

# Kajian Pengaruh Sistem Nanoemulsi terhadap Penghantaran Oral Agen Antihiperlipidemia

Ega Destiyani & Sani Ega Priani & Mentari Luthfika Dewi

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

*email: egadestiyaniiii@gmail.com, egapriani@gmail.com, mentariluthfikadewi19@gmail.com*

**ABSTRACT:** Hyperlipidemia is the main risk factor for coronary heart disease (CHD), stroke, pancreatitis, and atherosclerosis. Some oral antihyperlipidemic active substances are included in the Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II drugs that are drugs with low solubility in water, resulting in low dissolution profile, bioavailability, and pharmacological effects. Nanoemulsion is a drug delivery system that can increase solubility and absorption of active substances in the gastrointestinal tract. This literature study aims to determine the effect of nanoemulsion development on dissolution, bioavailability, and pharmacological effects of active substances with antihyperlipidemic activity. It used a Systematic Literature Review (SLR) method covering some stages of design, search, download, selection, and determination of articles based on inclusion criteria. The study on antihyperlipidemic agents, namely simvastatin, raspberry ketone, atorvastatin, and ezetimibe showed that the nanoemulsion formula could increase dissolution indicated by the higher concentration of drug released within a certain time than suspension and tablets. The nanoemulsion formula could also increase the bioavailability of drugs characterized by higher  $C_p$ ,  $C_{max}$ , and AUC values compared to suspensions and tablets. The nanoemulsion formula could also increase the effectiveness of the drug characterized by a decrease in the levels of TC, TG, and an increase in HDL levels better than suspension and tablets.

**Keywords:** Systematic Literature Review (SLR), nanoemulsion, antihyperlipidemic agent

**ABSTRAK:** Hiperlipidemia merupakan faktor resiko utama penyebab penyakit jantung koroner (PJK), stroke, pankreatitis dan aterosklerosis. Diketahui beberapa zat aktif antihiperlipidemia oral termasuk dalam Biopharmaceutical Classification System (BCS) kelas II, yang merupakan obat-obatan dengan kelarutan yang rendah dalam air sehingga berdampak pada rendahnya profil disolusi, bioavailabilitas, dan efek farmakologi yang dihasilkan. Nanoemulsi adalah salah satu sistem penghantaran obat yang mampu meningkatkan kelarutan dan meningkatkan penyerapan zat aktif di saluran cerna. Studi literatur ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pengembangan nanoemulsi terhadap disolusi, bioavailabilitas, dan efek farmakologi dari zat aktif dengan aktivitas antihiperlipidemia. Metode penelitian yang digunakan adalah Systematic Literature Review (SLR) dengan beberapa tahapan diantaranya perancangan, pencarian, pengambilan, seleksi, dan penentuan artikel berdasarkan kriteria inklusi. Hasil kajian yang dilakukan terhadap agen antihiperlipidemia yaitu simvastatin, raspberry keton, atorvastatin, dan ezetimibe menunjukkan bahwa formula nanoemulsi mampu meningkatkan disolusi yang ditandai dengan kadar obat yang berhasil dilepaskan dalam waktu tertentu jauh lebih tinggi dibandingkan dengan suspensi dan tablet. Formula nanoemulsi juga mampu meningkatkan bioavailabilitas obat yang ditandai dengan nilai  $C_p$ ,  $C_{max}$ , dan AUC yang lebih tinggi dibandingkan dengan suspensi dan tablet. Formula nanoemulsi juga mampu meningkatkan efektivitas obat yang ditandai dengan penurunan kadar TC, TG dan peningkatan kadar HDL lebih baik dibandingkan dengan suspensi dan tablet.

**Kata Kunci:** Sytematic Literature Review (SLR), nanoemulsi, agen antihiperlipidemia

## 1 PENDAHULUAN

Hiperlipidemia merupakan kelainan pada metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL), kenaikan kadar trigliserida serta penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Kondisi hiperlipidemia terjadi ketika kadar kolesterol LDL  $>160$  mg/dL dan kadar kolesterol total  $>240$  mg/dL, kadar trigliserida yaitu  $>200$  mg/dL serta kadar kolesterol HDL  $<40$  mg/dL (Dipiro, 2008). Hiperlipidemia merupakan faktor resiko utama penyebab penyakit jantung koroner (PJK), *stroke*,

pankreatitis dan aterosklerosis (Bhatnagar *et al.*, 2008). Secara global, menurut *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa hiperlipidemia menyebabkan 2,6 juta kematian setiap tahun. WHO juga mengatakan bahwa wilayah Eropa mempunyai prevalensi paling tinggi (54%), diikuti dengan wilayah Amerika, Afrika dan Asia Tenggara. Sedangkan di negara berkembang seperti Indonesia, berdasarkan laporan dari Riskesdas 2014, prevalensi hiperlipidemia di Indonesia sekitar 39,8% (WHO, 2017; Riskesdas, 2014).

