



# Kajian Pengembangan Sediaan Nanoemulsi Gel untuk Penghantaran Perkutanan Agen Analgesik dan Antiinflamasi

Sani Ega Priani

Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, UNISBA, Jawa Barat, Indonesia

## ABSTRAK

Obat-obat golongan antiinflamasi non steroid (AINS) banyak dikembangkan dalam bentuk sediaan topikal dengan tujuan untuk menurunkan efek samping sistemik dan memungkinkan aplikasi sediaan langsung pada jaringan target yang mengalami nyeri/inflamasi. Untuk membantu meningkatkan penetrasi percutannya maka obat golongan AINS banyak dikembangkan menjadi sediaan nanoemulsi gel. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengembangan sediaan nanoemulsi gel untuk penghantaran senyawa yang memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi dalam hal formulasi dan karakterisasi sediaan, juga kajian pengaruhnya terhadap penetrasi percutan dan efek analgesik/antiinflamasi yang dihasilkan. Penelitian dilakukan dalam bentuk *systematic literature review*, dengan mengkaji jurnal yang diperoleh dari database bereputasi dan kemudian dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan. Dari hasil kajian diketahui bahwa senyawa agen analgesik/antiinflamasi dikembangkan menjadi sediaan nanoemulsi gel tipe minyak dalam air menggunakan minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan *gelling agent*.

Surfaktan yang paling banyak digunakan adalah kelompok Tween dan Cremophor yang merupakan surfaktan non-ionik hidrofilik (HLB>12). Kosurfaktan yang paling banyak digunakan adalah transcutol, PEG 400, etanol, dan propilenglikol. *Gelling agent* yang paling banyak digunakan adalah Carbopol pada konsentrasi 0,5-1,5%. Pengembangan sediaan nanoemulsi gel secara signifikan mampu meningkatkan penetrasi percutan zat aktif yang ditandai dengan peningkatan nilai flux atau jumlah zat terpenetrasi dibandingkan dengan sediaan gel konvensional. Pengembangan sediaan nanoemulsi gel juga terbukti mampu meningkatkan efek antiinflamasi terutama dilihat dari peningkatan nilai % inhibisi edema dibandingkan dengan sediaan gel/marketted/puredrug. Dapat disimpulkan bahwa formulasi nanoemulsi gel sesuai untuk diaplikasikan sebagai sistem penghantaran topikal senyawa dengan aktivitas analgesik/antiinflamasi.

Kata kunci: Nanoemulsi gel, analgesik, antiinflamasi, penetrasi percutan, sistematik review

## ABSTRACT

Many non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been developed in topical dosage forms to reduce systemic side effects and allow direct application to target tissues with pain/inflammation. Many NSAIDs have been developed into nanoemulsion gel preparation to increase the percutaneous penetrations on topical application. This study aims to study the development of nanoemulsion gel preparations for the delivery of compounds with analgesic and anti-inflammatory activity in terms of formulation and characterization of the preparation and their effect on percutaneous penetration and analgesic/anti-inflammatory effect. The study was conducted in a systematic literature review using journals obtained from reputable databases and then selected based on inclusion and exclusion criteria. Based on the analysis, the active substance is commonly formulated into an oil-in-water nanoemulsion gel using oil, surfactant, cosurfactant, and gelling agent. The most widely used surfactants are the Tween and Cremophor

groups which are hydrophilic non-ionic surfactants (HLB > 12). The most frequently used cosurfactants were transcutol, PEG 400, ethanol, and propylene glycol. The most widely used gelling agent is Carbopol at a 0.5-1.5% concentration. The development of nanoemulsion gel preparations can significantly increase the percutaneous penetration of the active substance, characterized by an increase in the flux value or the amount of the substance penetrated compared to conventional gel. The development of nanoemulsion gel preparations also can increase the anti-inflammatory effect, especially seen in the significant increase of the % inhibition of edema compared to gel/marketted/pure drug. The study result shows that the nanoemulsion gel formulation is suitable for application as a topical delivery system for compounds with analgesic/anti-inflammatory activity.

Keywords : nanoemulsion gel, analgesic, antiinflammation, percutaneous absorption, systematic review

Penulis Korespondensi :  
Sani Ega Priani  
Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, UNISBA  
E-mail : [egapriani@gmail.com](mailto:egapriani@gmail.com)

Informasi Artikel  
*Submitted* : 24 Mei 2022  
*Accepted* : 13 Desember 2022  
*Published* : 27 Desember 2022

## PENDAHULUAN

Obat golongan antiinflamasi non-steroid (AINS) adalah salah satu kelas obat yang paling sering diresepkan untuk nyeri dan peradangan (Gunaydin & Bilge, 2018). AINS banyak digunakan pada pengobatan artritis atau kondisi inflamasi lainnya (Al-Lawati et al., 2019). AINS bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), yakni enzim yang mengkatalisis proses sintesis prostaglandin dan prostanooid lainnya, yang diketahui menjadi mediator terjadinya demam, nyeri, dan inflamasi (Wongrakpanich et al., 2018). Enzim siklooksigenase terdiri dari dua jenis yakni COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 diproduksi secara kontinyu oleh sel tubuh dan bertanggung jawab pada berbagai fungsi seperti hemostasis vaskular, agregasi platelet, dan proteksi mukus saluran cerna (Wongrakpanich et al., 2018). Oleh karena itu penghambatan pada COX-1 oleh obat AINS yang diberikan secara oral dapat menyebabkan berbagai efek samping seperti resiko pendarahan dan iritasi/tukak pada saluran cerna (Vishwakarma & Negi, 2020). Hal tersebut yang menjadi salah satu dasar pengembangan obat AINS untuk penghantaran topikal/transdermal (L. Kumar et al., 2018). Penelitian menunjukkan bahwa topikal AINS mampu mengurangi efek samping yang dapat ditimbulkan dari pemberian oral

terutama yang berkaitan dengan efek pada saluran cerna (Klinge & Sawyer, 2013).

