

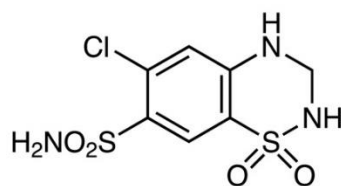
BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi

Hipertensi merupakan keadaan tekanan darah meningkat melebihi batas normal dengan tekanan sistoliknya > 140 mmHg dan diastoliknya > 90 mmHg (Rumi et al., 2020). Penyebab tekanan darah meningkat yaitu peningkatan pada kecepatan denyut jantung, peningkatan resistensi dari pembuluh darah tepi dan peningkatan volume aliran darah. *World Health Organization* (WHO) memberi batasan tekanan darah normal adalah 140/90 mmHg. Pada usia 18 tahun keatas harus mempertahankan tekanan darah kurang dari 140/90 mmHg yang disarankan kisaran kurang dari 130/85 mmHg (Tarigan et al., 2018).

B. Hydrochlorotiazide

1. Definisi



Gambar 2. 1 Struktur Kimia Hydrochlorotiazide

Hydrochlorotiazide (C₇H₈ClN₃O₄S₂) atau (6-kloro-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiazidin-7-sulfonamida) merupakan obat hipertensi golongan diuretik thiazide yang efektif untuk menurunkan

tekanan darah dengan menghambat reabsorpsi natrium dan klorida serta merupakan salah satu obat yang umum digunakan sebagai pilihan pertama pada terapi hipertensi (Vaculikova et al., 2016).

2. Farmakokinetik

HCT tidak dimetabolisme tetapi dieliminasi dengan cepat oleh ginjal. Hydrochlorotiazide memiliki farmakokinetik yaitu waktu paruh hanya sampai 5,6 – 14,8 jam dan tergolong dalam BCS IV yaitu memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas rendah. Yang dimana obat-obat pada golongan BCS IV tidak dapat diberikan efektif dengan pemberian oral. HCT memiliki onset aksi sekitar 2 jam dan mencapai puncak sekitar 4 – 6 jam (Ghadi & Dand, 2017).

C. **Kelarutan**

Kelarutan adalah besar volume maksimum atau bisa disebut dengan massa zat terlarut dalam volume tertentu. Kelarutan pada suatu zat biasanya tergantung pada pelarut yang digunakan, penambahan suhu dan tekanan. Kelarutan tidak selalu disebut dengan kapasitas melarutkan karena pada proses ini bisa terjadi oleh reaksi kimia. Faktor yang mempengaruhi kelarutan yaitu ukuran partikel, temperatur, tekanan, sifat pelarut, zat terlarut, ukuran molekul, polaritas, polimorf, dan laju pelarutan.

Pada BCS kelas IV memiliki permeabilitas rendah serta kelarutan yang rendah sehingga menyebabkan bioavailabilitas yang buruk biasanya

obat ini tidak diserap dengan baik oleh mukosa usus. Bioavailabilitas obat merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menilai efektifitas sediaan farmasi. Faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas yaitu kelarutan yang buruk serta laju disolusi yang rendah (Abdullah & Tahar, 2022).

Biopharmaceutical Classification System (BCS) atau sistem klasifikasi biofarmasetika adalah suatu model eksperimental yang mengukur permeabilitas dan kelarutan suatu zat dalam kondisi tertentu. Untuk melewati studi bioekivalen secara *in vivo*, suatu obat harus memenuhi persyaratan kelarutan dan permeabilitas yang tinggi. Dari klasifikasi *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) dibagi menjadi beberapa kelas diantaranya: (Noval & Malahayati, 2021).

- a. 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. Misalnya Metoprolol, Diltiazem, Verapamil, Propranolol.
- b. 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. Misalnya Fenitoin, Danazol, Ketokonazol, asam mefenamat, Nifedipine.

- c. Kelas III, 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. Misalnya Simetidin, Acyclovir, Neomycin B, Captopril.
- d. Kelas IV, 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 GI. Obat ini cenderung sangat sulit untuk diformulasikan. Misalnya taxol, hydroclorthiazide, furosemid.

