

FORMULASI SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) HIDROCHLOROTIAZIDE MENGGUNAKAN LONG CHAIN TRIGYCERIDE (LCT) SEBAGAI FASE MINYAK

FORMULATION OF SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) HYDROCHLOROTIAZIDE USING LONG CHAIN TRIGYCERIDE (LCT) AS OIL PHASE

Asep Nurrahman Yulianto^{1*}, Wahyu Widyaningsih², Iis Wahyuningsih³, Elisa Issusilaningtyas¹, Arisma Sherin Faiz¹, Arista Rahmajati¹

¹faculty of Pharmacy, Science and Technology, Universitas Al-Irsyad Cilacap
Jalan Cerme No.24, Sidanegara, Cilacap 53225

²Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

Jalan Prof. Dr. Soepomo, S.H. Janturan Yogyakarta 55164

*Email Corresponding : nurrahmanasep@yahoo.co.id

Abstrak

Hydrochlorotiazide ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$) merupakan obat diuretik thiazide yang efektif untuk menurunkan tekanan darah, tergolong dalam BCS kelas IV karena memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan formula terbaik SNEDDS HCT dengan menggunakan minyak Long Chain Trigliserida. Nanoemulsi (o/w) dibuat dengan menggunakan hidroklorotiazid sebagai bahan aktif, minyak LCT sebagai fasa minyak, Tween 80 dan PEG 400 sebagai surfaktan dan kosurfaktan. Minyak yang dipilih untuk pembuatan SNEDDS hidroklorotiazid adalah isopropil miristat. Perbandingan yang dihasilkan formula optimal SNEDDS antara isopropil miristat : Tween 80 : PEG 400 adalah 11,11% : 66,67% : 22,22% dengan HCT sebanyak 25 mg/mL SNEDDS. SNEDDS HCT menunjukkan % transmitansi 97,454%, waktu emulsifikasi 22,61 detik, ukuran partikel 14,6 nm, potensial zeta -31,2mV, viskositas 3 cpss, pH 6,63, dan stabilitas yang baik selama penyimpanan. Pengujian disolusi menunjukkan peningkatan persen disolusi SNEDDS HCT. Uji gugus fungsi SNEDDS HCT sesuai dengan karakteristik gugus fungsi HCT, yang menunjukkan adanya obat dalam formulasi.

Kata Kunci : Hidroklorotiazid, Trigliserida Rantai Panjang, Isopropil Miristat, SNEDDS, Kelarutan

Abstract

Hydrochlorotiazide ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$) is an effective thiazide diuretic drug for lowering blood pressure, classified in BCS class IV because it has low solubility and permeability. The purpose of this study was to determine the best formula of SNEDDS HCT using Long Chain Triglyceride oil. Nanoemulsions (o/w) are made using hydrochlorotiazide as the active substance, LCT oil as the oil phase, Tween 80 and PEG 400 as surfactants and cosurfactants. The oil selected for SNEDDS hydrochlorotiazide preparation is isopropyl myristate. The ratio produced by the optimal formula of SNEDDS between isopropyl myristate : Tween 80 : PEG 400 is 11.11% : 66.67% : 22.22% with HCT as much as 25 mg / mL SNEDDS. SNEDDS HCT showed a transmittance % of 97.454%, emulsification time of 22.61 seconds, particle size of 14.6 nm, zeta potential of -31.2mV, viscosity of 3 cpss, pH 6.63, and good stability during storage. Dissolution testing showed increased percent dissolution of SNEDDS HCT. The SNEDDS HCT functional group test corresponds to the functional group characteristics of the HCT, which indicates the presence of the drug in the formulation.

Keywords: Hydrochlorothiazide, Long Chain Triglyceride, Isopropyl Myristate, SNEDDS, Solubility

1. PENDAHULUAN

Hydrochlorothiazide (C₇H₈ClN₃O₄S₂) merupakan obat diuretik thiazide yang efektif untuk mengatasi hipertensi dengan cara menurunkan tekanan darah melalui pengurangan volume cairan tubuh. (Vakulikova dkk, 2016). Dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasi (BCS), hidroklorotiazid diklasifikasikan sebagai obat kelas IV karena kelarutan dan permeabilitasnya yang rendah, yang berarti bioavailabilitasnya rendah. (Altamimi dkk, 2018).

Kelarutan merupakan indikator efektivitas suatu obat dan penentu dosis yang diperlukan untuk mencapai respon farmakologis dalam sistem peredaran darah (Rahmawati, 2019). Strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan HCT adalah melalui penggunaan Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS), yaitu sistem penghantaran obat yang dimodifikasi untuk meningkatkan kelarutan. SNEDDS terdiri dari bahan aktif, minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan, yang secara alami menghasilkan nanoemulsi minyak dalam air (O/W) setelah bereaksi dengan cairan lambung (Pehlivanov, 2020).

Minyak yang dipilih untuk fase minyak dalam formulasi SNEDDS mempunyai potensi kelarutan maksimum. Salah satu contohnya adalah minyak Long Chain Triglyceride (LCT), yang biasa digunakan dalam pembuatan nanoemulsi. Minyak ini memiliki asam lemak spesifik dengan rantai karbon di sekitar C₁₂ atau lebih. LCT dikenal karena kemampuannya melawan pematangan Ostwald dan dapat membuat nanoemulsi dengan ukuran partikel di bawah 100 nm. Tween 80 dipilih sebagai surfaktan karena memiliki nilai HLB yang stabil terutama untuk emulsi minyak dalam air yaitu sekitar 15 (Wahyuningsih & Yenni, 2021). Berdasarkan penelitian (Indratmoko dkk. 2021) PEG 400 terbukti mampu memperoleh solusi yang transparan. Oleh karena itu, PEG 400 merupakan pilihan potensial sebagai ko-surfaktan, karena kemampuannya memenuhi persyaratan SNEDDS untuk menghasilkan sistem yang jernih.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang akan digunakan: neraca analisi digital *Ohaus* (*PioneerTM*, Jerman), *Sonicator*, *Spektrofotometer UV – Vis* (*Genesys 10S Uv – Vis[®]*, USA), vortex mixer (VM - 300[®], Taiwan), pH meter digital (*ATC[®]*, Indonesia), *Magnetic Sterer* (*Cimarec[®]*, USA), *Viskometer Brookfield* (NDJ-8S *Viscometer[®]*, Cina), alat uji disolusi (*RC-3 Disolution tester[®]*, Cina), *FT-IR Spektrofotometer* (BRACOV FTIR BRQ-350A[®], Canada) dan *Particle Size Analyzer* (HORIBA SZ-100, Jepang).

