

POTENSI NIOSOMAL GEL SEBAGAI PENGHANTARAN OBAT ANTIINFLAMASI MELALUI SISTEM PENGHANTARAN TRANSDERMAL

Fith Khaira Nursal¹, Nining Nining²

^{1,2}Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka, Indonesia

Article Info

Article history:

Received Feb 9, 2024

Revised Mar 24, 2024

Accepted Mar 25, 2024

Keywords:

NSAIDs

Drug Delivery Systems

Nanoparticle

Niosomes

Hydrogel

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most popular drugs used, and the WHO model lists essential medicines due to their efficacy in reducing pain and inflammation. Orally administered is prone to causing adverse reactions, while injections administered are not conducive to self-administration of the drug because the patient feels uncomfortable, thereby reducing patient compliance. Transdermal delivery is one solution because it has the potential to improve the safety profile and increase the drug's bioavailability. The use of drug delivery systems based on colloidal particulate carriers such as niosomes has advantages over conventional dosage forms because these particles can act as a reservoir containing the drug and can increase penetration. Based on the discussion presented, gel-based niosomes formulations in various research results show better drug release and permeation through the skin compared to conventional formulations. The presence of cholesterol and surfactant components plays an important role in helping drug permeation through the skin in terms of increasing the number of permeating drug molecules and the depth of permeation that occurs. Hydrogel-forming polymers are the first choice for loading niosomes because they are biocompatible and easy to obtain. Carbopol is the polymer most chosen because of its ability to spread easily, forming homogeneous and transparent preparations.

This is an open access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Corresponding Author:

Fith Khaira Nursal,

Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains,

Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka,

Jl. Delima II, Malaka Sari, Kecamatan Duren Sawit, Kota Jakarta Timur, Daerah Khusus Ibukota Jakarta.

Email: fithkhaira@uhamka.ac.id

1. INTRODUCTION

Inflamasi atau peradangan merupakan respon fisiologis tubuh terhadap cedera jaringan, infeksi, atau perubahan genetik yang dapat dibedakan menjadi dua fase yaitu akut dan kronis. Penekanan atau penghambatan mediator inflamasi/ proinflamasi menggunakan senyawa antiinflamasi sintetik seperti steroid dan nonsteroid adalah salah satu cara utama pengobatan gangguan inflamasi. Namun, penggunaan molekul antiinflamasi sintesis dikaitkan dengan beberapa efek samping yang umum termasuk iritasi lambung, ulserasi, pendarahan, gagal ginjal, gagal hati, sakit kepala, anemia

hemolitik, eksaserbasi asma, ruam kulit, angioderma, dan pruritus (Conte et al., 2017). Karena kemanjurannya dalam mengurangi rasa sakit dan peradangan, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) adalah salah satu obat yang paling populer digunakan dan masuk ke dalam daftar model obat esensial WHO (Bindu et al., 2020).

Struktur kimia senyawa golongan NSAIDs berbeda satu sama lain. Meskipun demikian, semuanya mencapai efek antiinflamasi dengan menghambat konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Semua golongan NSAIDs dapat menghambat *cyclooxygenase* (COX), namun perbedaan efek dan cara pengikatan situs aktif COX terkait dengan struktur kimia NSAIDs. Meskipun NSAIDs digunakan secara luas, terdapat beberapa reaksi merugikan pada saluran cerna dan ginjal terkait dengan penghambatan NSAIDs terhadap *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan mencegah produksi prostaglandin pada lokasi peradangan atau kerusakan jaringan lainnya (Xu et al., 2023). Obat jenis ini secara umum diberikan secara oral dan injeksi parenteral. Namun, pemberian oral seringkali mempunyai efek lintas pertama yang mengurangi jumlah obat yang diserap ke dalam darah. Selain itu, pemberian oral rentan menyebabkan reaksi gastrointestinal, mual, ketidaknyamanan perut bagian atas, dan reaksi merugikan lainnya. Rendahnya kepatuhan pasien terhadap pemberian suntikan tidak kondusif bagi pemberian obat secara mandiri dan memberikan ketidaknyamanan pada pasien. Oleh karena itu, penghantaran obat secara transdermal menjadi salah satu solusi karena berpotensi meningkatkan profil keamanan berbagai obat analgesik dan antiinflamasi yang memiliki jendela terapeutik yang sempit (Kaur & Kumar, 2018).

