



REVIEW ARTIKEL : PENINGKATAN KELARUTAN BAHAN AKTIF FARMASI DENGAN METODE SOLUBILISASI MISELAR

Annisa Kartika Sari^{1*}, Nurihardiyanti²

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surabaya, Surabaya, 60113, Indonesia

²Program Studi S1 Farmasi Klinik dan Komunitas, STIKes Widya Dharma Husada, Tangerang Selatan, 15417, Indonesia

<p>ARTICLE INFORMATION</p>	<p>A B S T R A C T</p>
<p>*Corresponding Author Annisa Kartika Sari E-mail: annisakartika@um-surabaya.ac.id</p>	<p><i>Solubility is the most critical factor affecting the successful of pharmaceutical manufacturing process. Active pharmaceutical ingredients with low solubility in water pose a challenge to the development of pharmaceutical dosage forms. A possible method to overcome the solubility problem of active pharmaceutical ingredients is micellar solubilization. Micelles have the capacity to effectively increase water solubility. The micellar solubilization method can be carried out through the dissolution of active ingredients in the hydrophobic micelle core as well as interaction with polar groups or incorporation of polar or nonpolar micelle interfaces. The micellar solubilization method can make it easier for formulators to make pharmaceutical preparations in the form of solutions, especially for soluble or highly soluble active pharmaceutical ingredients in water with the help of surfactants. Experimental results in several studies show that the use of the micellar solubilization method by adding several types of micelles including PEG-PPG-PEG, PEG- PBCL, CMC, UCR, CR, AOT and NaDPPG is proven to increase the solubility of active pharmaceutical ingredients efficiently.</i></p>
<p><i>Keywords:</i> <i>Micellar solubilization</i> <i>Solubility</i> <i>Surfactant</i></p>	<p>A B S T R A K</p> <p>Kelarutan merupakan faktor kritis yang mempengaruhi keberhasilan proses manufaktur sediaan farmasi. Bahan aktif farmasi dengan kelarutan yang rendah dalam air menjadi tantangan pada pengembangan bentuk sediaan farmasi. Salah satu metode yang dapat diterapkan untuk mengatasi permasalahan kelarutan bahan aktif farmasi yaitu solubilisasi miselar. Misel memiliki kapasitas untuk meningkatkan kelarutan dalam air secara efektif. Metode solubilisasi miselar dapat dilakukan melalui pelarutan bahan aktif dalam inti misel hidrofobik serta interaksi dengan gugus polar atau penggabungan <i>interface</i> misel polar atau nonpolar. Metode solubilisasi miselar dapat mempermudah formulator untuk membuat sediaan farmasi berupa larutan, terutama untuk bahan aktif farmasi yang sukar larut atau sangat sukar larut dalam air melalui bantuan surfaktan. Hasil percobaan pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan metode solubilisasi miselar dengan menambahkan beberapa jenis misel antara lain PEG-PPG-PEG, PEG- PBCL, CMC, UCR, CR, AOT dan NaDPPG terbukti dapat meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi secara efisien.</p>
<p>Kata Kunci: Solubilisasi Miselar Kelarutan Surfaktan</p>	<p>This is an open access article under the CC-BY-NC-SA license.</p>
<p>Manuskrip diterima: 09 03 2023 Manuskrip direvisi: 27 04 2023 Manuskrip dipublikasi: 30 04 2023</p>	

		
		Copyright © 2023 Annisa Kartika Sari ^{1*} , Nurihardiyanti ²

PENDAHULUAN

Kelarutan bahan aktif farmasi yang rendah menjadi tantangan pada tahap pengembangan sediaan farmasi. Karakteristik kelarutan bahan aktif farmasi menjadi perhatian khusus dan harus dikendalikan pada proses formulasi sediaan karena mayoritas penyebab kegagalan pengembangan obat baru yaitu kelarutan bahan aktif farmasi yang rendah dalam air. Permasalahan terkait kelarutan diantaranya dapat memengaruhi bioavailabilitas dari bahan aktif farmasi karena kelarutan yang rendah akan menurunkan kecepatan disolusi, sehingga membatasi jumlah obat yang terabsorpsi ke dalam pembuluh darah dan menyebabkan penurunan bioavailabilitas dari bahan aktif farmasi (Sagala, 2019).

