 87,40%–98,70%. Hasil uji kejernihan formulasi SNEDDS menghasilkan emulsi transparan pada akuades dengan nilai transmittansi

Tabel 2. Komposisi SNEDDS kurkumin dari SLD dan nilai persen transmittan dengan waktu emulsifikasi

Run	Coding			Komposisi			Persen transmittan SNEDDS	Waktu emulsifikasi SNEDDS
	VCO	Tween 80	PEG 400	VCO (%)	Tween 80 (%)	PEG 400 (%)		
1	1	0	0	11	66	23	98,35 ± 0,33	30,11 ± 0,42
2	0,333	0,333	0,333	12,33	64,33	23,33	97,53 ± 0,21	29,66 ± 0,28
3	0,167	0,667	0,167	11	64	25	87,40 ± 0,09	31,49 ± 0,42
4	0,5	0,5	0	11,33	65,33	23,33	98,36 ± 0,35	31,94 ± 0,04
5	1	0	0	11,67	64,67	23,67	97,98 ± 0,02	32,83 ± 0,89
6	0	0	1	11	65	24	97,82 ± 0,47	29,87 ± 0,82
7	0	0,5	0,5	11,33	64,33	24,33	98,70 ± 0,08	31,54 ± 0,40
8	0	1	0	12	64	24	98,60 ± 0,43	31,38 ± 0,10
9	0	1	0	13	64	23	98,43 ± 0,43	32,54 ± 0,42
10	0,5	0	0,5	12	65	23	98,60 ± 0,17	32,13 ± 0,39
11	0,167	0,167	0,667	12	65	23	97,84 ± 0,11	31,32 ± 1,16
12	0	0	1	11	66	23	98,51 ± 0,17	30,78 ± 0,65
13	0,5	0,5	0	11	64	25	95,78 ± 0,44	31,80 ± 0,52
14	0,667	0,167	0,167	13	64	23	94,69 ± 0,42	31,28 ± 0,20

lebih besar dari 90%. Hal ini menunjukkan bahwa ukuran droplet yang dihasilkan kecil.¹¹

Hasil uji waktu emulsifikasi SNEDDS pada Tabel 2 menunjukkan bahwa pada semua run SNEDDS dari variasi SLD teremulsifikasi secara sempurna membentuk nanoemulsi dalam waktu singkat, yaitu antara 29 detik dan 32 detik. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan basis SNEDDS VCO, Tween 80, dan PEG 400, yang mendapatkan waktu emulsifikasi kurang dari 1 menit.⁷

3.4. Optimalisasi Formula

Nilai dari waktu emulsifikasi dan transmittan dimasukkan ke aplikasi *Design Expert* 10 untuk mendapatkan komposisi basis optimal SNEDDS. Pada Tabel 3 didapat tiga solusi formulasi terpilih, masing-masing dengan target optimasi atau nilai *desirability* yang berbeda. Nilai *desirability* menunjukkan kemungkinan atau kecenderungan untuk mencapai hasil respons yang konsisten dengan tujuan optimasi yang diinginkan. Nilai *desirability* yang didapatkan pada tabel antara 0 hingga 1, ketika nilai *desirability*

yang mendekati 1 menunjukkan bahwa hasil tersebut sesuai berdasarkan variabel yang ditentukan.¹¹

Hasil menunjukkan larutan 1-3 dalam optimasi formulasi SNEDDS memiliki nilai *desirability* yang tidak jauh berbeda, sedangkan solusi keempat memiliki nilai *desirability* 0,630. Oleh karena itu, dipilih formula solusi dari SLD yang memiliki nilai *desirability* yang tinggi berdasarkan Tabel 3 untuk dijadikan formula optimum SNEDDS dengan komposisi VCO 11%, Tween 80 65,66%, dan PEG 400 23,34%. Formula ini memiliki nilai *desirability* 0,979 dengan prediksi waktu emulsi 31,22 detik dan kejernihan (persen transmittan) sebesar 98,31%.

3.5. Drug loading

Pengamatan terhadap optimasi *drug loading* kurkumin dalam sistem SNEDDS menunjukkan bahwa kurkumin dapat larut hingga konsentrasi maksimum 35 mg/5 mL. Jika dibandingkan dengan kelarutan kurkumin dalam air yang sangat rendah, yaitu 0,165 mg/mL,¹² formulasi SNEDDS ini berhasil meningkatkan kelarutan kurkumin hingga 40 kali lipat dalam 1 mL.

