

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

1. Definisi SNEDDS

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) adalah salah satu formulasi nanopartikel berbasis minyak atau lemak. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) merupakan campuran isotropik antara minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dapat membentuk nanoemulsi secara spontan ketika kontak dengan cairan lambung (Makadia *et al.*, 2013). Formulasi sediaan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) akan meningkatkan disolusi dari zat aktif dengan cara memfasilitasi pembentukan fase tersolubilisasi dan meningkatkan transpor melalui sistem limfatik usus, serta menghindari effluks glikoprotein-P (gp-P), sehingga dapat meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas zat aktif dari saluran cerna (Beg *et al.*, 2016).

Sistem ini secara spontan membentuk emulsi bila terkena cairan *Gastro Intestinal Tract* (GIT) untuk membentuk nanoemulsi minyak dalam air dengan ukuran tetesan pada kisaran 20-200 nm (Porter *et al.*, 2008). Ukuran globul yang kecil dari *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) juga menyediakan luas permukaan antarmuka yang besar untuk pelepasan dan penyerapan obat (L. Wang *et al.*, 2009).

2. Keunggulan SNEDDS

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) mampu meningkatkan bioavailabilitas sehingga mampu meningkatkan efek dari obat. Keunggulan nanoemulsi minyak dalam air ialah kemampuan membawa obat yang bersifat hidrofobik di dalam minyak sehingga dapat teremulsi di dalam air dan pada akhirnya akan meningkatkan kelarutan obat tersebut ketika berada didalam tubuh (Singh *et al.*, 2011). *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) memiliki kelebihan, diantaranya dapat mempercepat waktu kelarutan senyawa lipofilik, mampu mengurangi adanya *First Pass Effect*, dan meningkatkan abspsi (Kyatanwar *et al.*, 2010).

Pengaplikasian SNEDDS pada penelitian yang dilakukan oleh Iis Wahyuningish 2017 terhadap peningkatan efek furosemide dengan SNEDDS dan tanpa SNEDDS menunjukkan peningkatan efek diuretik furosemide yang diaplikasikan menggunakan metode SNEDDS. Formulasi SNEDDS yang optimal dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan, kosurfaktan, rasio masing-masing komponen, pH dan suhu emulsifikasi terjadi, serta sifat fisikokimia obat (Date *et al.*, 2010).

3. Kelemahan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

Beberapa kelemahan dari penghantaran obat dengan sistem SNEDDS ini diantaranya adalah kurangnya predikatif yang baik dalam model *in vitro* untuk penilaian formulasi. Metode pemecahan obat secara sederhana tidak berfungsi, karena formulasi tergantung pada pencernaan sebelum rilis obat, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ma *et al*, kelemahan dari metode SNEDDS yakni bahwa lebih dari 20% breviscapine bocor dari fase nanoemulsi ke fase berair eksternal. Ketidakstabilan obat kimia dan konsentrasi surfaktan yang tinggi dalam formulasi (sekitar 30-60%) dapat mengiritasi GIT (*Gastrointestinal Track*), *solvent co-volatile* dapat bermigrasi ke cangkang lunak atau kapsul gelatin, menghasilkan presipitasi obat lipofilik (Sharma *et al.*, 2011).

4. Mekanisme Pembuatan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS).

Proses pembuatan SNEDDS tetap mempertimbangkan komposisi campuran yang digunakan sebab proses yang sama dapat menghasilkan respon yang berbeda akibat adanya pengaruh konsentrasi surfaktan. Sebagai contoh pada sistem nanoemulsi MCT/capsantin dengan surfaktan Tween 80 dan Span 20, menghasilkan respon yang berbeda antara batas bawah campuran sebesar 5% dan batas atas 10%. Pada batas bawahnya, kenaikan kecepatan putar stirrer mampu memperkecil ukuran partikel, sedangkan pada batas atasnya kenaikan kecepatan