Sistem penghantaran obat secara transdermal merupakan alternatif yang menarik dibandingkan penghantaran obat oral dan parenteral yang telah terbukti bermanfaat dalam mengurangi frekuensi dosis, mencapai target penghantaran, kemudahan pemberian dan menghindari metabolisme lintas pertama di hati (Ghanbarzadeh et al., 2015). Berbagai sistem transdermal dan pendekatan peningkatan digunakan untuk mencapai penghantaran obat yang efektif melalui kulit. Sistem penghantaran ini dapat menghindari kemungkinan ketergantungan obat dan potensi risiko penyalahgunaan dengan mencegah konsentrasi puncak dan terendah dalam plasma serta mengurangi akumulasi obat. Selain itu, jalur penghantaran ini dapat mengatasi rasa pahit obat (Shah et al., 2019). Namun, penghantaran ini memiliki rintangan utama berupa penyerapan kulit dan harus berhasil dilewati untuk mendapatkan hasil terapi yang efisien (Kumar et al., 2018). Selain itu, pilihan sistem transdermal bergantung pada sifat fisikokimia obat serta penggunaan terapeutiknya (Shah et al., 2019). Efek terapeutik dari formulasi percutan tidak hanya bergantung pada kerja obat itu sendiri tetapi juga pada faktor struktural lain dari pembawanya (Ghanbarzadeh et al., 2015).

Nanocarrier telah menunjukkan potensinya untuk meningkatkan penyerapan percutan berbagai molekul obat. Nanopartikel ini dimasukkan ke dalam hidrogel untuk pemberian transdermal (Xu et al., 2023). Penggunaan sistem penghantaran obat berbasis pembawa partikulat koloidal seperti niosom memiliki keunggulan dibandingkan bentuk sediaan konvensional karena partikel ini dapat bertindak sebagai reservoir yang mengandung obat serta penambah penetrasi (Ghanbarzadeh et al., 2015). Niosom adalah vesikel surfaktan nonionik yang dapat mengenkapsulasi molekul obat dengan rentang kelarutan yang luas dan berpotensi menghantarkan obat hidrofobik dan hidrofilik (Auda et al., 2015). Tinjauan ini adalah artikel yang berfokus pada pengembangan formulasi niosomal gel sebagai sistem penghantaran obat antiinflamasi yang diberikan melalui transdermal. Dalam review ini, pertama-tama disajikan pengenalan singkat mengenai niosom dan mekanismenya dalam meningkatkan penetrasi obat hidrofilik maupun hidrofobik. Kedua, berbagai hasil studi dirangkum berupa karakteristik niosomal gel berisi obat antiinflamasi dengan berbagai jenis basis polimer dan membandingkan efikasi obatnya dengan sediaan konvensional. Mengingat banyaknya jenis obat antiinflamasi, tinjauan ini dapat membantu dalam merancang formulasi transdermal dalam sistem pembawa niosom.

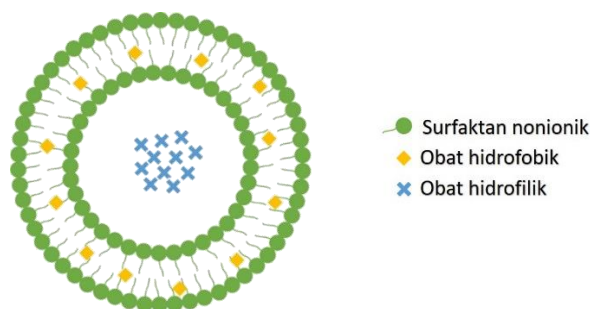
2. RESEARCH METHOD

Penelusuran pustaka dilakukan melalui mesin pencari *Google Scholar* dengan kata kunci berupa “niosomal gel”, “*transdermal drug delivery*”, “*anti-inflammation*”, “niosom” dan “penghantaran transdermal”. Penelusuran lanjutan dilakukan secara manual dari daftar pustaka yang relevan dengan kriteria inklusi yaitu waktu terbit antara 2014-2023.

3. RESULTS AND ANALYSIS

Niosom adalah sistem vesikular yang mengandung lapisan ganda surfaktan nonionik di sekitar inti, berstruktur bulat tunggal atau berlapis-lapis (Gambar 1) yang terdiri dari kolesterol dan surfaktan nonionik (Thi et al., 2020). Komponen tersebut dapat meningkatkan fluiditas membran kulit dengan berinteraksi dengan lapisan lipofilik. Sementara itu, dengan mengurangi kehilangan air melalui epidermis, niosom menyebabkan perubahan karakteristik stratum korneum sehingga hidrasinya meningkat dan struktur selnya yang padat mengendur. Niosom cocok untuk memuat obat hidrofilik dan hidrofobik, sedangkan niosom monolayer yang besar memiliki muatan inti berair yang lebih besar dan lebih cocok untuk enkapsulasi molekul obat hidrofilik dan niosom multilapis memiliki banyak lapisan ganda dan lebih cocok untuk memuat obat heterofilik (Xu et al., 2023). Sistem ini sangat bermanfaat dengan beberapa aplikasi. Vesikel niosomal banyak diselidiki untuk meningkatkan permeasi obat transdermal untuk beberapa bahan aktif farmasi (Auda et al., 2015; El-ridy et al., 2018).

