

**PENGARUH *LIQUID* DAN *SOLID STATE SUPERSATURABLE*
SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM
(SNEDDS) TERHADAP DIFUSI PITAVASTATIN**



Oleh :

**Dela Dwiningtyas
21154520A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGARUH *LIQUID* DAN *SOLID STATE SUPERSATURABLE SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) TERHADAP DIFUSI PITAVASTATIN

SKRIPSI

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

Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Oleh :

**Dela Dwiningtyas
21154520A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

**PENGARUH LIQUID DAN SOLID STATE SUPERSATURABLE SELF
NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)
TERHADAP DIFUSI PITAVASTATIN**

Oleh:

Dela Dwiningtyas
21154520A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 29 Juni 2019

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing,

Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.

Pembimbing pendamping,

Reslely Harjanti, M.Sc., Apt.
Penguji :

1. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt.
2. Dr. Nuraini Harmastuti.S.Si., M.Si.
3. Drs. Widodo Priyanto.MM., Apt.
4. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.

1.....

2.....

3.....

4.....

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah robbil'alamin

Segala puji dan syukurku pada-Mu ALLAH SWT, Tuhan penguasa seluruh semesta alam yang menciptakanku dengan bekal yang begitu teramat sempurna. Atas limpahan rahmat dan hidayat-Mu telah memberikan ku kekuatan, kesehatan, semangat pantang menyerah dan memberkatiku dengan ilmu pengetahuan. Atas karunia serta kemudahan yang Engkau berikan akhirnya tugas akhir ini dapat terselesaikan. Sholawat dan salam selalu ku limpahkan keharibaan Rasulullah Muhammad SAW.

Skripsi ini ku persembahkan untuk orang tercinta dan tersayang atas kasihnya yang berlimpah :

Teristimewa Bapak Tukimin dan Ibu Jutik Tercinta, tersayang, terkasih dan yang terhormat.

Kupersembahkan tulisan dari didikan kalian yang ku aplikasikan dengan ketikan hingga menjadi barisan tulisan dengan beribu kesatuan, berjuta makna kehidupan, hanya ucapan TERIMA KASIH yang setulusnya tersirat dihati yang ingin kusampaikan atas segala perjuangan kerja keras untuk anakmu ini agar dapat menuntut ilmu yang lebih tinggi hingga menjadi sarjana. Hanya sebuah kado kecil yang dapat ku berikan dari bangku kuliahku yang memiliki sejuta cerita dan perjalanan untuk mendapatkan masa depan yang ku inginkan atas restu dan dukungan yang kalian berikan.

Tersayang dan yang sangat ku hormati, Kakakku "Suyanto dan Sriyani", serta keponakanku yang cerdas "Alya".

Terimakasih atas doa mu yang selalu mengiringi, dukungan dan motivasi untukku dalam menyelesaikan tugas akhir ini. Semoga kita selalu menjadi partner saudara yang akur, kompak dan membahagiakan kedua orang tua. Amin ya Rabbal' alamin.

Saudara dan keluarga besar yang ku miliki "Mardi Family" dan "Keluarga Somo Kancil".

Terimakasih sebesar-besarnya atas doa dan dukungannya, yang telah memberikan kasih sayang dan semuanya kepada saya.

Yang spesial penuh cinta dan kasih "Mas Dias"

Terimakasih atas motivasinya ya. Terimakasih atas nasehat yang diberikan, mendengarkan keluh kesahku, membantu disetiap kesusahan serta menyemangati tanpa henti hingga terselesainya tugas akhir ini. Yang terpenting terimakasih udah ngasi cinta tulusnya.

**Tak lupa, sahabat dan teman sehidup semati, seperjuangan,
sependeritaan (Farmasi USB) "Ayu Farisca, Lestari, Ajeng, Dyah,
Cesar, Hendri, Bu Endang, Dian, Fadhilah, Dhika, Rachel, Mela, Mbak
Widia, Mbak Ana"**

Perkuliahan akan tidak ada rasa jika tanpa kalian, pasti tidak ada yang akan dikenang, tidak ada yang diceritakan pada masa depan. Ku ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya, selama perkuliahan selalu ada untuk menemani suka dan duka, menyemangati, membantu, dan mengingatkan kebaikan hingga akhirnya dapat menyelesaikan tugas akhir dengan baik. Sukses buat kita semua. Masa depan milik kita generasi muda (walaupun nantinya bakalan tua).