Bahan aktif farmasi yang beredar di pasaran saat ini tersedia dalam berbagai bentuk sediaan, dimana lebih dari 40% sediaan tersebut memiliki kelarutan yang buruk dalam air dan hampir 90% senyawa bersifat kurang larut dalam air. Senyawa-senyawa baru dengan potensi farmakologis yang dihasilkan pada riset penemuan obat baru pun cenderung bersifat hidrofobik, sehingga tingkat kelarutannya menjadi lebih rendah. Hal ini menjadi tantangan bagi para formulator karena untuk

menghasilkan formulasi dengan onset kerja yang cepat membutuhkan kelarutan bahan aktif farmasi yang tinggi dalam air (Setyawan, 2019).

Salah satu strategi peningkatan kelarutan yang potensial untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi yang sukar larut dalam air adalah dengan menggunakan misel. Misel merupakan agregat yang terdiri dari beberapa molekul surfaktan yang terbentuk karena interaksi termodinamika antara pelarut seperti air dan molekul hidrofobik. Misel memiliki kapasitas untuk meningkatkan kelarutan dalam air secara efektif, dimana proses kelarutan dapat terjadi ketika inti misel hidrofobik menjerap bahan aktif yang bersifat hidrofobik serta bagian cangkang yang berinteraksi dengan air sehingga kelarutan bahan aktif dapat meningkat. Solubilisasi miselar adalah solusi alternatif yang banyak digunakan untuk meningkatkan disolusi diikuti dengan peningkatan bioavailabilitas bahan aktif farmasi yang sukar larut. Sistem miselar dapat memberikan keuntungan untuk penghantaran bahan aktif farmasi karena dapat mengurangi toksisitas atau efek samping serta dapat meningkatkan

permeabilitas melintasi *barrier* fisiologis (Jabbari M & Teymoori F, 2018)

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dilakukan studi literatur ini agar dapat menjadi sumber informasi yang dapat

dimanfaatkan dalam melaksanakan penelitian terkait peningkatan kelarutan bahan aktif farmasi dengan metode solubilisasi miselar.

METODE

Penyusunan *literature review* ini dilakukan dengan pencarian artikel melalui berbagai database jurnal seperti Google Scholar, PubMed, Science Direct, MDPI, dan NCBI. Penulis menentukan beberapa kriteria inklusi yaitu artikel yang dikaji

merupakan *fulltext*, membahas tentang metode peningkatan kelarutan bahan aktif farmasi : solubilisasi miselar, berbahasa inggris. Pengkajian artikel dilakukan mulai Juni 2022 sampai dengan Januari 2023.

HASIL

Tabel 1. Literatur yang mengkaji metode Solubilisasi Miselar

No	Penulis Jurnal (Tahun) dan Judul	Bahan Aktif Farmasi	Surfaktan Pembentuk Misel	Hasil Studi
1.	Öztürk-Atar, K., Kaplan, M., & Çalış, S., (2020) Development and evaluation of polymeric micelle containing tablet formulation for poorly water-soluble drug: Tamoxifen citrate.	Tamoxifen citrate (BCS Kelas II)	Kopolimer <i>triblock</i> poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol) / (PEG-PPG-PEG)	Enkapsulasi Tamoxifen (TMX) ke dalam misel PEG-PPG-PEG dapat memfasilitasi penyerapan sel, yang menyebabkan peningkatan sitotoksitas pada sel kanker MCF-7. Formulasi tablet yang mengandung misel TMX terliofilisasi menunjukkan disolusi yang lebih baik daripada tablet TMX komersial (Tamoxifen® TEVA). Dapat diperkirakan bahwa laju disolusi obat yang diperoleh dan peningkatan sitotoksitas terhadap sel tumor akan menghasilkan peningkatan bioavailabilitas dan tolerabilitas TMX.

