

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAK**

#### **A. *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)***

##### **1. Pengertian *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)***

SNEDDS adalah sediaan yang mengandung campuran minyak, surfaktan, dan ko – surfaktan. SNEDDS dengan campuran tersebut dengan mengandung komposisi yang sesuai akan menciptakan suatu campuran isotropik stabil dan mampu membentuk emulsi spontan saat di saluran cerna (Patel, M. J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., & Sheth, 2011).

Salah satu bahan tambahan yang berguna dalam formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)* adalah polietilen glikol (PEG). PEG berperan sebagai pengangkut stabil yang mencegah pembentukan kristal dalam formulasi, sehingga mengakibatkan peningkatan laju pelarutan obat karena kemampuannya yang cepat untuk larut dalam air, dan juga membantu dalam proses pembentukan nanoemulsi (Nugroho & Sari, 2018).

SNEDDS adalah salah satu formula nanopartikel yang berbasis minyak atau lemak. Ini merupakan campuran isotropik dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dapat secara spontan membentuk emulsi saat bersentuhan dengan cairan di dalam lambung (Ms. Makadia Hiral A., Ms. Bhatt Ami Y., Mr. Parmar Ramesh B., Ms. Paun Jalpa S., 2013). SNEDDS dapat dibuat dalam berbagai bentuk, seperti kapsul dan tablet, untuk meningkatkan penyerapan obat yang sulit larut melalui emulsifikasi dalam tubuh, sehingga

meningkatkan ketersediaan hayati obat oral. SNEDDS juga berguna untuk obat lipofilik dengan penyerapan terbatas, membantu meningkatkan laju dan tingkat penyerapan oral.

## 2. Keuntungan SNEDDS

Banyak keuntungan dari formulasi SNEDDS, diantaranya:

- a. Dapat meningkatkan persen disolusi zat aktif obat yang digunakan secara oral.
- b. Mampu mengurangi frekuensi pemberian obat karena obat stabil.
- c. Mampu membawa serta menyampaikan zat aktif pada sel target tanpa mempengaruhi atau dipengaruhi oleh keadaan sekitar.
- d. Dapat meningkatkan luas permukaan dalam saluran cerna .

(Ms. Makadia Hiral A., Ms. Bhatt Ami Y., Mr. Parmar Ramesh B., Ms. Paun Jalpa S., 2013)

## 3. Komposisi SNEDDS

Formulasi sediaan SNEDDS dapat memfasilitasi suatu proses pembentukan fase tersolubilisasi dan peningkatan transpor melalui sistem limfatik usus, dapat menghindari adanya *efflux P-gp*, maka akan mengakibatkan meningkatnya absorpsi dan persen disolusi zat aktif di saluran cerna (Singh et al., 2009).

Komponen penyusun SNEDDS seperti minyak, surfaktan dan kosurfaktan dapat mempengaruhi karakteristiknya (Date et al., 2010).

Dibawah ini merupakan komponen – komponen dari SNEDDS :

- a. Minyak

Penggunaan minyak dalam formulasi SNEDDS berguna dalam ukuran emulsi yang terbentuk serta sebagai pembawa utama dari zat aktif yang terkandung dalam SNEDDS (Date et al., 2010). Obat hidrofobik dalam jumlah tertentu dapat dilarutkan dengan minyak yang merupakan eksipien paling penting, hal itu disebabkan karena minyak dapat memfasilitasi emulsifikasi sendiri dan meningkatkan proporsi obat lipofilik yang diangkut melalui sistem limfatik usus (Dey et al., 2012).

Minyak labrasol yang digunakan dalam penelitian ini untuk menghasilkan SNEDDS. Asam lemak utama Labrasol® adalah asam kaprilat ( $C_8$ ) dan asam kaprat ( $C_{10}$ ). Polietilenglikol (PEG) – 8 dan PEG – 8 bebas mengandung mono, di – trigliserida serta ester asam lemak mono dan di – Labrasol® ALF (Labrasol®) adalah surfaktan non – ionik yang terutama digunakan sebagai pelarut. Hal ini dipelajari disini sebagai peningkat permeabilitas usus pada mukosa kolon tikus yang diisolasi di ruang Using dan pada tikus yang ususnya ditanamkan secara *in situ* (McCartney et al., 2019).

