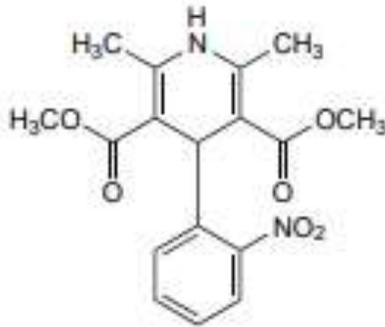


## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Nifedipine



Gambar 1. Struktur Kimia Nifedipine

Nifedipine memiliki rumus kimia dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate, rumus molekul C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, berat molekul sebesar 346,3 gram/mol. Karakteristik yang dimiliki nifedipine berupa bubuk kuning, praktis tidak larut dalam air; larut 1 dalam 10 aseton, serta saat terkena sinar matahari atau cahaya buatan dengan panjang gelombang tertentu diubah menjadi turunan nitrosophenylpyridine dan saat terkena sinar ultraviolet mengarah pada pembentukan turunan nitrofenilpiridin (Sweetman SC., 2019)

Nifedipine merupakan obat penghambat saluran kalsium dihidropiridin yang digunakan dalam pengobatan tekanan darah tinggi dan angina sebagai vasodilator yang memiliki kemampuan yang dianggap paling efektif dengan menghambat masuknya ion Ca<sup>2+</sup> sehingga mengakibatkan relaksasi otot jantung dan otot polos vaskuler (Syahrana *et al.*, 2021). Nifedipine bekerja pada arteri kecil dan besar dengan meningkatkan kepatuhan arteri, sehingga menurunkan tekanan darah, tetapi pada awal pengobatan, biasanya terjadi sedikit peningkatan denyut jantung yang merupakan respon refleks simpatis terhadap vasodilatasi (Pontremoli, R. *et al.*, 2005). Nifedipine merupakan obat yang dikategorikan sebagai Biopharmaceutical Classification System (BCS) kelas II, dikarenakan nifedipine memiliki kelarutan dalam air yang rendah (~20 µg/mL) dan permeabilitas tinggi (Patel, P. J., *et al.*, 2018). Molekul obat memiliki sifat, seperti kelarutan yang rendah, first pass metabolisme, ketidaksesuaian obat dalam lingkungan GIT, dan lainnya yang mempersulit penghantaran obat yang efektif melalui jalur

oral (Sharma, O. P., *et al.* 2016). Kelarutan yang rendah merupakan masalah bagi molekul obat yang baru dikembangkan, karena berat molekul dan lipofilisitas yang lebih tinggi, untuk meningkatkan keefektifan dalam pencapaian konsentrasi plasma darah (Sharma, O. P., *et al.* 2016).

## B. SNEDDS

SNEDDS merupakan campuran obat isotropik atau seragam, minyak sintesis atau alami, surfaktan padat atau cair dan tambahan ko-surfaktan yang memiliki kecenderungan untuk membentuk formulasi emulsi minyak dalam air (o/w) dengan sedikit pengadukan yang dihasilkan oleh gerakan peristaltik, diikuti dengan pengenceran dalam cairan berair gastrointestinal (GIT) (Maji *et al.*, 2021). SNEDDS membentuk nanoemulsi minyak dalam air secara spontan dengan ukuran tetesan minyak kurang dari 100 nm dan SNEDDS bergantung pada sifat fisikokimia eksipien, konsentrasinya, dan komposisi sistem secara keseluruhan (Maji *et al.*, 2021). Menurut Asita. N *et al.* (2023), keuntungan SNEDDS adalah persediaannya sangat banyak, luas permukaan yang besar, permulaan kerja yang cepat, dapat meningkatkan bioavailabilitas produk obat, memiliki kemampuan untuk melarutkan obat lipofilik dalam jumlah besar, dan dapat melindungi obat dari hidrolisis dan degradasi enzim yang meningkatkan kapasitas antarmuka ketegangan obat dengan tegangan antarmuka rendah, serta persiapan untuk SNEDDS telah dikembangkan dengan berbagai cara formulasi di bidang farmasi. Bioavailabilitas obat dapat ditingkatkan menggunakan SNEDDS terutama obat dalam BCS kelas II dan IV, obat yang cocok untuk digunakan dalam penghantaran obat yang dapat mengemulsi sendiri sistem adalah obat yang penyerapannya terbatas akibat kelarutan yang buruk dan laju disolusi yang lambat, sedangkan permeabilitas bukan merupakan faktor pembatas (misalnya BCS kelas II) (Kristic *et al.*, 2018).