Persyaratan penting untuk penghantaran transdermal adalah bahwa obat yang dibawa oleh pembawa harus mampu mencapai permukaan kulit dengan kecepatan memadai dan dalam jumlah yang cukup (G & P, 2020). Mekanisme peningkatan transdermal obat hidrofilik meliputi (a) peningkatan aktivitas termodinamika obat-vesikel obat yang dienkapsulasi dapat teradsorpsi dan menyatu pada permukaan kulit sehingga gradien aktivitasnya dapat meningkatkan tekanan difusi untuk permeasi obat pada permukaan yang bertindak sebagai kekuatan pendorong penetrasi obat melintasi stratum korneum; (b) modifikasi muatan listrik permukaan obat ionik; (c) jalur pori molekul besar yang larut dalam air dimuat dalam niosom. Sedangkan mekanisme peningkatan obat hidrofobik secara transdermal meliputi (a) gangguan *lipid bilayer* pada stratum korneum—modifikasi struktur stratum korneum, yaitu *lipid bilayer* yang padat, membantu mengisi ruang ekstraseluler dengan gangguan untuk meningkatkan kecepatan permeasi; (b) peningkatan permeasi transdermal melalui ukuran nano; (c) mengubah partisi obat menjadi lapisan kulit; (d) hidrasi kulit dan pelebaran saluran antar sel stratum korneum—niosom menyebabkan perubahan sifat penghalang stratum korneum, peningkatan hidrasi stratum korneum dengan menurunkan kehilangan air trans-epidermal, menjadikan melonggarnya struktur padat dan lisisnya membran oleh lisozim dan melepaskan obat yang terperangkap ke dalam sistem; dan (e) mengubah jalur permeasi zat lipofilik menjadi penghantaran folikel (G & P, 2020).



Gambar 1. Struktur Niosom

Selama beberapa tahun terakhir, pemberian obat transdermal dengan sistem niosom telah dipelajari dalam sejumlah model penyakit dan upaya saat ini difokuskan pada optimalisasi prosedur, komposisi baru, dan formulasi akhir. Keterbatasan niosom adalah sifat sediaannya yang cair sehingga kemungkinan kebocoran pada pengaplikasiannya. Kondisi ini dapat diatasi dengan penggabungan niosom dengan suatu pembawa seperti agen pembentuk gel untuk membentuk dispersi niosomal yang disebut niosomal gel. Sediaan ini dibuat untuk meningkatkan retensi terapi oleh kulit dan memberikan konsentrasi obat yang tinggi dan berkelanjutan di kulit (Muzzalupo & Tavano, 2015). Pemilihan pembawa yang tepat pada formulasi akhir merupakan faktor penting dalam memodulasi pelepasan dan permeasi obat melalui stratum korneum untuk mencapai lapisan terdalam. Banyaknya penggunaan polimer hidrogel dalam niosomal gel disebabkan oleh jaringan tiga dimensinya yang meningkatkan karakteristik yang diinginkan untuk produk topikal seperti daya lekat, konsistensi semi-padat, penguapan cepat tanpa efek residu, dan biokompatibilitas.

Bentuk ini bertindak sebagai strategi enkapsulasi kedua yang kompatibel untuk penggabungan niosom, meningkatkan pelepasan obat hidrofilik dan lipofilik secara berkelanjutan dengan meningkatkan penjagaan struktur *bilayer* surfaktan dan stabilitas vesikel (Nigro et al., 2020).

Niosom yang mengandung NSAIDs telah dikembangkan oleh berbagai kelompok peneliti. Obat jenis ini dapat menyebabkan iritasi mukosa lokal dan mengalami metabolisme lintas pertama di hati setelah pemberian oral, yang menyebabkan inaktivasi parsial. Dengan demikian, hanya 50% obat yang mencapai sirkulasi. Bentuk sediaan topikal diperlukan untuk penggunaan jangka panjang obat ini, terutama bila digunakan untuk mengalami gejala rematik. Kemanjuran NSAIDs secara topikal sangat bergantung pada kemampuannya menembus kulit (Muzzalupo & Tavano, 2015). Beberapa studi melaporkan berbagai karakteristik niosomal obat antiinflamasi yang diperoleh dan membandingkan efikasi obatnya dibandingkan dengan sediaan konvensional. Formulasi yang dilaporkan terangkum dalam Tabel 1.