**Tak lupa juga untuk yang tersolid, tersayang dan yang terhebat "Mas
Zaka, Amik dan Haris"**

Terimakasih udah menjadi wadah tempat berbagi informasi, pengetahuan dan pengalaman. Terimakasih untuk kebersamaan kita yang hampir 10 tahun ini dan tidak pernah ada niatan untuk pergi satu sama lain. Setiap pertemuan kita walaupun tak lama dan hanya 1 tahun sekali selalu membuahkan cerita manis, selalu banyak ilmu bermanfaat yang ku tangkap dari setiap pertemuan singkat kita. Diriku yakin, kalian bukan kacang yang lupa akan kulitnya. Tetapi kalian ialah bagian dari dimensi api yang tak lupa asapnya. Gaiss... Bukan tentang siapa yang telah lama kamu kenal, tapi tentang siapa yang menghampiri hidupmu dan tidak pernah meninggalkanmu dalam situasi dan kondisi seburuk apapun. Sukses buat kita semua.

**Buat Kelurga kecilku "MANTU IDAMAN"
(Dewi, Sukma, Okti, Vela, Dewisa) serta "WISMA PUTRI AGROBIZ"
(Mbak Fajar dan Endah)**

Terimakasih banyak buat kalian yang selalu ada, selalu memberikan warna dihidupku. Buat "MANTU IDAMAN" selama 3 tahun kita hidup secepat banyak cerita diantara kita. Maaf atas kesalahan yang melukai perasaan kalian, walupun kita sudah tak secepat kita akan selalu jadi keluarga. Buat "WISMA PUTRI AGROBIZ" Mbak Fajar dan Endah makasih udah menemani, mendengarkan keluh kesahku, terimakasih sudah menjadi partner keributan di kos, yang kalau ngumpul selalu main kartu sampe ga kenal waktu, terus iseng sambil ketawa gajelas, padahal bukan ada yang lucu tapi karna kebersamaan semua jadi indah, haha. Tanpa sadar tersirat dibenakku dan langsung menyusup di hati yang paling dalam ku tuturkan lewat bibir kata maaf yang sebesar-besarnya dan terimakasih yang sedalam-dalamnya. Semoga ALLAH beri aku ruang ingatan untuk menempatkan kalian di memori kehidupanku. Sukses buat kita semua.

MOTTO



“Kemenangan yang seindah-indahnya dan sesukar-sukarnya yang boleh direbut oleh manusia ialah menundukan diri sendiri.”

(Ibu Kartini)



“Yakin adalah kunci jawaban dari segala permasalahan, dengan bermodal yakin merupakan obat mujarab penumbuh semangat hidup.”

(Penulis)



“Tidak ada kesuksesan melainkan dengan pertolongan Allah.”

(Q.S Huud: 88)

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah dituliskan atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu oleh naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah atau skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 29 Juni 2019



Dela Dwiningtyas

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT. Atas limpahan rahmat dan Hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan dan menyusun skripsi ini untuk memenuhi persyaratan guna mencapai derajat sarjana S-1 Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Skripsi berjudul **PENGARUH LIQUID DAN SOLID STATE SUPERSATURABLE SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) TERHADAP DIFUSI PITAVASTATIN**. Penulis berharap dapat bermanfaat bagi pembaca dan memberikan pengetahuan di bidang farmasi terutama dalam formulasi sediaan industri.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan laporan ini, banyak mendapat dorongan bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan studi dan skripsi ini.
3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulis skripsi ini.
4. Reslely Harjanti, M.Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
5. Muhammad Dzakwan M.Si., Apt, Dr. Nuraini Harmastuti S.Si., M.Si dan Drs. Widodo Priyanto. MM., Apt selaku penguji skripsi yang telah memberikan masukan dan nasehat untuk saya.
6. Syaiful Choiri, yang selalu membimbing dan memberikan masukan dalam penyusunan skripsi.

