

REVIEW ARTIKEL: NANOFORMULASI UNTUK PENGOBATAN PENYAKIT GERD

Shafa Nurul Fadilah*, Yedi Herdiana

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

shafa20002@mail.unpad.ac.id

diserahkan 22/06/2023, diterima 24/08/2023

ABSTRAK

GERD merupakan suatu gangguan yang ditandai dengan refluks isi lambung ke kerongkongan dan dapat menimbulkan gejala berupa *heartburn*, regurgitasi, mual, nyeri ulu hati, odinofagia, serta disfagia. Pengobatan GERD yang biasa digunakan adalah obat golongan PPI dan H2RA. Namun, obat golongan ini masih memiliki bioavailabilitas, permeabilitas, dan kelarutan obat yang rendah, sehingga obat ini masih kurang efektif bagi sebagian besar penderita GERD. Untuk mengatasi permasalahan tersebut dilakukan pengembangan teknologi formulasi obat baru. Salah satunya adalah nanoformulasi. Nanoformulasi merupakan suatu teknologi untuk pengobatan, diagnosis, atau pencegahan suatu penyakit dimana ukuran partikel yang digunakan adalah sekitar 10 -1000 nm. Teknologi nanoformulasi dapat digunakan untuk pengobatan GERD dan telah terbukti dapat meningkatkan efektivitas obat.

Kata Kunci: GERD, nanoformulasi, PPI.

ABSTRACT

GERD is a disorder characterized by reflux of stomach contents into the esophagus and can cause symptoms such as heartburn, regurgitation, nausea, heartburn, odynophagia, and dysphagia. Gerd treatment that commonly used are PPI and H2RA. However, these drugs has a low bioavailability, permeability, and drug solubility, so these drugs are still ineffective for most GERD patient. To overcome these problems, the development of new drug formulation technology is carried out. One of the technology that use is nanoformulation. Nanoformulation is a technology for the treatment, diagnosis or prevention of a disease where the particle size used is around 10 -1000 nm. Nanoformulation technology can be used for GERD treatment and has been shown to increase the effectiveness of the drug.

Keywords: GERD, nanoformulation, PPI.

PENDAHULUAN

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) merupakan suatu gangguan gastrointestinal yang dapat ditandai dengan refluks isi lambung ke kerongkongan dan dapat menimbulkan gejala berupa heartburn, regurgitasi, mual, nyeri ulu hati, odinofagia (nyeri menelan), dan disfagia (sulit menelan). Penyakit ini merupakan penyakit kronis yang biasanya disebabkan oleh beberapa mekanisme berbeda yang dapat bersifat intrinsik, struktural, atau keduanya. Mekanisme ini dapat menyebabkan gangguan penghalang sambungan esofagogastrik yang mengakibatkan paparan esofagus terhadap isi lambung yang asam (Clarrett dan Hachem, 2018). GERD merupakan penyakit yang umum di kalangan masyarakat terutama pada orang dewasa, perokok, pengguna obat NSAID, serta pasien yang memiliki obesitas. Menurut Eusebi et al., tahun 2018, prevalensi GERD di dunia adalah sekitar 14,8% dimana prevalensi tertinggi berada di Yunani dengan prevalensi 51,2%. Sedangkan menurut Syam et al. tahun 2016, prevalensi GERD di Indonesia berada di angka yang cukup tinggi yaitu 27,4%.

Perkembangan pengobatan GERD terus dilakukan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan. Penggunaan PPI dan golongan lainnya untuk pengobatan GERD merupakan suatu tantangan untuk diformulasikan karena masalah rendahnya stabilitas dan kelarutannya dalam air. Formulasi GERD yang sudah tersedia kurang menjamin pasien dapat meredakan gejala yang dirasakan. Seiring dengan berjalannya waktu dan perkembangan teknologi yang semakin canggih, perkembangan obat di dunia pun turut berkembang. Terdapat beberapa solusi yang sudah dilakukan untuk meningkatkan stabilitas, keamanan, dan efikasi obat GERD, seperti formulasi obat dengan pembuatan nanopartikel, mikropartikel, hingga mini tablet (Srebro et al.,

2022).

