

ARTIKEL TINJAUAN: PENGARUH PENAMBAHAN VITAMIN E-TPGS (*D- α -Tocopherol Polyethyleneglycol Succinat*) TERHADAP PENINGKATAN KELARUTAN OBAT

Mohamad Aprianto Paneo, Taofik Rusdiana, Dolih Gozali

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung-Sumedang KM 21, Jatinangor 45363, Telp/Fax 022-7796200

paneo_deden@yahoo.co.id , apriantopaneo7@gmail.com

ABSTRAK

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisika kimia dari suatu zat terlarut dalam pelarutnya. Kelarutan zat dalam suatu obat berpengaruh terhadap jumlah kadar obat didalam tubuh. Peningkatan kelarutan suatu obat dapat menggunakan beberapa metode, salah satunya dengan menambahkan suatu agen peningkat kelarutan. Vitamin E-TPGS merupakan hasil esterifikasi dari Vitamin E suksinat dengan Polietilenglikol. Surfaktan pada Vitamin E-TPGS yang mampu menurunkan tegangan permukaan, sehingga kelarutan dari obat meningkat, Vitamin E-TPGS banyak diaplikasikan pada formulasi sediaan tablet, dengan menggunakan metode solid dispersi, *microwave*, dan campuran fisik. Vitamin E-TPGS memberikan peningkatan yang baik terhadap kelarutan obat.

Kata kunci : Kelarutan, Vitamin E-TPGS, Obat

ABSTRACT

Solubility is one of the chemical physics properties of a solute in its solvent. Solubility of substances in a drug affect the amount of drug levels in the body. Increasing solubility of a drug may employ several methods, one of them by adding a solubilizing agent. Vitamin E-TPGS is the result of esterification of Vitamin E succinate with Polyethylene glycol. Surfactant on Vitamin E-TPGS capable of reducing surface tension, so that the solubility of the drug increases, Vitamin E-TPGS is widely applied to tablet formulations, using solid dispersion, microwave, and physical mixture. Vitamin E-TPGS provides a good increase in drug solubility.

Keywords : Solubility, Vitamin E-TGPS, Drug

I. Pendahuluan

Kelarutan dari suatu obat merupakan salah satu parameter penting, karena dapat berpengaruh terhadap efek terapeutik yang ditimbulkan oleh obat terhadap tubuh. Obat yang memiliki kelarutan yang buruk, diklasifikasikan dalam *Biopharmaceutics Classification System II* (BCS class II) yaitu obat yang memiliki kelarutan buruk dan permeabilitas yang baik. Upaya Peningkatan kelarutan suatu obat dapat

ditingkatkan dengan beberapa pendekatan, salah satunya dengan penambahan agen peningkat kelarutan (Krishnaiah,YSR, 2010 ; P,WYPA, 2016).

Agen peningkat kelarutan yang sering digunakan adalah surfaktan. Surfaktan memiliki dua gugus hidrofilik dan hidrofobik. Gugus hidrofilik dalam surfaktan berfungsi sebagai agen pembasah untuk menurunkan tegangan antar muka dari suatu zat yang sukar larut dalam air.

Surfaktan banyak digunakan dalam dunia medis, salah satunya dalam meningkatkan kelarutan suatu obat. Surfaktan jenis non-ionic dipilih untuk digunakan, karena melihat sifat toksisitas yang lebih kecil dibandingkan jenis lainnya. Surfaktan non-ionik yang sering digunakan dalam formulasi sediaan obat antara lain Poliol esters yang mengandung glikol dan ester glikol turunan sorbitan. Polioksietilen ester yang mengandung polietilenglikol (PEG 40, PEG-50, PEG-100) (Mishra, M *et al* 2009 : Zhang, W, *et al* 2009).

Vitamin E-TPGS merupakan hasil esterifikasi dari Vitamin E suksinat dan Polietilenglikol. Poliol Surfaktan Polietilenglikol dapat meningkatkan kelarutan dari suatu obat yang memiliki kelarutan yang rendah. (Wu, Hopkins, 1999). Pengaruh Vitamin E-TPGS terhadap peningkatan kelarutan obat, akan dijabarkan dari beberapa penelitian.