Pengembangan obat AINS untuk pemberian topikal terus dilakukan. Selain untuk tujuan mengurangi efek samping, pemberian obat AINS secara topikal juga diketahui dapat memberikan keuntungan lainnya seperti mengurangi resiko interaksi obat, mengurangi resiko metabolisme lintas pertama, meningkatkan penerimaan pasien, dan memungkinkan untuk aplikasi sediaan langsung pada area nyeri/inflamasi (Maloney et al., 2021; V. Singh et al., 2013). Untuk dapat memberikan efek analgesik dan antiinflamasi, obat AINS harus mampu menembus kulit dan masuk ke jaringan yang lebih dalam (Haroutiunian et al., 2010). Berbagai modifikasi sediaan dilakukan untuk meningkatkan kemampuan penembusan dari obat AINS melintasi barrier utama kulit yakni stratum korneum. (Maniar et al., 2018)

Salah satu sistem penghantaran yang banyak digunakan untuk meningkatkan penetrasi zat melalui kulit adalah nanoemulsi (Ahmad et al., 2018; Patel et al., 2021). Nanoemulsi adalah sistem dispersi koloidal mengandung fasa minyak dan air yang distabilkan oleh lapisan antar muka surfaktan dan kosurfaktan (Gurpreet & Singh, 2018). Nanoemulsi memiliki ukuran globul fasa dalam <200 nm (Chellapa et al., 2015).

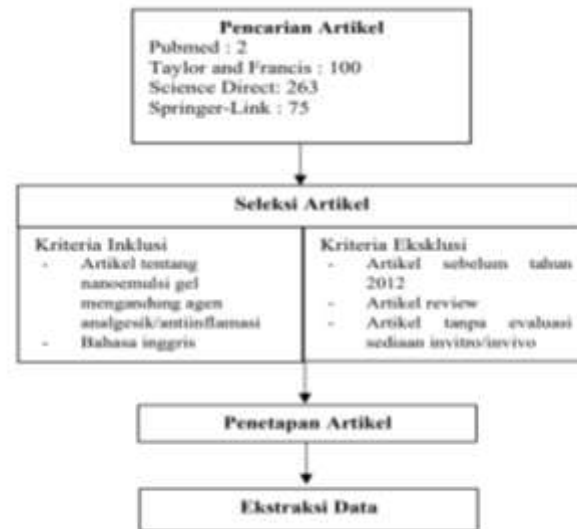
Nanoemulsi diketahui mampu membantu meningkatkan penetrasi zat aktif yang diberikan secara perkutan (Yang et al., 2017). Kemampuannya untuk meningkatkan kelarutan zat aktif, keberadaan nanoglobul, keberadaan surfaktan/kosurfaktan, menjadi beberapa faktor yang mendukung efek peningkatan penetrasi perkutan (Shaker et al., 2019). Salah satu karakteristik khas dari sediaan nanoemulsi adalah viskositasnya yang rendah (Indrati et al., 2020). Hal tersebut membuat banyak penelitian melakukan modifikasi nanoemulsi menjadi sediaan nanoemulsi gel dengan penambahan *gelling agent* tertentu (Kaur & Ajitha, 2019). Nanoemulsi gel memiliki viskositas yang lebih tinggi sehingga bisa meningkatkan waktu kontak sediaan ketika diaplikasikan pada kulit (Sengupta & Chatterjee, 2017).

Pada penelitian ini dilakukan kajian mengenai pengembangan sediaan nanoemulsi gel untuk penghantaran senyawa yang memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi dalam hal formulasi dan karakterisasi sediaan, juga kajian pengaruhnya terhadap penetrasi perkutan dan efek analgesik/antiinflamasi yang dihasilkan. Saat ini selain senyawa-senyawa aktif golongan AINS diketahui beberapa senyawa bahan alam juga diketahui memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi yang bisa digunakan juga untuk aplikasi topikal. Kajian yang sama

akan dilakukan terhadap senyawa bahan alam tersebut.

## METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan berbasis *systematic literature review*. Tahapan penelitian meliputi pencarian artikel, seleksi, dan penetapan artikel, dan ekstraksi data. Pencarian artikel dilakukan pada database bereputasi seperti *science direct*, *pubmed*, *taylor and francis*, dan *springer-link*. Pencarian dilakukan menggunakan kata kunci : ‘nanoemulsion gel’ and ‘NSAID’ and ‘analgesic’ and ‘antiinflammation’. Proses seleksi artikel dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan adalah : artikel tentang pengembangan sediaan nanoemulsion gel mengandung AINS berbahasa inggris dengan full paper dapat diakses. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah artikel yang terbit sebelum tahun 2012, artikel berbentuk review, dan artikel yang tidak mengandung hasil evaluasi *in vitro/in vivo*. Diperoleh 17 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang selanjutnya dilakukan ekstraksi data. Data yang diambil dari setiap artikel adalah data formulasi, metode pembuatan, hasil karakterisasi fisik, hasil uji penetrasi perkutan, dan hasil uji aktivitas analgesik/anti-inflamasi.