Lornoksikam merupakan senyawa golongan NSAIDs ampuh yang termasuk ke dalam golongan obat BCS II yang dapat digunakan untuk mengurangi peradangan dan nyeri pada *rheumatoid arthritis* (Xu et al., 2023). El-ridy dkk. (2018) menyiapkan niosomal gel yang mengandung lornoksikam menggunakan carbopol 934 sebagai basis gel. Pola pelepasan lornoksikam dari niosomal gel terjadi dalam dua fase yaitu fase pelepasan terkontrol yang ditandai dengan laju pelepasan obat yang relatif sedang dan diikuti oleh fase stabil dengan laju pelepasan berkurang dan lambat yang dipertahankan selama 24 jam (El-ridy et al., 2018). Selain itu, profil permeasi obat dari niosomal gel dibandingkan dengan gel yang tanpa pembentukan niosom. Terdapat peningkatan yang signifikan ($p > 0,05$) pada koefisien permeasi lornoksikam ketika dibuat dalam sistem niosom dibandingkan dengan yang tanpa pembentukan niosom. Peningkatan deposisi juga meningkat satu setengah kali lipat pada niosomal gel. Peningkatan permeasi ini didukung oleh fakta bahwa surfaktan nonionik dalam formulasi niosom bertindak sebagai peningkat penetrasi. Surfaktan dalam bentuk vesikular mengurangi kristalinitas lipid bilayer intraseluler pada kulit dan meningkatkan permeasi obat. Selain itu, vesikel niosomal dalam ukuran nanometer menunjukkan karakteristik oklusif yang lebih tinggi dibandingkan gel biasa sehingga meningkatkan hidrasi kulit dan deposisi obat. Uji iritasi kulit membuktikan niosomal gel lornoksikam tidak mengiritasi ketika diaplikasikan pada daerah punggung tikus Wistar. Persentase penghambatan edema niosom lornoksikam secara signifikan lebih tinggi ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok lornoksikam bebas yang menunjukkan peningkatan aktivitas antiinflamasi niosom lornoksikam (El-ridy et al., 2018).

Tabel 1. Ringkasan Formulasi Niosomal Gel Yang Menghantarkan Berbagai Obat Antiinflamasi

Bahan aktif	Metode pembuatan	Surfaktan	Basis gel	Pustaka
Lornoksikam	Hidrasi lapis tipis	Span 40	Carbopol 934	(El-ridy et al., 2018)
Naproxen	Hidrasi lapis tipis	Span 60	Carbopol 940	(Mohanty et al., 2019)
Selekoksib	Hidrasi lapis tipis	Span 60, Span 40	Poloxamer 407 Carbopol 934 Kitosan	(Auda et al., 2015)
Meloksikam	Hidrasi lapis tipis	Span 60	Poloxamer 407 Carbopol 934 Kitosan	(El-badry et al., 2014)
Meloksikam	Penguapan fase terbalik	Tween 20, 40, 80 Brij 35, 58 Myrj 52	Na alginat Na CMC HPMC	(Usama et al., 2016)
Ibuprofen	Injeksi etanol	Span 60, Tween 60, Tween 65	Carbopol 914	(Ghanbarzadeh et al., 2015)
Natrium diklofenak	Injeksi etanol	Span 80	Na-CMC	(Thi et al., 2020)
Natrium diklofenak	Teknik ultrasonik	Span 20, Tween 20	Carbopol 941	(Akbari et al., 2021)
Betametason valerat	Hidrasi lapis tipis	Span 60, Span 40	Carbopol 934	(Mohamed et al., 2021)
Baclofen	Hidrasi lapis tipis	Span 60, Span 40	Carbopol 934	(El-nabarawi et al., 2015)
Diacerein	Hidrasi lapis tipis	Tween 40, Tween 60	HPMC 4000 Metilselulosa CMC	(El-say et al., 2015)

Tapentadol	Injeksi etanol	Span 60	Carbopol 931	(Jabbar, 2020)
Etodolak	Hidrasi lapis tipis	Span 60	Carbopol 940	(Asthana et al., 2016)

Mohanty dkk. (2019) mengoptimasi formulasi proniosom naproksen yang kemudian dimuat ke dalam niosomal gel untuk mengoptimasi penggunaan maltodekstrin, surfaktan, dan obat. Naproksen secara oral diberikan 0,75 – 2,25 g/hari dengan kelarutan yang rendah dalam air sekitar 15,9 mg/L pada suhu 25°C; log P 3,18; dan waktu paruh eliminasi 12-14 jam yang menyebabkan efikasi yang rendah (Szura et al., 2014). Data pelepasan obat menunjukkan bahwa formulasi optimal niosomal gel naproksen menunjukkan perilaku pelepasan obat yang lebih tinggi dan berkepanjangan. Penggabungan naproksen dalam gel berbasis niosom menghasilkan profil pelepasan obat yang jauh lebih lambat ($p < 0,1$) dibandingkan dengan niosom yang tidak dimasukkan ke dalam gel selama 24 jam. Perilaku pelepasan obatnya menunjukkan jenis bifasik yaitu pelepasan cepat diikuti dengan pelepasan lebih lambat dengan mekanisme pelepasan Higuchi. Pelepasan naproksen diatur oleh difusi melalui lapisan ganda niosomal yang membengkak dan matriks gel. Peningkatan viskositas matriks gel akan menghambat difusi obat dari bilayer niosom dan pelepasan obat ke medium. Hasil studi antiinflamasi menunjukkan efek yang lebih baik dibandingkan gel naproksen standar pada model tikus (Mohanty et al., 2019).

