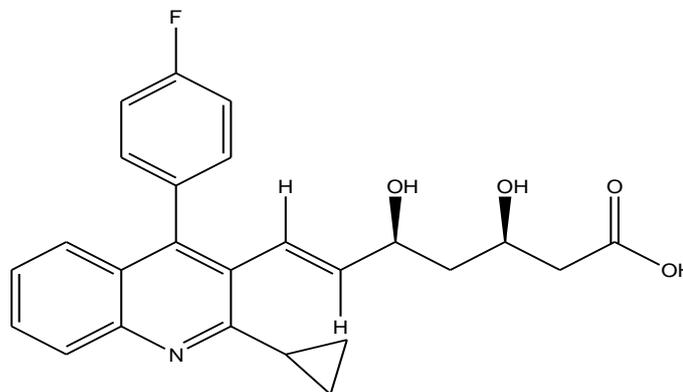


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pitavastatin



Gambar 1. Struktur molekul Pitavastatin (PVT) (ChemDraw)

Pitavastatin termasuk obat golongan statin. PVT mempunyai nama kimia yaitu *(3R, . 5S, 6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl) quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxhept-6-enoic* dengan rumus molekul $C_{25}H_{24}FNO_4$ dan memiliki berat molekul 421,461 g/mol. PVT merupakan serbuk yang berwarna putih sampai kuning pucat dan tidak berbau, kemudian dilihat dari COA Pitavastatin ini memiliki tingkat kemurnian mencapai 99,4%. Kelarutan Pitavastatin yaitu mudah larut dalam piridin, kloroform, asam klorida cair dan tetrahidrofuran, larut dalam etilen glikol, sedikit larut dalm oktanol dan metanol, sangat sedikit larut dalam air atau etanol dan tidak larut dalam asetonitril atau dietil eter. Pitavastatin juga bersifat higroskopis dan relatif stabil bila terkena cahaya (Livalo 2013).

Pitavastatin mempunyai bentuk sediaan tablet salut dengan dosis 1 mg, 2 mg dan 4 mg yang digunakan secara oral. PVT ini dapat digunakan untuk pasien yang memiliki hiperlipidemia dan dislipidemia sebagai terapi tambahan diet untuk mengurangi *total cholesterol* (TC), *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), *apolipoprotein* (Apo B), *non-hight-density lipoprotein cholesterol* (non-HDL-C), *triglycerides* (TG), serta dapat meningkatkan *hight-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C), Apo-A1 (Chowdhury & Gortler 2009).

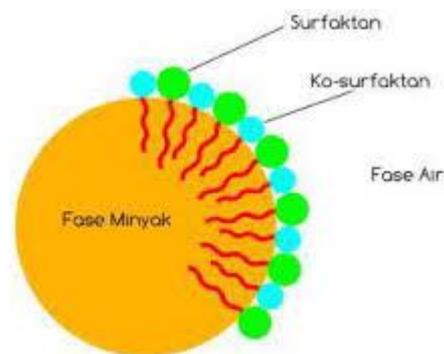
Mekanisme kerja dari Pitavastatin yaitu dengan menghambat HMG-CoA reduktase yang merupakan enzim untuk mengubah HMG-CoA menjadi asam

mevalonat melalui pengikatan pada sisi aktif HMG-CoA reduktase sehingga enzim tersebut tidak dapat berikatan dengan substratnya dan mencegah pengubahan HMG-CoA menjadi asam mevalonat. Hal tersebut dapat menyebabkan penurunan konsentrasi pada tingkat intraselluler, sehingga menginduksi *sterol regulatory element binding protein* (SREBPs) untuk mengekspresikan LDL reseptor, peningkatan jumlah LDL reseptor akan menurunkan jumlah LDL di dalam tubuh (Patil *et al.* 2007).

Pitavastatin merupakan obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air dengan bioavailabilitas mencapai 60% (Mukhtar *et al.* 2005). Sampai saat ini belum ditemukan pengembangan formula terkait peningkatan kelarutan. Pitavastatin kecuali dikembangkan dalam bentuk mikroemulsi (Gundogdu *et al.* 2013) dan nanoemulsi (Baspinar *et al.* 2015).

B. Nanoemulsi

Nanoemulsi merupakan dispersi halus emulsi tipe o/w yang memiliki ukuran droplet 50-1000 nm dan biasanya berada pada kisaran 100-500 nm (Shas 2010). Nanoemulsi adalah campuran isotropik antara minyak, surfaktan, ko-surfaktan, dan air yang stabil dan jernih. Nanoemulsi yang terbentuk berupa bagian minyak yang terlindungi oleh bagian hidrofob dari surfaktan, dan pada bagian hidrofil dari surfaktan akan berinteraksi dengan molekul air sehingga akan membentuk tetesan emulsi yang terdispersi dalam air.



Gambar 2. Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi (Kumar *et al.* 2010)

Nanoemulsi memiliki beberapa keuntungan salah satunya memiliki luas permukaan yang lebih besar dan bebas energi dibandingkan dengan makroemulsi,

sehingga lebih efektif sebagai sistem pembawa. Nanoemulsi tidak menunjukkan masalah ketidakstabilan seperti makroemulsi yaitu *creaming*, flokulasi, koalesens, dan sedimentasi. Nanoemulsi juga tidak toksik dan tidak mengiritasi, oleh karena itu dapat diaplikasikan dengan mudah melalui kulit maupun membran mukosa (Shah 2010). Nanoemulsi juga dapat meningkatkan absorpsi, meningkatkan bioavailabilitas obat, membantu mensolubilisasi zat aktif yang bersifat hidrofob, serta memiliki efisiensi yang cepat pada sebagian obat (Devarajan & Ravichandran 2011).

Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) dalam sistem penghantaran obat, nanoemulsi mempunyai keuntungan yaitu kejernihan, kestabilan yang tinggi serta mudah dalam preparasinya (Parmar *et al.* 2011). Ukuran droplet yang sangat kecil nanoemulsi berwujud cairan yang transparan dan stabil (Jeevana & Sreelakshmi 2011). Ukuran droplet yang sangat kecil juga mengakibatkan Gerak Brown yang mencegah terjadinya sedimentasi atau *creaming*, sehingga dapat meningkatkan stabilitas emulsi (Fernandez *et al.* 2007).

C. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

1. Pengertian *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEEDS) merupakan sistem yang terdiri dari campuran minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang membentuk nanoemulsi secara spontan ketika bertemu fase air melalui agitasi yang ringan di dalam lambung dengan ukuran tetesan emulsi berkisar nanometer (Kamel & Mahmoud 2013). SNEEDS selain dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi, sistem SNEEDS juga dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat dalam plasma darah (Gupta *et al.* 2011).

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) memiliki komponen utama minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai pengemulsi minyak ke dalam air yang melalui pembentukan dan penjagaan stabilitas lapisan film antarmuka, dan ko-surfaktan untuk membantu surfaktan untuk mengemulsi. Karakteristik formula SNEDDS dipengaruhi oleh rasio minyak dan surfaktan, kepolaran dan muatan tetesan emulsi. Formula SNEDDS juga dipengaruhi oleh

sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan, rasio masing-masing komponen, pH, suhu saat emulsifikasi terjadi, dan sifat fisikokimia obat (Obittle *et al.* 2014).

Metode SNEDDS lebih dipilih daripada metode nanoemulsi yang mengandung air karena lebih stabil dan lebih kecil volumenya sehingga memungkinkan untuk dijadikan bentuk sediaan *hard* atau *soft gelatin capsule*. Metode SNEDDS juga dapat meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air dengan melewati tahapan disolusi obat (Gupta *et al.* 2011).

2. Komponen *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEEDS)

2.1 Minyak. Karakteristik fisikokimia fase minyak seperti kepolaran dan viskositas sangat mempengaruhi formula SNEDDS yaitu kemampuan untuk membentuk nanoemulsi secara spontan, ukuran tetesan nanoemulsi, dan kelarutan obat dalam sistem. Penggunaan satu jenis fase minyak jarang memberikan respon emulsifikasi dan penghantaran obat yang optimum (Makadia *et al.* 2013). Oleh karena itu, dalam formulasi dapat digunakan campuran minyak dan trigliserida rantai medium (6-12 karbon) untuk mendapatkan emulsifikasi dan *drug load* yang bagus. Trigliserida rantai medium ini mempunyai kapasitas *solvent* yang tinggi dan resisten terhadap oksidasi (Parmar *et al.* 2011). Modifikasi pada panjang dan pendeknya rantai trigliserida, serta tingkat kejenuhan rantai trigliserida merupakan hal yang paling menentukan dan menjadi faktor penentu berhasil atau tidaknya suatu formula SNEDDS (Singh *et al.* 2013).

Trigliserida rantai panjang memiliki keunggulan berupa kemampuan meningkatkan transpor obat melalui limfatik sehingga mengurangi metabolisme lintas pertama. Trigliserida, digliserida ataupun monogliserida rantai medium memiliki kemampuan solubilisasi obat hidrofobik yang lebih baik, tetapi trigliserida rantai panjang sulit teremulsikan daripada trigliserida rantai menengah, digliserida atau ester asam lemak.

Minyak nabati dalam formulasi sering dipilih karena lebih mudah didegradasi oleh mikroorganisme sehingga ramah lingkungan. Minyak nabati yang sering digunakan dalam formula SNEDDS yaitu minyak zaitun, minyak kedelai, minyak jagung dan *virgin coconut oil* (VCO) (Patel dan Vavia 2007).

Selain menjadi faktor penentu dalam formula SNEDDS, minyak yang termodifikasi tersebut akan memberikan produk degradasi yang mudah di ekskresi.

Faktor terpenting yang terbaik untuk formula SNEDDS adalah minyak nabati yang mengandung asam lemak jenuh seperti kaproat, kaprilat, laurat, dan asam miristat (Singh *et al.* 2009). Minyak yang mengandung salah satu komponen tersebut sering menjadi pilihan untuk digunakan dalam formulasi SNEDDS karena memberikan kegunaan yang potensial, stabilitas, dan HLB yang optimal (Singh *et al.* 2009). Pemilihan komposisi dan jenis minyak yang dipakai biasanya ditentukan dari mudah atau tidaknya melarutkan obat.

2.2 Surfaktan. Surfaktan merupakan komponen vital dalam formulasi SNEEDS (Makadia *et al.* 2013). Surfaktan yang berasal dari alam lebih aman penggunaannya daripada surfaktan sintesis. Surfaktan dari alam mempunyai kemampuan *self-nanoemulsification* lebih rendah sehingga jarang digunakan dalam formulasi SNEDDS (Singh *et al.* 2009). Komposisi surfaktan pada formulasi SNEDDS tidak boleh terlalu banyak karena dapat mengiritasi saluran cerna. Surfaktan yang bersifat amfifilik dapat melarutkan dalam jumlah yang banyak berbagai obat hidrofobik.

Surfaktan dengan nilai HLB < 10 bersifat hidrofobik (seperti sorbitan monoester) dan dapat membentuk nanoemulsi air dalam minyak (w/o). Sedangkan surfaktan yang memiliki nilai HLB > 10 bersifat hidrofilik (seperti polisorbitat 80) dan dapat membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w). Beberapa formulasi menggunakan campuran surfaktan hidrofobik dan hidrofilik untuk membentuk karakteristik nanoemulsi yang diinginkan (Parmar *et al.* 2011).

