

**PROFIL KETOKSIKAN FORMULASI *Self-Nanoemulsifying*  
*Drug Delivery System* (SNEDDS) PEGAGAN**

**SKRIPSI**



Oleh:

**Muhamad Iqdam Anshory**

**15613055**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
AGUSTUS 2020**

**PROFIL KETOKSIKAN FORMULASI *Self-Nanoemulsifying*  
*Drug Delivery System* (SNEDDS) PEGAGAN**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi  
(S.Farm)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh:

**Muhamad Iqdam Anshory**

**15613055**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
AGUSTUS 2020**

# SKRIPSI

## PROFIL KETOKSIKAN FORMULASI *Self-Nanoemulsifying* *Drug Delivery System* (SNEDDS) PEGAGAN

Yang diajukan oleh :



Muhamad Iqdam Anshory  
15613055

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Dr. Arba P. Ramadani, S.Farm., M.Sc., Apt

Dr. Lutfi Chabib, M.Sc., Apt

SKRIPSI

**PROFIL KETOKSIKAN FORMULASI *Self-Nanoemulsifying*  
*Drug Delivery System* (SNEDDS) PEGAGAN**

Oleh:

Muhamad Iqdam Anshory

15613055

Telah lolos uji etik penelitian  
dan dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

Tanggal:

Ketua Penguji : Dr. Farida Hayati, S.Si., M.Si., Apt. (.....)  
Anggota Penguji : Dr. Arba P. Ramadani, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)  
Dr. Lutfi Chabib, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)  
Dr. Yandi Syukri, S.Si., M.Si., Apt. (.....)



Tanggal:

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph.D

## PERNYATAAN

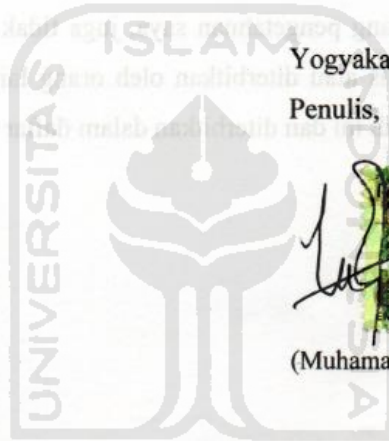
Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Agustus 2020

Penulis,



(Muhamad Iqdam Anshory)



# PROFIL KETOKSIKAN FORMULASI *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) PEGAGAN

Muhamad Iqdam Anshory  
Program Studi Farmasi

## INTISARI

Pegagan (*Centella asiatica* (L.)) merupakan tanaman yang memiliki banyak akan manfaat sebagai antikanker, antijamur, antiinflamasi, antioksidan, dan antidepresan namun memiliki kelarutan dan absorbs yang rendah. *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) merupakan sediaan yang mampu memberikan laju disolusi dan penyerapan yang lebih cepat. Pada review artikel ini berfokus pada pembahasan terkait formulasi SNEDDS pegagan yang terbukti meningkatkan aktivitas sekaligus berpotensi menimbulkan ketoksikan dengan tujuan sebagai kajian literature sebelum dilakukan pengujian pada hewan uji. Artikel yang digunakan dalam review ini didapatkan dari pencarian PubMed, science direct, dan google scholar dengan keyword, Capryol 90, PEG 400, Cremophor RH, Tween 20, toksisitas dan Pegagan. Setelah dilakukan pencarian didapatkan artikel sebanyak 44 referensi, dan digunakan sebanyak 33 referensi. Sediaan SNEDDS merupakan metode yang mampu meningkatkan bioavailabilitas dan absorpsi dari suatu obat. Beberapa hal penting dalam menggunakan formula ini yaitu dalam pemilihan campuran minyak, surfaktan, dan co-surfaktan. Berdasarkan kajian yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa Capryol 90, Cremophor RH, dan PEG 400 memiliki ketoksikan yang rendah pada sel, sedangkan Tween 20 pada konsentrasi  $<1 \mu\text{L}/\text{mL}$  menghasilkan toksisitas pada sel yang dikultur. Namun pada penggunaan Tween-20 dengan konsentrasi  $<0,01\%$  tidak mengalami ketoksikan dan menghasilkan ketahanan hidup  $>90\%$  pada sel. Kesimpulan dari review artikel ini menunjukkan bahwa formulasi SNEDDS meliputi capryol 90, cremophor RH, dan PEG 40 tidak menyebabkan toksisitas