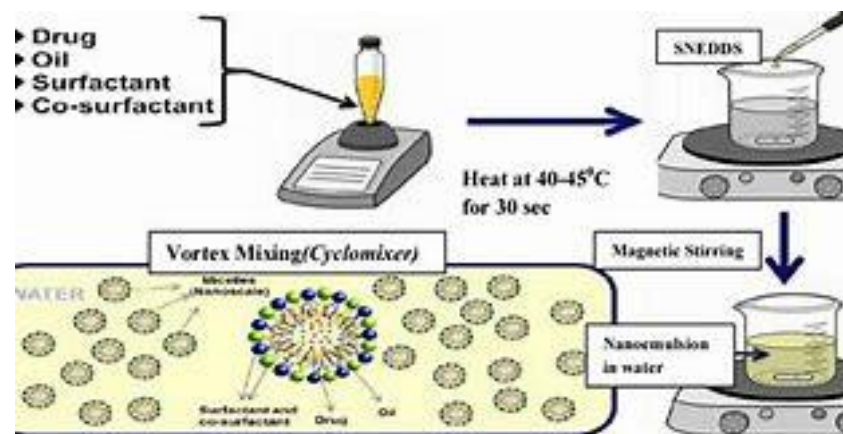
D. Nanoemulsi

Nanoemulsi cocok untuk zat aktif dengan kelarutan rendah karena dapat meningkatkan solubilitas. Nanoemulsi adalah emulsi yang terbuat dari minyak, surfaktan, dan air, dengan ukuran tetesan dalam kisaran 20-200 nm. Selain itu, nanoemulsi secara termodinamika lebih stabil serta jernih, transparan, dan juga memiliki kemampuan melarut yang tinggi daripada sediaan emulsi biasa (Indalifiany et al., 2021). Sistem nanoemulsi digunakan untuk membantu melarutkan obat yang bersifat lipofilik, salah satunya adalah minyak nabati. Partikel bisa berbentuk air dalam minyak atau minyak dalam air, yang dimana air atau minyak merupakan inti partikel (Shabrina & Khansa, 2022).

Keuntungan nanoemulsi yaitu dapat meningkatkan absorpsi, meningkatkan bioavailabilitas, memperkecil ukuran globul sehingga dapat meningkatkan penetrasi zat aktif pada kulit, serta memiliki tegangan permukaan tinggi yang menjadikan nanoemulsi sebagai sistem transport yang efektif (Shabrina & Khansa, 2022).

E. *Self-Nanoemulsifying Drug System (SNEDDS)*

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) adalah campuran isortopik antara minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang spontan membentuk emulsi minyak dalam air (o/w) yang halus dengan ukuran globul kisaran 20-200 nm. Setiap komponen dalam sediaan SNEDDS memiliki peranan penting dalam pembentukan nanoemulsi (Hiral et al., 2013).



Gambar 2. 2 *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*
(Kuruvila et al., 2017)

Dalam keberhasilan formula SNEDDS dapat dilihat dari karakteristik fisik, kestabilan fisik ataupun pelepasan obat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obatnya (Citra Rizky et al, 2017). Untuk

mendapat optimasi formulasi minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan pada sediaan ini dapat dilakukan dengan metode *Simple Lattice Design* (SLD) (Indratmoko et al., 2021).

F. Komponen Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

1) Minyak

Komponen minyak pada formulasi SNEDDS berfungsi untuk menentukan ukuran emulsi yang terbentuk dalam kapasitas zat aktif karena minyak merupakan pembawa utama zat aktif dalam SNEDDS (Huda & Wahyuningsih, 2016). *Long chain triglyceride* (LCT) adalah minyak yang sering digunakan dalam pembuatan nanoemulsi dan memiliki asam lemak khusus yang mempunyai rantai karbon antara C12 atau lebih. *Long chain triglyceride oil* memiliki kemampuan dalam mencegah terjadinya Ostwald ripening dan dapat menghasilkan sediaan dengan ukuran doplet < 100 nm (Yuliani et al., 2016)., *Long chain triglyceride* (LCT) yang digunakan dalam penelitian ini adalah isopropil miristat , minyak zaitun, minyak kedelai, minyak ikan cucut, dan asam oleat. Golongan minyak long chain yaitu sebagai berikut:

a. Isopropyl miristat

Isopropyl miristat (C₁₇H₃₄O₂) memiliki nama lain yaitu Estol IPM-NF; isopropyl ester of myristic acid; isopropylis myristas. Pemerian dari isopropil miristat adalah cairan, tidak berwarna, praktik tidak berbau, dan viskositas rendah yang membeku pada

sekitar 5⁰C, ini meliputi ester dari propan-2-ol dan asam lemak berat molekul tinggi jenuh terutama asam miristat. Kelarutan dari isopropil miristat larut dalam aseton. Kloroform, etanol 95% etil asetat, lemak dan toluen. Praktis tidak larut dalam gliserin, glikol dan air (Rowe et al., 2009).