Keterbatasan SNEDDS yaitu biaya produksi yang relatif tinggi, terdapat beberapa masalah terkait kompatibilitas produk dengan komponen obat lain, kestabilan SNEDDS dapat dipengaruhi oleh pH dan suhu (Asita. N *et al.*, 2023). SNEDDS telah menunjukkan potensi besar dalam mengatasi keterbatasan terkait pemberian beberapa senyawa secara oral yang meliputi kelarutan yang rendah dalam saluran

pencernaan, disolusi yang tidak konsisten, degradasi enzimatik, dan penyerapan usus yang tidak menentu (Buya, A. B et al., 2020).

Perumusan persiapan SNEDDS menurut Singh *et al.*(2009) dalam jurnal (Huda *et al.*, 2016), dapat meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas zat aktif dari saluran pencernaan dengan mendorong pembentukan fase terlarut, meningkatkan transportasi melalui sistem limfatik usus, dan mencegah penghabisan P-gp dan dalam hal ini akan meningkatkan kelarutan zat aktif.

Persiapan SNEDDS terbagi menjadi dua metode berupa:

### **1. Metode Persiapan SNEDDS Menggunakan Energi Rendah**

Metode pembuatan SNEDDS menggunakan energi rendah terdiri dari:

**1.1. Metode Perpindahan Pelarut.** Metode perpindahan pelarut adalah proses nanoemulsifikasi melibatkan transfer pelarut dengan konsep nanopresipitasi (Harwansh, R. K. *et al.*, 2019).

**1.2. Metode *Phase Inversion Temperature* (PIT).** Phase Inversion Temperature (PIT) adalah metode yang digunakan untuk membuat nanoemulsi atau mikroemulsi menggunakan surfaktan non ionik (Asita. N *et al.*, 2023)

**1.3. Metode *Phase Inversion Composition* (PIC).** Phase Inversion Composition (PIC) merupakan suatu metode yang dapat menghasilkan nanoemulsi pada suhu kamar tanpa menggunakan pelarut organik dan panas.

### **2. Metode Persiapan SNEDDS Menggunakan Energi Tinggi**

Metode persiapan SNEDDS menggunakan energi tinggi terdiri dari:

**2.1. Mikrofluidisasi.** Teknik lain yang digunakan dalam pembuatan nanoemulsi adalah mikrofluidisasi untuk menghasilkan energi dalam jumlah besar digunakan tekanan sangat tinggi 20.000 psi (Asita. N *et al.*, 2023).

**2.2. Homogenizer Tekanan Tinggi.** Homogenizer bertekanan tinggi biasanya digunakan agar sediaan dapat dicampur secara homogen, sehingga menghasilkan ukuran partikel berkisar sampai 1 nm (Asita. N *et al.*, 2023).

**2.3. Metode Sonikasi.** Metode sonikasi menggunakan ultrasonikator dengan gelombang ultrasonik (gaya kavitasi) melalui probe yang diperlukan untuk mereduksi droplet emulsi berukuran mikron menjadi nano-droplet dan pada emulsifikasi ultrasonik

dihasilkan nanoemulsi yang diinginkan dengan input waktu dan tenaga yang bervariasi (Asita. N *et al.*, 2023).