**Kata kunci** : Capryol 90, PEG 400, Cremophor RH, Tween 20, toksisitas, Pegagan, dan SNEDDS

# TOXICITY PROFILE OF PEGAGAN *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) FORMULATION

Muhamad Iqdam Anshory

Departement of Pharmacy

Gotu kola (*Centella asiatica* (L.)) is a plant that contains many beneficial activities such as; anticancer, antifungal, anti-inflammatory, antioxidant, and antidepressant effect, yet lack of dissolubility properties. Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) is a preparation that enhance dissolution and absorption rates. This review article focuses on discussing SNEDDS formulations of gotu kola that are known increasing its activity as well as generating potential toxicity in accordance with the aim to review the literature prior to conduct animal tests. The articles used in this review were obtained from PubMed, Science Direct, Google scholar, and Google search engine, using the keywords: Capryol 90, PEG 400, Cremophor RH, Tween 20, Toxicity and Gotu kola. It yielded 44 articles, and 33 of them were used in this review. SNEDDS formulation is a method capable of increasing the bioavailability and the absorption of a drug. Critical point to this formulation is the selection of oil mixtures, surfactants and co-surfactants. Based on the previous studies, it showed that Capryol 90, Cremophor RH, and PEG 400 had low toxicity to cells, while Tween 20 at a concentration of  $<1 \mu\text{L} / \text{mL}$  results in toxicity in cultured cells. However, Tween-20 at a concentration of  $< 0.01\%$  does not cause toxicity and results in a  $> 90\%$  survival rate in cells. It can be concluded that Capryol 90, Cremophor RH, and PEG 40 do not cause any toxicity event.

**Keyword** : Capryol 90, PEG 400, Cremophor RH, Tween 20, Toxicity, Gotu kola, and SNEDDS

## 1. Pendahuluan

Pegagan (*Centella asiatica* (L.) merupakan tumbuhan dari keluarga Umbelliferare yang telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional. Pegagan memiliki beberapa kandungan senyawa, diantaranya mengandung alkaloid, saponin, steroid, terpenoid (1). Tanaman memiliki kaya akan manfaat sebagai antikanker, antijamur, antiinflamasi, antioksidan, dan antidepresan (2). Selain sebagai pengobatan senyawa-senyawa yang terdapat di tanaman pegagan dapat digunakan sebagai produk komersial seperti perawatan kulit, anti penuaan, teh pelangsing dan lain-lain (3). Penelitian mengenai keamanan dari ekstrak pegagan telah banyak dikembangkan, pegagan menunjukkan toksisitas yang rendah pada mencit dengan nilai  $LD_{50}$  sebesar 271,91 mg/20g BB (4). Ekstrak pegagan tidak bersifat toksik terhadap sel karsinoma paru manusia ( $A_{549}$ ) dan ginjal hamster normal (BHK-21) yang di uji pada konsentrasi hingga 1000,0  $\mu\text{g/mL}$  (5). Akan tetapi ekstrak kasar pegagan memiliki kelemahan pada pemberian melalui jalur *in vivo* yaitu berupa kelarutan lemaknya yang buruk, sehingga menghasilkan absorpsi dan bioavailabilitas yang buruk (6).