Artikel ini ditujukan untuk melihat beberapa zat aktif yang menggunakan Vitamin E-TPGS sebagai peningkat kelarutan, antara lain digunakan yaitu Cilostazol, Nifedipin, dan beberapa zat aktif yang memiliki kelarutan yang buruk dalam air.

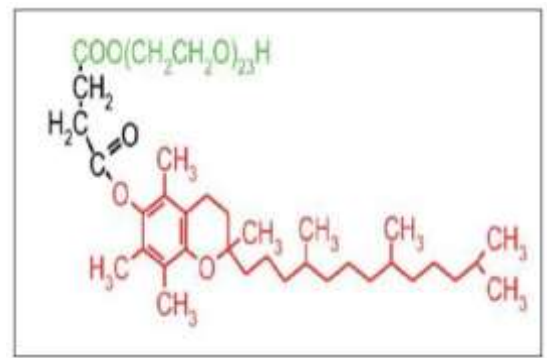
II. Metodologi

Jurnal-jurnal yang digunakan sebagai referensi pada review artikel ini menggunakan metode *search engine*

google, sciencedirect, ncbi, PubMed dan *search engine* jurnal lainnya, dengan menggunakan subjek judul terkait dengan *Pengaruh Vitamin E-TPGS Terhadap Peningkatan Kelarutan Obat* dengan kata kunci "Vitamin E-TPGS".

III. Hasil dan Pembahasan

Vitamin E-TPGS (D- α -Tocopherol Polyethyleneglycol Succinat)



Gambar 1 Struktur kimia Vitamin E-TPGS Struktur umum untuk TPGS. Warna merah yaitu Vitamin E yang bersifat hidrofobik, warna hijau yaitu rantai poli (etilena glikol) bersifat hidrofilik, dan warna hitam yaitu suksinat linker (Collnot, M, E, *et al*, 2006)

D- α -tokoferil polyethylene glycol 1000 suksinat TPGS atau Vitamin E TPGS, adalah derivatif Vitamin E dari alam yang memiliki kelarutan yang baik dalam air, terbentuk oleh esterifikasi Vitamin E suksinat dengan polyethylene glycol (PEG) 1000 yang dapat dilihat pada gambar 1. Memiliki berat molekul rata-rata 1.513, sebuah struktur amphiphilic ekor alkil lipofilik dan kepala polar hidrofilik dengan atau nilai keseimbangan lipofilik hidrofilik

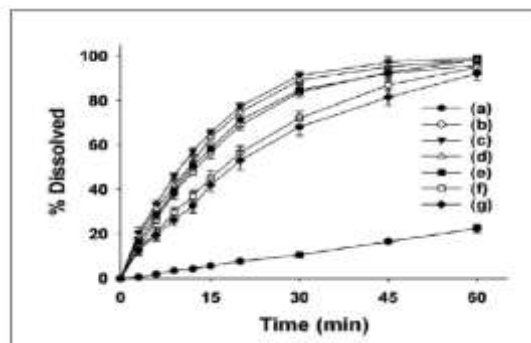
dari 13,2 dan konsentrasi misel kritis yang relatif rendah (CMC) dari 0,02% b/b. (Wu dan Hopkins, 1999).

Vitamin E-TPGS dapat larut dalam minyak, seperti minyak kedelai dan menengah rantai trigliserida, surfaktan,

dan Kosolven seperti propilena dan polyethylene glikol. TPGS stabil pada pH 4,5-7,5 dan kurang dari 10% dihidrolisis ketika disimpan selama 3 bulan dalam buffer kondisi netral. (Shah and Banerjee, 2011; Christiansen et al., 2011)

TPGS telah digunakan sebagai agen untuk meningkatkan penyerapan, emulsifier, pelarut, bahan tambahan dan enhancer, stabilizer, suplemen gizi, dll (Dintaman dan Silverman, 1999 ; Yu et al,1999).

Aplikasi Vitamin E-TPGS pada Tablet Cilostazol



Gambar 2. Profil pelepasan Cilostazol dengan berbagai polimer (Kim,M.S, *et al*, 2010).