b. Minyak zaitun

Minyak zaitun memiliki nama lain yaitu *Gomenoleo oil*; *olivae oleum raffinatum*; *pure olive oil*; *olea europaea oil*; *oleum olivae*. Minyak zaitun adalah minyak tetap yang diperoleh dengan ekspresi dingin atau cara mekanis lain yang sesuai dari buah berbiji matang dari *Olea europaea*. Minyak zaitun berupa cairan berminyak bening, tidak berwarna atau kuning, transparan. Ini mungkin mengandung antioksidan yang cocok (Rowe et al., 2009).

c. Minyak kedelai

Minyak kedelai memiliki nama lain yaitu *soiae oleum raffinatum*; *soja bean oil*; *soyabean oil*; *Lipex 107*; *Lipex 200*. Minyak kedelai berupa cairan bening, berwarna kuning pucat, tidak berbau atau hampir tidak berbau, dengan rasa hambar yang membeku antara suhu -10⁰C sampai -16⁰C. Penyimpanan emulsi minyak kedelai dalam waktu lama terutama pada suhu yang tinggi dan dapat mengakibatkan pembentukan asam lemak bebas dengan

penurunan pH emulsi; degradasi diminimalkan pada pH 6-7 atau pH netral (Rowe et al., 2009).

d. Minyak ikan cucut

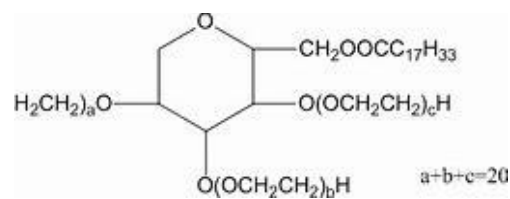
Minyak ikan memiliki manfaat bagi kesehatan yaitu sifat antiinflamasi dan anti *arrhythmic* yang mempunyai manfaat untuk fungsi jantung, mencegah kanker, dan penyakit radang. Minyak ikan yang berkualitas berdasarkan *International Fish Oil Standards* (IFOS) dinilai dengan parameter oksidasi primer maupun sekunder. Parameter oksidasi meliputi sebagai berikut: nilai peroksida (PV) $\leq 5,00$ meq/kg, nilai ansidin $\leq 20,00$ meq/kg, total oksidasi $\leq 26,00$ meq/kg dan bilangan asam lemak bebas $\leq 1,50\%$ (Cahyono et al., 2022).

e. Asam oleat

Asam oleat memiliki nama lain yaitu Acidum oleicum; Crodolene; Crossential 094; elaic acid; Emersol; Glycon; Groco. Asam oleat berupa cairan berminyak berwarna kekuningan hingga coklat pucat dengan bau dan rasa seperti lemak babi yang khas. Asam oleat terutama terdiri dari asam (Z)-9-oktadekenoat bersama dengan berbagai jumlah asam jenuh dan tak jenuh lainnya. Ini mungkin mengandung antioksidan yang cocok (Rowe et al., 2009).

2) Surfaktan

Surfaktan berperan dalam memperkecil ukuran tetesan emulsi dan menjaga zat aktif dalam jangka waktu yang lama pada tempat absorpsi, sehingga tidak menyebabkan pengendapan pada saluran cerna. Surfaktan merupakan salah satu komponen dalam pembuatan SNEDDS (Fudholi, 2013).



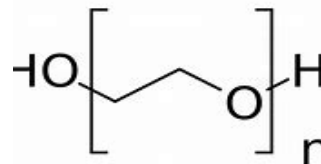
Gambar 2. 3 Struktur Kimia Tween 80

Tween 80 memiliki nama kimia polyoxyethylene 20 sorbitan monooleat serra memiliki rumus molekul $\text{C}_{64}\text{H}_{124}\text{O}_{26}$. Surfaktan yang aman bagi tubuh yaitu tween 80, karena mempunyai nilai *hydrophile-liphophile balance* 15 yang stabil untuk emulsi minyak dalam air (o/w). Surfaktan dengan nilai HLB <10 bersifat hidrofobik yang membentuk nanoemulsi air dalam minyak (w/o). Sedangkan surfaktan dengan nilai HLB >10 bersifat hidrofilik yang membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w) (Shah et al., 2011).