**Gambar 1.1** Tanaman Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urb) (1)

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas dari pegagan, diantaranya dengan menggunakan sediaan SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*) yang telah diteliti mampu memberikan terapi antihiperqlikemi dengan konsentrasi 200mg/2 liter pada ikan zebra (7). *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) merupakan sediaan yang mampu



meningkatkan penyerapan serta laju disolusi dari suatu obat (8). Sediaan SNEDDS terdiri atas fase minyak, surfaktan, dan co-surfaktan. Fase minyak memiliki manfaat dalam menentukan spontanitas emulsifikasi, ukuran partikel, nanoemulsi, serta kelarutan dari zat aktif obat. Minyak yang dipilih dalam formulasi SNEDDS haruslah yang mampu melarutkan zat aktif obat secara maksimal dengan hasil ukuran partikel yang kecil (9). Bahan minyak yang dapat digunakan dalam pembuatan SNEDDS diantaranya Gelucire 44/14, Lauroglycol FCC, Labrafac lipophile WL 1349, Capryol 90, Labrafil M 1944 CS, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829, Maisine 35-1, minyak pahit almond, minyak jarak, minyak zaitun, minyak biji kapas, Arachis minyak dan asam oleat (10). Kandungan lain dalam formulasi SNEDDS adalah surfaktan yang berperan sebagai emulgator antara minyak dan air dengan membentuk dan menstabilkan lapisan antar muka serta menurunkan energi aktivasi. Jumlah surfaktan yang ditambahkan pada formulasi sediaan SNEDDS berpengaruh terhadap pembentukan ukuran partikel nano (9). Surfaktan yang biasa digunakan diantaranya Cremophor RH 40, Cremophor S 9, Labrasol, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Span 20 and Span 80. Sedangkan untuk cosurfactan yang biasa digunakan pada SNEDDS diantaranya Transcutol HP, PEG 200, PEG 400, PEG 600, Propylene glycol dan Gliserin (10).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan uji toksisitas akut sediaan SNEDDS pegagan pada embrio ikan zebra yang menunjukkan adanya ketoksikan pada konsentrasi 40 ppm ditandai dengan terhambatnya proses menetas dari embrio ikan zebra (11). Formulasi nanopartikel seperti SNEDDS dimungkinkan memiliki toksisitas yang lebih tinggi dibandingkan ekstrak, karena ukuran partikel yang kecil (dalam ukuran nano) sehingga lebih mudah masuk ke sel dengan mekanisme endositosis dan penetrasi bilayer (12)(11). Pada review artikel ini berfokus pada pembahasan terkait formulasi SNEDDS pegagan yang terbukti meningkatkan aktivitas namun memunculkan potensi ketoksikan sebagai sebuah kajian literature sebelum dilakukan pengujian pada hewan uji.

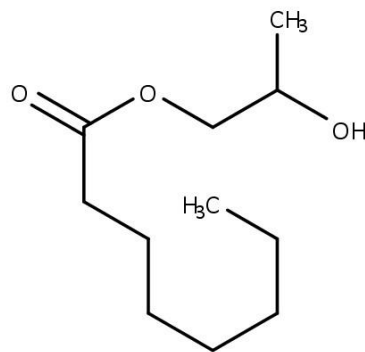
## 2. Metode

Artikel yang digunakan dalam review ini didapatkan dari pencarian PubMed, science direct, dan google dengan keyword, Capryol 90, PEG 400, Cremophor RH, Tween 20, toksisitas dan Pegagan. Setelah dilakukan pencarian didapatkan artikel sebanyak 44 referensi, dan digunakan sebanyak 35 referensi.