Rute pemberian obat yang paling banyak

disukai dan nyaman adalah rute oral. Pada penghantaran secara oral terjadi penyerapan obat ke sirkulasi sistemik untuk mendapatkan efek terapeutik obat yang optimal. Penyerapan obat tergantung pada kemampuan obat tersebut, untuk dapat larut dalam cairan gastrointestinal (GIT). Obat Antihiperlipidemia yang banyak digunakan di masyarakat diantaranya golongan statin (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, pitavastatin, dan simvastatin), fibrat (gemfibrozil dan fenofibrate), dan niacin (Kobayashi *et al.*, 2008; Wat *et al.*, 2016). Zat aktif antihiperlipidemia seperti simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, dan gemfibrozil termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II, yang merupakan obat-obatan dengan kelarutan yang rendah dalam air sehingga mempengaruhi kemampuan disolusi dan menghasilkan bioavailabilitas yang rendah (Kasim *et al.*, 2004). Maka dari itu, banyak dilakukan upaya untuk dapat meningkatkan bioavailabilitas dan kelarutan obat pada penghantaran oral. Salah satu upaya formulasi yang bisa dilakukan adalah dengan membentuk sistem nanoemulsi.

Nanoemulsi adalah sediaan yang stabil, mengandung minyak dan air yang terdispersi transparan yang distabilisasi oleh *interfasial film* molekul surfaktan dan ko-surfaktan, serta memiliki ukuran *droplet* 20-200 nm (Shafiq *et al.*, 2007). Sediaan nanoemulsi memiliki kelebihan dibandingkan dengan sediaan oral lainnya seperti suspensi dan emulsi, karena memiliki ukuran globul yang lebih kecil yaitu dibawah 200 nm sehingga mampu untuk meningkatkan kelarutan dan meningkatkan penyerapan zat aktif di saluran cerna (Kemken, *et al.*, 1992; Kreilgaard, *et al.*, 2001).

Berdasarkan uraian di atas rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana pengaruh dari pengembangan sistem nanoemulsi terhadap disolusi, bioavailabilitas, dan efek farmakologi dari zat aktif dengan aktivitas antihiperlipidemia. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh pengembangan nanoemulsi terhadap disolusi, bioavailabilitas, dan efek farmakologi dari zat aktif dengan aktivitas antihiperlipidemia. Adapun manfaat dari penelitian ini untuk memberikan informasi ilmiah terkait pengaruh formulasi sediaan nanoemulsi untuk antihiperlipidemia dan keuntungannya dibandingkan dengan sediaan konvensional.

## 2 METODOLOGI

Penelitian ini dilakukan dengan metode *Systematic Literature Review* (SLR) yaitu studi literatur yang dilakukan secara sistematis untuk mengidentifikasi, menganalisis, mengevaluasi, dan menginterpretasi hasil temuan dari berbagai studi penelitian dengan mengikuti tahapan yang benar. Studi literatur dilakukan dengan beberapa tahapan diantaranya perancangan (*planning*), pencarian dan pengambilan (*searching and retrieval*), seleksi artikel (*filtering and sorting*), penentuan artikel (*final inclusion*), mengekstrak data (*data extraction and syntesis*), serta pelaporan hasil *review* (*reporting*).

Tahap pertama yang dilakukan pada studi literatur ini adalah tahap pencarian dan pengambilan artikel dari beberapa database penerbit bereputasi seperti *science direct*, *springer*, *wiley*, *sage*, *taylor & francis*, *google scholar*, dan *pubmed* dengan menggunakan *keyword* atau kata kunci seperti *formulation nanoemulsion antihyperlipidemic in vitro, in vivo*. Setelah melakukan pencarian dan didapatkan artikel yang berkaitan dengan topik penelitian, selanjutnya dilakukan seleksi artikel dengan merancang kriteria inklusi dan eksklusi.