Labrasol adalah campuran dari 90% macrogol-8 (mono- dan di-ester) dan 10% ester gliserida rantai menengah (mono-, di- dan tri-ester  $C_8$  dan  $C_{10}$ ) (Heade et al., 2018). Pemilihan labrasol ini digunakan sebagai surfaktan non-ionik *self nanoemulsifying* eksipien aktif, labrasol juga digunakan untuk meningkatkan kelarutan hidrofobik dalam air bagi obat serta meningkatkan persen disolusi (McCartney et al., 2019). Minyak labrasol menghasilkan fase minyak SNEDDS HCT dengan

memiliki nilai kelarutan tinggi serta nilai HLB 12 artinya dapat meningkatkan persen disolusi dan kelarutan dari zat aktif (Syukri et al., 2020).

b. Surfaktan

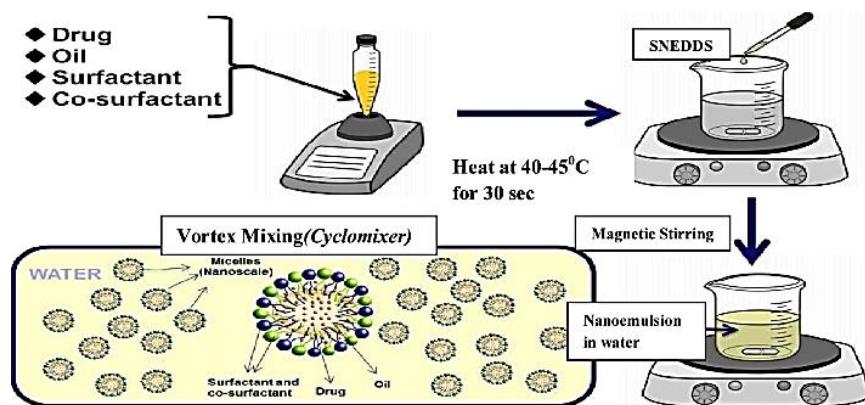
Surfaktan dapat mengurangi ukuran tetesan dan menjaga bahan aktif di tempat penyerapan untuk waktu yang lama sehingga tidak mengendap. Tween 80 adalah surfaktan non – ionik dengan nilai HLB 15 yang stabil untuk emulsi O/W dan aman bagi tubuh (Rowe et al., 2009a).

Tween 80, juga dikenal sebagai polioksietilen 20 sorbitan monooleat secara kimia, memiliki rumus molekul C<sub>64</sub>H<sub>124</sub>O<sub>26</sub>. Surfaktan dengan nilai HLB kurang dari 10 cenderung bersifat afinitas dengan fase minyak, dan mereka mampu membentuk nanoemulsi di mana fase air terdispersi dalam fase minyak (w/o). Di sisi lain, surfaktan dengan nilai HLB lebih dari 10 cenderung bersifat afinitas dengan fase air, dan mereka mampu membentuk nanoemulsi di mana fase minyak terdispersi dalam fase air (o/w) (Sha et al., 2005).

c. Ko – Surfaktan

Ko – surfaktan dalam formulasi SNEDDS dapat membantu surfaktan dalam mengurangi tegangan permukaan air dan minyak, meningkatkan pelarutan atau disolusi zat aktif, memperbaiki dispersibilitas dan absorpsi zat aktif. Propilenglikol adalah ko – surfaktan yang mendukung penyerapan zat aktif (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

Salah satu bahan tambahan yang berguna dalam formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) adalah polietilen glikol (PEG). PEG berperan sebagai pengangkut stabil yang mencegah pembentukan kristal dalam formulasi, sehingga mengakibatkan peningkatan laju pelarutan obat karena kemampuannya yang cepat untuk larut dalam air, dan juga membantu dalam proses pembentukan nanoemulsi (Nugroho and Sari, 2018).



Gambar 2.1 Pembuatan SNEDDS

(Kuruvila, Febi S., Flowerlet Mathew, 2017).

## B. Evaluasi Sediaan

### 1. Uji Difusi Franz Cell

HCT merupakan obat diuretik dengan kelarutan dan permeabilitas yang rendah (tergolong dalam BCS Class IV), sehingga penggunaan buffer fosfat dengan pH antara 5.8 hingga 7.4 sangat ideal untuk mempertahankan

kondisi optimal bagi kelarutan obat di dalam tubuh atau dalam uji farmasi. Buffer fosfat mampu menjaga pH yang stabil dan sesuai dengan pH tubuh, sehingga penting untuk pengujian *in vitro* yang mensimulasikan kondisi fisiologis. Kondisi ini membantu meningkatkan difusi atau permeabilitas HCT melalui membran selama pengujian, terutama ketika digunakan dalam sistem sel atau model membran yang digunakan dalam uji difusi Franz (Mauger, 2017; Sanphui et al., 2015).