- (a) Unprocess Cilostazol
- (b) Process Cilostazol
- (c) Cilostazol + Poloxamer 188
- (d) Cilostazol + Poloxamer 407
- (e) Cilostazol + TPGS 1000
- (f) Gelurices 44/14
- (g) Gelurices 50/13

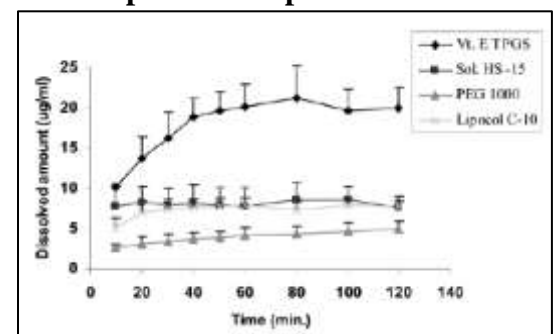
Pada penelitian ini Vitamin E-TPGS 1000 dapat meningkatkan pelepasan dari Cilostazol dengan baik, ketika disandingkan dengan beberapa polimer lain yang dapat dilihat pada gambar 2.

Tabel 1. Pelepasan obat Cilostazol dengan berbagai polimer (Kim,M.S, *et al*, 2010).

| Samples | D.E ₆₀ ^{a,b} | Release constant ^{a,c,d} |
|-----------------|----------------------------------|--|
| Raw material | 10.65±3.68 | 1.33×10 ⁻³ ±5.77×10 ⁻⁵ (0.9959) ^d |
| No additives | 70.48±0.69 | 1.57×10 ⁻² ±7.57×10 ⁻⁴ (0.9956) |
| Poloxamer 188 | 76.39±0.95 | 1.94×10 ⁻² ±9.07×10 ⁻⁴ (0.9920) |
| Poloxamer 407 | 74.34±0.88 | 1.81×10 ⁻² ±1.00×10 ⁻³ (0.9946) |
| TPGS 1000 | 71.09±0.77 | 1.64×10 ⁻² ±1.17×10 ⁻³ (0.9902) |
| Gelucire® 44/14 | 62.54±0.60 | 1.19×10 ⁻² ±9.07×10 ⁻⁴ (0.9952) |
| Gelucire® 50/13 | 58.33±0.56 | 1.08×10 ⁻² ±1.02×10 ⁻³ (0.9940) |

Hasil yang didapatkan pada nilai DE 60 menit 71.09 ± 0.77 dengan pelepasan konstan 1.64 x 10⁻² ± 1.17 x 10⁻³ (0.9902) dapat dilihat pada tabel 1 (Kim, M.S, *et al*, 2010).

Aplikasi Vitamin E-TPGS pada tablet solid dispersi Nifedipin

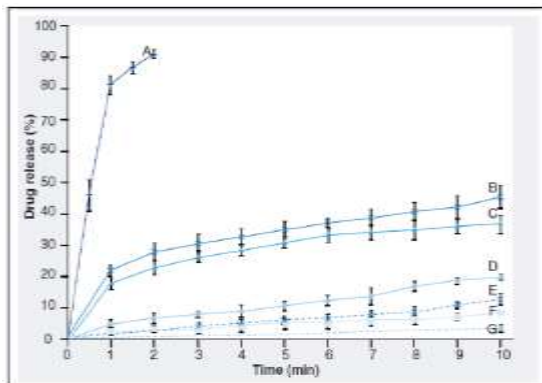


Gambar 3. Profil disolusi dari nifedipin dengan berbagai variasi polimer (10;90) (Rajebahadur, 2006).

Pada penelitian ini Vitamin E TPGS dapat meningkatkan laju disolusi paling baik pada tablet solid dispersi nifedipin dibandingkan

dengan polimer lain yang digunakan, antara lain, Solutol HS, PEG-1000 dan lipocol HS-10, dengan perbandingan rasio antara obat dan polimer sebesar 10 : 90. Dapat dilihat pada gambar 9. (Rajebahadur, 2006).

