

ARTIKEL TINJAUAN: KARAKTERISASI EFISIENSI PENJERAPAN PADA NANOPARTIKEL NATRIUM DIKLOFENAK DALAM SEDIAAN TOPIKAL

Putri Eka Savitry, Nasrul Wathoni

Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor 45363

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

putrieka26@gmail.com

ABSTRAK

Sistem penghantar nanopartikel telah banyak dijumpai karena memiliki berbagai keuntungan, di antaranya dapat meningkatkan pelepasan zat aktif. Natrium diklofenak merupakan jenis obat analgesik yang memiliki waktu paruh singkat serta efek samping berbahaya bagi pencernaan apabila dikonsumsi dalam jangka waktu panjang. Rute pemberian secara topikal menjadi salah satu solusi untuk mengatasi masalah ini. Sistem penghantaran obat melalui kulit telah banyak mengalami perkembangan, salah satunya dilakukan modifikasi ukuran partikel menjadi nanopartikel guna memanfaatkan keuntungannya sebagai sistem penghantar obat untuk meningkatkan penetrasi obat melalui stratum korneum. Karakterisasi nanopartikel menjadi hal yang penting dilakukan untuk mendapatkan nanopartikel yang optimal melalui berbagai teknik pembuatan nanopartikel. Salah satu karakterisasi yaitu menghitung efisiensi penyerapan/efisiensi enkapsulasi sebab menjadi kriteria penting apabila penggunaan zat aktif dengan harga yang tinggi. Review ini meninjau efisiensi penyerapan natrium diklofenak dalam berbagai polimer dan teknik nanopartikel yang digunakan dalam sediaan topikal.

Kata kunci : Nanopartikel, natrium diklofenak, efisiensi penyerapan, sediaan topikal

ABSTRACT

The nanoparticle delivery system has been encountered because it has many advantages, which can increase the active substance release. Diclofenac sodium is an analgesic drug with a short half-life and serious side effects for a long period of time. The topical route becomes a solution to solve this problem. Drug delivery system through the skin has been widely used and modifying the particle size into nanoparticles as a drug delivery system to increase penetration through the stratum corneum. Characterization of nanoparticles becomes an important thing to obtain the most optimal nanoparticles in various nanoparticle manufacturing techniques. One of the characterization used is an entrapment efficiency or encapsulation efficiency for the drug with a high price active pharmaceutical ingredients. This review conducted various fields and techniques of nanoparticles in topical preparations.

Keywords : Nanoparticle, sodium diclofenac, entrapment efficiency, topical preparation

Diserahkan: 5 Juli 2018, Diterima 5 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Sistem penghantar obat yang bersifat *biodegradable* nanopartikel telah menjadi hal yang umum dijumpai karena keuntungan yang diberikan, seperti dapat meningkatkan stabilitas obat, dapat mencapai target spesifik ke dalam sel atau jaringan, serta dapat memodifikasi

pelepasan (Küçüktürkmen et al., 2017). Telah dilaporkan pula bahwa ukuran kecil dari nanopartikel dapat meningkatkan kapasitas obat di dalam sistem pembawa obat (Nguyen et al., 2017) dan ukuran nanopartikel dapat meningkatkan laju pelepasan obat ke dalam jaringan, disertai hidrasi yang dilakukan pada stratum

korneum(Jenning et al., 2000; Nguyen et al., 2017; Wissing and Müller, 2002).

Natrium diklofenak ($C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$) merupakan salah satu jenis obat *nonsteroidal anti-inflammatory* (NSAID) yang banyak digunakan dalam pengobatan rematik, analgesik (peredam nyeri), osteoarthritis (OA), serta memiliki aktivitas antipiretik (B.Chuasuwana et al., 2009).

Natrium diklofenak memiliki waktu paruh yang singkat di dalam plasma yaitu hanya 1 – 2 jam (B.Chuasuwana et al., 2009). Dengan begitu, diperlukan konsumsi obat secara berulang melalui rute per oral yang telah digunakan lebih dari 30 tahun(Arias et al., 2009; Collins et al., 1999). Konsumsi obat dengan intensitas pengulangan yang tinggi dapat menyebabkan efek samping pada sistem pencernaan (Arias et al., 2009), sebab dapat terjadi pendarahan dan mengakibatkan adanya lubang pada dinding pencernaan (Evans et al., 1995). Untuk itu, diperlukan strategi sistem penghantar obat secara lokal bagi natrium diklofenak (Küçüktürkmen et al., 2017).

Kulit menjadi salah satu rute yang dapat memberikan harapan terhadap administrasi obat sebab mampu meminimalisir efek yang terjadi pada pemberian obat secara per oral seperti iritasi pada sistem pencernaan (Barry, 2001; Cevc, 2004; El Maghraby et al., 2008)

Tidak hanya untuk mempelajari studi farmakokinetika (Otarola et al., 2015),

perhitungan kuantitas obat yang terkandung atau terjerap dalam sistem penghantaran juga merupakan salah satu karakterisasi yang dilakukan pada nanoteknologi dalam berbagai teknik (Ghadiri et al., 2012). Karakterisasi dengan menilai penyerapan zat aktif menjadi hal yang sangat penting untuk sistem penghantaran obat, terutama bila menggunakan zat aktif dengan harga yang mahal (Zhang and Feng, 2006).