Tabel 3. Optimalisasi Basis SNEDDS

No	Persentase			Persen Transmittan (%T)	Waktu Emulsifikasi (detik)	Desirability	Keterangan
	VCO	TWEEN 80	PEG 400				
1	11	65,66	23,34	98,31	31,22	0,979	Selected
2	11	66	23	99,04	30,85	0,938	-
3	12,24	64,31	23,45	98,75	30,79	0,903	-
4	12,13	64	23,87	98,86	30,19	0,630	-

Tabel 4. Waktu emulsifikasi, persen transmittan, ukuran emulsi, polydisperse index dan zeta potensial

Formula	Waktu emulsifikasi	Persen transmittan	Ukuran emulsi	Polydisperse Index	Zeta potensial
SNEDDS kurkumin 35mg/5ml	32 ± 0,83 detik	99,39 ± 0,22 %	13,18 ± 0,03 nm	0,13 ± 0,04	-13,0 ± 1,74 mV

3.6. Karakteristik SNEDDS kurkumin

Waktu Emulsifikasi

Waktu emulsifikasi merupakan waktu yang diperlukan sistem untuk membentuk campuran yang homogen dalam media dengan pengadukan ringan. Nanoemulsi dikatakan baik apabila mempunyai waktu emulsifikasi yang cepat yaitu kurang dari satu menit dengan tampilan emulsi yang jernih dan transparan.¹³ Pengujian waktu emulsi dilakukan untuk mengetahui gambaran waktu SNEDDS kurkumin dalam membentuk emulsi saat berada di saluran cerna. SNEDDS kurkumin harus dapat membentuk emulsi berukuran nanometer secara spontan di dalam saluran cerna dengan bantuan agitasi ringan seperti gerakan peristaltik saluran cerna. Hasil dari uji waktu emulsifikasi SNEDDS kurkumin pada Tabel 4.

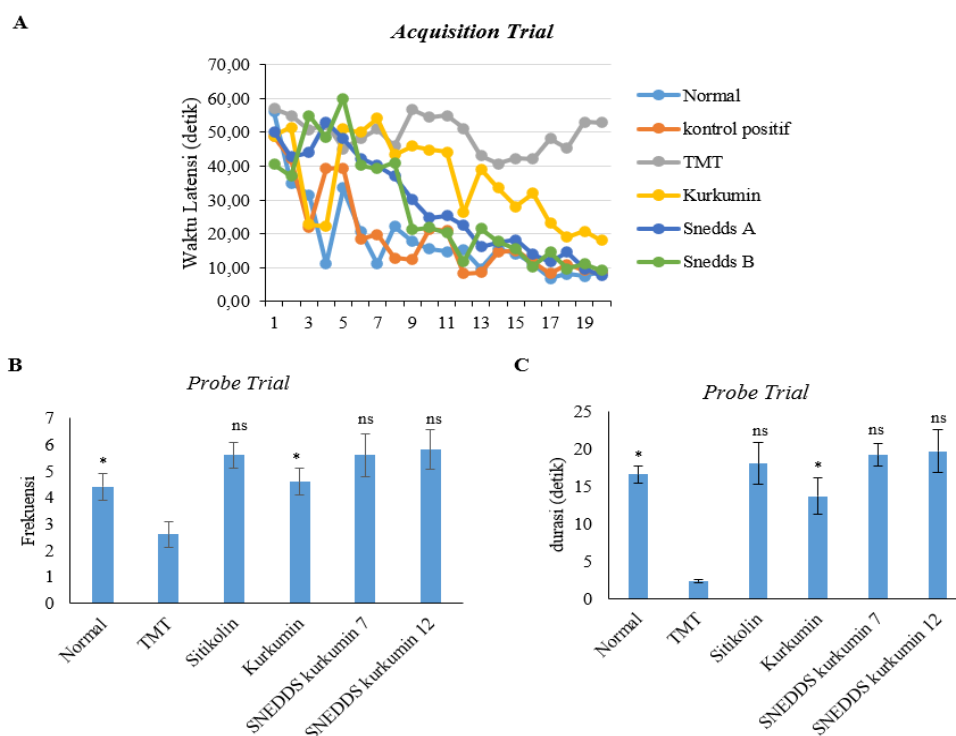
Persen transmittan

Hasil dari uji kejernihan menunjukkan bahwa SNEDDS kurkumin menghasilkan emulsi dalam akuades yang jernih secara visual dengan nilai transmittan berkisar 99,39 ± 0,22%. Hasil pengujian kejernihan formula SNEDDS kurkumin menghasilkan emulsi dalam

akuades yang jernih dengan nilai transmittan lebih dari 95%, 14 menandakan bahwa ukuran tetesan yang dihasilkan kecil. Hal tersebut dikarenakan tween 80 dan PEG 400 dan VCO dapat melingkupi kurkumin serta menurunkan tegangan antarmuka kurkumin dengan medium air.

