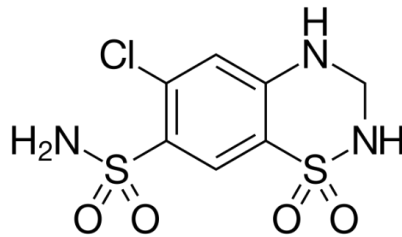


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hydrochlorotiazide (HCT)



Gambar 2. 1 Struktur Kimia Hydrochlorotiazide

Hydrochlorotiazide (HCT) (6-kloro-1, 1-diakso-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiazidin-7-sulfonamida) memiliki rumus molekul $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ (Vaculikova et al., 2016a). Hydrochlorotiazide (HCT) memiliki kelarutan yang praktis tidak larut dalam air (0.7 g/L) serta memiliki permeabilitas yang rendah (Caco-2 permeability: -6.06) (Altamimi et al., 2018).

HCT merupakan obat yang paling umum digunakan sebagai pilihan pertama pada terapi hipertensi. Pada umumnya HCT digunakan dalam bentuk sediaan tablet konvensional, dimana pada bentuk sediaan tersebut memiliki kelemahan yaitu membutuhkan waktu yang lama bagi obat untuk diabsorpsi (Christianti dan Sulaiman 2016).

HCT dapat mempengaruhi mekanisme tubulus ginjal distal dari reabsorpsi elektrolit yaitu dengan cara meningkatkan ekskresi ion natrium dan klorida yang menyebabkan peningkatan diuresis. Selain itu HCT dapat memperburuk toleransi glukosa, menyebabkan hiperglikemia, hipokalemia,

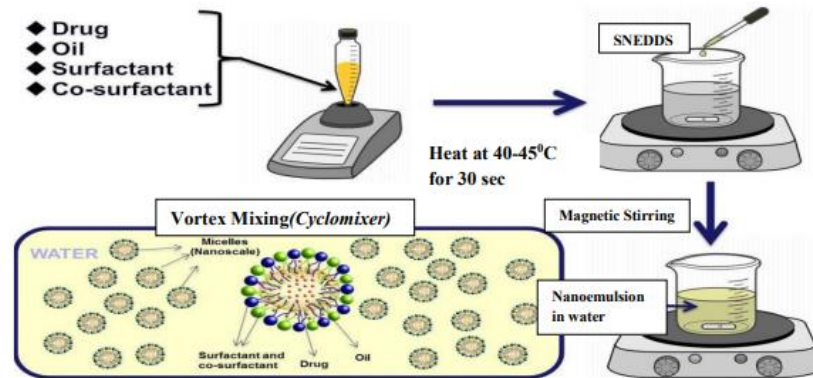
hiperkolesterolemia, serta meningkatkan asam urat (Musini et al., 2014; Vaculikova et al., 2016b).

Biopharmaceutical Classification System (BCS) mengklasifikasikan obat menjadi empat kelas yaitu BCS kelas I yang memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan yang tinggi, BCS kelas II memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah, BCS kelas III memiliki permeabilitas rendah dan kelarutan tinggi, serta BCS kelas IV yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang rendah (Noval & Malahayati, 2021). HCT diklasifikasikan oleh BCS pada kelas IV yang artinya memiliki kelarutan serta permeabilitas yang rendah sehingga menyebabkan absorpsi menjadi kurang sempurna.

B. Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan suatu keadaan terjadinya peningkatan tekanan darah yang tidak normal dalam pembuluh darah arteri dan terjadi secara terus menerus (Gangga et al., 2022). Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri, dimana tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg secara persisten (Mpila & Lolo, 2022). Beberapa faktor yang menyebabkan hipertensi diantaranya faktor (umur atau usia, jenis kelamin), obesitas dari obat-obatan (steroid, obat penghilang rasa sakit), dan karakteristik komorbiditas (Irawan et al., 2020).

C. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)



Gambar 2. 2 Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System

(Kuruvila et al., 2017)

Pada dasarnya, SNEDDS merupakan campuran dari isotropik minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w) (Nasr et al., 2016). Formula SNEDDS banyak digunakan untuk beberapa bahan aktif yang sukar larut dalam air. Berdasarkan pada komponen penyusunnya, SNEDDS terbukti dapat menstabilkan bahan aktif pada proses absorpsi dan dapat mengoptimalkan sifat disolusi bahan aktifnya. Ukuran partikel pada sediaan SNEDDS berkisar antara 20-200 nm. Ukuran tersebut menjadi keunggulan SNEDDS karena semakin kecil ukuran partikelnya akan meningkatkan luas permukaan sehingga penyerapan obat akan lebih baik (Kazi et al., 2019). Keberhasilan formula SNEDDS dilihat dari karakteristik fisik, kestabilan fisik ataupun pelepasan obatnya sehingga akan meningkatkan bioavailabilitas obat (Ananda et al., 2014).