## 3. Pembahasan

### 3.1. Capryol 90

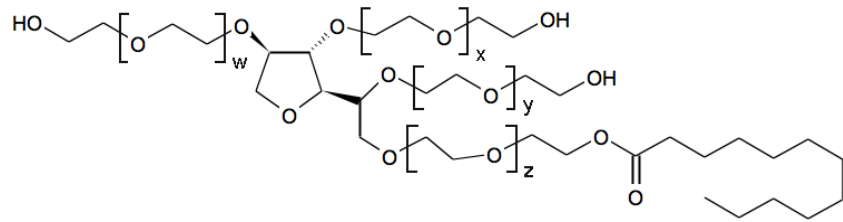
Capryol 90 dengan nama lain propilen glikol monocaprylat merupakan larutan kental dan tidak berwarna yang digunakan secara luas dalam formulasi SEDDS (*Self-Emulsifying Drug Delivery System*), SMEDDS (*Self-Microemulsifying Drug Delivery System*), dan SNEDDS. Capryol 90 mampu melarutkan berbagai zat aktif obat dalam sediaan SNEDDS dan dilihat dari strukturnya, memiliki struktur dengan trigliserida rantai menengah, sehingga mampu melarutkan zat aktif obat yang memiliki kelarutan rendah (13). Capryol 90 memiliki beberapa data penelitian mengenai toksisitas, pada penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa Capryol 90 memiliki toksisitas tertinggi dari kelompok ester propilenglikol dengan nilai  $IC_{50}$   $0,33 \pm 0,019$  V/V% , selain itu Capryol menunjukkan penurunan viabilitas sel secara signifikan pada sel Caco-2 pada konsentrasi 0.5 v.v% (14). Pada formulasi nanopartikel lipid carier, NLC-3 yang mengandung Capryol 90 (30mg) dan Poloxamer 188 (50 mg) menghasilkan nilai  $IC_{50}$  yang jauh lebih rendah yaitu  $3.53 \pm 0.11$   $\mu$ g/ml dibandingkan dengan PTX (*Paclitaxel*)  $3.75 \pm 0.07$   $\mu$ g/ml dan sebanding dengan Taxol pada sel MCF-7 setelah paparan 48 jam (15). Triptolid yang dienkapsulasi dalam NLC (*Nanoparticel Lipid Carrier*) yang terdiri dari Capryol 90 mampu menurunkan toksisitas obat di hati dan ginjal hingga dosis oral 650 $\mu$ g/kg (16).



**Gambar 3.1** Struktur Kimia Capryol 90 menggunakan MarvinSketch versi 20.15

### 3.1. Tween 20

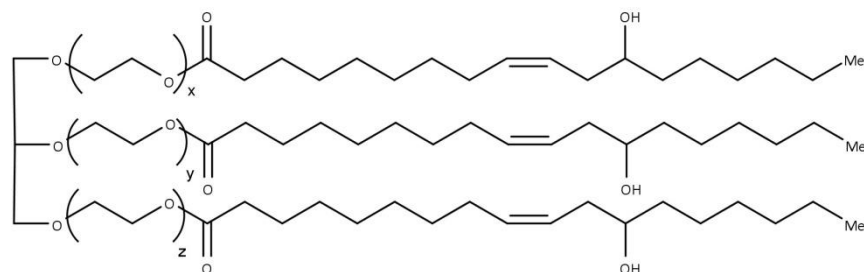
Polyorbate 20 atau yang kita kenal dengan Tween 20 merupakan surfaktan nonhipik amfasa, tersusun dari ester asam lemak polioksietilen sorbitan yang menjadi polioksietilen sorbitan monolaurat (17). Tween 20 telah diteliti mengenai data keamanan atau toksisitas mengenai penggunaannya, pada penelitian menggunakan sel BEAS-2B sel *line* melalui rute inhalasi didapatkan bahwa Polysorbate 20 memiliki toksisitas tertinggi daripada Polysorbate 80, dan Poloxamer 188 (18). Selain itu tween 20 dapat menghambat pertumbuhan dari sel normal dan sel kanker dengan menginduksi apoptosis melalui kromatin dan fragmentasi DNA (15). Pada uji sitotoksitas pada sel fibroblast diamati setelah 24 jam dan 48 jam dengan konsentrasi 1%, 2%, dan 5% tween 20 didapatkan nilai  $IC_{50}$  70,8 mg/ml (24jam) dan 54,4 mg/ml (48jam) paling tinggi dibandingkan tween 80 dan Cremophor EL (20). Pada konsentrasi 0,13%-0,025% menghasilkan banyak terjadi sitotoksitas pada sel, namun pada penggunaan konsentrasi < 0,01% menunjukkan ketahanan hidup >90% sel (21)(22). Pada penggunaan Tween-20 dengan konsentrasi tinggi (5g/l) dapat menimbulkan efek toksik (23). Sehingga penggunaan tween 20 sebagai alat bantu kelarutan tidak direkomendasikan mengingat toksisitas yang ditimbulkan bahkan pada konsentrasi terkecil <1  $\mu$ L/mL pada sel yang dikultur (24).