GERD biasanya diobati dengan menggunakan obat golongan *proton pump inhibitor* (PPI) atau *histamine 2 agonist receptor*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa obat golongan ini memiliki permeabilitas dan kelarutan obat yang rendah dalam saluran cerna sehingga dapat menyebabkan masalah pada bioavailabilitas yang pada akhirnya keamanan dan efektivitas obat menjadi buruk (Shafique et al., 2017). Klasifikasi beberapa obat GERD menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) masih berada pada kelas yang rendah. Obat famotidine yang merupakan golongan H2RA masuk ke dalam BCS IV yaitu obat yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang buruk. Selain itu, banyak dari obat PPI yang termasuk ke dalam BCS II, seperti omeprazole, lansoprazole, dan esomeprazole yaitu obat yang memiliki kelarutan rendah dengan permeabilitas yang tinggi (Shafique et al., 2017; Srebro et al., 2022)

Teknologi nanoformulasi merupakan teknologi baru di bidang farmasi yang memungkinkan digunakan untuk berbagai penyakit. Salah satu obat yang dikembangkan dalam bentuk nanoformulasi adalah untuk pengobatan penyakit GERD. Beberapa peneliti mulai mengembangkan obat ini karena bersifat *biodegradable* dan *biocompatible*. Karena ukurannya yang kecil, nanoformulasi mampu meningkatkan sifat zat aktif dan dapat digunakan untuk pengiriman target secara spesifik. Nanopartikel, nanosponge, hingga nanosuspensi merupakan salah satu contoh bentuk sediaan nanoformulasi yang sudah dikembangkan terutama untuk penyakit GERD (Lopalco dan Denora, 2018). Dalam *review* ini akan diulas mengenai sediaan nanoformulasi untuk pengobatan penyakit GERD yang diantaranya membahas berbagai formulasi untuk pengobatan

penyakit GERD, keuntungannya yang didapatkan dari penggunaan nanoformulasi, serta evaluasi nanoformulasi pada obat GERD

METODE

Pada *review article* ini, metode yang digunakan adalah studi pustaka dengan mencari artikel secara *online* melalui situs pencarian jurnal berupa *Google Scholar*, *Scopus*, *Elsevier*, dan *NCBI*. Jumlah jurnal yang digunakan untuk review ini adalah sebanyak 10 jurnal yang diterbitkan tahun 2012-2023. Kriteria inklusi yang digunakan adalah jurnal yang memuat studi mengenai pembuatan nanoformulasi pada obat GERD serta evaluasi sediaan dari obat tersebut. Sedangkan kriteria eksklusi adalah jurnal yang tidak mencantumkan evaluasi sediaan dari nanoformulasi untuk obat GERD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perkembangan dan Formulasi Nanoformulasi untuk Pengobatan GERD

Patofisiologi GERD

GERD terjadi akibat adanya refluks abnormal isi lambung dari lambung ke kerongkongan hingga rongga mulut atau paru-paru. Mekanisme ini terjadi karena adanya gangguan fungsi dari *Lower Esophageal Sphincter* (LES). Pada keadaan normal, LES akan mencegah refluks isi lambung dan akan mengendur ketika menelan untuk memungkinkan masuknya makanan ke dalam lambung. Sedangkan pada pasien penderita GERD, sering mengalami relaksasi LES transien (TLSR) yang mengakibatkan tekanan intragastrik yang lebih besar dibanding tekanan LES sehingga memungkinkan terjadinya refluks isi lambung ke kerongkongan (De Giorgi et al., 2006). Faktor lain yang dapat menyebabkan GERD adalah hernia hiatal, gangguan pembersihan esofagus, dan pengosongan lambung yang tertunda (Clarrett

dan Hachem, 2018).