2.	Rad, A. H., Asiaee, F., Jafari, S., Shayanfar, A., Lavasanifar, A., & Molavi, O., (2020). Poly (ethylene glycol)-poly (ϵ -caprolactone)- based micelles for solubilization and tumor-targeted delivery of silibinin	Silibinin (BCS Kelas II)	<p><i>Block</i> hidrofilik : Poly(ethylene glycol) (PEG)</p> <p><i>Block</i> hidrofobik : poly(α-benzylcarboxylate-ϵ-caprolactone) (PBCL)</p>	<p>Misel yang terdiri dari PEG-PBCL dapat mengenkapsulasi Silibinin dengan efisiensi enkapsulasi tertinggi. Misel PEG-PBCL dapat melarutkan 1 mg Silibinin dalam 1 mL air sementara jumlah Silibinin yang larut ditemukan sebesar 0,092 mg / mL tanpa adanya misel polimer. Misel PEG-PBCL memfasilitasi pelepasan Silibinin yang berkelanjutan. Silibinin yang dienkapsulasi dalam misel PEG-PBCL menghasilkan efek penghambatan pertumbuhan pada sel kanker B16 yang secara signifikan lebih tinggi daripada yang teramati pada obat bebas.</p>
3.	Tiwari, S., Ma, J., Rathod, S. and Bahadur, P., (2021). Solubilization of quercetin in P123 micelles: Scattering and NMR studies.	Quercetin (BCS Kelas II)	Pluronic P-123	<p>Quercetin dapat dienkapsulasi dalam Pluronic P-123. Ketika konsentrasi P123 dinaikkan dari 0,5% menjadi 10% pada suhu 37°C sinyal kelarutan Quercetin tumbuh lebih kuat</p>
4.	Vinarov, Z., Gancheva, G., Katev, V., Tcholakova, S. S. (2018). Albendazole Solution Formulation via Vesicle-to-Micelle Transition of Phospholipid-Surfactant Aggregates	Albendazole (BCS Kelas II)	Double chain sodium dioctylsulfosuccinate (AOT)	<p>Kombinasi fosfolipid-surfaktan dari 40% natrium dipalmitoyl-fosfatidilgliserol + 60% AOT memberikan kelarutan albendazol tertinggi (4,4 mg/mL), ukuran agregat koloid terkecil (11 nm) dan stabil terhadap pengenceran dengan model serum manusia pada (dan di atas) rasio 1:12.</p>

5.	Senthilkumar, M., Sheelarani, B., Joshi, R. G., Dash, S. (2019). Solubilization and interaction of ciprofloxacin with pluronics and their mixed micelles.	Ciprofloxacin (BCS Kelas IV)	Pluronic F108 dan Pluronic L81	Sistem misel yang terdiri atas kombinasi Pluronic F108 dan Pluronic L81 menunjukkan efek yang signifikan pada kelarutan Ciprofloxacin
6.	Khayyal, M. T., El-Hazek, R. M., El-Sabbagh, W. A., Frank, J., Behnam, D., Abdel-Tawab, M. (2020). Micellar Solubilization Enhances The Anti-Inflammatory Effect of Xanthohumol.	Xanthohumol (BCS Kelas II)	Polysorbate 80	Efektivitas antiinflamasi xanthohumol meningkat pesat ketika diformulasikan dengan metode solubilisasi miselar. Dosis 5 mg/kg Misel Xanthohumol sama efektifnya dengan 3 mg/kg diklofenak.

PEMBAHASAN

Solubilisasi miselar adalah salah satu teknik yang sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi yang memiliki permeabilitas yang baik tetapi kelarutan yang rendah dalam air (*Biopharmaceutical Class System* Kelas II). Solubilisasi miselar merupakan suatu bentuk proses inkorporasi senyawa ke dalam misel. Pembentukan misel akan terjadi pada penggunaan konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi, dimana konsentrasi surfaktan tersebut akan membentuk agregat yang disebut misel pada *Critical Micelle Concentration* (CMC) atau Konsentrasi Kritis Misel. CMC bermula ketika konsentrasi surfaktan ditingkatkan diikuti dengan menurunnya tegangan permukaan, kemudian ketika

telah mencapai CMC maka tegangan permukaan tidak akan berubah meskipun konsentrasi surfaktan ditingkatkan. Sehingga surfaktan mampu untuk meningkatkan kelarutan zat aktif obat yang rendah melalui pembentukan misel tersebut. CMC dapat ditentukan dengan mengukur sifat fisika sebagai fungsi konsentrasi namun dapat ditentukan pula melalui pengukuran konduktivitas, konduktivitas ekuivalen, tekanan osmosis dan turbiditas (Sagala R J, 2019)