Review jurnal ini bertujuan untuk meninjau karakterisasi nanopartikel khususnya efisiensi penyerapan natrium diklofenak dalam berbagai polimer nanopartikel dengan variasi teknik yang digunakan untuk sediaan topikal.

Nanopartikel

Telah berkembang dalam beberapa kurun waktu mengenai nanoteknologi dengan berbagai metode untuk membuat nanopartikel dalam beberapa bentuk dan ukuran sesuai dengan kebutuhan. Aplikasi dari nanopartikel dan nanomaterial telah berkembang secara cepat (Jain et al., 2010).

Nanoteknologi dapat memiliki istilah yang serupa dengan sintesis, penjelajahan, dan aplikasi dari ukuran nano (1 – 1000 nm) (Soppimath et al., 2001). Ukuran partikel yang tergolong kecil membuat nanopartikel memiliki sifat yang berbeda apabila dibandingkan dengan sejumlah besar materi (Küçüktürkmen et al., 2017). Ukuran partikel ini dapat berbeda pada nanopartikel, bergantung pada jenis

teknik yang digunakan nanoteknologi tersebut (Jain et al., 2010).

Keuntungan dari teknik nanoteknologi di antaranya (Jain et al., 2010):

1. Sistem penghantar obat berdasarkan nanoteknologi dapat menjaga zat aktif dari degradasi.
2. Suatu produk yang ditingkatkan dapat mengalami perubahan dari segi sifat fisik ketika ukuran partikel diperkecil.
3. Dapat membantu menurunkan jumlah dosis yang dibutuhkan.
4. Dapat meningkatkan kualitas penyembuhan dan meminimalisir biaya pengobatan.
5. Sistem penghantar berdasarkan ukuran nano dapat digunakan pada obat yang tidak larut.
6. Dapat memperbaiki penggunaan obat apabila rute pemberian sebelumnya dinilai lebih sulit.
7. Pencapaian obat ke dalam target jaringan lebih spesifik.
8. Suatu obat yang ideal harus memiliki waktu yang lebih panjang di dalam sirkulasi untuk dapat mencapai target yang dituju, dengan begitu nanoteknologi menjadi salah satu solusinya.
9. Aktivitas terapeutik dari obat tidak hilang meskipun berada di sirkulasi.
10. Tumor dapat meningkatkan permeabilitas dan efek retensi.

11. Nanoteknologi menawarkan solusi yang dapat digunakan sejumlah senyawa kimia untuk mengobati kelainan yang terjadi pada otak yang secara klinis sulit dilakukan karena adanya penyumbatan darah pada otak.

12. Dapat meningkatkan bioavailabilitas obat yang tidak efektif digunakan secara oral.

Tabel 1. Skala ukuran nanopartikel berbagai teknik nanoteknologi

Teknik	Skala ukuran
Nanopartikel	10-1000 nm
Liposom	15 nm-beberapa μ m
Misel	10-80 nm
Nanopartikel Lemak Padat (<i>Solid Lipid Nanoparticle</i>)	50 nm-1000 nm
Nanoemulsi	50-1000 nm
Nanokapsul Lemak (<i>Lipid Nanocapsule</i>)	<100 nm
Nanokristal	10-400 nm

Secara garis besar, nanopartikel dibagi menjadi 2 tipe, yaitu nanopartikel polimer (*polymeric nanoparticle*) dan nanopartikel lemak padat (*solid lipid nanoparticle*). Nanopartikel polimer terbentuk dari polimer yang bersifat mampu didegradasi oleh tubuh (*biodegradable*) dan biokompatibel (Sailaja and Vineela, 2014).

Polimer Nanopartikel

Polimer nanopartikel menggunakan polimer yang *biodegradable* dan biokompatibel seperti polimer alam (misalnya gelatin dan kitosan) atau polimer sintesis (misalnya polilaktid, poliakrilisianokrilat dan lain – lain) (Sailaja and Vineela, 2014).

Polimer sendiri merupakan senyawa yang digunakan untuk membentuk struktur ikatan pada gel. Polimer dibagi menjadi beberapa klasifikasi, di antaranya polimer alam, polimer semisintesis, polimer sintesis, senyawa anorganik, dan surfaktan (Kaur and Tarun Kumar Guleri, 2013).

Karakterisasi Nanopartikel : Efisiensi Penjerapan

Efisiensi penjerapan (*Entrapment Efficiency/ Encapsulation Efficiency/ EE*) ditentukan dengan mengukur konsentrasi obat bebas (yang tidak terjerap) di dalam suatu medium cair (Venkateswarlu and Manjunath, 2004). Efisiensi penjerapan

diperoleh dengan menghitung jumlah obat yang digunakan di dalam sistem pembawa dengan jumlah obat yang tidak terperangkap sistem pembawa (Otarola et al., 2015). Suatu obat dapat terjerap di dalam ikatan antar polimer maupun adsorpsi pada permukaan polimer (Arias et al., 2009). Efisiensi penjerapan diinterpretasikan sebagai dalam bentuk persen (%). Kuantifikasi nilai ini menghitung obat yang ditambahkan ketika dilakukan preparasi nanopartikel yang akan digunakan sebagai sistem pembawa (Patel et al., 2014).

Prosentase efisiensi penjerapan

$$EE (\%) = \frac{\text{jumlah obat di dalam sampel}}{\text{total obat yang digunakan}} \times 100$$

(Patel et al., 2014).

