

## INTISARI

Pioglitazon salah satu obat golongan thiazolidindion (glitazon) yang merupakan obat antihiperqlikemik. Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), pioglitazon termasuk ke dalam *class II* karena memiliki kelarutan rendah dalam air (1,8  $\mu\text{g/mL}$ ) dan memiliki permeabilitas tinggi ( $\log P = 2,3$ ). Meskipun memiliki permeabilitas yang tinggi, rendahnya kelarutan dalam air dapat menurunkan kadar obat dalam plasma hingga berada di bawah batas terapeutik sehingga berisiko menyebabkan kegagalan terapi. Banyak strategi formulasi yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat BCS *class II*, salah satunya dengan menggunakan *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS). Penelitian ini bertujuan untuk menentukan komposisi minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan serta rasio *Smix* yang optimum dalam preformulasi SMEDDS menggunakan diagram terner dan D-optimal *design*. Formula optimal yang didapatkan akan dikarakterisasi meliputi waktu emulsifikasi, ukuran partikel, index polidispersitas, zeta potensial, dan % *transmittance*. Hasil preformulasi SMEDDS pioglitazon optimal yang didapatkan menggunakan komposisi rasio *Smix* 3:1 dengan perbandingan komposisi *Castor oil* (minyak) 53,03%, Cremophor 40 (surfaktan) 43,69%, dan PEG 400 (ko-surfaktan) 3,28%. Hasil respon karakterisasi yang didapatkan yaitu, waktu emulsifikasi  $44,66 \pm 0,62$  detik, ukuran partikel  $108,93 \pm 3,11$  nm, indeks polidispersitas  $0,167 \pm 0,005$ , zeta potensial  $-8,68 \pm 0,76$  mV, dan % *transmittance*  $52,02 \pm 7,80$  %. Hasil preformulasi optimal SMEDDS pioglitazon memiliki profil disolusi % pelepasan obat 2x lebih baik daripada pioglitazon murni dengan model pelepasan obat Peppas-Sahlin. Berdasarkan hasil, dapat disimpulkan bahwa optimasi dalam preformulasi SMEDDS pioglitazon menggunakan diagram terner dan D-optimal design berhasil menghasilkan formula SMEDDS pioglitazon yang memenuhi karakteristik fisik yang baik serta mampu meningkatkan profil disolusi % pelepasan obat secara signifikan dibandingkan pioglitazon murni.

**Kata Kunci: Pioglitazon, diabetes melitus, BCS class II, SMEDDS**

## ABSTRACT

Pioglitazone is an antihyperglycemic agent belonging to the thiazolidinedione (glitazone) class. According to the Biopharmaceutics Classification System (BCS), pioglitazone is categorized as a Class II drug due to its low aqueous solubility (1.8  $\mu\text{g/mL}$ ) and high permeability ( $\log P = 2.3$ ). Despite its high permeability, poor water solubility may reduce plasma drug concentrations below the therapeutic threshold, leading to potential therapeutic failure. Various formulation strategies have been developed to improve the solubility of BCS Class II drugs, one of which is the Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS). This study aimed to determine the optimal composition of oil, surfactant, and co-surfactant, as well as the optimal Smix ratio, in the preformulation of pioglitazone SMEDDS using ternary phase diagrams and D-optimal design. The optimized formulation was characterized in terms of emulsification time, particle size, polydispersity index (PDI), zeta potential, and percentage transmittance. The optimal pioglitazone SMEDDS formulation was obtained at an Smix ratio of 3:1, consisting of castor oil (53.03%), Cremophor 40 (43.69%), and PEG 400 (3.28%). The characterization results showed an emulsification time of  $44.66 \pm 0.62$  s, particle size of  $108.93 \pm 3.11$  nm, PDI of  $0.167 \pm 0.005$ , zeta potential of  $-8.68 \pm 0.76$  mV, and percentage transmittance of  $52.02 \pm 7.80\%$ . The optimized SMEDDS preformulation demonstrated a dissolution profile with a twofold increase in drug release compared to pure pioglitazone, following the Peppas–Sahlin release model. In conclusion, optimization of pioglitazone SMEDDS preformulation using ternary phase diagrams and D-optimal design successfully produced a formulation with favorable physicochemical characteristics and significantly enhanced the drug dissolution profile compared to pure pioglitazone.

**Keyword: Pioglitazone, diabetes melitus, BCS class II, SMEDDS**