7. Bapak Tukimin, Ibu Jutik dan kakak tercinta Suyanto, Sriyani serta keponakanku Alya yang selalu memberikan dukungan moril maupun materil serta do'a sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
8. Teman-teman tim skripsi nanofarmasetika Hendri, Ajeng, Rachel serta tim effervescen Mela dan mbak Widia terima kasih atas kerja samanya.
9. Teman – teman Teori 1 dan Teori 3 angkatan 2015, terima kasih atas doa dan dukungan serta kerja samanya.
10. Teman-teman FUM kelompok 5, terima kasih atas doa dan dukungannya.
11. Teman-teman S-1 Farmasi angkatan 2015 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas dukungan dan kerja samanya.
12. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis sampai selesainya skripsi ini.

Penulis sadar, bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, maka dari itu saran dan kritik yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Penulis menerima dengan senang hati dan menjadikan bahan masukan serta perbaikan untuk masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi penulis khususnya dan bagi pembaca umumnya, amin.

Surakarta, Juni 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
MOTTO	v
PERNYATAAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
INTISARI.....	xviii
ABSTRACT	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Pitavastatin.....	4
B. Nanoemulsi	5
C. <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i>	6
1. Pengertian <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS)	6
2. Komponen <i>Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System</i> (SNEEDS).....	7
2.1 Minyak.....	7
2.2 Surfaktan.....	8
2.3 Ko-Surfaktan.....	9
3. Parameter SNEDDS	10

3.1	<i>Drug loading</i>	10
3.2	Waktu emulsifikasi.....	10
3.3	Persen (%) transmitan.	10
3.4	Ukuran partikel.	11
3.5	Zeta potensial.	11
4.	Mekanisme SNEDDS.....	11
D.	<i>Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS)</i>	13
1.	<i>Solidifying agent</i>	13
2.	Karakterisasi <i>Solid</i> SNEDDS.....	14
2.1	<i>Drug load</i>	14
2.2	Waktu emulsifikasi.....	14
2.3	Ukuran partikel.	14
2.4	Zeta potensial.	14
2.5	SEM.....	15
E.	Solidifikasi.....	15
1.	Tekanan (P).....	16
2.	Temperatur absolut (T).....	16
3.	Interaksi potensial (E).....	16
F.	Difusi <i>Solid-SNEEDS</i>	16
G.	Pemerian Bahan	18
1.	Pitavastatin.....	18
2.	Capryol	19
3.	Tween 80	19
4.	Transcutol P	19
H.	Validasi Metode Analisis	20
1.	Akurasi.....	20
2.	Presisi	20
I.	Landasan Teori.....	21
J.	Hipotesis	23
BAB III	METODE PENELITIAN.....	24
A.	Populasi dan Sampel	24
1.	Populasi	24
2.	Sampel	24
B.	Variabel Penelitian.....	24
1.	Identifikasi variabel utama	24
2.	Klasifikasi variabel.....	24
2.1	Variabel bebas.....	24
2.2	Variabel tergantung.	24
2.3	Variabel terkendali.	24
3.	Definisi operasional variabel utama	25
C.	Bahan dan Alat.....	25
1.	Bahan.....	25
2.	Alat	25
D.	Jalannya Penelitian.....	26