Pengobatan GERD

Terdapat beberapa golongan obat yang dapat digunakan untuk pengobatan penyakit GERD. Obat utama yang digunakan adalah golongan PPI yang berfungsi untuk supresi asam lambung. Golongan PPI seperti lansoprazole, omeprazole, dan pantoprazole bekerja dengan memblokir H⁺/K⁺ adenosine triphosphatase (ATPase) pada lambung melalui ikatan kovalen dengan residu sistein dari pompa proton untuk menghambat sekresi asam lambung. Golongan lain yang berfungsi untuk mensupresi asam lambung adalah golongan H₂RA yang mana golongan ini bekerja dengan penghambatan kompetitif histamin pada reseptor H₂ dan mengurangi sekresi pepsin. Salah satu contoh obat golongan ini adalah famotidine dan ranitidine. Dibandingkan dengan PPI obat golongan ini memiliki beberapa limitasi yaitu durasi aksi yang pendek serta penghambat sekresi asam yang tidak lengkap. Golongan obat lain yang dapat digunakan untuk pengobatan GERD yaitu golongan antasida yang berfungsi untuk menetralkan kelebihan asam lambung dan sukralfat untuk proteksi mukosa. Namun obat ini jarang digunakan karena memiliki peran yang terbatas dalam penyembuhan esofagitis erosif dan hanya digunakan sebagai obat tambahan untuk GERD (Wang et al., 2013).

Bentuk Sediaan Obat GERD

Kebanyakan obat GERD tersedia dalam bentuk oral, namun terdapat beberapa obat pula yang terdapat dalam bentuk intravena. Bentuk sediaan yang paling sering digunakan untuk obat golongan PPI adalah *delayed released tablets* dengan menggunakan polimer enterik untuk melindungi zat aktif dari degradasi. Golongan PPI juga tersedia dalam bentuk *delayed released*

capsule yang mengandung granul yang dilapisi dengan polimer enterik serta sediaan oral suspensi. Sedangkan golongan antacid seperti aluminium hidroksida, magnesium hidroksida, dan lainnya tersedia dalam bentuk tablet kunyah, *tablet effervescent*, serbuk *effervescent*, dan oral suspensi oral. Sediaan bentuk intravena biasanya hanya digunakan untuk pengobatan pertama pasien dengan gejala GERD pada fasilitas kesehatan (Ramadan dan Turk, 2023; Srebro et al., 2022).

Nanoformulasi untuk Pengobatan Penyakit GERD *Nanoformulasi*

Nanoformulasi merupakan teknologi dalam pengembangan farmasi yang baru untuk pengobatan, diagnosis, atau pencegahan suatu penyakit yang berfungsi untuk meningkatkan sifat zat aktif. Partikel nano pada sediaan nanoformulasi biasanya berada pada rentang ukuran sekitar 10-1000 nm. Saat ini, sistem penghantaran obat dengan struktur nano merupakan salah satu pendekatan agar obat dapat dilepaskan secara berkepanjangan yang mana hal ini merupakan pengobatan alternatif yang menarik dalam pengobatan penyakit kronis. Penggunaan obat dalam bentuk nano memiliki banyak keuntungan dibandingkan dengan bentuk sediaan biasa. Keuntungan yang didapatkan dari sediaan ini adalah dapat melindungi obat dari degradasi enzimatik, bersifat spesifik terhadap target, meningkatkan efikasi, dan mengurangi toksisitas (Alai dan Lin, 2013).

Pemilihan obat untuk sediaan nanoformulasi melibatkan pertimbangan beberapa faktor untuk memastikan kompatibilitas dengan sistem nanoformulasi dan potensi manfaat terapeutik. Penggunaan nanoformulasi dapat digunakan untuk obat yang memiliki biofarmasi yang buruk terutama dari aspek penyerapan dan stabilitas metabolik. Kedua

aspek ini dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat di dalam tubuh. Selain itu, keamanan dan toksisitas obat menjadi pertimbangan penting untuk pembuatan nanoformulasi. Obat harus memiliki profil keamanan yang ditetapkan, dan setiap potensi toksisitas yang terkait dengan obat harus dievaluasi secara menyeluruh (Date et al., 2016; Lopalco dan Denora, 2018). Penggunaan nanoformulasi juga dapat digunakan untuk obat yang memiliki indeks terapeutik yang sempit atau obat yang membutuhkan kontrol dosis. Konsentrasi obat di dalam sel ataupun jaringan dapat meningkat dengan nanoformulasi sehingga dosis rendah dapat digunakan pada obat terutama untuk obat yang memiliki kontradiksi antara aktivitas terapeutik dan efek toksik. Indeks terapi juga akan meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi obat di target karena kemanjuran obat tersebut akan ikut meningkat (Yetisgin et al., 2020).