Bahan-bahan yang akan digunakan: *Hydrochlorothiazide* dari PT. Kimia Farma Bandung, minyak golongan *Long Chain Triglyceride* (Isopropyl miristat, minyak kedelai, minyak zaitun, minyak ikan cucut, asam oleat), Tween 80 (Brataco[®]), PEG 400 (Brataco[®]), HCL (Merck[®]), methanol, *Aquadest* (Brataco[®]), NaOH (Merck[®]), KH₂PO₄ (Merck[®]).

2.2 Formulasi SNEDDS HCT

1. Uji Kelarutan HCT dalam Minyak

Tambahkan 1 mg HCT dalam setiap vial yang masing-masing berisi 10 mL minyak. Proses pelarutan HCT dalam minyak dimaksimal dengan sonikasi pada suhu 37°C selama 30 menit, dilanjutkan dengan sentrifugasi pada kecepatan 5.000 rpm selama 10 menit untuk memisahkan HCT yang tidak larut. Kelarutan HCT kemudian diamati

menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum HCT yang diperoleh sebelumnya.

2. Skrining Surfaktan dan Ko-surfaktan (Smix)

Surfaktan dan kosurfaktan diuji kejernihannya menggunakan berbagai perbandingan campuran surfaktan Tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 (1:1, 1:2, 1:3, 2:3, 3:2, 2:1, 3: 1). Campuran diaduk dengan batang pengaduk dan kejernihan setiap rasio pencampuran diamati secara visual.

3. Skrining Minyak Terpilih dengan Smix

Siapkan campuran minyak dan Smix dengan perbandingan 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, dengan volume total 5 mL. Campuran kemudian dihomogenisasi menggunakan vorteks hingga homogen dan disonikasi selama 3 menit. Setelah itu, diamkan campuran selama 24 jam, lalu encerkan hingga 10 mL dengan aquades dalam gelas kimia sambil diaduk menggunakan pengaduk magnet. Amati secara visual kejernihan setiap larutan pada setiap perbandingan antara minyak dan Smix, untuk menilai apakah terbentuk nanoemulsi bening.

4. Optimasi Formula SNEDDS

Optimasi formula SNEDDS dilakukan tanpa penambahan zat aktif HCT dengan menggunakan metode Simplex Lattice Design. 14 kandidat formula dievaluasi kualitas SNEDDSnya dengan mengukur % transmitansi dan waktu emulsifikasi. Formula terbaik dipilih berdasarkan desirability tertinggi yang mendekati nilai 1.

2.3 Evaluasi SNEDDS

1. Diagram Pseudoterner

Diagram pseudoterner SNEDDS pada penelitian ini menggunakan 14 variasi formula yang berbeda antara minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang mempunyai waktu emulsifikasi dan hasil transmitansi terbaik. Sehingga dapat menunjukkan daerah yang mempunyai konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang optimal.

2. Optimasi Drug Loading

Proses optimalisasi drug loading dilakukan dengan mencampurkan beberapa berat HCT yaitu 100, 150, 200, 250, dan 300 mg ke dalam 1 mL formulasi SNEDDS yang telah dioptimalkan. Metode ini sesuai dengan pendekatan teknik dispersi padat (Shah, 2006).

3. Formulasi SNEDDS HCT

Formula terbaik yang diperoleh kemudian dibuat dalam volume 50 mL. SNEDDS dicampur dengan HCT 125 mg dan diaduk secara homogen menggunakan vorteks selama 15 menit, kemudian disonikasi selama 15 menit.

4. Karakterisasi SNEDDS HCT

a. Ukuran Partikel dan Potensi Zeta

Sebanyak 100 μ L formula SNEDDS HCT diencerkan dengan 100 mL aquadest. Selanjutnya diukur ukuran partikel (droplet size) dan potensial zeta menggunakan alat Particle Size Analyzier (PSA).

b. Uji Stabilitas

Pengujian stabilitas menggunakan metode freeze thawing. SNEDDS HCT sebanyak 10 mL dimasukkan ke dalam vial dan dipertahankan pada suhu -40°C selama 24 jam, kemudian ditempatkan pada suhu kamar selama 24 jam. Pengamatan dilakukan selama 12 hari.

Pada pengujian stabilitas metode yang sedang berjalan, sediaan ditempatkan pada suhu kamar selama 30 hari dan diperiksa perubahan

organoleptiknya (Eka dkk, 2021.). Kemudian dilakukan pengujian kadar HCT pada sediaan menggunakan spektrofotometri Uv-Vis, organoleptik, kondisi pH dan viskositas dosis.

c. Persen Transmittan

Sebanyak 100 μ L SNEDDS HCT dicampur dengan air hingga mencapai volume total 5 mL. Campuran selanjutnya dihomogenisasi menggunakan vorteks selama 30 detik. Kejernihan emulsi yang dihasilkan dianalisis pada panjang gelombang 650 nm menggunakan aquetest blank untuk mengetahui tingkat transmitansinya.

d. Uji Viskositas

Sejumlah 1 mL SNEDDS dilarutkan dengan *akuadest* sebanyak 100 mL dalam gelas kimia dengan pengadukan konstan menggunakan magnetic stirrer. Nilai viskositas ditentukan dengan menggunakan viskometer brookfield.

e. Uji Waktu Emulsifikasi

Uji waktu emulsifikasi dilaksanakan dengan memakai alat uji disolusi aparatus 2. Sediaan SNEDDS sebanyak 1 mL diteteskan secara perlahan dalam 500 mL media *akuadest* yang suhunya dipertahankan pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dalam kecepatan 100 rpm. Observasi dilaksanakan terhadap waktu yang dibutuhkan dari mulai penambahan SNEDDS hingga terbentuknya nanoemulsi, yang diidentifikasi dengan larutan HCT yang telah menyeluruh di dalam media.