Selanjutnya dilakukan ekstraksi data yang berkaitan dengan topik berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, kemudian dilanjutkan dengan pelaporan hasil studi literatur sehingga mendapatkan hasil pengaruh sistem nanoemulsi sebagai penghantaran antihiperlipidemia secara oral.

## 3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Dalam penelitian ini, sebanyak 7 artikel telah ditemukan, yang membahas mengenai pengaruh sistem nanoemulsi terhadap disolusi, bioavailabilitas, dan efek antihiperlipidemia dari zat aktif yang memiliki aktivitas antihiperlipidemia. Berikut adalah artikel hasil studi literatur tentang sediaan nanoemulsi yang mengandung zat aktif sebagai agen antihiperlipidemia (Tabel 3.1).

**Tabel 1.** Jurnal hasil studi literatur nanoemulsi sebagai agen antihiperlipidemia.

No	Zat aktif	Minyak & Smix	karakteristik	Disolusi & Bioavailabilitas	Efek antihiperlipidemia	Pustaka
1	Simvastatin	<b>Minyak:</b> Capryol 90 <b>Surfaktan:</b> Fosfolipon 90 <b>Kosurfaktan:</b> Poloxamer 188 (Lutrol F68)	<b>Ukuran partikel:</b> 132±9 nm <b>PDI:</b> 0,154 <b>Potensial zeta:</b> -19±1,2 mV	<b>Disolusi:</b> Nanoemulsi: 33,81±0,98% Suspensi obat: 16,69±0,95%. <b>Bioavailabilitas:</b> AUC sediaan nanoemulsi yaitu 61,75±8,03 secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan suspensi obat yaitu 16,73±6,56.	<b>Nanoemulsi:</b> Menurunkan 113,6% kolesterol total, menurunkan TG 145,2%, dan meningkatkan 12,5% HDL. <b>Suspensi:</b> Menurunkan 104% kolesterol total, menurunkan TG 98,8% dan meningkatkan 4% HDL.	(Chavhan et al., 2013)
2	Raspberry ketone	<b>Minyak:</b> Sefsol 218® <b>Surfaktan:</b> Tween 80 <b>Kosurfaktan:</b> Lauroglukol 90	<b>Ukuran partikel:</b> 68,30 ± 2,32 nm <b>PDI:</b> 0,167 ± 0,055 <b>Potensial zeta:</b> -28,50 ± 0,12 mV	<b>Disolusi:</b> Nanoemulsi: 91,22 ± 3,21% Suspensi: 32,11 ± 2,17%. <b>Bioavailabilitas:</b> AUC nanoemulsi (32,692 ± 2,621 µg.h / ml), sementara suspensi raspberry keton (14.606 ± 1,516 µg.h / ml ). <b>Cmaks</b> nanoemulsi raspberry keton 3,501 ± 0,086 dan suspensi raspberry keton 1,247 ± 0,067 µg / ml	—	(Singh et al., 2020)
3	atorvastatin	<b>Minyak:</b> Asam oleat <b>Surfaktan:</b> Cremophore EL <b>Kosurfaktan:</b> Etanol	<b>Ukuran partikel:</b> 153,9 nm <b>PDI:</b> 0,160 <b>Potensial zeta:</b> -32,9 mV.	<b>Disolusi:</b> Nanoemulsi: 69,07 ± 2,38% Obat murni 41,86 ± 0,85% <b>Bioavailabilitas:</b> Konsentrasi kadar plasma nanoemulsi 90,6 ± 1,84%, sedangkan pure drug ATR 90,6 ± 0,06%.	<b>Nanoemulsi:</b> Menurunkan kolesterol total dari 121,76 mg/dl menjadi 101,49 mg/dl, menurunkan TG dari 62,33 mg/dl menjadi 57,41 mg/dl, dan meningkatkan HDL dari 30,36 mg/dl menjadi 59,64 mg/dl. <b>Obat murni:</b> Menurunkan kolesterol total dari 121,76 mg/dl menjadi 101,59 mg/dl, menurunkan TG dari 62,33 mg/dl menjadi 48,42 mg/dl, dan meningkatkan HDL dari 30,36 mg/dl menjadi 38,09 mg/dl.	(Ige et al., 2013)
4	atorvastatin	<b>Minyak:</b> Asam oleat <b>Surfaktan:</b> Tween 80 & Brij 35 <b>Kosurfaktan:</b> Etanol	<b>Ukuran partikel:</b> 62,2±0,4 nm <b>PDI:</b> 0,250±0,032	<b>Disolusi:</b> Nanoemulsi: 55,84% Tablet konvensional: 18%. <b>Bioavailabilitas:</b> AUC: nanoemulsi (43,96 ± 0,78 µg / ml), sedangkan tablet konvensional (15,31 ± 1,94 µg / ml). <b>Cmax:</b> nanoemulsi (11,11 ± 0,99 µg / ml), sedangkan tablet konvensional (2,501 ± 0,17 µg / ml) <b>Konsentrasi plasma:</b> Nanoemulsi menghasilkan penyerapan lebih tinggi 2,87- dan 2,38 kali lipat dibandingkan dengan tablet konvensional.	—	(Jain et al., 2013)

