

## **BAB II**

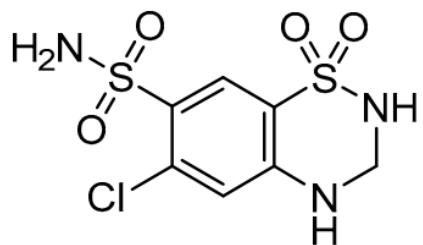
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Hipertensi**

Prevalensi hipertensi yang semakin meningkat di Indonesia, terutama pada rentang usia yang lebih muda, memang merupakan perhatian penting dalam bidang kesehatan. Definisi hipertensi yang digunakan sesuai dengan standar internasional yang mengacu pada tekanan darah sistolik minimal 140 mmHg dan/atau diastolik minimal 90 mmHg. Data ini menunjukkan perlunya kesadaran dan upaya pencegahan yang lebih besar terkait hipertensi di kalangan masyarakat Indonesia (Taringan et al., 2018).

Tekanan darah merupakan masalah kesehatan global yang utama karena dapat menumbuhkan faktor & risiko yang signifikan untuk serangan jantung maupun stroke. Di Indonesia, tekanan darah masih menjadi tantangan terbesar dalam perawatan kesehatan. Bluthochdruck adalah suatu kondisi yang sering ditemukan dalam persediaan medis dasar. Ini adalah masalah kesehatan dengan prevalensi tinggi yang, menurut Riskesdas 2013 mempengaruhi 25,8% orang. Selain itu, pengendalian tekanan darah tetap tidak memadai meskipun telah tersedia obat-obatan yang efektif (Kementerian Republik Indonesia Tahun 2014).

## B. Hydroclortiazide



Gambar 2. 1 *Struktur kimia HCT (Depkes RI, 2013)*

HCT obat kelas diuretik tiazid dengan rumus kimia C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, adalah obat pilihan utama untuk mengobati terapi hipertensi karena secara efektif menurunkan tekanan darah tinggi dengan mencegah reabsorpsi natrium dan klorida (Vaculikova et al., 2016).

Sistem Klasifikasi Biofarmasi (BCS) mengklasifikasikan HCT sebagai obat Kelas IV dengan permeabilitas yang rendah serta ketersediaan hayati yang rendah. Menurut (Altamimi et al., 2018) HCT memiliki permeabilitas yang rendah (Caco-2-Permeabilitas: -6,06) dan mudah larut dalam air (0,7 g / L). Ketersediaan hayati obat-obatan penting karena ketersediaan hayati yang rendah dapat menyebabkan berkurangnya aktivitas biologis dalam tubuh.

## C. Simtem Klasifikasi Biofarmasi (BCS)

BCS memiliki konteks HCT termasuk dalam kelas IV yang menunjukkan kelarutan dan permeabilitas yang rendah dan mengindikasikan bioavailabilitas yang buruk. Karena HCT tidak cepat larut dalam air dan

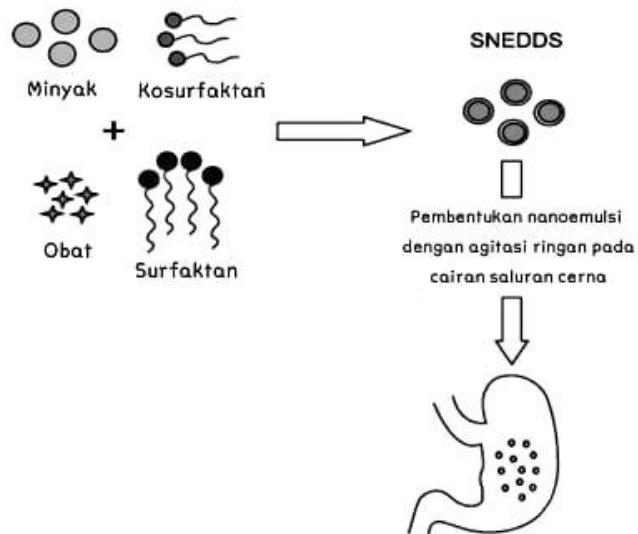
memiliki permeabilitas yang rendah, maka sangat penting untuk mengembangkan metode meningkatkan bioavailabilitas, kelarutan, penyerapan, efek terapeutik, dan ketersediaan hayati obat (Altamimi et al., 2018). Metode yang digunakan untuk meningkankan HCT yaitu dengan menggunakan penghantaran SNEEDS.