f. Uji pH

Pengujian pH pada formulasi SNEDDS HCT dilaksanakan dengan memakai pH meter yang sudah dikalibrasi memakai larutan standar dapar pH 4,01 dan 6,86. Selanjutnya, elektroda dimasukkan pada sediaan, dan nilai hasil pH dari sediaan tersebut akan ditampilkan dalam layar pH meter (Priambudi, D.R., 2019).

g. Uji Disolusi

Pengujian disolusi dilakukan menggunakan alat *disolution tester* dengan tiga media yaitu aquades, AGF pH 1,2 dan buffer fosfat pH 7,4. Labu disolusi diisi dengan media sebanyak 900 mL. Serbuk *hydrochlorothiazide* murni dan SNEDDS HCT yang masing-masing memiliki kadar *hydrochlorothiazide* sebanyak 50 mg dikemas ke dalam cangkang kapsul sebelum dimasukkan dalam labu disolusi. Alat *disolution tester* diatur kecepatan putaran pada 100 rpm dan suhu dipertahankan 37°C . Larutan disolusi dipipet 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60 menit. Setiap pengambilan 5 mL sampel diganti dengan 5 mL media disolusi. Kadar *hydrochlorothiazide* dalam sampel diperiksa dengan spektrofotometri UV-Vis pada λ maksimum 270 nm. Presentase disolusi dihitung dan grafik diplot terhadap waktu disolusi.

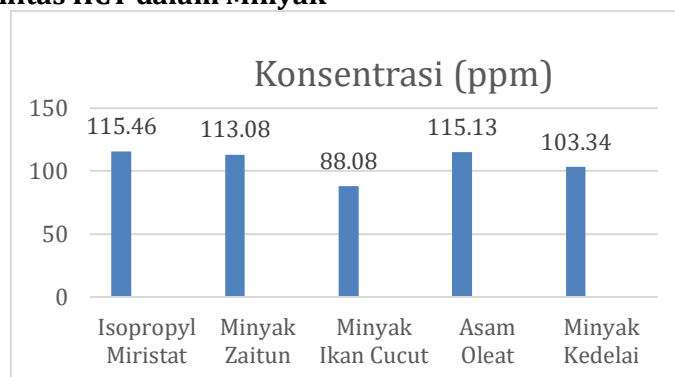
h. Uji Gugus Fungsi

Spektrum diambil dengan akumulasi 4 Scan dan resolusi 4 cm^{-1} pada rentang $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ menggunakan Spektrofotometer FT-IR. Spektrum formulasi yang diperoleh dibandingkan untuk mengetahui apakah terdapat interaksi dari gugus fungsi yang menyebabkan ketidaksesuaian gugus fungsi (Sujatha et al, 2016).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Formulasi SNEDDS HCT

1. Uji Solubilitas HCT dalam Minyak



Gambar 1. Uji Kelarutan HCT Dalam Minyak Golongan *Long Chain Triglyceride*

Berdasarkan hasil Gambar 1. dapat dilihat bahwa minyak yang memiliki kelarutan paling tinggi ke rendah terhadap hydrochlorotiazid yaitu isopropyl miristat, asam oleat, minyak zaitun, minyak kedelai dan minyak ikan cucut. Isopropyl miristat dipilih sebagai minyak terpilih karena pada konsentrasi 1 mL minyak dapat melarutkan 10 mg HCT paling banyak.

2. Skrining Surfaktan dan Ko-surfaktan (Smix)

Table 1. Skrining Smix antara Tween 80 : PEG 400 dilihat secara visual

Rasio Komposisi		Hasil
Surfaktan	Kosurfaktan	
1	1	Jernih, Terpisah
1	2	Jernih, Terpisah
1	3	Jernih, Terpisah
2	3	Jernih, Terpisah
3	2	Jernih, Tidak memisah
2	1	Jernih, Tidak memisah
3	1	Jernih, Tidak memisah

Dari hasil perbandingan tersebut didapatkan hasil jernih dan tidak memisah pada perbandingan 3:2, 2:1 dan 3:1. Pada rasio 3:1 antara surfaktan dan ko-surfaktan, didapati bahwa campuran tersebut menghasilkan emulsi paling jernih dan stabil pada suhu ruangan. Hasil tersebut sesuai dengan temuan penelitian sebelumnya (Wahyuningsih et al., 2017) dengan perbandingan Smix 3:1 menghasilkan sediaan yang jernih dan tidak memisah.

3. Skrining Minyak Terpilih dengan Smix

Table 2. Skrining Minyak (Isopropil Miristat) : Smix

Rasio Komposisi		% Transmittan
Minyak (IPM)	Smix	
1	10	99,3%
1	9	97,3%
1	8	98,2%
1	7	96,7%

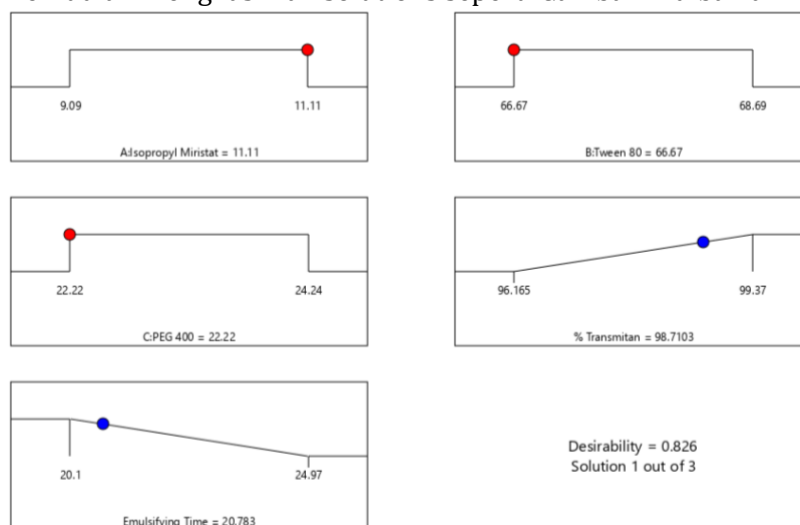
Pada Tabel 2. dapat diketahui bahwa komponen perbandingan antara minyak dan surfaktan dan kosurfaktan yang terbaik yaitu 1:10, 1:9, 1:8, 1:7 karena perbandingan tersebut membentuk nanoemulsi yang disebabkan karena komposisi surfaktan yang semakin tinggi mampu mengikat minyak yang komposisinya semakin rendah maka dari itu nanoemulsi yang dihasilkan jernih dan stabil setelah didiamkan 24 jam serta memiliki nilai transmittan hampir mendekati 100%.

