



Review Artikel: Pengaruh Sistem Emulsi Lipid terhadap Farmakokinetika Obat Lipofili

Ghina Salsabila^{1*}, Candra Dwipayana Hamdin², Karlina Dwi Febrianingsih³, Naya Wahyu Anindiya⁴, Febriana Putri Rohmayani⁵, Haulya Razkianita⁶, Siti Maesarah⁷, Sabila Rosyada⁸, Puji Elok Dzakirah⁹

¹⁻⁹ Program Studi Farmasi, Universitas Mataram, Indonesia

*Penulis Korespondensi: ghinasalsabila112@gmail.com

Abstract. *Lipophilic drugs have low water solubility and often exhibit inconsistent absorption profiles, which can lead to suboptimal therapeutic outcomes in clinical use. Lipid-based drug delivery systems have emerged as a promising and widely studied formulation strategy because they are able to significantly enhance the solubility, bioavailability, and systemic distribution of lipophilic drugs. This study aims to identify how various lipid emulsion systems modify the pharmacokinetic profile of lipophilic drugs, compare the differences in effects among different types of emulsions, and highlight the key formulation characteristics that contribute to these pharmacokinetic parameter changes. The study was conducted through a comprehensive literature review of national and international scientific articles published between 2015 and 2025. The results indicate that lipid emulsion systems modify pharmacokinetics primarily through increased drug dissolution, accelerated absorption processes, reduced first-pass metabolism, and facilitation of lymphatic transport pathways. These mechanisms consistently result in increased C_{max}, AUC, and overall bioavailability. The formulation characteristics that strongly influence these outcomes include nano-sized droplet distribution, lipid type selection, surfactant and co-surfactant composition, amorphous drug form, and the physical stability of the emulsion system.*

Keywords: *Bioavailability; Lipid Emulsions; Lipid-Based Drug Delivery Systems; Lipophilic Drugs; Pharmacokinetic Profile.*

Abstrak. Obat lipofilik memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan sering menunjukkan profil absorpsi yang tidak konsisten, sehingga dapat menyebabkan hasil terapi yang kurang optimal dalam penggunaan klinis. Sistem penghantaran obat berbasis lipid telah muncul sebagai strategi formulasi yang menjanjikan dan banyak diteliti karena mampu secara signifikan meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, dan distribusi sistemik obat lipofilik. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi bagaimana berbagai sistem emulsi lipid memodifikasi profil farmakokinetik obat lipofilik, membandingkan perbedaan efek di antara berbagai jenis emulsi, serta menyoroti karakteristik formulasi utama yang berkontribusi terhadap perubahan parameter farmakokinetik tersebut. Penelitian ini dilakukan melalui tinjauan literatur komprehensif terhadap artikel ilmiah nasional dan internasional yang dipublikasikan antara tahun 2015 hingga 2025. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sistem emulsi lipid memodifikasi farmakokinetik terutama melalui peningkatan pelarutan obat, percepatan proses absorpsi, penurunan metabolisme lintas pertama (*first-pass metabolism*), serta fasilitasi jalur transport limfatik. Mekanisme tersebut secara konsisten menghasilkan peningkatan nilai C_{max}, AUC, dan bioavailabilitas secara keseluruhan. Karakteristik formulasi yang sangat memengaruhi hasil tersebut meliputi distribusi ukuran droplet nano, pemilihan jenis lipid, komposisi surfaktan dan ko-surfaktan, bentuk obat amorf, serta stabilitas fisik sistem emulsi.

Kata Kunci: Bioavailabilitas; Emulsi Lipid; Obat Lipofilik; Profil Farmakokinetik; Sistem Penghantaran Obat Berbasis Lipid.

1. LATAR BELAKANG

Obat-obat lipofilik banyak digunakan dalam terapi penyakit kronis dan juga kanker. Namun, penghantaran oral obat lipofilik dengan metabolisme yang tidak stabil masih menjadi tantangan besar. Sebagian besar obat dengan kelarutan air rendah menunjukkan penyerapan gastrointestinal yang tidak konsisten, sehingga menghasilkan efek terapeutik yang suboptimal akibat solubilitas *in vivo* yang tidak memadai (Khan et al., 2015). Selain keterbatasan solubilitas di saluran cerna, hambatan lain seperti aktivasi oleh transporter efluks, terutama P-

glycoprotein (P-gp), serta metabolisme ekstensif oleh enzim sitokrom P450 (CYP) turut berkontribusi terhadap eliminasi lintas pertama (*first-pass metabolism*) dan rendahnya bioavailabilitas obat lipofilik (Khan et al., 2015).