Efisiensi enkapsulasi menjadi parameter yang sangat penting di dalam sistem penghantar obat ketika menghadapi obat yang mahal (Zhang and Feng, 2006)

Efisiensi Penjerapan Natrium Diklofenak

Tabel 2. Efisiensi Penjerapan Natrium dalam berbagai Polimer dan Lipid

No.	Teknik Nanopartikel	Polimer	Efisiensi Penjerapan (%EE)	Penulis
1	Teknik Desolvasi (membandingkan 2 metode (metode kontinyu (F1) dan metode intermiten (F2))	BSA (<i>Bovine Serum Albumin</i>)	F1: 75,6 F2 : 80,4	(Sailaja and Nandini, 2016)
2	<i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (Metode emulsi/evaporasi pelarut)	PVA (dengan variasi konsentrasi : 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2)	PVA 0,5 : 63,9 ± 3,9 PVA 1 : 74,7 ± 3 PVA 1,5 : 81,6 ± 2,2 PVA 2 : 81,9 ± 0,1	(Liu et al., 2011)
3	<i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) (Metode sonikasi emulsi leleh/solidifikasi suhu rendah (<i>melt-emulsion sonication/low temperature-solidification method</i>)) : dibuat gel	Karbopol 934	GLN-1 : 65,12 ± 1,32 GLN-2 : 76,43 ± 1,71 GLN-3 : 89,54 ± 1,43	(Gaur et al., 2013)
4	Teknik evaporasi pelarut modifikasi emulsi A ₁ /M/A ₂ (<i>Modified water/oil/water (W₁/O/W₂) emulsion-solvent evaporation technique</i>)	PCL dan PLGA, formulasi : F1 : PLGA F2 : PCL F3 : PLGA + PCL (1:1) F4 : PLGA + PCL (1:1) F5 : PLGA + PCL (1:1)	F1 : 31,5 ± 0,5 F2 : 37,7 ± 0,1 F3 : 18,4 ± 1,2 F4 : 24,4 ± 1,1 F5 : 56,1 ± 0,4 F6 : 89,7 ± 0,9	(Küçüktürkmen et al., 2017)

No.	Teknik Nanopartikel	Polimer	Efisiensi Penjerapan (%EE)	Penulis
5	<i>Solid lipid nanoparticles</i> (SLNs) (Metode modifikasi emulsi (M/A)/evaporasi pelarut)	Tween 80	88	(Liu et al., 2010)

(Sailaja and Nandini, 2016) membahas mengenai natrium diklofenak menggunakan BSA sebagai polimer. BSA merupakan pembawa makromolekul yang banyak digunakan untuk sediaan yang dibuat nanopartikel karena sifatnya yang mudah didegradasi oleh tubuh, tidak toksik, dan tidak menghasilkan respon imun (*nonimmunogenicity*) (S et al., 2014; Yadav et al., 2014). Natrium diklofenak yang digunakan yaitu 1%. Teknik desolvasi yang digunakan penulis menggunakan aseton sebagai agen desolvasi. Terdapat metode tambahan yang digunakan oleh penulis, yaitu metode kontinyu (*continuous*) sebagai formulasi 1 (F1) dan metode intermiten (*intermittent*) sebagai formulasi 2 (F2) dengan parameter proses yang telah dioptimasi. Penambahan pelarut dibedakan menjadi dua jenis l kecepatan, yaitu 1 ml/ml dan 1 ml/5 menit (Sailaja and Vineela, 2014).

Analisis efisiensi kadar dilakukan dengan menimbang 50 mg nanopartikel.

Sediaan masing – masing metode dilarutkan dalam 10 ml bufer fosfat pH 7,2 dan dilakukan ultrasentrifugasi selama 40 menit (Sailaja and Nandini, 2016).

Hasil menunjukan bahwa formulasi 2 menghasilkan efisiensi penjerapan yang lebih besar dibandingkan dengan formulasi 1, sehingga dapat disimpulkan bahwa penggunaan metode tambahan intermiten lebih baik dibandingkan metode kontinyu untuk digunakan pada metode desolvasi menggunakan aseton sebagai agen desolvasi (Sailaja and Nandini, 2016). Meskipun begitu, selisih keduanya tidak nampak begitu besar.

(Liu et al., 2011) mempersiapkan nanopartikel padat lemak (*solid lipid nanoparticle*) dengan metode emulsi termodifikasi/evaporasi pelarut. Lipid yang digunakan yaitu GMS dengan menggunakan pelarut organik etanol (Liu et al., 2011). *Solid lipid nanoparticle* merupakan sistem pembawa koloid yang digunakan dalam sistem obat terkontrol,

yang serupa dengan perkembangan emulsi, liposom, mikropartikel, nanopartikel menggunakan polimer baik polimer alam maupun polimer sintetik. Seluruh sistem tersebut memiliki berbagai keuntungan untuk digunakan pada sediaan rute topikal (Müller-Goymann, 2004).

Penentuan efisiensi enkapsulasi pada nanopartikel ini dilakukan secara tidak langsung (Attama et al., 2008) setelah dilakukan sentrifugasi menggunakan membran konsentrator. Obat yang berada dalam fase air-kontinyu ditentukan dengan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Jumlah obat dalam suspensi dianalisis dengan melarutkan sampel dalam metanol yang kemudian ditentukan pula dengan HPLC. Jumlah obat pada nanopartikel dianalisis dengan menghitung selisih jumlah obat yang berada dalam fase air-kontinyu dan keseluruhan jumlah obat dalam suspensi (Liu et al., 2011).