Gambar 1. Metode Penelitian

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengembangan senyawa analgesik/antiinflamasi secara topikal terus dilakukan, dengan berbagai tujuan seperti menurunkan efek samping, menghantarkan obat langsung pada area nyeri/inflamasi, menghindari metabolisme lintas pertama, bersifat non-invasif, dan memiliki tingkat penerimaan pasien yang tinggi. Kemampuan senyawa untuk berpenetrasi melalui kulit, menjadi hal penting yang perlu diperhatikan pada penghantaran obat secara topikal. Barrier utama penetrasi obat melalui kulit adalah stratum korneum, sehingga untuk dapat berpenetrasi ke bagian kulit yang lebih dalam, senyawa obat harus mampu melintasi lapisan stratum korneum tersebut. Hasil penelitian menunjukkan jika mayoritas obat-obat golongan AINS memiliki kelarutan yang rendah dalam air, dan hal tersebut menjadi hambatan dalam penetrasi perkutannya (Thapa et al.,

2021). Oleh sebab itu, berbagai modifikasi bentuk sediaan atau sistem penghantaran banyak dikembangkan untuk senyawa AINS dengan tujuan meningkatkan penetrasi perkutan, salah satunya dengan pengembangan nanoemulsi.

Beberapa penelitian telah melakukan pengembangan sediaan nanoemulsi gel mengandung senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas analgesik dan anti-inflamasi baik yang termasuk ke dalam kategori senyawa kimia golongan AINS ataupun senyawa bahan alam. Hasil kajian mengenai formulasi dan hasil karakterisasi dari sediaan nanoemulsi gel yang dihasilkan ditampilkan pada tabel 1 dan 2. Dari hasil kajian diketahui beberapa senyawa aktif golongan AINS telah dikembangkan menjadi sediaan nanoemulsi gel seperti aseklofenak (Dasgupta et al., 2013), diklofenak dietilamin (Hamed et al., 2016), etoricoxib (Lala & Awari, 2014), ibuprofen (Azizi et al., 2017), indometasin (Shakeel et al.,

2009), ketoprofen (Arora et al., 2014), lornoxicam (Dasgupta et al., 2014), meloxicam (Khurana et al., 2013), natrium

diklofenak (Md et al., 2020), dan piroksikam (Aggarwal et al., 2014).

Tabel 1. Formulasi dan karakterisasi sediaan nanoemulsi gel mengandung senyawa AINS

No.	Nama Zat	Formulasi	Karakteristik	Pustaka
1	Aseklofenak	M: Triacetin S: Cremophor EL Co-S: PEG 400 GA: Carbopol 934P	UG : 39,48 nm PDI : 0,23	(Dasgupta et al., 2013)
2	Diklofenak dietilamin	M: Asam oleat S: Tween 20 Co-S: Etanol GA: Carbopol 971 P	UG : 59,97 ± 3,22 nm PDI : 0,28 ± 0,07	(Hamed et al., 2016)
3	Etoricoxib	M: Triacetin S: Cremophor RH40 Co-S: Transcutol P GA: Carbopol 934	UG : 86,67 ± 5,51 nm PDI : 2,24 ± 0,11	(Lala & Awari, 2014)
4	Ibuprofen	M: Triacetin S: Cremophor RH40 Co-S: Transcutol P GA: Carbopol 934	UG : 24,4 nm	(Azizi et al., 2017)
5	Indometasin	M : Labrafil M1944CS S : Tween 80 Co-s : Transcutol HP GA : Carbopol 940	UG : 25,5 nm PDI : 0,087	(Shakeel et al., 2009)
6	Ketoprofen	M : Asam Oleat S : Tween 80 Co-S : Transcutol P GA : Carbopol 940	UG : 46,30 ± 0,12 nm PDI : 0,16 ± 0,05	(Arora et al., 2014)
7	Lornoxicam	M : Labrafac S : Tween 80 Co-S: Pluronic F68 GA : Carbopol 934	UG : 139± 29 nm PDI : 0,23 ZP : -36 mV	(Dasgupta et al., 2014)
8	Meloxicam	M : Asam caprilat S : Tween 80 Co-S : Propilenglikol GA : Carbopol 940	UG: 125±1,9 nm PDI : 0,193±0,01 ZP : -31,85±0,61	(Khurana et al., 2013)
9	Natrium diklofenak	M : Clove oil S : Tween 80 Co-S : PEG 400 GA : Carbopol 980	UG : 64,07 nm PDI : 0,238 ZP : -39,06 mV	(Md et al., 2020)
10	Piroxicam	M : Asam oleat S : Tween 80 Co-S : Etanol GA : Carbopol 934	UG : 135,4 nm PDI : 0,16 ZP : -55,8 mV	(Aggarwal et al., 2014)

Beberapa senyawa isolat bahan alam yang juga dikembangkan menjadi sediaan nanoemulsi gel untuk digunakan secara topikal/transdermal sebagai analgesik/antiinflamasi yakni quersetin (Gokhale et al., 2019), triptolide (Yang et al., 2017), capsaisin (Ghiasi et al., 2019), copaiba oil (Lucca et al., 2018), dan

curcumin (Soliman et al., 2021). Pengembangan senyawa-senyawa tersebut menjadi sediaan nanoemulsi gel dimaksudkan untuk meningkatkan kemampuan penetrasinya pada jaringan target, sehingga mampu meningkatkan efek analgesik atau anti-inflamasinya. Seluruh zat aktif dibuat dalam bentuk

nanoemulsi gel minyak dalam air (m/a), dengan fase minyak membentuk nanoglobul yang selanjutnya terdispersi dalam fase air. Di dalam fase air yang merupakan fase luar didispersikan *gelling agent* dengan tujuan untuk meningkatkan viskositas sistem (Purwanto et al., 2021).

Pemilihan nanoemulsi tipe m/a ditujukan untuk meningkatkan kenyamanan penggunaan secara topikal dan keberadaan *gelling agent* dalam fase luar mampu meningkatkan daya lekatnya (Y. Singh et al., 2017).