Pengamatan Ukuran Tetesan Emulsi

Pengukuran ukuran *droplet* dilakukan untuk memastikan emulsi yang terbentuk berada dalam skala nanometer. Ukuran *droplet* SNEDDS berperan penting dalam proses *self-emulsification* karena memengaruhi kecepatan pelepasan dan absorpsi obat. Pengukuran ukuran tetesan dan distribusi partikel dilakukan menggunakan *particle size analyzer* (PSA). Emulsi dikategorikan dalam skala nanometer jika ukurannya kurang dari 100 nm.¹³ Hasil pengukuran ukuran partikel SNEDDS kurkumin telah mencapai skala nano dengan 3× replikasi, yaitu 13,18 ± 0,03 nm dengan nilai *polydispersity index* (Pdl) 0,131 ± 0,004. Indeks polidispersi digunakan untuk menilai keseragaman diameter partikel dan distribusi ukuran dalam nanoemulsi. Semakin kecil nilai Pdl, semakin homogen partikel tersebut. Emulsi dikategorikan homogen jika memiliki nilai Pdl di bawah 1, dengan rentang 0 hingga 1, di mana nilai 0 menunjukkan nanodispersi dan nilai



Gambar 1. (A) Hasil uji akuisisi, dan *probe trial* berdasarkan (B) frekuensi dan (C) durasi pada SNEDDS kurkumin. Data dihitung sebagai rerata dari 3 data (*, $p < 0,05$); ns, not significant)

1 menunjukkan polidisersi. Dalam penelitian ini, nilai Pdl yang diperoleh adalah 0,131 sehingga partikel dalam SNEDDS dapat dikatakan telah homogen.¹³

Zeta Potensial

Potensial zeta adalah parameter penting untuk memprediksi stabilitas sistem dispersi nano. Nilai zeta potensial mencerminkan gaya tolak-menolak antarpartikel bermuatan serupa dalam suatu dispersi. Gaya ini mencegah partikel saling menggumpal, sehingga semakin kuat gaya tolak-menolak, semakin stabil sistem dispersi. Secara umum, sistem dispersi dengan zeta potensial di atas +30 mV atau di bawah -30 mV cenderung lebih stabil.⁸ Namun, stabilitas emulsi tidak hanya bergantung pada muatan listrik (teori DLVO), tetapi juga dipengaruhi oleh faktor lain, seperti efek sterik dari surfaktan yang teradsorpsi di antarmuka. Hasil pengukuran dengan 3× replikasi dapat dilihat pada tabel 4. Meskipun nilainya relatif kecil, SNEDDS tetap stabil, sebagaimana dibuktikan melalui uji waktu emulsifikasi yang menunjukkan tidak adanya pengendapan atau pemisahan fase.¹⁵

3.7. Hasil uji model demensia

Berdasarkan hasil uji *Morris Water Maze* yang dibagi menjadi 2, yaitu uji akuisisi dan uji *probe*, menunjukkan bahwa injeksi TMT menyebabkan peningkatan waktu latensi, penurunan frekuensi, dan durasi berada di kuadran yang semula ada *platformnya* (Gambar 1). Peningkatan waktu latensi menunjukkan bahwa hewan uji mengalami kesulitan dalam mengingat lokasi *platform* yang tersembunyi, meskipun telah menjalani fase pelatihan sebelumnya. Sementara itu, penurunan frekuensi dan durasi berada di kuadran target pada fase *probe test* menunjukkan bahwa terjadi defisit memori spasial jangka panjang akibat paparan TMT.

4. Pembahasan

Pemilihan aplikasi *simple latex* pada studi ini dikarenakan lebih sistematis dan terstruktur serta mengikuti metodologi yang telah digunakan dalam penelitian sebelumnya.¹⁴ Lebih lanjut, pertimbangan kenyamanan dan kesesuaian dengan tujuan penelitian menjadi alasan utama pemilihan aplikasi ini.⁷