Nanoformulasi untuk GERD

Perkembangan nanoformulasi obat dapat mengatasi beberapa masalah yang ada dari sediaan obat biasa. Keuntungan sediaan ini dapat meningkatkan efektifitas obat salah satunya untuk pengobatan GERD. Keuntungan yang didapatkan adalah masukan intraseluler yang lebih tinggi, stabilitas obat yang lebih tinggi serta dapat melindungi lambung dari pembentukan ulcer (Rezazadeh et al., 2021). Selain itu, dengan menggunakan nanoformulasi waktu tinggal di saluran gastrointestinal lebih lama sehingga dosis dan frekuensi obat yang diberikan dapat dikurangi (Penjuri et al., 2016).

Sifat obat dapat mempengaruhi bioavailabilitas dan efikasi obat. Kurangnya kelarutan obat dalam air serta stabilitas metabolik/enzimatik dari obat-obatan yang tidak baik dapat menyebabkan hambatan untuk

keberhasilan pemberian obat melalui rute oral. Secara keseluruhan, peningkatan bioavailabilitas obat yang menggunakan nanoformulasi adalah sekitar 7,94% (Al Jbour, 2022). Pada pengobatan GERD, bioavailabilitas dan efikasi obat yang diformulasikan dengan nanoformulasi juga meningkat. Partikel yang berukuran nano merupakan partikel yang sangat kecil dan memungkinkan untuk menembus lapisan mukosa dalam lambung. Sehingga obat dapat mencapai target yang diinginkan secara lebih baik dan meningkatkan bioavailabilitas obat (Alai dan Lin, 2014).

Peningkatan bioavailabilitas dan efikasi juga dapat disebabkan karena nanoformulasi memiliki sifat perlindungan terhadap degradasi dan dapat meningkatkan kelarutan obat. Perlindungan dari asam lambung pada obat GERD merupakan salah satu hal yang penting karena akan mempengaruhi absorpsi. Sediaan nanoformulasi memiliki efek perlindungan pada obat dan karena ukurannya yang kecil, kelarutan obat dalam cairan tubuh meningkat sehingga meningkatkan efek terapeutik pada target yang diinginkan. Absorpsi juga merupakan salah faktor penting pada obat. Partikel yang berukuran nano mampu melewati lapisan mukosa usus secara lebih baik (Sánchez et al., 2020).

Terdapat beberapa sediaan formulasi dalam bentuk nano yang dapat digunakan untuk pengobatan GERD diantaranya adalah

1. *Polimer nanopartikel*

Polimer nanopartikel merupakan sediaan nanoformulasi yang terbuat dari polimer. Formulasi dengan nanopartikel polimer merupakan salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk memodifikasi farmakokinetik dan biodistribusi obat. Salah satu sediaan polimer nanopartikel untuk pengobatan penyakit GERD yang

dapat dibuat adalah *lansoprazole sustained released* dengan menggunakan polimer Eudragit® RS100 dan PLGA. Penggunaan kedua polimer tersebut untuk sediaan nanopartikel lansoprazole, telah terbukti memiliki kemanjuran yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan komersial yang sudah ada (Alai dan Lin, 2014).

Sediaan polimer nanopartikel juga dapat digunakan pada famotidine dengan menggunakan polimer chitosan. Chitosan merupakan biopolimer yang banyak digunakan untuk membuat obat dengan formulasi nano. Penggunaan kombinasi ini diketahui memiliki sifat mukoadhesif dan kemampuan pelapisan obat yang baik sehingga dapat mempertahankan molekul obat famotidin agar dapat mengontrol pelepasan obat (Enwereuzo et al., 2021).