5	atorvastatin	<b>Minyak:</b> Sefsol 218 & asam oleat <b>Surfaktan:</b> Tween 20 <b>Kosurfaktan:</b> Carbitol	<b>Ukuran partikel:</b> 42,8 nm <b>PDI:</b> 0,237	<b>Disolusi:</b> Nanoemulsi: 99,65 ± 0,75% Suspensi: 13,77 ± 0,214% <b>Bioavailabilitas:</b> <b>C<sub>max</sub></b> nanoemulsi adalah 45.729,33 ± 13.689,15 ng/mL, sedangkan suspensi obat adalah 5.009,16 ± 1.339,59 ng/mL <b>AUC</b> nanoemulsi adalah 394.520,05 ± 87.932,39 ng/mL, sedangkan suspensi obat adalah 70.467,13 ± 26.350,34 ng/mL	-	(Chouksey et al., 2011)
6	ezetimibe	<b>Minyak:</b> Capryol 90 <b>Surfaktan:</b> Tween 20 <b>Kosurfaktan:</b> PEG 400	<b>Ukuran partikel:</b> 46,53 ± 8,24 nm <b>PDI:</b> 0,117 <b>Potensial zeta:</b> -27,46±3,97	<b>Disolusi:</b> Nanoemulsi: 94,2% Suspensi obat: 4,5%. <b>Bioavailabilitas:</b> <b>C<sub>max</sub></b> nanoemulsi adalah 69,53 ± 5,71 ng / ml, sedangkan suspensi obat dan tablet masing-masing 47,42 ± 5,28 dan 43,74 ± 2,59 ng / ml. <b>AUC</b> nanoemulsi adalah 948,53 ± 38,95 ng / ml, sedangkan AUC suspensi dan tablet masing-masing 293,64 ± 65,79 dan 222,01 ± 42,48 ng / ml.	<b>Nanoemulsi:</b> Menurunkan kolesterol total dari 150 mg/dl menjadi 110 mg/dl dan meningkatkan HDL dari 30 mg/dl menjadi 40 mg/dl. <b>Suspensi:</b> Menurunkan kolesterol total dari 150 mg/dl menjadi 120 mg/dl dan meningkatkan HDL dari 30 mg/dl menjadi 40 mg/dl.	(Bali et al., 2010)
7	Ezetimibe	<b>Minyak:</b> Capryol 90 <b>Surfaktan:</b> Tween 80 <b>Kosurfaktan:</b> Transcutol®	<b>Ukuran partikel:</b> 92,06 ± 9,26 nm <b>PDI:</b> 0,101 ± 0,005 <b>Potensial zeta:</b> -21,59 ± 1,82 mV	<b>Disolusi:</b> Nanoemulsi: 95,8% Suspensi obat: <5%. <b>Bioavailabilitas:</b> <b>C<sub>max</sub></b> nanoemulsi adalah 60,91 ± 4,94 ng / mL, sedangkan suspensi obat dan tablet masing-masing adalah 47,42 ± 5,28 ng / mL dan 43,74 ± 2,59 ng / mL. <b>AUC</b> nanoemulsi adalah 861,50 ± 40,57 ng/mL, sedangkan suspensi obat dan tablet yaitu 293,64 ± 65,79 ng / mL dan 222,01 ± 42,48 ng / mL.	<b>Nanoemulsi:</b> Menurunkan kolesterol total dari 150 mg/dl menjadi 110 mg/dl dan meningkatkan HDL dari 21 mg/dl menjadi 40 mg/dl. <b>Suspensi:</b> Menurunkan kolesterol total dari 150 mg/dl menjadi 120 mg/dl dan meningkatkan HDL dari 21 mg/dl menjadi 30 mg/dl.	(Bali et al., 2010a)