4. Optimasi Formula SNEDDS

Table 3. 14 Formula SNEDDS Menggunakan *Simplex Lattice Design*

Formulasi	Isopropyl Miristat	Tween 80	PEG 400	Transmittan (%)	Emulsification time
1	9.76333	67.3433	22.8933	96.797	24.24
2	9.42667	68.0167	22.5567	97.744	23.28
3	9.09	68.69	22.22	97.879	22.96
4	10.4367	67.0067	22.5567	96.347	24.64
5	9.09	66.67	24.24	96.898	24.07
6	9.42667	67.0067	23.5667	97.491	23.87
7	11.11	66.67	22.22	99.37	20.1
8	9.09	66.67	24.24	96.165	24.97
9	10.1	66.67	23.23	97.516	23.73
10	11.11	66.67	22.22	98.451	20.68
11	9.09	67.68	23.23	98.286	21.21
12	9.09	68.69	22.22	98.16	21.69
13	10.1	67.68	22.22	97.527	23.34
14	10.1	67.68	22.22	97.774	23.05

Semakin tinggi nilai transmittan, semakin kecil ukuran partikel atau tetesan emulsi, yang dapat menjangkau ukuran nanometer (Wahyuningsih & Putanti, 2015). Penentuan waktu emulsifikasi sudah memenuhi syarat untuk SNEDDS, yaitu kurang dari 1 menit, dan memperoleh sistem emulsi jernih. (Varma et al., 2015). Dari hasil 14 formulasi SNEDDS tersebut, kemudian dianalisis dengan aplikasi *Design Expert®* versi 10.0.1.0 kemudian menghasilkan solutions seperti Gambar 2. dibawah.

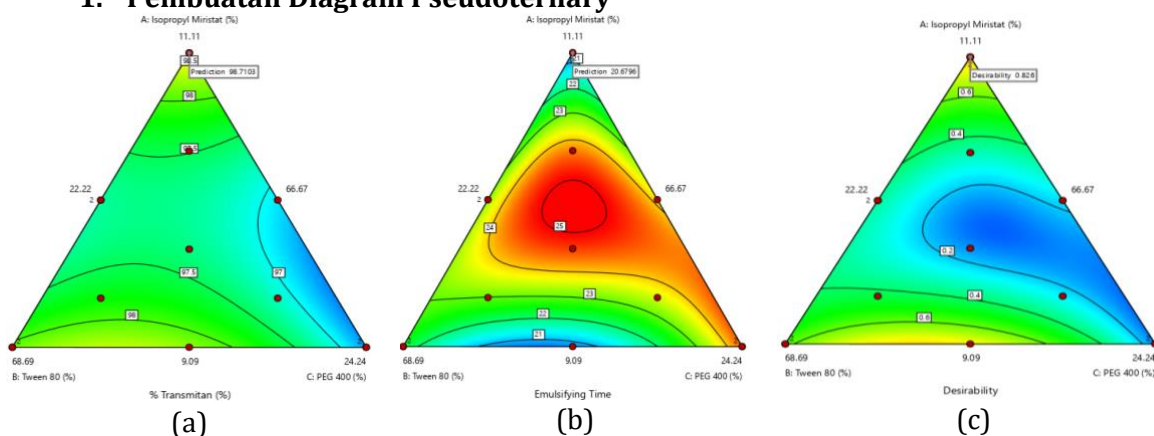


Gambar 2. Solutions/Formulasi Rekomendasi Pada Formulasi Optimum SNEDDS

Berdasarkan gambar diatas menunjukkan hasil transmittan berdasarkan *solutions* yaitu 98,710% sedangkan hasil pada percobaan adalah sebesar 98,37%. Persen transmittan yang hampir 100% mengindikasikan sediaan SNEDDS yang dihasilkan terspersi jernih dan transparan, serta ukuran tetesan yang ditaksir menyentuh skala nanometer (Zubaydah et al., 2023). Hasil waktu emulsifikasi berdasarkan *solutions* yaitu 20.783 detik, sedangkan hasil yang didapatkan pada percobaan yaitu selama 20.52 detik. Waktu emulsifikasi yang cepat disebabkan karena aksi surfaktan dan ko-surfaktan yang dapat dengan cepat menyusun tingkatan antarmuka antara minyak dan air (Wahyuningsih & Putranti, 2015). Dari hasil percobaan yang dibandingkan dengan formula *solutions* menunjukkan bahwa formula yang direkomendasikan oleh *Design expert* dapat digunakan untuk formulasi.

3.2 Evaluasi SNEDDS

1. Pembuatan Diagram Pseudoternary



Gambar 3. Contour Plot (a) Respon % transmittan, (b) Emulsification time, (c) Desirability contour plot respon transmittan dan emulsification time

Respon % transmittan yang berdasarkan gambar (a), diperoleh model *quadratic* dengan persamaan berikut :

$$Y = 98.7103A + 98.09543B + 96.6659C - 4.47092AB - 3.14326AC + 3.37502BC$$

Keterangan : Y = waktu emulsifikasi B = komponen Tween 80
 A = komponen Isopropil Miristat C = komponen PEG 400

Bersadarkan persamaan diatas, dapat dilihat terdapat interaksi antara fase minyak (Isopropil Miristat) dan surfaktan (Tween 80), serta antara fase minyak (Isopropil Miristat) dengan ko-surfaktan (PEG 400), maupun antara surfaktan (Tween 80) dan ko-surfaktan (PEG 400), semuanya memiliki nilai positif. Ini menunjukkan bahwa interaksi antara ketiga komponen tersebut akan meningkatkan nilai respon transmittan.