Aplikasi Vitamin E-TPGS pada tablet solid dispersi + *Microwave* Itrakonazol

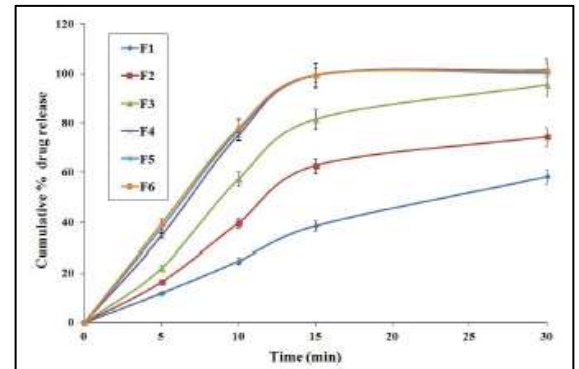


Gambar 4. Profil disolusi Itrakonazol dengan tehnik solid dispersi + microwave dan campuran fisik dengan variasi perbandingan (Moneghini, *et al*, 2010).

- Solid dispersi 1:3
- Solid dispersi 1:2
- Solid dispersi 1:1
- Campuran fisik 1:3
- Campuran fisik 1:2
- Campuran fisik 1:1
- Itrakonazol).

Pada penelitian ini Vitamin E TPGS dapat meningkatkan laju disolusi dari Tablet solid dispersi Itrakonazol dengan menggunakan teknologi *Microwave* pada perbandingan 1:3 (Itraconazole : Vitamin E TPGS). Pada perbandingan 1:3 terjadi interaksi hidrogen obligasi, sehingga disolusi meningkat. Dapat dilihat pada gambar 10 (Moneghini, *et al*, 2010).

Aplikasi Vitamin E-TPGS pada tablet *Melt Dispersion* Flubiprofen

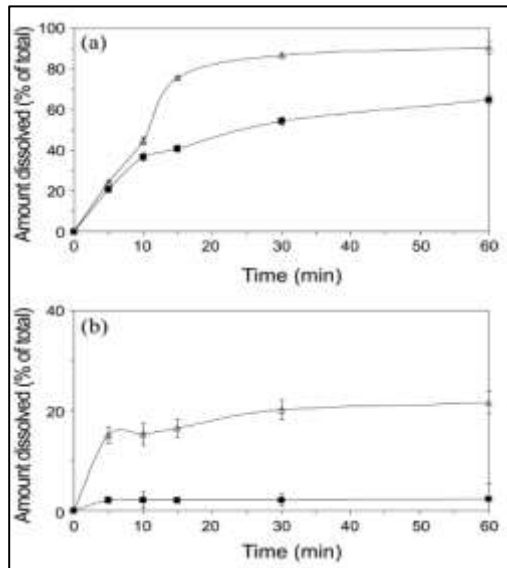


Gambar 5. Profil disolusi tablet *Melt Dispersion* Flubiprofen (For Plain Drug : Vitamin E-TPGS) (Mohd, A. B. and Vemula, S. K. 2016)

- 1:1
- 1:2
- 1:3
- 1:4
- 1:5
- 1:6

Pada penelitian ini, Vitamin E-TPGS digunakan dari F1 sampai dengan F6, ditunjukkan bahwa F4 dengan penggunaan TPGS : FLB rasio 1;5 menunjukkan pelepasan yang cepat dibandingkan kelima formula lainnya. Pelepasan sebanyak 99% pada waktu 15 menit. Dapat dilihat pada gambar 5 (Mohd, A. B. and Vemula, S. K. 2016)

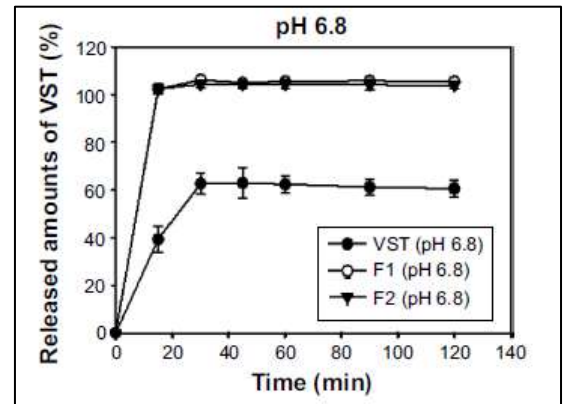
Aplikasi Vitamin E-TPGS pada tablet *Solid Dispersion* Eprosartan Mesylate



