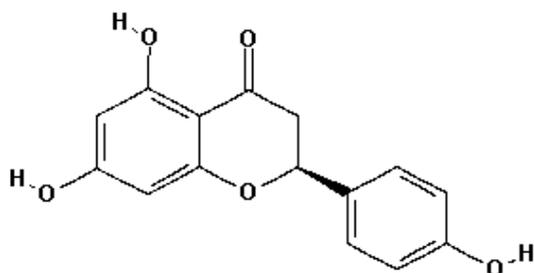


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Naringenin

Naringenin adalah flavanon alami (golongan flavonoid) yang diketahui memiliki efek bioaktif pada kesehatan manusia. Senyawa kimia flavanon dominan dalam buah jeruk seperti grapefruits, jeruk, dan tomat. Naringenin hampir tidak larut dalam air dan larut dalam pelarut organik seperti alkohol. Naringenin memiliki berbagai aktivitas biologis seperti antidiabetes, antidepresan, imunomodulator, antitumor, anti-inflamasi, dan antioksidan. Naringenin berasal dari hidrolisis bentuk aglikon flavanon dari naringin atau narirutin. Bioflavonoid ini sulit untuk diserap pada konsumsi oral, hanya 15% naringenin yang akan dicerna dan diserap dalam saluran pencernaan manusia (Rao *et al.* 2017). Kelarutan naringenin dalam air yaitu 475mg/L dapat dikategorikan sukar larut, memiliki pKa 7,05, dan log P sebesar 2,42 (Joshi *et al.* 2018).



Gambar 1. Struktur Naringenin (PubChem 2018).

B. Nanoemulsi

Nanoemulsi adalah sistem emulsi transparan atau bening dengan ukuran partikel berkisar antara 50 nm – 500 nm (Shakeel *et al.* 2008). Ada empat komponen penting penyusun nanoemulsi yaitu fase minyak, fase air, surfaktan, dan kosurfaktan. Daya tarik utama dari formulasi nanoemulsi minyak dalam air adalah kemampuan membawa obat yang hidrofobik dalam minyak sehingga dapat teremulsi di dalam air dan akhirnya meningkatkan kelarutan obat ketika berada dalam tubuh (Shafiq-un-Nabi *et al.* 2007).

Keunggulan partikel berukuran nanometer yakni kemudahan penetrasi melalui kapiler sehingga ketersediaan obat pada sel target lebih maksimal. Nanopartikel dapat menghantarkan obat dengan lebih baik ke unit yang lebih kecil dalam tubuh, mengatasi resistensi akibat *barrier* fisiologi tubuh, mengurangi toksisitas dan meningkatkan efisiensi distribusi obat, meningkatkan ketersediaan hayati obat yang absorpsinya rendah, mengurangi risiko efek samping akibat penggunaan obat yang mengiritasi saluran cerna, percepatan waktu disolusi obat dan meningkatkan dispersi obat (Pinto *et al.* 2006). Nanopartikel dibuat dengan cara mengembangkan formulasi dalam pembuatan nanopartikel dengan bantuan alat seperti *vortex* dan *stirrer* (Balakumar *et al.* 2013). Metode pembuatan tersebut lebih mudah dilakukan untuk membuat SNEDDS dalam skala laboratorium.

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

1. Pengertian SNEDDS

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) adalah prekonsentrat nanoemulsi atau bentuk anhidrat nanoemulsi berupa campuran isotropik yang terdiri dari obat, minyak, dan surfaktan yang ketika digabungkan dengan fase air pada kondisi agitasi perlahan akan membentuk nanoemulsi fase minyak dalam air (M/A) secara spontan (Date *et al.* 2010). SNEDDS memiliki komponen utama berupa minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai pengemulsi minyak ke dalam air melalui pembentukan lapisan film antarmuka dan menjaga stabilitas, dan ko-surfaktan untuk meningkatkan penggabungan obat atau memfasilitasi nanoemulsifikasi dalam SNEDDS. Secara substansial SNEDDS terbukti meningkatkan bioavailabilitas obat lipofilik melalui pemberian oral. Perkembangan teknologi memungkinkan SNEDDS memecahkan masalah terkait penghantaran obat dengan kelarutan dalam air yang buruk (Makadia *et al.* 2013).