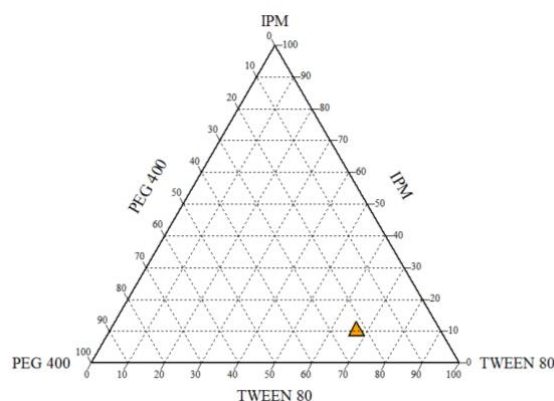
Respon waktu emulsifikasi berdasarkan gambar (b) diperoleh model *quadratic* dengan persamaan berikut :

$$Y = 20.783A + 22.3244B + 24.4676C + 7.07475AB + 5.023586AC - 11.2879 BC + 56.0233 ABC$$

Keterangan : Y = waktu emulsifikasi B = komponen Tween 80
 A = komponen Isopropil Miristat C = komponen PEG 400

Hasil *contour plot* pada respon *emulsification time* didapatkan respon pada komponen PEG 400 berwarna merah dan Tween 80 berwarna hijau yang artinya baik, sedangkan respon pada komponen isopropil miristat berwarna biru yang artinya tidak baik. Pada ketiga kombinasi komponen diatas dapat menghasilkan sediaan yang stabil dengan perbandingan tepat.

Berdasarkan hasil pada Gambar (c), menunjukkan daerah berwarna kuning yang dimana hasil yang didapatkan sebesar 0,829 menunjukkan bahwa nilai *desirability* baik yaitu mendekati 1. Di dalam area berwarna biru menunjukkan prediksi nilai yang paling rendah, sementara area berwarna merah menunjukkan prediksi nilai yang paling tinggi.



Gambar 4. Diagram Pseudoternary SNEDDS IPM (aplikasi : *Chemix school*)

Diagram pseudoternary SNEDDS dibuat menggunakan 14 formula perbandingan konsentrasi Isopropil miristat, TWEEN 80, dan PEG 400 terbaik yang sebelumnya telah didapatkan seperti pada Tabel 3. Daerah yang berwarna orange menunjukan daerah nanoemulsi yang optimal. Daerah tersebut ditandai dengan hasil emulsifikasi time dan transmittan yang paling baik.

2. Optimasi Drug Loading

Drug loading adalah parameter untuk mengetahui jumlah zat aktif yang mampu terlarut dalam formula SNEDDS (Lutfi et al., 2016). Bobot zat aktif yang digunakan 50 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, dan 300 mg. Hasil kelarutan masing – masing bobot zat aktif dalam 5 ml formula SNEDDS dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Drug Loading HCT dengan SNEDDS

Bobot hydrochlortiazide (mg)	Kelarutan dalam 5 ml formula SNEDDS
50	Terlarut
100	Terlarut
125	Terlarut
150	Tidak terlarut
200	Tidak terlarut
250	Tidak terlarut

Berdasarkan dari hasil pengamatan optimasi *drug loading hydrochlorotiazide* dalam formula SNEDDS adalah 125 mg dalam 5 ml. Jika bobot zat aktif dinaikan, maka akan membentuk endapan pada formula SNEDDS.

3. Uji Karakteristik SNEDDS

a. Uji Ukuran Partikel dan Zeta Potensial

Diperoleh ukuran nano partikel dari SNEDDS HCT yaitu 14.6 nm hal ini menunjukkan bahwa sediaan SNEDDS HCT memenuhi ukuran partikel <200 nm, sedangkan nilai Polidispersity Index (PI) dari sediaan SNEDDS HCT yaitu 0.334 artinya tingkat keseragaman dari distribusi ukuran partikel stabil dan homogen, hal ini karena nilai PI yang dibawah 0,5 (Listyorini et al., 2018).

Hasil zeta potensial dari SNEDDS HCT yaitu -31.2 mV. Nilai zeta potensial di atas ± 40 mV menandakan stabilitas tetesan nanoemulsi dalam sistem, mencegah terjadinya flokulasi dan menunjukkan kestabilan emulsi. Hal ini disebabkan oleh muatan permukaan yang akan menghalangi partikel untuk beragregasi (Wahyuningsih & Putanti, 2015).

b. Uji Stabilitas

Tabel 5. Hasil Uji Stabilitas *Freeze Thawing*

Organoleptik	pH	Konsentrasi	
		Hari ke-1	Hari ke-12
Homogen, jernih, tidak ada endapan, tidak ada gumpalan, warna kuning bening, kental, bau khas SNEDDS HCT	6,63	12,842	12,328

Berdasarkan hasil stabilitas menggunakan metode *freeze thawing* selama 12 hari dapat dikatakan bahwa SNEDDS HCT stabil karena tidak terdapat endapan maupun pemisahan. Kadar SNEDDS HCT pada hari ke-1 sampai 12 yaitu 12,843 ppm menjadi 12,328 ppm dan memiliki jumlah penurunan kadar sebesar 0,456 ppm yang termasuk sedikit.

Tabel 6. Hasil Pengamatan Uji Stabilitas *On Going*

Hari ke-	0	14	21	30
Homogenitas	√	√	√	√
Bentuk	Kental	Kental	Kental	Kental
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Gumpalan	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Bau	bau khas	bau khas	bau khas	bau khas
Konsentrasi	12,924	12,484	12,472	12,428
pH	6,67	7	6,9	6,8

Organoleptik SNEDDS HCT juga tidak terjadi perubahan selama 30 hari pengamatan. Pada pengamatan konsentrasi SNEDDS HCT didapatkan konsentrasi yang tetap stabil yaitu berkisar antara 12,9 ppm sampai 12,4 ppm. Walaupun sediaan mengalami sedikit penurunan kadar, namun penurunan kadar tersebut masih termasuk kecil. Pada pengamatan pH SNEDDS HCT didapatkan pH yang tetap stabil yaitu berkisar antara 6,67 sampai 7. Hasil tersebut juga telah

memenuhi syarat karena nilai pH yang baik untuk sediaan oral sekitar 5 -8 (Aisy et al., 2021).

