

REVIEW: FORMULASI NANOEMULSI UNTUK MENINGKATKAN KELARUTAN OBAT LIPOFILIK

Rifa Nurfauziah, Taofik Rusdiana

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
rifanurfauziah97@gmail.com

ABSTRAK

Pengembangan formulasi obat dan system penghantaran obat sangat pesat. Masalah yang dihadapi saat ini dalam formulasi obat adalah kelarutan zat aktif yang kurang. Hal ini terjadi pada obat dengan BCS kelas II dimana obat memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutannya rendah sehingga berdampak pada rendahnya bioavailabilitas. Nanoemulsi merupakan salah satu formulasi yang berperan penting dalam memperbaiki kelarutan obat lipofilik. Tujuan penulisan ulasan artikel ini adalah untuk menguraikan konsep dan teknik nanoemulsi dalam upaya peningkatan bioavailabilitas obat yang kelarutannya rendah dalam air. Metode yang digunakan adalah dengan studi literatur tentang nanoemulsi dari *database*, *pubmed* dan *medline* dengan memasukkan kata kunci nanoemulsi dan SNEDDS. Terdapat banyak sediaan obat oral maupun trandermal yang telah dibuat dalam bentuk nanoemulsi. Sediaan tersebut harus melewati proses karakterisasi dan evaluasi terlebih dahulu sebelum dirilis ke pasaran.

Kata Kunci: nanoemulsi, *SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System)*, studi kelarutan, pelepasan obat, stabilitas.

ABSTRACT

The development of drug formulations and drug delivery systems is very rapid. The current problem faced in drug formulation is low solubility of active pharmaceutical ingredients. This problem occurs in BCS class II drug where the drug has a high permeability but low solubility. Nanoemulsis is dosage form Thar plays an important role in improving lipophilic drug solubility. The purpose of this article review is to describe the concept and techniques of nanoemulsion in an effort to increase the bioavailability of drugs Thar has low solubility in water. The method used is a literature study of nanoemulsion from database, pubmed and medline by entering nanoemulsion and SNEDDS keywords. There are many oral or trandermal drug preparations that have been made in the form of nanoemulsion. The preparation must pass through the characterization and evaluation process before being marketed.

Keywords: *nanoemulsion, SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System), solubility studies, drug release, and stability*

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Suatu obat digunakan untuk menimbulkan efek terapeutik. Efek terapeutik yang dihasilkan bergantung pada bioavailabilitas obat atau konsentrasi obat dalam plasma per satuan waktu. Kelarutan merupakan faktor penting yang perlu

diperhatikan agar obat mencapai konsentrasi yang dikehendaki dalam plasma sehingga obat tetap berada di atas konsentrasi efektif minimum dan diantara daerah terapeutik untuk mencapai efek farmakologi (Zaheer et al., 2013). Dalam system penghantaran obat secara oral secara

umum diterapkan pada obat yang bersifat hidrofilik. Hal ini dikarenakan obat hidrofobik lebih mudah larut dalam air sehingga dapat mudah terdisolusi dalam cairan gastrointestinal untuk kemudian diserap. Namun sebagian obat memiliki sifat lipofilik sehingga menimbulkan masalah pada kelarutan. Obat lipofilik termasuk ke dalam golongan BCS (*Biopharmaceutical drug Classification System*) kelas II dimana obat tersebut memiliki permeabilitas tinggi tetapi kelarutannya rendah sehingga dapat menurunkan bioavailabilitas obat. Oleh karena itu, perlu dilakukan teknik formulasi lebih lanjut untuk dapat meningkatkan kelarutan obat sehingga bioavailabilitasnya tinggi. Formulasi dengan pembuatan sediaan nanoemulsi merupakan salah satu cara untuk mengatasi masalah tersebut.

Nanoemulsi didefinisikan sebagai emulsi O/W (*oil in water*) atau W/O (*water in oil*) yang menghasilkan produk transparan, stabil secara termodinamis, memiliki ukuran *droplet* di bawah 0,15 μm dan tidak memiliki kecenderungan untuk menyatu (Kreilgaard, 2002). SNEDD (*Self-nanoemulsifying Drug Delivery System*) merupakan sistem penghantaran obat yang bersifat isotropik dan larutan stabil secara termodinamik yang berisi minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan obat yang dapat mengemulsi dengan sendirinya secara cepat di dalam cairan lambung sehingga obat berukuran nano berupa tetesan minyak

(Akter et al., 2014; Elgart et al., 2013; Guo et al., 2011). Selain meningkatkan kelarutan, SNEDDS juga dapat meningkatkan pelepasan, absorpsi, dan luas permukaan obat (Yon et al., 2010; Shahba et al., 2012; Jain et al., 2014).