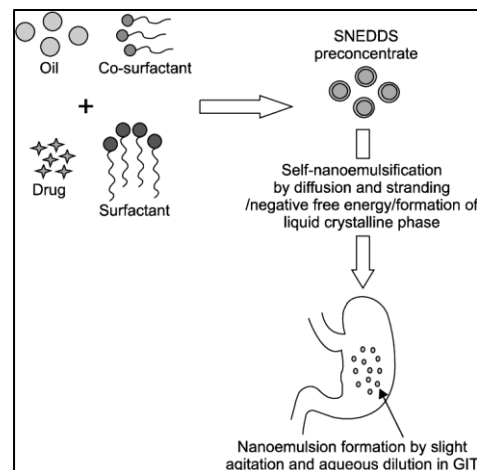
putar *stirrer* tidak memberikan efek. Contoh lainnya, pemanasan mampu menurunkan viskositas SNEDDS sehingga kelarutan minyak terhadap surfaktan non-ionik ditingkatkan dan tegangan muka berkurang (Akhoondinasab Meibodi *et al.*, 2014).

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). Metode SNEDDS lebih dipilih daripada metode nanoemulsi yang mengandung air karena lebih stabil dan lebih kecil volumenya sehingga memungkinkan untuk dijadikan bentuk sediaan *hard* atau *soft* gelatin kapsul. Metode SNEDDS juga dapat meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air dengan melewati tahapan disolusi obat (Gupta *et al.*, 2011). Formulasi SNEEDS yang optimal dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan, kosurfaktan, rasio masing-masing komponen, pH dan suhu emulsifikasi terjadi, serta sifat fisikokimia obat (Date *et al.*, 2010).

5. Mekanisme Kerja *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

Mekanisme SNEDDS dalam penghantarannya yang berbasis lipid terdiri dari beberapa fase. Fase yang pertama yaitu fase pencernaan dimana terjadi proses autokalitik yang mana lipid akan mengalami penghancuran fisik menjadi emulsi saat kontak dengan cairan lambung

untuk selanjutnya terjadi hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak dan selanjutnya menjadi campuran *micelle* dengan garam empedu. Fase berikutnya yaitu fase absorpsi dimana terjadi proses penghantaran obat melalui difusi pasif, difusi terfasilitasi dan transport aktif menuju sel. Fase yang terakhir adalah fase sirkulasi dimana dilakukan proses seleksi ukuran partikel. Obat dengan sistem penghantaran berbasis lipid memiliki nilai $\log P > 5$ dengan solubilitas $TG > 50$ mg/ml yang akan memasuki sistem penghantaran dengan sistem limfatik dan langsung menuju target sel (Debnath *et al.*, 2011).



Gambar 1 Self-nanoemulsifying drug delivery system; GIT, gastrointestinal tract. (Priani, 2022)

6. Komponen Penyusun *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS).

a. Minyak

Karakteristik fisikokimia fase minyak seperti kepolaran dan viskositas sangat mempengaruhi formula SNEDDS dalam beberapa hal yaitu kemampuan untuk membentuk nanoemulsi secara spontan, ukuran tetesan nanoemulsi, dan kelarutan obat dalam sistem. Lipofilisitas dan konsentrasi fase minyak dalam SNEDDS proporsional terhadap ukuran tetesan nanoemulsi yang didapat (Makadia *et al.*, 2013). Oleh karena itu, dalam formulasi dapat juga digunakan campuran minyak dan trigliserida rantai medium (6-12 karbon) untuk mendapatkan emulsifikasi dan drug loading yang bagus. Trigliserida rantai medium ini mempunyai kapasitas solven yang tinggi dan resisten terhadap oksidasi (Debnath *et al.*, 2011). Sehingga campuran minyak dan trigliserida akan menghasilkan karakteristik fase minyak yang dibutuhkan dalam sistem SNEDDS (Makadia *et al.*, 2013).

SNEDDS tidak boleh terlalu banyak karena dapat mengakibatkan iritasi saluran cerna. Surfaktan yang bersifat amfifilik dapat melarutkan dalam jumlah banyak jenis obat hidrofobik (Sapra *et al.*, 2012). Surfaktan berperan dalam memperkecil ukuran tetesan emulsi, serta menjaga zat aktif dalam jangka waktu lama pada tempat absorpsi, sehingga tidak terjadi pengendapan dalam saluran cerna. Tween 80 merupakan surfaktan non-ionik dengan nilai HLB 15 yang stabil untuk emulsi o/w dan

aman bagi tubuh. Tween 20 sebagai surfaktan yang berikatan dengan ko-surfaktan akan mampu meningkatkan stabilitas termodinamika formulasi nanoemulsi dan mampu meningkatkan fluiditas antarmuka (Syukri *et al.*, 2018).