Keuntungan yang didapat dari sediaan SNEDDS ini berupa peningkatan ketersediaan hayati zat aktif dalam tubuh melalui penggunaan secara peroral, memberikan luas permukaan yang besar dengan membran saluran cerna, stabilitas yang tinggi, dapat menurunkan dosis pemberian obat ataupun frekuensi

pemakaian (terkait peningkatan ketersediaan hayati dalam tubuh) (Gupta *et al.* 2011) memberikan profil absorpsi yang reproduibel, sangat efektif untuk obat-obat yang memiliki target absorpsi di dalam lambung, melindungi obat yang sensitif terhadap pengaruh lingkungan lambung (Kumar *et al.* 2010).

Syarat formulasi SNEDDS adalah harus kompatibel, aman, memiliki kapasitas pelarutan yang baik dan memiliki kemampuan *self-emulsifying* yang baik (Han *et al.* 2011). Formula SNEDDS yang optimal dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan, rasio masing-masing komponen, pH dan suhu saat emulsifikasi terjadi, serta sifat fisikokimia obat (Date *et al.* 2010).

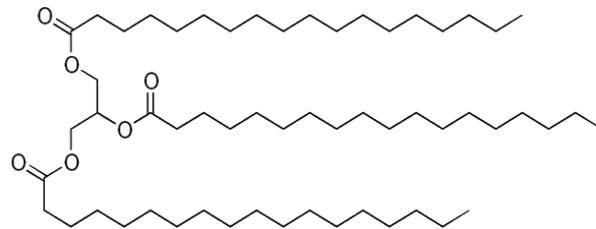
2. Komponen SNEDDS

2.1 Minyak. Minyak merupakan excipien penting dalam pembuatan nanoemulsi karena dapat menentukan spontanitas emulsifikasi, kelarutan obat, dan ukuran tetesan emulsi. Selain itu mampu meningkatkan fraksi obat lipofilik yang ditranspor melalui sistem intestinal limpatik sehingga absorpsi pada saluran gastrointestinal (Gursoy & Benita, 2004).

Komponen minyak yang digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah minyak yang dapat melarutkan obat dengan maksimal serta harus mampu menghasilkan ukuran tetesan yang kecil sehingga dapat terbentuk nanoemulsi (Date *et al.* 2010). Komponen minyak/lemak umumnya adalah ester asam lemak atau hidrokarbon jenuh dengan rantai sedang hingga panjang, dalam bentuk cair, semipadat, maupun padat temperatur ruangan (Gershanik & Benita, 2000).

2.1.1 Stearin. Stearin merupakan fraksi padat dari *Crude Palm Oil* (CPO). Karakteristik fisik stearin sawit bersifat padat pada suhu ruang. Stearin memiliki *slip melting point* sekitar 44.5-56.2 °C, sedangkan olein pada kisaran 13-23 °C. Hal ini menunjukkan bahwa stearin yang memiliki *slip melting point* lebih tinggi akan berada dalam bentuk padat pada suhu kamar (Pantzaris, 1994).

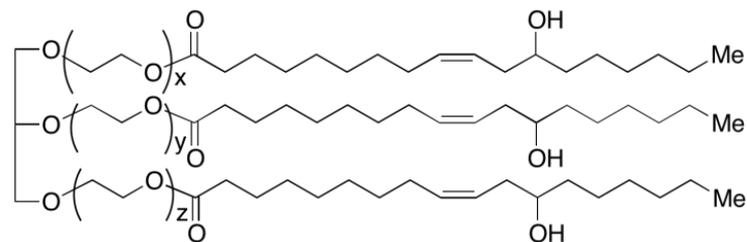
Stearin memiliki kandungan asam lemak tak jenuh dengan konsentrasi tertinggi yaitu asam lemak palmitat (C16) sebesar 47,2 - 73,8% dan asam oleat (C18:1) sebesar 15,6 - 37%.