Nanoemulsi telah banyak digunakan dalam farmasi, kosmetik dan juga memainkan peran penting sebagai kerangka reaksi untuk sintesis dispersi polimer dan nanopartikel, karena ukuran tetesan terkendali, stabilitas jangka panjang yang relatif dan kemampuan pelarutan yang kuat (Sonneville-Auburn et al., 2004). Nanoemulsi juga digunakan dalam bentuk sediaan transdermal karena faktor utama yang mempengaruhi permeasi transdermal obat adalah mobilitas obat dalam sediaan, pelepasan obat dari sediaan, dan permeasi obat ke kulit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa fluks nanoemulsi transdermal tinggi terutama karena potensi solubilisasi yang tinggi untuk obat lipofilik dan hidrofilik sehingga menghasilkan peningkatan aktivitas termodinamika terhadap kulit dan tingkat permeasi tinggi (Kreilgaard et al., 2002; Alvarez-Figueroa and Blanco-Me'ndez, 2001).

Ada 3 jenis nanoemulsi yang digunakan, yaitu (1) nanoemulsi minyak dalam air dimana tetesan minyak terdispersi dalam fase minyak kontinyu; (2) nanoemulsi air dalam minyak dimana tetesan air terdispersi dalam fase minyak kontinyu; dan (3) nanoemulsi bi-kontinyu dimana daerah

mikro dari minyak dan air terinterdispersi dalam system (Shinoda and Lindman, 1987; Tenjrala, 1999; Ktistis and Niopas, 1998). Kelebihan formulasi sediaan nanoemulsi sebagai cara untuk memperbaiki kelarutan obat dibanding dengan bentuk sediaan lain adalah meningkatkan laju absorpsi, penghantaran obat memiliki rute yang bervariasi rute seperti topikal, oral dan intravena, meningkatkan bioavailabilitas, membantu untuk menutupi rasa yang kurang enak serta penetrasi yang cepat dan efisien (Alvarez-Figueroa and Blanco-Mendez, 2001).

POKOK BAHASAN

Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan ulasan artikel ini adalah metode studi literatur. Sumber primer yang digunakan berupa jurnal penelitian yang telah dipublikasi secara *online* di *website* jurnal internasional seperti *Pharmazie*, *International Journal of Trends in Pharmaceutical Science*, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *Journal of Nanoscience*, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology &*

Research, *JSM Nanotechnology & Nanomedicine*, dan *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* dengan kata kunci *nanoemulsion*, *SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System)*, *solubility studies*, *drug release*, dan *stability*. Kriteria inklusi dari jurnal yang diterima adalah berisi informasi mengenai formulasi, karakterisasi, dan evaluasi sediaan nanoemulsi dari obat yang telah beredar di pasaran. Sementara kriteria eksklusi adalah jurnal yang tahun terbitnya di bawah tahun 2009. Jumlah jurnal penelitian yang dicari sebanyak 10 jurnal dan jurnal yang digunakan sebanyak 9 jurnal yang dijadikan sebagai bahan ulasan. Jurnal tersebut kemudian dirangkum dan dibuat dalam bentuk ulasan artikel tentang formulasi nanoemulsi untuk memperbaiki kelarutan obat-obat yang bersifat lipofilik (BCS Kelas II).

HASIL

Setelah dilakukan studi literatur dari sumber jurnal, diketahui contoh obat yang menggunakan teknologi nanoemulsi, surfaktan dan kosurfaktan/kosolven yang digunakan, serta karakterisasi dan evaluasi yang dilakukan pada sediaan nanoemulsi obat tersebut. Hal ini dijelaskan pada Tabel berikut.