Transcutol dalam penelitian Basalious *et al* (2010) menyebutkan bahwa transcutol yang terpilih menjadi ko-surfaktan dalam pengembangan formulasi SNEDDS bertujuan untuk meningkatkan kemampuan pemuatan obat. Surfaktan merupakan salah satu komponen penting dalam pembuatan SNEDDS. 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). Kemampuan emulsifikasi surfaktan menentukan kemampuan SNEDDS terdispersi secara cepat dalam kondisi pengadukan ringan. Surfaktan juga meningkatkan kemampuan minyak dalam melarutkan obat (Patel *et al.*, 2010). Surfaktan non-ionik yang larut air (polioksietilen-20-sorbitan monooleat) banyak digunakan dalam formulasi SNEDDS. Surfaktan jenis ini juga lebih aman, biokompatibel dan tidak terpengaruh oleh pH jika dibandingkan dengan jenis surfaktan ionik.

Surfaktan dengan nilai HLB<10 bersifat hidrofobik (kecuali Sorbitan monoester) dan dapat membentuk nanoemulsi air dalam minyak (w/o). Sedangkan surfaktan dengan nilai HLB>10 bersifat

hidrofilik (kecuali polisorbat 80) dan dapat membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w). Dalam beberapa formulasi, dapat digunakan campuran surfaktan hidrofobik dan hidrofilik untuk membentuk nanoemulsi dengan karakteristik yang diinginkan (Debnath *et al.*, 2011). 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 dalam SNEDDS dapat berupa sebagai surfaktan tunggal atau kombinasi beberapa surfaktan (Desai *et al.*, 2012). Surfaktan yang berbeda diskriminasi untuk melihat kemampuan emulsifikasi fase minyak yang dipilih. Surfaktan dipilih berdasarkan transparansi dan kemudahan emulsifikasi (Patel *et al.*, 2011). Secara umum, surfaktan untuk SNEDDS harus sangat hidrofilik dengan HLB berkisar antara 15–21 (Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan surfaktan non-ionik dengan nilai HLB tinggi akan membantu dalam pembentukan nanoemulsi o/w dengan cepat dalam media berair. Surfaktan non-ionik lebih sering digunakan mengingat sifatnya yang kurang terpengaruh oleh pH, aman, dan biokompatibel sehingga penggunaan surfaktan non-ionik lebih sering daripada ionik dan umumnya surfaktan non-ionik diizinkan untuk penggunaan melalui rute oral (Azeem *et al.*, 2009).

Konsentrasi surfaktan berperan dalam pembentukan tetesan berukuran nanoemeter. Banyaknya jumlah obat hidrofobik yang ingin dilarutkan dalam sistem SNEDDS membutuhkan surfaktan dalam konsentrasi yang besar juga. Oleh karena itu, konsentrasi surfaktan dalam sistem SNEDDS harus disesuaikan agar tidak terlalu besar dan menimbulkan efek yang tidak baik pada kulit dan saluran cerna (Singh *et al.*, 2009). Pemilihan surfaktan untuk pembuatan sediaan SNEDDS adalah surfaktan non-ionik dengan sifat yang lebih cenderung hidrofilik ditandai dengan nilai HLB antara 15-21. Surfaktan non-ionik dipilih karena ketoksikan, efek samping yang rendah, kurang terpengaruh terhadap pH, serta aman. Struktur dari surfaktan yang mempengaruhi atau memiliki efek penetrasi minyak kedalam lapisan surfaktan untuk pembentukan ukuran partikel nano adalah gugus rantai alkil.

b. Ko-surfaktan

Molekul rantai pendek atau kosurfaktan dapat membantu menurunkan tegangan antar muka sehingga dapat mengecilkan ukuran partikel nanoemulsi (Debnath *et al.*, 2011). Alkohol rantai pendek yang biasa digunakan sebagai kosurfaktan tidak hanya mampu menurunkan tegangan muka antara air dan minyak saja, namun juga dapat meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon

surfaktan sehingga lebih mudah terlarut dalam minyak (Yetukuri & Sudheer, 2012).

Kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS juga berfungsi untuk meningkatkan *drug loading* dalam sistem SNEDDS. Kosurfaktan mempengaruhi *emulsification time* dan ukuran tetesan nanoemulsi sistem (Makadia *et al.*, 2013). Namun, kosurfaktan alkohol memiliki keterbatasan yaitu dapat menguap keluar dari sel dalam sediaan *soft gelatin kapsul* sehingga menyebabkan presipitasi obat (Singh *et al.*, 2009). Kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS dapat meningkatkan disolusi dari zat aktif, serta memperbaiki dispersibilitas dan absorpsi zat aktif. Propilen glikol merupakan kosurfaktan yang dapat membantu absorpsi obat (Rowe *et al.*, 2009).

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 partisipasinya diantara dua fase tersebut (Azeem *et al.*, 2009). Kosurfaktan yang umum digunakan adalah solven organik dan alkohol rantai pendek (etanol sampai butanol), propilen glikol, alkohol rantai medium, dan amida (Patel *et al.*, 2010). Kosurfaktan berupa senyawa amfifilik seperti propilen glikol, polietilen glikol, dan glikol ester memiliki afinitas terhadap fase air dan minyak (Makadia *et al.*, 2013).

B. *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*

1. Pengertian *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*

Biopharmaceutical Classification System (BCS) atau sistem klasifikasi biofarmasetika adalah suatu model eksperimental yang mengukur permeabilitas dan kelarutan suatu zat dalam kondisi tertentu. Sistem ini dibuat untuk pemberian obat secara oral. Untuk melewati studi bioekivalen secara *in vivo*, suatu obat harus memenuhi persyaratan kelarutan dan permeabilitas yang tinggi (Bethlehem, 2011).

Bioavaibilitas obat merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai efektifitas suatu sediaan farmasi. Kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna merupakan faktor yang dapat mempengaruhi bioavaibilitas. Sistem dispersi padat dan sistem penghantaran obat mukoadhesif merupakan salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna (Sutriyo et al., 2005).

2. Tujuan dan Konsep *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*

(Reddy & Sowjanya, n.d.)

- a. Untuk meningkatkan efisiensi pengembangan obat dan proses peninjauan dengan merekomendasikan strategi untuk mengidentifikasi uji bioekivalensi
- b. Untuk merekomendasikan kelas pelepasan cepat dari bentuk sediaan padat oral yang secara bioekivalensi dapat dinilai berdasarkan uji disolusi *in vitro*.

- c. Untuk merekomendasikan suatu metode untuk klasifikasi yang sesuai dengan disolusi bentuk sediaan dengan karakteristik kelarutan dan permeabilitas produk obat.

3. Klasifikasi *Biopharmaceutical Classification System* (BCS)

Klasifikasi *Biopharmaceutical Classification System* (BCS)

terbagi menjadi beberapa yaitu :

a. Kelas I

Kelas I (Permeabilitas tinggi, Kelarutan tinggi). Misalnya metoprolol, diltiazem, verapamil, propranolol. Obat kelas I menunjukkan penyerapan yang tinggi dan disolusi yang tinggi. Senyawa ini umumnya sangat baik diserap. Senyawa Kelas I diformulasikan sebagai produk dengan pelepasan segera, laju disolusi umumnya melebihi pengosongan lambung. Oleh karena itu, hampir 100% penyerapan dapat diharapkan jika setidaknya 85% dari produk larut dalam 30 menit dalam pengujian disolusi *in vitro* dalam berbagai nilai pH, oleh karena itu data bioekivalensi *in vivo* tidak diperlukan untuk menjamin perbandingan produk (Wagh *et al.*, 2010).

b. Kelas II

Kelas II (Permeabilitas tinggi, Kelarutan rendah). Misalnya fenitoin, danazol, ketokonazol, asam mefenamat, nifedipine.