**Gambar 3.2.** Polysorbate 20 (Tween 20)

### 3.3. Cremophor RH

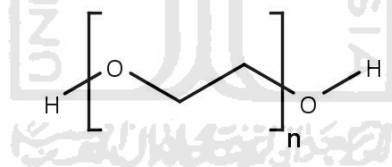
Cremophor RH40 merupakan surfaktan yang mampu meningkatkan kelarutan suatu zat, cremohor memiliki kelarutan yang baik dalam castor oil, minyak, lemak, air (21). Cremophor RH40 menunjukkan nilai toksisitas yang lebih rendah dibandingkan Cremophor EL pada dosis 5-10 mg/ml, namun memiliki toksisitas yang sama pada konsentrasi tinggi pada sel endotel dan epitel usus manusia dengan pengamatan 24 jam (26). Pada uji toksisitas formulasi M5 (Cremophor RH) tanpa obat dengan konsentrasi 500  $\mu\text{g/ml}$  pada sel Caco2 selama 24 jam tidak menunjukkan sitotoksitas (27). Penggunaan Cremophor RH-40 pada formulasi sebagai surfaktan nonionic menunjukkan tingkat neurotoksisitas yang lebih tinggi dibanding Polisorbate 80 (28). Pengujian sitotoksik pada sel Caco-2 pada konsentrasi 5- 40 v/v% memiliki tingkat kehidupan sel yang paling tinggi dengan nilai  $IC_{50}$   $14,34 \pm 0,35$  v/v% (29). Meskipun Cremophor 40 memiliki toksisitas lebih rendah dibanding surfaktan ionic lain namun penentuan konsentrasi yang tidak tepat dapat mengakibatkan reversible permeabilitas lumen usus, konsentrasi yang biasa digunakan berkisar 30% dan 60% (30).



**Gambar 3.3** Struktur Cremophor RH 40 menggunakan MarvinSketch versi 20.15

### 3.4. PEG 400

Senyawa PEG 400 merupakan pelarut yang sangat baik untuk sejumlah zat yang tidak mudah larut dalam air, karena itu PEG 400 banyak digunakan sebagai pelarut dan agen pelarut untuk zat aktif dan eksipien dalam sediaan cair dan semi padat, Memiliki berat molekul antara 380 sampai 420 gram/mol, PEG 400 berbentuk cair kental jernih, tidak berwarna serta mampu larut dalam air, etanol, dan aseton (31). Senyawa PEG 400 dengan berbagai rute telah dipelajari secara luas, dan memiliki profil toksikologi yang sangat rendah serta dapat ditoleransi dengan baik pada dosis tinggi (32). Senyawa ini mengalami peningkatan toksisitas pada suhu kamar yang disebabkan oleh penurunan kadar air intraseluler (31). Pada pemberian PEG 400 pada konsentrasi 1-20  $mg/ml^{-1}$  terhadap sel HeLa dan sel L929 menunjukkan hampir tidak non-sitotoksik dengan nilai  $IC_{50}$  32,5  $mg/ml^{-1}$  (sel HeLa) dan 24,7  $mg/ml^{-1}$  (sel L929) (34). Pemberian PEG 400 dosis tinggi dengan injeksi intravena pada anjing memiliki toksisitas rendah (35).



**Gambar 3.4** Struktur Kimia PEG 400 menggunakan MarvinSketch versi 20.15

## 4. Hasil

Berdasarkan kajian yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa Capryol 90, Cremophor RH, dan PEG 400 memiliki ketoksikan yang rendah pada sel, sedangkan Tween 20 pada konsentrasi <1  $\mu L/mL$  menghasilkan toksisitas pada sel yang dikultur. Namun pada penggunaan Tween-20 dengan konsentrasi <0,01% tidak mengalami ketoksikan dan menghasilkan ketahanan hidup >90% pada sel.