Tabel 1. Perbandingan Formulasi, Karakterisasi, dan Evaluasi yang Digunakan Pada Teknologi Nanoemulsi

Nama Obat	Surfaktan	Kosurfaktan/ kosolven	Karakterisasi	Evaluasi
Amlodipin	Tween 20	Transcutol P	Ukuran globul, morfologi, viskositas, nilai pH	Studi diagram fase, stabilitas termodinamik, studi permeasi kulit
Amfoterisin B	Tween 20	Etanol	Viskositas, morfologi	Tes stabilitas termodinamik, <i>heating-cooling cycle</i> , sentrifugasi, siklus <i>freeze-thaw</i> , tes dispersibilitas, konsentrasi surfaktan, studi elektrokonduktivitas, analisis TEM
Berberin	Tween 20	Gliserol	Ukuran droplet, morfologi	Studi kelarutan, studi pengenceran, studi stabilitas termodinamik, profil disolusi <i>in vitro</i> , analisis TEM.
Carvedilol	Tween 80	Etanol	Ukuran globul, indeks poli-dispersitas, potensial zeta, nilai pH, viskositas	Uji elektrokonduktivitas, persentase transmitansi cahaya, konsentrasi obat, laju disolusi
Clarithromycin	Tween 80	-	Morfologi, ukuran droplet, indeks refraksi	Optimasi dengan RSM (<i>Response Surface Methodology</i>), studi stabilitas

Nama Obat	Surfaktan	Kosurfaktan/ kosolven	Karakterisasi	Evaluasi
Ebastin	Tween 80	Etanol	Ukuran droplet, potensial zeta, indeks poli-dispersitas, viskositas, morfologi	FTIR, <i>optical clarity</i> , <i>heating-cooling cycle</i> , sentrifugasi, siklus <i>freeze-thaw</i> , studi stabilitas, profil disolusi, uji dispersibilitas
Irbesartan	Tween 80	PEG 400	Ukuran droplet, potensial zeta	Persentase transmitansi, waktu emulsifikasi, konsentrasi obat, fase pemisahan, pengenceran, profil disolusi
Repaglinid	Span 80	Tween 80	Viskositas, ukuran droplet, potensial zeta, indeks poli-dispersitas, morfologi	Studi kompatibilitas (IR <i>spectroscopy</i> dan DSC), profil disolusi

(Kumar et al., 2009; Harika et al., 2015; Zhongcheng et al., 2015; Draais and Ahmed, 2015; Vatsraj et al., 2014; Kamiseti and V. Rama; 2017; Patel et al., 2011; Patel et al., 2013; Nanjwade et al., 2013).

PEMBAHASAN

Salah satu faktor penting untuk membuat formulasi sistem nanoemulsi yang stabil adalah memilih komponen nanoemulsi yaitu minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan. Yang lebih penting untuk formulasi nanoemulsion adalah kelarutan obat yang lebih tinggi dalam fase minyak daripada kelarutan obat dalam surfaktan atau ko-surfaktan karena pengenceran dalam saluran pencernaan dari nanoemulsi akan menghasilkan kelarutan yang lebih rendah

dari surfaktan atau ko-surfaktan dan menyebabkan risiko presipitasi obat (Lawrence and Rees, 2000).

Untuk mencapai *loading drug* yang optimal, dilakukan studi kelarutan yang bertujuan untuk mengidentifikasi komponen SNEDDS yang sesuai untuk mendapatkan kapasitas pelarutan yang baik (Zhongcheng et al., 2015). Self-noemulsifying memberikan sistem pengiriman obat yang potensial untuk meningkatkan penyerapan dan

meningkatkan bioavailabilitas oral obat lipofilik. Mekanisme utama adalah meningkatkan luas permukaan obat atau dalam bentuk terlarut *in vivo*, meningkatkan permeabilitas mukosa, meningkat penggabungan lipoprotein, lalu disekresikan ke dalam limfatik sehingga mengurangi *first-pass metabolism* oleh hati (Porter et al., 2007).