Obat kelas II memiliki daya serap yang tinggi tetapi laju disolusi rendah. Dalam disolusi obat secara *in vivo* maka tingkat penyerapan terbatas kecuali dalam jumlah dosis yang sangat tinggi. Penyerapan obat untuk kelas II biasanya lebih lambat daripada kelas I dan terjadi selama jangka waktu yang lama. Korelasi *in vitro-in vivo* (IVIVC) biasanya diterima untuk obat kelas I dan kelas II. Bioavailabilitas produk ini dibatasi oleh tingkat pelarutnya. Oleh karena itu, korelasi antara bioavailabilitas *in vivo* dan *in vitro* dalam solvasi dapat diamati (Reddy & Sowjanya, n.d.).

c. Kelas III

Kelas III (Permeabilitas rendah, Kelarutan tinggi). Misalnya simetidin, acyclovir, neomycin B, captopril. Permeabilitas obat berpengaruh pada tingkat penyerapan obat, namun obat ini mempunyai laju disolusi sangat cepat. Obat ini menunjukkan variasi yang tinggi dalam tingkat penyerapan obat. Karena pelarutan yang cepat, variasi ini disebabkan perubahan permeabilitas membran fisiologi dan bukan faktor bentuk sediaan tersebut. Jika formulasi tidak mengubah permeabilitas atau waktu durasi pencernaan, maka kriteria kelas I dapat diterapkan (Reddy & Sowjanya, n.d.).

d. Kelas IV

Kelas IV (Permeabilitas rendah, Kelarutan rendah). Misalnya taxol, hydroclorthiaziade, furosemid. Senyawa ini memiliki bioavailabilitas yang buruk. Biasanya mereka tidak diserap dengan baik dalam mukosa usus. Senyawa ini tidak hanya sulit untuk terdisolusi tetapi sekali didisolusi, sering menunjukkan permeabilitas yang terbatas di mukosa *gastro intestinal* (GI). Obat ini cenderung sangat sulit untuk diformulasikan (Wagh *et al.*, 2010).

	High Solubility	Low Solubility
Extensive Metabolism	<u>Class 1</u> High Solubility Extensive Metabolism	<u>Class 2</u> Low Solubility Extensive Metabolism
Poor Metabolism	<u>Class 3</u> High Solubility Poor Metabolism	<u>Class 4</u> Low Solubility Poor Metabolism

Gambar 2 Pembagian Biopharmaceutical Classification System (BCS)
(Smetanova Libuse, 2014)

C. Rute Oral

1. Pengertian

Rute oral merupakan salah satu cara pemakaian obat melalui mulut dan akan masuk ke dalam tubuh melalui saluran pencernaan. Rute oral

bertujuan untuk terapi dan memberikan efek sistemik yang dikehendaki. Rute oral merupakan cara mengonsumsi obat yang dinilai paling mudah dan menyenangkan, murah serta umumnya paling aman. Kekurangan dari rute pemberian obat secara oral adalah bioavailibilitasnya banyak dipengaruhi oleh beberapa faktor, iritasi pada saluran cerna, perlu kerjasama dengan penderita (tidak dapat diberikan pada penderita koma), timbul efek lambat, tidak bermanfaat untuk pasien yang sering muntah, diare, tidak sadar, tidak kooperatif, untuk obat iritatif rasa tidak enak penggunaannya terbatas, obat yang in-aktif/terurai oleh cairan lambung/usus tidak bermanfaat (penisilin G, insulin), absorpsi obat tidak teratur. Bentuk sediaan obat oral, antara lain, tablet, kapsul, obat hisap, sirup dan tetesan. Salah satu cara pemberian obat oral yaitu melalui sub lingual dan bukal, yang merupakan cara pemberiannya ditaruh dibawah lidah dan pipi bagian dalam.

Rute oral telah diakui sebagai metode pemberian obat yang paling nyaman dan umum digunakan karena mudah diberikan, tingginya kepatuhan pasien, efektivitas biaya, kendala sterilitas minimum, dan desain bentuk sediaan yang fleksibel. Namun, bioavailabilitas yang rendah menjadi tantangan utama dalam desain bentuk sediaan oral. Bioavailabilitas obat adalah bagian dari dosis yang diberikan yang mencapai sirkulasi sistemik (Bhosle *et al.*, 2017).

Bioavailabilitas oral ini dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti kelarutannya di dalam air, permeabilitas obat, laju disolusi, metabolisme lintas pertama, metabolisme presistemik, dan kerentanan terhadap mekanisme efflux (Krishnaiah *et al.*, 2010). Untuk mendapatkan respon farmakologis yang dibutuhkan, suatu obat harus mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik (Savjani *et al.*, 2012).