### 1. Formulasi nanoemulsi

Komponen nanoemulsi ini terdiri dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Minyak yang digunakan pada ke-7 artikel di atas diantaranya Capryol 90, Sefsol 218®, dan Asam oleat. Minyak-minyak tersebut dipilih karena memiliki daya melarutkan zat aktif antihiperlipidemia lebih baik dibandingkan dengan jenis minyak lainnya. Diketahui bahwa simvastatin, atorvastatin, raspberry ketone, dan ezetimibe memiliki kelarutan yang buruk dalam air (Kasim et al., 2004, Singh et al., 2020).

Surfaktan yang digunakan pada ke-7 artikel diatas diantaranya Fosfolipon 90, Tween 20, Tween 80, Cremophore EL, dan campuran Tween

80 & Brij 35. Surfaktan tersebut termasuk ke dalam jenis non ionik, dimana sifat dari surfaktan non-ionik ini yaitu biokompatibel, aman, dan tidak terpengaruh oleh pH jika dibandingkan dengan jenis surfaktan ionik. Khusus untuk Fosfolipon 90 (fosfatidilkolin) yang termasuk ke dalam jenis surfaktan amfoterik yaitu memiliki gugus positif dan negatif pada molekul yang sama sehingga rantai hidrofobik diikat oleh bagian hidrofilik yang mengandung gugus positif dan negatif (Azeem et al., 2009). Selain jenis surfaktan, hal lain yang harus diperhatikan dalam formulasi nanoemulsi adalah nilai HLB (Hydrophylic-Lipophylic Balance). Untuk sediaan nanoemulsi, tipe M/A nilai HLB yang dipersyaratkan adalah >10 (Singh et al., 2009) oleh karenanya digunakan

Tween 80 dengan HLB 15, Tween 20 dengan HLB 16,7, Cremophor EL dengan HLB 14-16 dan Brij 35 dengan HLB 16,9 (Depkes RI, 2014).

Penggunaan surfaktan saja tidak cukup untuk membentuk emulsi ukuran nano, sehingga perlu ditambahkan kosurfaktan. Kosurfaktan yang digunakan pada ke-7 artikel di atas diantaranya Poloxamer 188 (Lutrol F68), Lauroglukol 90, Etanol, PEG 400, dan Transcutol®. Kosurfaktan tersebut dipilih karena terbukti mampu membantu surfaktan untuk menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran partikel sangat kecil, memiliki toksisitas yang rendah, dan biokompatibel.

Untuk mengetahui komponen penyusun nanoemulsi paling optimal, perlu dilakukan karakterisasi terhadap sediaan jadi. Karakterisasi yang dapat dilakukan diantaranya pengujian ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta.

Setelah dilakukan studi literatur, diperoleh hasil bahwa ukuran partikel nanoemulsi berada pada rentang 42,8 – 153,9 nm. Ukuran partikel tersebut masuk ke dalam persyaratan, dimana sediaan nanoemulsi memiliki ukuran partikel yang sangat kecil yakni sekitar 20-200 nm (Azeem et al., 2009). Kemudian indeks polidispersitas yang

dipersyaratkan untuk sediaan nanoemulsi yaitu <0,7 (Nindhin dkk, 2008). Setelah dilakukan studi literatur diperoleh nilai indeks polidispersitas berada pada rentang 0,101-0,117. Nilai tersebut masuk kedalam persyaratan nilai indeks polidispersitas nanoemulsi. Karakteristik yang selanjutnya yaitu zeta potensial yang hanya diuji pada 5 penelitian (Chavhan et al., 2013; Singh et al., 2020; Ige et al., 2013; Bali et al., 2010; Bali et al., 2010a), artikel 1 memperoleh nilai -19, artikel 2 memperoleh nilai -28, artikel 3 memperoleh nilai -32,9, artikel 6 memperoleh nilai -27,46 dan artikel 7 memperoleh nilai -21,59. Nilai zeta potensial yang memenuhi persyaratan hanya artikel 3, sedangkan artikel 1, 2, 6 dan 7 tidak masuk kedalam persyaratan nilai zeta potensial nanoemulsi. Dimana nilai zeta potensial yang ideal harus lebih dari -30 mV dan +30 mV. Apabila nilai zeta potensial tidak memenuhi syarat (kurang dari -30 mV dan +30 mV) yang menunjukkan muatan listrik rendah pada permukaan partikel sehingga memiliki gaya tolak menolak yang rendah yang menyebabkan rentan terjadinya fluokulasi (agregasi/ sedimentasi/ penggabungan antar partikel) (Akhtar et al., 2012).