Difusi adalah suatu proses dimana massa molekul suatu zat dibawa oleh molecular secara acak yang disertai dengan perbedaan konsentrasi aliran molekul yang melalui suatu batas, seperti membrane polimer, proses tersebut mudah dilakukan dengan difusi. Metode ini melibatkan penggunaan sel difusi yang terdiri dari dua kompartemen, satu untuk menampung zat yang diuji (kompartemen donor) dan satu lagi untuk menampung larutan akseptor. Studi penetrasi kulit secara *in vitro* dilakukan untuk mengukur kecepatan dan jumlah senyawa yang melewati kulit, yang bergantung pada jenis obat, bentuk sediaan, bahan eksipien, bahan peningkat penetrasi, dan formula (Sugiyati & Djajadisastra, 2015).

Uji difusi juga dibutuhkan untuk memprediksi penyerapan *in vitro* suatu sediaan obat. Terutama untuk obat dengan *BCS Class IV*, meskipun kemampuan kelarutannya tinggi tapi tidak dapat menggambarkan bahwa obat akan memiliki absorpsi yang baik sehingga berdampak terhadap bioavailabilitas obat. Uji difusi dapat digunakan untuk memperoleh parameter kinetik transpor obat melalui membran usus. Keuntungan dalam

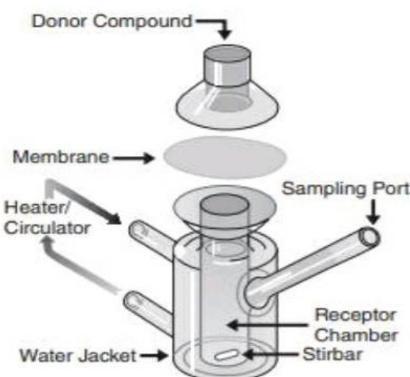
pengujian sel difusi franz secara in vitro yaitu ukuran sampel dalam jumlah banyak, memiliki teknik dan alat yang sederhana, serta cocok pada sediaan topikal seperti gel, salep, dan krim salah satu metode in vitro melihat jumlah obat yang berpentrasи melalui kulit yaitu dengan menggunakan sel difusi franz yang dibagi menjadi dua komponen, kompartmen donor dan kompartmen reseptor. Berbagai membran dapat digunakan berupa membran sintetis, membran kulit atau membran hewan, membran harus bisa memungkinkan bahan aktif dapat mudah terdifusi (Arifin et al., 2019).

Uji in vitro dilakukan untuk menilai permeasi obat melalui membran biologis menggunakan teknik dialisis. Formulasi SNEDDS yang mengandung HCT ditempatkan dalam tabung dialisis selulosa, lalu dicelupkan dalam media dialisis dan diaduk dalam alat uji pelarutan pada suhu 37°C dan kecepatan 100 RPM. Aliquot diambil secara berkala dan dianalisis dengan spektrofotometri pada panjang gelombang 270 nm untuk mengukur kandungan HCT (Yadav et al., 2014).

Penggunaan membran serosa dalam uji permeabilitas pada formulasi sediaan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Hydrochlorothiazide* sering dipilih karena membran serosa seperti membran dari usus atau membran semi-permeabel lainnya, menyediakan lingkungan yang lebih realistik untuk menilai bagaimana sediaan ini akan berperilaku dalam sistem pencernaan. Membran serosa meniru struktur dan fungsi membran biologis yang ada di dalam tubuh, sehingga memungkinkan peneliti untuk mendapatkan data yang lebih akurat mengenai permeabilitas obat (Huda &

Wahyuningsih, 2018). Membran serosa memungkinkan pengujian dalam kondisi yang terkontrol, memudahkan untuk menilai parameter seperti waktu disolusi dan penetrasi zat aktif. Ini penting untuk memastikan bahwa SNEDDS tidak hanya larut dengan baik tetapi juga dapat menembus membran biologis dengan efektif (Priani, 2021).

Uji difusi dengan Franz Cell adalah metode *in vitro* untuk mengukur kecepatan pelepasan atau penetrasi zat aktif melalui membran, sering digunakan dalam pengembangan obat topikal dan transdermal, dengan menggunakan dua kompartemen dan membran sintetik atau kulit hewan untuk mensimulasikan kulit manusia (Halim et al., 2016).



Gambar 2.3 Alat Difusi *Franz cell*.

Dalam uji difusi menggunakan Franz cell, terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan untuk menilai penetrasi atau pelepasan zat aktif dari formulasi:

- Fluks, Parameter ini mengukur laju difusi zat aktif yang melewati membran dari kompartemen donor ke kompartemen akseptor. Fluks

didefinisikan sebagai jumlah massa per unit waktu yang melewati luas permukaan tertentu (biasanya dalam satuan  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ ). Semakin tinggi nilai fluks, semakin cepat zat aktif tersebut menembus membran. Fluks dihitung dari kemiringan grafik konsentrasi terhadap waktu pada fase steady-state, di mana laju transfer zat aktif stabil (Bartos et al., 2021).