Tabel 3. Peningkatan konsentrasi PVA mempengaruhi efisiensi penjerapan nanopartikel

Konsentrasi (% b/v)	EE (%)
0,5	63,9 ± 3,9
1,0	74,7 ± 3,0
1,5	81,6 ± 2,2
2,0	81,9 ± 0,1

Hasil optimasi formulasi menunjukkan bahwa penggunaan peningkatan konsentrasi PVA sebanding dengan prosentase efisiensi enkapsulasi yang semakin tinggi (Tabel 3). PVA

digunakan sebagai *emulsifier* di dalam jurnal ini (Liu et al., 2011).

PVA mengandung sejumlah besar grup hidroksil yang dapat membentuk ikatan hidrogen baik di dalam molekul maupun antar molekul. Semakin tinggi ikatan yang terjadi di dalam molekul karena adanya ikatan hidrogen, maka akan menghasilkan peningkatan viskositas dari fase air (Song et al., 2008). PVA merupakan polimer sintesis (Wang et al., 2004) yang dapat mengalami peningkatan viskositas, interaksi yang kuat ini dapat pula meningkatkan kekuatan pelekatan pada permukaan nanopartikel sehingga partikel SLN meningkat. Ukuran nanopartikel yang besar mampu menjerap obat dalam muatan yang lebih besar. Meskipun begitu, pada konsentrasi yang lebih tinggi lagi, efisiensi penyerapan dapat menurun karena PVA akan menstimulasi pembentukan tetapan yang lebih kecil pada emulsi, sebab dalam studi ini PVA memainkan peran yang penting dalam hal viskositas (Budhian et al., 2007; Galindo-Rodriguez et al., 2004; Liu et al., 2011; Tesch and Schubert, 2002).

(Gaur et al., 2013) dominan membahas mengenai evaluasi nanopartikel SLN menggunakan lipid Guggul (formulasi GLN) dengan membandingkan lipid lain (GMS (formulasi GMS) dan Asam Stearat (formulasi SAN)) pada berbagai variasi konsentrasi namun menggunakan polimer karbopol 934 sebagai gel pada zat aktif natrium diklofenak (Gaur et al., 2013).

Guggul *lipid* merupakan ekstrak etil asetat dari guggul resin yang diperoleh dari tanaman *Commiphora wighii* (Famili: Burseraceae). Tanaman ini terdaftar secara resmi di dalam farmakope India. Zat aktif yang terkandung di dalamnya yaitu guggulsteron (4,17(20)-pregnadiene-3,16-dion). Guggul *lipid* memiliki efek anti-inflamasi (Duwiejua et al., 1993).

Formulasi dengan *lipid* Guggul dinilai dapat memuat obat dalam jumlah yang lebih besar (Gaur, et al., 2013). Gel yang ditambahkan dengan nanopartikel lemak (*lipid nanoparticle*) akan menghalangi pemulihan struktur mikro gel akibat adanya ikatan hidrogen antarmolekul yang terjadi pada karbopol setelah dikembangkan (Arora et al., 2017).

Karbopol merupakan polimer sintesis yang dibuat dari karbomer. Polimer karbomer dibuat dengan persilangan (*cross linked*) dan membentuk struktur mikrogel yang sangat berguna untuk aplikasi dermatologi. Polimer ini termasuk dalam polimer alam non ionik sehingga netralisasi menjadi hal yang penting untuk struktur mikrogel (Islam et al., 2004).

Analisis efisiensi penyerapan zat aktif dilakukan dengan menghitung selisih fraksi obat yang tidak terjerap. Preparasi dilakukan dengan melarutkan dispersi SLN dalam metanol (Gaur, et al., 2013). Ultrafiltrasi *centrisart* (3500 rpm selama 15 menit) digunakan pada bagian dasar *chamber* sebelum dianalisis pada HPLC

dari fase cair (Chandra Shekar et al., 2011; Liu et al., 2011).

Tabel 4. Prosentase efisiensi penyerapan Guggul *lipid*

Formulasi	% EE
GLN-1	65,12 ± 1,32
GLN-2	76,43 ± 1,71
GLN-3	89,54 ± 1,43

(Küçüktürkmen et al., 2017) mengangkat masalah mengenai tingkat pasien yang menderita radang sendi (*arthritis*) yang tinggi sehingga mencari alternatif pengobatan yang tepat yaitu dengan membuat hidrogel berisi polimer yang dibuat nanopartikel (Küçüktürkmen et al., 2017).

Polimer yang digunakan yaitu poli(ϵ -kaprolakton) (PCL/*lactic-co-glycolic acid*) dan poli(asam laktat-ko-glikolat) (PLGA/*poly(lactic-co-glycolic acid)*). Kedua polimer tersebut merupakan jenis poliester yang banyak digunakan untuk membuat sistem penghantar obat berbasis nanopartikel karena sifatnya yang mampu didegradasi oleh tubuh dan bersifat tidak beracun serta telah disetujui oleh *United States Food and Drug Administration* keduanya memiliki potensi sebagai pembawa pada penghantaran obat (Lai et al., 2014; Vuddanda et al., 2015). Penggunaan kedua polimer dalam sistem penghantaran obat biasa dikombinasikan dengan *emulsifier* karena dapat meningkatkan efisiensi enkapsulasi secara signifikan (100% meningkat) (Feng et al.,

2004; Lai et al., 2014; Mu and Feng, 2003, 2002). Hal ini juga serupa dengan yang dilakukan pada jurnal ini yaitu ketika penggunaan *emulsifier* PVA, efisiensi enkapsulasi dapat meningkat pada formulasi F5 dan F6 (Küçüktürkmen et al., 2017).