## 2. Pengaruh nanoemulsi terhadap disolusi .

**Tabel 2.** Hasil persen disolusi antara sediaan nanoemulsi dan perbandingan.

No	Zat aktif	% Disolusi	
		Pembanding	Nanoemulsi
1	Simvastatin	16,69±0,95%	33,81±0,98%
2	Raspberry ketone	32,11 ± 2,17%	91,22 ± 3,21%
3	Atorvastatin	41,86 ± 0,85%	69,07 ± 2,38%
4	Atorvastatin	18%	55,84%
5	Atorvastatin	13,77 ± 0,214%	99,65 ± 0,75%
6	Ezetimibe	4,5%	94,2%
7	Ezetimibe	47,42 ± 5,28	95,8%

Dari tabel di atas, dapat disimpulkan bahwa formulasi nanoemulsi mampu meningkatkan disolusi zat aktif yang termasuk golongan antihiperlipidemia yakni simvastatin, atorvastatin, raspberry ketone dan ezetimibe. Bahan-bahan tersebut semuanya memiliki kelarutan yang buruk

dalam air, dan berhasil ditingkatkan laju disolusinya dengan pengembangan sediaan nanoemulsi. Hal tersebut karena zat aktif terlarut dalam globul-globul minyak berukuran nano yang meningkatkan luas permukaan kontak antara zat aktif dengan cairannya sehingga akan

meningkatkan kelarutan.

Dari ke-7 artikel diatas (Tabel 3.2) artikel 6 yang mengembangkan nanoemulsi ezetimibe memperlihatkan peningkatan % laju disolusi paling signifikan dibandingkan dengan artikel lainnya yakni 21 kali lipat. Hal tersebut dapat sebabkan karena nanoemulsi ezetimibe

menghasilkan ukuran globul sangat kecil dibanding yang lainnya sehingga meningkatkan laju disolusinya. Sehingga bisa dikatakan bahwa peningkatan disolusi dipengaruhi oleh ukuran globulnya. Semakin kecil globul yang terbentuk maka semakin cepat laju disolusi yang ditimbulkan.

3. Pengaruh nanoemulsi terhadap bioavailabilitas

**Tabel 3.** Nilai bioavailabilitas antara sediaan nanoemulsi dengan pembanding.

No	Zat aktif	Bioavailabilitas					
		Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )		AUC ( $\mu\text{g/ml}$ )		CP (%)	
		Pembanding	Nanoemulsi	Pembanding	Nanoemulsi	Pembanding	Nanoemulsi
1	Simvastatin	-	-	16,73 $\pm$ 6,56	61,75 $\pm$ 8,03	-	-
2	Raspberry ketone	1,247 $\pm$ 0,067	3,501 $\pm$ 0,086	14,606 $\pm$ 1,516	32,692 $\pm$ 2,621	-	-
3	Atorvastatin	-	-	-	-	90,6 $\pm$ 0,06	90,6 $\pm$ 1,84
4	Atorvastatin	2,501 $\pm$ 0,17	11,11 $\pm$ 0,99	15,31 $\pm$ 1,94	43,96 $\pm$ 0,78	-	-
5	Atorvastatin	5.009,16 $\pm$ 1.339,59	45.729,33 $\pm$ 13.689,15	70.467,13 $\pm$ 26.350,34	394.520,05 $\pm$ 87.932,39	-	-
6	Ezetimibe	47,42 $\pm$ 5,28	69,53 $\pm$ 5,71	293,64 $\pm$ 65,79	948,53 $\pm$ 38,95	-	-
7	Ezetimibe	47,42 $\pm$ 5,28	60,91 $\pm$ 4,94	293,64 $\pm$ 65,79	861,50 $\pm$ 40,57	-	-

Dari tabel diatas dapat disimpulkan bahwa formulasi nanoemulsi mampu meningkatkan bioavailabilitas dari zat aktif yang termasuk kedalam golongan antihiperlipidemia dibandingkan dengan sediaan suspensi dan tablet yang ditandai dengan peningkatan nilai Cmax, AUC, dan Cp. Hal tersebut dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Peningkatan bioavailabilitas

berkaitan dengan peningkatan disolusi zat yang sudah dipaparkan sebelumnya. Semakin banyak zat yang terdisolusi maka semakin meningkatkan kemampuannya untuk diabsorpsi. Ukuran globul yang kecil juga keberadaan surfaktan dan kosurfaktan juga diketahui bisa meningkatkan absorpsi. Peningkatan absorpsi dari zat aktif pada akhirnya dapat meningkatkan bioavailabilitasnya.