- b. Koefisien Permeabilitas, Parameter ini menunjukkan seberapa mudah zat aktif menembus membran. Ini diperoleh dengan membagi nilai fluks dengan konsentrasi zat aktif pada kompartemen donor. Koefisien ini bergantung pada sifat kimia dan fisik dari zat aktif serta jenis membran yang digunakan. Membran dengan permeabilitas tinggi memungkinkan zat aktif untuk menembus lebih cepat dibandingkan dengan membran yang kurang permeable (Salamanca et al., 2018).
- c. Lag Time, Lag time adalah waktu yang diperlukan zat aktif untuk mulai muncul di kompartemen akseptor. Ini biasanya terlihat sebagai periode awal pada grafik konsentrasi terhadap waktu di mana tidak ada zat aktif yang terdeteksi pada sisi akseptor. Lag time dapat memberi informasi tentang ketebalan atau hambatan awal yang ditimbulkan oleh membran atau formulasi terhadap zat aktif (Alberti et al., 2017; Salamanca et al., 2018).
- d. Linieritas merujuk pada kemampuan suatu metode analisis dalam memberikan respons yang proporsional terhadap konsentrasi analit

dalam sampel, baik secara langsung maupun melalui transformasi matematika yang tepat. Linieritas dievaluasi dengan membangun garis regresi dari data hasil uji analit dalam sampel dengan variasi konsentrasi analit. Persamaan regresi umumnya diekspresikan sebagai  $Y = a + bx$ . Sebuah hubungan linier yang ideal dapat dianggap tercapai ketika nilai koefisien  $b = 0$  dan nilai koefisien korelasi  $r$  mendekati +/- 1. Nilai  $a$  mengindikasikan sensitivitas analisis terutama terhadap instrumen yang digunakan (Tetrasari 2003).

Uji permeabilitas dengan sel difusi franz memiliki hubungan penting dengan evaluasi sediaan obat oral, khususnya dalam mempelajari kemampuan bahan aktif menembus membran tertentu, yang mensimulasikan penyerapan di dalam tubuh. Alat difusi Franz terdiri dari kompartemen donor dan reseptor yang dipisahkan oleh membrane, serta pengaturan suhu dan aliran agar proses difusi dapat terkontrol (Kuncahyo, Resmi and Muchalal, 2021; Priani, Septian and Soewondo, 2023). Permeabilitas berhubungan dengan pelepasan obat, pelepasan merupakan faktor pertimbangan yang sangat penting dimana salah satu yang mempengaruhi pelepasan yaitu kombinasi dari proses erosi dan difusi. Pelepasan nanopartikel yang dienkapsulasi dengan polimer dapat dikontrol melalui proses difusi dari inti melewati membran polimer (Chronopoulou L, Massimi M, Giardi MF, Cametti C, Devirgiliis LC, Dentini M, et al. 2013). Nilai fluks, Parameter ini mengukur laju difusi zat aktif yang melewati membran dari kompartemen donor ke kompartemen akseptor. Fluks

didefinisikan sebagai jumlah massa per unit waktu yang melewati luas permukaan tertentu (biasanya dalam satuan  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ ). Semakin tinggi nilai fluks, semakin cepat zat aktif tersebut menembus membran. Fluks dihitung dari kemiringan grafik konsentrasi terhadap waktu pada fase steady-state, di mana laju transfer zat aktif stabil (Bartos *et al.*, 2021).

Difusi untuk menentukan proses pergerakan partikel dari area dengan konsentrasi tinggi ke area dengan konsentrasi rendah hingga tercapai kesetimbangan. Proses ini penting dalam berbagai konteks biologis dan fisik, seperti pertukaran gas di paru-paru atau transportasi molekul melalui membran sel (Smith, 2024).

Uji difusi franz dilakukan selama menit dengan menggunakan membran yang telah diimpragmasi dengan cairan buffer fosfat. Seperti yang ditunjukkan sebelumnya, data eksperimen permeabilitas kulit manusia masih terbatas pada lebih dari 100 bahan kimia yang kurang dari 25 bersifat hidrofilik. Dengan meningkatnya kesulitan dalam mengukur permeabilitas kulit karena masalah etika dan lainnya, pemodelan matematika permeabilitas kulit menjadi sangat berharga dan diinginkan. Sejumlah model matematika permeabilitas kulit telah dilaporkan dan subjek telah ditinjau secara teratur baru-baru ini dan model-model ini umumnya merupakan model mekanistik yang lebih kompleks (Ilmiah & Imelda, 2019).