Surfaktan mampu berinteraksi secara kompleks dengan obat tertentu. Terdapat tiga jenis surfaktan yang sering digunakan dalam praktek formulasi, yaitu surfaktan anionik, surfaktan nonionik serta surfaktan kationik. Surfaktan anionik

adalah surfaktan dengan gugus alkil terikat pada suatu anion. Surfaktan nonionik adalah surfaktan dengan gugus alkil yang tidak bermuatan, serta surfaktan kationik adalah surfaktan dengan gugus alkil terikat pada suatu kation (Fiyani A, et al, 2020).

Beberapa jenis surfaktan terbukti dapat digunakan dalam metode solubilisasi miselar sehingga dapat membentuk misel dan meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi yang termasuk sistem klasifikasi biofarmasetika atau *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II dan kelas IV. Bahan aktif farmasi yang termasuk dalam BCS Kelas II dan BCS Kelas IV memiliki karakter kelarutan yang rendah, sehingga perlu teknik khusus untuk meningkatkan kelarutannya. Tamoxifen, obat yang digunakan sebagai standar terapi hormonal pada wanita penderita kanker payudara termasuk dalam BCS Kelas II. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Öztürk-Atar dan tim (2020), enkapsulasi Tamoxifen (TMX) ke dalam misel PEG-PPG-PEG dapat memfasilitasi penyerapan sel, yang menyebabkan peningkatan sitotoksitas pada sel kanker MCF-7. Formulasi tablet yang mengandung misel TMX terliofilisasi menunjukkan disolusi yang lebih baik daripada tablet TMX komersial (Tamoxifen® TEVA). Dengan demikian, dapat diperkirakan bahwa laju disolusi TMX meningkat sehingga terjadi

peningkatan sitotoksitas terhadap sel tumor dan akan menghasilkan peningkatan bioavailabilitas serta tolerabilitas TMX.

Salah satu obat golongan flavonoid yang bersifat *chemopreventive* yaitu Silibinin terbukti kelarutannya dapat meningkat ketika diformulasikan menggunakan metode solubilisasi miselar. Rad dan Tim (2020) melakukan pembentukan misel yang terdiri dari PEG-PBCL. Misel PEG-PBCL dapat melarutkan 1 mg Silibinin dalam 1 mL air, bila dibandingkan tanpa misel polimer jumlah Silibinin yang larut ditemukan sebesar 0,092 mg / mL. Misel PEG-PBCL juga dapat memfasilitasi pelepasan Silibinin yang berkelanjutan. Silibinin yang dienkapsulasi dalam misel PEG-PBCL menghasilkan efek penghambatan pertumbuhan pada sel kanker B16 yang secara signifikan lebih tinggi daripada yang teramati pada obat bebas.

Bahan aktif farmasi lainnya yang terbukti dapat ditingkatkan kelarutannya dengan teknik solubilisasi miselar adalah Quercetin. Tiwari dan Tim (2021) dalam penelitiannya menemukan bahwa Quercetin dapat dienkapsulasi dalam Pluronic P-123. Ketika konsentrasi P123 dinaikkan dari 0,5% menjadi 10% pada suhu 37°C sinyal kelarutan Quercetin tumbuh lebih kuat. Selain itu, antielmintik seperti Albendazole (BCS Kelas II) ketika

diformulasikan dengan teknik solubilisasi miselar menunjukkan peningkatan kelarutan (4,4 mg/mL). Bahan pembentuk misel yang digunakan adalah kombinasi fosfolipid-surfaktan dari 40% natrium dipalmitoyl-fosfatidilgliserol + 60% AOT. Misel yang dihasilkan menunjukkan ukuran agregat koloid terkecil (11 nm) dan stabil terhadap pengenceran dengan model serum manusia pada (dan di atas) rasio 1:12 (Vinarov *et al*, 2018).