2. Mekanisme Penghantaran Sistem Oral

Pemberian obat melalui rute oral atau peroral diartikan ketika suatu bentuk sediaan diberikan melalui mulut untuk mencapai efek lokal maupun absorpsi sistemik di lokasi tertentu di sepanjang saluran pencernaan. Saluran pencernaan manusia terdiri dari rongga mulut, faring, kerongkongan, lambung, dan usus halus dan usus besar (Mastropietro *et al.*, 2017). Obat yang diberikan melalui rute ekstravaskuler harus diabsorpsi untuk mencapai sirkulasi sistemik. Molekul obat harus melewati beberapa penghalang fisiologis sebelum mencapai sistem pembuluh darah. Misalnya, ketika obat diberikan secara oral, maka harus larut terlebih dahulu untuk melepaskan molekul obat untuk kemudian melewati berbagai lapisan di saluran pencernaan tempat obat itu memasuki kapiler. Saat molekul obat di pembuluh darah berpindah ke berbagai jaringan dan organ seperti otot atau jantung, proses ini dinamakan distribusi. Proses selanjutnya yaitu metabolisme

melalui reaksi enzimatik untuk mengubah molekul obat menjadi metabolit sehingga memiliki efek farmakologi. Obat yang tidak dapat diubah dari tubuh akan dikeluarkan melalui ginjal atau saluran empedu pada proses ekskresi (Bauer *et al*, 2014).

3. Faktor yang Mempengaruhi Penghantaran Obat Rute Oral

Sistem penghantaran obat rute oral dapat dikatakan berhasil apabila obat dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik dan mencapai reseptor target yang sesuai. Sebelum obat memberikan efek terapeutik, obat terlebih dahulu mengalami absorpsi di saluran gastrointestinal. Absorpsi obat yang diberikan rute oral dipengaruhi oleh kondisi fisiologis saluran gastrointestinal dan sifat fisikokimia obat. Faktor primer yang mempengaruhi absorpsi obat rute oral yakni kelarutan, permeabilitas, laju disolusi. Faktor sekunder yang mempengaruhi absorpsi obat rute oral yakni waktu pengosongan lambung, motilitas usus, waktu transit gastrointestinal, komposisi, volume, sifat cairan di saluran gastrointestinal, makanan, usia, dan karakteristik formula obat. Telah diketahui, dengan meningkatkan kelarutan dan permeabilitas obat, maka terjadi peningkatan laju dan derajat absorpsi oral sehingga berdampak pada bioavailabilitas obat. Sehingga, bioavailabilitas oral dari bahan aktif farmasi dapat dioptimalkan karena dipengaruhi oleh banyak faktor tambahan, baik fisiologis maupun teknologi pembuatan yang dapat dimodifikasi untuk mendapatkan bioavailabilitas yang terbaik (Ruiz & Montoto, 2018).

D. Hipertensi

1. Defenisi Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah kondisi medis kronis di mana tekanan darah di arteri meningkat, yang mengharuskan jantung bekerja lebih keras dari biasanya untuk mengalirkan darah melalui pembuluh darah (Ibekwe *et al.*, 2015). Hipertensi merupakan suatu keadaan tekanan darah dalam arteri mengalami peningkatan yang tidak normal secara terus menerus. Hipertensi dapat mengakibatkan suplai oksigen dan nutrisi yang dibawa oleh darah terhambat sampai ke jaringan tubuh yang membutuhkan, sehingga memberi gejala berlanjut pada suatu target organ tubuh yang menimbulkan kerusakan lebih berat pada target organ bahkan kematian (Kayce Bell and June Twiggs, 2018).

Hipertensi pada saat ini dijuluki sebagai *The Sililent Killer Deseases* yang merupakan faktor resiko utama terjadinya gagal jantung, gagal ginjal, strok dan infark myokard. Hipertensi disebabkan oleh banyak faktor dan merupakan hasil interaksi antara faktor genetik, lingkungan dan faktor resiko serta faktor sosioekonomi (Della-Morte and Rundek, 2015). Kerusakan organ akibat komplikasi hipertensi tergantung pada besarnya peningkatan tekanan darah dan lamanya kondisi tekanan darah yang tidak terdiagnosis dan tidak terobati (Kemenkes, 2019).