2. *Nanosuspensi*

Nanosuspensi merupakan sediaan yang memiliki partikel obat berbentuk nano yang berada di dalam suatu cairan penghantar. Salah satu contoh penggunaan nanosuspensi untuk pengobatan GERD adalah pada obat lansoprazole yang dikomplekskan dengan siklodekstrin. Penggunaan nanosuspensi dapat meningkatkan stabilitas dan solubilitas. Efisiensi dan stabilitas enkapsulasi yang dihasilkan dari pembuatan nanosuspensi lansoprazole menunjukkan nilai yang tinggi, sehingga obat dapat terlindungi dari degradasi di dalam asam lambung (Shende et al., 2016).

3. *Solid Lipid Nanoparticles*

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) merupakan sediaan nano yang terdiri dari lipid padat yang *biodegradable*

dan biokompatibel dan dilapisi oleh suatu surfaktan. Lipid yang digunakan memiliki matriks padat yang dapat melindungi obat dari degradasi lambung dan mengontrol pelepasan obat. Penggunaan SLN memiliki banyak keuntungan yaitu dapat meningkatkan kelarutan obat di dalam usus, meningkatkan permeabilitas gastrointestinal, meningkatkan transportasi limfatik, dan mempercepat laju pengosongan lambung. Famotidine merupakan salah satu obat GERD yang memiliki kelarutan dalam air yang buruk dan permeabilitas rendah yang mana obat ini dapat diformulasikan dengan SLN. Penggunaan SLN ini dapat meningkatkan bioavailabilitas oral dan stabilitas famotidine sebagai obat GERD (Shafique et al., 2017).

4. *Nanofiber*

Nanofiber merupakan serat yang memiliki ukuran nano dan digunakan sebagai pembawa obat. Penggunaan nanofiber sebagai pembawa obat memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan sediaan lain yaitu serat memiliki luas permukaan yang luas sehingga zat aktif dapat lepas dengan cepat. Selain itu, serat juga memiliki tingkat efisiensi enkapsulasi yang tinggi dan menyajikan obat dalam keadaan amorf atau nanokristal sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi obat yang buruk. Salah satu contoh obat yang menggunakan sistem nanofiber sebagai pembawa adalah pantoprazole (Karthikeyan et al., 2012).

5. *Nanosponges*

Nanosponges merupakan formulasi yang berbentuk padat dan partikel yang kecil dengan permukaan berpori. Nanosponge dapat didesain menjadi ukuran tertentu agar dapat melepaskan obat dari waktu ke waktu. Formulasi nanosponge lansoprazole sebagai obat GERD dapat digunakan untuk melindungi obat lansoprazole dari lingkungan asam dan meningkatkan bioavailabilitas oralnya dengan mengendalikan kecepatannya hingga sampai ke tempat penyerapan. Penggunaan sediaan ini telah terbukti dapat mengurangi dosis dan frekuensi pemberian serta menghindari efek samping sistemik (Penjuri et al., 2016).

Evaluasi Sediaan Nanoformulasi untuk Pengobatan GERD

Sediaan nanoformulasi perlu dilakukan evaluasi untuk memastikan efektivitas, keamanan dan kelayakannya. Terdapat beberapa evaluasi untuk nanoformulasi yaitu bentuk partikel dan morfologi, ukuran partikel, *zeta potential*, dan *entrapment efficiency*. Bentuk partikel dan morfologi pada sediaan nanoformulasi merupakan faktor yang dapat menentukan kemanjuran dan sifat terapeutik dari sediaan tersebut. Sifat-sifat yang dapat sangat terpengaruh adalah interaksi dengan cairan biologis dan interaksi antarmuka, pengiriman bioaktif, dan memodulasi kinerja terapeutik (Ridolfo et al., 2021). Pada sediaan nanoformulasi obat GERD, bentuk dan morfologi partikel adalah berbentuk bulat yang berukuran nano. Namun bentuk ini tergantung pada bentuk formulasi yang digunakan.

