

# Kajian Pengaruh Sistem Nanoemulsi terhadap Penghantaran Transdermal Senyawa *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs)

Muhammad Farhan Bik & Sani Ega Priani & Gita Cahya Eka Darma

*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia*

*email: farhanbik07@gmail.com, egapriani@gmail.com, g.c.ekadarma@gmail.com*

**ABSTRACT:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are drugs used to reduce pain and inflammation. To optimize drug delivery, many NSAIDs have been developed into nanoemulsion preparations, especially for drugs that have low solubility in water. This study aims to determine the effect of developing a nanoemulsion system on percutaneous penetration and the analgesic or anti-inflammatory activity of NSAIDs. This research is in the form of a systematic literature review by identifying, analyzing, evaluating, and interpreting all the findings into articles. The study was conducted on articles from reputable databases that met the inclusion and exclusion criteria. From the results of the literature study, it is known that the development of nanoemulsion preparations for transdermal delivery of NSAID compounds such as aceclofenac, etoricoxib, ibuprofen, indomethacin, lornoxicam, and diclofenac sodium led to an increase in percutaneous penetration which was characterized by an increase in the percentage of drug penetration or flux values with the percentage increase varying from 28,57-1355,85%. Increased penetration further affects the increase in anti-inflammatory or analgesic activity which is characterized by an increase in the percentage of edema inhibition and a decrease in nociceptive score.

**Keywords:** NSAIDs compound, Nanoemulsion, Penetration, Transdermal.

**ABSTRAK:** Obat NSAIDs (Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs) merupakan obat yang digunakan untuk mengurangi rasa nyeri dan peradangan. Untuk optimalisasi penghantarannya obat NSAIDs banyak dikembangkan menjadi sediaan nanoemulsi, terutama untuk obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pengembangan sistem nanoemulsi terhadap penetrasi perkutan dan aktivitas analgesik atau antiinflamasi senyawa NSAIDs. Penelitian ini dalam bentuk Systematic Literature Review dengan mengidentifikasi, menganalisis, mengevaluasi, serta meninterpretasikan seluruh hasil temuan ke dalam artikel. Kajian dilakukan terhadap artikel dari database bereputasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari hasil studi literature diketahui bahwa pengembangan sediaan nanoemulsi untuk penghantaran transdermal senyawa NSAIDs seperti aceclofenac, etoricoxib, ibuprofen, indometasin, lornoxicam, dan natrium diklofenak menyebabkan peningkatan penetrasi perkutan yang ditandai dengan peningkatan persen penetrasi obat atau nilai fluks dengan persen peningkatan bervariasi dari 28,57-1355,85%. Peningkatan penetrasi selanjutnya berpengaruh terhadap peningkatan aktivitas antiinflamasi atau analgesik yang ditandai dengan peningkatan persen penghambatan edema dan penurunan skor nosiseptif.

**Kata Kunci:** Senyawa NSAIDs, Nanoemulsi, Penetrasi, Transdermal.

## 1 PENDAHULUAN

Obat *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) merupakan obat yang digunakan untuk mengurangi rasa nyeri dan peradangan. Pemberian NSAIDs secara topikal akan lebih disukai untuk mengurangi efek samping gastrointestinal, menghindari metabolisme jalur pertama, dan mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma untuk jangka waktu yang lebih lama (Rasool et al., 2010:356). Salah satu penghalang utama pemberian obat melalui transdermal adalah stratum korneum.

Stratum korneum merupakan lapisan terluar dari epidermis dan merupakan lapisan yang menjadi penghalang permeabilitas penyerapan

secara transdermal. Salah satu sistem penghantaran diketahui mampu untuk meningkatkan permeabilitas obat secara transdermal adalah nanoemulsi (Kim et al., 2019).

Nanoemulsi merupakan sistem dispersi transparan atau tembus cahaya, memiliki ukuran tetesan kurang dari 200 nm dengan tegangan antarmuka yang sangat rendah, dan memiliki stabilitas fisik jangka panjang (Priani et al., 2021). Komponen dari nanoemulsi adalah fase minyak, fase air, surfaktan, dan kosurfaktan. Keuntungan nanoemulsi adalah membantu melarutkan obat yang bersifat lipofilik, meningkatkan absorpsi oral dan perkutan, dan meningkatkan bioavailabilitas.

Berdasarkan pada keuntungan dari sediaan

nanoemulsi tersebut, maka bentuk sediaan ini banyak dikembangkan untuk membantu penghantaran senyawa-senyawa obat yang sukar larut air secara transdermal termasuk obat-obat golongan NSAIDs.

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh pengembangan sistem nanoemulsi terhadap penetrasi percutan senyawa NSAIDs dan bagaimana pengaruh pengembangan sistem nanoemulsi terhadap aktivitas analgesik dan antiinflamasi senyawa NSAIDs.