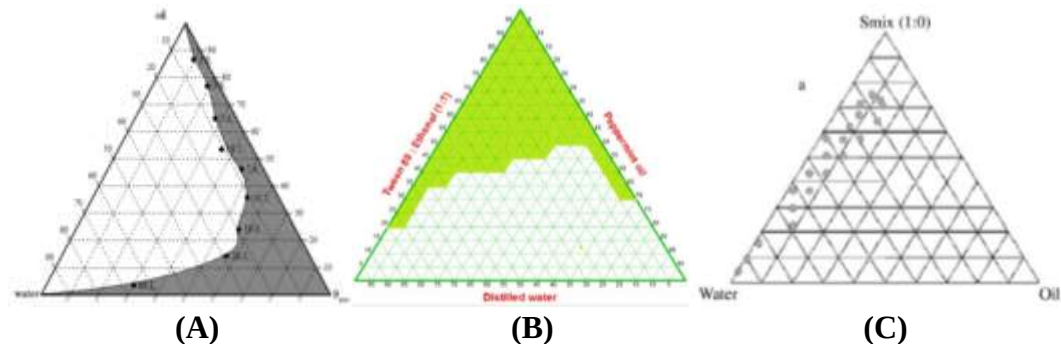
Bagian inti dari SNEDs terdiri dari minyak, di mana obat dilarutkan. Oleh karena itu, sangat penting untuk memilih minyak yang memiliki kelarutan lebih tinggi untuk obat (Patel et al., 2013). Untuk menentukan fase minyak yang memiliki kapasitas kelarutan yang baik untuk zat aktif, dilakukan pengujian pada beberapa fase minyak; Minyak-minyak ini diambil sebanyak satu milliliter ke dalam vial kecil dan ditambahkan zat aktif berlebih lalu diaduk secara kontinyu selama 72 jam. Setelah itu disentrifugasi pada 10.000 rpm selama 10 menit dan supernatant yang didapatkan kemudian disaring dengan membrane filter. Fitrat kemudian diencerkan dengan pelarut yang sesuai untuk kemudian dianalisis menggunakan HPLC (Kumar et al., 2009). Pemilihan surfaktan yang sesuai adalah bagian yang sangat penting untuk sistem *self-emulsified* terutama ketika emulsi nano tembus cahaya yang baik diperlukan. Surfaktan dipilih berdasarkan dua kriteria: kelarutan saturasi lumefantrine dalam 1% w/v larutan

surfaktan dan efisiensi emulsifikasi untuk obat-fase minyak (Patel Te al., 2013).

Diagram fase *pseudo-ternary* dibuat untuk menentukan konsentrasi komponen yang dihasilkan pada daerah nanoemulsi yang besar dengan dan tanpa obat. Pembuatan diagram ini dilakukan dengan membuat perbandingan antara minyak dan campuran surfaktan sehingga didapatkan rasio maksimum untuk menggambarkan batas-batas pembentukan fase secara presisi dalam diagram fase. Keadaan fisik nanoemulsi ditandai dengan diagram fase *pseudo three component* dengan satu sumbu menunjukka fase air, sumbu kedua menunjukkan fase minyak, dan sumbu ketiga menunjukkan campuran surfaktan dan ko-surfaktan pada rasio tertentu (Kumar et al., 2009). Untuk mengetahui batas fase secara konfigurasi khusus di setiap fase grafik, dilakukan titrasi lambat dari setiap rasio berat campuran surfaktan (S_{mix}) dan minyak dengan aquades dan pencarian visual dilakukan untuk mengevaluasi transparansi dimana air suling ditambahkan setetes demi setetes hingga campuran nano teremulsi jelas bagi mata, setelah itu tambahan lebih lanjut dari aquades dihentikan dan berbagai emulsi nano o/w (*oil in water*) terbentuk. Diagram fase pseudo terner dikonstruksi dengan menggunakan perangkat lunak *V4 triplot*. Area nanoemulsi yang diplot ditunjukkan oleh area yang diarsir dan semakin luas area menunjukkan aktivitas emulsifikasi nano

yang lebih baik. Daerah yang diarsir dari plot fase menampilkan area nanoemulsion, sedangkan daerah yang tidak diarsir

menampilkan area emulsi (Drais and Ahmed, 2015).



Gambar 1. Diagram fase *pseudo-ternary* dari campuran surfaktan nanoemulsi ebastin (A), carvedilol (B) dan amlodipine (C) (Kamiseti and V. Rama, 2017; Drais and Ahmed, 2015; Kumar et al., 2009).

