

REVIEW: FORMULASI NANOEMULSI TERHADAP PENINGKATAN KUALITAS OBAT

Alia Indah Sari, Yedi Herdiana
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
aliaindahsari@gmail.com

ABSTRAK

Nanoemulsi ialah sediaan yang stabil secara termodinamik, dispersi transparan dari minyak dan air yang distabilisasi oleh interfisial film molekul surfaktan serta ko-surfaktan dan memiliki ukuran droplet kurang dari 100 nm. Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa penggunaan nanoemulsi dapat memperbaiki kualitas obat secara fisikokimia, stabilitas, dan bioavailabilitas, serta meningkatkan absorpsi obat dibandingkan dengan bentuk konvensional. Hal ini membuktikan bahwa formulasi nanoemulsi merupakan sistem penghantaran obat yang baik.

Kata kunci : nanoemulsi, obat, sifat fisikokimia, stabilitas, bioavailabilitas

ABSTRACT

Nanoemulsion is thermodynamically stable, transparent (translucent) dispersions of oil and water stabilized by an interfacial film of surfactant and co-surfactant molecules which having a droplet size of less than 100 nm. Many research showed that the used of nanoemulsion be enhanced the quality of drugs as physicochemical properties of the formulation, stability, bioavailability, and enhanced drugs absorption than a conventional formulation of these drugs. This study shows that nanoemulsion is good for delivery drugs system.

Keywords: *Nanoemulsion, drugs, physicochemical properties, stability, bioavailabilit*

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Nanoemulsi merupakan sediaan yang stabil secara termodinamik, dispersi transparan dari minyak dan air yang distabilisasi oleh interfisial film molekul surfaktan dan ko-surfaktan dan memiliki ukuran droplet kurang dari 100 nm (Shafiq, et al., 2007; Shafiq, et al., 2007). Keuntungan nanoemulsi ialah dapat meningkatkan absorpsi, membantu melarutkan obat yang bersifat lipofilik, meningkatkan bioavailabilitas, dapat digunakan untuk

pemberian obat rute oral, topikal, dan intravena, tidak menimbulkan masalah inheren, kriming, flokulasi, koalesen, dan sedimentasi, memiliki tegangan permukaan yang tinggi, dan energi bebas yang menjadikan nanoemulsi sebagai sistem transport yang efektif, membutuhkan jumlah energi yang relatif sedikit, dan stabil secara termodinamik (Kumar & Soni, 2017).

Tipe nanoemulsi bergantung pada komposisi atau bahan yang digunakan, yaitu:

nanoemulsi minyak dalam air, berupa tetesan minyak yang terdispersi di dalam fase air; Tipe air dalam minyak, dimana tetesan air terdispersi dalam fase minyak; dan *bi-continuous* nanoemulsi (Kumar & Soni, 2017).

Nanoemulsi mengandung komponen utama, yaitu : Obat yang memiliki kelarutan rendah; fase minyak seperti asam oleat, minyak zaitun, minyak jarak; fase air, yaitu metanol dan etanol; surfaktan, yaitu tween 80, tween 20, dan span 20; serta ko-surfaktan, contohnya PEG 200, PEG 400, polisorbitat 80 (Kumar & Soni, 2017).

Pada jenis obat topikal, nanoemulsi dapat meningkatkan permeasi transdermal dari berbagai obat dibandingkan dengan formulasi topikal konvensional seperti emulsi dan gel (Kemken, et al., 1992; Kreilgaard, et al., 2001).

Nanoemulsi membantu obat lipofilik agar terabsorpsi lebih cepat dan lebih baik dibandingkan dengan larutan minyak. Diameter droplet sistem bergantung dari tipe minyak, konten fase minyak, tipe surfaktan, dan temperatur (Vatsraj, et al., 2014).

Fase minyak yang digunakan akan mempengaruhi ukuran droplet dan stabilitas nanoemulsi yang terbentuk (Davidov-Pardo & McClements, 2015).

Fase minyak dalam nanoemulsi berperan sebagai pembawa yang dapat melarutkan zat aktif yang bersifat lipofilik. Fase minyak membentuk droplet dalam medium dispersi dengan adanya bantuan surfaktan dan ko-surfaktan (Chen, et al., 2011)

Tujuan dari penelitian ini ialah untuk membuktikan pengaruh sistem nanoemulsi terhadap peningkatan kualitas penghantaran obat yang diambil dari berbagai jurnal penelitian.