Gambar 2. Struktur Stearin

2.2 Surfaktan. Surfaktan adalah zat yang dalam struktur molekulnya memiliki bagian lipofil dan hidrofil. Molekul surfaktan memiliki bagian polar yang suka akan air (hidrofilik) dan bagian non polar yang suka dengan minyak/lemak (lipofilik) (Fudholi, 2013). Surfaktan berfungsi untuk menurunkan tegangan antarmuka dan berpengaruh besar terhadap proses pembentukan nanoemulsi, serta ukuran tetesan nanoemulsi. Kemampuan SNEDDS terdispersi secara cepat dalam kondisi pengadukan ringan ditentukan oleh kemampuan emulsifikasi surfaktan (Patel *et al.* 2011). Surfaktan yang berbeda diskriminasi untuk melihat kemampuan emulsifikasi fase minyak yang dipilih. Surfaktan dipilih berdasarkan transparansi dan kemudahan emulsifikasi (Patel *et al.* 2011). Surfaktan dengan nilai HLB < 10 bersifat hidrofobik dan dapat membentuk nanoemulsi air dalam minyak (w/o). Sedangkan surfaktan dengan nilai > 10 bersifat hidrofilik dan dapat membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w). Beberapa formulasi dapat digunakan campuran surfaktan hidrofobik dan hidrofilik untuk membentuk nanoemulsi dengan karakteristik yang diinginkan (Debnath *et al.* 2011).

2.2.1 Kolliphor-EL



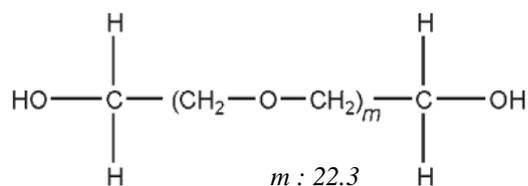
Gambar 3. Struktur Polyoxyl 35 Castor Oil (Kolliphor EL)

Kolliphor[®] EL adalah pelarut nonionik dan pengemulsi yang dibuat dengan mereaksikan minyak jarak dengan etilena oksida dalam rasio molar 1:35. Komponen utama Kolliphor[®] EL adalah gliserol polyethylene glycol ricinoleate.

Bersama-sama dengan ester asam lemak dari polietilena glikol, ini membentuk bagian hidrofobik dari produk. Bagian hidrofilik yang lebih kecil terdiri dari polietilena glikol bebas dan gliserol teretoksilasi. Kolliphor[®] EL larut dalam banyak pelarut organik, misalnya etil alkohol, n-propil alkohol, isopropil alkohol, etil asetat, kloroform, karbon tetraklorida, trikloretilen, toluena dan xilena. Kolliphor[®] EL menjadi kurang larut dalam air pada suhu yang lebih tinggi. Kolliphor[®] EL dapat bercampur dengan semua asam lemak, alkohol lemak dan minyak hewani dan nabati seperti asam oleat dan stearat, dodecyl dan octa-decyl alkohol, minyak jarak, dan sejumlah zat yang larut dalam lemak (BASF 2012).

2.3 Kosurfaktan. Penggunaan ko-surfaktan pada SNEDDS bertujuan untuk meningkatkan drug loading, mempercepat *self-emulsification*, dan mengatur ukuran droplet nanoemulsi (Date *et al.* 2010). Senyawa amfifilik kosurfaktan memiliki afinitas terhadap air dan minyak. Secara umum, kosurfaktan yang dipilih berupa alkohol rantai pendek karena mampu mengurangi tegangan antarmuka, meningkatkan fluiditas antarmuka, dan mampu meningkatkan pencampuran air dan minyak karena partisinya diantara dua fase tersebut (Azeem *et al.* 2009). Kosurfaktan berupa senyawa amfifilik seperti propilen glikol, polietilen glikol, dan glikol ester memiliki afinitas terhadap fase air dan minyak (Makadia *et al.* 2013).

2.3.1 PEG 1000. Polyethylene glycols (PEG) secara luas digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, termasuk persiapan parenteral, topikal, sediaan optalmik oral, dan rektal. PEG merupakan zat yang stabil dan tidak berbahaya bagi kulit. PEG > 1000 memiliki konsistensi *solid* berwarna putih atau putih pudar dan berbentuk seperti pasta atau serpihan lilin, melting point dari PEG 1000 berkisar antara 37 - 40⁰C. PEG 1000 memiliki viskositas sebesar 19,5 mm²/s (Rowe *et al.* 2009).



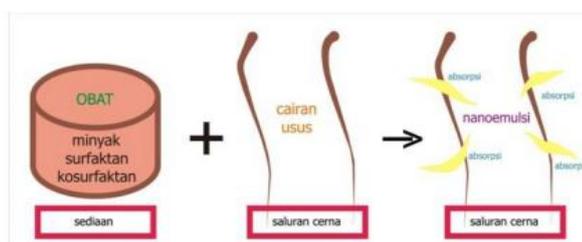
Gambar 4. Struktur Polyethylene Glycol 1000 (Rowe *et al.* 2009).