Sifat termostabilitas yang membedakan nanoemulsi dari emulsi yang memiliki stabilitas kinetik dan akhirnya mengakibatkan fase yang terpisah. Dengan demikian, perlu dilakukan uji stabilitas termodinamik dengan menggunakan *heating-cooling cycle*, sentrifugasi dan tes stress siklus *freeze thaw* (Harika et al., 2015). Pengujian sentrifugasi dilakukan selama 30 menit pada 5000 rpm untuk melihat pemisahan fase, *creaming* dan *cracking*. Formulasi yang dibuat harus memiliki stabilitas maksimum dengan tidak menunjukkan pemisahan fase, *creaming* dan *cacking*. Pengujian *heating-cooling cycle* dilakukan untuk menunjukkan efek ketahanan terhadap pemanasan dan pendinginan pada stabilitas nanoemulsi dimana sediaan disimpan pada suhu 45°C dan 0°C selama 48 jam. Pengujian *freezing-thawing* dilakukan untuk mempercepat pengujian stabilitas dari sediaan nanoemulsi pada dua tempatur berbeda (-21°C dan

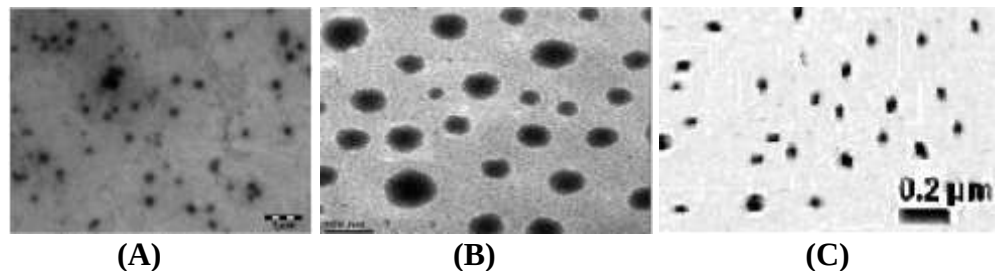
21°C) kurang dari 24 jam (Drais Ana Ahmed, 2015).

Karakterisasi zat aktif dari nanoemulsi dilakukan dengan beberapa jenis pengujian. Uji ukuran globul dilakukan dilakukan dengan *nanolaser particle size analyzer* setelah disonikasi selama 30 menit pada suhu 37°C. Plot distribusi ukuran globul didapatkan dan dapat diketahui rata-rata ukuran globul (Drais Ana Ahmed, 2015). Indeks polidispersitas (PDI) dilakukan untuk melihat keseragaman ukuran globul pada nanoemulsi dengan alat yang sama pada uji ukuran globul. Semakin tinggi nilai PDI maka semakin rendah keseragaman ukuran globul dari nanoemulsi (Sweta et al., 2012).

Dalam penelitian ini, untuk memperhitungkan efek elektrostatik dari interaksi obat-lipid, nilai-nilai potensial zeta dari formulasi *self-emulsied* diukur pada obat yang sama untuk rasio lipid seperti yang dioptimalkan dalam percobaan

di atas. Potensi Zeta SNED dengan dan tanpa obat dievaluasi untuk memahami efek kompleks obat-minyak pada muatan permukaan (Patel et al., 2013). Formulasi tanpa obat memiliki potensi zeta negatif sementara penambahan obat menyebabkan pergeseran potensial zeta ke sisi positif (Babalola et al., 2003). Analisis TEM

dilakukan menggunakan *Zetasizer*. Gambar "positif" terlihat digunakan TEM. Beberapa ukuran tetesan diukur menggunakan TEM, karena mampu menunjuk ke titik resolusi. Tetesan pada nanoemulsi tampak gelap dan daerah sekelilingnya tampak terang (Harika et al., 2015).



Gambar 2. Mikrograf dari nanoemulsi amlodipin (A), amfoterisin B (B) dan berberin (C) (Kumar et al., 2009; Harika et al., 2015; Zhongcheng et al., 2014).

SIMPULAN

Nanoemulsi mempunyai potensi yang baik dalam meningkatkan efektivitas penghantaran obat dengan kelarutan rendah. Dengan demikian, akan meningkatkan pencapaian ke situs target, bioavailabilitas, efikasi terapeutik dan stabilitas produk.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Bapak Rizky Abdulah, P.hD., Apt. selaku dosen mata kuliah Metode Penelitian yang telah memberikan arahan penulisan ulasan artikel.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dalam pembuatan ulasan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhter, MH, Ahmad, A, Ali, J, and Mohan G. 2014. Formulation and development of CoQ10-loaded s-SNEDDS for enhancement of oral bioavailability. *J Pharm Innov*, 9:121–131.
- Alvarez-Figueora. MJ and Blanco Mendez J. 2001. Transdermal delivery of methotrexate iontophoretic delivery from hydrogels and passive delivery from microemulsion. *Int J Pharm* 215:57-65.
- Drais, HK and Ahmed AH. 2015. Formulation and characterization of carvedilol nanoemulsion oral liquid dosage form. *Int J Pharm Pharm Sci* 7(12): 209-216.
- Elgart, A, Cherniakov, I, and Aldouby Y. 2013. Improved oral bioavailability of BCS class 2 compounds by self nano-emulsifying drug delivery systems (SNEDDS): the underlying mechanisms for amiodarone and talinolol. *Pharm Res* 30: 3029–3044.
- Guo, F, Zhong, HJ, He, J, Xie, BG, Liu, F, Xu, HL, Liu, MM, and Xu CL. 2011. Self-microemulsifying drug delivery system for improved oral bioavailability of dipyrindamole: preparation and