## 2 METODOLOGI

Penelitian ini dilakukan dalam bentuk *Systematic Literatur Review* dengan mengidentifikasi, menganalisis, mengevaluasi, serta menginterpretasikan seluruh hasil temuan ke dalam artikel. Studi literatur ini dilakukan dalam beberapa tahapan penelitian diantaranya pencarian dan pengambilan, seleksi artikel, penentuan artikel, mengekstrak data, serta pelaporan hasil *review*.

Pada penelitian berdasarkan *Systematic Literature Review*, tahapan pertama yang dilakukan dengan pencarian dan pengambilan artikel dilakukan pada laman Google Scholar, John Willey And Sons, Pubmed, Sage Publication, Science Direct (Elsevier), Springer, dan Taylor & Francis dengan menggunakan keywords atau kata kunci yaitu nanoemulsion, transdermal, nanoemulsion for transdermal, nanoemulsion for antiinflammatory, nanoemulsion for transdermal analgesic, dan nanoemulsion for transdermal antiinflammatory. Setelah mendapatkan artikel yang berkaitan dengan topik penelitian kemudian dilakukan sortasi atau seleksi artikel dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan. Selanjutnya dilakukan ekstraksi data dari artikel yang sudah terpilih pada tahap sebelumnya dan dilanjutkan dengan pelaporan hasil studi literatur sehingga mendapatkan kesimpulan untuk mengetahui pengaruh pengembangan sistem nanoemulsi terhadap penghantaran transdermal senyawa NSAIDs.

## 3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Nanoemulsi yang dihasilkan sesuai **tabel 1** secara umum memenuhi persyaratan dilihat dari parameter ukuran globul, *polydispersity index*

(PDI), dan potensial zeta. Sediaan nanoemulsi yang baik memiliki ukuran < 200 nm, memiliki nilai PDI yaitu 0,01 – 0,7 dan nilai potensial zeta yaitu >±20 mV (Ahmed *et al.*, 2012; Sreeram *et al.*, 2008; Piorkowski dan McClements, 2014:12).

**Tabel 1.** Tabel jurnal hasil studi literatur mengenai penghantaran transdermal senyawa NSAIDs

No.	Nama Zat	Formulasi	Karakteristik
1	Aceclofenac (Alam <i>et al.</i> , 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fase minyak:</b> Labrafil dan triacetin</li> <li>• <b>Surfaktan:</b> Tween 80 dan cremophor-EL</li> <li>• <b>Kosurfaktan:</b> PEG-400 dan etanol</li> <li>• Aquadest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ukuran globul:</b> 140,3 ± 3,65 nm</li> <li>• <b>Polydispersity index (PDI):</b> 0,132,4 ± 0,018</li> <li>• <b>Potensial zeta:</b> -20,5 ± 1,4 mV</li> </ul>
2	Etoricoxib (Lala & Awari, 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fase minyak:</b> Triacetin</li> <li>• <b>Surfaktan:</b> Cremophor RH 40</li> <li>• <b>Kosurfaktan:</b> Transcutol P</li> <li>• Aquadest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ukuran globul:</b> 50,67 ± 6,03 nm</li> <li>• <b>PDI:</b> 0,44 ± 0,08</li> </ul>
3	Ibuprofen (Azizi <i>et al.</i> , 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fase minyak:</b> Minyak almond</li> <li>• <b>Surfaktan:</b> Tween 80 dan Span 80</li> <li>• <b>Kosurfaktan:</b> Etanol</li> <li>• Aquadest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ukuran globul:</b> 75 nm</li> </ul>
4	Indometasin (El-Leithy <i>et al.</i> , 2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fase minyak:</b> Triacetin</li> <li>• <b>Surfaktan:</b> Tween 80</li> <li>• <b>Kosurfaktan:</b> Transcutol</li> <li>• Aquadest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ukuran globul:</b> 40,4 nm</li> </ul>
5	Lornoxicam (Dasgupta <i>et al.</i> , 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fase minyak:</b> Labrafac</li> <li>• <b>Surfaktan:</b> Tween 80</li> <li>• <b>Kosurfaktan:</b> Pluronic F68</li> <li>• Aquadest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ukuran globul:</b> 139 ± 29 nm</li> </ul>
6	Lornoxicam (Gönüllü <i>et al.</i> , 2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fase minyak:</b> Asam oleat</li> <li>• <b>Surfaktan:</b> Pluronic F68</li> <li>• Aquadest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ukuran globul:</b> 355 nm</li> </ul>
7	Natrium diklofenak (Alhakamy <i>et al.</i> , 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fase minyak:</b> Minyak cengkeh, isopropylmyristate, minyak kayu putih, dan minyak peppermint</li> <li>• <b>Surfaktan:</b> Tween 20</li> <li>• <b>Kosurfaktan:</b> PEG 400</li> <li>• Aquadest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ukuran globul:</b> 64,07 ± 2,65 nm</li> <li>• <b>PDI:</b> 0,238 ± 0,02</li> <li>• <b>Potensial zeta:</b> -39,06 ± 1,23 mV</li> </ul>

