

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xviii
INTISARI	xxi
ABSTRACT	xxii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian.....	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Keaslian Penelitian	5
D. Urgensi Penelitian.....	9
E. Tujuan Penelitian	10
F. Manfaat Penelitian	11
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	12
A. <i>Self Nanoemulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS).....	12
1. Tinjauan Umum	12
2. Mekanisme SNEDDS Meningkatkan Absorpsi Obat	14
3. Mekanisme <i>Self-Emulsifikasi</i>	15
4. Komponen Formula	17
5. Formulasi	23
6. Penggunaan SNEDDS Untuk Penghantaran Protein	23
7. Karakterisasi SNEDDS	24
B. Bovine Serum Albumin (BSA).....	25
C. Insulin	25

1. Sejarah Penemuan Insulin.....	25
2. Struktur Kimia Insulin	26
3. Biosintesis Insulin.....	29
4. Sekresi Insulin.....	30
5. Jenis-jenis Insulin.....	32
6. Aksi Insulin.....	33
7. Farmakokinetik Insulin	35
8. Sistem Penghantaran Untuk Insulin.....	36
9. Penghantaran Insulin Secara Oral.....	37
D. Farmakokinetik	42
1. Pengertian Umum	42
2. ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi)	43
3. Model-model Kompartemen.....	46
4. Parameter Farmakokinetik	48
E. ELISA (<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>).....	53
F. Landasan Teori	55
G. Hipotesis	59
BAB III METODE PENELITIAN	60
A. Bahan	60
B. Peralatan	60
C. Cara Kerja Penelitian.....	61
1. Penelitian Tahap I: Optimasi SNEDDS <i>Template</i> Menggunakan Pendekatan Diagram Terner dan Optimasi Menggunakan <i>D-Optimal</i> ...	61
1.1 Skinning Awal Untuk Membuat Diagram Terner.....	61
1.2 Pembuatan <i>Pseudoternary Diagram</i>	62
1.3 Optimasi SNEDDS <i>Template</i> Menggunakan <i>D-Optimal Mixture Design</i>	62
1.4 Verifikasi Formula Optimum	63
1.5 Preparasi SNEDDS BSA.....	63
1.6 Karakterisasi SNEDDS BSA.....	64
1.6.1 Analisis Ukuran Droplet	64

1.6.2 Analisis Potensial Zeta.....	64
1.6.3 Pengukuran Morfologi Partikel Dengan TEM (<i>Transmission Electron Microscope</i>).....	64
1.6.4 Penentuan Waktu Emulsifikasi	65
1.6.5 Penentuan % Transmittan	65
1.6.6 Penentuan <i>Cloud Point</i>	65
1.6.7 Pengaruh Pengenceran Pada Berbagai Media.....	66
1.6.8 Stabilitas Inkubasi SGF (<i>Simulated Gastric Fluid</i>) dan SIF (<i>Simulated Intestinal Fluid</i>)	66
1.6.9 Uji Stabilitas Termodinamika SNEDDS BSA.....	66
2 Penelitian Tahap II: Preparasi SNEDDS <i>Template</i> Dengan Protein BSA Sebagai Model Menggunakan Metode HLB (<i>Hidrophilic Liphophilic Balance</i>)	66
2.1 Preparasi SNEDDS.....	67
2.2 Preparasi SNEDDS BSA.....	69
2.3 Karakterisasi SNEDDS BSA.....	69
2.3.1 Stabilitas Termodinamika.....	69
2.3.2 Uji Stabilitas dan Pemisahan Fase Emulsi.....	69
2.3.3 Ketahanan Terhadap Pengenceran	70
2.3.4 Observasi Waktu Emulsifikasi.....	70
2.3.5 Persen Transmittan.....	71
2.3.6 Pengukuran Ukuran Droplet Emulsi Dan Potensial Zeta.....	71
2.3.7 Kurva Kalibrasi	71
2.3.8 <i>Drug Loading Efficiency</i>	71
3. Penelitian Tahap III: Optimasi SNEDDS <i>Template</i> Dengan Menambahkan Ko-surfaktan dan Menggunakan Insulin Sebagai Model	72
3.1 Optimasi SNEDDS <i>Template</i> Menggunakan <i>D-Optimal Mixture Design</i>	72
3.2 Verifikasi Formula.....	73
3.3 Preparasi SNEDDS Insulin.....	73