- evaluation. *Arch Pharm Res* 34(7):1113-1123.
- Harika, K. et al. 2015. Formulation and evaluation of nanoemulsion of amphotericin B. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Science* 5(4): 114-122.
- Jain, AK, Thanki K, and Jain S. 2014. Solidified self-nanoemulsifying formulation for oral delivery of combinatorial therapeutic regimen: part I. *Pharm Res* 31: 923-945.
- Kamisetti, RR. and V. Rama MG. 2017. Solubility enhancement of ebastine by self-nanoemulsifying delivery strategy: formulation, optimization and characterization. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology* 10(4): 3779-3787.
- Kreilgaard, M. 2002. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 54(1): S77-S98.
- Ktistis, G and Niopas I. 1998. A study on the in-vitro percutaneous absorption of propranolol from disperse system. *J. Pharm. Paracetamol* 50: 413-418.
- Kumar, D. et al. 2009. Investigation of a nanoemulsion as vehicle for transdermal delivery of amlodipine. *Pharmazie* 64: 80-85.
- Lawrence, MJ and Rees GD. 2000. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Delivery Rev* 45(1): 89-121.
- Nanjwade, R.K. et al. 2013. Development and evaluation of nanoemulsion of Repaglinide. *JSM Nanotechnol Nanomed* 1(2): 1016.
- Patel, K. et al. 2011. Formulation and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system of irbesartan. *J. Adv. Pharm. Tech. Res.* 2(1): 9-16.
- Patel, K. et al. 2013. Design and evaluation of lumefantrine – oleic acid self nanoemulsifying ionic complex for enhanced dissolution. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 21: 27.
- Porter, CJ, Trevaskis, NL, and Charman WN. Lipids and lipidbased formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs. *Nat Rev Drug Discov* 6: 231-248.
- Shahba, AAW, Mohsin, K, and Alanazi FK. 2012. Novel self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of cinnarizine: design, optimization, and in-vitro assessment. *AAPS* 13(3): 967-977.
- Shinoda, K and Lindman B. 1987. Organised surfactant system : microemulsion. *Langmuir* 3(2): 135-149.
- Sonneville-Aubrun, O, Simonnet, JT, and L'Alloret F. 2004. Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products. *Adv Colloid Interface Sci.* 108-109: 145-9.
- Sweta, T, A Panda, and Sagufta Khan. 2012. Formulation and evaluation of diclofenac diethylamine microemulsion incorporated in hydro gel. *World J Pharm Res* 1:1258-319.
- Tenjala, SN. 1999. Microemulsion an overview and pharmaceutical application critical reviews TM in therapeutic drug carrier system 16: 461-521.
- Vatsraj, S. et al. 2014. Formulation of a novel nanoemulsion system for enhanced solubility of a sparingly water soluble antibiotic, Clarithromycin. *Journal of Nanoscience* 2014: 1-7.
- Yoo, JH, Shanmugam, S, Thapa, P, Lee, ES, Balakrishnan, P, Baskaran, R, Yoon, SK, Choi, HG, Yong, CS, Yoo, BK, and Han K. Novel self-nanoemulsifying drug delivery system for enhanced solubility and dissolution of lutein. *Arch Pharm Res* 33(3): 417-426.
- Zaheer, A. et al. 2011. Solubility enhancement of poorly water soluble drugs. *Int J Pharm Technol* 3: 807-823.
- Zhongcheng et al. 2015. Formulation design and in vitro evaluation of berberine loaded self-nanoemulsifying drug delivery system. *Trop J Pharm Res* 14(5): 747-752.