Evaluasi yang dilakukan selanjutnya adalah ukuran partikel. Ukuran partikel berpengaruh pada sifat partikel obat, dimana semakin kecil ukuran

Tabel 1. Evaluasi Sediaan untuk Obat GERD

Bentuk Formulasi	Ukuran Partikel	Zeta Potensial (mV)	Entrapment Efficiency (%)	Referensi
Nanosponge Lansoprazole	83,4	-5,2	86,93±0,65	(Penjuri et al.,2016)
Nanopartikel Chitosan dan Eudragit L100/55	618-996	-18.3 ± 2.5 sampai -66.3 ± 3.6	56,6 ± 6,2 sampai 73,7 ± 3,7	(Rezazadeh et al., 2021)
Omeprazole Nanopartikel Eudragit RS100	196.6±11.3 sampai 204.1±4.9	+36.8 ± 0.6 sampai +39.6±0.2	76,4 ± 1,6	(M. Alai & Lin, 2014)
Lansoprazole Nanopartikel PLGA	235±11–217±2	-26.0±2.6 sampai -29.1±2.5	27.6±2.6 -78.5±8.2	(M. Alai & Lin, 2014)
Lansoprazole Nanopartikel Chitosan -Egg Shell Membrane	75.28 ± 2.19	- 6.77 ± 0.98	84,271	(Enwereuzo et al., 2021)
Famotidine Solid lipid nanoparticle	111.9±1.3	-33.46 ± 2	84 ± 2,7	(Shafique et al., 2017)
Famotidine Nanosuspensi β-cyclodextrin	178.7 ± 6.39 - 204.9 ± 2.91	-32,12 ± 3,17 sampai -30,32 ± 2,37	83.67± 2.73 sampai 98.55± 2.36	(Shende et al., 2016)
Lansoprazole Nanokapsul Omeprazole	208.7-494.7	-80.10 ± 1.65 sampai -76,70 ± 1.70	48,52 ± 0,56 sampai 53,40 ± 1,40	(Bendas & Abdelbary, 2014)

partikel, maka semakin besar area permukaan. Hal ini berkaitan dengan cepatnya pelepasan obat di dalam tubuh. Namun ukuran partikel yang kecil memiliki risiko besar terjadinya agregasi partikel pada saat penyimpanan obat. Ukuran partikel sekitar 100 nm pada nanopartikel memiliki uptake sebanyak 2,5 kali lipat lebih besar dibandingkan mikropartikel sebesar 1 µm (Mohanraj dan Chen, 2006). Terdapat berbagai macam ukuran partikel pada obat GERD tergantung dari bentuk formulasi yang digunakan.

Zeta potensial merupakan metode untuk mengukur muatan permukaan dan memprediksikan stabilitas bahan untuk nanopartikel. Zeta potensial menunjukkan tingkat tolakan antar partikel pada nanoformulasi, dimana jika zeta potensial tinggi, maka partikel memiliki muatan yang tinggi dan karena adanya tolakan listrik, agregasi partikel dapat dicegah. Sedangkan jika zeta potensial rendah maka dapat terjadi agregasi. Nilai zeta

potensial yang optimal yaitu lebih kecil dari -30 mV dan lebih besar dari +30 mV (Samimi et al., 2018; Shnoudeh et al., 2019). Data pada tabel 1, menunjukkan nilai zeta potensial yang cukup baik dari setiap formulasi. Dimana rata-rata nilai zeta potensial berada di rentang nilai normal yang menunjukkan bahwa agregasi pada sediaan obat untuk GERD dapat dicegah.

Entrapment efficiency merupakan suatu persentase obat atau bahan aktif yang berhasil terperangkap dalam matriks enkapsulasi selama proses formulasi. *Entrapment efficiency* dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam keadaan padat dalam bentuk matriks atau polimer. Parameter ini biasanya dinyatakan dalam persen penyerapan obat, dimana semakin besar persen entrapment efficiency, maka semakin besar polimer dapat mengikat zat aktif. (Mohanraj dan Chen, 2006; Rabima dan Sari, 2019).