Tabel 2. Formulasi dan karakterisasi sediaan nanoemulsi gel mengandung isolat bahan alam

No.	Nama Zat	Formulasi	Karakteristik	Pustaka
1	Quersetin	M : arachis oil and oleic acid S : Tween 20 Co-S : PEG-400 GA : Carbopol 940	UG : 136,8 ± 1,2 nm PDI : 0,26 ± 0,3 ZP : -25,4 ± 1,7 mV	(Gokhale et al., 2019)
2	Triptolide	M : Capryiol 90 S : OP-10 Co-S : 1,2-propanediol GA : Carbopol 940	UG : 62,1 ± 9,9 nm PDI : 0,19 ± 0,02	(Yang et al., 2017)
3	Capsaicin	M: Minyak Zaitun S: Tween 80 dan Span 80 Co-S: Etanol GA: Carbopol 934	UG : 13-14 nm	(Ghiasi et al., 2019)
4	Copaiba Oil	M: Copaiba oil S: Tween 80 dan Span 80 GA : Hidroksietilselulosa (HEC)	UG : 280,10 ± 4,30 nm PDI : 0,079 ± 0,023 ZP : - 45,8 ± 0,80 mV	(Lucca et al., 2018)
5	Curcumin	M : myrrh oil S : Tween 80 Co-S: Propilenglikol GA : CMC Na	UG : 130 nm PDI : 0,235	(Soliman et al., 2021)
6	Curcumin	M : Gliseril Monooleat (GMO) S: Cremophor RH40 Co-S : PEG 400 GA : Viscolam AT 100P	UG : 85,0 ± 1,5 nm PDI : 0,18 ± 0.0 ZP : -5,9 ± 0k3 mV	(Rachmawati et al., 2015)

Hasil karakterisasi sediaan nanoemulsi gel yang terlihat pada tabel 1 dan 2, secara umum menunjukkan hasil yang sesuai dengan persyaratan. Diketahui bahwa, idealnya sediaan nanoemulsi gel memiliki ukuran globul <200 nm dengan nilai PDI < 0,5, dan hampir semua memenuhi kondisi tersebut (Jaiswal et al., 2015). Hasil berbeda ditunjukkan pada sediaan nanoemulsion gel mengandung *copaiba oil*, dimana ukuran globul sistem > 200 nm.

Disebutkan bahwa penyebab hal tersebut, karena secara umum penambahan sistem gel dalam sistem nanoemulsi bisa meningkatkan ukuran globul oleh kemungkinan adanya adsorpsi polimer pada permukaan globul (Lucca et al., 2018). Karakterisasi lainnya selain analisis ukuran globul dan PDI adalah zeta potensial. Idealnya nilai zeta potensial untuk sediaan nanoemulsi adalah > ± 30 mV, untuk dapat menjamin stabilitas sediaan dan mencegah penggabungan

globul atau mencegah kondisi koalesen (Atun et al., 2020). Secara umum nilai zeta potensial dari sediaan nanoemulsi gel pada kajian ini memenuhi persyaratan, kecuali pada pengembangan nanoemulsi gel curcumin (Rachmawati et al., 2015). Namun dijelaskan bahwa stabilitas nanoemulsi tidak hanya bergantung pada nilai potensial zeta. Terbentuknya lapisan antarmuka yang baik dari molekul surfaktan dan kosurfaktan akan memberikan jarak yang cukup antar globul, untuk terhindar dari koalesen, yang bisa dibuktikan dari hasil uji stabilitas yang baik (Khurana et al., 2013).

Secara umum formulasi dari sediaan nanoemulsi gel terdiri dari zat aktif, minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan *gelling agent* atau bahan pembentuk gel. Jenis minyak yang digunakan pada formulasi sediaan nanoemulsi gel merujuk pada tabel 1 dan 2, terlihat sangat bervariasi. Pemilihan jenis minyak dalam formulasi nanogel umumnya dilihat dari kemampuannya untuk melarutkan zat aktif dengan baik (Reddy & Tripura Sundari, 2019). Dengan memilih minyak yang mampu melarutkan zat aktif dengan baik, maka diketahui mampu meningkatkan *drug loading capacity* dari sediaan nanoemulsi gel (Desai & Nagarsenker, 2013). Selain karena faktor kemampuan melarutkan zat aktif, pemilihan jenis minyak juga dapat didasarkan pada pertimbangan lain. Pada formulasi nanoemulsi gel curcumin

digunakan *myrrh oil* sebagai fase minyak, karena minyak tersebut juga diketahui memiliki aktivitas anti-inflamasi. Penggunaan *myrrh oil* dalam nanoemulsi curcumin terbukti dapat memberikan efek sinergis anti-inflamasi bersama curcumin (Soliman et al., 2021).

Eksipien selanjutnya dalam sediaan nanoemulsi gel adalah surfaktan. Surfaktan dalam sediaan nanoemulsi gel berfungsi untuk untuk membentuk lapisan antar muka minyak dan juga menurunkan nilai tegangan permukaan sehingga bisa menurunkan nilai energi bebas sistem dan meningkatkan stabilitas (N. Kumar & Mandal, 2018). Surfaktan yang paling banyak digunakan pada formulasi nanoemulsi gel merujuk pada hasil kajian adalah Tween 80/20 dan Cremophor EL/RH40 (*polyethoxylated castor oil*). Tween dan Cremophor adalah surfaktan hidrofilik dengan nilai HLB>12 sehingga sesuai digunakan untuk formulasi nanoemulsi m/a (Kiss et al., 2013). Tween dan cremophor juga termasuk ke dalam kelompok surfaktan nonionik sehingga banyak digunakan untuk aplikasi farmasetik karena memiliki resiko iritasi yang rendah dibandingkan dengan surfaktan anionik ataupun kationik (Mustapha & Bawa-Allah, 2020).