Analisis efisiensi enkapsulasi dilakukan dengan metode tidak langsung. Supernatan yang diperoleh ketika proses pencucian emulsi (pada tahap produksi nanopartikel) dimasukan dalam labu. 1 ml supernatan tersebut diambil untuk menentukan natrium diklofenak yang tidak terenkapsulasi menggunakan spektroskopi UV pada panjang gelombang 268 nm. Apabila telah mendapatkan hasil, maka langkah selanjutnya adalah melakukan pengurangan hasil dengan jumlah awal yang digunakan ketika memproduksi nanopartikel sehingga efisiensi enkapsulasi dapat ditentukan (Küçüktürkmen et al., 2017). Metode yang digunakan untuk analisis efisiensi enkapsulasi, yaitu metode langsung dan tidak langsung, tidak memiliki selisih yang begitu jauh, sehingga dapat disimpulkan bahwa perbedaan hasil pada kedua metode terletak pada tahap “pencucian”. Tahap ini merupakan langkah yang dilakukan untuk melepas molekul obat yang tertahan di permukaan nanopartikel, dimana tahap ini digunakan pada metode tidak langsung. Dengan begitu, metode ini akan menghasilkan nilai yang lebih akurat

serta lebih mudah untuk dilakukan (Küçüktürkmen et al., 2017).

Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan efisiensi enkapsulasi suatu zat aktif dengan pH apabila zat aktif tersebut memiliki pengaruh terhadap pH. Natrium diklofenak merupakan obat yang kelarutannya bergantung pada pH, yaitu 0,14 mg natrium diklofenak akan larut dalam 1 ml pelarut yang memiliki pH 5,8 buffer fosfat dan 5,15 mg akan larut dalam 1 ml pelarut dengan pH setara dengan 7,4 arutan buffer fosfat pada suhu $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (Chuasuwan, et al., 2009), maka untuk dapat meningkatkan efisiensi enkapsulasi, dipilih pH agar natrium diklofenak sedikit larut dalam fasa eksternal (Oz et al., 2015).

(Liu et al., 2010) membahas mengenai natrium diklofenak yang disiapkan menjadi *solid lipid nanoparticle* dengan metode termodifikasi emulsi / evaporasi pelarut. Jurnal ini mengangkat masalah bahwa zat aktif yang memiliki tingkat kelarutan rendah dalam air, khususnya natrium diklofenak, akan memiliki kadar penyerapan obat yang rendah di dalam emulsi fase organik sebab mengalami kehilangan zat aktif yang terjerap. Dengan begitu, diperlukan optimasi dari formulasi untuk meningkatkan kadar penyerapan dengan melakukan variasi pada matriks lemak, *emulsifier*, ko-*emulsifier*, fase terdispersi air, dan fase organik (Liu, et al., 2010). Preparasi nanopartikel ini menggunakan

beberapa polimer seperti F68 dan tween 80 (Liu, et al., 2010).

Analisis efisiensi penjerapan natrium diklofenak dilakukan dengan menggunakan HPLC-UV. Sediaan dilarutkan terlebih dahulu dalam metanol. Obat bebas yang berada pada fase akua dianalisis secara langsung. Secara singkat, suspensi ditambahkan ke dalam membran konsentrator selama 10 menit kemudian dimasukkan dalam sentrifugator dengan kecepatan 2100xg pada suhu 5°C menggunakan. Fase air dianalisis dengan HPLC-UV. Jumlah obat yang ada di dalam partikel dihitung dengan mengurangi jumlah obat di dalam fase air dengan total obat yang ada di suspensi (Liu, et al., 2010).

Hasil optimasi yang didapatkan yaitu adanya beberapa jenis polimer yang berfungsi sebagai *emulsifier* (pengemulsi), ko-surfaktan serta kombinasi keduanya yang digunakan untuk menjadi penstabil formulasi. Ketiga hasil menunjukkan bahwa polimer – polimer sesuai dengan fungsinya tersebut dapat meningkatkan efisiensi penjerapan pada formulasi nanopartikel berisi natrium diklofenak (Liu, et al., 2010).

Tabel 5. Tween 80 menunjukkan efisiensi kadar yang signifikan

Emulsifier(1%, b/v)	EE (%)
F68	50,4 ± 1,1
F127	48,4 ± 2,1
Tween-80	60,9 ± 2,5
Tween-60	58,0 ± 1,3
Tween-20	54,1 ± 1,6

Emulsifier(1%, b/v)	EE (%)
SDS	26,1 ± 2,0
Chemophor EL	58,3 ± 1,7

Penambahan berbagai *emulsifier* untuk dapat melihat efeknya terhadap efisiensi penjerapan ditunjukkan dalam Tabel 5. Dalam preparasi nanopartikel ini, penambahan *emulsifier* bertujuan untuk menurunkan interaksi yang terjadi antara fase organik dan fase air pada sistem pelarut w/o (Trotta et al., 2003). Pengaruh *emulsifier* juga dikarenakan kemampuannya untuk menurunkan tegangan permukaan akibat adsorpsi yang terjadi ketika *droplet* (tetesan emulsi terdispersi) yang sempurna mulai terbentuk. Hal ini bertujuan untuk mencegah penggabungan kembali bersama fase yang serupa sehingga tidak dapat membentuk fase yang terdispersi (Dickinson, 2009).

