

BAB II

STUDI PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. SNEDDS (*Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System*)

SNEDDS adalah sistem yang terdiri dari campuran minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang dapat membentuk nanoemulsi secara spontan ketika bertemu fase air melalui agitasi yang ringan dalam cairan lambung dengan ukuran tetesan emulsi berkisar nanometer⁽¹¹⁾. Pembentukan minyak dalam air (o/w) secara spontan tidak hanya meningkatkan solubilitas obat namun juga meningkatkan pelepasan dan penyerapan obat⁽¹⁰⁾.

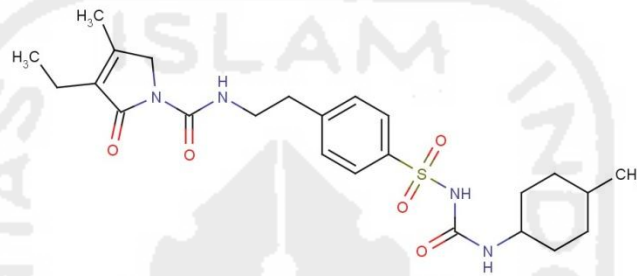
Komponen utama SNEDDS berupa minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai emulgator minyak ke dalam air melalui pembentukkan dan penjaga stabilitas lapisan *film* antar muka, dan ko-surfaktan untuk membantu surfaktan sebagai emulgator. SNEDDS dapat diberikan secara oral dalam kapsul gelatin lunak atau keras karena bersifat anhidrat, membentuk nanoemulsi dengan ukuran tetesan antara 20 sampai 200 nm segera setelah dilarutkan. Bila dibandingkan dengan emulsi, SNEDDS secara fisik lebih stabil dan memberikan peningkatan disolusi dan absorpsi⁽¹²⁾.

2.1.2. Glimepirid

Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang memiliki mekanisme kerja utama menurunkan glukosa darah dengan cara meningkatkan pelepasan insulin dari sel β pancreas. GMP mempunyai kelebihan yaitu dosis terapi yang rendah dan resiko timbulnya efek hipoglikemi yang lebih rendah dibandingkan dengan golongan sulfonilurea lainnya⁽¹⁾.

GMP bekerja dengan cara menurunkan kadar glukosa darah melalui perangsangan sekresi insulin dari sel beta pankreas yang masih berfungsi. Efek

samping dari GMP yaitu reaksi alergi, gangguan metabolisme, pengkaburan penglihatan dan reaksi hematologis. Rumus molekul GMP yakni $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ dengan berat molekul 240,62 kerapatan dari GMP 1,29 g/cm³ dan titik lebur 207°C. GMP praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam methanol, etanol, etil asetat, aseton, dan agak sukar larut dalam diklorometan, larut dalam dimetil formamida. Glimepirid (GMP) berupa serbuk kristalin putih, tidak berbau dan bersifat asam lemah⁽¹³⁾.



Gambar 2.1. Struktur kimia Glimepirid⁽¹⁵⁾.

2.1.3. Minyak

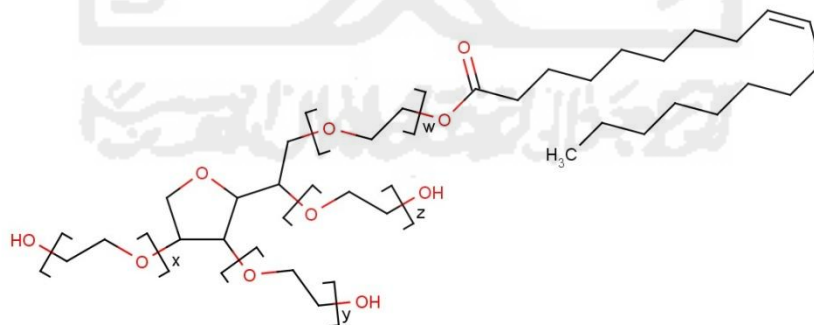
Minyak merupakan salah satu komponen formulasi SNEDDS yang penting, karena dapat mempengaruhi kemampuan untuk membentuk nanoemulsi secara spontan, ukuran tetapan nanoemulasi, dan kelarutan obat dalam sistem. Pada penelitian ini digunakan myritol 318 sebagai fase minyak.

Myritol 318 merupakan trigliserida rantai medium yang dikenal dengan nama lain neobee oil, neobee m-5, captex 300, vegetabel oil 1400, miglyol 810 neutral oil, dan miglyol 812 neutral oil. Komposisi asam lemak yang paling dominan terkandung dalam myritol 318 adalah asam kaprik (C_{10}) dan asam kaprilik (C_8) sekitar 50,0-80,0% dan 20,0-50,0%⁽¹⁵⁾. Trigliserida rantai medium digunakan dalam berbagai formulasi farmasi termasuk oral, parenteral, dan produk topical karena pada umumnya bersifat tidak beracun dan tidak mengiritasi. Studi toksikologi akut pada hewan dan manusia menunjukkan tidak ada iritasi atau efek samping lain yang telah diamati. Trigliserida rantai medium memiliki kelebihan dibandingkan trigliserida rantai panjang yaitu memiliki area nanoemulsi yang lebih luas, lebih sulit mengalami oksidasi dan kapasitas sebagai pelarut lebih tinggi⁽⁹⁾.