c. Uji Transmitan

Tabel 7. Hasil Uji Transmitan SNEDDS HCT

Replikasi	% Transmitan
1	96,788
2	97,621
3	97,953
Rata - rata $\pm$ SD	97,454 $\pm$ 0,6603

Berdasarkan hasil pengamatan tabel diatas menunjukkan nilai yang stabil, hal tersebut menunjukkan bahwa nilai % transmitan yang didapatkan 97,454 %. Parameter yang baik dalam pengujian sediaan SNEDDS adalah kemampuan formula untuk membentuk nanoemulsi yang transparan dengan nilai transmitan mendekati 100% (Syukri et al., 2015).

d. Uji Viskositas

Berdasarkan hasil yang didapatkan dari SNEDDS HCT memiliki viskositas 3 cpss. Viskositas yang optimal pada sediaan nanoemulsi berada dalam rentang 1 hingga 100 cpss, yang dimana dapat diartikan bahwa nilai viskositas yang didapatkan telah memenuhi persyaratan (Ayuningtyas et al., 2017).

e. Uji Waktu Emulsifikasi

Tabel 8. Hasil Waktu Emulsifikasi Uji SNEDDS HCT

Replikasi	<i>Emulsification time</i>
1	23.13
2	22.39
3	22.32
Rata - rata $\pm$ SD	22.61 $\pm$ 0,6864

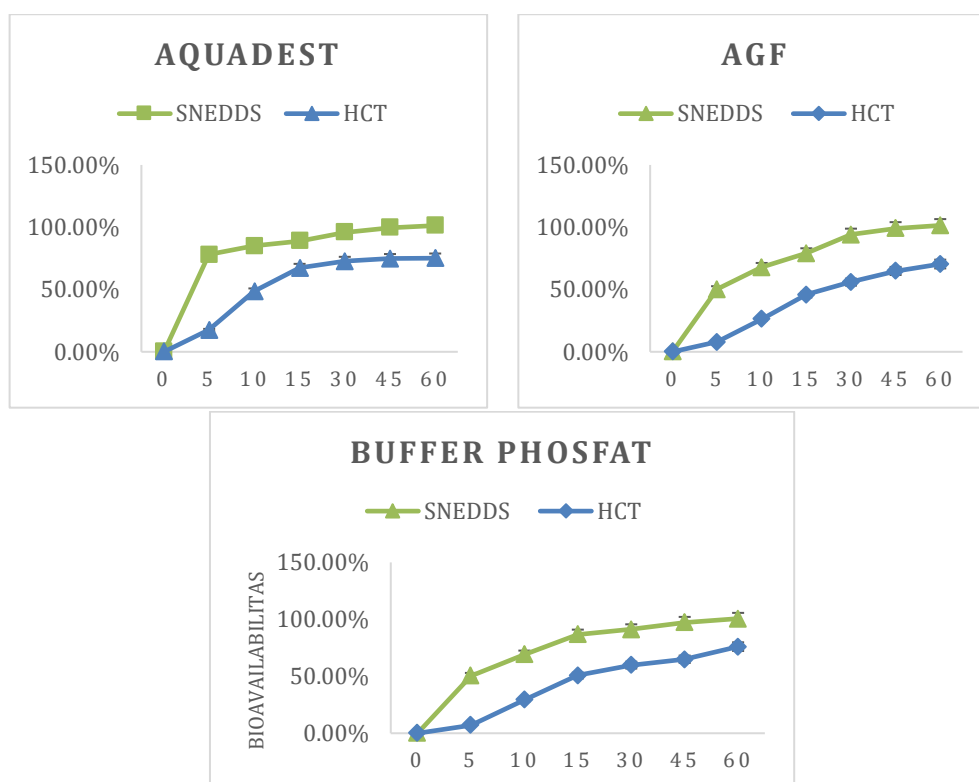
Menurut (Kartika Octavia et al., 2016) waktu emulsi yang baik untuk sediaan SNEDDS yaitu >1 menit, yang dimana pada SNEDDS HCT menunjukkan bahwa sediaan yang dibuat yaitu 22.61 detik, yang artinya telah memenuhi syarat waktu emulsi.

f. Uji pH

Sediaan SNEDDS HCT diuji dengan memakai alat pH meter dan sudah dikalibrasi memakai larutan standar dapar pH 4,01 dan 6,86. Hasil uji pH pada sediaan SNEDDS HCT yaitu memiliki pH 6,67. Hasil tersebut memenuhi persyaratan untuk sediaan oral yaitu dengan rentang pH antara 5-8 (H. R. Z. Aisy et al., 2021).

g. Uji Disolusi

Pengujian Disolusi merujuk pada proses pelarutan suatu zat aktif dari suatu formulasi dalam suatu periode waktu tertentu, sebagaimana dijelaskan oleh BPOM pada tahun 2014. Untuk memastikan kualitas sediaan *hydrochlorothiazide* yang memadai, diperlukan bahwa pada menit ke-60, nilai disolusinya tidak boleh kurang dari 80%, sesuai dengan standar yang diatur dalam Farmakope edisi V (Kemenkes RI, 2014).