3.4	Validasi Kelarutan Insulin dalam Gliserin	73
3.4.1	Preparasi Larutan Standar Insulin	73
3.4.2	Penentuan Panjang Gelombang Maksimal	74
3.4.3	Pembuatan Kurva Baku	74
3.4.4	Penentuan <i>Recovery</i>	74
3.4.5	Penentuan Presisi	75
3.4.6	Penentuan LOD (<i>Limit of Detection</i>) dan LOQ (<i>Limit of Quantification</i>)	75
3.4.7	Penetapan Kadar Insulin Terlarut Dalam Gliserin	75
3.5	Karakterisasi SNEDDS Insulin	76
3.5.1	Uji Stabilitas Terhadap <i>Freeze Thaw</i> dan Sentrifugasi	76
3.5.2	Uji Pemisahan Fase dan Stabilitas Emulsi	76
3.5.3	Uji Stabilitas Terhadap Pengenceran 3 Media	76
3.5.4	Evaluasi <i>Emulsifying Time</i>	76
3.5.5	Persen Transmittan	77
3.5.6	Penetapan Ukuran Droplet Emulsi dan Potensial Zeta	77
3.6	Uji Difusi Menggunakan <i>Ussing Chamber</i>	78
3.6.1	Pembuatan Larutan AIF (<i>Artificial Intestinal Fluid</i>)	78
3.6.2	Pembuatan Larutan PBS (<i>Phosphate Buffer Saline</i>)	78
3.6.3	Prosedur Uji <i>Side By Side Diffusion</i>	78
3.6.4	Validasi Pengukuran Kadar Insulin Dalam PBS pH 7,4	80
3.6.4.1	Preparasi Larutan Standar Insulin	80
3.6.4.2	Penentuan Panjang Gelombang Maksimal	80
3.6.4.3	Pembuatan Kurva Baku	80
3.6.4.4	Penentuan % <i>Recovery</i>	81
3.6.4.5	Penentuan Presisi	81
3.6.4.6	Penentuan LOD dan LOQ	81
3.6.4.7	Penentuan Kadar Insulin Dalam PBS pH 7,4	81
3.7	Uji Farmakokinetik dan Antihiperqlikemik <i>In-Vivo</i>	82
3.7.1	Hewan Coba	82
3.7.2	Induksi Diabetes	82

3.7.3 Pembuatan Preparat Histologi Pankreas	83
3.7.4 Perlakuan Pada Hewan.....	83
3.7.5 Analisis Sampel.....	84
3.7.6 Perhitungan	84
3.8 Analisis Statistik.....	84
D. Variabel Penelitian.....	85
E. Analisis Data.....	85
F. Skema Jalannya Penelitian	87
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	91
1. Tahap I: Optimasi SNEDDS <i>Template</i> Menggunakan BSA sebagai Model dengan Pendekatan Diagram Terner dan Optimasi Menggunakan D-optimal	91
2. Penelitian Tahap II: Preparasi SNEDDS <i>Template</i> Dengan Protein BSA sebagai Model Menggunakan Metode HLB	96
3. Penelitian Tahap III: Optimasi SNEDDS <i>Template</i> dengan Menambahkan Ko-surfaktan dan Menggunakan Insulin sebagai Model	100
BAB V PEMBAHASAN UMUM.....	173
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	185
DAFTAR PUSTAKA.....	188
LAMPIRAN.....	208
RINGKASAN	255
SUMMARY.....	265
NASKAH PUBLIKASI.....	273