PDI merupakan parameter yang menggambarkan tingkat ketidakeragaman distribusi ukuran partikel sedangkan potensial zeta yaitu parameter yang digunakan untuk mengkarakterisasi muatan pada permukaan partikel dan agar dapat meningkatkan stabilitas formulasi dan umur simpan, mengurangi waktu, dan biaya formulasi (Danaei *et al.*, 2018);

Gaikwad *et al.*, 2019). Semua artikel memenuhi persyaratan karena ukuran globulnya  $< 200$  nm, kecuali artikel no. 6 yang menggunakan bahan aktif lornoxicam. Pada artikel tersebut memiliki ukuran globul  $> 200$  yaitu 355 nm. Hal ini dapat terjadi, karena pada komponen formulasinya tidak terdapat kosurfaktan, dimana kosurfaktan ini memiliki peran penting dalam sistem pengembangan nanoemulsi yaitu digunakan untuk menambahkan atau membantu kinerja surfaktan untuk mengurangi tegangan minyak-air, meningkatkan fluiditas pada antarmuka, meningkatkan penetrasi minyak oleh bagian ekor karena kosurfaktan dapat meningkatkan pergerakan ekor (Majeed *et al.*, 2019:522).

Kemudian faktor keberhasilan penghantaran obat dengan sistem nanoemulsi senyawa NSAIDs dapat dipengaruhi oleh formulasi nanoemulsi yang digunakan. Dimana komponen dari formulasi nanoemulsi yaitu fase minyak, fase air, surfaktan, dan kosurfaktan. Terdapat berapa jenis fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan, yang ditampilkan pada **tabel 1**.

Jenis fase minyak yang digunakan pada pengembangan sediaan nanoemulsi untuk senyawa NSAIDs adalah labrafil, triacetin, minyak almond, labrafac, asam oleat, minyak cengkeh, isopropylmyristate, minyak kayu putih, dan minyak papermint. Alasan dipakainya fase minyak pada artikel tersebut karena mampu melarutkan zat aktif lebih baik dibandingkan dengan minyak-minyak yang lain, tidak mengiritasi kulit, memiliki khasiat efek yang sama dengan zat aktif yaitu antiinflamasi atau analgesik, dan mampu meningkatkan permeasi obat (Kumar *et al.*, 2019).

Jenis surfaktan yang digunakan pada penelitian tersebut yaitu tween 80, cremophor, span 80, pluronic F68, dan tween 20. Alasan dipakainya surfaktan pada artikel tersebut karena termasuk ke dalam surfaktan yang non ionik (tidak mengiritasi). Surfaktan non ionik yaitu surfaktan yang bersifat netral atau tidak memiliki muatan pada bagian hidrofiliknya, mampu melarutkan senyawa yang kurang larut dan toksisitas rendah. Kemudian surfaktan dengan nilai HLB (*Hydrophilic Lipophilic Balance*) yang tinggi yaitu 9-20. Pemilihan surfaktan dengan nilai HLB yang tinggi diperlukan untuk membentuk nanoemulsi minyak dalam air. Nilai surfaktan HLB yang rendah tidak digunakan dalam pemilihan surfaktan karena semakin rendah nilai

HLB suatu surfaktan maka akan semakin lipofil surfaktan tersebut sehingga akan membentuk pengembangan sistem nanoemulsi air dalam minyak. (Kumar *et al.*, 2019). Kemudian surfaktan yang digunakan pada artikel tersebut juga dapat meningkatkan stabilitas nanoemulsi, nanoemulsi yang diperoleh transparan, membentuk nanoemulsi yang stabil dengan menurunkan tegangan permukaan antara fase minyak, dan menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran globul nano (Kumar *et al.*, 2019; Anief, 2010, dan Winarti *et al.*, 2016).

Jenis kosurfaktan yang digunakan pada penelitian tersebut yaitu PEG-400, etanol, transcitol P, pluronic F68. Alasan dipakainya kosurfaktan pada artikel tersebut karena mampu mengurangi tegangan antarmuka antara fase air dan fase minyak, tidak toksik, meningkatkan solubilisasi gugus non polar, meningkatkan fluiditas antarmuka, meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon sehingga meningkatkan penetrasi obat (Azeem *et al.*, 2009). Kosurfaktan yang digunakan dalam artikel tersebut juga memiliki molekul ampifilik rantai pendek yang dapat memberikan elastisitas pada film antarmuka untuk pengembangan sistem nanoemulsi dan menghilangkan pembentukan struktur yang tidak diinginkan seperti gel atau kristal cair, yang dapat menghambat perkembangan sistem nanoemulsi (Rajpoot dan Tekade, 2019:464).