POKOK BAHASAN

Penelitian ini dilakukan dengan *review* jurnal-jurnal penelitian yang berkaitan dengan formulasi nanoemulsi pada suatu obat. Sebanyak 10 jurnal digunakan pada bagian pembahasan penelitian dan total terdapat 24 jurnal yang digunakan sebagai referensi pada *review* jurnal ini.

Nanoemulsi Aseklufenak

Aseklufenak merupakan obat golongan NSAID yang digunakan untuk mengurangi nyeri dan inflamasi. Aseklufenak dapat digunakan secara oral untuk mengatasi *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* (Baboota, et al., 2007; Attwood, et al., 1992). Namun penggunaan obat secara oral memiliki efek samping yang lebih tinggi karena mengalami *first pass effect*. Untuk itu aseklufenak diformulasikan secara topikal

untuk mengatasi nyeri dan inflamasi secara lokal.

Nanoemulsi yang memiliki derajat permeasi yang tinggi digunakan sebagai sistem penghantaran obat. Pada penelitian secara in-vitro pada penggunaan nanoemulsi basis gel untuk aseklofenak dengan penghantaran topikal menunjukkan bahwa formulasi tersebut memiliki potensi yang baik untuk penghantaran sediaan topikal (Jignesh & Jayvadan, 2011).

Efek antiinflamasi pada formulasi menunjukkan peningkatan yang signifikan pada persen inhibisi setelah 24 jam dibandingkan dengan sediaan aseklofenak dalam bentuk gel. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa penghantaran aseklofenak secara topikal dengan nanoemulsi lebih baik dari pada aseklofenak yang diformulasikan dalam bentuk gel (Jignesh & Jayvadan, 2011).

Nanoemulsi Beklometason Dipropionat

Beklometason Dipropionat (BD) merupakan obat yang memiliki aktivitas immunosupresif, antiinflamasi, dan antiproliferasi. BD digunakan secara oral maupun topikal untuk mengobati psoriasis (Christophers, 2001). Namun, BD memiliki permeabilitas yang buruk untuk menembus kulit. Hal ini menyebabkan menurunnya

efektivitas terapeutik pada target (Alam, et al., 2015).

Nanoemulsi digunakan untuk dengan tujuan untuk meningkatkan stabilitas serta penetrasi BD. Minyak *eucalyptus* digunakan pada formulasi ini untuk meningkatkan penetrasi pada obat yang dikombinasikan dengan tween 40, dan etanol serta aqua destilata (Alam, et al., 2015).

Penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan stabilitas kimia dan fisika (ukuran droplet, viskositas, konduktivitas, RI, pH) pada BD yang diformulasikan secara nanoemulsi (Alam, et al., 2015).

Stabilitas BD secara kimia dapat terlihat dari hasil uji pada BD dengan formulasi nanoemulsi yang ditempatkan pada temperatur yang berbeda selama tiga bulan dan hasil menunjukkan bahwa tidak ada perubahan konsentrasi zat aktif secara signifikan. (Alam, et al., 2015).

Dapat disimpulkan bahwa nanoemulsi BD memiliki stabilitas kimia dan fisika yang baik (Alam, et al., 2015).

Nanoemulsi Capsaicin

Capsaicin (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide), merupakan komponen primer aktif pada cabai, dan merupakan senyawa yang larut lemak (Hayman & Kam, 2008). Capsaicin telah digunakan sebagai

agen terapeutik untuk berbagai penyakit seperti kanker, gangguan neurodegeneratif, dan penyakit dermatologi (Ghosh & Basu, 2010; Hautkappe, et al., 1998).

Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa capcaisin nanoemulsi dapat berpermeasi dengan baik pada seluruh lapisan kulit yang diuji menggunakan *franz diffusion cell*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa formulasi nanoemulsi capsaicin memiliki potensial yang baik untuk penghantaran obat secara transdermal (Kim, et al., 2014).