Selain penggunaan surfaktan dalam formulasi nanoemulsi gel, juga perlu ditambahkan kosurfaktan. Kosurfaktan ditambahkan ke dalam sistem nanoemulsi untuk membantu

surfaktan dalam membentuk lapisan antar muka yang lebih rapat dan fleksibel. Hal tersebut pada akhirnya bisa lebih menurunkan nilai tegangan permukaan sehingga sistem dispersi nanoglobul bisa menjadi lebih stabil (Krstić et al., 2018). Kosurfaktan yang paling banyak digunakan dalam formulasi nanoemulsi gel mengandung senyawa analgesik/antiinflamasi adalah transcutol (*diethylene glycol monoethyl ether*), PEG 400, etanol, dan propilenglikol. Kosurfaktan biasanya berupa senyawa-senyawa golongan alkohol/amine berantai pendek yang mampu berada diantara molekul surfaktan pada lapisan antarmuka sistem dispersi (Choi et al., 1999).

Eksipien selanjutnya dalam sistem nanoemulsi gel adalah agen pembentuk gel atau *gelling agent*. Penambahan *gelling agent* dalam sistem nanoemulsi, mampu meningkatkan viskositas sistem sehingga memperbaiki waktu kontak dan daya lekat. Masalah daya lekat dan waktu kontak ini menjadi penting pada sediaan topikal termasuk untuk efek analgesik dan anti-inflamasi. *Gelling agent* yang paling banyak digunakan dalam sistem nanoemulsi gel merujuk pada data tabel 1 dan 2 adalah Carbopol. Carbopol adalah polimer sintetik asam akrilat yang digunakan sebagai matriks gel dalam sistem nanoemulsi gel dengan konsentrasi yang bervariasi dalam rentang 0,5-1,5%. Dijelaskan bahwa, pemilihan Carbopol

sebagai *gelling agent* dalam sistem nanoemulsi, dikarenakan kemampuannya untuk menghasilkan sediaan dengan viskositas dan sistem pelepasan yang sesuai untuk sediaan nanoemulsi (Md et al., 2020).

Secara umum pembuatan sediaan nanoemulsi gel dilakukan dengan mengembangkan sediaan nanoemulsi terlebih dahulu untuk selanjutnya digabungkan dengan sistem gel. Untuk pengembangan sediaan nanoemulsi bisa dilakukan dengan berbagai pendekatan metode seperti dengan metode emulsifikasi energi tinggi, emulsifikasi energi rendah, dan emulsifikasi spontan. Pada metode emulsifikasi energi tinggi proses pembentukan nanoglobul dilakukan dengan menggunakan energi tinggi (*ultrasound generator, high-pressure homogenizers, dan high shear stirring*). Metode ini contohnya digunakan pada pengembangan nanoemulsi curcumin (Soliman et al., 2021). Pada teknik emulsifikasi energi rendah, proses pembentukan nanoglobul dilakukan dengan menggunakan instrument berenergi rendah. Metode ini contohnya digunakan pada pengembangan nanoemulsi etoricoxib (Lala & Awari, 2014). Sedangkan metode terakhir adalah metode emulsifikasi spontan dimana proses pembentukan nanoemulsi tidak membutuhkan instrument tertentu dan dapat terjadi pada suhu kamar. Metode ini contohnya



digunakan pada nanoemulsi capsaicin (Ghiasi et al., 2019).

Kajian selanjutnya tentang pengaruh pengembangan sistem nanoemulsi gel terhadap penetrasi perkutan zat aktif dengan aktivitas analgesik/anti-inflamasi. Untuk tujuan efek analgesik/anti-inflamasi maka zat aktif dalam sediaan harus mampu menembus stratum korneum menuju

pada jaringan yang lebih dalam menuju target kerjanya (Hajhashemi & Safaei, 2021). Pengembangan zat aktif menjadi sediaan nanoemulsi gel ini, hampir seluruhnya bertujuan untuk membantu meningkatkan penetrasi perkutannya, tanpa perlu penambahan lagi bahan peningkat penetrasi (Jaiswal et al., 2015). Hasil uji penetrasi dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Pengaruh formulasi nanoemulsi gel terhadap penetrasi perkutan

No.	Nama Zat	Parameter	Gel	Nanogel	Peningkatan (kali)	Pustaka
1	Aceklofenak	Flux (mg/cm <sup>2</sup> .h)	43,67 ± 2,11	199,60 ± 6,93	4,57	(Dasgupta et al., 2013)
2	Etoricoxib	% terpetrasi	70	80	1,14	(Lala & Awari, 2014)
3	Indometasin	Flux (mg/cm <sup>2</sup> .h)	9,38±0.41	61,64±2.43	6,57	(Shakeel et al., 2009)
4	Ketoprofen	Jumlah terpenetrasi (mg/cm <sup>2</sup> )	1,12 ± 0.15	1,82 ± 0.23	1,63	(Arora et al., 2014)
5	Lornoxicam	Flux (µg/cm <sup>2</sup> .h)	43,67±2.11	199,60±6.93	4,57	(Dasgupta et al., 2014)
6	Meloxicam	Jumlah terpenetrasi (µg)	186,34±1,66	344,06±1,49	1,88	(Khurana et al., 2013)
7	Natrium diklofenak	Jumlah terpenetrasi (µg/cm <sup>2</sup> )	190,31 ± 3,94	1745,92 ± 36,45	9,22	(Md et al., 2020)
8	Piroksikam	Flux (mg/cm <sup>2</sup> .h)	0,037±0,02	0,042±0,003	1,13	(Aggarwal et al., 2014)
9	Quersetin	% terpenetrasi	35,87 ± 0,21	62,51 ± 0,34	1,74	
10	Triptolid	Jumlah terpenetrasi (ng/cm <sup>2</sup> )	9070,45	23945,68	2,63	(Gokhale et al., 2019)
11	Curcumin	Flux (µg/cm <sup>2</sup> .h)	26,7 ± 2,3	108,6 ± 3,8	4,06	(Soliman et al., 2021)
12	Curcumin	Flux (mg/cm <sup>2</sup> .h)	0,84 ± 0.004	1.69 ± 0.05	2,01	(Rachmawati et al., 2015)