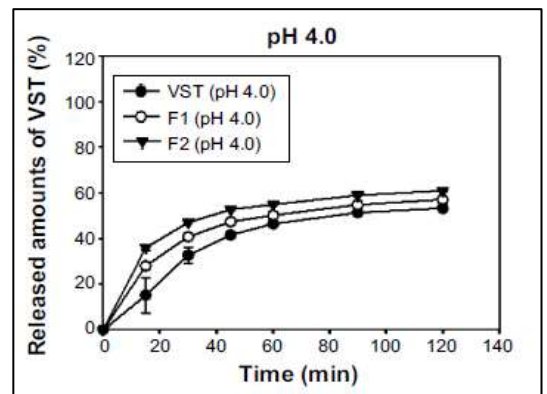
Gambar 5. Profil disolusi tablet Eprosartan *Solid dispersion* F5 (200 TPGS : 100 PVP : EM 735.8) vs F7 Teveten (EM 735.8) Eprosartan Mesylate (a) pH 1.2 (b) pH 4 (Ahn, *et al*, 2011)

Pada penelitian ini, Vitamin E-TPGS dengan konsentrasi 13% (200 g dari 1500 bobot tablet) memberikan peningkatan yang signifikan >80% pH 1.2 dan 20% pH 4 terhadap pelepasan obat Eprosartan Mesylate dibandingkan produk pasaran Teveten dengan kandungan zat aktif yang sama (753.8 g) pH 1.2 < 80% dan pH 4 <20% (Ahn, *et al*, 2011).

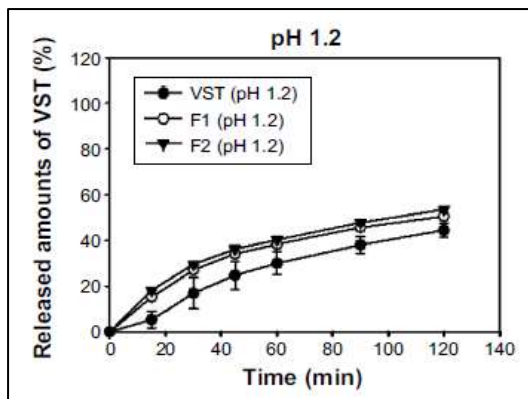
Aplikasi Vitamin E-TPGS pada tablet *Solid Dispersion* Valsartan



Gambar 6. Profil pelepasan tablet *Solid dispersion* Valsartan dengan teknik *hot-melt extraction*. VST (Valsartan), (F1) VST + Soluplus® 70%, (F2) VST + Soluplus® + TPGS 10% pH 6.8 (Yoon, I. and Cho, H. 2015)



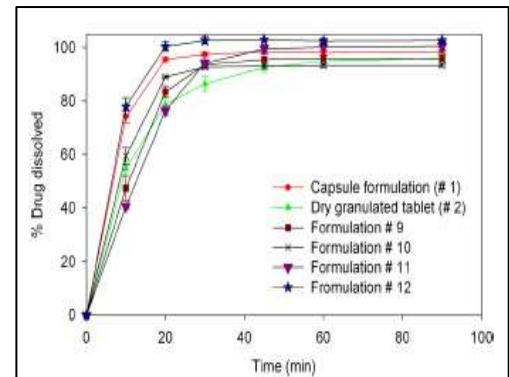
Gambar 7. Profil pelepasan tablet *Solid dispersion* Valsartan dengan teknik *hot-melt extraction*. VST (Valsartan), (F1) VST + Soluplus® 70%, (F2) VST + Soluplus® + TPGS 10% pH 4.0 (Yoon, I. and Cho, H. 2015)



Gambar 8. Profil pelepasan tablet *Solid dispersion* Valsartan dengan teknik *hot-melt extraction*. VST (Valsartan), (F1) VST + Soluplus® 70%, (F2) VST + Soluplus® + TPGS 10% pH 1.2 (Jae Young Lee, 2015)