1.	Tempat Penelitian.....	26
2.	Pembuatan kurva kalibrasi.....	26
2.1	Pembuatan Dapar Phospat Buffer Saline.	26
2.2	Pembuatan larutan induk Pitavastatin.	26
2.3	Pembacaan panjang gelombang maksimal.	26
2.4	Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi.	26
3.	Validasi metode spektrofotometer UV-Visibel	27
3.1	Studi pemulihan akurasi.	27
3.2	Penentuan presisi.....	27
4.	Pembuatan SNEDDS Pitavastatin.....	27
5.	Uji karakteristik SNEDDS Pitavastatin.....	28
5.1	Waktu emulsifikasi.....	28
5.2	<i>Drug loading</i>	28
5.3	Persen transmitan (% T).	28
5.4	Ukuran droplet dan potensial zeta.....	28
6.	Pembuatan mesoporous manitol pitavastatin.....	28
7.	Solidifikasi <i>Solid</i> SNEDDS Pitavastatin	29
8.	Karakterisasi <i>solid</i> SNEDDS pitavastatin	29
8.1.	<i>Emulsification time</i>	29
8.2.	<i>Drug loading</i>	29
8.3.	Ukuran droplet dan zeta potensial.....	29
8.4.	SEM.....	29
9.	Pengujian difusi S-SNEDDS pitavastatin.....	29
E.	Metode Analisa	30
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		31
A.	Pembuatan Kurva Kalibrasi.....	31
1.	Penentuan panjang gelombang maksimum pitavastatin.....	31
2.	Kurva Kalibrasi	31
B.	Validasi Metode Analisis	32
1.	Linieritas	32
2.	Penetapan presisi	33
3.	Penetapan akurasi	33
C.	Formula SNEDDS Pitavastatin.....	33
D.	Uji karakteristik SNEEDS <i>supersaturable</i> Pitavastatin	33
1.	Waktu emulsifikasi.....	34
2.	% Transmitan.	35
3.	<i>Drug loading</i>	35
4.	Zeta potensial	35
E.	Partikel Size Analyzer (PSA) <i>Liquid</i> SNEDDS Pitavastatin.....	36
F.	Pembuatan <i>Solid</i> SNEDDS Pitavastatin.....	37
G.	Zeta potensial <i>solid</i> SNEDDS pitavastatin.....	38
H.	Partikel Size Analyzer (PSA) <i>Solid</i> SNEDDS Pitavastatin.....	39
I.	<i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM) <i>Solid</i> SNEDDS Pitavastatin.....	39
J.	Hasil Pengujian Difusi.....	40

1. Penentuan panjang gelombang maksimum pitavastatin dengan pelarut Dapar Phospat pH 7,4.....	40
2. Kurva kalibrasi pitavastatin dengan pelarut Dapar Phospat pH 7,4.....	40
3. Difusi Franz	41
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	43
A. Kesimpulan.....	43
B. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur molekul Pitavastatin (PVT) (ChemDraw)	4
2. Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi (Kumar <i>et al.</i> 2010).....	5
3. Struktur kimia Tween 80 (ChemDraw).....	9
4. Skema terbentuknya SNEDDS (Zhao 2015).....	12
5. Struktur kimia Manitol (ChemDrwa).....	13
6. <i>Horizontal franz diffusion cells</i> (Kuncahyo et al. 2018).....	17
7. Struktur molekul Pitavastatin (ChemDraw).....	18
8. Struktur <i>Propylene Glycol Monocaprylate</i> (ChemDraw).....	19
9. Transcutol P (ChemDraw).....	19
10. Kurva kalibrasi pitavastatin pelarut metanol.....	31
11. Zata potensial <i>liquid</i> SNEDDS pitavastatin	36
12. Ukuran partikel <i>liquid</i> SNEDDS pitavastatin.....	37
13. Zeta potensial <i>solid</i> SNEDDS pitavastatin.....	38
14. Ukuran partikel <i>solid</i> SNEDDS pitavastatin dengan adsorben <i>mesoporous</i> manitol.....	39
15. Kurva kalibrasi pitavastatin dengan pelarut dapar pospat pH 7,4	40
16. Profil difusi <i>Liquid</i> dan <i>Solid</i> SNEDDS Pitavastatin.....	41

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi pitavastatin.....	32
2. Formula optimum SNEDDS pitavastatin (Kuncahyo <i>et al.</i> 2019).	33
3. Parameter pengujian karakteristik nanoemulsi.	34

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Bahan pitavastatin murni dan bahan minyak, surfaktan dan ko-surfaktan	50
Alat-alat yang digunakan dalam praktikum	51
Skema Pembuatan SNEDDS Pitavastatin	53
Skema pembuatan <i>solid</i> SNEDDS Pitavastatin.....	54
Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisis	55
Bentuk sediaan SNEDDS Pitavastatin.....	58
Pengujian Karakteristik SNEDDS pitavastatin	60
Solidifikasi <i>liquid</i> SNEDDS menjadi <i>solid</i> SNEDDS pitavastatin	62
Emulsifikasi <i>solid</i> SNEDDS pitavastatin.....	63
Panjang gelombang pitavastatin dalam dapar fosfat pH 7,4.	64
Kurva kalibrasi pitavastatin dalam dapar fosfat pH 7,4.....	65
Pengujian Karakteristik <i>solid</i> SNEDDS pitavastatin.....	66
Data SPSS SNEDDS pitavastatin.....	69
Uji difus franz.....	72
PSA <i>Liquid</i> SNEDDS Pitavastatin	87
Zeta potensial <i>Liquid</i> SNEDDS Pitavastatin.....	88
PSA <i>solid</i> SNEDDS pitavastatin dan Zeta potensial <i>solid</i> SNEDDS pitavastatin	89
Data SPSS Difusi.....	90
SEM <i>solid</i> SNEDDS, adsorben <i>mesoporous</i> manitol dan Pitavastatin murni	92