2.1.4. Surfaktan

Surfaktan merupakan salah satu komponen penting untuk formulasi SNEDDS, karena dibutuhkan untuk membuat emulsi lebih stabil saat kontak dengan air ditandai dengan tidak adanya pengendapan dan pemisahan fase. Surfaktan yang paling sering digunakan untuk SNEDDS adalah surfaktan nonionik dan biasa digunakan dalam obat per oral karena bersifat tidak toksik, aman, dan tidak mengiritasi. Surfaktan yang digunakan harus dapat menurunkan nilai tegangan antarmuka dengan membentuk lapisan film tipis antarmuka minyak dan air untuk membantu proses dispersi nanoemulsi. Persyaratan nilai HLB surfaktan untuk pembuatan SNEDDS adalah lebih dari 10 untuk membentuk sistem nanoemulsi minyak dalam air secara spontan saat didispersikan dalam cairan lambung^(16,17).

Penelitian ini menggunakan surfaktan tween 80. Tween 80 atau *polyoxyethylene-20-sorbitan monooleate* ($C_{64}H_{124}O_{26}$) pada suhu $25^{\circ}C$ berwujud cairan seperti minyak, jernih, berwarna kuning muda hingga coklat muda, aroma khas lemah, rasa pahit. Tween 80 berfungsi sebagai zat pembasah, emulgator, dan penambah kelarutan. Nilai HLB tween 80 adalah 15 dengan *hydroxyl value* 65-80 sehingga cenderung bersifat hidrofil dan cocok digunakan sebagai surfaktan SNEDDS yang menghasilkan emulsi minyak dalam air⁽¹⁵⁾.



Gambar 2.2. Struktur kimia Tween 80⁽¹⁵⁾.

meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas suatu obat yang memiliki kelarutan rendah dengan ukuran partikel yang sangat kecil sehingga obat mudah diabsorpsi.

Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang memiliki mekanisme kerja utama menurunkan glukosa darah dengan cara meningkatkan pelepasan insulin dari sel β pankreas. GMP praktis tidak larut dalam air, salah satu cara untuk meningkatkan kelarutannya yaitu dengan membuat sediaan lain seperti SNEDDS. Dengan meningkatkan kelarutan obat maka akan dapat meningkatkan adsorpsi dan bioavailabilitas obat di dalam tubuh.

Komponen surfaktan dan ko-surfaktan dalam SNEDDS yang sering digunakan adalah Tween 80 dan PEG 400. Tween 80 digunakan sebagai surfaktan dalam sistem emulsi. Perlu dilakukan penyesuaian konsentrasi Tween 80 karena tingginya konsentrasi Tween 80 dapat menyebabkan efek samping pada saluran cerna. Untuk membantu memaksimalkan kerja surfaktan pada formula ditambahkan PEG 400 sebagai ko-surfaktan. Ko-surfaktan dapat membantu memperkecil ukuran partikel dan mempercepat waktu *emulsification time*. Berdasarkan pada penelitian sebelumnya kombinasi tween 80 dan PEG 400 diharapkan dapat menghasilkan sediaan SNEDDS glimepirid yang stabile, homogen, dan memiliki ukuran partikel yang baik. Diperlukan waktu *emulsification time* yang cepat agar obat dapat terdisolusi dengan cepat pada saluran cerna. Formulasi sediaan SNEDDS glimepirid dengan komponen myritol 318, Tween 80, dan PEG 400 diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas glimepirid. Optimasi formula dilakukan menggunakan desain *D-Optimal* dimana desain tersebut dapat melakukan optimasi formula dengan mengurangi banyak jumlah percobaan namun memaksimalkan formula acak berdasarkan informasi yang ada. *D-Optimal* dianggap lebih praktis berdasarkan pada penelitian sebelumnya, SNEDDS glimepirid di optimasi formulanya menggunakan *D-Optimal*. Mengacu pada keberhasilan penelitian sebelumnya diharapkan formula optimal SNEDDS glimepirid dengan myritol 318, tween 80, dan PEG 400 mendapatkan nilai ukuran partikel, % transmittan, zeta potensial, *polydispersity index*, dan kadar glimepirid yang baik.

2.3. Hipotesis

Desain *D-Optimal* dapat digunakan untuk menentukan formula optimal dan hasil dari formula optimal yang didapatkan memiliki karakteristik Ukuran partikel, % Transmittan, Zeta potensial, dan Polydispersity Index yang bagus sesuai dengan literatur.