### **C. Karakterisasi *Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)**

#### **1. Drug Loading**

*Drug loading* menunjukkan kadar dan konsentrasi obat yang berada dalam sediaan SNEDDS (Widiastuti, S., 2017). *Drug loading* merupakan parameter yang menunjukkan jumlah obat yang terlarut maksimal pada komponen SNEDDS yang dilakukan pada kondisi ruangan dengan suhu  $25\pm 1^{\circ}\text{C}$  dan dinyatakan dalam mg/g. *Drug loading* adalah jumlah obat yang bisa dibawa oleh sistem SNEDDS, semakin besar maka akan memungkinkan jumlah obat dalam SNEDDS yang diambil akan semakin kecil sesuai dengan dosis sediaan konvensional. Karena *drug loading* yang relatif tinggi, obat dapat masuk ke dalam sistem tanpa melalui reaksi kimia, yang sangat penting untuk menjaga aktivitas obat (Ismail *et al.*, 2017)

#### **2. % Transmittan**

% transmittan (%T) menunjukkan fraksi daya radiasi yang diteruskan oleh sampel, dinyatakan sebagai  $A = -\log \%T$ , yang mana A merupakan absorbansi. Transmittan dapat juga dinyatakan dalam persamaan  $T = \frac{I}{I_0}$  (IUPAC, 1997; ). Menurut Abdasah, M. (2017), ukuran partikel yang lebih kecil ditunjukkan dengan nilai % transmittan yang tinggi. Nilai transmittan sekitar 100% menunjukkan bahwa SNEDDS menciptakan dispersi yang transparan dan bersih, dengan ukuran tetesan diperkirakan berada dalam kisaran skala nano (Bali *et al.*, 2010; Huda *et al.*, 2016). %Transmittan (%T) merupakan indikator kuantitatif dari kejernihan suatu larutan atau sistem terdispersi, dimana sistem nanopartikel yang terdistribusi tampak transparan dan jernih meskipun secara fisik tidak terlihat oleh mata manusia (Perdana., 2007; Abdasah, M., 2017).

#### **3. Waktu emulsifikasi**

Menurut Zhao. T (2015), waktu emulsifikasi dilakukan untuk menentukan perkiraan waktu yang dibutuhkan untuk emulsifikasi sediaan SNEDDS. Ketika sediaan SNEDDS mampu menghasilkan emulsi tanpa memerlukan proses pengocokan besar-besaran, emulsifikasi spontan dapat terjadi (Huda *et al.*, 2016). Pemilihan minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan pada formula SNEDDS sangat penting untuk

terjadinya emulsifikasi spontan pada sistem pencernaan (Sahumena, 2014; Huda *et al.*, 2016), dalam hal ini semakin cepat obat diserap maka semakin cepat waktu emulsifikasinya (Kaur *et al.* Huda *et al.*, 2016)

#### **4. Penetapan kadar nifedipine**

Dalam rangka pengawasan obat yang beredar atau sebagai persyaratan peraturan registrasi sediaan obat oleh instansi yang berwenang, penetapan kadar merupakan salah satu komponen utama monografi yang harus dilengkapi untuk menjamin kestabilan suatu sediaan obat selama masa simpannya. itu ada di pasaran (Bajaj, S. *et al.*, 2012; Umar *et al.*, 2021). Jumlah obat yang dapat diserap dan mempunyai efek terapeutik dipastikan dengan mengukur kadar suatu bahan farmakologis (Savitri *et al.*, 2019). Penetapan kadar nifedipine menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan dilakukan pengujian parameter validasi metode analisis berupa linieritas, presisi, akurasi, LOD, dan LOQ.

#### **5. Ukuran Partikel**

Alat particle size analyzer (PSA) digunakan untuk pengujian ukuran partikel dan diindikasikan agar terbentuk globul-globul dengan ukuran nano. SNEDDS terbentuk nanoemulsi minyak dalam air (ukuran globul <100 nm) ketika kontak dengan media air seperti halnya dengan cairan gastrointestinal (Seema and Kuma., 2014; Priani *et al.*, 2017).