Komponen SNEDDS, terdiri dari :

1. Minyak

Minyak pada formulasi SNEDDS berfungsi sebagai penentu ukuran emulsi yang terbentuk dan kapasitas zat aktif yang dapat dibawa, hal ini karena minyak merupakan pembawa utama zat aktif dalam SNEDDS (Huda & Wahyuningsih, 2016a). Pada umumnya minyak yang digunakan pada formula SNEDDS adalah hidrokarbon jenuh dengan rantai sedang hingga panjang. Trigliserida rantai sedang atau *Medium Chain Triglyceride* (MCT) merupakan asam lemak khusus yang mempunyai rantai karbon antara C₆-C₁₂ serta mempunyai sifat yang jenuh, ukuran molekul yang lebih kecil, titik cair yang rendah, cair pada suhu ruang, serta kandungan energi yang lebih rendah. MCT dapat langsung dicerna dan mudah diserap untuk menyediakan sumber energi yang cepat serta tidak disimpan sebagai lemak tubuh (Isyanti & Sirait, 2021). Minyak MCT yang digunakan pada penelitian ini yaitu :

a. *Virgin Coconut Oil*

VCO adalah minyak kelapa murni yang berasal dari buah kelapa segar, diproses dengan cara alamiah tanpa menggunakan bahan kimia atau bahan sintetik lainnya, tanpa melalui proses *refining*, *bleaching*, dan *deodorizing* (RBD *process*). Pada VCO terdapat kandungan MCT dan komponen antioksidan. VCO memiliki kandungan asam-asam jenuh berantai menengah sebesar 70%. Minyak kelapa murni atau VCO dapat menurunkan risiko kanker, mendukung sistem kekebalan

tubuh, melembutkan kulit serta mengandung kolesterol rendah dan tidak menyebabkan kegemukan (Isyanti & Sirait, 2021).

b. Capryol 90

Capryol 90 atau dengan nama lain propilen glikol monocaprylat dengan rumus molekul $C_{11}H_{22}O_3$ dan berat molekul 202,29. Capryol 90 merupakan larutan yang kental tidak berwarna serta memiliki struktur dengan trigliserida rantai menengah sehingga mampu melarutkan zat aktif obat yang memiliki kelarutan rendah. Capryol 90 telah diteliti secara ekstensif sebagai fase minyak untuk pengembangan dan optimalisasi nanoemulsi dan mikroemulsi untuk berbagai obat yang sulit larut baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Shakeel et al., 2013).

c. Labrasol

Labrasol merupakan campuran dari C_8 dan C_{10} macrogol-8 gliserida (mono- dan di- ester) sebesar 90% dan ester gliserida rantai menengah (mono-, di- dan tri-ester C_8 dan C_{10} sebesar 10% (Heade et al., 2018). Labrasol digunakan sebagai surfaktan non-ionik sels-emulsifying dalam industri farmasi sebagai eksipien aktif, labrasol digunakan untuk meningkatkan kelarutan hidrofobik dalam air dari obat-obatan, serta meningkatkan bioavailabilitas obat hidrofilik melalui peningkatan permeabilitas (McCartney et al., 2019).

d. Miglyol 812

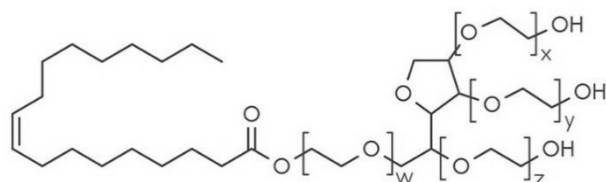
Miglyol 812 merupakan adalah minyak yang netral yang jernih, dengan memiliki nama lain *Caprylic/Capric/Triglyceride* serta dengan nama IUPAC decanoic acid;octanoic acid;propane-1,2,3-triol (Jaworska et al., 2014). Miglyol digunakan sebagai fase minyak dalam formulasi nanoemulsi oleh (Yuliani et al., 2016) menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran droplet 230-280 nm.

e. Myritol 318

Myritol 318 dikenal dengan nama lain neobee oil, neobee m-5, captex 300, vegetable oil 1400, migyol 810 neutral oil, dan migyol 812 neutral oil. Memiliki komposisi asam lemak dengan dominan asam kaprik (C_{10}) sekitar 50-80% dan asam kaprilik (C_8) sekitar 20-50% (Rowe et al., 2009).