PERSPEKTIF

Nanoformulasi untuk pengobatan GERD merupakan suatu perkembangan obat baru yang dapat menguntungkan untuk obat GERD yang memiliki kelarutan serta bioavailabilitas yang rendah. Hal ini terbukti dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, bahwa penggunaan nanoformulasi dapat meningkatkan solubilitas, stabilitas, hingga bioavailabilitas dan efikasi obat (Al Jbour, 2022; Shende et al., 2016). Dengan nanoformulasi, obat GERD seperti PPI dan H2RA, memberikan dampak yang baik bagi pasien. Penggunaan nanoformulasi memungkinkan obat untuk berinteraksi secara spesifik terhadap lambung dan dosis yang rendah dapat dipakai sehingga efek samping maupun toksisitas obat dapat dihindari. Hal ini dikarenakan ukuran partikel yang digunakan berukuran nano, sehingga memudahkan partikel obat untuk menembus lapisan mukosa lambung (Alai dan Lin, 2014; Lopalco dan Denora, 2018; Yetisgin et al., 2020). Oleh karena itu, penggunaan nanoformulasi untuk pengobatan GERD merupakan salah satu cara untuk mengatasi permasalahan yang ada pada obat GERD dan sediaan ini perlu dikembangkan lebih lanjut sehingga penyakit GERD dapat diatasi.

SIMPULAN

Penyakit GERD merupakan penyakit yang umum di kalangan masyarakat. Namun obat GERD yang sudah tersedia masih memiliki efektivitas yang kurang baik. Hal ini dikarenakan obat GERD memiliki bioavailabilitas, permeabilitas, dan kelarutan yang rendah. Penggunaan nanoformulasi merupakan salah satu solusi untuk mengatasi masalah tersebut. Nanoformulasi dapat meningkatkan efektivitas obat terutama untuk pengobatan penyakit GERD. Terdapat beberapa sediaan nanoformulasi yang telah diteliti dengan bentuk sediaan nanopartikel, nanosuspensi,

hingga nanokapsul. Sediaan-sediaan ini sudah terbukti efektif untuk meningkatkan kelarutan dan permeabilitas obat di dalam tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Alai, M., Lin, W. J. 2014. Novel Lansoprazole-Loaded Nanoparticles for The Treatment of Gastric Acid Secretion-related Ulcers: In vitro and In vivo Pharmacokinetic Pharmacodynamic Evaluation. *AAPS Journal*. 16(3): 361–372.
- Alai, M. S., Lin, W. J. 2013. A novel nanoparticulate System for Sustained Delivery of Acid-Labile Lc Ansoprazole. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 111: 453–459.
- Bendas, E. R., Abdelbary, A. A. 2014. Instantaneous Enteric Nano-encapsulation of Omeprazole: Pharmaceutical and Pharmacological Evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 468(1–2), 97–104.
- Clarrett, D. M., Hachem, C. 2018. Gastroesophageal Reflux Disease Affects Millions of People Worldwide with Significant Clinical Implications. *Science of Medicine*. 115(3): 214–218.
- Date, A. A., Hanes, J., Ensign, L. M. 2016. Nanoparticles for Oral Delivery: Design, Evaluation and State-of-the-art. *Journal of Controlled Release*. 240: 504–526.
- De Giorgi, F., Palmiero, M., Esposito, I., Mosca, F., Cuomo, R. 2006. Pathophysiology of Gastro-oesophageal Reflux Disease Fisiopatologia Della Malattia Da Reflusso Gastroesofageo. *ACTA OTORHINOLARYNGOL ITAL*. 26: 241–246.
- Enwereuzo, O. O., Akakuru, O. C., Uwaoma, R. C., Elemike, E. E., Akakuru, O.