Pada penelitian ini, Valsartan, dikombinasikan Vitamin E-TPGS dan Soluplus® (F2) dengan teknik solid dispersi *hot extraction* memberikan pelepasan yang signifikan pada kondisi pH 1.2 dan 4.0 Formula 2 dengan Vitamin E-TPGS meningkat diatas 40% dalam ± 30 menit dibandingkan F1 tidak menggunakan Vitamin E-TPGS kurang dari 40% pada waktu ± 30 menit. Pada pH 6.8 Formula 1 dan 2 tidak berbeda signifikan, tetapi F2 masih diatas sedikit dibandingkan Formula 1, dan Valsartan tunggal. Hal ini menunjukkan Vitamin E-TPGS memberikan dampak pelepasan yang baik pada tablet Valsartan dengan teknik solid dispersi *hot extraction*. Dapat dilihat pada gambar 6,7 dan 8 (Jae Young Lee, 2015)

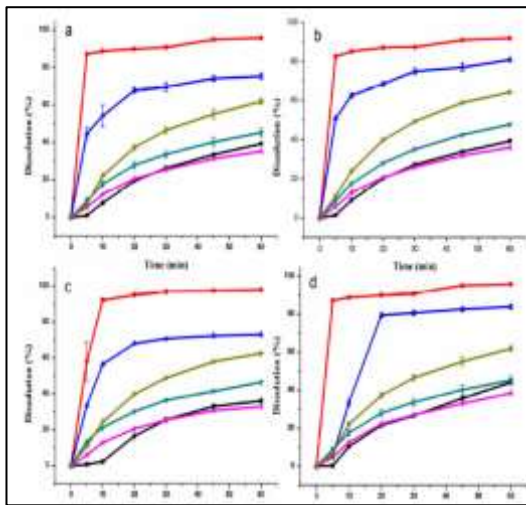
Aplikasi Vitamin E-TPGS pada zat aktif yang memiliki kelarutan buruk dalam air dan bersifat asam lemah.



Gambar 9. Profil pelepasan formula 9-12 dibandingkan dengan formulasi granulasi kering dan kapsul gelatin pada uji disolusi secara invitro (Pandey,P, et al, 2014)

Pada penelitian ini zat aktif yang digunakan pada semua formula adalah zat aktif yang memiliki kelarutan yang buruk dalam air dan memiliki sifat asam lemah. Terlihat jelas perbedaan pelepasan yang signifikan antara Vitamin E-TPGS yang aplikasikan pada formula 9,10,11 dan 12, dan dibandingkan dengan formulasi tanpa Vitamin E-TPGS yaitu dalam bentuk kapsul gelatin dan granulasi kering. Formula dengan penambahan Vitamin E TPGS memberikan pelepasan yang cepat (Pandey,P, et al, 2014)

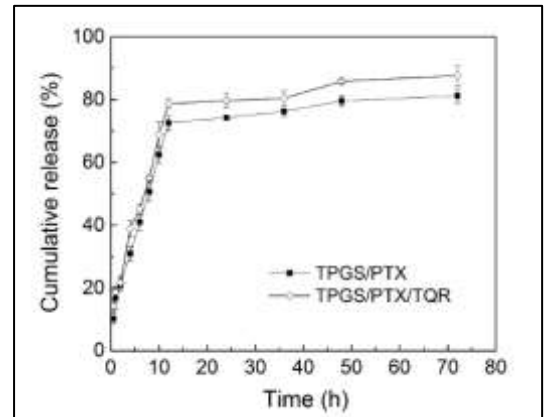
Aplikasi Vitamin E-TPGS pada kapsul Andrographolide



Gambar 10. Profil pelepasan Andrographolid yang diformulasikan dengan beberapa variasi Andrographolide *raw material* TNCs E5NCs AND/TPGS Campuran fisik AND/HPMC Campuran fisik (Ping Du, *et al*, 2016)

Pada penelitian zat aktif yang digunakan adalah Andrographolide yang diformulasikan dengan beberapa metode. Penambahan Vitamin E-TPGS dengan campuran fisik, mampu meningkatkan disolusi hampir disemua media. (pH 1.2, 4.5, 6.8 dan *Purified water*) walaupun bukan yang terbaik, namun dapat meningkatkan pelepasan dibandingkan tanpa menggunakan Vitamin E-TPGS (Ping Du, *et al*, 2016).