2. Penatalaksanaan hipertensi

Penatalaksanaan hipertensi meliputi modifikasi gaya hidup namun terapi antihipertensi dapat langsung dimulai untuk hipertensi derajat 1 dengan penyerta dan hipertensi derajat 2. Penggunaan antihipertensi harus tetap disertai dengan modifikasi gaya hidup.

Tujuan pengobatan pasien hipertensi adalah:

- a. Target tekanan darah <150/90 mmHg, untuk individu dengan diabetes, gagal ginjal, dan individu dengan usia >60 tahun <140/90 mmHg.
- b. Penurunan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.
- c. Target tekanan darah 60 tahun <6 g/hari. Beberapa hal lain yang disarankan adalah target aktivitas fisik minimal 30 menit/hari dilakukan paling tidak 3 hari dalam seminggu serta pembatasan konsumsi alkohol.
- d. Terapi farmakologi bertujuan untuk mengontrol tekanan darah hingga mencapai tujuan terapi pengobatan. Berdasarkan JNC VIII pilihan antihipertensi didasarkan pada ada atau tidaknya usia, ras, serta ada atau tidaknya gagal ginjal kronik. Apabila terapi antihipertensi sudah dimulai, pasien harus rutin kontrol dan mendapat pengaturan dosis setiap bulan hingga target tekanan darah tercapai. Perlu dilakukan pemantauan tekanan darah, LFG dan elektrolit.1,4.

3. Jenis obat antihipertensi:

- a. Diuretik obat-obatan jenis diuretik bekerja dengan mengeluarkan cairan tubuh (lewat kencing), sehingga volume cairan tubuh berkurang mengakibatkan daya pompa jantung menjadi lebih ringan dan berefek pada turunnya tekanan darah. Contoh obat-obatan ini adalah: bendroflumethiazide, chlorthizlidone, hydrochlorothiazide, dan indapamide.
- b. ACE-Inhibitor kerja obat golongan ini menghambat pembentukan zat angiotensin II (zat yang dapat meningkatkan tekanan darah). Efek samping yang sering timbul adalah batuk kering, pusing sakit kepala dan lemas. Contoh obat yang tergolong jenis ini adalah catopril, enalapril, dan lisinopril.
- c. CCB golongan obat ini berkerja menurunkan menurunkan daya pompa jantung dengan menghambat kontraksi otot jantung (kontraktilitas). Contoh obat yang tergolong jenis obat ini adalah amlodipine, diltiazem dan nitrendipine.
- d. ARB kerja obat ini adalah dengan menghalangi penempelan zat angiotensin II pada reseptornya yang mengakibatkan ringannya daya pompa jantung. Obat-obatan yang termasuk golongan ini adalah eprosartan, candesartan, dan losartan.
- e. Beta blocker, mekanisme obat antihipertensi ini adalah melalui penurunan daya pompa jantung. Jenis obat ini tidak dianjurkan pada penderita yang telah diketahui mengidap gangguan pernafasan

seperti asma bronkhial. Contoh obat yang tergolong ke dalam beta blocker adalah atenolol, bisoprolol, dan beta metoprolol.

E. Bioavailabilitas Obat

1. Pengertian

Bioavailabilitas suatu obat adalah laju dan jumlah relatif obat yang mencapai sirkulasi umum tubuh (sistem peredaran darah). Laju relatif obat yang mencapai sistem peredaran darah (laju absorpsi) dapat ditentukan dari konstanta laju absorpsi, sedangkan jumlah relatif obat yang terabsorpsi dapat ditentukan dari availabilitas absolut atau availabilitas relatif. Manfaat dari bioavailabilitas diantaranya adalah dapat mengetahui waktu yang dibutuhkan suatu obat agar dapat memberikan efek terapi dan seberapa banyak obat tersebut dapat terserap oleh tubuh.

Dalam bidang farmakologi ketersediaan hayati atau Bioavailabilitas (BA) adalah pecahan dari dosis obat diberikan yang dapat mencapai peredaran sistemis, salah satu profil penting dari farmakokinetika obat. Berdasarkan definisi, ketika obat diberikan secara intravena, ketersediaannya adalah 100%, namun ketika obat diberikan melalui rute pemberian lain misalnya rute oral, pada umumnya Bioavailabilitasnya akan menurun karena obat tersebut tidak dapat diserap sepenuhnya dan metabolisme lintas pertama atau dapat bervariasi antara satu pasien dengan pasien lainnya.