Golongan obat lainnya yang termasuk BCS Kelas II adalah Xanthohumol. Khayyal dan Tim (2020) menerapkan teknik solubilisasi miselar dengan menggunakan surfaktan pembentuk misel Polysorbate 80. Hasil menunjukkan bahwa efektivitas antiinflamasi xanthohumol meningkat pesat ketika diformulasikan dengan metode solubilisasi miselar. Dosis 5 mg/kg Misel Xanthohumol sama efektifnya dengan 3 mg/kg diklofenak. Selain itu, teknik solubilisasi miselar juga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang termasuk dalam BCS Kelas IV seperti Ciprofloxacin. Sistem misel yang terdiri atas kombinasi Pluronic F108 dan Pluronic L81 dapat menunjukkan efek yang signifikan pada kelarutan Ciprofloxacin (Senthilkumar *et al*, 2019). Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan, dapat dilihat bahwa teknik solubilisasi

miselar bisa diterapkan untuk strategi peningkatan kelarutan yang menjanjikan suatu bahan aktif farmasi yang memiliki karakter kelarutan yang rendah.

KESIMPULAN

Berdasarkan kajian pustaka yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa menurut beberapa riset, bahan aktif farmasi yang tergolong BCS Kelas II (Permeabilitas Tinggi, Kelarutan Rendah) dan BCS Kelas IV (Permeabilitas Rendah, Kelarutan Rendah) menunjukkan kelarutan yang lebih tinggi ketika diformulasikan dengan teknik solubilisasi miselar, bahkan beberapa bahan aktif yang diformulasi menunjukkan profil disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan produk yang telah dikomersilkan. Hal tersebut dapat terjadi karena adanya interaksi antara bahan aktif farmasi dengan molekul misel sehingga menyebabkan kelarutan bahan aktif meningkat.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Soufi, W., Novo, M., 2021. A Surfactant Concentration Model For The Systematic Determination Of The Critical Micellar Concentration And The Transition Width. *Molecules*.Doi:10.3390/Molecules26175339
- Fauziah, Mina (2021) *Formulasi Sediaan Serum Mikroemulsi Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun*

- Kersen (Muntingia Calabura L.)*. Sarjana Thesis, Stikes Bth Tasikmalaya.
- Jabbari, M., & Teymoori, F., 2018. An Insight Into Effect Of Micelle-Forming Surfactants On Aqueous Solubilization And Octanol/Water Partition Coefficient Of The Drugs Gemfibrozil And Ibuprofen. *Journal Of Molecular Liquids*, 262, 1-7
- Khayyal, M.T., El-Hazek, R.M., ... Abdel-Tawab, M., 2020. Micellar solubilization enhances the anti-inflammatory effect of xanthohumol. *Phytomedicine* 71. doi:10.1016/j.phymed.2020.153233
- Öztürk-Atar, K., Kaplan, M., & Çalış, S., 2020. Development and evaluation of polymeric micelle containing tablet formulation for poorly water-soluble drug: Tamoxifen citrate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(10), 1695-1704.
- Rad, A. H., Asiaee, F., Jafari, S., Shayanfar, A., Lavasanifar, A., & Molavi, O., 2020. Poly (ethylene glycol)-poly (ϵ -caprolactone)- based micelles for solubilization and tumor-targeted delivery of silibinin. *BioImpacts: BI*, 10(2), 87.
- Sagala, R. J., 2019. Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan., *Jurnal Farmasi Galenika.*, 5(1), 84-92.
- Senthilkumar, M., et al., 2019. Solubilization and interaction of ciprofloxacin with pluronics and their mixed micelles. *New Journal of Chemistry*, 43.42: 16530-16537.
- Setyawan, D., & Farm, D. P. P. S., 2019. *Strategi Peningkatan Kelarutan Bahan Aktif Farmasi*. Airlangga University Press.
- Tiwari, S., Ma, J., Rathod, S. and Bahadur, P., 2021. Solubilization of quercetin in P123 micelles: Scattering and NMR studies. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 621, p.126555.
- Vinarov, Z., Gancheva, G., ... Tcholakova, S.S., 2018. Albendazole solution formulation via vesicle-to-micelle transition of phospholipid-surfactant aggregates. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 44, 1130–1138. doi:10.1080/03639045.2018.1438461