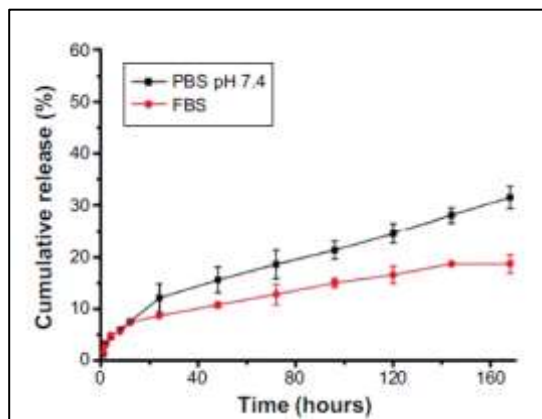
Aplikasi Vitamin E-TPGS pada obat golongan obat *Chemoterapy* hidrofobik nanopartikel (PTX) dan kombinasi obat *Chemoterapy* dengan golongan obat *Drug Resistency Inhibitor* (PTX/TQR)



Gambar 11. Profil pelepasan TPGS + PTX dan TPGS + PTX dan TQR dalam bentuk nanopartikel (Bo-Ya Liu Cong, Wu, *et al*, 2016)

Pada penelitian ini, Vitamin E-TPGS diaplikasikan pada obat golongan kemoterapi dan *drug resitance inhibitor*. Vitamin E-TPGS dapat meningkatkan pelepasan dari kedua obat tersebut. PTX dideteksi hampir 80% pada 12 jam secara konstan. Media disolusi menggunakan pH 7.4 dengan penambahan tween 0.1 %, karena sebelumnya tanpa bantuan penambahan tween obat PTX tidak akan terdeteksi pada waktu 72 jam (Bo-Ya Liu, Cong, Wu, *et al*, 2016).

Aplikasi Vitamin E-TPGS basis nanopartikel pada obat Paclitaxel



Gambar 12. Profil pelepasan PTX dari PTX-NP_{5k} dalam PBS pH 7.4 dan FBS (Yupei Wu, *et al*, 2015)

Pada penelitian ini menggunakan obat Paclitaxel yang dibuat dalam basis nanopartikel TPGS_{5k}. Proses pelepasan dari PTX pada *Phosfat Buffer Saline* (PBS) pH 7.4 dan *Fetal Bovine Serum* (FBS). Pelepasan PTX-NP_{5k} sebanyak 31.5% ±2.1% pada PBS pH 7.4 dan pada FBS sebanyak 18.8% selama 168 jam. Hal ini menunjukkan bahwa TPGS dapat melarutkan obat yang sukar larut seperti Paclitaxel (Yupei Wu, *et al*, 2015).

IV. Kesimpulan

Vitamin E-TPGS (D- α -tokoferil polyethylene glycol 1000 suksinat) merupakan surfatktan golongan non-ionik yang dapat meningkatkan kelarutan dari zat aktif yang memiliki kelarutan yang buruk dalam air. Vitamin E-TPGS banyak di formulasikan dalam beberapa bentuk

sediaan, dan dari beberapa penelitian menunjukan pelepasan yang baik dibandingkan tanpa menggunakannya.

V. Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Bapak Taofik Rusdiana, M.Si.,Ph.D.,Apt dan Bapak Dr.Dolih Gozali, MS.,Apt selaku dosen pembimbing atas kritik, saran, dan kesediaannya dalam menelaah artikel ini.

Daftar Pustaka

- Ahn, J. S. *et al*. (2011). *Absorption Enhancer And Polymer(Vitamin E Tpgs And Pvp K29) By Solid Dispersion Improve Dissolution And Bioavailability Of Eprosartan Mesylate*, Bulletin of the Korean Chemical Society, 32(5), pp. 1587–1592.
- Bo Ya Liu, Cong Wu and He, W. X. (2016) ‘*Multi-drug loaded vitamin E-TPGS nanoparticles for synergistic drug delivery to overcome drug resistance in tumor treatment*’, *Science Bulletin*. Science China Press. doi: 10.1007/s11434-016-1039-5.
- Christiansen, A, *et al*. (2011). *Investigating the stability of the nonionic surfactants tocopheryl polyethylene glycol succinate and sucrose laurate by HPLCMS, DAD, and CAD*. J. Pharm. Sci. 100, 1773-1782.
- Collnot, E. M, *et al*. (2006). ‘*Influence Of Vitamin E Tpgs Poly(Ethylene Glycol) Chain Length On Apical Efflux Transporters In Caco-2 Cell Monolayers*’, *Journal of Controlled Release*, 111(1–2), pp. 35–40