Senyawa TMT termasuk dalam kategori senyawa neurotoksik yang secara selektif menyerang area hipokampus, terutama pada wilayah *Cornu Ammonis* 3 dan *dentate gyrus*, yang berperan penting dalam proses konsolidasi memori spasial.¹⁶ Mekanisme neurotoksisitas TMT diduga melibatkan stres oksidatif, peningkatan eksitotoksisitas glutamat, gangguan homeostasis kalsium intraseluler, serta aktivasi mikroglia yang mengarah pada neuroinflamasi. Faktor

tersebut secara sinergis dapat menyebabkan kematian neuron dan gangguan fungsi sinaptik di hipokampus.¹⁷ Penurunan performa dalam uji MWM mendukung studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa TMT dapat digunakan untuk membuat model hewan dengan gangguan neurodegeneratif, yang ditandai dengan penurunan fungsi memori dan kognitif.²

Pemberian SNEDDS kurkumin dosis 7 dan 12 mL/kgBB mampu mempercepat waktu latensi, memperbanyak frekuensi dan memperlama durasi berada di kuadran yang semula ada *platformnya* jika dibandingkan dengan kelompok yang diberi kurkumin saja pada tikus yang diinjeksi TMT. Kurkumin secara alami memiliki bioavailabilitas oral yang rendah karena kelarutannya yang buruk dan metabolisme yang lambat. Formulasi SNEDDS dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas kurkumin, memungkinkan pembentukan nanoemulsi yang meningkatkan penyerapan dan distribusi sistemik. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa SNEDDS curcumin dapat meningkatkan konsentrasi puncak plasma (*C_{max}*) hingga 3,95 kali dan meningkatkan bioavailabilitasnya sebesar 194,2% dibandingkan dengan suspensi curcumin dalam air.¹⁸

Pemberian SNEDDS kurkumin dosis 7 mL/kgBB dalam penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada hasil *acquisition* dan *probe trial* jika dibandingkan dengan kelompok yang diberi SNEDDS kurkumin dosis 12 mL/kgBB. Hal ini kemungkinan karena kurkumin memiliki kurva respons dosis berbentuk U atau bifasik, yang berarti ada titik dosis optimal, lalu setelahnya menunjukkan efek yang bersifat *plateau* (tidak meningkat) atau bahkan menurun.¹⁹ Hasil penelitian ini memberikan gambaran untuk basis SNEDDS kurkumin yang optimal dengan komposisi VCO, Tween-80, dan PEG 400 serta mengandung kurkumin hingga konsentrasi maksimum 35 mg. SNEDDS kurkumin tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan citicoline pada uji model demensia. Penelitian ini memiliki keterbatasan pada parameter yang digunakan, yaitu persen transmittan dan waktu emulsifikasi, yang hanya dua yang digunakan sebagai basis SNEDDS. Dan pada uji model demensia hanya memakai 2 uji, yaitu akuisisi dan *probe trial*. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan tahapan berikutnya, yaitu uji disolusi dan difusi secara *in vitro* pada usus hewan. Dan uji stabilitas fisik, kimia dan mikrobiologi untuk memastikan SNEDDS kurkumin stabil saat penyimpanan. Penelitian ini diharapkan menjadi bukti ilmiah untuk referensi pengembangan sediaan nanopartikel kurkumin sebagai obat demensia dan informasi tentang minyak optimal, surfaktan, dan kosurfaktan dalam membuat SNEDDS kurkumin menggunakan metode *simple latex design* untuk memastikan penggunaan kemanjuran kurkumin dalam pengobatan.

5. Simpulan

Penggunaan VCO, Tween 80, PEG 400 dan kurkumin dapat membentuk basis formula SNEDDS dengan karakterisasi yang optimal dengan komposisi VCO 11%, Tween-80 65,66%, dan PEG 400 23,34% serta mengandung kurkumin hingga konsentrasi maksimum 35 mg/5 mL dengan karakterisasi nya adalah waktu emulsifikasi $32 \pm 0,83$ detik, persen transmittan $99,39 \pm 0,22\%$, ukuran partikel $13,18 \pm 0,03$ d.nm dengan nilai Pdl $0,131 \pm 0,004$, dan zeta potensial $-13,0$ mV $\pm 1,74$.