Nanoemulsi Carvedilol

Aplikasi transdermal *NEB1Gel* (yang mengandung asam oleat + IPM 3:1, Tween-20 dan karbitol) dapat meningkatkan absorpsi obat. Formulasi nanoemulsi (NEB1) carvedilol mengandung 6 mg carvedilol, 4% fase minyak (asam oleat: IPM 3:1), 12% surfaktan (Tween-20), 24% ko-surfaktan (carbitol) and 60% aqua destilata (Pratap, et al., 2012).

Dari data *in vitro* dan *in vivo* dapat disimpulkan bahwa nanoemulsi memiliki potensial yang baik untuk penghantaran obat secara transdermal. Carvedilol merupakan generasi ke tiga $\beta_1 + \beta_2 + \alpha_2$ *adrenoreceptor blocker*. Meningkatkan vasodilatasi pada penghambatan α_2 dan juga memiliki aktivitas antioksidan. Obat ini ditujukan untuk

mengobati hipertensi dan gagal jantung. Zat ini mengalami *first pass metabolism* pada administrasi oral. Sekitar 75% obat dimetabolisme dan bioavailabilitas absolut 23%. Oleh karena itu rute obat secara transdermal akan memberikan keuntungan dengan meningkatkan bioavailabilitas karena terhindar dari *first pass metabolism* (Pratap, et al., 2012).

Nanoemulsi Selesoksib

Sekarang ini, mayoritas terapi penghilang rasa sakit menggunakan obat yang dapat bekerja ke seluruh tubuh. Obat diberikan dengan konsentrasi yang cukup agar dapat berefek pada jaringan yang membutuhkannya, namun hal tersebut dapat berefek buruk pada jaringan atau organ lain tidak membutuhkannya.

Penelitian selesoksib dosis tunggal dapat mengobati nyeri kronis selama satu minggu setelah obat diadministrasikan ke makrofag dengan nanoemulsi dibandingkan dengan bentuk obat konvensional secara oral yang diberikan sehari dua kali. Terapi nanoemulsi menunjukkan pengurangan beban yang dialami oleh tubuh >2000 fold, hal ini menunjukkan bahwa terdapat peningkatan efikasi obat yang diformulasikan dalam bentuk nanoemulsi (Janjic, et al., 2018).

Nanoemulsi Diazepam

Penelitian menunjukkan bahwa formulasi nanoemulsi merupakan pembawa yang potensial untuk sistem penghantaran obat secara parenteral pada obat psikofarmakologikal. Plasebo nanoemulsi distabilisasi dengan campuran lesitin/polisorbat 80 yang mengandung 20 atau 30% MCT atau campuran MCT:SO sebagai fase minyak (Cekić, et al., 2015).

Diazepam (DZM) sebagai model obat disiapkan oleh HPH dingin. Formulasi diuji dan menunjukkan *Z-ave* 200 nm dengan PDI < 0.15 dan *zeta potensial* sekitar 60 mV (Cekić, et al., 2015).

Hasil menunjukkan bahwa interaksi efek dari fase minyak, kandungan minyak, serta obat berpengaruh pada kualitas kritis nanoemulsi (*Z-ave*, PDI, ZP). Analisis DSP dan FTIR mengindikasikan DZM dapat terdispersi secara molekular pada formulasi nanoemulsi tanpa ada interaksi yang tidak diinginkan pada bahan yang digunakan. Berdasarkan pengujian nanoemulsi secara fisikokimia dan stabilitas selama 2 bulan pengujian pada suhu 25⁰ C menunjukkan bahwa nanoemulsi yang mengandung campuran MCT:SO (4:1, w/w) dapat dipertimbangkan sebagai sistem penghantaran pada sediaan obat parenteral (Cekić, et al., 2015).

Nanoemulsi Ketokonazol

Ketokonazol yang diformulasikan secara nanoemulsi untuk meningkatkan kelarutan berhasil dilakukan dengan metode titrasi air. Myitol 318 (minyak), kolipor HS-15 (surfaktan), dan PEG 200 (ko-surfaktan) berhasil digunakan sebagai sistem yang cocok untuk formulasi nanoemulsi ketokonazol.