2. Surfaktan

Surfaktan adalah salah satu komponen yang penting dalam pembuatan SNEDDS. Surfaktan memiliki bagian lipofil dan hidrofil pada struktur molekulnya serta memiliki molekul bagian polar yang suka dengan air (hidrofilik) serta bagian non polar yaitu yang suka dengan minyak (lipofilik) (Fudholi, 2013).

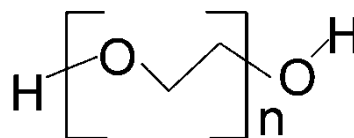


Gambar 2. 3 Struktur Kimia Tween 80

Surfaktan yang digunakan pada penelitian ini ialah Tween 80 yang memiliki nama kimia polyoxyethylene 20 sorbitan monooleat dan memiliki rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$. Tween 80 memiliki HLB sebesar 15 yang sesuai atau dapat digunakan untuk formulasi SNEDDS (Rowe et al., 2009).

3. Ko-surfaktan

Ko-surfaktan pada formula SNEDDS dapat meningkatkan disolusi dari obat atau zat aktif dan dapat memperbaiki dispersibilitas serta absorpsi obat atau zat aktif (Rowe et al., 2009). Ko-surfaktan yang digunakan pada penelitian ini adalah polietilen glikol (PEG) yang memiliki sifat stabil, mudah larut dalam air hangat, tidak beracun, non-korosif, tidak berbau, tidak berwarna, memiliki titik lebur yang sangat tinggi ($580^{\circ}F$), tersebar merata, higroskopik atau mudah menguap dan dapat mengikat pigmen (Nugroho & Sari, 2018). PEG 400 atau polietilen glikol 400 memiliki nama lain makrogol 400 merupakan polimer dari etilen oksida dan air. Memiliki berat molekul 380 sampai 420 gram/mol. Dengan pemerian cairan kental jernih, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, bau khas lemah, dan agak higroskopis. Kelarutan dari PEG 400 ialah larut dalam air, ethanol, dan juga aseton (Kemeskes RI, 2014).



Gambar 2. 4 Struktur Kimia PEG 400

D. Evaluasi Sediaan

1. Uji Ukuran Partikel

Rerata ukuran partikel serta distribusi ukuran partikel diukur menggunakan alat *Particle Size Analyzer*. Hal ini merupakan faktor penting dalam kinerja *Self-emulsifying* karena menentukan tingkat pelepasan obat dan stabilitas emulsi (Zhao, 2015).

2. Uji Zeta Potensial

Zeta potensial merupakan potensial listrik yang diciptakan dari pemisahan muatan dalam antarmuka cair-cair oleh lapisan ganda yang dapat mempengaruhi energi interaksi antar partikel yang mengontrol stabilitas partikel dan sistem penghantar obat (Li et al., 2019). Nilai zeta potensial dapat dikatakan baik apabila berkisar kurang lebih 30 mV dan nilai tersebut dapat menghasilkan sistem yang stabil (Syukri et al., 2021).

3. Uji Solubilitas

Uji solubilitas (uji kelarutan) dilakukan untuk mendapatkan minyak terpilih yang kemudian akan digunakan dalam formulasi SNEDDS berdasarkan pada kemampuan yang paling baik dalam melarutkan bahan obat atau zat aktif. Kemampuan minyak untuk melarutkan zat aktif dengan baik menentukan kapasitas zat aktif yang dapat dibawa (Nurismawati & Priani, 2021).

4. Uji Transmittan

Uji transmittan pada sediaan SNEDDS dilakukan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 650 nm (Putri et al.,

2021). Kejernihan atau nilai transmittan adalah salah satu kontrol dalam pembuatan dispersi pada sediaan SNEDDS. Pada pembuatan nanoemulsi, pengukuran % transmittan adalah salah satu faktor paling penting. Nilai transmittan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa sediaan SNEDDS menghasilkan dispersi yang jernih serta transparan dengan ukuran tetesan diperkirakan mencapai nanometer (Zubaydah et al., 2023). Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Budastra et al., 2022) hasil % transmittan dikatakan baik yaitu lebih dari 80% dengan menghasilkan dispersi yang jernih dan transparan.