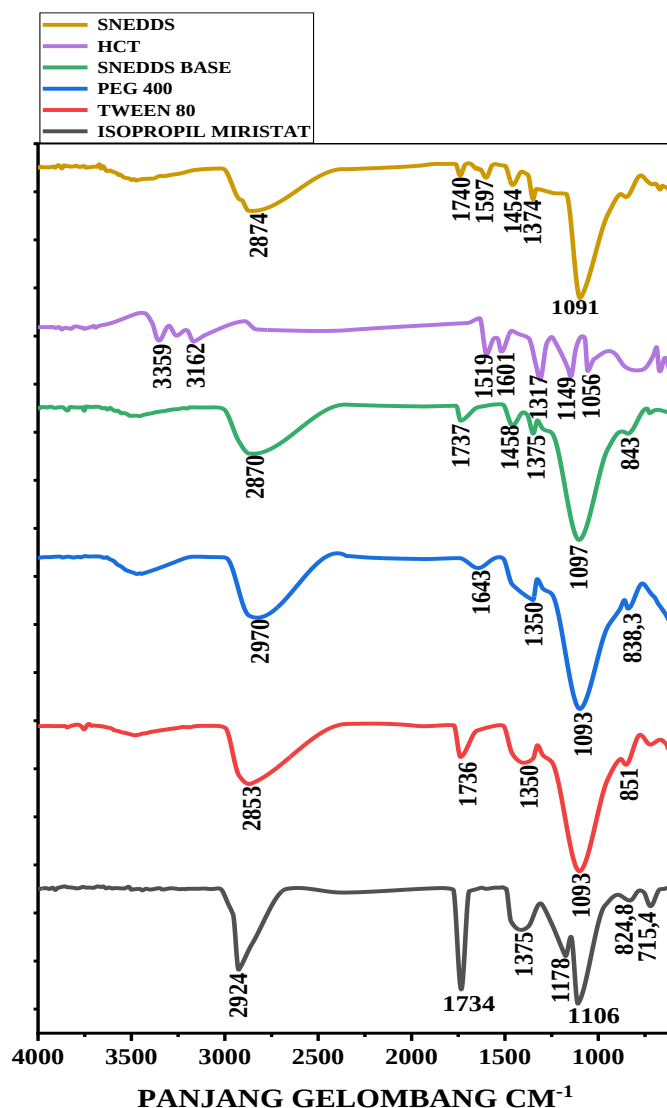
Gambar 8. Hasil Uji disolusi

Berdasarkan pengujian disolusi menggunakan tiga media yaitu, *aquadest*, AGF, dan buffer fosfat menandakan bahwa terdapat peningkatan persen disolusi setelah sediaan *hydrochlorothiazide* dilakukan pengembangan menjadi bentuk sediaan SNEDDS HCT. Hasil pengujian disolusi media *aquadest* pada menit ke-60 menunjukkan persen disolusi sediaan *hydrochlorothiazide* dan SNEDDS HCT yaitu masing-masing 75,15% dan 101,32%. Kemudian pengujian disolusi menggunakan media AGF pada menit ke-60 menunjukkan persen disolusi sediaan *hydrochlorothiazide* dan SNEDDS HCT secara berurutan adalah 70,45% dan 101,46%. Dan terakhir hasil pengujian disolusi menggunakan media aquades pada menit ke-60 menunjukkan persen disolusi sediaan *hydrochlorothiazide* dan SNEDDS HCT secara berurutan adalah 76,03% dan 100,65%. Perolehan hasil pada uji ini telah memenuhi standar laju disolusi sesuai dengan Farmakope, di mana larutan harus larutkan tidak kurang dari 80% dalam waktu 60 menit (Kemenkes RI, 2014).

h. Uji Gugus Fungsi

Analisis dengan spektrofotometri FTIR ditujukan untuk membedakan kandungan gugus fungsi dalam sediaan obat yaitu antara bahan aktif yaitu *hydrochlorothiazide* dengan bahan eksipien. Pada Isopropil Miristat menunjukkan keberadaan gugus fungsi C – O dengan panjang gelombang 1106 cm^{-1} . Gugus fungsi C = O dengan panjang gelombang 1734 cm^{-1} dan gugus fungsi C – H dengan panjang gelombang 2924 cm^{-1} . TWEEN 80 menunjukkan keberadaan gugus fungsi C – O dengan panjang gelombang 1093 cm^{-1} . Gugus fungsi C = O dengan panjang gelombang 1736 cm^{-1} dan gugus fungsi C – H dengan panjang gelombang 2853 cm^{-1} . PEG 400 sebagai kosurfaktan menunjukkan keberadaan gugus fungsi C – O dengan panjang

gelombang 1093 cm^{-1} . Gugus fungsi C = N dengan panjang gelombang 1643 cm^{-1} dan gugus fungsi C – H dengan panjang gelombang 2970 cm^{-1} . SNEDDS Base yang terdiri dari pencampuran Isopropil Miristat, TWEEN 80 dan PEG 400 menunjukkan keberadaan gugus fungsi C – O dengan panjang gelombang 1097 cm^{-1} . Gugus fungsi C = N dengan panjang gelombang 1737 cm^{-1} dan gugus fungsi C – H dengan panjang gelombang 2870 cm^{-1} . *Hydrocholrothiazide* menunjukkan keberadaan gugus fungsi C – H pada panjang gelombang 3162 cm^{-1} . Ada gugus fungsi N – H pada Panjang gelombang 3359 cm^{-1} . Gugus fungsi C = C dan C = N pada panjang gelombang 1601 cm^{-1} . Gugus fungsi C – O pada panjang gelombang 1056 cm^{-1} dan 1149 cm^{-1} .



Gambar 9. Hasil Uji Gugus Fungsi (Originpro 2018)

SNEDDS HCT terlihat menunjukkan kebedaraan gugus fungsi C – H pada panjang gelombang 2874 cm^{-1} . Ada gugus fungsi C = O dengan panjang gelombang 1740 cm^{-1} . Gugus fungsi C = C dengan panjang gelombang 1597 cm^{-1} . Ada gugus fungsi C – O dengan panjang gelombang 1091 cm^{-1} .

4. KESIMPULAN

Minyak yang terpilih untuk sediaan SNEDDS *hydrihlorotiazide* yaitu Isopropil Miristat. Perbandingan yang dihasilkan oleh formula optimal SNEDDS yaitu minyak isopropil miristat : Tween 80 : PEG 400 yaitu 11.11 : 66.67 : 22.22. dan HCT sebanyak 25 mg/mL. Hasil SNEDDS HCT menghasilkan % transmittan sebesar 97,454 %, waktu emulsifikasi 22.61 detik, ukuran partikel 14,6 nm, zeta potensial -31.2mV, viskositas 3 cpss, pH 6,63 serta stabil selama penyimpanan dalam keadaan panas maupun dingin serta penyimpanan 30 hari dalam suhu ruang. Berdasarkan pengujian disolusi menggunakan tiga media yaitu, *aquadest*, AGF, dan buffer fosfat menandakan bahwa terdapat peningkatan persen disolusi setelah sediaan *hydrochlorothiazide* dilakukan pengembangan menjadi bentuk sediaan SNEDDS HCT. Gugus fungsi dari SNEDDS HCT sesuai dengan karakteristik gugus fungsi *hydrihlorotiazide* dan excipien lainnya, yang menandakan masih terdapat *hydrihlorotiazide* pada sediaan SNEDDS HCT.