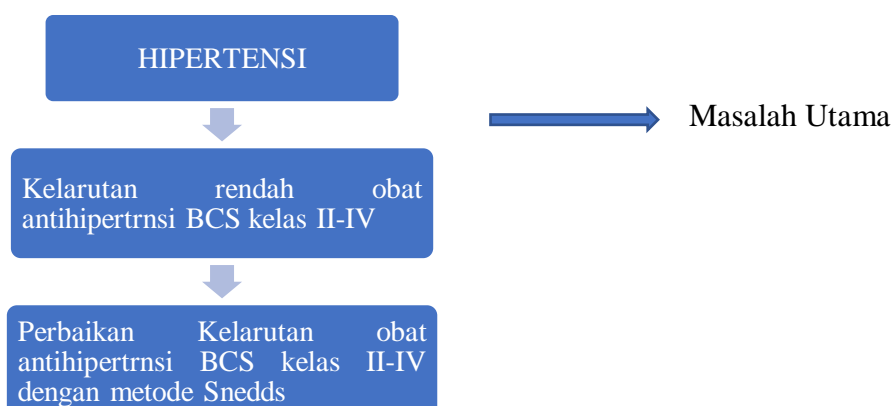
2. Waktu Emulsifikasi

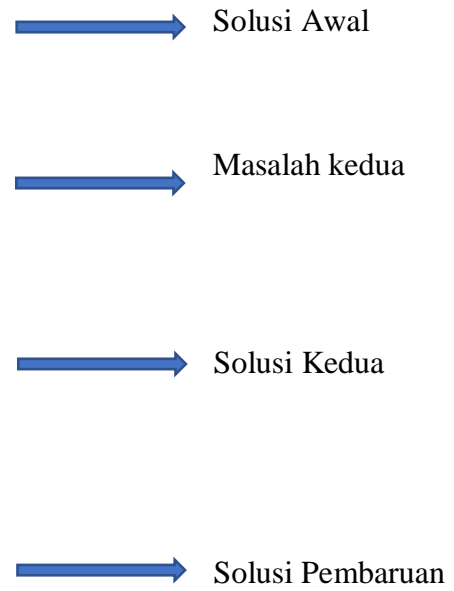
Waktu Emulsifikasi dan Visual Waktu emulsifikasi menunjukkan seberapa cepat suatu SNEDDS teremulsifikasi dalam air ketika teraduk perlahan (Akbar *et al.*, 2021). SNEDDS teremulsifikasi menghasilkan SNEDDS dengan visual transparan, stabil dan memiliki waktu emulsifikasi kurang dari 1 menit, menunjukkan SNEDDS menghasilkan nanoemulsi yang baik (Akbar *et al.*, 2021). Karakter SNEDDS yang stabil yaitu SNEDDS tidak mengalami pemisahan, presipitasi, koalesensi dan konversi menjadi emulsi (Anwer *et al.*, 2021).

Waktu emulsifikasi dilakukan untuk menentukan seberapa cepat formula SNEDDS membentuk emulsi (Huda & Wahyuningsih, 2016). 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 ko-surfaktan dalam formula SNEDDS sangat penting dalam kaitannya terhadap terjadinya emulsifikasi spontan ketika berada pada saluran cerna (Sahumena *et al.*, 2014), semakin cepat waktu emulsifikasi maka akan meningkatkan absorpsi dari obatnya (Kaur *et al.*, 2013). 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 (Makadia *et al.*, 2013).

F. Kerangka Pikiran





G. Hipotesis

1. Obat-obatan antihipertensi dapat dibuat dalam bentuk sediaan SNEDDS.

2. Ada pengaruh atau dampak dari pengaplikasian dari metode *Self nano emulsifying delivery system* (SNEEDs) sebagai sistem penghantaran obat antihipertensi untuk memperbaiki kelarutan obat.
3. SNEDDS dapat diformulasikan untuk pembuatan obat antihipertensi dan dapat memperbaiki kelarutan yang buruk.