3) Ko-surfaktan

Ko-surfaktan berfungsi untuk meningkatkan *drugloading* dalam sediaan SNEDDS, mempengaruhi *emulsification time* serta mengecilkan ukuran tetesan nanoemulsi sistem (Debnath & Vijay Kumar, 2011). Ko-surfaktan yang dipilih berupa alkohol rantai pendek dikarenakan mampu mengurangi tegangan antarmuka serta mampu meningkatkan pencampuran

air dan minyak karena partisinya diantara dua fase tersebut (Rowe et al., 2009).



Gambar 2. 4 Struktur Kimia PEG 400

Ko-surfaktan yang dapat digunakan dalam formulasi SNEDDS yaitu polietilen glikol (PEG). Polietilen glikol merupakan bahan pembawa stabil yang dapat menghambat pertumbuhan kristal fase transfirmasi sehingga meningkatkan laju disolusi obat karena kelarutannya cepat dalam air serta membantu dalam pembentukan nanoemulsi (Nugroho & Sari, 2018).

Tween 80 dan PEG 400 dipilih sebagai surfaktan dan ko-surfaktan. Tween 80 merupakan surfaktan non ionik berfungsi untuk menjaga keseimbangan antara gugus hidrofil dan lipofil. Sedangkan PEG 400 yang berfungsi untuk mengurangi tegangan permukaan, meningkatkan kelarutan zat yang sukar dalam air (Indratmoko & Nurrahman et al, 2021).

G. Evaluasi Sediaan

1) Uji Ukuran Partikel

Karakteristik ukuran partikel fase minyak dalam air dilakukan untuk mengetahui apakah ukuran partikel yang terbentuk berada pada kisaran <100 nm (Patel et al., 2011). Ukuran droplet dan keseragaman

distribusi ukuran droplet fase minyak dalam air dianalisis dengan alat Particle Size Analyzer (PSA). Ukuran dan keseragaman distribusi ukuran droplet ini dapat digunakan sebagai parameter keseragaman dan reliabilitas metode pembuatan nanoemulsi (Chabib, 2016).

2) Uji Zeta Potensial

Potensial zeta menggambarkan perbedaan muatan antara medium dispersi dan lapisan cairan yang melekat pada partikel zat terdispersi, juga menggambarkan besarnya gaya tolak menolak antar partikel yang terdispersi dalam medium cair. Potensial zeta menggambarkan perbedaan muatan antara medium dispersi dan lapisan cairan yang melekat pada partikel zat terdispersi, juga menggambarkan besarnya gaya tolak menolak antar partikel yang terdispersi dalam medium cair (Chabib, 2016).

3) Uji Solubilitas

Uji solubilitas atau uji kelarutan ini dilakukan untuk mendapatkan minyak terpilih yang akan digunakan pada formulasi SNEDDS dengan kemampuan terbaik dalam melarutkan zat aktif. Pada kemampuan minyak untuk melarutkan zat aktif dengan baik menentukan kapasitas zat aktif yang dibawa.

4) Uji Stabilitas Fisik

Stabilitas yang baik untuk nanoemulsi cenderung mempunyai paruh waktu yang panjang dan bertahan dalam jangka waktu panjang.

Kestabilan ditandai dengan tidak terbentuk gumpalan atau endapan pada sediaan.

5) Uji Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan untuk mengetahui kekentalan SNEDDS yang dihasilkan karena pengaruh penambahan bahan lain serta pengaruh dari teknik pembuatan. Uji viskositas menggunakan alat viskometer *Brookfield*. Parameter uji viskositas antara 30 – 40 cps (Annisa et al., 2016). Tingginya viskositas nanoemulsi akan mengurangi ukuran droplet nanoemulsi yang dimana peningkatan viskositas bertujuan untuk mengurangi terjadinya penggabungan partikel saat pengadukan (Jusnita & Nasution, 2019).

6) Uji Transmittan

Kejernihan yang diukur dalam persen Transmittan adalah salah satu kontrol terhadap pembentukan dispersi dari SNEDDS (Sweed et al., 2021) . Uji transmittan sediaan SNEDDS dilakukan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 650 nm. Apabila nilai transmittannya mendekati 100% maka dapat dikatakan bahwa SNEDDS mempunyai kejernihan yang baik (Putri et al., 2021).

Menurut penelitian (Budastra et al., 2022) didapatkan hasil uji % transmittan menunjukkan bahwa nanopartikel yang terbentuk menghasilkan dispersi yang jernih secara visual dengan nilai % transmittan lebih dari 80% yang dimana % transmittan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa nanopartikel yang terbentuk menghasilkan

dispersi jernih dan transparan dengan ukuran partikel berada pada rentang nanometer.