Hasil kajian menunjukkan bahwa pengembangan sediaan nanoemulsi gel secara umum mampu meningkatkan penetrasi zat aktif yang ditandai dengan peningkatan nilai flux ataupun dilihat

jumlah/% zat yang terpenetrasi. Peningkatan penetrasi akibat formulasi nanoemulsi gel bervariasi untuk setiap zat aktif pada rentang 1,12-9,22 kali lipat dibandingkan dengan bentuk sediaan gel

konvensional (tabel 3). Secara teori ada beberapa faktor yang menyebabkan formulasi sediaan nanoemulsi atau nanoemulsi gel mampu meningkatkan penetrasi zat aktif melalui kulit. Nanoemulsi diketahui mampu berinteraksi dengan stratum korneum sehingga mampu mempengaruhi struktur stratum korneum dengan solubilisasi lipid dan mengubah fluiditas membran. Pengembangan sediaan nanoemulsi juga memungkinkan peningkatan penetrasi zat aktif akibat keberadaan nanoglobul yang bisa menjadi pembawa yang

mempermudah penetrasi zat aktif melewati stratum korneum (Shaker et al., 2019). Faktor lain yang dapat menjadi penyebab peningkatan penetrasi zat aktif adalah karena keberadaan eksipien dalam formulasi nanoemulsi seperti surfaktan dan kosurfaktan yang dapat bertindak sebagai *penetrant enhancer* (Shakeel et al., 2009).

Kajian selanjutnya menyangkut pengaruh formulasi nanoemulsi gel terhadap aktivitas analgesik atau antiinflamasi. Hasil kajian dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Pengaruh formulasi nanoemulsi gel terhadap aktivitas analgesik/anti-inflamasi

No.	Nama Zat	Hasil uji penetrasi	Pustaka
1	Aceklofenak	% inhibisi edema: - Marketed gel : 41,74% - Nanogel : 65,36%	(Dasgupta et al., 2013)
2	Etoricoxib	% inhibisi edema: - Gel : 69,23 % - Nanogel : 84,61 %	(Lala & Awari, 2014)
3	Ibuprofen	Sediaan nanoemulsi gel mengandung 2,5% ibuprofen memiliki akitivitas analgesik dan anti-inflamasi yang lebih baik dibandingkan dengan marketed gel mengandung ibuprofen 5% dilihat dari skor nociceptive dan skor paw edema	(Azizi et al., 2017)
4	Lornoxicam	% inhibisi edema - Gel : 14,53 % - Nanogel : 31,54%	(Dasgupta et al., 2014)
5	Meloxicam	% inhibisi edema - Larutan : 17,64% - Nanogel : 70,58%	(Khurana et al., 2013)
6	Natrium diklofenak	% inhibisi edema: - Gel: 44,12 ± 3.06 % - Nanogel : 78,96 ± 4.11 %	(Md et al., 2020)
7	Capsaisin	Sediaan nanoemulsi gel mengandung capsaisin memiliki aktifitas analgesik dan antiinflamasi yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan krim capsaisin di pasaran (p<0,05).	(Ghiasi et al., 2019)
8	Copaiba oil	% inhibisi edema : - <i>Pure drug</i> : 13% - Nanogel : 72%	(Lucca et al., 2018)
9	Curcumin	% inhibisi edema nanoemulsi gel : 26,6 % yang lebih baik dan berbeda signifikan dengan bentuk gel dan kontrol positif (P<0,05)	(Soliman et al., 2021)

Dari hasil kajian diketahui bahwa formulasi sediaan nanoemulsi mampu meningkatkan aktivitas anti-inflamasi dilihat dari peningkatan % inhibisi edema dibandingkan dengan sediaan gel/*marketed/puredrug*. Peningkatan aktivitas ini terjadi karena dipengaruhi oleh faktor peningkatan penetrasi zat aktif melewati stratum korneum. Sudah dibahas sebelumnya bahwa sediaan nanoemulsi mampu meningkatkan penetrasi percutan, yang kemudian akan meningkatkan penghantaran zat aktif pada target kerjanya, sehingga akhirnya berpengaruh positif pada aktivitasnya (Soliman et al., 2021). Dari seluruh hasil kajian dapat kita katakan bahwa formulasi sediaan nanoemulsi gel bisa menjadi alternatif yang sesuai untuk penghantaran topikal/transdermal senyawa analgesik/anti-inflamasi.

## KESIMPULAN

Dari hasil kajian diketahui bahwa formulasi nanoemulsi gel sesuai untuk diaplikasikan sebagai sistem penghantaran senyawa dengan aktivitas analgesik/anti-inflamasi baik untuk senyawa AINS ataupun untuk senyawa bahan alam. Formulasi nanoemulsi gel dilakukan dengan menggunakan minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan juga dengan penambahan *gelling agent*. Surfaktan yang paling banyak digunakan adalah kelompok tween dan cremophor yang merupakan surfaktan non-ionik hidrofilik

(HLB>12). Kosurfaktan yang paling banyak digunakan adalah transcutol, PEG 400, etanol, dan propilenglikol. *Gelling agent* yang paling banyak digunakan adalah Carbopol pada konsentrasi 0,5-1,5%. Pengembangan sediaan nanoemulsi gel mampu meningkatkan penetrasi percutan zat aktif yang ditandai dengan peningkatan nilai flux atau jumlah zat terpenetrasi dibandingkan dengan sediaan gel konvensional. Pengembangan sediaan nanoemulsi gel juga terbukti mampu meningkatkan efek antiinflamasi terutama dilihat dari peningkatan % inhibisi edema dibandingkan dengan sediaan gel/*marketed/puredrug*.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan untuk LPPM UNISBA yang telah membantu mendanai pelaksanaan studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, G., Dhawan, B., & Harikumar, S. (2014). Enhanced transdermal permeability of piroxicam through novel nanoemulgel formulation. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 4(2). <https://doi.org/10.4103/2230-973x.133053>
- Ahmad, J., Gautam, A., Komath, S., Bano, M., Garg, A., & Jain, K. (2018). Topical Nano-emulgel for Skin Disorders: Formulation Approach and Characterization. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 14(1). <https://doi.org/10.2174/1574891x14666181129115213>
- Al-Lawati, H., Binkhathlan, Z., &