- Dintaman, J., Silverman, J. (1999). *Inhibition of P-Glycoprotein by D- α -tocopheryl Polyethylene glycol 1000 succinate*. Pharm Res. 1999 Oct;16(10):1550-6.
- Jae Yong Lee, Wie Soo Kang, Yoon, I. and Cho, H. (2015) 'Soluplus® / TPGS-based solid dispersions prepared by hot-melt extrusion equipped with twin-screw systems for enhancing oral bioavailability of valsartan', pp. 2745–2756.
- Kim, M.-S., Kim, J.-S. and Hwang, S.-J. (2010). *Enhancement Of Wettability And Dissolution Properties Of Cilostazol Using The Supercritical Antisolvent Process : Effect Of Various Additives*, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 58(2), pp. 230–233.
- Krishnaiah, Y. S. R. (2010) 'Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs', 2(2), pp. 28–36. doi: 10.4172/jbb.1000027.
- Mishra, M, Muthuprasanna, P., Surya, K., Sobhita, P., Satish, I. A., Chandiran, I. S., Arunachalam, G. and Shalini, S. (2009) 'Basics and Potential Applications of Surfactants - A Review', 1(4), pp. 1354–1365.
- Mohd, A. B. and Vemula, S. K. (2016) 'Journal of Bioequivalence & Bioavailability Formulation and Pharmacokinetics of Vitamin E TPGS Melt Dispersion Granules : An Approach to Improve Oral Delivery of Flurbiprofen', 8(2), pp. 89–94. doi: 10.4172/jbb.1000274.
- Moneghini, M, et al. (2010). *Characterization of solid dispersions of itraconazole and vitamin E TPGS prepared by microwave technology*. Department of Pharmaceutical Sciences, University of Trieste, Piazzale Europa 1, 34127 Trieste, Italy Department of Chemical, Environmental and Raw Materials Engineering, University of Trieste, Piazzale Europa 1, 34127 Trieste, Italy Department of Earth Sciences, University of Trieste, Via Weiss 1, 34127 Trieste, Italy
- P, W. Y. P. A., Hendriani, R.. *Tehnik Peningkatan Kelarutan Obat*. Farmasi, F. and Padjadjaran, U. (2012) 'Farmaka Farmaka', 4, pp. 321–333.
- Pandey, P., Hamey, R., Bindra, D. S., Huang, Z., Mathias, N., Eley, T., Crison, J., Yan, B., Perrone, R. and Vemavarapu, C. (2014) 'From Bench to Humans : Formulation Development of a Poorly Water Soluble Drug to Mitigate Food Effect', 15(2), pp. 11–15. doi: 10.1208/s12249-013-0069-4.
- Ping Du, et al. (2016). *Nanonization of andrographolide by wet milling method: effect of Vitamin E TPGS and oral bioavailability enhancement*. RSC Advances
- Rajebahadur, M. et al (2006). *Mechanistic Study of Solubility Enhancement of Nifedipine Using Vitamin E TPGS or Solutol HS-15*. Department of Biomedical & Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Rhode Island, Kingston, Rhode Island, US
- Shah, A. R. and Banerjee, R. (2011) 'Effect of d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) on surfactant monolayers', *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. Elsevier B.V., 85(2), pp. 116–124
- Wu, SH Hopkins, W.K., (1999). *Characteristics of D- α -tocopheryl PEG1000 succinate for applications as an absorption enhancer in drug delivery systems*. Pharm.Tech.23,52–68

- Yu Pei Wu, Chu, Q. and Zhuang, X. (2015)
'd - α -tocopherol polyethylene glycol succinate- based derivative nanoparticles as a novel carrier for paclitaxel delivery', pp. 5219–5235.
- Yu, L., *et al.* (1999). *Vitamin E-Tpgs Increases Absorption Flux Of An Hiv Protease Inhibitor By Enhancing Its Solubility And Permeability*. *Pharm. Res.* 16, 1812-1817.
- Zhang W, Dai X, Zhao Y, Lu X, Gao P. *Langmuir*. 2009 Feb 17;25(4):2363-8.