Syarat pengukuran spektrofotometri UV-Vis dapat digunakan untuk penentuan terhadap sampel yang berupa larutan, gas atau uap. Pada umumnya sampel harus diubah menjadi suatu larutan yang jernih. Untuk sampel yang berupa larutan perlu diperhatikan beberapa persyaratan pelarut yang dipakai antara lain: (Suhartati, 2017)

1. Harus melarutkan sampel dengan sempurna.
2. Pelarut yang dipakai tidak mengandung ikatan rangkap terkonjugasi pada struktur molekulnya dan tidak berwarna (tidak boleh mengadsorpsi sinar yang dipakai oleh sampel).
3. Tidak terjadi interaksi dengan molekul senyawa yang dianalisis.
4. Kemurniannya harus tinggi

Prinsip kerja dari spektrofotometri UV-Vis yaitu mengacu pada interaksi yang terjadi antara energi yang berupa sinar monokromatis dari sumber sinar dengan materi yang berupa molekul (Ningtias & Purnama, 2022). Tahapan-tahapan dalam analisis spektrofotometri secara garis besar adalah:

- a. Pembentukan molekul yang dapat menyerap sinar UV-Vis.
- b. Waktu operasional
- c. Pemilihan panjang gelombang
- d. Pembuatan kurva baku, pada pembuatan kurva baku ini digunakan persamaan garis yang diperoleh dari metode kuadrat

terkecil yaitu $y = bx + a$, Persamaan ini akan menghasilkan koefisien korelasi (r) (Tulandi et al., 2015).

e. Pembacaan absorbansi sampel atau cuplikan

Kelebihan dari Spektrofotometri UV-Vis ini yaitu dapat digunakan untuk menganalisis banyak zat organik maupun anorganik, selektif, memiliki ketelitian yang tinggi dengan kesalahan relatif sebesar 1-3%, analisis dapat digunakan dengan cepat dan tepat, serta dapat digunakan untuk menentukan kuantitas zat yang sangat kecil (Rohmah et al., 2021).

7) Uji *Emulsification time*

Emulsification time merupakan waktu yang dibutuhkan pada SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi saat bertemu dengan cairan saluran pencernaan. Waktu emulsifikasi dilihat secara visual yang memiliki syarat waktu baik untuk SNEDDS yaitu kurang dari 1 menit dengan menghasilkan sistem emulsi jernih. Apabila waktu emulsifikasi lebih dari 2 menit maka menghasilkan sistem emulsi keruh, jadi tidak direkomendasikan untuk formulasi SNEDDS (Varma et al., 2015).

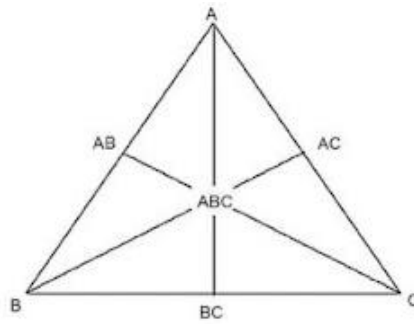
H. *Simplex Lattice Design (SLD)*

Simplex Lattice Design (SLD) adalah desain campuran dalam optimasi formulasi yang mempunyai syarat jumlah total bahan-bahan yang digunakan dalam formulasi selalu konstan. Optimasi formulasi menggunakan metode SLD dilihat berdasarkan pengaruh variabel bebas terhadap respon. Pada prediksi kuantitas variabel bebas terhadap respon

dapat digambarkan dengan suatu model, permukaan respon 3 dimensi dan persamaan polynomial. Model suatu respon terdiri dari *special cubic*, linier dan kuadratik (Dwi Akbar et al., 2022).

Metode SLD merupakan pengoptimasian formula yang mana berbeda pada komposisi bahan akan sama pada jumlah totalnya. Kelebihan dari SLD 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).

Optimasi formulasi SNEDDS menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) yang dilakukan dengan cara memilih formulasi dengan nilai *desirability* yang lebih tinggi. Nilai respon terprediksi dari formulasi optimal yang dihasilkan *design expert* dibuktikan dengan membandingkan nilai respon terukur dari percobaan langsung. Pada nilai respon dibandingkan secara statistik dengan nilai percobaan langsung menggunakan *one sample t-test*. Jika respon terprediksi dan terukur pada formulasi SNEDDS optimal hasil SLD menunjukkan bahwa nilai $p > 0,05$ pada *one sample t-test*, maka formulasi SNEDDS optimal dikatakan valid (Dwi Akbar et al., 2022).



Gambar 2. 5 *Simple Laticce Design (SLD)* (Saputra et al., 2019)