- Lavasanifar, A. (2019). Nanomedicine for the effective and safe delivery of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review of preclinical research. In *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (Vol. 142). <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.06.025>
- Arora, R., Aggarwal, G., Harikumar, S. L., & Kaur, K. (2014). Nanoemulsion Based Hydrogel for Enhanced Transdermal Delivery of Ketoprofen. *Advances in Pharmaceutics, 2014*. <https://doi.org/10.1155/2014/468456>
- Atun, S., Arianingrum, R., Cahyaningsih, L., Pratiwi, F. A., Kusumaningrum, R., & Khairuddean, M. (2020). Formulation and characterization of quercitrin nanoemulsion isolated from dendrophoe falcata and its antioxidant activity test. *Rasayan Journal of Chemistry, 13*(3). <https://doi.org/10.31788/RJC.2020.1335868>
- 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). <https://doi.org/10.1080/02652048.2017.1316324>
- Chellapa, P., Mohamed, A. T., Keleb, E. I., Elmahgoubi, A., Eid, A. M., Issa, Y. S., & Elmarzugi, N. A. (2015). Nanoemulsion and Nanoemulgel as a Topical Formulation. In *IOSR Journal Of Pharmacy* (Vol. 5, Issue 10).
- Choi, S. Y., Oh, S. G., Bae, S. Y., & Moon, S. K. (1999). Effect of Short-Chain Alcohols as Co-surfactants on Pseudo-ternary Phase Diagrams Containing Lecithin. *Korean Journal of Chemical Engineering, 16*(3). <https://doi.org/10.1007/BF02707128>
- Dasgupta, S., Dey, S., Choudhury, S., & Mazumder, B. (2013). Topical delivery of aceclofenac as nanoemulsion comprising excipients having optimum emulsification capabilities: Preparation, characterization and in vivo evaluation. In *Expert Opinion on Drug Delivery* (Vol. 10, Issue 4). <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.749234>
- 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). <https://doi.org/10.2174/15672018113106660063>
- Desai, N. S., & Nagarsenker, M. S. (2013). Design and evaluation of self-nanoemulsifying pellets of repaglinide. *AAPS PharmSciTech, 14*(3). <https://doi.org/10.1208/s12249-013-9990-9>
- Ghiasi, Z., Esmaeli, F., Aghajani, M., Ghazi-Khansari, M., Faramarzi, M. A., & Amani, A. (2019). Enhancing analgesic and anti-inflammatory effects of capsaicin when loaded into olive oil nanoemulsion: An in vivo study. *International Journal of Pharmaceutics, 559*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.043>
- Gokhale, J. P., Mahajan, H. S., & Surana, S. S. (2019). Quercetin loaded nanoemulsion-based gel for rheumatoid arthritis: In vivo and in vitro studies. *Biomedicine and Pharmacotherapy, 112*. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108622>
- Gunaydin, C., & Bilge, S. S. (2018). Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level. In *Eurasian Journal of Medicine* (Vol. 50, Issue 2). <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010>
- Gurpreet, K., & Singh, S. K. (2018). Review

- of nanoemulsion formulation and characterization techniques. In *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 80, Issue 5).
- Hajhashemi, V., & Safaei, S. (2021). Effect of a selection of skin penetration enhancers on topical anti-inflammatory effect of Boswellic acids in carrageenan-induced paw edema in rats. *Advanced Biomedical Research*, *10*(1). [https://doi.org/10.4103/abr.abr\\_22\\_2\\_20](https://doi.org/10.4103/abr.abr_22_2_20)
- Hamed, R., Basil, M., AlBaraghthi, T., Sunoqrot, S., & Tarawneh, O. (2016). Nanoemulsion-based gel formulation of diclofenac diethylamine: design, optimization, rheological behavior and in vitro diffusion studies. *Pharmaceutical Development and Technology*, *21*(8). <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1086372>
- Haroutiunian, S., Drennan, D. A., & Lipman, A. G. (2010). Topical NSAID therapy for Musculoskeletal pain. In *Pain Medicine* (Vol. 11, Issue 4). <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00809.x>
- Indrati, O., Martien, R., Rohman, A., & Nugroho, A. K. (2020). Development of nanoemulsion-based hydrogel containing andrographolide: Physical properties and stability evaluation. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, *12*(6). [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_174\\_20](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_174_20)
- Jaiswal, M., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2015). Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. In *3 Biotech*. <https://doi.org/10.1007/s13205-014-0214-0>
- Kaur, R., & Ajitha, M. (2019). Formulation of transdermal nanoemulsion gel drug delivery system of lovastatin and its in vivo characterization in glucocorticoid induced osteoporosis rat model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *52*. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.06.008>
- Khurana, S., Jain, N. K., & Bedi, P. M. S. (2013). Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam: Physico-chemical, mechanistic investigation. *Life Sciences*, *92*(6–7). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.01.005>
- Kiss, L., Walter, F. R., Bocsik, A., Veszeka, S., Ózsvári, B., Puskás, L. G., Szabó-révész, P., & Deli, M. A. (2013). Kinetic analysis of the toxicity of pharmaceutical excipients cremophor EL and RH40 on endothelial and epithelial cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *102*(4). <https://doi.org/10.1002/jps.23458>
- Klinge, S. A., & Sawyer, G. A. (2013). Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A comprehensive review. *Physician and Sportsmedicine*, *41*(2). <https://doi.org/10.3810/psm.2013.05.2016>
- Krstić, M., Medarević, Đ., Đuriš, J., & Ibrić, S. (2018). Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) and self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) as lipid nanocarriers for improving dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs. In *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813687-4.00012-8>
- Kumar, L., Verma, S., Singh, M., Chalotra, T., & Utreja, P. (2018). Advanced Drug Delivery Systems for Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Current Drug Delivery*, *15*(8). <https://doi.org/10.2174/1567201815666180605114131>
- Kumar, N., & Mandal, A. (2018). Surfactant Stabilized Oil-in-Water Nanoemulsion: Stability, Interfacial Tension, and Rheology Study for Enhanced Oil Recovery Application.