Selekoksib dengan sifat yang sangat lipofilik dikembangkan oleh Auda dkk. (2016) dalam formulasi niosomal gel untuk menurunkan efek merugikan yang diberikan secara oral. Penggabungan niosom ke dalam pembawa gel terstruktur menghasilkan pelepasan obat yang lebih lambat ($p < 0,05$) dibandingkan dengan formulasi niosom. Perbedaan yang diamati dalam pelepasan obat mungkin disebabkan oleh perbedaan struktur dan viskositas gel serta perbedaan interaksi obat-polimer. Urutan pelepasan obat dari gel niosomal yang berbeda adalah gel niosomal poloksamer > gel niosomal kitosan > gel niosomal carbopol. Hal ini mungkin disebabkan oleh viskositas gel yang dihasilkan. Viskositas gel adalah 1030, 1102, dan 1220 mPas untuk gel poloksamer, gel kitosan, gel carbopol, berturut-turut. Viskositas gel diketahui mengurangi difusi obat dari pembawa. Pelepasan obat dari formulasi gel yang berbeda ditemukan meningkat seiring dengan penurunan viskositas gel. Gel poloksamer menunjukkan pelepasan obat tertinggi karena viskositas terendah dibandingkan kedua gel lainnya. Hal ini mungkin karena pembatasan difusi yang disebabkan oleh jaringan polimer dari gel (Auda et al., 2015). Permeasi obat sebelum keadaan tunak adalah serupa untuk semua formulasi gel selama jam pertama kemudian permeasi berubah sesuai dengan kandungan formulasi gel. *Lag time* ketiga formula berada antara 0,5 dan 0,75 jam. Fluks obat selama *steady state* pada gel poloksamer secara signifikan lebih tinggi dibandingkan gel lainnya ($p > 0,5$) sesuai dengan viskositas masing-masing. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan berbanding terbalik antara viskositas formulasi gel dengan fluks obat (Auda et al., 2015). Penghambatan edema dengan metode yang sama menunjukkan tingkat yang berbeda dengan urutan yang sama seperti pada hasil pelepasan obat secara *in-vitro*. Hal ini membuktikan korelasi yang kuat antara persen pelepasan obat dari berbagai niosomal gel dengan aktivitas antiinflamasi (Auda et al., 2015).

El-badry dkk. (2014) memuat meloksikam dalam niosom dengan variasi komponen span 60 sebagai surfaktan dan profil pelepasan obat diselidiki dengan tiga basis gel yang berbeda yaitu poloksamer 407, kitosan, dan carbopol 934. Hasil pengamatan menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara presentase pelepasan obat ($p < 0,5$), persentase pelepasan obat tertinggi pada gel poloksamer 407 (80,5%), diikuti gel kitosan (70%) dan gel carbopol (60,3%). Perbedaan yang diamati dalam pelepasan obat mungkin disebabkan oleh perbedaan struktur dan viskositas gel serta perbedaan interaksi polimer-obat. Penggabungan niosom ke dalam pembawa gel terstruktur menghasilkan pelepasan obat yang lebih lambat ($p < 0,5$) secara signifikan dibandingkan dengan formulasi gel obat bebas. Hal tersebut diakibatkan oleh pembatasan difusi yang disebabkan oleh jaringan polimer dari gelnya. Efek antiinflamasi meloksikam dari formulasi niosomal gel dievaluasi menggunakan metode edema kaki tikus yang diinduksi karagenan dan menunjukkan keunggulan niosomal gel dibandingkan gel konvensional (El-badry et al., 2014). Usama dkk. (2016) juga mengembangkan niosom meloksikam dengan surfaktan yang berbeda yaitu Tween 20, 40, dan 80; Brij 35 dan 58; serta Myrj 52 yang kemudian dimuat dalam tiga basis hidrogel yang berbeda. Pelepasan obat secara *in-vitro* dari niosomal gel menunjukkan pelepasan obat yang lebih rendah

namun berkelanjutan dibandingkan dengan gel obat bebas. Penggabungan gliserol dan propilenglikol ke dalam gel juga menghasilkan peningkatan pelepasan obat secara *in-vitro*. Niosomal gel terpilih menunjukkan penetrasi kulit yang lebih tinggi dibandingkan dengan gel obat bebas. Selain itu, efek antiinflamasi dari niosomal gel yang dipilih secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan gel obat bebas yang kandungan obatnya setara (Usama et al., 2016).