#### ***D. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System(SNEDDS)***

*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) merupakan formulasi yang terdiri dari campuran minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang dapat membentuk emulsi minyak dalam air secara spontan ketika terpapar air dengan pengadukan. SNEDDS telah terbukti menjadi metode yang efektif dalam meningkatkan kelarutan zat aktif, meningkatkan stabilitas fisik dan kimia, serta meningkatkan bioavailabilitasnya (Senthilkumaran & Jeganath, 2012).

SNEDDS memiliki sejumlah keunggulan yang membuatnya menjadi pilihan yang menarik dalam pengembangan formulasi obat. Kemampuannya untuk meningkatkan disolusi dan absorpsi zat yang sulit larut dalam air berkat ukurannya yang sangat kecil pada skala nanometer merupakan salah satu keunggulan utamanya. Selain itu, SNEDDS juga menawarkan stabilitas yang lebih baik karena tidak mengandung air, serta fleksibilitas dalam pengemasan, baik dalam bentuk kapsul lunak maupun keras. Ini membuatnya menjadi opsi

yang menarik dalam meningkatkan efektivitas dan stabilitas formulasi obat (Prian, 2021).



Gambar 2. 2 Mekanisme *self nanoemulsification* di Saluran Cerna

(Kumar et al., 2019)

Gambar 2.2 menjelaskan pemberian SNEDDS secara oral, yang menghasilkan pembentukan nanoemulsi ketika sediaan bersentuhan dengan cairan pencernaan dan didukung oleh gerakan peristaltik organ pencernaan. Setelah diserap kembali oleh tubuh, SNEDDS bercampur dengan air untuk membentuk secara umum sistem nanoemulsi dengan ukuran partikel kurang dari 100 nm.

SNEDDS merupakan formulasi yang mengintegrasikan karakteristik fisik, kestabilan fisik, dan pelepasan obat untuk meningkatkan bioavailabilitas sehingga menjadi inovasi dalam bentuk sediaan obat (Ananda et al., 2017).

## **E. Komposisi pembuatan SNEEDS**

### **1. Fase Minyak**

VCO sering digunakan sebagai fase minyak dalam formulasi nanoemulsi karena mengandung asam lemak rantai menengah yang mendorong pembentukan emulsi yang sangat mudah larut. Hal ini memungkinkan tercapainya wilayah self-emulgator yang lebih luas dengan ukuran partikel kurang dari 100 nm.

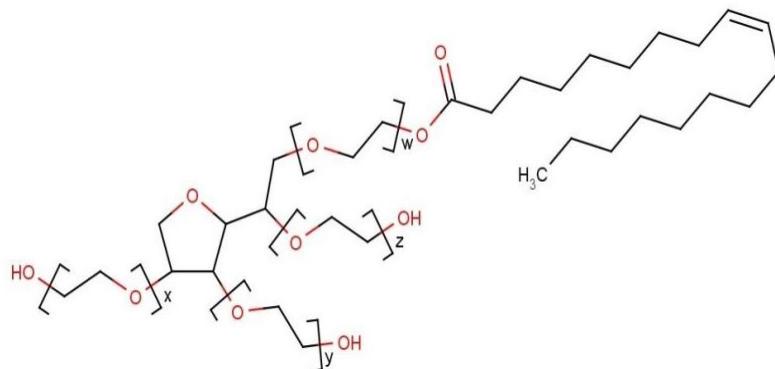
Pada penelitian (Anis yulia rakhman, 2023) VCO memiliki hasil uji solubilitas yang baik sebesar 107,095 ppm, hal ini membuktikan bahwa VCO dapat menjadi minyak pembawa yang melarutkan HCT dan dapat meningkatkan bioavabilitas dari HCT.

Menurut (Khor, 2014) *Medium Chain Triglycerides* (MCT) dalam VCO dapat menghasilkan sediaan nanoemulsi yang lebih stabil dan jernih dibandingkan dengan minyak yang mengandung *Long Chain Triglycerides* (LCT). Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan VCO dengan kandungan MCT dapat meningkatkan kualitas stabilitas dan kejernihan sediaan nanoemulsi.