4. Pengaruh nanoemulsi terhadap efek hiperlipidemia

**Tabel 4.** Efektivitas zat aktif antara sediaan nanoemulsi dan pembanding.

No	Zat aktif	Efek Hiperlipidemia					
		Kolesterol total		Trigliserida		HDL	
		Pembanding	Nanoemulsi	Pembanding	Nanoemulsi	Pembanding	Nanoemulsi
1	Simvastatin	104,5 %	113,6 %	98,8 %	145,2 %	4 %	12 %
2	Raspberry ketone	-	-	-	-	-	-
3	Atorvastatin	16,5 %	16,6 %	22,3 %	7,8 %	36,1 %	49 %
4	Atorvastatin	-	-	-	-	-	-
5	Atorvastatin	-	-	-	-	-	-
6	Ezetimibe	20 %	26,6 %	-	-	25 %	25 %
7	Ezetimibe	20 %	26,6 %			30 %	47,5 %

Dari tabel diatas dapat disimpulkan bahwa sediaan nanoemulsi mampu meningkatkan efek antihiperlipidemia dari simvastatin, atorvastatin, dan ezetimibe dibandingkan dengan suspensi dan tablet yang ditandai dengan penurunan kadar TC, TG, dan LDL serta peningkatan kadar HDL. Hal ini dapat dipengaruhi oleh sistem nanoemulsi yang memberikan penghantaran obat yang baik karena mampu memperbaiki sifat fisikoma zat aktif yang bersifat hidrofobik (memiliki kelarutan yang rendah dalam air) sehingga lebih mudah terdisolusi dan terabsorpsi. Obat yang mampu terabsorpsi dengan baik akan menghasilkan bioavailabilitas yang baik pula, sehingga akan meningkatkan efek obat yang bekerja sistemik seperti senyawa antihiperlipidemia (Rowland and Tozer, 1995).

#### 4 KESIMPULAN

Berdasarkan analisis 7 artikel mengenai pengaruh sistem nanoemulsi terhadap penghantaran oral agen antihiperlipidemia dapat disimpulkan bahwa:

Sistem nanoemulsi mampu meningkatkan disolusi yang ditandai dengan kadar obat yang berhasil dilepaskan dalam waktu tertentu jauh lebih tinggi dibandingkan dengan suspensi dan tablet.

Sistem nanoemulsi mampu meningkatkan bioavailabilitas obat yang ditandai dengan nilai

$C_p$ ,  $C_{max}$ , dan AUC yang lebih tinggi dibandingkan dengan suspensi dan tablet.

Sistem nanoemulsi mampu meningkatkan efektivitas obat yang ditandai dengan penurunan kadar TC, TG dan peningkatan kadar HDL lebih baik dibandingkan dengan suspensi dan tablet.

Peningkatan yang terjadi berbeda-beda untuk setiap jenis zat aktif. Karakteristik dari nanoemulsi akan berpengaruh terhadap tingkat peningkatan disolusi, bioavailabilitas, dan efek antihiperlipidemia yang terjadi.