DAFTAR SINGKATAN

Apo B	<i>Apolipoprotein B</i>
AUC	<i>Area under curve</i>
COA	<i>Certificate of Analysis</i>
DE	<i>Difussion Efficiency</i>
GI	<i>Gastro intestinal</i>
HDL-C	<i>Hight-density lipoprotein cholesterol</i>
HLB	<i>Hydrohylic Lipophylic Balance</i>
HMG-CoA	<i>3 - hidroksi 3- metilglutaril coenzim A</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LDL-C	<i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
Non-HDL-C	<i>Non-hight-density lipoprotein cholesterol</i>
O/W	<i>Oil/Water</i>
PCS	<i>Photoncorrelation spectroscopy</i>
PDI	<i>Polidisper indeks</i>
PSA	<i>Particle size analyzer</i>
PVT	<i>Pitavastatin</i>
SEM	<i>Scanning electron microscope</i>
SNEDDS	<i>Self Nano Emulsifying Drug Delivery System</i>
SREBPs	<i>Sterol regulatory element binding protein</i>
S-SNEDDS	<i>Solid Self Nano Emulsifying Drug Delivery System</i>
TC	<i>Total cholesterol</i>
TG	<i>Triglycerides</i>
VCO	<i>Virgin coconut oil</i>
g	gram
g/mol	gram per mol
mg	milligram
mg/mL	milligram per mililiter
μL	mikroliter
mL	milliliter

nm	nanometer
rpm	rotasi per menit
p.a	<i>pro analyst</i>
ppm	<i>part per million</i>
<i>p</i>	<i>p-value (probability value)</i>

INTISARI

DWININGTYAS, D., 2019, PENGARUH LIQUID DAN SOLID STATE SUPERSATURABLE SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) TERHADAP DIFUSI PITAVASTATIN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Pitavastatin merupakan golongan statin dengan kelarutan dan bioavailabilitas rendah serta mengalami *first pass* metabolisme. Metode S-SNEDDS merupakan alternatif baru yang menggabungkan keuntungan sistem SNEDDS dan sediaan padat. Sistem SNEDDS dapat meningkatkan kelarutan obat yang tidak larut dalam air, sedangkan S-SNEDDS memberi keuntungan dari segi stabilitas dan fleksibilitas proses produksi. SNEDDS dan S-SNEDDS dilakukan pengujian difusi. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan antara SNEDDS dan S-SNEDDS dalam kemampuan melewati membran.

Pembuatan SNEDDS pitavastatin dengan komposisi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yaitu capryol, tween 80 dan transcutol p. Stabilitas SNEDDS dapat ditingkatkan dengan penambahan adsorben. Teknik solidifikasi dengan *adsorption to carrier* menggunakan *mesoporous manitol* dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Karakterisasi uji meliputi: ukuran globul, potensial zeta, *drug load*, *emulsification time* dan persen transmitan. Hasil pengujian SNEDDS dan S-SNEDDS pitavastatin dilakukan pengujian difusi menggunakan *horizontal franz diffusion cells* dengan parameter uji: kecepatan obat terdifusi dan jumlah obat yang terdifusi.

Nanoemulsi *liquid* SNEDDS pitavastatin menghasilkan *emulsification time* $5,30 \pm 0,19$ detik, *drug loading* $90,55 \pm 6,28$ mg/ml, transmitan $97,3 \pm 0,26$ % dan ukuran partikel 69,7 nm. *Solid* SNEDDS pitavastatin membentuk nanoemulsi dengan *emulsification time* $8,56 \pm 0,23$ detik, *drug loading* $26,27 \pm 1,21$ mg/ml, transmitan $63,3 \pm 0,32$ % dan ukuran partikel 185,2 nm. Hasil pengujian difusi *solid* SNEDDS pitavastatin dengan dapar fosfat pH 7,4 mencapai 105,86% lebih tinggi dibandingkan *liquid* SNEDDS pitavastatin yaitu 67,64%.