Kemampuan emulsifikasi surfaktan menentukan kemampuan SNEDDS terdispersi secara cepat dengan pengadukan yang ringan. Surfaktan juga meningkatkan kemampuan minyak dalam melarutkan obat (Patel & Vavia 2007). Surfaktan nonionik yang larut dalam air seperti polioksietilen-20-sorbitan monooleat (tween 80) banyak digunakan dalam formulasi SNEDDS.

2.2.1 Polioksietilen-20-sorbitan monooleat (tween 80). Struktur rantai alkil surfaktan memiliki efek dalam penetrasi minyak ke lapisan surfaktan yang

propilen glikol, polietilen glikol, dan glikol ester memiliki afinitas terhadap fase air dan minyak (Makadia *et al.* 2013).

3. Parameter SNEDDS

Hasil akhir formulasi yang baik dapat diketahui dengan beberapa parameter antara lain *drug loading*, waktu emulsifikasi, persen (%) transmitan, ukuran partikel, zeta potensial.

3.1 Drug loading. *Drug load* menggambarkan jumlah obat yang mampu terdispersi dalam fase dispers dengan ukuran nanoemulsi yang berada dalam media pendispersi. Emulsi tipe o/w menunjukkan bahwa obat berada dalam fase minyak yang akan terdispers dalam media air dalam bentuk nanoemulsi. Besar kecilnya jumlah obat yang mampu terdispersi dalam fase minyak ditunjukkan dengan kemampuan jenis dan konsentrasi komposisi penyusun sistem emulsi tersebut.

3.2 Waktu emulsifikasi. Waktu emulsifikasi menggambarkan waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi ketika bertemu dengan cairan pada saluran cerna. *Self-emulsification time* menurut standar USP XXII *dissolution apparatus 2* menggunakan media air dengan suhu 37°C dengan putaran *paddle* 50 rpm. Tampilan visual dan waktu pada emulsification time terbagi menjadi 5 grade. Grade pertama memberikan tampilan visual nanoemulsi yang jernih seperti air, dengan waktu kurang dari 1 menit. Grade kedua memberikan tampilan visual nanoemulsi yang jernih-kebiruan. Grade ketiga memberikan tampilan visual putih susu (fine milky) dengan waktu yang dibutuhkan lebih dari 2 menit. Grade keempat memberikan tampilan visual keruh (grayish-white), terlihat minyak pada permukaan media, waktu yang dibutuhkan lebih dari 2 menit. Grade kelima memberikan tampilan visual terdapat droplet minyak yang besar pada permukaan media. Nanoemulsi yang baik memberikan tampilan visual seperti pada grade pertama (Jaiswal *et al.* 2015).

3.3 Persen (%) transmitan. Pengujian persen transmitan bertujuan untuk mengukur tingkat kejernihan dan memastikan tidak terjadi pemisahan pada sistem nanoemulsi. Pengujian tersebut dapat ditentukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, dianalisis menggunakan panjang gelombang 200-500

nm. Sampel dinyatakan memiliki kejernihan seperti air apabila nilai persen transmittan yang didapat mendekati 100% (Rahma *et al.* 2012).

3.4 Ukuran partikel. Ukuran partikel merupakan faktor penting dalam *self-emulsification* yang dapat menentukan kecepatan dan kemudahan obat untuk terabsorpsi secara optimal serta terbentuknya emulsi yang stabil (Jeevana & Sreelakshmi 2011). Ukuran droplet yang kecil akan memperluas permukaan kontak droplet dengan cairan lambung sehingga memudahkan enzim lipase untuk memecah sistem sehingga pelepasan obat lebih cepat dibandingkan ukuran droplet yang besar (Shahba *et al.* 2012). Semakin kecil ukuran partikel obat akan lebih mudah dan cepat mencapai sel target. Indeks polidispersi (PDI) merupakan nilai standar deviasi dari rata-rata ukuran partikel, yang mengindikasikan keseragaman ukuran nanoemulsi. Nilai PDI semakin dibawah 1 mengartikan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk. Metode yang digunakan untuk menentukan ukuran partikel dapat dilakukan dengan *Light scattering* seperti PCS (*Photoncorrelation spectroscopy*), menggunakan teknik mikroskopi yaitu *electron and atomic force microscopy* atau menggunakan *particle size analyzer* (PSA).

3.5 Zeta potensial. Zeta potensial merupakan perbedaan potensial antara permukaan dari lapisan kontak antara fase terdispersi dengan fase dispers dan netral listrik pada larutan tersebut. Zeta potensial menunjukkan kestabilan sistem yang mengandung partikel-partikel terdispers yang mempunyai muatan yang sama dan saling berdekatan. Nilai zeta potensial menunjukkan keoptimalan gaya tolak-menolak dan gaya tarik-menarik. Zeta potensial untuk emulsi dengan tipe o/w biasanya berharga negatif. Peningkatan nilai zeta potensial yang berharga negatif menggambarkan stabilitas dari emulsi tipe o/w yaitu gaya tolak-menolak antar partikel lebih besar dari pada gaya tarik menarik, sehingga akan mencegah terbentuknya agregat antar partikel dispers (Ruckmani & Sankar 2010).