DAFTAR PUSTAKA

- Aisy, Z. H. R., Puspita, O. E., & Shalas, A. F. (2021). PHARMACEUTICAL JOURNAL OF INDONESIA Optimasi Formula Nanoemulsi Nifedipin Dengan Metode Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). In *PHARMACEUTICAL JOURNAL OF INDONESIA* (Vol. 2021, Issue 2). <http://pji.ub.ac.id>.
- Altamimi, M. A., Elzayat, E. M., Alhowyan, A. A., Alshehri, S., & Shakeel, F. (2018). Effect of β -cyclodextrin and different surfactants on solubility, stability, and permeability of hydrochlorothiazide. *Journal of Molecular Liquids*, 250, 323–328. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.12.006>.
- Ayuningtyas, R. D. D., Nurahmanto, D., & Rosyidi, V. A. (2017). *Optimasi Komposisi Polietilen Glikol dan Lesitin sebagai Kombinasi Surfaktan pada Sediaan Nanoemulsi Kafein (Optimization of Polyethylene Glycol and Lecithin Composition as Surfactant Combination in the Caffeine Nanoemulsion)*.
- Darusman, F., Dwiatama, A., & Priani, S. E. (2023). Formulasi dan Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Esomeprazol Magnesium Trihidrat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 10(1), 10. <https://doi.org/10.25077/jsfk.10.1.10-20.2023>
- Kemenkes RI. (2014). *Farmakope Edisi V*. Jakarta.
- Eka, O. P., Farmasi, J., Hibatullah Rahadatul Aisy, Z., Eka Puspita, O., & Febrian Shalas, A. (n.d.). PHARMACEUTICAL JOURNAL OF INDONESIA Optimasi Formula Nanoemulsi Nifedipin Dengan Metode Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). In *PHARMACEUTICAL JOURNAL OF INDONESIA* (Vol. 2021, Issue 2). <http://pji.ub.ac.id>
- Huda, N., & Wahyuningsih, I. (2016). Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(2), 49.
- Jyothi, S. J., Reddy, R. G., & Kumar, K. K. (2016). FORMULATION AND EVALUATION OF SOLID NANO EMULSION OF FUROSEMIDE. *Sujatha et al. World Journal of Pharmaceutical Research World Journal of Pharmaceutical Research SJIF Impact Factor* 6, 5(7), 1164–1181. <https://doi.org/10.20959/wjpr20167-6529>
- Kartika Octavia, S., Surdijati, S., & Soegianto, L. (2016). *Pengaruh Pemberian Infus Kelopak Kering Rosella (Hibiscus sabdariffa) Terhadap Kadar Kolesterol Total Serum Darah Tikus Hiperkolesterolemia*.

- Listyorini, N. M. D., Wijayanti, N. L. P. D., & Astuti, K. W. (2018). *OPTIMASI PEMBUATAN NANOEMULSI VIRGIN COCONUT OIL*.
- Nirmalayanti, N. L. P. K. V. (2021). Skrining Berbagai Jenis Surfaktan Dan Kosurfaktan Sebagai Dasar Pemilihan Formulasi Nanoemulsi. *Jayapangus Press*, 1(3).
- Pehlivanov, I. (2020). *Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (Sedds): Excipient Selection, Formulation And Characterization*. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 26(3), 3226–3233. <https://doi.org/10.5272/jimab.2020263.3226>
- Rahmawati, N. F. (2019). Riview: Peningkatan Kelarutan Obat Dalam Bidang Farmasi. 17, 346–350.
- Syukri, Y., Nugroho, A. E., Martien, R., & Lukitaningsingsih, E. (2015). Validasi Penetapan Kadar Isolat Andrografolid dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Menggunakan HPLC. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*.
- Tarate, Bapurao, Chavan, Rahul, K. Bansal, & Arvind. (2014). Oral Solid Self-Emulsifying Formulations: A Patent Review. *Bentham Science Publishers*, 8(2), 126–143.
- Ulfa, R., Utami, D., & Wahyuningsih, I. (2021). Development of black cumin seed oil (*Nigella sativa* L.) SNEDDS into solid-SNEDDS and its characterization. *Pharmaciana*, 11(2), 203. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v11i2.18230>
- Vaculikova, E., Cernikova, A., Placha, D., Pisarcik, M., Peikertova, P., Dedkova, K., Devinsky, F., & Jampilek, J. (2016). Preparation of Hydrochlorothiazide Nanoparticles for Solubility Enhancement. *Molecules*, 21(8), 1005. <https://doi.org/10.3390/molecules21081005>
- Varma, M. M., Sunil Kumar, K. T., N Mounika Devi, K. R., Erusha, J., Viswaja, K., & Sowmya, M. v. (2015). SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM: A REVIEW. *World Journal of Pharmaceutical Research Wwww.Wjpr.Net* |, 11. <https://doi.org/10.20959/wjpr202212-25078>
- Wahyuningsih, I., & Putranti, W. (2015). OPTIMASI PERBANDINGAN TWEEN 80 DAN POLIETILENGLIKOL 400 PADA FORMULA SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) MINYAK BIJI JINTEN HITAM OPTIMIZATION OF TWEEN 80 AND POLYETHYLENEGLYCOL 400 FOR BLACK CUMIN SEED OIL IN SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) FORMULA. *PHARMACY*, 12, 223–241.
- Wahyuningsih, I., Sugiyanto, Yuswanto, A., & Martien, R. (2017). *AKTIVITAS DIURETIK SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) FUROSEMID DIURETIC ACTIVITY OF A SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) OF FUROSEMIDE*.
- Zubaydah, W., Magistia, L., & Indalifiany, A. (2023). Formulasi dan Uji Karakteristik Self – Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Etanol Sponge *Xestospongia* sp. Menggunakan Tween 80 Sebagai Surfaktan. *Majalah Farmasetika*, 8(2), 104–110. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v8i2.41779>