Variasi dosis SNEDDS kurkumin pada tikus yang diinduksi TMT menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok TMT, dan pemberian dosis SNEDDS kurkumin tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$) dengan citicoline. Pemberian SNEDDS kurkumin dosis 7 dan 12 mg/kgBB dapat meningkatkan memori spasial pada tikus model demensia yang diinduksi TMT.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan yang terkait dengan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Oliveira JT, Pieniz S. Curcumin in Alzheimer's Disease and Depression: Therapeutic Potential and Mechanisms of Action. *Braz Arch Biol Technol*. 2024;67.
2. Yuliani S, Mustofa, Partadiredja G. The neuroprotective effects of an ethanolic turmeric (*Curcuma longa* L.) extract against trimethyltin-induced oxidative stress in rats. *Nutr Neurosci*. 2019;22(11):797–804.
3. Khasanah FEN, Husni P. Review: Nanopartikel Kurkumin Solusi Masalah Kanker Dan Antibakteri. *Farmaka*. 2016;14(2):172–81.
4. Inugala S, Eedara BB, Sunkavalli S, Dhurke R, Kandadi P, Jukanti R, et al. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of darunavir for improved dissolution and oral bioavailability: In vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Sci*. 2015;74:1–10.
5. Buya AB, Beloqui A, Memvanga PB, Pr  at V. Self-nano-emulsifying drug-delivery systems: From the development to the current applications and challenges in oral drug delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1–52.
6. Aisy ZHR, Puspita OE, Shalas AF. Optimasi Formula Nanoemulsi Nifedipin Dengan Metode Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Pharm J Indones*. 2021;6(2):85–95.
7. Pratiwi L. Novel antimicrobial activities of self-nanoemulsifying drug delivery system ethyl acetate fraction from *Garcinia mangostana* L. peels against *Staphylococcus epidermidis*: Design. *J Appl Pharm Sci*. 2021;11(3):162–71.
8. Baloch J, Sohail MF, Sarwar HS, Kiani MH, Khan GM, Jahan S, et al. Self-nanoemulsifying drug delivery system (Snedds) for improved oral bioavailability of chlorpromazine: In vitro and in vivo evaluation. *Med Lith*. 2019;55(5).
9. Priani SE, Somantri SY, Aryani R. Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS (Self Nanoemulsifying Drug Delivery System) Mengandung Minyak Jintan Hitam dan Minyak Zaitun. *J Sains Farm Klin*. 2020;7(1):31.
10. Uygur E, Arslan M. Effects of chronic stress on cognitive functions and anxiety related behaviors in rats. *Acta Physiol Hung*. 2010;97(3):297–306.
11. Engelen A, Sugiyono, Budijanto S. Optimasi Proses dan Formula Pada Pengolahan Mi Sagu Kering (Metroxylon sagu). *Agrotech*. 2015;35(4):359–67.
12. Rahmat S.D. RSR, iSahari Y FA, dan Sundalian M. Penentuan Kelarutan Kurkumin Dalam Delapan Pelarut Organik Guna Pengembangan Sediaan Farmasi Berbahan Dasar Kurkumin Menggunakan Spektrofotometri Visible Dan Gravimetri. *J Sains Dan Teknol Farm Indones*. 2023;12(2):114–25.
13. Sahumena MH, Suryani S. Formulasi Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ibuprofen dengan VCO dan Kombinasi Surfaktan. *Indones J Pharm Educ*. 2022;2(3):239–46.
14. Indratmoko S, Nurani LH, Wahyuningsih I. Enhancement of Icaritin aphrodisiac effect by self nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) method. *J Adv Pharm Educ Res*. 2024;14(1):34–9.
15. Agustini T, Nurdianti L. Formulasi Dan Karakterisasi Sne (Self Nanoemulsion) Buah Kurma Muda Sebagai Antiinfertilitas. *J Kesehat Bakti Tunas Husada J Ilmu-Ilmu Keperawatan Anal Kesehat Dan Farm*. 2019;19(2):178.
16. Park SY, Yang HJ, Ye M, Liu X, Shim I, Chang YT, et al. Neuroprotective effects of ex vivo-expanded regulatory T cells on trimethyltin-induced neurodegeneration in mice. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):1–13.
17. Go MJ, Kim JM, Lee HL, Kim TY, Joo SG, Kim JH, et al. Anti-Amnesia-like Effect of Pinus densiflora Extract by Improving Apoptosis and Neuroinflammation on Trimethyltin-Induced ICR Mice. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):1–24.
18. Nazari Vanani R, Moezi L, Heli H. In vivo evaluation of a self-nanoemulsifying drug delivery system for curcumin. *Biomed Pharmacother*. 2017;88:715–20.
19. Yuliani S, Mustofa, Partadiredja G. Turmeric (*Curcuma longa* L.) extract may prevent the deterioration of spatial memory and the deficit of estimated total number of hippocampal pyramidal cells of trimethyltin-exposed rats. *Drug Chem Toxicol*. 2018;41(1):62–71.
20. Dermawan B, Wati AP, Ardhini R. Efektivitas Citicoline dalam Meningkatkan Fungsi Kognitif. Vol. 53. Semarang, Indonesia; 2025.