### Pengaruh Pengembangan Sistem Nanoemulsi Terhadap Penetrasi Perkutatan

Sistem penghantaran nanoemulsi dapat mempengaruhi terhadap penetrasi obat secara perkutatan dari suatu senyawa aktif yang disajikan pada **tabel 2** dimana berdasarkan hasil studi literatur diketahui pengaruh pengembangan sistem nanoemulsi terhadap penetrasi perkutannya.

**Tabel 2.** Jurnal hasil studi literatur mengenai pengaruh pengembangan sistem nanoemulsi terhadap penetrasi perkutatan

No.	Nama Zat	% Penetrasi Obat		Nilai Fluks		% Peningkatan
		Pemban ding	Nanoem ulsi	Pemban ding	Nanoem ulsi	
1	Aceclofenac (Alam <i>et al.</i> , 2020)	-	-	33,43 ± 2,89 $\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$	76,015 ± 3,61 $\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$	127,73
2	Etoricoxib (Lala & Awari, 2014)	70	90	-	-	28,57
3	Indometasin (El-Leithy <i>et al.</i> , 2013)	-	-	27,7 $\mu\text{g/cm}^2/\text{h}$	55,81 $\mu\text{g/cm}^2/\text{h}$	101,48
4	Lornoxicam (Dasgupta <i>et al.</i> , 2014)	21	97	-	-	361,9

5	Lornoxicam (Gönüllü <i>et al.</i> , 2015)	-	-	0,326 $\mu\text{gcm}^{-2}\text{h}^{-1}$	4,746 $\mu\text{gcm}^{-2}\text{h}^{-1}$	1355,8 5
6	Natrium diklofenak (Alhakamy <i>et al.</i> , 2020)	-	-	926,82 ± 24,49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1745,92 ± 36,45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	88,38

Aceclofenac (no. 1) merupakan obat NSAIDs yang efektif menginhibisi sintesis prostaglandin dengan menghambat enzim siklooksigenase. Obat ini adalah obat golongan NSAIDs yang paling umum digunakan mengurangi gejala nyeri dan peradangan pada penyakit rheumatoid arthritis (Alam *et al.*, 2020). Aceclofenac dibuat menjadi nanoemulsi dengan penghantaran transdermal karena memiliki kelarutan rendah, memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 3-4 jam dalam pemberian obat secara oral sehingga akan memerlukan dosis oral yang sering serta menyebabkan efek samping seperti gastrointestinal, maag, dan mengiritasi lambung. Sediaan nanoemulsi aceclofenac ini memiliki nilai fluks sebanyak  $76,015 \pm 3,61 \mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$  yang lebih besar bila dibandingkan dengan sediaan gel yaitu sebanyak  $33,43 \pm 2,89 \mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$ . Nilai fluks merupakan nilai yang menggambarkan jumlah zat yang terpenetrasi per unit waktu dan luas membran. Sehingga semakin tinggi nilai fluks maka semakin banyak jumlah zat yang terpenetrasi (Alonso *et al.*, 2020).

Etoricoxib (no. 2) atau metil sulfonil merupakan obat penghambat siklooksigenase-2 (Cox-2) generasi kedua yang sangat selektif yang diberikan secara oral ataupun topikal sebagai analgesik dan antiinflamasi nonsteroid. Etoricoxib dibuat menjadi nanoemulsi dengan penghantaran transdermal karena memiliki kelarutan dalam air yang rendah, disolusi yang buruk, mengurangi efek samping dalam pemberian secara oral yaitu iritasi lambung (Raghuwanshi & Kadu, 2017). Sediaan nanoemulsi etoricoxib memiliki persen penetrasi obat sebanyak 90% yang lebih besar bila dibandingkan dengan sediaan gel 70%. Hal ini diartikan, nanoemulsi memiliki efek penetrasi perkutan lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan gel.

Indometasin (no. 3) adalah obat antiinflamasi yang kuat dan obat analgetik yang kuat. Obat ini digunakan untuk pengobatan yang berbeda kondisi inflamasinya seperti *rheumatoid* arthritis dan spondylosis deformans. Indometasin dibuat menjadi nanoemulsi dengan penghantaran transdermal karena memiliki kelarutan yang buruk, memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 4-5 jam dalam pemberian obat secara oral sehingga

akan memerlukan dosis oral yang sering dan mengurangi efek samping pemberian obat secara oral yaitu gastrointestinal (Lucas, 2016:437). Sediaan nanoemulsi indometasin ini memiliki nilai fluks sebanyak  $55,81 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  yang lebih besar bila dibandingkan dengan sediaan patch  $27,7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ .

Lornoxicam (no. 4 dan 5) merupakan obat NSAIDs dari turunan oksikam kelas asam enolat. Obat ini adalah obat yang sangat kuat dibandingkan dengan NSAIDs lainnya. Obat ini digunakan dalam berbagai kondisi nyeri dan antiinflamasi. Lornoxicam bekerja dengan menghambat siklooksigenase (Cox) isoenzim dan menghambat prostaglandin dari asam arakidonat, tetapi penggunaannya dikaitkan dengan resiko tinggi efek samping gastrointestinal seperti ulserasi, dan perdarahan (Gönüllü *et al.*, 2015). Lornoxicam dibuat menjadi nanoemulsi dengan penghantaran transdermal karena memiliki waktu paruh yang lebih pendek yaitu 3-4 jam, molekul yang lebih rendah < 200, kelarutan dalam air rendah dan lipofilisitas tinggi (koefisien partisi  $\geq 1,8$ ) (Dasgupta *et al.*, 2014:412). Pada artikel lornoxicam (no. 4), sediaan nanoemulsi lornoxicam ini memiliki persen penetrasi obat sebanyak 97% yang lebih besar bila dibandingkan dengan sediaan gel sebanyak 21%. Adapun pada artikel lornoxicam (no. 5), sediaan nanoemulsi lornoxicam ini memiliki nilai fluks sebanyak  $4,746 \mu\text{gcm}^{-2}\text{h}^{-1}$  yang lebih besar bila dibandingkan sediaan gel sebanyak  $0,326 \mu\text{gcm}^{-2}\text{h}^{-1}$ . Hal ini dapat terjadi karena pada formulasi nanoemulsi menghasilkan sediaan nanoemulsi yang dapat merusak struktur lipid di lapisan tanduk yang lebih dalam dan dapat meningkatkan penetrasi obat ke kulit (Gönüllü *et al.*, 2015).

Natrium diklofenak (no. 6) merupakan bentuk garam natrium dari diklofenak, turunan asam asetat benzena dan obat NSAIDs dengan aktivitas analgesik dan antiinflamasi (Nayak *et al.*, 2018). Natrium diklofenak dibuat menjadi nanoemulsi dengan penghantaran transdermal karena memiliki kelarutan yang buruk, waktu paruh biologi yang pendek yaitu ~2 jam dalam pemberian obat secara oral sehingga akan memerlukan dosis oral yang sering dan mengurangi efek samping pemberian obat secara oral yaitu gastrointestinal (Altman *et al.*, 2015). Dimana pada artikel ini, sediaan nanoemulsi natrium diklofenak memiliki jumlah persen penetrasi obat sebanyak  $1745,92 \pm 36,45$

$\mu\text{g}/\text{cm}^2$  yang lebih besar bila dibandingkan sediaan emulgel sebanyak  $926,82 \pm 24,49 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Berdasarkan pembahasan diatas terlihat bahwa pengembangan sediaan nanoemulsi dapat meningkatkan disolusi dari zat aktif golongan NSAIDs (aceclofenac, etoricoxib, ibuprofen, indometasin, lornoxicam, dan natrium diklofenak) dibandingkan dengan sediaan gel, emulgel, dan patch. Hal tersebut dapat terjadi karena, yaitu:

1. Zat aktif terlarut dengan baik dalam minyak yang digunakan (labrafil, triacetin, minyak almond, labrafac, asam oleat, minyak cengkeh, isopropylmyristate, minyak kayu putih, dan minyak papermint) yang dimana minyak membentuk nano globul, sehingga memudahkan penetrasinya menembus stratum korneum.
2. Dalam formulasi nanoemulsi terdapat surfaktan dan kosurfaktan yang bekerja sebagai peningkat penetrasi. Adapun mekanisme surfaktan sebagai peningkat penetrasi yaitu meningkatkan absorpsi dengan cara menginduksi fluiditas lipid stratum korneum dengan perubahan permeabilitas kulit sehingga mampu meningkatkan permeabilitas kulit yang menghasilkan zat yang terpenetrasi semakin banyak (Pandey, 2014:2-3). Sedangkan mekanisme kosurfaktan sebagai peningkat penetrasi yaitu meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon dan membantu solubilisasi surfaktan hidrofilik maupun obat dalam basis minyak, sehingga penetrasi minyak pada bagian ekor hidrokarbon akan menjadi lebih besar dan akan meningkatkan penetrasi (Swarbick, 2007).

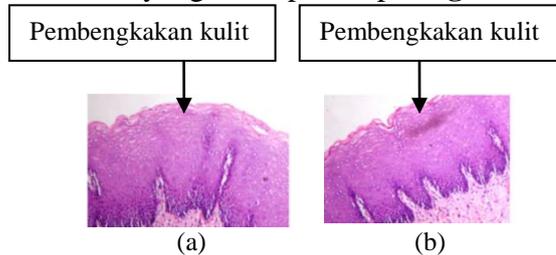
**Pengaruh Pengembangan Sistem Nanoemulsi Terhadap Aktivitas Analgesik atau Antiinflamasi Senyawa NSAIDs**

Selanjutnya akan dibahas tentang pengembangan sistem nanoemulsi terhadap aktivitas analgesik dan antiinflamasi berdasarkan hasil uji *in vivo* dengan menggunakan metode edema kaki. Hal tersebut dapat diketahui dari parameter persen penghambatan edema dan skor nosiseptif yang ditampilkan pada **tabel 3**.