Pada penambahan surfaktan (Tabel 6), telah dibuktikan bahwa PEG 400 merupakan ko-surfaktan yang mampu meningkatkan efisiensi penjerapan natrium diklofenak dalam formulasi nanopartikel (Liu, et al., 2010).

Tabel 6. PEG 400 menunjukkan efisiensi kadar yang signifikan dibandingkan tanpa pemberian surfaktan

Kosurfaktan (1% b/v)	EE (%)
Tanpa kosurfaktan	50,9 ± 2,1
PEG 400	65,4 ± 1,1
Gliserol	58,6 ± 1,7
1,2-Propandiol	61,7 ± 1,5
n-Butanol	55,8 ± 2,4

Kosurfaktan (1% b/v)	EE (%)
Isopropanol	56,2 ± 1,4
Tert-butyl alkohol	60,1 ± 2,3

Fenomena ini dapat dijelaskan dengan teori bahwa ko-surfaktan (yang berhubungan dengan surfaktan) mampu menyediakan luas kontak yang lebih besar dan mampu meningkatkan adsorpsi permukaan zat aktif (natrium diklofenak) (Castro et al., 2009). Variasi efisiensi penyerapan yang dihasilkan oleh berbagai ko-surfaktan terjadi karena adanya interaksi yang berbeda pula antara ko-emulsifier dan surfaktan (Djekic and Primorac, 2008). Surfaktan yang banyak digunakan untuk metode ini yaitu surfaktan non-ionik (Mohammadi-Samani and Taghipour, 2015).

Pada penambahan polimer tween 80 dan PEG 400 (Tabel 7) yang berfungsi sebagai penstabil, efisiensi kadar meningkat bila dibandingkan formulasi tanpa penstabil (Liu, et al., 2010).

Tabel 7. Efek penambahan macam – macam penstabil (stabilizer)

Air-fase terdispersi (b/v)	EE (%)
Air	47,5 ± 2,1
1% Tween-80	65,4 ± 0,8
1% Tween 80 + 1% PEG 400	76,9 ± 1,0
1% F68	63,5 ± 2,2
1% PVA	70,9 ± 1,4
1% Cremophor EL	67,8 ± 1,7

Air-fase terdispersi (b/v)	EE (%)
1% Mannitol	69,1 ± 0,9
1% Sorbitol	55,4 ± 1,7
1% Tween-60	69,1 ± 0,9
1% Tween-20	70,8 ± 2,4
1 % F127	61,0 ± 1,5

Hal ini dijelaskan melalui terjadinya pembentukan film antarmuka pada campuran surfaktan yang memiliki tingkat cakupan tinggi serta viskositas yang cukup untuk dapat meningkatkan stabilitas nanopartikel (Cortesi et al., 2002). Hal ini sekaligus membuktikan penelitian sebelumnya bahwa kehadiran penstabil dapat meningkatkan efisiensi penyerapan natrium diklofenak sebab zat aktif tidak mudah dilepaskan ke matriks (Liu et al., 2007).

KESIMPULAN

Penggunaan variasi teknik nanopartikel dan polimer yang beragam menjadi salah satu penentu karakterisasi polimer yaitu efisiensi penyerapan dengan prosentase yang berbeda. Polimer sintesis menghasilkan efisiensi penyerapan yang lebih besar dibandingkan polimer alam, terutama penggunaan polimer kombinasi. Teknik nanopartikel yang banyak digunakan yaitu *solid lipid nanoparticle*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Saya mengucapkan terimakasih kepada Pak Rizky Abdulah PhD., Apt. selaku dosen Metodologi Penelitian sehingga artikel *review* ini dapat selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Arias, J.L., López-Viota, M., López-Viota, J., Delgado, Á.V., 2009. Development of iron/ethylcellulose (core/shell) nanoparticles loaded with diclofenac sodium for arthritis treatment. *International Journal of Pharmaceutics* 382, 270–276. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.08.019>
- Arora, R., Katiyar, S.S., Kushwah, V., Jain, S., 2017. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carrier-based nanotherapeutics in treatment of psoriasis: a comparative study. *Expert Opinion on Drug Delivery* 14, 165–177. <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1264386>
- Attama, A.A., Reichl, S., Müller-Goymann, C.C., 2008. Diclofenac sodium delivery to the eye: In vitro evaluation of novel solid lipid nanoparticle formulation using human cornea construct. *International Journal of Pharmaceutics* 355, 307–313. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.12.007>
- Barry, B.W., 2001. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci* 14, 101–114.
- B.Chuasuwana, Binjesoh, V., Polli, J.E., Zhang, H., Amidon, G.L., Junginger, H.E., Midha, K.K., Shah, V.P., Stavchansky, S., Dressman, J.B., Barends, D.M., 2009. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98, 1206–1219. <https://doi.org/10.1002/jps.21525>
- Budhian, A., Siegel, S.J., Winey, K.I., 2007. Haloperidol-loaded PLGA nanoparticles: Systematic study of particle size and drug content. *International Journal of Pharmaceutics* 336, 367–375. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.11.061>
- Castro, G.A., Coelho, A.L.L.R., Oliveira, C.A., Mahecha, G.A.B., Oréfice, R.L., Ferreira, L.A.M., 2009. Formation of ion pairing as an alternative to improve encapsulation and stability and to reduce skin irritation of retinoic acid loaded in solid lipid nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 381, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.07.025>
- Cevc, G., 2004. Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56, 675–711. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.028>
- Chandra Shekar, B., Jukanti, R., Shashank, A.S., Devraj, R., 2011. Improved Ex Vivo Transcutaneous Permeation of Diclofenac from Solid Lipid Nanoparticles in the Presence of Novel Long-Chain Alkyl Esters of PABA. *Journal of Dispersion Science and Technology* 32, 1158–1164. <https://doi.org/10.1080/01932691.2010.498248>
- Collins, S., Moore, R.A., McQuay, H.J., Wiffen, P.J., Rees, J., Derry, S., 1999. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults, in: *The Cochrane Collaboration (Ed.), Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001548>
- Cortesi, R., Esposito, E., Luca, G., Nastruzzi, C., 2002. Production of lipospheres as carriers for bioactive compounds. *Biomaterials* 23, 2283–2294.
- Dickinson, E., 2009. Hydrocolloids as emulsifiers and emulsion stabilizers. *Food Hydrocolloids* 23, 1473–1482. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2008.08.005>
- Djekic, L., Primorac, M., 2008. The influence of cosurfactants and oils on the formation of pharmaceutical microemulsions based on PEG-8 caprylic/capric glycerides. *International Journal of Pharmaceutics* 352, 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.10.041>
- Duwiejua, M., Zeitlin, I., Waterman, P., Chapman, J., Mhango, G., Provan, G., 1993. Anti-Inflammatory Activity of