PEG 1000 memiliki nilai HLB sebesar 15,6 sehingga memenuhi persyaratan sebagai kosurfaktan pada formulasi SNEDDS karena semakin tinggi

nilai HLB semakin mudah membentuk nanoemulsi minyak dalam air (Kommuru *et al.* 2001)

3. Mekanisme SNEDDS

Formulasi sediaan SNEDDS akan meningkatkan disolusi dari zat aktif dengan cara memfasilitasi pembentukan fase tersolubilisasi dan meningkatkan transport melalui sistem limfatik usus, serta menghindari effluks P-gp, sehingga dapat meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas zat aktif dari saluran cerna (Singh *et al.* 2009).



Gambar 5. Konsep SNEDDS (Martien *et al.* 2012).

4. Parameter SNEDDS

4.1 %Transmitan. Kejernihan yang diukur dalam persen transmitan adalah salah satu kontrol terhadap pembentukan dispersi dari SNEDDS. Pengamatan kejernihan secara visual merupakan parameter kualitatif spontanitas dispersi (Xi *et al.* 2009). Nilai transmitan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa SNEDDS menghasilkan dispersi jernih dan transparan dengan ukuran tetesan diperkirakan mencapai nanometer (Bali *et al.* 2010). Untuk memastikan tingkat kejernihan nanoemulsi yang terbentuk selanjutnya dilakukan pembacaan transmitan dengan menggunakan spektrofotometri dengan panjang gelombang 633 nm (Patel *et al.* 2014).

4.2 Waktu emulsifikasi. Waktu emulsifikasi dilakukan untuk menentukan seberapa cepat formula SNEDDS membentuk emulsi (Zhao 2015). Suatu formula SNEDDS harus mampu membentuk emulsi secara spontan setelah kontak langsung dengan cairan gastrik, hal tersebut merupakan parameter penting dalam formulasi SNEDDS. Emulsifikasi secara spontan dapat terjadi ketika sediaan SNEDDS mampu membentuk emulsi tanpa adanya proses pengocokan yang berarti. Pemilihan minyak, surfaktan dan kosurfaktan dalam formula SNEDDS sangat penting

dalam kaitannya terhadap terjadinya emulsifikasi spontan ketika berada pada saluran cerna (Sahumena 2014), semakin cepat waktu emulsifikasi maka akan meningkatkan absorpsi dari obatnya (Kaur *et al.* 2013).

D. Solid SNEDDS

Solid SNEDDS merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat berbasis lipid yang dibuat dengan proses pemadatan (solidification), yaitu penghantaran obat baru yang menjanjikan bagi obat-obat yang sukar larut dalam air karena menggabungkan keunggulan *liquid* SNEDDS (meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat) dan keunggulan bentuk sediaan padat (stabilitas yang tinggi dan manufaktur yang lebih mudah) (Nazaal *et al.* 2006; Wang *et al.* 2008). *Solid* SNEDDS akan menghasilkan nanoemulsi minyak dalam air (o/w emulsion) dengan ukuran tetesan di bawah 200 nm dengan agitasi ringan dalam media berair (seperti di dalam cairan gastrointestinal) (Wang *et al.* 2008; Tang *et al.* 2008) Tetesan nanoemulsi yang berukuran nanometer ini membantu dalam proses disolusi dan absorpsi obat sehingga dapat meningkatkan keseragaman dan reproduibilitas bioavailabilitas obat (Rao *et al.* 2008).

E. Factorial Design

Factorial design merupakan pendekatan optimasi yang merupakan aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu variabel bebas. Rancangan dalam factorial digunakan dalam percobaan untuk menentukan efek secara simultan dari beberapa faktor yang interaksinya signifikan. Level dari faktor desain faktorial secara bebas bervariasi setiap faktor dengan dua level atau lebih. Efek dapat dihubungkan dengan faktor dan interaksinya dinilai dari efisiensi maksimal pada desain factorial (Bolton dan Bon, 2004).

F. Validasi Metode Analisis

Tujuan dari validasi metode analisis untuk menghasilkan data hasil uji yang valid. Validasi metode analisis merupakan suatu proses penilaian terhadap

metode analisis tertentu berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa metode tersebut memenuhi persyaratan untuk dilakukan (Harmita 2004). Validasi metode memiliki beberapa manfaat lain yaitu untuk mengevaluasi kerja suatu metode analisis, menjamin prosedur analisis, menjamin keakuratan dan mengurangi resiko yang mungkin terjadi dalam analisis (Wulandari 2007). Dalam proses validasi metode, parameter-parameter ditentukan menggunakan peralatan yang memenuhi spesifikasi, bekerja dengan baik dan terkalibrasi. Validasi metode tersebut meliputi akurasi dan presisi.