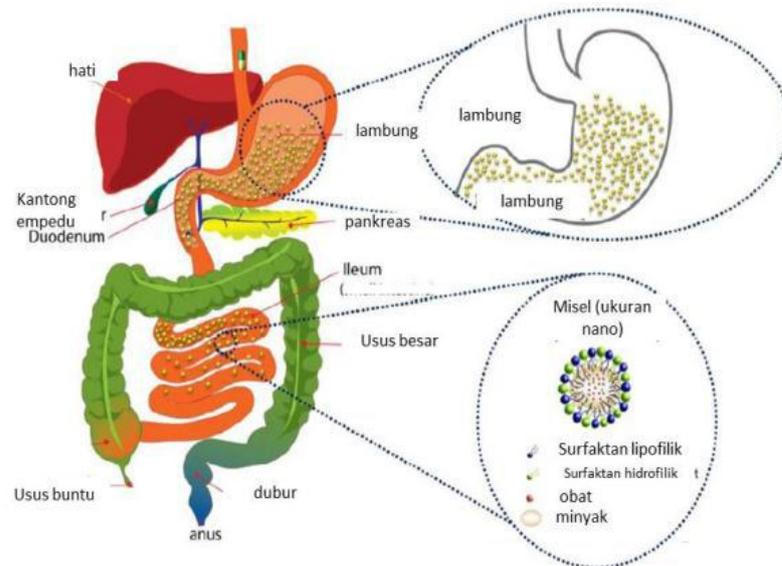
4. Mekanisme SNEDDS

Mekanisme SNEDDS terjadi ketika energi entropi fase dispersi lebih besar daripada energi yang dibutuhkan untuk meningkatkan luas permukaan fase dispersi. Emulsi konvensional, energi bebas sebanding dengan energi yang dibutuhkan untuk fase dispersi memperluas permukaan antara fase minyak

terhadap media kontinyu air sebagai fase dispers. Hal ini dapat dirumuskan dengan:

$$DG = S N p r 2s \dots\dots\dots(1)$$

DG merupakan nilai energi bebas, N sebagai jumlah droplet, r sebagai jari-jari droplet, dan s sebagai energi antar muka (Makadia *et al.* 2013).



Gambar 4. Skema terbentuknya SNEDDS (Zhao 2015)

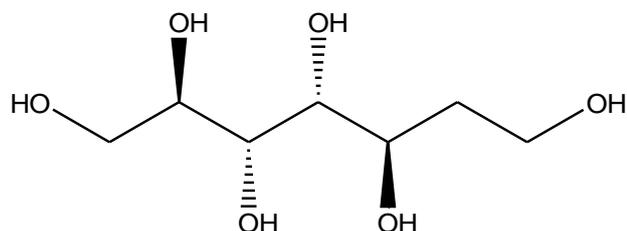
Sistem formulasi SNEDDS mampu meningkatkan beberapa parameter *in vivo* seperti susunan misel mampu mencegah terjadinya presipitasi obat karena adanya pengaruh *gastro intestinal* (GI) sehingga merubah sistem menjadi emulsi dan meningkatkan absorpsi obat. Pengaruh fase minyak secara selektif akan memudahkan obat melalui sirkulasi limfatik sehingga menurunkan kemungkinan obat melalui *first-pass effect* (Chintalapudi *et al.* 2015; Thomas *et al.* 2012).

Pembentukan nanoemulsi minyak dalam air (o/w) secara spontan ketika fase minyak bertemu dengan fase air di dalam lambung yang menyebabkan SNEDDS secara langsung akan menyebar di dalam saluran GI, adanya motilitas dalam lambung akan menyebabkan *self emulsification* sehingga obat yang terlarut memiliki ukuran *droplet* yang lebih kecil serta memiliki permukaan yang luas untuk bersentuhan dengan area absorpsi obat, sehingga proses absorpsi obat terjadi lebih cepat (Chintalapudi *et al.* 2015).

D. *Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS)*

Solid SNEDDS merupakan bentuk sistem penghantaran obat berbasis lipid yang dibuat dengan proses pematatan. Metode S-SNEDDS dikembangkan sebagai modifikasi dari sistem SNEDDS untuk meningkatkan stabilitas SNEDDS dan juga sebagai alternatif baru untuk aplikasi per-oral. S-SNEDDS menggabungkan keuntungan sistem SNEDDS dan sediaan padat (Abbaspour *et al.* 2014; Bansal *et al.* 2008). Sistem SNEDDS yang konvensional memiliki keunggulan dapat meningkatkan kelarutan obat-obat yang tidak larut dalam air. Sementara sediaan padat memberi keuntungan dari segi stabilitas dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Oh *et al.* 2011). Beberapa teknik solidifikasi yang dapat diterapkan untuk mengubah SNEDDS menjadi S-SNEDDS adalah *spray drying*, *melt granulation*, *melt extrusion*, *rotary evaporator*, *freeze dry*, dan *adsorption to solid carrier* (Tang *et al.* 2008).

1. *Solidifying agent*



Gambar 5. Struktur kimia Manitol (ChemDraw)

Solidifying agent yang biasa digunakan ada yang bersifat hidrofilik seperti manitol, polimer glukosa seperti dextran, ada juga yang bersifat hidrofobik berupa koloid silika seperti aerosil. Manitol merupakan *Solidifying agent* yang banyak digunakan karena dapat meningkatkan difusi obat (Oh *et al.* 2011). Manitol mudah larut dalam alkalis dan air, sukar larut dalam gliserin, sangat sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter (Armstrong 2006). Manitol merupakan bentuk hidrofilik yang mempunyai bentuk yang tidak rapuh sebagai bahan solidifikasi yang mampu meningkatkan kelarutan obat dengan meningkatnya keterbasahan partikel obat. Pemilihan bahan solidifikasi ini memegang peranan penting terhadap karakterisasi S-SNEDDS yang dihasilkan.