Myritol 318, kolipor HS-15 sangat sesuai bila dikombinasikan dengan PEG 200 dan membantu meningkatkan kelarutan obat dalam formulasi. Nanoemulsi ketokonazol untuk aplikasi topikal sangat cocok untuk meningkatkan pengobatan pada penyakit yang disebabkan jamur (Shankar, et al., 2015).

Nanoemulsi Vitamin-E

Nanoemulsi dengan kandungan surfaktan rendah telah diformulasikan sebagai sistem penghantaran obat pada *anti-aging agent*. Penelitian menunjukkan tingginya stabilitas nanoemulsi yang diuji pada variasi temperatur (4, 25, dan 40⁰C) (Ramli, et al., 2017).

Meskipun Vitamin E mengalami perubahan rata-rata ukuran droplet, konduktivitas elektrik, dan pH pada sistem, namun efek tersebut tidak mengubah mikrostruktur dari sistem tersebut. Aktivitas antioksidan *palm olein* dan vitamin E dapat

meningkatkan aktivitas *anti-aging* pada sistem nanoemulsi vitamin E (Ramli, et al., 2017).

Nanoemulsi Ekstrak Propolis

Nanoemulsi ekstrak etanol propolis yang yang diformulasikan menggunakan 26.25% Kolipor RH40; 8.75% gliserin; 5% RBO; 3% EEP; dan 57% air menunjukkan hasil pengujian yang baik yaitu ukuran droplet dibawah 100 nm dan indeks polidispersitas dibawah 0.5, serta memiliki aktivitas antioksidan yang stabil selama 6 minggu. Nanoemulsi ekstrak etanol propolis aman digunakan secara topikal dengan indeks nilai iritasi primer 0 (Mauludin, et al., 2015).

Nanoemulsi Minyak Biji Delima

Minyak biji delima mempunyai aktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi dan sebagai antikanker. Sifat minyak biji delima yang lipofilik membuatnya cocok dibuat bentuk sediaan emulsi. Minyak rantai panjang (*long-chain triglyceride/LCT*) banyak digunakan sebagai fase minyak demikian pula minyak rantai sedang.

Industri farmasi lebih banyak menggunakan minyak rantai sedang (*Medium-chain Triglyceride/MCT*). Penelitian yang dilakukan oleh (Yuliani, et al., 2016) ini membandingkan penggunaan LCT dan MCT sebagai fase minyak terhadap sifat dan stabilitas fisis sediaan nanoemulsi

minyak biji delima (NMBD). Pembuatan sediaan NMBD dilakukan dengan metode emulsifikasi energi tinggi dengan surfaktan kombinasi Tween 80-Span 80 dan Tween 80-PEG 400.

NMBD yang dihasilkan kemudian diuji pH, tipe nanoemulsi, persen transmittan, viskositas, turbiditas dan ukuran droplet sebelum dan setelah melalui 3 siklus *freeze-thaw*. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada sifat fisis sediaan nanoemulsi minyak buah delima (NMBD) dengan fase minyak LCT dan MCT. Stabilitas fisis NMBD dengan fase minyak LCT lebih baik dibanding NMBD dengan fase minyak MCT (Yuliani, et al., 2016).