1. Akurasi

Akurasi merupakan kedekatan hasil uji antara hasil 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 kemungkinan terjadi meliputi kelembapan, bahan referensi serta metode analisis. Akurasi dapat dinyatakan sebagai persen kembali analit yang ditambahkan sedangkan nilai akurasi dapat dinyatakan dengan persen perolehan kembali (persen *recovery*).

$$\% Recovery = \frac{\text{Konsentrasi pengukuran}}{\text{Konsentrasi sebenarnya}} \times 100\% \dots\dots (1)$$

2. Presisi

Presisi merupakan suatu ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji dengan cara memperoleh pengukuran dari penyebaran hasil jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran homogen. Diukur sebagai simpangan baku atau simpangan relative (koefisien variasi). Akurasi dapat dinyatakan sebagai keterulangan (*repeatability*) atau ketertiruan (*reproducibility*). Dikatakan seksama jika metode memberikan simpangan baku relative yaitu 2% (Chan *et al.* 2004).

G. Landasan Teori

SNEDDS adalah salah satu formulasi nanopartikel berbasis minyak atau lemak. SNEDDS merupakan campuran isotropik antara minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang dapat membentuk nanoemulsi secara spontan ketika kontak

dengan cairan lambung (Sun & Han, 2011; Makadia *et al.* 2013). Formulasi sediaan SNEDDS akan meningkatkan disolusi dari zat aktif dengan cara memfasilitasi pembentukan fase tersolubilisasi dan meningkatkan transpor melalui sistem limfatik usus, serta menghindari effluks P-gp, sehingga dapat meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas zat aktif dari saluran cerna (Singh *et al.* 2009).

Pembuatan SNEDDS dilakukan dengan mencampurkan minyak stearin, surfaktan kolliphor-EL, kosurfaktan PEG 1000 dengan naringenin sebagai zat aktif. Stearin merupakan fraksi yang memadat (membeku) dari minyak sawit atau *Crude Palm Oil* (CPO) karena memiliki titik leleh yang rendah. Penambahan campuran surfaktan kolliphor-EL mampu menurunkan tegangan antarmuka minyak dan air serta PEG 1000 sebagai kosurfaktan yang membantu surfaktan dalam menjaga stabilitas lapisan film antara minyak dan air.

Pembuatan formulasi nanoemulsi dapat dikatakan berhasil apabila nilai transmitan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa SNEDDS menghasilkan dispersi jernih dan transparan dengan ukuran tetesan diperkirakan mencapai nanometer (Bali *et al.* 2010). Pengukuran tingkat kejernihan nanoemulsi selanjutnya dapat dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri dengan panjang gelombang 650 nm untuk pembacaan transmitan (Rawat *et al.*, 2014; Patel *et al.*, 2014). Jika waktu emulsifikasi yang dihasilkan kurang dari 1-2 menit maka formula SNEDDS mampu membentuk emulsi setelah langsung kontak dengan cairan gastrik, dengan menghasilkan sistem emulsi yang cukup jernih. Bila waktu emulsifikasi lebih dari 2 menit akan menghasilkan sistem emulsi yang keruh, sehingga tidak direkomendasikan untuk formulasi SNEDDS. Uji waktu emulsifikasi dilakukan pada medium aquadest pada suhu $37 \pm 0,5$ °C (Makadia *et al.* 2013).

H. Hipotesis

Berdasarkan permasalahan yang ada, dapat disusun hipotesis dalam penelitian yaitu,

Pertama, pada proporsi tertentu minyak stearin, kolliphor-EL, dan PEG 1000 membentuk formulasi basis *solid* SNEDDS naringenin yang optimum.

Kedua, *solid* SNEDDS naringenin memiliki karakterisasi yang berupa ukuran partikel kurang dari 100 nm, parameter *emulsification time* yang dibutuhkan kurang dari 1 menit pada suhu 37 °C pada media aquadestilata, % transmittan yang mendekati 100, serta uji disolusi dan uji difusi menunjukkan bahwa *solid* SNEDDS naringenin dapat terdispersi dalam bentuk nano droplet.