Kata kunci: Pitavastatin, *Liquid* SNEDDS, *Solid* SNEDDS, Difusi franz

ABSTRACT

DWININGTYAS, D., 2019, EFFECT OF LIQUID AND SOLID STATE SUPERSATURABLE SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) AGAINST DIFUSION OF PITAVASTATIN, SCRIPT, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Pitavastatin is a statin category with low solubility and bioavailability and experiences first-past metabolism. S-SNEDDS method is a new alternative combines of the SNEDDS system and solid preparations. SNEDDS system can increase the solubility medicine can't soluble in water while the S-SNEDDS benefits from the stability and flexibility production process. SNEDDS and S- SNEDDS diffusion tested. Testing aims to know the difference between SNEDDS and S-SNEDDS in the ability to pass through the membrane.

SNEDDS pitavastatin preparation with oil composition, surfactant and co-surfactant that is capriyol, tween 80 and transcitol P. The stability of SNEDDS can be increased by added adsorbents. Solidification technique with adsorption to carrier used mesoporous mannitol can increase its bioavailability. Tested characterization included: globule size, zeta potential, drug load, emulsification time and percent transmittance. Pitavastatin SNEDDS and S-SNEDDS was tested results were carried out diffusion tested used horizontal franz diffusion cells with tested parameters: speed and diffused amount of medicine.

Nanoemulsion of a liquid SNEDDS pitavastatin was produce emulsification time 5.30 ± 0.19 seconds, 90.55 ± 6.28 mg / ml drug loading, $97.3 \pm 0.26\%$ transmittance and 69.7 nm particle size. Pitavastatin of a solid SNEDDS was produce emulsification time 8.56 ± 0.23 seconds, drug loading 26.27 ± 1.21 mg / ml, transmittance $63.3 \pm 0.32\%$ and particle size 185.2 nm. Pitavastatin of a solid SNEDDS was produce diffusion tested with phosphate buffer pH 7.4 reached 105.86% higher than pitavastatin was SNEDDS liquid that is 67.64%.

Keyword: Pitavastatin, *Liquid SNEDDS, Solid SNEDDS. Franz diffusion.*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pitavastatin (PVT) merupakan salah satu obat anti-kolesterol yang menghambat pembentukan kolesterol melalui enzim 3-hidroksi 3-metilglutaril coenzim A (HMG-CoA) reduktase. PVT memiliki afinitas lebih tinggi dan mempunyai sifat lebih poten terhadap enzim HMG-CoA dibandingkan obat golongan statin lainnya (Jiang *et al.* 2006). Obat yang mempunyai kelarutan rendah memiliki masalah terhadap bioavailabilitas, sehingga banyak dilakukan pengembangan obat yang memiliki masalah dalam kelarutannya (Loftsson *et al.* 2013). PVT merupakan BCS kelas II, yaitu obat yang mempunyai kelarutan rendah (sangat sukar larut dalam air) serta memiliki bioavailabilitas mencapai 60% (Mukhtar *et al.* 2005). Pengembangan formulasi PVT terkait peningkatan kelarutannya, sampai saat ini belum ditemukan kecuali dikembangkan dalam bentuk mikroemulsi (Gundogdu *et al.* 2013) dan nanoemulsi (Baspinar *et al.* 2015).

Sistem penghantaran *Self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) merupakan suatu sistem penghantaran obat dengan komponen campuran isotropik antara minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang dapat membentuk nanoemulsi secara spontan ketika bertemu dengan fase air pada agregasi yang ringan di dalam lambung (Gupta *et al.* 2011) serta dapat meningkatkan bioavailabilitas obat oral dan memiliki kelarutan rendah di dalam air (El-Laithy 2008; Ghosh *et al.* 2006; Xiong *et al.* 2008). Formulasi SNEDDS tipe o/w juga banyak menggunakan tween 80 untuk meningkatkan kelarutan obat yang mempunyai kelarutan rendah di dalam air seperti Simvastatin (Reddy *et al.* 2012), Atorvastatin (Bandivadekar *et al.* 2013) selain itu, sistem transcutol P mampu membentuk formula SNEDDS ultra-halus (Shakeel *et al.* 2013).