5. Uji *Drug Loading*

Uji *drug loading* dilakukan untuk mengetahui jumlah zat aktif yang larut dalam formula SNEDDS. *Drug loading* menggambarkan konsentrasi zat aktif yang terlarut dalam formulasi SNEDDS. Semakin besar nilai dari *drug loading* maka volume SNEDDS yang diberikan secara oral menjadi semakin kecil (Chabib, 2016).

6. Uji Stabilitas

Uji stabilitas pada SNEDDS dilakukan untuk memberikan jaminan stabilitas obat dalam waktu penyimpanan yang lama. Stabilitas termodinamika dapat terjadi apabila energi bebas dispersi koloid (pembentukan droplet dalam air) lebih rendah dari energi bebas pemisahan fase minyak dan air (Rao & McClements, 2012). Bentuk yang tidak stabil pada sistem emulsi yaitu ditandai dengan terbentuknya agregat atau globul-globul dari fase dispersi, terbentuknya lapisan karena agregat yang tidak

menyatu, dan terlihat pada fase dispersi yang memisah (Allen & Ansel, 2014).

7. Uji Viskositas

Viskositas menunjukkan karakteristik suatu cairan dan merupakan tahanan dari suatu cairan untuk mengalir, semakin tinggi viskositas dari suatu sediaan maka semakin tinggi tahanannya. Pengukuran viskositas dilakukan untuk melihat kekentalan pada sediaan SNEDDS yang dihasilkan, karena pengaruh penambahan bahan lain (surfaktan dan ko-surfaktan) dan pengaruh dari teknik pembuatan. Tingginya viskositas pada nanoemulsi akan mengurangi ukuran *droplet* nanoemulsi. Peningkatan viskositas bertujuan untuk mengurangi terjadinya penggabungan partikel saat dilakukannya pengadukan. (Annisa et al., 2016).

8. Uji *Emulsification Time*

Emulsification time atau waktu emulsifikasi dilakukan untuk mendapatkan gambaran kemudahan SNEDDS dalam membentuk emulsi saat berada pada tubuh. Pengerjaan waktu emulsifikasi memerlukan sedikit energi sebagaimana emulsifikasi tersebut akan terjadi karena gerak peristaltik pada saluran pencernaan. Waktu emulsifikasi yang singkat dimediasi oleh kerja surfaktan dan ko-surfaktan yang mampu dengan segera membentuk lapisan antarmuka minyak dan air. Ko-surfaktan dapat meningkatkan emulsifikasi dilihat dari panjang rantai alkil hidrofobiknya, yaitu semakin panjang rantainya maka kemampuan emulsi semakin baik (Wahyuningsih & Putranti, 2015). Waktu emulsifikasi dinilai secara visual,

dengan syarat waktu emulsifikasi yang baik pada SNEDDS yaitu kurang dari 2 menit. Semakin cepat waktu emulsifikasi maka akan meningkatkan absorpsi dari obatnya (Kaur et al., 2013).

E. *Simplex Lattice Design (SLD)*

Metode *Simplex lattice design* (SLD) merupakan pengoptimasian formula yang mana berbeda pada komposisi bahan dan akan sama pada jumlah totalnya. Kelebihan dari SLD ini yaitu cepat dan praktis apabila dibandingkan dengan penentuan formula *trial and error*, penentuan formula optimum dengan jumlah percobaan yang lebih sedikit sehingga pada penggunaan bahan dapat diminimalkan (Hajrin et al., 2021).

Metode SLD dapat diaplikasikan dengan tujuan untuk menjaga konsentrasi total tetap konstan, pengoptimalan variabel formulasi, penentuan formula, serta mengetahui jumlah *run*. Pengoptimasian dari metode ini sesuai dengan pengukuran respon yang di *input* dan data variabel. Hasil optimasi merupakan solusi dari program berupa formula-formula baru yang optimum. Pengoptimasian dengan penentuan batasan standar respon yang diinginkan menggunakan range yang mungkin didapat. Formula optimum adalah formula yang mempunyai nilai *desirability* maksimal. Nilai *desirability* menunjukkan nilai fungsi yang memperlihatkan kemampuan program untuk memenuhi syarat standar yang ditetapkan pada hasil. Pada nilai *desirability* yang mendekati 1,0 menunjukkan besarnya kemampuan program untuk menghasilkan produk yang diinginkan (Ramadhani et al., 2017).