*Energy and Fuels*.  
<https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.8b00043>

- 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).  
<https://doi.org/10.1007/s13204-012-0177-6>
- Lucca, L. G., de Matos, S. P., Kreutz, T., Teixeira, H. F., Veiga, V. F., de Araújo, B. V., Limberger, R. P., & Koester, L. S. (2018). Anti-inflammatory Effect from a Hydrogel Containing Nanoemulsified Copaiba oil (*Copaifera multijuga* Hayne). *AAPS PharmSciTech*, 19(2).  
<https://doi.org/10.1208/s12249-017-0862-6>
- Maloney, J., Pew, S., Wie, C., Gupta, R., Freeman, J., & Strand, N. (2021). Comprehensive Review of Topical Analgesics for Chronic Pain. In *Current Pain and Headache Reports* (Vol. 25, Issue 2).  
<https://doi.org/10.1007/s11916-020-00923-2>
- Maniar, K. H., Jones, I. A., Gopalakrishna, R., & Vangness, C. T. (2018). Lowering side effects of NSAID usage in osteoarthritis: recent attempts at minimizing dosage. In *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (Vol. 19, Issue 2).  
<https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1414802>
- Md, S., Alhakamy, N. A., Aldawsari, H. M., Kotta, S., Ahmad, J., Akhter, S., Alam, M. 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*, 2020.  
<https://doi.org/10.1155/2020/4071818>
- Mustapha, D. S., & Bawa-Allah, K. A. (2020). Differential toxicities of anionic and nonionic surfactants in fish. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(14).  
<https://doi.org/10.1007/s11356-020-08212-6>
- Patel, D., Patel, B., & Thakkar, H. (2021). Lipid Based Nanocarriers: Promising Drug Delivery System for Topical Application. In *European Journal of Lipid Science and Technology* (Vol. 123, Issue 5).  
<https://doi.org/10.1002/ejlt.202000264>
- Purwanto, U. R. E., Sholikhah, M., & Munisih, S. (2021). Formulation and Physical Characterization of Essential Oil Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) Nanoemulsion Gel. *Journal of Science and Technology Research for Pharmacy*, 1(1).  
<https://doi.org/10.15294/jstrp.v1i1.43500>
- Rachmawati, H., Budiputra, D. K., & Mauludin, R. (2015). Curcumin nanoemulsion for transdermal application: Formulation and evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(4).  
<https://doi.org/10.3109/03639045.2014.884127>
- Reddy, M. S., & Tripura Sundari, P. (2019). Formulation and Evaluation of Nanoemulsion for Solubility Enhancement of Febuxostat. *IJSDR1901020 International Journal of Scientific Development and Research*, 4(1).
- Sengupta, P., & Chatterjee, B. (2017). Potential and future scope of nanoemulgel formulation for topical delivery of lipophilic drugs. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 526, Issues 1–2).  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.068>
- Shakeel, F., Ramadan, W., & Ahmed, M. A. (2009). Investigation of true nanoemulsions for transdermal potential of indomethacin: Characterization, rheological characteristics, and ex vivo skin

- permeation studies Investigation of true nanoemulsions. *Journal of Drug Targeting*, 17(6). <https://doi.org/10.1080/10611860902963021>
- Shaker, D. S., Ishak, R. A. H., Ghoneim, A., & Elhuoni, M. A. (2019). Nanoemulsion: A review on mechanisms for the transdermal delivery of hydrophobic and hydrophilic drugs. In *Scientia Pharmaceutica* (Vol. 87, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/scipharm87030017>
- Singh, V., Sharma, H., Veerma, R., Javed, A., & Singh, M. (2013). Topical non steroidal anti inflammatory drug (NSAIDs) microemulsions: Rationale, review and future prospective. In *Asian Journal of Pharmaceutics* (Vol. 7, Issue 1). <https://doi.org/10.4103/0973-8398.110929>
- Singh, Y., Meher, J. G., Raval, K., Khan, F. A., Chaurasia, M., Jain, N. K., & Chourasia, M. K. (2017). Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. In *Journal of Controlled Release*. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.008>
- Soliman, W. E., Shehata, T. M., Mohamed, M. E., Younis, N. S., & Elsewedy, H. S. (2021). Enhancement of curcumin anti-inflammatory effect via formulation into myrrh oil-based nanoemulgel. *Polymers*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/polym13040577> Thapa, R., Sai, K., Saha, D., Kushwaha, D., Aswal, V. K., Ghosh Moulick, R., Bose, S., & Bhattaharya, J. (2021). Synthesis and characterization of a nanoemulsion system for solubility enhancement of poorly water soluble non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Molecular Liquids*, 334. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115998>
- Vishwakarma, R. K., & Negi, D. S. (2020). The Development Of Cox-1 And Cox-2 Inhibitors: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(8).
- Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. (2018). A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. In *Aging and Disease* (Vol. 9, Issue 1). <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>
- Yang, M., Gu, Y., Yang, D., Tang, X., & Liu, J. (2017). Development of triptolide-nanoemulsion gels for percutaneous administration: Physicochemical, transport, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. *Journal of Nanobiotechnology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-017-0323-0>