S-SNEDDS menghasilkan nanoemulsi minyak dalam air (o/w) secara spontan ketika bertemu dengan cairan lambung dengan ukuran tetesan < 300 nm

(Shanmugam *et al.* 2011). Ukuran partikel yang kecil ini memiliki keuntungan yaitu dapat membentuk obat dalam bentuk terlarut dengan luas permukaan antarmuka yang luas untuk penyerapan obat dan menghasilkan bioavailabilitas yang reproduksibel (Oh *et al.* 2011). S-SNEDDS dapat dikarakterisasi sebagai berikut:

2. Karakterisasi *Solid* SNEDDS

S-SNEDDS menghasilkan nanoemulsi minyak dalam air (o/w) secara spontan ketika bertemu dengan cairan lambung dengan ukuran tetesan < 300 nm (Shanmugam *et al.* 2011). Ukuran partikel yang kecil ini memiliki keuntungan yaitu dapat membentuk obat dalam bentuk terlarut dengan luas permukaan antarmuka yang luas untuk penyerapan obat dan menghasilkan bioavailabilitas yang reproduksibel (Oh *et al.* 2011). S-SNEDDS dapat dikarakterisasi sebagai berikut:

2.1 *Drug load.* S-SNEDDS yang mengandung pitavastatin ditimbang secara saksama setara dengan 4 mg dan dilarutkan dalam metanol. Larutan tersebut disonikasi selama 10 menit dan disaring. Absorbansi filtrate diukur pada $\lambda = 245$ nm menggunakan spektrofotometer UV-Visible, nilai *drug load* yang baik diatas 90%.

2.2 Waktu emulsifikasi. S-SNEDDS ditimbang secara saksama sebanyak 40 mg dan dimasukkan ke dalam 100 mL aquadestilata dalam gelas pada suhu 37°C dan dicampur secara perlahan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm. Pengamatan dilakukan secara visual dengan melihat kejernihan dan diukur waktu terbentuknya nanoemulsi, waktu emulsifikasi yang baik dibawah 1 menit.

2.3 Ukuran partikel. S-SNEDDS ditimbang secara saksama sebanyak 40 mg dan diencerkan dengan 100 mL aquadestilata dalam tabung reaksi dan dicampur selama 1 menit menggunakan *cyclomixed*. Ukuran tetesan dari emulsi ditentukan pada 25°C dengan teknik hamburan cahaya dinamis (DLS) pada sudut 90°C, ukuran partikel yang baik dibawah 100 nm.

2.4 Zeta potensial. Zeta potensial ditentukan dengan teknik hamburan cahaya elektroforesis menggunakan *Malvern Zeta Sizer nano ZS90*, nilai zeta potensial yang baik di bawah +25 dan di atas -25.

2.5 SEM. Morfologi permukaan PVT diperiksa yang meliputi serbuk mesoporous manitol dan S-SNEDDS terpilih. Gambar diambil pada tegangan eksitasi 20 kv menggunakan Quanta FEG 250 *scanning electron microscope* (FEI, USA).

E. Solidifikasi

Solidifikasi merupakan proses pemadatan suatu bahan dengan penambahan aditif (Roger Spence & Caijun Shi 2006). Prinsip kerja dari solidifikasi yaitu dengan mengubah bentuk fisik dan kimiawi suatu bahan dengan cara penambahan senyawa pengikat sehingga pergerakan bahan yang disolidifikasi dapat dihambat dan membentuk ikatan massa monolit dengan struktur yang kekar (*massive*).

Proses solidifikasi dengan metode adsorpsi merupakan gambaran fisik yang terjadi saat molekul-molekul gas atau cair dikontakkan dengan suatu permukaan padatan dan sebagian dari molekul-molekul tersebut mengembun pada permukaan padatan tersebut (Suryawan B 2004). Proses adsorpsi dapat berlangsung jika suatu permukaan padatan dan moleku-molekul gas atau cair, di kontakkan dengan molekul-mlekul tersebut maka didalamnya terdapat gaya kohesif termasuk gaya hidrostatis dan gaya ikatan hidrogen yang bekerja diantara seluruh material. Gaya-gaya yang tidak seimbang pada batas fasa akan menyebabkan perubahan konsentrasi molekul pada *interface solid/fluida*. Padatan berpori yang menghisap (*adsorption*) dan melepaskan (*deportion*) suatu fluida disebut adsorben. Molekul fluida yang dihisap tetapi tidak terakumulasi/melekat pada permukaan adsorben disebut adsorptive, sedangkan yang terakumulasi/melekat disebut adsorbat.

Jika fenomena adsorpsi disebabkan oleh gaya van der waals dan gaya hidrostatis antara molekul adsorbat, maka atom yang membentuk permukaan adsorben tanpa adanya ikatan kimia disebut adsorpsi fisika. Terjadinya interaksi secara kimia antara adsorben dan adsorbat, maka fenomena tersebut disebut sebagai adsorpsi kimia. Daya adsorpsi dipengaruhi oleh tiga faktor (Bahl et al. 1997; Suryawan B 2004), yaitu:

1. Tekanan (P)

Tekanan yang dimaksud adalah tekanan adsorbat, kenaikan tekanan *adsorbat* dapat menaikkan jumlah yang diadsorpsi.

2. Temperatur absolut (T)

Temperatur yang dimaksud adalah temperatur adsorbat. Pada saat molekul gas atau adsorbat melekat pada permukaan adsorben maka akan terjadi pembebasan sejumlah energi yang dinamakan peristiwa eksotermis. Berkurangnya temperatur akan menambah jumlah adsorbat yang teradsorpsi demikian juga untuk peristiwa sebaliknya.

3. Interaksi potensial (E)

Interaksi potensial antara adsorbat dengan dinding adsorben sangat bervariasi, tetapi tergantung dari sifat adsorbat dan adsorben.