- Resins from some Species of the Plant Family Burseraceae. *Planta Medica* 59, 12–16. <https://doi.org/10.1055/s-2006-959594>
- El Maghraby, G.M., Barry, B.W., Williams, A.C., 2008. Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 34, 203–222. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.05.002>
- Evans, J.M., McMahon, A.D., McGilchrist, M.M., White, G., Murray, F.E., McDevitt, D.G., MacDonald, T.M., 1995. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *BMJ* 311, 22–26.
- Feng, S.-S., Mu, L., Win, K.Y., Huang, G., 2004. Nanoparticles of biodegradable polymers for clinical administration of paclitaxel. *Curr. Med. Chem.* 11, 413–424.
- Galindo-Rodriguez, S., Allémann, E., Fessi, H., Doelker, E., 2004. Physicochemical parameters associated with nanoparticle formation in the salting-out, emulsification-diffusion, and nanoprecipitation methods. *Pharm. Res.* 21, 1428–1439.
- Gaur, P.K., Mishra, S., Purohit, S., 2013. Solid Lipid Nanoparticles of Guggul Lipid as Drug Carrier for Transdermal Drug Delivery. *BioMed Research International* 2013, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/750690>
- Ghadiri, M., Fatemi, S., Vatanara, A., Doroud, D., Najafabadi, A.R., Darabi, M., Rahimi, A.A., 2012. Loading hydrophilic drug in solid lipid media as nanoparticles: Statistical modeling of entrapment efficiency and particle size. *International Journal of Pharmaceutics* 424, 128–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.037>
- Islam, M.T., Rodríguez-Hornedo, N., Ciotti, S., Ackermann, C., 2004. Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Pharm. Res.* 21, 1192–1199.
- Jain, N., Jain, R., Thakur, N., Gupta, B.P., Jain, D.K., Banveer, J., Jain, S., 2010. Nanotechnology: a safe and effective drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinic Research* 3, 159–165.
- Jenning, V., Schäfer-Korting, M., Gohla, S., 2000. Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties. *J Control Release* 66, 115–126.
- Kaur, L.P., Tarun Kumar Guleri, 2013. Topical gel: a recent approach for novel drug delivery. *Journal of Biomedical & Pharmaceutical* 3, 1–5.
- Küçük Türkmen, B., Oz, U.C., Bozkir, A., 2017. In Situ Hydrogel Formulation for Intra-Articular Application of Diclofenac Sodium-Loaded Polymeric Nanoparticles. *The Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* 14, 56–64. <https://doi.org/10.4274/tjps.84803>
- Lai, P., Daear, W., Löbenberg, R., Prenner, E.J., 2014. Overview of the preparation of organic polymeric nanoparticles for drug delivery based on gelatine, chitosan, poly(D,L-lactide-co-glycolic acid) and polyalkylcyanoacrylate. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 118, 154–163. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.03.017>
- Liu, D., Ge, Y., Tang, Y., Yuan, Y., Zhang, Q., Li, R., Xu, Q., 2010. Solid lipid nanoparticles for transdermal delivery of diclofenac sodium: preparation, characterization and *in vitro* studies. *Journal of Microencapsulation* 27, 726–734. <https://doi.org/10.3109/02652048.2010.513456>
- Liu, D., Jiang, S., Shen, H., Qin, S., Liu, J., Zhang, Q., Li, R., Xu, Q., 2011. Diclofenac sodium-loaded solid lipid nanoparticles prepared by emulsion/solvent evaporation method. *Journal of Nanoparticle Research* 13, 2375–2386. <https://doi.org/10.1007/s11051-010-9998-y>
- Liu, J., Gong, T., Wang, C., Zhong, Z., Zhang, Z., 2007. Solid lipid nanoparticles loaded with insulin by