### **2. Surfaktan**

Surfaktan merupakan komponen penting dalam pembuatan SNEDDS. Struktur molekul surfaktan yang memiliki bagian lipofilik dan hidrofilik memungkinkannya untuk membantu dalam pembentukan dan stabilisasi

emulsi minyak dalam air dalam sistem SNEDDS. Bagian hidrofilik surfaktan berinteraksi dengan air, sementara bagian lipofilik berinteraksi dengan minyak, memfasilitasi pembentukan nanoemulsi yang stabil dan homogen. (Citrariana et al., 2020).

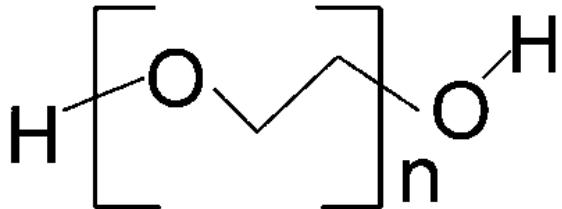


Gambar 2. 3 Struktur kimia Tween 80 (Rowe, Shah et al., 2011).

Tween 80 atau polyoxyethylene 20 sorbitan monoolet adalah surfaktan yang aman bagi tubuh dan sering digunakan dalam formulasi SNEDDS karena memiliki nilai Hydrophilic-Lipophilic Balance (HLB) sekitar 15. Ini membuatnya stabil untuk pembentukan emulsi minyak dalam air (o/w). Surfactan dengan nilai HLB di bawah 10 cenderung bersifat hidrofobik dan membentuk nanoemulsi air dalam minyak (w/o), sedangkan surfaktan dengan nilai HLB di atas 10 bersifat hidrofilik dan membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w). Tween 80 mempunyai nilai HLB yang lebih tinggi sehingga lebih sesuai untuk pembentukan emulsi minyak dalam air (Rowe, Shah et al., 2011).

### 3. Ko-surfaktan

Ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS memainkan peran penting dalam meningkatkan disolusi zat aktif, memperbaiki dispersibilitas, serta meningkatkan absorpsi obat atau zat aktif tersebut. Ko-surfaktan membantu dalam pembentukan nanoemulsi yang stabil dengan mengurangi tegangan permukaan antara minyak dan air, sehingga memungkinkan partikel obat terdispersi dengan baik dalam sistem, meningkatkan luas permukaan dan laju disolusi, serta memfasilitasi absorpsi zat aktif oleh tubuh (Shah et al., 2020).



Gambar 2. 4 Struktur Kimia PEG (Rowe, Shah et al., 2011).

Polietilen glikol (PEG) adalah salah satu ko-surfaktan yang sering digunakan dalam formulasi SNEDDS. PEG berperan sebagai bahan pembawa stabil yang dapat menghambat pertumbuhan kristal fase transisi, sehingga meningkatkan laju disolusi obat karena kelarutannya yang cepat dalam air. Selain itu, PEG juga membantu dalam pembentukan nanoemulsi

dengan memperbaiki dispersibilitas dan stabilitas sistem, sehingga memfasilitasi penyerapan zat aktif oleh tubuh (Nugroho & Sari, 2018).

Pemilihan Tween 80 sebagai surfaktan non-ionik dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan memiliki alasan yang kuat. Tween 80 berfungsi untuk menjaga keseimbangan antara gugus hidrofilik dan lipofilik dalam sistem emulsi, yang penting untuk pembentukan dan stabilisasi nanoemulsi sementara PEG 400 membantu mengurangi tegangan permukaan dan meningkatkan kelarutan zat yang sulit larut dalam air. Kombinasi keduanya dapat membentuk emulsi yang stabil dan meningkatkan efisiensi pengiriman obat dalam formulasi SNEDDS (Indratmoko et al., 2022).

## **F. Evaluasi Sediaan**

### **1. Uji ukuran partikel**

Uji ukuran partikel sangat penting dalam evaluasi sediaan SNEDDS. Hal ini dapat dilakukan menggunakan alat *Particle Size Analyzer*. Ukuran partikel mempengaruhi kinerja *self-emulsifying* karena memengaruhi tingkat pelepasan obat dan stabilitas emulsi. Dengan mengetahui ukuran partikelnya, kita dapat memahami bagaimana sediaan SNEDDS akan berinteraksi dengan tubuh dan memberikan efek yang diinginkan. Ukuran partikel yang baik kurang dari 100nm (Zhao et al., 2019).