## 5. Kesimpulan

Sediaan SNEDDS merupakan metode yang mampu meningkatkan bioavailabilitas dan absorpsi dari suatu obat. Beberapa hal penting dalam menggunakan metode ini yaitu dalam pemilihan campuran minyak, surfaktan, dan co-surfaktan. Kesimpulan dari review artikel ini menunjukkan bahwa formulasi SNEDDS meliputi capryol 90, cremophor RH, dan PEG 40 tidak menyebabkan toksisitas



## DAFTAR PUSTAKA

1. Singh D, Singh P, Gupta A, Solanki S, Sharma E, Nema R. Qualitative Estimation of Bioactive Compound Present in *Centella Asiatica*: An Important Medicinal Plant. *Int J Life Sci Med Res*. 2012;2(1):5–7.
2. Prakash V, Jaiswal N, Srivastava M. A review on medicinal properties of *Centella asiatica*. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10(10):69–74.
3. Seevaratnam V, Banumathi P, Premalatha M., Sundaram S, Arumugam T. FUNCTIONAL PROPERTIES OF *CENTELLA ASIATICA* (L.): A REVIEW. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012;4(5):8–14.
4. Pratiwi, Wulansari D, Chairul. Efek toksisitas ekstrak pegagan (*Centella asiatica* Linn.) pada organ jaringan mencit (*Mus musculus*). *Maj Farm Indones*. 2010;1(21):40–7.
5. Pittella F, Dutra RC, Junior DD, Lopes MTP, Barbosa NR. Antioxidant and cytotoxic activities of *Centella asiatica* (L) Urb. *Int J Mol Sci*. 2009;10(9):3713–21.
6. Yasurin P, Sriariyanun M, Phusantisampan T. Review: The Bioavailability Activity of *Centella asiatica*. *KMUTNB Int J Appl Sci Technol*. 2015;9(1):1–9.
7. Sekarraras FD. UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIA SEDIAAN SNEDDS EKSTRAK PEGAGAN PADA IKAN ZEBRA. Universitas Islam Indonesia; 2019.
8. Makadia HA, Bhatt AY, Parmar RB, Paun JS, Tank DHM. Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Futute Aspects. *AsiAn J Pharm Res*. 2013;3(1):21–7.
9. Abbaspour M, Jalayer N, Makhmalzadeh BS. Development and evaluation of a solid self-nanoemulsifying drug delivery system for loratadin by extrusion-spheronization. *Adv Pharm Bull*. 2014;4(2):113–9.
10. NASR A, GARDOUH A, GHONAIM H, ABDELGHANY E, GHORAB M. EFFECT OF OILS, SURFACTANTS AND COSURFACTANTS ON PHASE BEHAVIOR AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)

- FOR IRBESARTAN AND OLMESARTAN. *Int J Appl Pharm* [Internet]. 2016;8(1):13–24.
11. Izza Tsani SF. Uji Toksisitas Akut Sediaan Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Terhadap Perkembangan Embrio Ikan Zebra (*Danio rerio*). Universitas Islam Indonesia; 2019.
  12. Riki, Kurniatin PA, Ambarsari L, Nurcholis W, Darusman LK. Characterization and Toxicity of Temulawak Curcuminoid Nanoparticles. *Curr Biochem*. 2016;3(1):43–53.
  13. Shakeel F, Haq N, Alanazi FK, Alsarra IA. Impact of various nonionic surfactants on self-nanoemulsi fi cation ef fi ciency of two grades of Capryol ( Capryol-90 and Capryol-PGMC ). *J Mol Liq* [Internet]. 2013;182:57–63.
  14. Ujhelyi Z, Fenyvesi F, Váradi J, Fehér P, Kiss T, Veszelka S, et al. Evaluation of cytotoxicity of surfactants used in self-micro emulsifying drug delivery systems and their effects on paracellular transport in Caco-2 cell monolayer. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2012;47(3):564–73.
  15. Swidan SA, Ghonaim HM, Samy AM, Ghorab MM. Efficacy and in vitro cytotoxicity of nanostructured lipid carriers for paclitaxel delivery. *J Appl Pharm Sci*. 2016;6(9):018–26.
  16. Poonia N, Kharb R, Lather V, Pandita D. Nanostructured lipid carriers: Versatile oral delivery vehicle. *Futur Sci OA*. 2016;2(3).
  17. Kerwin BA. Polysorbates 20 and 80 Used in the Formulation of Protein Biotherapeutics: Structure and Degradation Pathways. *J Pharm Sci*. 2008;97(8):12–7.
  18. Lindenberg F, Sichel F, Lechevrel M, Respaud R, Saint-Lorant G. Evaluation of Lung Cell Toxicity of Surfactants for Inhalation Route. *J Toxicol Risk Assess*. 2019;5(2):1–4.
  19. Eskandani M, Hamishehkar H, Dolatabadi JEN. Cyto/genotoxicity study of polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate (tween 20). *DNA Cell Biol*. 2013;32(9):498–503.