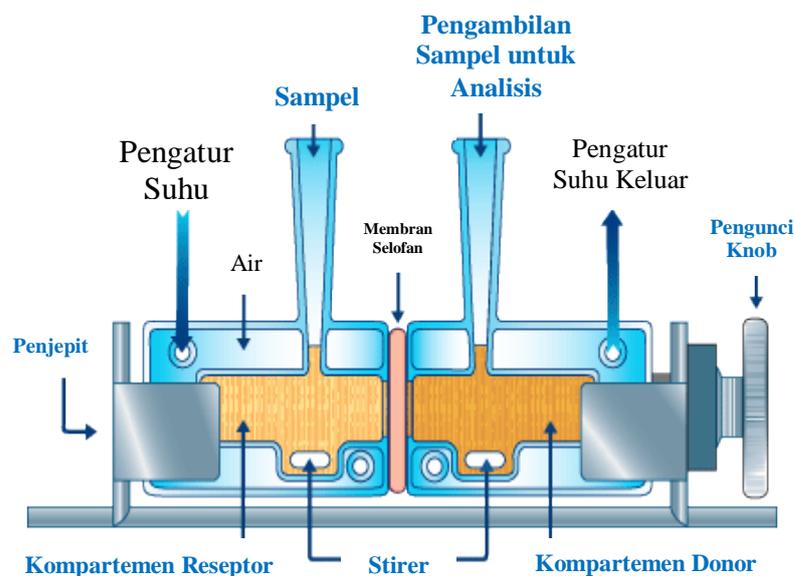
Adsorpsi mesoporous bisa menggunakan manitol dan silika. Keuntungan adsorpsi mesoporous menggunakan manitol yaitu, obat masuk ke dalam tablet mesoporous dan obat mampu melarut tetapi tidak terjadi interaksi, sehingga tidak mempengaruhi proses difusinya. Adsorpsi mesoporous menggunakan silika disini obat hanya menempel pada permukaan silika, sehingga dapat menyebabkan interaksi dan dapat mempengaruhi proses difusi obat (Kuncahyo et al. 2018).

F. Difusi *Solid-SNEEDS*

Pengujian difusi ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan pelepasan obat pitavastatin yang dibuat dalam bentuk S-SNEDDS dan pitavastatin murni. S-SNEDDS yang mengandung 4 mg pitavastatin atau 4 mg pitavastatin murni, kemudian pengujian difusi ini dilakukan dengan *horizontal franz diffusion cells* dengan 2 kompartemen. Kompartemen pertama sebagai kompartemen donor dan kompartemen kedua sebagai kompartemen aseptor. Membran yang digunakan dalam pengujian difusi ini menggunakan membran selofan dengan ukuran 8000 Da sama dengan 330 nm (Kuncahyo et al. 2018).

Komponen penyusun dari membran tersebut yaitu serat selulosa. Membran selofan ini bersifat selektif karena dapat memisahkan berdasarkan ukuran molekul

yang mampu menembus pori-pori dari membran tersebut. Keuntungan menggunakan membran selofan yaitu kondisi membran yang stabil, penggunaannya mudah, harganya murah dan digunakan hanya untuk sekali pakai (Michrun *et al.* 2013).



Gambar 6. Horizontal franz diffusion cells (Kuncahyo et al. 2018)

Uji pelepasan dilakukan menggunakan sel difusi franz dengan mekanisme kerjanya kompartemen aseptor diisi dengan dapar fosfat pH 7,4 dan dijaga suhunya $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, serta diaduk dengan stirrer dengan kecepatan yang sama. Membran selofan diletakkan di antara kompartemen donor dan kompartemen aseptor (Agustin *et al.* 2014). Sampel uji dilakukan penyamplingan pada waktu 0; 0,05; 0,08; 0,12; 0,17; 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; dan 6 dalam satuan jam dari kompartemen aseptor menggunakan pipet mikro dan segera digantikan dengan dapar fosfat pH 7,4 sejumlah volume yang sama. Sampel dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Visibel pada $\lambda = 245 \text{ nm}$ (Kuncahyo *et al.* 2018).

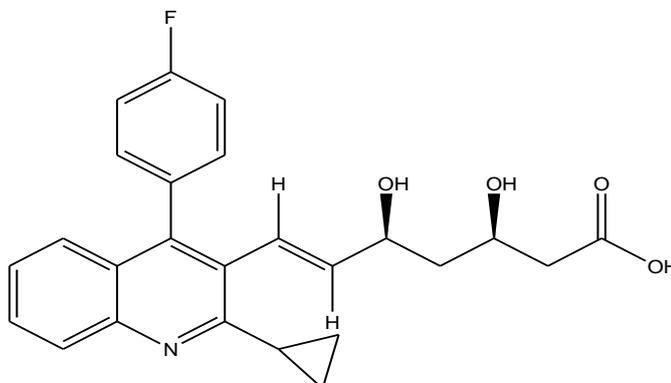
Kompartemen merupakan ruang atau tempat yang mempunyai volume tertentu di dalam tubuh dan molekul obat berada yang terkandung di dalamnya dan dapat berpindah ke kompartemen lain. Model kompartemen berdasarkan atas tanggapan *linieritas* yang menggunakan persamaan *diferensial*. Parameter-parameter farmakokinetika seperti kecepatan difusi, dan jumlah obat yang

terdifusi dapat menggambarkan beberapa fase farmakokinetik (absorpsi, distribusi, dan eliminasi). Setiap parameter farmakokinetik tersebut dapat dimulai dari suatu kompartemen ke kompartemen lain (Kuncahyo *et al.* 2018).

G. Pemerian Bahan

Berdasarkan penelitian sebelumnya proporsi optimum formula SNEDDS PVT yaitu minyak capryol, Tween 80, Transcutol P yang dapat menghasilkan nanoemulsi (Kuncahyo *et al.* 2018).