## 2. Uji zeta potensial

Uji zeta potensial merupakan salah satu evaluasi penting dalam karakterisasi sediaan SNEDDS. Potensial zeta menggambarkan perbedaan muatan antara medium dispersi dan lapisan cairan yang melekat pada partikel zat terdispersi, serta menggambarkan besarnya gaya tolak menolak antar partikel yang terdispersi dalam medium cair (Chabib, 2016).

Nilai zeta potensial yang baik sekitar 30 mV, karena menunjukkan bahwa sistem cenderung stabil. Oleh karena itu, uji zeta potensial dapat membantu dalam memahami interaksi antar partikel dalam sediaan SNEDDS dan menjadi indikator stabilitas sistem tersebut. Dengan memonitor nilai zeta potensial, peneliti dapat memperkirakan stabilitas sistem SNEDDS dan mengidentifikasi kondisi yang mungkin mempengaruhi kinerja dan stabilitasnya (Syukri et al., 2015).

## 3. Uji Solubilitas

Uji solubilitas atau uji kelarutan merupakan langkah penting dalam pengembangan formulasi SNEDDS. Uji solubilitas dilakukan untuk menentukan minyak terbaik yang dapat larut dengan baik zat aktif atau obat yang akan digunakan dalam formulasi SNEDDS. Kemampuan minyak untuk melarutkan zat aktif secara efektif akan memengaruhi kapasitas zat aktif yang dapat diangkut oleh sistem SNEDDS. Dengan demikian, hasil dari uji solubilitas akan membantu dalam pemilihan minyak yang optimal untuk

meningkatkan efektivitas formulasi SNEDDS (Dyah Ayu Nurismawati & Sani Ega Priani, 2021).

#### 4. Uji *Emulsification Time*

Uji *emulsifikasi time* merupakan langkah penting dalam evaluasi sediaan SNEDDS. *Emulsifikasi time* adalah waktu yang dibutuhkan oleh SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi saat terpapar dengan cairan saluran pencernaan (Khor., 2014).

Dalam evaluasi ini, waktu emulsifikasi dinilai secara visual. Kondisi yang dianggap baik untuk SNEDDS adalah waktu emulsifikasi kurang dari 1 menit, yang menghasilkan sistem emulsi yang jernih. Jika waktu emulsifikasi melebihi 2 menit, maka sistem emulsi cenderung menjadi keruh dan tidak direkomendasikan untuk formulasi SNEDDS (Kaur G et al., 2013). Semakin cepat waktu emulsifikasi, maka akan meningkatkan kemampuan absorpsi dari obat dalam sistem SNEDDS, sehingga mempercepat proses penyerapan obat oleh tubuh.

#### 5. Uji *Drug Loading*

Uji drug loading dilakukan untuk menentukan jumlah zat aktif yang larut dalam formula SNEDDS. Drug loading menggambarkan konsentrasi zat aktif yang terlarut dalam formulasi SNEDDS. Semakin besar nilai drug loading, semakin tinggi konsentrasi zat aktif yang dapat diangkut oleh SNEDDS. Ini penting untuk memastikan bahwa formulasi SNEDDS mampu membawa jumlah zat aktif yang cukup untuk mencapai efek terapeutik yang

diinginkan. Dengan memahami nilai drug loading, peneliti dapat menyesuaikan formulasi SNEDDS untuk mencapai dosis yang sesuai dengan kebutuhan pengobatan (Chabib, 2016).

## 6. Uji Stabilitas

Uji stabilitas pada SNEDDS sangat penting untuk memastikan bahwa formulasi tersebut dapat memberikan stabilitas obat dalam jangka waktu penyimpanan yang lama. Stabilitas menjadi faktor kunci dalam menjaga kestabilan sediaan SNEDDS selama masa penyimpanan. Uji stabilitas melibatkan penilaian terhadap perubahan fisik, kimia, dan mikrobiologis dari sediaan SNEDDS selama periode penyimpanan yang ditentukan (Rao & McClements, 2012).

Stabilitas pada sistem koloid seperti SNEDDS dapat terjadi ketika energi bebas dispersi koloid lebih rendah daripada energi bebas pemisahan. Ketika energi bebas dispersi lebih rendah, itu mengindikasikan bahwa sistem memiliki kecenderungan untuk tetap stabil dengan partikel atau fase terdispersi yang tersebar secara homogen dalam medium dispersi.