**Tabel 3.** Jurnal hasil studi literatur mengenai pengaruh pengembangan sistem nanoemulsi terhadap aktivitas analgesik atau antiinflamasi senyawa NSAIDs

1	Aceclofenac (Alam et al., 2020)	-	-
2	Etoricoxib (Lala dan Awari, 2014)	69,23%	92,30% dan dibuktikan penghambatan edema ( <b>gambar III.1</b> )
3	Ibuprofen (Azizi et al., 2017)	Nanoemulsi mengandung ibuprofen 2,5% mampu menghambat edema lebih baik dibandingkan gel ibuprofen 5% atau <i>marketed product</i> ( <b>gambar III.2 dan gambar III.3</b> )	
4	Indometasin (El-Leithy et al., 2013)	-	-
5	Lornoxicam (Dasgupta et al., 2014)	7,61%	19,09%
6	Lornoxicam (Gönüllü et al., 2015)	-	-
7	Natrium Diklofenak (Alhakamy et al., 2020)	65,89 ± 3,91%	78,96 ± 4,11% dan terjadi penurunan skor nosiseptif ( <b>gambar III.4</b> )

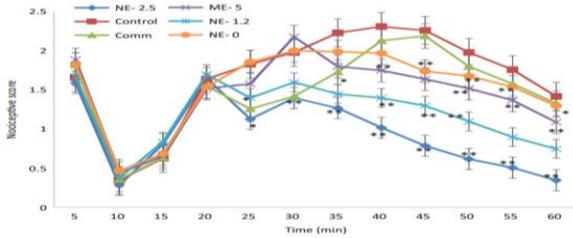
Etoricoxib (no. 2), dimana pada penelitian ini dilakukan uji antiinflamasi dengan menggunakan tikus wistar dengan metode edema kaki belakang yang diinduksi karagenan. Sediaan nanoemulsi etoricoxib ini memiliki penghambatan edema pada nanoemulsi sebanyak 92,30% yang lebih besar bila dibandingkan sediaan gel sebanyak 69,23%. Hal ini juga dibuktikan melalui hasil fotomikrograf analisis hispatologi kulit perut babi bahwa formulasi nanoemulsi menunjukkan tidak adanya edema yang diamati pada pemeriksaan visual dari spesimen kulit yang diobati dengan nanoemulsi, yang ditampilkan pada **gambar 1**.



**Gambar 1.** Perbandingan fotomikrograf analisis kulit perut babi (a) tidak diobati nanoemulsi dan (b) diobati dengan nanoemulsi etoricoxib (Lala dan Awari, 2014:149)

Ibuprofen (no. 3), dimana pada penelitian ini dilakukan uji analgesik menggunakan uji formalin kaki pada tikus dan uji antiinflamasi menggunakan tikus wistar dengan metode edema kaki belakang yang diinduksi karagenan. Sediaan nanoemulsi ibuprofen ini memiliki skor nosiseptif dari hasil uji analgesik dan penghambatan edema dari hasil uji antiinflamasi, yang ditampilkan pada **gambar 2 dan gambar 3**.

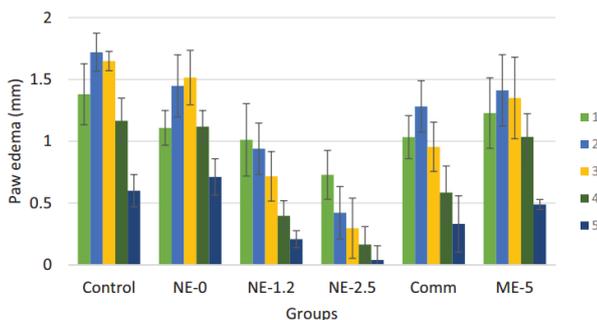
No.	Zat Aktif	% Penghambatan edema	
		Pembanding	Nanoemulsi



**Gambar 2.** Hasil uji analgesik sediaan nanoemulsi dan gel ibuprofen (Azizi *et al.*, 2017:200)

Berdasarkan hasil grafik pada **gambar 2** maka nanoemulsi yang mengandung 2,5% ibuprofen memiliki skor nosiseptif paling rendah. Skor nosiseptif yaitu skor yang mengukur keberadaan rasa sakit melalui perilaku seperti penarikan, menjilati, imobilitas, dan vokalisasi. Sehingga nanoemulsi tersebut mampu meningkatkan efek analgesik lebih tinggi ditandai dengan skor nosiseptif yang rendah dibandingkan sediaan gel.

Kemudian berdasarkan hasil diagram batang pada **gambar 3** maka nanoemulsi yang mengandung 2,5% ibuprofen memiliki nilai penghambatan edema paling tinggi ditandai dengan ukuran edema paling rendah artinya nanoemulsi tersebut mampu meningkatkan efek antiinflamasi lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan gel karena memiliki ukuran edema yang tinggi.