Studi lain mengembangkan ibuprofen ke dalam niosom menggunakan span 60, tween 60, dan tween 65 yang dibuat dengan metode injeksi etanol. Permeasi obat dari sistem niosom dipelajari dan dibandingkan dengan sistem liposom dan konvensional (dalam gel carbopol dan larutan). Hasil menunjukkan terjadi peningkatan signifikan dalam permeasi ibuprofen melalui kulit pada sistem niosom dibandingkan lainnya dengan urutan sebagai berikut: span 60 > tween 65 > tween 60 > liposom > carbopol gel > larutan hidroetanol. Jumlah maksimum ibuprofen yang berpermeasi melalui kulit dan nilai fluks dari sistem niosomal sebesar 24 kali lebih tinggi dibandingkan sistem liposomal. Hasil tersebut menunjukkan formulasi vesikular terbukti meningkatkan akumulasi ibuprofen pada kulit tikus (Ghanbarzadeh et al., 2015).

Tran dkk. (2020) memformulasikan natrium diklofenak ke dalam sistem niosom dengan span 80 sebagai surfaktan nonionik yang dibuat secara injeksi etanol. Dalam studi permeasi *in-vivo*, konsentrasi obat dalam kulit, otot, dan darah diukur pada 1,5 jam setelah pemberian niosomal hidrogel dan emulgel voltaren pada kulit. Data menunjukkan bahwa konsentrasi obat pada kulit tikus dari kelompok niosomal hidrogel secara statistik lebih tinggi tiga kali lipat ($p < 0,005$) dibandingkan kelompok voltaren emulgel. Konsentrasi natrium diklofenak pada tikus kelompok voltaren emulgel secara statistik lebih rendah sekitar 1,8 kali ($p < 0,005$) dibandingkan kelompok niosomal hidrogel. Sedangkan konsentrasi obat dalam darah pada kedua kelompok tikus tidak berbeda secara signifikan ($p < 0,005$). Studi tersebut menunjukkan bahwa vesikel niosomal tidak hanya meningkatkan permeasi natrium diklofenak melalui kulit tetapi juga terakumulasi ke dalam kulit dan membawa jumlah obat yang lebih tinggi ke dalam jaringan otot di bawah tempat aplikasi. Namun, konsentrasi obat dalam darah tinggi karena kelarutan obat yang baik dalam air. Hasil permeasi kulit *in-vivo* menunjukkan bahwa vesikel niosomal yang diisi natrium diklofenak memiliki konsentrasi obat yang lebih tinggi pada jaringan target (otot) dibandingkan voltaren emulgel komersil (Thi et al., 2020). Akbari dkk. (2021) juga membuat niosomal natrium diklofenak yang diberikan secara transdermal. Niosom dibuat dengan kombinasi span 20 dan tween 20 yang dibuat dengan teknik ultrasonik. Berdasarkan hasil penelitian, natrium diklofenak mempunyai kemampuan menembus berbagai lapisan kulit. Untuk tujuan penghantaran transdermal, formulasi niosom dapat menjadi pilihan yang lebih baik dibandingkan formulasi gel konvensional. Kolesterol dalam niosom memiliki peranan penting dalam penetrasi obat ke dalam kulit yaitu dengan mempengaruhi dan memodulasi fluiditas, perilaku fase, dan stabilitas permeasi membran. Kolesterol dan esternya juga telah banyak digunakan sebagai peningkat penetrasi untuk pemberian topikal. Pelepasan obat *in-vitro* menunjukkan bahwa niosomal gel natrium diklofenak memiliki perilaku pelepasan terkontrol. Selain itu, aktivitas antiinflamasi ditunjukkan secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol pada model hewan (Akbari et al., 2021).

Betametason valerat, yang termasuk ke dalam kortikosteroid, telah banyak digunakan untuk mengobati beberapa kondisi inflamasi dan alergi. Bentuk niosomnya diformulasikan untuk meningkatkan aktivitas dan mengurangi efek samping sistemiknya. Mohamed dkk. (2020) membuat niosom dengan hidrasi lapis tipis menggunakan kombinasi span 60 dan span 40, kolesterol, dan dengan atau tanpa bahan penginduksi muatan seperti stearilamin atau disetil fosfat. Niosom menunjukkan pola pelepasan bifasik yang lebih berkelanjutan dibandingkan suspensinya. Penelitian *in-vivo* mengungkapkan bahwa niosomal gel menunjukkan efek antiinflamasi berkelanjutan yang lebih baik dibandingkan gel biasa dan produk komersil yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi lebih lanjut pada jaringan kaki (Mohamed et al., 2021).

Formulasi niosom juga diterapkan pada baklofen dengan penggunaan surfaktan span 60 dan 40 yang dibuat dengan hidrasi lapis tipis. Baklofen adalah agonis langsung pada reseptor $GABA_B$ dengan efek antiinflamasi. Studi permeasi *in-vitro* menunjukkan pemberian baklofen secara niosomal dalam basis gel carbopol menjadi sistem penghantaran yang cocok secara topikal. Hanya saja, pemeriksaan secara *in-vivo* setelah 24 jam mencerminkan tidak signifikannya perilaku antiinflamasi antara niosomal gel baklofen dan bentuk tablet yang dipasarkan ($p > 0,05$). Padahal

pembentukan niosom diharapkan dapat meminimalkan efek samping akibat penumpukan konsentrasi obat secara selektif sama seperti peningkatan waktu tinggal obat di stratum korneum dan epidermis sekaligus mengurangi penyerapan obat secara sistemik (El-nabarawi et al., 2015).