Dengan demikian, melalui uji stabilitas kita dapat mengevaluasi apakah formulasi SNEDDS dapat mempertahankan kestabilannya selama masa simpan yang diinginkan. Ini sangat penting untuk memastikan bahwa sediaan SNEDDS dapat memberikan kinerja dan efikasi yang konsisten dalam pengiriman obat kepada pasien.

## 7. Uji Viskositas

Uji viskositas biasanya dilakukan menggunakan alat viskometer Brookfield, yang memungkinkan penentuan viskositas relatif dari SNEDDS. Informasi tentang viskositas ini penting untuk memahami karakteristik aliran dan kemampuan sistem untuk mempertahankan homogenitas dan stabilitas selama proses pembuatan, penyimpanan, dan aplikasi (Annisa et al., 2016).

Parameter uji viskositas yang diinginkan untuk SNEDDS dapat bervariasi tergantung pada formulasi dan kebutuhan aplikasi, namun biasanya berkisar antara 30 hingga 40 centipoises (cpss). Rentang viskositas ini dapat memberikan keseimbangan yang baik antara kemudahan penggunaan (misalnya, kemudahan dalam pengisian kapsul atau pengukuran dosis) dan kemampuan formulasi untuk membentuk emulsi yang stabil dan homogen.

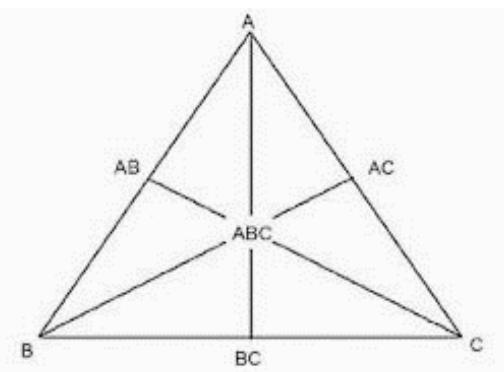
## 8. Uji Transmitan

Uji transmitan merupakan salah satu metode yang digunakan untuk mengevaluasi kejernihan sediaan SNEDDS. Metode ini biasanya dilakukan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang tertentu, seperti 650 nm. Apabila nilai transmitan mendekati 100%, itu menandakan bahwa SNEDDS memiliki kejernihan yang baik (Putri et al., 2021).

Menurut (Budastra et al., 2022) hasil transmitan dikatakan baik jika sediaan dispersi SNEDDS memiliki kejernihan yang tinggi, yaitu lebih dari 80%. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan SNEDDS mampu membentuk dispersi yang jernih dan transparan, yang penting untuk memastikan kualitas dan efektivitas pengiriman obat.

#### **G. *Simplex Lattice Design (SLD)***

*Metode Simplex Lattice Design (SLD)* adalah metode optimasi formula yang memvariasikan komposisi bahan dengan jumlah total yang tetap konstan. Kelebihan utama dari SLD adalah kemampuannya untuk menentukan formula optimum dengan jumlah percobaan yang lebih sedikit dibandingkan dengan metode trial and error konvensional. Hal ini membuat SLD menjadi metode yang cepat, praktis, dan efisien.



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

Metode Simplex Lattice Design (SLD) dapat diaplikasikan dengan beberapa tujuan utama, termasuk menjaga konsentrasi total tetap konstan, mengoptimalkan variabel formulasi, menentukan formula optimal, serta menentukan jumlah percobaan (run). Proses pengoptimalan dilakukan dengan mempertimbangkan pengukuran respons yang diinput dan data variabel yang relevan.

Hasil dari pengoptimalan menggunakan metode SLD adalah *solusion* berupa formula baru yang dianggap optimal. Pengoptimalan dilakukan dengan menetapkan batasan standar untuk respons yang diinginkan, yang kemudian diterapkan dalam rentang variabel yang diperoleh. Formula optimum kemudian ditentukan berdasarkan nilai desirability maksimal.

Nilai desirability mengindikasikan seberapa baik program pengoptimalan dapat memenuhi syarat standar yang telah ditetapkan untuk hasil. Semakin mendekati nilai 1 semakin besar kemampuan program untuk menghasilkan produk yang sesuai dengan keinginan. Dengan demikian, metode SLD merupakan alat yang berguna dalam pengembangan formulasi untuk memastikan produk yang dihasilkan memenuhi standar kualitas dan kriteria yang ditetapkan (Ramadhani et al., 2017)