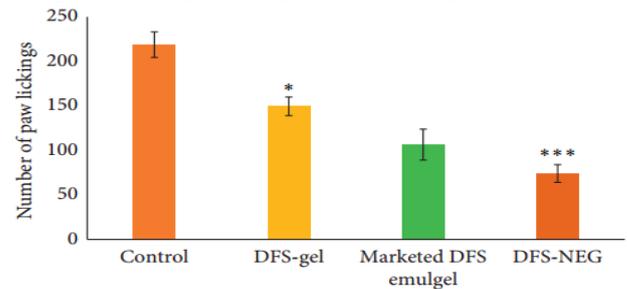


**Gambar 3.** Hasil uji antiinflamasi sediaan nanoemulsi dan gel ibuprofen (Azizi *et al.*, 2017:201)

Lornoxicam (no. 5), dimana pada penelitian ini dilakukan uji antiinflamasi dengan menggunakan tikus wistar dengan metode edema kaki belakang yang diinduksi karagenan. Sediaan nanoemulsi lornoxicam ini memiliki penghambatan edema pada nanoemulsi sebanyak 19,09% yang lebih besar bila dibandingkan sediaan gel sebanyak 7,61%.

Natrium diklofenak (no. 7), dimana pada

penelitian ini dilakukan uji antiinflamasi dengan menggunakan tikus wistar dengan metode edema kaki belakang yang diinduksi karagenan dan uji analgesik menggunakan uji formalin pada kaki tikus. Sediaan nanoemulsi natrium diklofenak ini memiliki penghambatan edema pada nanoemulsi sebanyak  $78,96 \pm 4,11\%$  yang lebih besar bila dibandingkan sediaan emulgel sebanyak  $65,89 \pm 3,91\%$ . Kemudian sediaan nanoemulsi ini memiliki skor jumlah menjilati kaki dari hasil uji analgesik, yang ditampilkan pada **gambar 4**.



**Gambar 4.** Hasil perbandingan uji analgesik sediaan nanoemulsi dan emulgel produk dipasaran natrium diklofenak (Alhakamy *et al.*, 2020:8)

Berdasarkan pembahasan diatas terlihat bahwa pengembangan sediaan nanoemulsi dapat meningkatkan efek aktivitas analgetik atau antiinflamasi zat aktif golongan NSAIDs (aceclofenac, etoricoxib, ibuprofen, indometasin, lornoxicam, dan natrium diklofenak) dibandingkan dengan sediaan gel, emulgel, dan patch, yang ditandai dengan peningkatan persen peningkatan edema atau penurunan skor nosiseptif.

#### 4 KESIMPULAN

Dari hasil studi literatur yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pengembangan sediaan nanoemulsi untuk penghantaran transdermal senyawa NSAIDs seperti aceclofenac, etoricoxib, ibuprofen, indometasin, lornoxicam, dan natrium diklofenak menyebabkan:

Peningkatan penetrasi percutanyang ditandai dengan peningkatan persen penetrasi obat atau nilai fluks dengan persen peningkatan bervariasi dari 28,57-1355,85%.

Peningkatan penetrasi selanjutnya berpengaruh terhadap peningkatan aktivitas antiinflamasi atau analgesik yang ditandai

dengan peningkatan persen penghambatan edema dan penurunan skor nosiseptif.