El-Say dkk. (2015) mengoptimasi sistem niosom pada diacerein dengan metode *response surface methodology* (RSM) dan memuatnya kedalam basis gel untuk pemberian topikal. Aktivitas farmakodinamik niosomal gel diacerein dalam HPMC 3% menunjukkan penghambatan maksimum ukuran edema yang signifikan sebesar 37,66% dibandingkan dengan gel komersil sebesar 20,83% ($p < 0,05$). Hasil ini merekomendasikan penggabungan niosom diacerein dalam HPMC 3% untuk aplikasi topikal sebagai obat antiinflamasi yang manjur untuk pengobatan osteoarthritis (El-say et al., 2015).

Tapentadol yang juga obat antiinflamasi dengan sebagian besar digunakan untuk *rheumatoid arthritis* dengan dosis oral 200 mg per hari. Rendahnya bioavailabilitas memungkinkan diberikan secara transdermal dalam sistem niosom. Niosom dibuat dengan teknik injeksi etanol dan dikarakterisasi fisikokimianya. Studi permeasi kulit secara *in-vitro* menunjukkan 98,92% obat berpermeasi selama 24 jam. Niosomal gelnya dilakukan uji permeasi melalui kulit tikus secara *ex-vivo* menunjukkan bahwa suspensi niosomal menghasilkan fluks maksimal dibandingkan niosomal gel dan gel biasa (Jabbar, 2020).

Asthana dkk. (2016) memformulasikan etodolak dalam niosomal gel topikal. Niosom dibuat dengan hidrasi lapis tipis pada berbagai rasio kolesterol dan span 60. Formulasi niosom menunjukkan persentase pelepasan obat yang tinggi setelah 24 jam (94,91%) pada rasio 1:1 antara surfaktan dan kolesterol. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa niosomal gel memiliki studi permeasi kulit yang lebih baik dibandingkan gel topikal biasa. Penelitian lebih lanjut mengungkapkan penghambatan peradangan yang lebih baik pada kasus niosomal gel topikal dibandingkan gel biasa dan formulasi niosomal. Penelitian ini menunjukkan bahwa formulasi ke dalam niosomal gel memberikan pemberian obat yang berkelanjutan dan berkepanjangan (Asthana et al., 2016).

4. CONCLUSION

Berdasarkan bahasan yang dipaparkan, formulasi niosom ke dalam basis gel pada berbagai hasil penelitian menunjukkan pelepasan dan permeasi obat melalui kulit yang lebih baik dibandingkan dengan formulasi konvensional. Keberadaan komponen kolesterol dan surfaktan menjadi peran penting dalam membantu permeasi obat melalui kulit dalam hal peningkatan jumlah molekul obat yang berpermeasi maupun tingkat kedalaman permeasi yang terjadi. Polimer pembentuk hidrogel merupakan pilihan pertama dalam pemuatan niosom karena bersifat biokompatibel dan mudah diperoleh. Carbopol menjadi polimer terbanyak yang dipilih karena sifatnya yang mudah menyebar, membentuk sediaan homogen dan transparan.

REFERENCES

- Akbari, J., Saedi, M., Morteza-semnani, K., Mohammad, S., Hashemi, H., Babaei, A., Eghbali, M., Rostamkalei, S. S., Asare-addo, K., & Nokhodchi, A. (2021). Innovative topical niosomal gel formulation containing diclofenac sodium (nifenac). *Journal of Drug Targeting*, 30(1), 108–117. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2021.1941060>
- Asthana, G. S., Asthana, A., Singh, D., & Sharma, P. K. (2016). Etodolac containing topical niosomal gel: formulation development and evaluation. *Journal of Drug Delivery*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/9324567>
- Auda, S. H., Fathalla, D., Fetih, G., El-badry, M., & Shakeel, F. (2015). Niosomes as transdermal drug delivery system for celecoxib: in vitro and in vivo studies. *Polymer Bulletin*, 73, 1229–1245. <https://doi.org/10.1007/s00289-015-1544-8>
- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*, 180(July). <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
- Conte, R., Marturano, V., Peluso, G., Calarco, A., & Cerruti, P. (2017). Recent advances in nanoparticle-mediated delivery of anti-inflammatory phytochemicals. *International Journal*