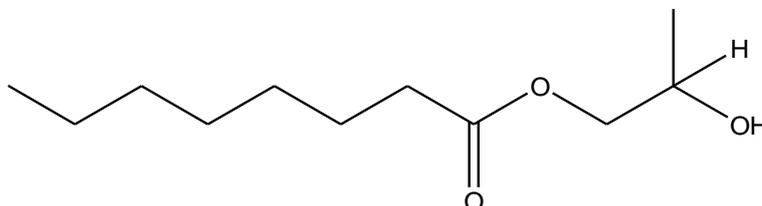
1. Pitavastatin



Gambar 7. Struktur molekul Pitavastatin (ChemDraw)

Pitavastatin termasuk obat golongan statin. Pitavastatin mempunyai nama kimia yaitu *(3R, . 5S, 6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl) quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxhept-6-enoic* dengan rumus molekul $C_{25}H_{24}FNO_4$ dan memiliki berat molekul 421,461 g/mol. Pitavastatin merupakan serbuk yang berwarna putih sampai kuning pucat dan tidak berbau. Kelarutan pitavastatin yaitu mudah larut dalam piridin, kloroform, asam klorida cair dan tetrahydrofuran, larut dalam etilen glikol, sedikit larut dalm octanol dan methanol, sangat sedikit larut dalam air atau etanol dan tidak larut dalam asetonitril atau dietil eter. Pitavastatin juga bersifat higroskopis dan relative stabil bila terkena cahaya (Livalo 2013). 6 Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Kuncayo *et al.* 2018 komponen SNEDDS yang dipilih dari skrining formula menggunakan *Factorial design* yaitu Capryol sebagai fase minyak 23,37% , Tween 80 sebagai surfaktan 36,59% dan Transcutol P sebagai Ko-surfaktan sebanyak 40,04%.

2. Capryol



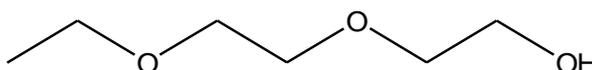
Gambar 8. Struktur *Propylene Glycol Monocaprylate* (ChemDraw)

Capryol merupakan minyak cair dengan nama lain *propylene glycol monocaprylate* yang mempunyai nilai HLB 5. Capryol ini sangat cocok digunakan dalam sistem penghantaran obat berbasis lipid yang dapat meningkatkan bioavailabilitas oral obat yang mempunyai kelarutan jelek dalam air (Rao *et al.* 2014)

3. Tween 80

Tween 80 berbentuk cairan berwarna kuning yang digunakan sebagai *emulsifying agent* untuk membentuk emulsi o/w yang stabil (Rowe *et al.*, 2009). Nama kimia dari tween 80 yaitu *Polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate* dan memiliki rumus molekul $C_{32}H_{60}O_{10}$ dan memiliki nilai HLB 15. Tween 80 ini dikategorikan sebagai *generally regarded as nontoxic and no irritant* dengan LD50 bagi tikus dengan berat 25g/kgBb secara peroral (Rowe *et al.* 2009).

4. Transcutol P



Gambar 9. Transcutol P (ChemDraw)

Transcutol P merupakan cairan yang bersifat higroskopis tidak berwarna dan merupakan hasil kondensasi dari etilen oksida dan alcohol. Transcutol P memiliki nama lain carbitol, diethylene glycol monoethyl ether dan DEGEE. Transcutol P banyak digunakan dalam formulasi obat, kosmetik, dan bahan tambahan makanan. Studi terhadap toksisitas transcutol P menunjukkan hasil yang aman digunakan pada dosis yang tinggi (Rowe *et al.* 2009). Kelarutan transcutol P yaitu mudah larut dalam air dan dapat bercampur dengan aseton, kloroform, ethanol (95%), eter dan piridin. Nama dagang dari transcutol P yaitu gattefose.

H. Validasi Metode Analisis

Kegiatan analisis kimia bertujuan untuk menghasilkan data hasil uji yang valid. Data yang valid tersebut diperoleh dari metode yang valid. Validasi metode analisis merupakan suatu proses penilaian terhadap metode analisis tertentu berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa metode tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan. Validasi metode memiliki beberapa manfaat lain yaitu untuk mengevaluasi kerja suatu metode analisis, menjamin prosedur analisis, menjamin keakuratan dan mengurangi resiko yang mungkin terjadi di dalam analisis. Dalam proses validasi metode, parameter-parameter ditentukan menggunakan peralatan yang memenuhi spesifikasi, bekerja dengan baik dan terkalibrasi. Validasi metode tersebut meliputi: akurasi dan presisi (Harmita 2004).

1. Akurasi

Akurasi merupakan kedekatan antara hasil uji yang diperoleh dengan nilai sebenarnya atau dengan nilai referensinya (Chan *et al* 2004). Akurasi menggambarkan kesalahan sistematik dari suatu hasil pengukuran. Berbagai macam kesalahan yang mungkin terjadi meliputi kelembapan, bahan referensi serta metode analisis. Akurasi dapat dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*persen recovery*) dengan persyaratan yang diterima menurut *Association of Official Analytical Chemists* (2002) yaitu antara 85-115% (kadar 10-100 µL) sehingga metode yang digunakan memiliki akurasi yang baik.

$$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{Kadar hasil analit}}{\text{Kadar sesungguhnya}} \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

2. Presisi

Presisi merupakan kemampuan suatu metode analisis untuk menunjukkan kedekatan dari suatu seri pengukuran yang diperoleh dari sampel yang homogen. Diukur sebagai simpangan baku atau simpangan relatif (koefisien variasi). Akurasi dapat dinyatakan sebagai keterulangan (*repeatability*) atau ketertiruan

(*reproducibility*). Dikatakan seksama jika metode memberikan simpangan baku relative (RSD) yaitu $\leq 2\%$ (Chan *et al.* 2004).