Pemilihan jenis surfaktan dan ko-surfaktan merupakan faktor yang sangat penting dalam formulasi SNEDDS untuk mengatur pembentukan nanoemulsi. Nilai HLB yang tinggi dan struktur molekul surfaktan dan ko-surfaktan memiliki

peranan penting agar terbentuknya globul dengan kisaran ukuran nanometer (Tang *et al.* 2008; Zhao *et al.* 2010). Ko-surfaktan atau molekul rantai pendek dapat menurunkan tegangan antar muka dan dapat mengecilkan ukuran partikel nanoemulsi serta meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon surfaktan sehingga lebih mudah terlarut dalam minyak (Senapati *et al.* 2016) dan mempengaruhi waktu emulsifikasi (Makadia *et al.* 2013).

Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) memiliki kekurangan pada stabilitas, interaksi antara isi dengan cangkang kapsul, metode pembuatan dan suhu penyimpanan. Ketika penyimpanan dilakukan pada suhu yang lebih rendah (suhu kamar) akan terjadi pengendapan dari zat aktif dan/atau bahan tambahan. Keadaan yang lembab juga berpengaruh pada stabilitas produk (Villar *et al.* 2012), sehingga masalah tersebut dapat diatasi dengan membuat *Solid* SNEDSS (S-SNEDDS). Teknik solidifikasi yang diterapkan untuk mengubah SNEDDS menjadi S-SNEDDS dengan metode adsorpsi obat mampu tersebar dalam *carrier* bentuk amorf sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya (Shanmugam *et al.* 2011). Penggunaan bahan adsorben manitol dengan metode *spray drying* akan menghasilkan serbuk amorf mesoporous manitol (2-50 nm) sehingga dapat mempengaruhi hasil uji karakterisasi S-SNEDDS pada Pitavastatin yang terdiri atas uji: *drug load*, waktu emulsifikasi, persen (%) transmittan, ukuran partikel, zeta potensial.

Perubahan *liquid* menjadi *Solid* SNEDDS pada kondisi mesoporous manitol akan dilakukan pengujian secara difusi. Pengujian difusi ini dilakukan dengan alat difusi, yaitu *horizontal franz diffusion cells* dengan dua kompartemen. Kompartemen pertama sebagai donor yang diisi dengan dapar fosfat pH 6,8 (sesuai dengan pH usus) dan kompartemen kedua sebagai aseptor yang diisi dengan dapar fosfat pH 7,4 (sesuai dengan pH darah). Pengujian difusi ini dilakukan dengan tujuan untuk membandingkan antara *liquid* SNEDDS dan *solid* SNEDDS *supersaturable* Pitavastatin dalam kemampuan melewati membran, sehingga perlu dilakukan pengkajian mengenai ada atau tidaknya perubahan antara *liquid* SNEDDS dan *solid* SNEDDS *supersaturable* Pitavastatin dalam kemampuan melewati membran dengan parameter difusi yang meliputi uji:

kecepatan difusi, jumlah obat yang terdifusi serta *drug load* (Kuncahyo *et al.* 2018).

B. Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

Pertama, bagaimana karakteristik antara *liquid* dan *solid state supersaturable* Pitavastatin yang meliputi uji: % transmitan, waktu emulsifikasi, *drug load*, zeta potensial, dan ukuran partikel?

Kedua, bagaimana pengaruh *liquid* dan *solid* SNEDDS pitavastatin terhadap parameter difusi yang meliputi: kecepatan difusi, jumlah obat yang terdifusi?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

Pertama, mengetahui karakteristik antara *liquid* dan *solid state supersaturable* Pitavastatin yang meliputi uji: % transmitan, waktu emulsifikasi, *drug load*, zeta potensial, dan ukuran partikel.

Kedua, mengetahui pengaruh *liquid* dan *solid* SNEDDS Pitavastatin terhadap parameter difusi yang meliputi: kecepatan difusi, jumlah obat yang terdifusi.

D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan pengembangan ilmu pengetahuan pada umum dan khususnya bagi ilmu kefarmasian, serta dapat memberikan informasi tentang formulasi nanoemulsi Pitavastatin dengan metode S-SNEDDS sehingga dapat menjadi alternatif baru dalam formulasi Pitavastatin untuk aplikasi secara oral yang dibuat di industri.