SIMPULAN

Nanoemulsi merupakan sistem penghantaran obat yang baik. Dapat meningkatkan absorpsi obat, stabilitas, serta bioavailabilitas obat. Dapat disimpulkan bahwa penggunaan formulasi nanoemulsi berpengaruh pada peningkatan kualitas suatu obat.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, penulisan, serta publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, M. S., Ali, M. S. & Alam, M. I. 2015. Stability Testing of Beclomethasone Dipropionate. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(1), pp. 15-20.
- Attwood, Mallon, Ktistis & Taylor. 1992. A study oil-in-water microemulsions.. *Int J Pharm.* 88:417Y422..
- Baboota, S. et al. 2007. Development and evaluation of a nanoemulsion formulation for transdermal delivery of terbinafine PDA.. *J. Pharm. Sci. Technol*, Issue 61, p. 276–285..
- Cekić, N. D., Đorđević, S. M., Savić, S. R. & Savić, S. D. 2015. A Full Factorial Design in the Formulation of Diazepam Parenteral Nanoemulsions: Physicochemical Characterization and Stability Evaluation.. *Advanced Technology*, 4(1), pp. 69-77.
- Chen, H. et al. 2011. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs... *Drug Discov. Today* 16: 354–360.
- Christophers. 2001. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum.. *Clin Exp Dermatol*, Volume 26, pp. 314-320.
- Davidov-Pardo, G. & McClements, D. J. 2015. Nutraceutical delivery systems: Resveratrol encapsulation in grape seed oil nanoemulsions formed by spontaneous emulsification.. *Food Chem.* 167: 205–212..
- Ghosh, A. K. & Basu, S. 2010. Fas-associated factor 1 is a negative regulator in capsaicin induced cancer cell apoptosis. *cancer Lett*, pp. 142-149.
- Hautkappe, M., Roizen, M. F. & Toledano. 1998. A review of the effectiveness of capsaicin for painful cutaneous disorders and neural dysfunction. *Clin. J. Pain*, Volume 14, pp. 97-106.
- Hayman, M. & Kam, P. C. A. 2008. Capsaicin: A review of its pharmacology and clinical applications. *Curr. Anaesth. Crit. Care*, Volume 19, pp. 338-343.
- Janjic, J. M. et al. 2018. Low-dose NSAIDs reduce pain via macrophage targeted nanoemulsion delivery to neuroinflammation of the sciatic nerve in rat. *Journal of Neuroimmunology*.
- Jignesh & Jayvadan, P. K. 2011. Nanoemulsion-Based Gel Formulation of Aceclofenac for Topical Delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research*, 1(1), pp. 6-12.
- Kemken, J., Ziegler, A. & Muller, B. 1992. Influence of supersaturation on the pharmacodynamic effect of bupranolol after dermal administration using microemulsions as vehicle. *Pharm Res*, 9:554Y558..
- Kim, J. H. et al. 2014. Preparation of a Capsaicin-Loaded Nanoemulsion for Improving Skin. *J. Agric. Food Chem.*, Volume 62, p. 725–732.
- Kreilgaard, M., MJB Kemme, J. B., Schoemaker, R. & Cohen, A. 2001. Influence of a microemulsion vehicle on cutaneous bioequivalence of a lipophilic model drug assessed by microdialysis and pharmacodynamics.. *Pharm Res.* 18:593Y59.
- Kumar, R. & Soni, G. C. 2017. Formulation development and evaluation of Telmisartan Nanoemulsion. *Prajapati International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Science*, 4(6), pp. 2711-2719.
- Mauludin, Primaviri & Fidrianny. 2015. Nanoemulsion of Ethanolic Extracts of Propolis and Its Antioxydant Activity. *The 5th International Conference on Mathematics and Natural Sciences*.
- Pratap, S. B., Brajesh, K., Jain & Kausar, S. 2012. Development and Characterization of A Nanoemulsion Gel formulation for Transdermal delivery of Carvedilol. *International*

- Journal of Drug Development & Research*, 4(1), pp. 151-161.
- Ramli, S. et al. 2017. Nanoemulsion Based palm Olein as Vitamin E Carrier. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, 21(6), pp. 1399 - 1408.
- Shafiq, S. et al. 2007. Design and development of oral oil in water ramipril nanoemulsion formulation: in vitro and in vivo evaluation.. *J Biomed Nanotech*, Volume 3, pp. 28-44.
- Shafiq, S. et al. 2007. Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation.. *Eur J Pharm Biopharm*; 66:227-243..
- Shankar, R. et al. 2015. Formulation and Evaluation of Nanoemulsion for Solubility Enhancement of Ketoconazole. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nanoscience*, 4(6), pp. 365-378.
- Vatsraj, Kishor, C., Pathak & Hilar, d. 2014. Formulation of a Novel Nanoemulsion System for Enhanced Solubility of a Sparingly Water Soluble Antibiotic, Clarithromycin Stuti. *Journal of Nanoscience Volume, Article ID 268293*.
- Yuliani, S. H. et al. 2016. Perbandingan Stabilitas Fisis Sediaan Nanoemulsi Minyak Biji Delima dengan Fase Minyak Long-chain trygliseride dan medium-chain trygliseride. *Traditional Medicine Journal*, 21(2).