20. Czajkowska-Košnik A, Wolska E, Chorazewicz J, Sznitowska M. Comparison of cytotoxicity in vitro and irritation in vivo for aqueous and oily solutions of surfactants. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;41(8):1232–6.
21. Hua T, Zhang X, Tang B, Chang C, Liu G, Feng L, et al. Tween-20 transiently changes the surface morphology of PK-15 cells and improves PCV2 infection. *BMC Vet Res.* 2018;14(1):1–8.
22. Yang S, Liu J, Chen Y, Jiang J. Reversal effect of Tween-20 on multidrug resistance in tumor cells in vitro. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2012;66(3):187–94.
23. Alkasrawi M, Eriksson T, Börjesson J, Wingren A, Galbe M, Tjerneld F, et al. The effect of Tween-20 on simultaneous saccharification and fermentation of softwood to ethanol. 2003;33:71–8.
24. Hamzeloo-Moghadam M, Taiebi N, Mosaddegh M, Tehrani EB, Esmaeili S. The effect of some cosolvents and surfactants on viability of cancerous cell lines. *Res J ...* [Internet]. 2014;1(3):41–5.
25. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London: (PhP) Pharmaceutical Press, APhA; 2009.
26. Kiss L, Walter FR, Boscik A, Veszelka S, Ozsvári B, Puskas LG, et al. Kinetic Analysis of the Toxicity of Pharmaceutical Excipients Cremophor EL and RH40 on Endothelial and Epithelial Cells. *J Pharm Sci* [Internet]. 2013;102(4):1173–81.
27. Bandivadekar M, Pancholi S, Kaul-Ghanekar R, Choudhari A, Koppikar S. Single non-ionic surfactant based self-nanoemulsifying drug delivery systems: Formulation, characterization, cytotoxicity and permeability enhancement study. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(5):696–703.
28. Cernada AM, Ruiz ZP, Alejo VM, Carvera MF, Teste IS, Amaro D, et al. Effect of Nonionic Surfactants and HPMC F4M on the Development of Formulations of Neuro-EPO as a Neuroprotective Agent. *J Adv Pharm Sci Technol.* 2014;1(2):22–35.
29. Ujhelyi Z, Róka E, Fenyvesi F, Fehér P, Váradi J, Réti-Nagy K, et al. Assessment of the hemolytic activity and cytotoxicity of different PEG-

- based solubilizing agents. *Pharmazie*. 2013;68(5):383–4.
30. Wu X, Xu J, Huang X, Wen C, Wu X, Xu J, et al. Self-microemulsifying drug delivery system improves curcumin dissolution and bioavailability. *Self-microemulsifying drug delivery system improves curcumin dissolution and bioavailability*. 2017;9045(July).
  31. Kementrian Kesehatan RI. *Farmakope Indonesia*. 2014.
  32. Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: Evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(1):9–16.
  33. Lawson A, Ahmad H, Sambanis A. Cytotoxicity effects of cryoprotectants as single-component and cocktail vitrification solutions. *Cryobiology* [Internet]. 2011;62(2):115–22.
  34. Liu G, Li Y, Yang L, Wei Y, Wang X, Wang Z, et al. Cytotoxicity study of polyethylene glycol derivatives. *RSC Adv*. 2017;7(30):18252–9.
  35. Li BQ, Dong X, Fang SH, Gao JY, Yang GQ, Zhao H. Systemic toxicity and toxicokinetics of a high dose of polyethylene glycol 400 in dogs following intravenous injection. *Drug Chem Toxicol*. 2011;34(2):208–12.