- sodium cholate-phosphatidylcholine-based mixed micelles: Preparation and characterization. *International Journal of Pharmaceutics* 340, 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.03.009>
- Mohammadi-Samani, S., Taghipour, B., 2015. PLGA micro and nanoparticles in delivery of peptides and proteins; problems and approaches. *Pharmaceutical Development and Technology* 20, 385–393. <https://doi.org/10.3109/10837450.2014.882940>
- Mu, L., Feng, S.S., 2003. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS. *J Control Release* 86, 33–48.
- Mu, L., Feng, S.S., 2002. Vitamin E TPGS used as emulsifier in the solvent evaporation/extraction technique for fabrication of polymeric nanospheres for controlled release of paclitaxel (Taxol). *J Control Release* 80, 129–144.
- Müller-Goymann, C.C., 2004. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58, 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.03.028>
- Nguyen, C.N., Nguyen, T.T.T., Nguyen, H.T., Tran, T.H., 2017. Nanostructured lipid carriers to enhance transdermal delivery and efficacy of diclofenac. *Drug Delivery and Translational Research* 7, 664–673. <https://doi.org/10.1007/s13346-017-0415-2>
- Otarola, J., Lista, A.G., Fernández Band, B., Garrido, M., 2015. Capillary electrophoresis to determine entrapment efficiency of a nanostructured lipid carrier loaded with piroxicam. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 5, 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2014.05.003>
- Oz, U.C., Devrim, B., Bozkır, A., Canefe, K., 2015. Development of reconstitutable suspensions containing diclofenac sodium-loaded microspheres for pediatric delivery. *Journal of Microencapsulation* 32, 317–328. <https://doi.org/10.3109/02652048.2015.1017616>
- Patel, P.J., Gohel, M.C., Acharya, S.R., 2014. Exploration of statistical experimental design to improve entrapment efficiency of acyclovir in poly (d, l) lactide nanoparticles. *Pharmaceutical Development and Technology* 19, 200–212. <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.769566>
- S, S., C. H, A., C, G.P.D., B, R., Ravindran, A., 2014. BSA Nanoparticle Loaded Atorvastatin Calcium - A New Facet for an Old Drug. *PLoS ONE* 9, e86317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086317>
- Sailaja, A.K., Nandini, M., 2016. Preparation of diclofenac nanoparticles by desolvation technique using acetone as desolvating agent. *Indian Journal of Novel Drug Delivery* 8, 42–45.
- Sailaja, A.K., Vineela, C., 2014. Preparation and characterization of mefenamic acid loaded bovine serum albumin nanoparticles by desolvation technique using acetone as desolvating agent. *Der Pharmacia Lettre* 6, 207–226.
- Song, X., Zhao, Y., Wu, W., Bi, Y., Cai, Z., Chen, Q., Li, Y., Hou, S., 2008. PLGA nanoparticles simultaneously loaded with vincristine sulfate and verapamil hydrochloride: Systematic study of particle size and drug entrapment efficiency. *International Journal of Pharmaceutics* 350, 320–329. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.08.034>
- Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Kulkarni, A.R., Rudzinski, W.E., 2001. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Control Release* 70, 1–20.
- Tesch, S., Schubert, H., 2002. Influence of increasing viscosity of the aqueous phase on the short-term stability of protein stabilized emulsions. *Journal of Food Engineering* 52, 305–312.

- [https://doi.org/10.1016/S0260-8774\(01\)00120-0](https://doi.org/10.1016/S0260-8774(01)00120-0)
- Trotta, M., Debernardi, F., Caputo, O., 2003. Preparation of solid lipid nanoparticles by a solvent emulsification-diffusion technique. *Int J Pharm* 257, 153–160.
- Venkateswarlu, V., Manjunath, K., 2004. Preparation, characterization and in vitro release kinetics of clozapine solid lipid nanoparticles. *Journal of Controlled Release* 95, 627–638. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.01.005>
- Vuddanda, P.R., Mishra, A., Singh, S.K., Singh, S., 2015. Development of polymeric nanoparticles with highly entrapped herbal hydrophilic drug using nanoprecipitation technique: an approach of quality by design. *Pharmaceutical Development and Technology* 20, 579–587. <https://doi.org/10.3109/10837450.2014.908302>
- Wang, T., Turhan, M., Gunasekaran, S., 2004. Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan–poly(vinyl alcohol) hydrogel. *Polymer International* 53, 911–918. <https://doi.org/10.1002/pi.1461>
- Wissing, S.A., Müller, R.H., 2002. Solid lipid nanoparticles as carrier for sunscreens: in vitro release and in vivo skin penetration. *J Control Release* 81, 225–233.
- Yadav, R., Kumar, D., Kumari, A., Yadav, S.K., 2014. Encapsulation of catechin and epicatechin on BSA NPS improved their stability and antioxidant potential. *EXCLI J* 13, 331–346.
- Zhang, Z., Feng, S.-S., 2006. The drug encapsulation efficiency, in vitro drug release, cellular uptake and cytotoxicity of paclitaxel-loaded poly(lactide)–tocopheryl polyethylene glycol succinate nanoparticles. *Biomaterials* 27, 4025–4033. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.03.006>