#### ACKNOWLEDGE

Alhamdulillah, puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas rahmatnya yang senantiasa dilimpahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul “**Kajian Pengaruh Sistem Nanoemulsi Terhadap Penghantaran Oral Agen Antihiperlipidemia**”. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Abdul Kudus, M.Si., Ph. D selaku Dekan Fakultas MIPA UNISBA, Bapak Dr. apt. Suwendar, M.Si. selaku ketua prodi Farmasi UNISBA, Ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si., dan Ibu apt. Mentari Luthfika Dewi, M.Farm selaku dosen pembimbing, kepada kedua orang tua dan keluarga serta kepada teman-teman semua yang sudah mendukung dan membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Asmarani, C. F. Iis Wahyuningsih. (2015). Pengaruh Variasi Konsentrasi Tween 80 dan Sorbitol terhadap Aktivitas Antioksidan Minyak Zaitun (*Oleum olivae*) dalam Formulasi Nanoemulsi. Yogyakarta: Farmasains.
- Azeem, A. et al. (2009). Nanoemulsion Components Screening and Selection a Technical Note. *AAPS PharmSciTech*, 10:68-76.
- Bali, V., Ali, M., & Ali, J. (2010a). Novel nanoemulsion for minimizing variations in bioavailability of ezetimibe. *Journal of Drug Targeting*, 18(7), 506–519. <https://doi.org/10.3109/10611860903548362>
- Bali, V., Ali, M., & Ali, J. (2010b). Study of surfactant combinations and development of a novel nanoemulsion for minimising variations in bioavailability of ezetimibe. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 76(2), 410–420. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.11.021>
- Bhatnagar D, Soran H, Durrington PN. Hypercholesterolemia and Its Management. *British Medical Journal*. 2008;337:503-508.
- Chavhan, S. S., Petkar, K. C., & Sawant, K. K. (2013). Simvastatin nanoemulsion for improved oral delivery: Design, characterisation, in vitro and in vivo studies. *Journal of Microencapsulation*, 30(8), 771–779. <https://doi.org/10.3109/02652048.2013.788085>
- Devarajan, V., Ravichandran, V. (2011). Nanoemulsion: as modified drug delivery tool. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*.
- Dipiro, J. T., Dipiro, C.V., Wells, B.G., & Scwinghammer, T.L. (2008). *Pharmacotherapy. Handbook Seventh Edition*, USA: McGraw-Hill Company.
- Ige, P. P., Bachhav, N. A., Mahajan, H. S., Nerkar, P. P., & Gattani, S. G. (2013). Atorvastatin-Loaded Oleic Acid Nanoglobules for Oral Administration: In Vitro Characterization and Biopharmaceutical Evaluation. *Current Nanoscience*, 9(2), 202–210. <https://doi.org/10.2174/1573413711309020007>
- Kasim, E., Kurniawati, Y., Nurhidayat N. (2006). Pemanfaatan Isolat local *Monascus Purpureus* Untuk Menurunkan Kolesterol Darah Pada Tikus Putih Galur Sprague Dawley.
- Kemken, J., Ziegler, A. & Muller, B. (1992). Influence of supersaturation on the pharmacodynamic effect of bupranolol after dermal administration using microemulsions as vehicle. *Pharm Res*, 9:554Y558.
- Kreilgaard, M., MJB Kemme, J. B., Schoemaker, R. & Cohen, A. (2001). Influence of a microemulsion vehicle on cutaneous bioequivalence of a lipophilic model drug assessed by microdialysis and pharmacodynamics. *Pharm Res*. 18:593Y59.
- Kobayashi, M., Kagawa, T., Narumi, K., Itagaki, S., Hirano, T., Iseki, K. (2008). Bicarbonate supplementation as a preventive way in statins-induced muscle damage. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 11, 1-8.
- Neal, M. J., (2005). *Medical Pharmacology at a Glance*, Edisi Kelima, 46-47, Erlangga, Jakarta.
- Priani, S. E., Halim, A. F., Fitrianiingsih, 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. <https://doi.org/10.25077/jsfk.8.1.1-8.2021>
- Shafiq, S. et al. (2007). Design and development of oral oil in water ramipril nanoemulsion formulation: in vitro and in vivo evaluation. *J Biomed Nanotech*, Volume 3, pp. 28-44.
- Shakeel, F., Baboota, S., Ahuja, A., Ali, J dan Shafiq, S. 2008. Celecoxib nanoemulsion: skin permeation mechanism and bioavailability assessment. *Journal of drug targeting*, 16(10):733-740.
- Singh, S., Virmani, T., & Kohli, K. (2020). Nanoemulsion System for Improvement of Raspberry Ketone Oral Bioavailability. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(01), 33–42. <https://doi.org/10.35652/igjps.2020.10105>



- Suyatna, F.D., (2008). Farmakologi dan Terapi, edisi kelima, 374-385. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran UI.
- World Health Organization (2017). Global Health Observatory Data: Raised Cholesterol. WHO. Geneva.
- Nurmilla Ani, Kurniaty Nety, W Hilda Aprillia. (2021). *Karakteristik Edible Film Berbahan Dasar Ekstrak Karagenan dari Alga Merah (Eucheuma Spinosum)*. Jurnal Riset Farmasi, 1(1), 24-32.