### **D. Minyak**

Minyak menjadi eksipien penting dalam pembentukan SNEDDS. Beberapa minyak trigliserida rantai panjang dan menengah dengan tingkat kejenuhan yang bervariasi digunakan untuk menghasilkan SNEDDS dan untuk minyak nabati yang dimodifikasi memiliki sifat bermanfaat seperti kelarutan obat yang tinggi; pembentukan emulsi yang baik dalam kombinasi dengan surfaktan non-ionik dan produk degradasinya serupa dengan produk akhir pencernaan usus (Maji *et al.*, 2021). Minyak trigliserida rantai panjang dan menengah dengan tingkat kejenuhan yang berbeda telah digunakan untuk desain formulasi *self-emulsifying*, sedangkan untuk minyak nabati yang dapat mewakili pilihan eksipien lipid yang logis dan disukai untuk pengembangan SNEDDS jarang terjadi dipilih karena kemampuannya yang buruk untuk melarutkan sejumlah besar obat lipofilik (Neslihan Gursoy *et al.*, 2004). Minyak menaikkan disolusi obat lipofilik serta menaikkan pengangkutannya melalui sistem limfatik serta komponen lipid yang

mengakibatkan sekresi empedu serta cairan pankreas sehingga membentuk pembentukan misel campuran yang terdiri dari garam empedu, fosfolipid, dan kolesterol (Maji *et al.*, 2021).

Minyak yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam oleat. Nama lain asam oleat adalah Crodolene, Acidum Oleicum, Crossential 094, Emersol, Elaic Acid, Groco, Glycon, Hy-Phi, Metaupon, Industrene, Oleinic Acid, Neo-Fat, 9,10-octadecenoic acid, Priolene, cis-9-octadecenoic acid, memiliki rumus molekul  $C_{18}H_{34}O_2$  dan berat molekul 282.47 gram/mol (Rowe *et al.*, 2009). Asam oleat adalah asam lemak tak jenuh yang banyak terkandung pada minyak nabati (Mora, E. *et al.*, 2013).



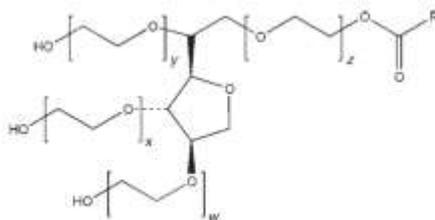
Gambar 2. Struktur Kimia Asam Oleat

### E. Surfaktan

Surfaktan diklasifikasikan berdasarkan nilai HLBnya berupa surfaktan hidrofilik ( $HLB > 10$ ) dan surfaktan lipofilik ( $HLB = 10$ ) (Buya, A. B *et al.*, 2020).. Sedangkan surfaktan nonionik memiliki nilai HLB ( $HLB > 12$ ) (Kristic *et al.*, 2018). Surfaktan konsentrasi tinggi dapat menyebabkan iritasi saluran cerna, oleh karena itu masalah keamanan terkait sitotoksitas dan permeabilitas harus dipertimbangkan saat merancang formulasi (Maji *et al.*, 2021). Surfaktan dengan tingkat etoksilasi rendah memiliki kelarutan yang terbatas dalam air dan sebagian besar dapat terdispersi dalam air. Surfaktan membentuk misel, namun karena hidrofilisitas yang tidak memadai, eksipien ini mempunyai kemampuan dispersi sendiri yang rendah. Surfaktan dengan nilai HLB 12 atau lebih besar, dapat membentuk larutan misel, setelah dilarutkan dalam air, dalam konsentrasi melebihi konsentrasi misel kritis (Kristic *et al.*, 2018). Peningkatan jumlah surfaktan dapat memperkecil ukuran partikel emulsi karena tegangan permukaan menurunkan sifat surfaktan pada antarmuka minyak dan air sehingga mengurangi energi bebas untuk emulsifikasi (Gursoy *et al.*, 2004; Buya, A. B *et al.*, 2020). Penggunaan konsentrasi surfaktan berkisar 30-60% b/b untuk membentuk SNEDDS yang stabil, oleh karena itu perlu diperhatikan konsentrasi surfaktan karena jika jumlah

terlalu besar dapat menyebabkan iritasi GI (Neslihan Gursoy *et al.*, 2004).

Surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tween 80. Tween 80 dengan nama lain Atlas E, Capmul POE-O Armotan PMO 20, Cremophor PS 80, Drewmulse POE-SMO, Crillet 50, Crillet 4, Durfax 80, Drewpone 80K, Durfax 80K, Emrite 6120, ; E433, Eumulgin SMO, Hodag PSMO-20, Glycosperse O-20, Liposorb O-20, Montanox 80, Liposorb O-20K, polyoxyethylene 20 oleate, Protasorb O-20, polysorbatum 80, Ritabate 80, Polysorbate 80, (Z)-sorbitan mono-9-octadecenoate poly(oxy1,2 ethanediyl) derivatives, Tego SMO 80V, Tego SMO 80, memiliki rumus molekul  $C_{64}H_{128}O_{26}$  dengan berat molekul 1310 gram/mol (Rowe *et al.*, 2009). Tween 80 merupakan surfaktan non-ionik yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan fluiditas membrane dan pembentukan globul halus (Yin *et al.*, 2009; Buya, A. B *et al.*, 2020). Tween mempunyai nilai HLB 15 yang sesuai dengan syarat surfaktan untuk SNEDDS.



**Gambar 3. Struktur Kimia Tween 80**

## F. Kosurfaktan

Penggunaan kosurfaktan atau kosolvent dapat mengurangi iritasi lokal dari surfaktan dan variabilitas dosis formulasi dengan meningkatkan fluiditas antarmuka (Pouton., 2006; Buya, A. B *et al.*, 2020). Ko-surfaktan mendorong pelarutan surfaktan hidrofilik dalam jumlah yang lebih tinggi serta obat khususnya lipid (Maji *et al.*, 2021). Pemilihan antara kosolvent dan kosurfaktan yang sesuai, dengan mempertimbangkan kapasitas pelarutan yang lebih rendah untuk obat hidrofobik ketika formulasi diencerkan dengan fase air (M. Grove *et al.*, 2006; Buya, A. B *et al.*, 2020). Kosurfaktan membantu surfaktan membentuk lapisan antar muka yang fleksibel, stabil dan lebih rapat pada sistem nanoglobul (Priani. S. E *et al.*, 2021).

Kosurfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah transcutol. Karena toksisitasnya yang rendah, transcutol berpotensi menghilangkan kebutuhan akan proses filtrasi dan menggantikan pelarut tradisional berbasis alkohol (Lopez *et al.*, 2021). Menurut Lopez *et al.*, (2021) transcutol tidak hanya memungkinkan untuk menghasilkan liposom tetapi juga memberikan hasil yang lebih baik daripada etanol atau metanol dalam hal ukuran partikel yang dihasilkan lebih kecil.



**Gambar 4. Struktur Kimia Transcutol**

### **G. Simplex Lattice Design**

Teknik yang dikenal sebagai metode simplex lattice design digunakan untuk mengoptimalkan formula untuk berbagai komposisi bahan yang bervariasi dengan jumlah bahan keseluruhan yang sama (Hajrin *et al.*, 2021). Rumus terbaik untuk campuran bahan dimana proporsi jumlah total bahan yang berbeda harus 1 (100%), diperoleh dengan menggunakan pendekatan optimasi SLD dan dalam variabel yang digunakan untuk optimasi memiliki minimal dua komposisi berbeda (Hidayat *et al.*, 2021). Menurut Hajrin *et al.*, (2021), metode ini menggunakan nilai-nilai yang memerlukan percobaan lebih sedikit untuk mendapatkan nilai rumus yang optimal, sehingga mengurangi jumlah bahan yang digunakan.