I. Landasan Teori

Obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air akan mempunyai masalah dalam bioavailabilitas, karena kelarutan merupakan laju pembatas absorpsi suatu obat. Banyak obat yang mempunyai kelarutan rendah dikembangkan untuk mengatasi masalah tersebut (Loftsson *et al.* 2013). Pitavastatin merupakan obat yang mempunyai masalah dalam kelarutan yaitu sukar larut dalam air dengan bioavailabilitas mencapai 60% (Mukhtar *et al.* 2005). Sampai saat ini belum ditemukan pengembangan formulasi terkait peningkatan kelarutan pitavastatin kecuali dikembangkan dalam bentuk mikroemulsi (Gundogdu *et al.* 2013) dan nanoemulsi (Baspinar *et al.* 2015).

SNEDDS merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari campuran isotropik antara minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang dapat membentuk nanoemulsi secara spontan setelah bertemu dengan fase air melalui agitasi yang ringan dalam lambung (Mahmoud *et al.* 2009) emulsi tipe o/w yang memiliki ukuran droplet 50-1000 nm dan biasanya berada pada kisaran 100-500 nm (Shas 2010). Selain dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi sistem SNEDDS dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat di dalam plasma darah (Gupta *et al.* 2011). Jenis minyak capryol yang banyak digunakan untuk pengembangan formula SNEDDS yang dapat meningkatkan waktu emulsifikasi kurang dari 1 menit serta memberikan hasil *drug load* yang bagus yaitu $> 90\%$ (Parmar *et al.* 2011; El-Laithy 2008; Ghosh *et al.* 2006; Xiong *et al.* 2008). Peningkatan nilai zeta potensial yang berharga negatif menggambarkan stabilitas dari emulsi tipe o/w yaitu gaya tolak-menolak antar partikel lebih besar dari pada gaya tarik menarik, sehingga akan mencegah terbentuknya agregat antar partikel dispers (Ruckmani & Sankar 2010).

Selain minyak, surfaktan juga merupakan komponen vital dalam formula SNEDDS (Makadia *et al.* 2013). Surfaktan juga dapat meningkatkan kemampuan

minyak dalam melarutkan obat (Patel & Vavia 2007). Penggunaan Tween 80 banyak digunakan dalam penelitian formula SNEDDS tipe o/w untuk menaikkan kelarutan obat yang mempunyai kelarutan jelek dalam air (Reddy *et al.* 2012). Pengembangan pitavastatin dalam bentuk nanoemulsi menggunakan surfaktan sistem tween 80 memberikan bentuk nanoemulsi yang stabil (Baspinar *et al.* 2015), selain itu ko-surfaktan sistem transcutol P mampu membentuk SNEDDS ultra halus (Shakeel *et al.* 2013).

Metode S-SNEDDS dikembangkan sebagai modifikasi dari sistem SNEDDS untuk meningkatkan stabilitas metode SNEDDS dan sebagai alternatif baru untuk penggunaan secara oral. S-SNEDDS menggabungkan keuntungan sistem SNEDDS dan sediaan padat (Raghuvanshi & Pathak 2014). Teknik solidifikasi untuk mengubah SNEDDS menjadi S-SNEDDS diantaranya adalah *spray drying, melt granulation, melt extrusion, rotary evaporator, freeze dry*, dan *adsorption to solid carrier* (Tang *et al.* 2008). *Solidifying agent* yang biasa digunakan ada yang bersifat hidrofilik seperti manitol, polimer glukosa seperti dextran (Oh *et al.* 2011).

Pembuatan S-SNEDDS dengan teknik solidifikasi dengan memformulasikan SNEDDS obat-obat yang sukar larut dalam air yang digunakan secara oral dengan metode adsorpsi yang menempatkan obat tersebut dalam *carrier* dalam bentuk amorf, sehingga mampu meningkatkan bioavailabilitasnya (Balakrishnan *et al.* 2009); Shanmugan *et al.* 2011). Hubungan antara luas permukaan dengan ukuran dan jumlah pori bersifat parabolik sehingga perlu konsentrasi *porous inducing agent* yang optimum. Keuntungan adsorpsi *mesoporous* menggunakan manitol yaitu, obat masuk ke dalam tablet *mesoporous* dan obat mampu melarut tetapi tidak terjadi interaksi, serta peristiwa praesipitasi pada *solid* SNEDDS dihilangkan oleh adanya manitol, sehingga bahan solidifikasi tidak mempengaruhi kemampuan obat dalam melewati membran.

Perubahan SNEDDS menjadi S-SNEDDS terjadi perubahan ukuran partikel sehingga dapat merubah transport terutama pada difusi yang melewati

membran. Pengujian difusi ini dilakukan untuk membandingkan antara *liquid* SNEDDS dan *solid* SNEDDS *supersaturable* dalam kemampuan melewati membran, sehingga perlu dilakukan pengkajian mengenai ada atau tidaknya perubahan antara *liquid* SNEDDS dan *solid* SNEDDS *supersaturable* dalam kemampuan melewati membran dengan parameter difusi yang meliputi uji: kecepatan difusi, jumlah obat yang terdifusi serta *drug load* (Kuncahyo *et al.* 2018).

J. Hipotesis

Berdasarkan permasalahan yang ada, dapat disusun hipotesis dari penelitian ini adalah:

Pertama, karakteristik antara *liquid* dan *solid state supersatuable* pitavastatin menghasilkan nanoemulsi dengan karakteristik: ukuran globul berkisar antara 50-1000 nm, waktu emulsifikasi di bawah 1 menit, Zeta potensial bermuatan negatif, *Drug load* di atas 90%.

Kedua, solidifikasi menggunakan adsorpsi *mesoporous* menggunakan manitol obat mampu masuk ke dalam tablet *mesoporous*, obat mampu melarut tetapi tidak terjadi interaksi, sehingga antara *liquid* dan *solid* SNEDDS Pitavastatin terhadap parameter difusi tidak mempengaruhi proses difusinya serta akan memberikan karakteristik yang berbeda terhadap ukuran dan luas permukaan serbuk *mesoporous* manitol yang diuji menggunakan SEM.