## ACKNOWLEDGE

Terimakasih untuk semua pihak yang telah mendukung dan membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, K., Li, Y., McClements, D. J., & Xiao, H. (2012). Nanoemulsion- and emulsion-based delivery systems for curcumin: Encapsulation and release properties. *Food Chemistry*, *132*(2), 799–807.
- Alam, M. S., Algahtani, M. S., Ahmad, J., Kohli, K., Shafiq-Un-Nabi, S., Warsi, M. H., & Ahmad, M. Z. (2020). Formulation design and evaluation of aceclofenac nanogel for topical application. *Therapeutic Delivery*, *11*(12), 767–778.
- Alhakamy, N. A., Aldawsari, H. M., Kotta, S., Ahmad, J., Akhter, S., Alam, S., Khan, M. A., Awan, Z., & Sivakumar, P. M. (2020). Improved Analgesic and Anti-Inflammatory Effect of Diclofenac Sodium by Topical Nanoemulgel: Formulation Development — In Vitro and In Vivo Studies. *Journal of Chemistry*.
- Alonso, G., del Valle, E., & Ramirez, J. R. (2020). Desalination plants. *Desalination in Nuclear Power Plants*, 31–42.
- Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P., & Young, C. (2015). Advances in NSAID development: Evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*, *75*(8), 859–877.
- Anief, M. (2010). *Ilmu Meracik Obat*. Gajah Mada University Press.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F. J., Iqbal, Z., Khar, R. K., Aqil, M., & Talegaonkar, S. (2009). Nanoemulsion components screening and selection: A technical note. *AAPS PharmSciTech*, *10*(1), 69–76.
- Azizi, M., Esmaeili, F., Partoazar, A., Ejtemaei Mehr, S., & Amani, A. (2017). Efficacy of nano- and microemulsion-based topical gels in delivery of ibuprofen: an in vivo study. *Journal of Microencapsulation*, *34*(2), 195–202.
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., & Mozafari, M. R. (2018). Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*, *10*(2), 1–17.
- Dasgupta, S., Ghosh, S., Ray, S., Kaurav, S., & Mazumder, B. (2014). In vitro & in vivo Studies on Lornoxicam Loaded Nanoemulsion Gels for Topical Application. *Current Drug Delivery*, *11*(1), 132–138.
- Gaikwad, V. L., Choudhari, P. B., Bhatia, N. M., & Bhatia, M. S. (2019). Characterization of pharmaceutical nanocarriers: In vitro and in vivo studies. In *Nanomaterials for Drug Delivery and Therapy*. Elsevier Inc.
- Gönüllü, Ü., Üner, M., Yener, G., Karaman, E. F., & Aydoğmuş, Z. (2015). Formulation and characterization of solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers and nanoemulsion of lornoxicam for transdermal delivery. *Acta Pharmaceutica*, *65*(1), 1–13.
- Kim, J. H., Ahn, B., Choi, S. G., In, S., Goh, A. R., Park, S. G., Lee, C. K., & Kang, N. G. (2019). Amino acids disrupt calcium-dependent adhesion of stratum corneum. *PLoS ONE*, *14*(4), 1–11.
- Kumar, M., Bishnoi, R. S., Shukla, A. K., & Jain, C. P. (2019). Techniques for formulation of nanoemulsion drug delivery system: A review. *Preventive Nutrition and Food Science*, *24*(3), 225–234.
- Lala, R. R., & Awari, N. G. (2014). Nanoemulsion-based gel formulations of COX-2 inhibitors for enhanced efficacy in inflammatory conditions. *Applied Nanoscience (Switzerland)*, *4*(2), 143–151.
- Liu, Q., Huang, H., Chen, H., Lin, J., & Wang, Q. (2019). Food-grade nanoemulsions: Preparation, stability and application in encapsulation of bioactive compounds. *Molecules*, *24*(23), 1–37.
- Lucas, S. (2016). The Pharmacology of Indomethacin. *Headache*, *56*(2), 436–446.
- Majeed, A., Bashir, R., Farooq, S., & Maqbool, M. (2019). Preparation, Characterization and Applications of Nanoemulsions: An Insight. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, *9*(2), 520–527.
- Nayak, A. K., Ara, T. J., Saquib Hasnain, M., & Hoda, N. (2018). Okra gum-alginate composites for controlled releasing drug

- delivery. In *Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery*. Elsevier Inc.
- Pandey, A. (2014). Role of Surfactants as Penetration Enhancer in Transdermal Drug Delivery System. *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research*, 02(02).
- Piorkowski, D. T., & McClements, D. J. (2014). Beverage emulsions: Recent developments in formulation, production, and applications. *Food Hydrocolloids*, 42, 5–41.
- Priani, S. E., Halim, A. F., Fitriyaningsih, S. P., & Syafnir, L. (2021). Uji Aktivitas Inhibitor Tirosinase Ekstrak Kulit Buah Cokelat (*Theobroma cacao L.*) dan Formulasinya dalam Bentuk Sediaan Nanoemulsi. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(1), 1.
- Raghuwanshi, S., & Kadu, B. S. (2017). Transdermal delivery of Etoricoxib through ethosomal formulation: An ingenious approach towards treatment of skin inflammation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 40, 95–104.
- Rajpoot, K., & Tekade, R. K. (2019). Microemulsion as drug and gene delivery vehicle: An inside story. In *Drug Delivery Systems*. Elsevier Inc.
- Rasool, B. K. A., Abu-Gharbieh, E. F., Fahmy, S. A., Saad, H. S., & Khan, S. A. (2010). Development and evaluation of ibuprofen transdermal gel formulations. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9(4), 355–363.
- Sreeram, K. J., Nidhin, M., Indumathy, R., & Nair, B. U. (2008). Synthesis of iron oxide nanoparticles of narrow size distribution on polysaccharide templates. *Bulletin of Materials Science*, 31(1), 93–96.
- Swarbick, J. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition*.
- Winarti, L., Suwaldi, Martien, R., & Hakim, L. (2016). Formulation of self-nanoemulsifying drug delivery system of Bovine serum albumin using HLB (Hydrophilic-Lypophilic Balance) approach. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 27(3), 117–127.
- Azhar Salma Fadhilah, Y Kiki Mulkiya, Kodir Reza Abdul. (2021). *Pengaruh Waktu Aging dan Metode Ekstraksi terhadap Aktivitas Antioksidan Black Garlic yang*
- Dibandingkan dengan Bawang Putih (Allium sativum L.)*. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 16-23.