Perangkat lunak yang disebut Design Expert digunakan untuk mengoptimalkan formula atau prosedur suatu produk dan dalam perangkat ini dapat diproses empat desain penelitian berbeda dapat berupa *combined design*, *factorial design*, *response surface method design*, dan *mixture design*. (Widiastuti, S., 2017)

### **H. Landasan Teori**

SNEDDS adalah campuran obat isotropik atau seragam, minyak sintesis atau alami, surfaktan padat atau cair dan tambahan ko-surfaktan yang memiliki kecenderungan untuk membentuk nanoemulsi minyak dalam air secara spontan dengan ukuran tetesan minyak kurang dari 100 nm dengan sedikit pengadukan yang dihasilkan oleh gerakan peristaltik, diikuti dengan pengenceran dalam cairan berair gastrointestinal. SNEDDS memiliki kemampuan untuk melarutkan obat lipofilik dalam

jumlah besar, dan dapat melindungi obat dari hidrolisis dan degradasi enzim yang meningkatkan kapasitas antarmuka ketegangan obat dengan tegangan antarmuka rendah.

Minyak menaikkan disolusi obat lipofilik serta menaikkan pengangkutannya melalui sistem limfatik serta komponen lipid yang mengakibatkan sekresi empedu serta cairan pankreas sehingga membentuk pembentukan misel campuran yang terdiri dari garam empedu, fosfolipid, dan kolesterol. Minyak yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam oleat yang termasuk asam lemak tak jenuh dan banyak terkandung pada minyak nabati

Surfaktan ditingkatkan jumlahnya agar dapat memperkecil ukuran partikel emulsi karena tegangan permukaan menurunkan sifat surfaktan pada antarmuka minyak dan air sehingga mengurangi energi bebas untuk emulsifikasi. Surfaktan yang digunakan adalah tween 80 yang termasuk surfaktan non-ionik yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan fluiditas membrane dan pembentukan globul halus.

Kosurfaktan membantu surfaktan membentuk lapisan antarmuka yang fleksibel, stabil dan lebih rapat pada sistem nanoglobul. Kosurfaktan yang digunakan adalah transcitol yang tidak hanya memungkinkan untuk menghasilkan liposom tetapi juga memberikan hasil ukuran partikel yang lebih kecil.

Metode simplex lattice design digunakan untuk mengoptimalkan formula untuk berbagai komposisi bahan yang bervariasi dengan jumlah bahan keseluruhan yang sama. Rumus terbaik untuk campuran bahan dimana proporsi jumlah total bahan yang berbeda harus 1 (100%), diperoleh dengan menggunakan pendekatan optimasi SLD dan dalam variabel yang digunakan untuk optimasi memiliki minimal dua komposisi berbeda.

Berdasarkan hasil penelitian Priani, S. E *et al.* (2017) sudah berhasil dibuat SNEDDS glimepirid dengan fase minyak asam oleat, surfaktan tween 80 dan kosurfaktan *transcitol* hingga terbentuk SNEDDS yang memenuhi persyaratan dispersibilitas, uji persen transmisi, stabilitas termodinamika, dan, *robustness*. Hal tersebut diharapkan SNEDDS nifedipine dapat menggunakan sistem SNEDDS dengan komponen asam oleat, tween 80 dan transcitol. SNEDDS yang dikatakan berhasil dalam penelitian memenuhi karakteristik dari parameter persen transmisi yang optimal untuk SNEDDS yaitu >90%,

waktu emulsifikasi SNEDDS yang baik memiliki nilai yang kurang dari 1 menit, dan kadar obat SNEDDS bernilai  $< 90\%$ ).

### **I. Hipotesis**

Berdasarkan permasalahan yang ada dilakukan penyusunan hipotesis berupa:

1. *Drug loading* menunjukkan jumlah obat yang terlarut maksimal pada komponen SNEDDS dalam suhu kamar yang peningkatannya dipengaruhi dengan adanya penambahan kosurfaktan. Nilai % transmisi rendah ketika jumlah minyak yang digunakan semakin banyak, maka kinerja surfaktan berkurang dalam mengemulsi fase minyak. Waktu emulsifikasi lama diakibatkan ketika proporsi minyak yang ditambahkan dalam jumlah besar dan waktu emulsifikasi dapat dipercepat ketika penambahan kosurfaktan yang besar.
2. Didapatkan proporsi tertentu yang optimum dari kombinasi asam oleat sebagai fase minyak dan transcutol sebagai kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS nifedipine