- U. 2021. Self-assembled Membrane-polymer Nanoparticles of Top-notch Tissue Tolerance for The Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Nanostructure in Chemistry*. 11(4): 707–719.
- Eusebi, L. H., Ratnakumaran, R., Yuan, Y., Solaymani-Dodaran, M., Bazzoli, F., Ford, A. C. 2018. Global Prevalence and Risk Factors for Gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. *Gut*. 67(3): 430–440.
- Jbour, N. D. 2022. Enhanced Oral Bioavailability Through Nanotechnology in Saudi Arabia: A meta-analysis. *Arabian Journal of Chemistry*. 15(4): 103715.
- Karthikeyan, K., Guhathakarta, S., Rajaram, R., Korrapati, P. S. 2012. Electrospun zein/eudragit Nanofibers Based Dual Drug Delivery System for The Simultaneous Delivery of Aceclofenac and Pantoprazole. *International Journal of Pharmaceutics*. 438(1–2): 117–122.
- Lopalco, A., Denora, N. 2018. Nanoformulations for drug delivery: Safety, Toxicity, and Efficacy. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1800, pp. 347–365). Humana Press Inc.
- Mohanraj, V. J., Chen, Y. 2006. Nanoparticles-A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 5(1): 561–573.
- Penjuri, S. C. B., Ravouru, N., Damineni, S., Bns, S., Poreddy, S. R. 2016. Lasoprazol yüklü Nanosüngerlerin Formülasyonu ve Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 13(3): 304–310.
- Rabima, R., Sari, M. P. 2019. Entrapment Efficiency and Drug Loading of Curcumin Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Formula. *Pharmaciana*. 9(2): 299.
- Ramadan, M., Turk, S. 2023. Assessment of the Acid Neutralizing Capacity and Other Properties of Antacid Formulations Marketed in the Gaza Strip. *Israa University Journal for Applied Science*. 6(2): 97–110.
- Rezazadeh, M., Safaran, R., Minaian, M., Mostafavi, A. 2021. Preparation and Characterization of Eudragit L 100-55/Chitosan Enteric Nanoparticles Containing Omeprazole using General Factorial Design: In vitro/in vivo Study. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 16(4): 358–369.
- Ridolfo, R., Tavakoli, S., Junnuthula, V., Williams, D. S., Urtti, A., Van Hest, J. C. M. 2021. Exploring the Impact of Morphology on the Properties of Biodegradable Nanoparticles and Their Diffusion in Complex Biological Medium. *Biomacromolecules*. 22(1): 126–133.
- Samimi, S., Maghsoudnia, N., Eftekhari, R. B., Dorkoosh, F. 2018. Lipid-Based Nanoparticles for Drug Delivery Systems. In *Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery: Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery* (pp. 47–76). Elsevier.
- Sánchez, A., Mejía, S. P., Orozco, J. 2020. Recent Advances in Polymeric Nanoparticle-Encapsulated Drugs Against Intracellular Infections. *Molecules*. 25(16).
- Shafique, M., Khan, M. A., Khan, W. S., Maqsood-Ur-Rehman, Ahmad, W., Khan, S. 2017. Fabrication, Characterization, and in Vivo Evaluation of Famotidine Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Boosting Oral Bioavailability. *Journal of Nanomaterials*. 2017: 1–10.
- Shende, P., Chaphalkar, R., Deshmukh, K., Gaud, R. S. 2016. Physicochemical Investigation of Engineered Nanosuspensions Containing

- Model Drug, Lansoprazole. *Journal of Dispersion Science and Technology*. 37(4): 504–511.
- Shnoudeh, A. J., Hamad, I., Abdo, R. W., Qadumii, L., Jaber, A. Y., Surchi, H. S., Alkelany, S. Z. 2019. Synthesis, Characterization, and Applications of Metal Nanoparticles. *Biomaterials and Bionanotechnology* (pp. 527–612). Elsevier.
- Srebro, J., Brniak, W., Mendyk, A. 2022. Formulation of Dosage Forms with Proton Pump Inhibitors: State of the Art, Challenges and Future Perspectives. *Pharmaceutics*. 14(10).
- Syam, A. F., Hapsari, P. F., Makmun, D. 2016. The Prevalence and Risk Factors of GERD among Indonesian Medical Doctors. *Makara Journal of Health Research*. 20(2): 35–40.
- Wang, Y. K., Hsu, W. H., Wang, S. S. W., Lu, C. Y., Kuo, F. C., Su, Y. C., Yang, S. F., Chen, C. Y., Wu, D. C., & Kuo, C. H. 2013. Current Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Research and Practice* (Vol. 2013).
- Yetisgin, A. A., Cetinel, S., Zuvun, M., Kosar, A., & Kutlu, O. 2020. Therapeutic nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. *Molecules*. 25(9).