Buffer fosfat digunakan dalam uji difusi HCT karena kemampuannya untuk menjaga pH larutan tetap stabil selama pengujian, yang penting dalam

menjaga kelarutan dan stabilitas obat. Pada dasarnya, HCTZ merupakan obat yang memiliki kelarutan rendah, sehingga memerlukan media yang sesuai untuk menjaga lingkungan pH yang tepat dan meningkatkan pelepasan obat dari bentuk sediaan (Khan et al., 2019).

Buffer fosfat sering dipilih karena memiliki pH yang dapat diatur, terutama di sekitar pH fisiologis (6,8–7,4), yang sesuai dengan kondisi usus manusia. Kondisi ini mencerminkan lingkungan *in vivo* di mana obat akan diserap. Selain itu, buffer fosfat juga memiliki kompatibilitas yang baik dengan berbagai teknik analisis, seperti HPLC, yang digunakan untuk mengukur konsentrasi obat selama uji pelepasan obat (Narala et al., 2022).

## 2. Evaluasi Spektrofotometri uv-vis SNEDDS HCT

Spektrofotometri merupakan metode analisis yang didasarkan pada absorpsi radiasi elektromagnet spektrofotometer adalah alat untuk mengukur transmitan atau absorban suatu sampel sebagai fungsi panjang gelombang, sedangkan pengukuran menggunakan spektrofotometer, metode yang digunakan sering disebut dengan spektrofotometri (Listiana et al., 2022).

UV-Vis spektrofotometri digunakan untuk analisis kuantitatif hydrochlorothiazide dalam formulasi SNEDDS, karena kemampuannya untuk mendeteksi senyawa pada rentang panjang gelombang tertentu yang mencerminkan konsentrasi obat dalam sediaan. Selain itu, FTIR digunakan untuk mengevaluasi interaksi antara hydrochlorothiazide dengan eksipien

yang digunakan dalam formulasi SNEDDS, serta untuk karakterisasi sifat fisiko-kimia dari produk akhir (Alghamdi, 2015; Baloch et al., 2019).

Dalam evaluasi spektrofotometri setelah uji difusi menggunakan sel *Franz*, ada beberapa parameter penting yang biasa diperhitungkan, yaitu.

a. Kurva Kalibrasi

Dalam analisis spektrofotometri, kurva kalibrasi digunakan untuk menghubungkan konsentrasi zat dengan absorbansi. Kurva ini penting untuk menentukan konsentrasi zat yang terukur pada setiap waktu sampling dengan akurat. Konsentrasi dapat dihitung dengan menyesuaikan nilai absorbansi pada kurva kalibrasi yang telah disiapkan di awal eksperimen. (Chandra, 2019; Meiantari et al., 2020).

b. Jumlah Kumulatif

Zat Aktif yang Terdifusi ( $Q$ ) Parameter ini menunjukkan jumlah kumulatif dari zat aktif yang melewati membran per satuan area ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), rumusnya sebagai berikut:

$$Q = \frac{C_n \cdot V \sum_{i=1}^{n-1} C \cdot S}{A}$$

Di mana  $C_n$  adalah konsentrasi zat pada waktu sampling ke-n,  $V$  adalah volume dalam sel difusi,  $S$  adalah volume sampel yang diambil, dan  $A$  adalah luas membran. Parameter ini sangat penting untuk mengetahui seberapa banyak zat aktif telah terdifusi ke kompartemen reseptor.

c. Kecepatan Difusi (*Flux J*)

Kecepatan atau *fluks* difusi dihitung berdasarkan hukum *Fick*, yang menggambarkan kecepatan penetrasi zat aktif per satuan waktu dan area. Rumusnya:

$$J = \frac{Q}{t}$$

Di mana  $J$  adalah fluks ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ ),  $Q$  adalah jumlah kumulatif zat yang terpenetrasi, dan  $t$  adalah waktu difusi. Fluks memberikan gambaran tentang kecepatan zat aktif berpindah melewati membran dalam waktu tertentu.

#### d. *Lag Time*

*Lag time* adalah waktu tunda sebelum tercapainya kondisi *steady-state* difusi, yang ditentukan melalui ekstrapolasi linier dari bagian linier grafik kumulatif zat terdifusi terhadap waktu ke sumbu waktu. Dimana  $x$  sebagai jarak membrane dan  $j$  sebagai *fluks*.

$$\text{Lag Time} = \frac{x}{j}$$