- of *Molecular Sciences*, 18(709), 1–23. <https://doi.org/10.3390/ijms18040709>
- El-badry, M., Fetih, G., Fathalla, D., & Shakeel, F. (2014). Transdermal delivery of meloxicam using niosomal hydrogels: in vitro and pharmacodynamic evaluation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 20(7), 820–826. <https://doi.org/10.3109/10837450.2014.926919>
- El-nabarawi, M. A., Bendas, E. R., El-ridy, M. S., Abdel-Jaleel, G. A., & Nasr-Alla, M. (2015). Formulation and evaluation of topical niosomal gel of baclofen. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(1), 277–288.
- El-ridy, M. S., Yehia, S. A., Mohsen, A. M., El-awdan, S. A., & Darwish, A. B. (2018). Formulation of niosomal gel for enhanced transdermal lornoxicam delivery: in-vitro and in-vivo evaluation. *Current Drug Delivery*, 15(1), 122–133. <https://doi.org/10.2174/1567201814666170224141548>
- El-say, K. M., Abd-allah, F. I., Lila, A. E., Hassan, A. E. A., & Kassem, A. E. A. (2015). Diacerein niosomal gel for topical delivery: development, in vitro and in vivo assessment. *Journal of Liposome Research*, 26(1), 57–68. <https://doi.org/10.3109/08982104.2015.1029495>
- G, D. B., & P, V. L. (2020). Recent advances of non-ionic surfactant-based nano-vesicles (niosomes and proniosomes): a brief review of these in enhancing transdermal delivery of drug. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00117-y>
- Ghanbarzadeh, S., Khorrami, A., & Arami, S. (2015). Nonionic surfactant-based vesicular system for transdermal drug delivery drug delivery. *Drug Delivery*, 22(8), 1071–1077. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.873837>
- Jabbar, A. S. A. (2020). In-vitro; ex-vivo assessment of anti-inflammatory Tapentadol loaded non-ionic surfactant vesicular systems for effective transdermal delivery. *Systematic Review in Pharmacy*, 11(12), 636–643.
- Kaur, D., & Kumar, S. (2018). Niosomes: Present scenario and future aspects. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(5), 35–43. <https://doi.org/10.22270/jddt.v8i5.1886>
- Kumar, L., Verma, S., Singh, M., Tamanna, T., & Utreja, P. (2018). Advanced drug delivery systems for transdermal delivery of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Current Drug Delivery*, 15(8), 1087–1099. <https://doi.org/10.2174/1567201815666180605114131>
- Mohamed, M. I., Kassem, M. A., Khalil, R. M., Mohamed, M., Darwish, A. B., Salama, A., & Wagdi, M. A. (2021). Enhancement of the anti-inflammatory efficacy of betamethasone valerate via niosomal encapsulation. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(6), 14640–14660. <https://doi.org/10.33263/BRIAC116.1464014660>
- Mohanty, D., Rani, M. J., Haque, M. A., Jahangir, M. A., Imam, S. S., & Jamal, S. (2019). Preparation and evaluation of transdermal naproxen niosomes: formulation optimization to preclinical anti-inflammatory assessment on murine model. *Journal of Liposome Research*, 30(4), 377–387. <https://doi.org/10.1080/08982104.2019.1652646>
- Muzzalupo, R., & Tavano, L. (2015). Niosomal drug delivery for transdermal targeting: recent advances. *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery*, 23. <https://doi.org/10.2147/rrtd.s64773>
- Nigro, F., Cerqueira, S., Pereira, E., Regina, C., & Mansur, E. (2020). Niosome-based hydrogel as a potential drug delivery system for topical and transdermal applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 0(0), 1–18. <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1848833>
- Shah, J., Nair, A. B., Shah, H., Jacob, S., Shehata, T. M., & Morsy, M. A. (2019). Enhancement in antinociceptive and anti-inflammatory effects of tramadol by transdermal proniosome gel. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(6), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.05.001>
- Szura, D., Ozimek, L., Przybulo, M., Karłowicz-bodalska, K., Jazwinska-tarnawska, E., Wiela-hojenska, A., & Han, S. (2014). The impact of liposome on transdermal permeation of naproxen - in vitro studies. *Polish Pharmaceutical Society*, 71(1), 145–151.
- Thi, Y., Tran, H., Tran, G. N., Hoang, A. L., Thi, G., & Vu, T. (2020). Niosomes loaded with diclofenac for transdermal administration: Physico-chemical characterization, ex vivo and in

- vivo skin permeation studies. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(12), 53–61. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.101207>
- Usama, A., Fetih, G., & El-faham, T. (2016). Performance of meloxicam niosomal gel formulations for transdermal drug delivery. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 12(2), 1–14. <https://doi.org/10.9734/BJPR/2016/26985>
- Xu, Y., Zhao, M., Cao, J., Fang, T., Zhang, J., Zhen, Y., Wu, F., Yu, X., Liu, Y., Li, J., & Wang, D. (2023). Applications and recent advances in transdermal drug delivery systems for the treatment of rheumatoid arthritis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 13(11), 4417–4441. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.05.025>