Kendala-kendala tersebut menjadikan strategi formulasi sebagai aspek kunci dalam upaya meningkatkan bioavailabilitas dan konsistensi paparan terapeutik obat lipofilik. Meskipun berbagai penelitian formulasi dan sejumlah studi *in vivo* melaporkan peningkatan bioavailabilitas atau perubahan pola distribusi setelah obat dikemas dalam emulsi lipid (Ye et al., 2022; Asfour et al., 2023; Nurdianti et al., 2023; Kok et al., 2022), tetapi masih terdapat kesenjangan berupa belum tersedianya review yang secara sistematis mengintegrasikan berbagai tipe sediaan emulsi lipid dengan perubahan kuantitatif parameter farmakokinetik utama, termasuk volume distribusi (V_d), konsentrasi puncak (C_{max}), luas di bawah kurva konsentrasi-waktu (AUC), dan klirens (CL). Pemahaman yang terintegrasi ini penting karena sebagian besar studi yang ada hanya menilai satu jenis emulsi atau satu parameter PK secara terpisah, sehingga sulit untuk melihat pola umum mengenai bagaimana karakteristik formulasi emulsi dapat mempengaruhi profil farmakokinetik obat lipofilik secara lebih luas.

Dengan latar belakang tersebut, tujuan review ini adalah mengidentifikasi bagaimana sistem emulsi lipid memodifikasi profil farmakokinetik obat lipofilik, membandingkan perbedaan efek antara jenis emulsi, serta menyoroti karakteristik formulasi yang berpotensi berkontribusi terhadap perubahan parameter farmakokinetik tersebut.

2. KAJIAN TEORITIS

Dalam tiga dekade terakhir, riset mengenai sistem penghantaran lipid mengalami perkembangan pesat dan menghasilkan berbagai sistem penghantaran obat dengan struktur yang dapat disesuaikan, komposisi yang fleksibel, serta fungsi yang multifaset. Sistem penghantaran berbasis lipid (*lipid-based drug delivery systems*, LBDDS) termasuk emulsi lipid konvensional, mikroemulsi, nanoemulsi, serta sistem *self-nanoemulsifying* seperti *self-emulsifying drug delivery system* (SEDDS) dan *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) telah menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, dan distribusi obat lipofilik (Rehman et al., 2024). Selain itu, nanopartikel berbasis lipid memiliki kemampuan enkapsulasi yang luas, mudah difungsionalisasi untuk penargetan spesifik, serta dapat diproduksi pada skala besar sehingga mendukung penerjemahan ke klinik (Karmaker et al., 2015).

3. METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan pada review artikel ini adalah kajian literatur dengan melakukan pencarian data pada berbagai pusat data terpercaya seperti Google Scholar dan ResearchGate, PubMed, dan Elsevier. Proses pencarian dilakukan menggunakan kata kunci “lipid-based drug delivery system”, “lipid emulsion”, “pharmacokinetic profile”, “lipophilic drug”, dan “bioavailability”. Sumber pustaka yang ditemukan kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi berikut: 1) Artikel diterbitkan dalam rentang tahun 2015-2025; 2) Artikel membahas sistem emulsi lipid pada obat lipofilik; 3) Artikel ditulis dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris. Adapun kriteria eksklusi yang digunakan meliputi: 1) Sumber pustaka yang tidak tersedia dalam teks lengkap; 2) Artikel yang merupakan review artikel dan hanya berisi tinjauan pustaka tanpa data primer.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil.

Jurnal	Obat dan Jenis Sistem Emulsi	Evaluasi	Parameter Farmakokinetik	Efek Biologis
Bhatia <i>et al.</i> , 2022	Ketokonazol (Topikal) <i>Nanostructured Lipid Carriers Employing Microwave Assisted Technique</i> (MW-KTZ-NLC)	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran partikel: 109,1 nm - PDI: 0,219 - % Efisiensi penjerapan: 87% - pH: 6,9±0,47 - Daya sebar: 4,9±0,24 cm - CLSM: Berfluoresensi merata menandakan penetrasi mendalam - FE-SEM: berbentuk bulat - XRD, DSC: berbentuk amorf - FTIR: menunjukkan ketokonazol telah terenkapsulasi di dalam matrix lipid 	<ul style="list-style-type: none"> - Pelepasan obat in vitro: pelepasan bifasik, pelepasan awal yang cepat diikuti oleh pelepasan lebih lambat hingga 24 jam - Permeasi ex vivo: pelepasan yang lebih terkontrol dan berkelanjutan 	Meningkatkan penetrasi secara topikal sehingga memungkinkan terapi dengan hasil yang lebih baik dan optimal
Asfour <i>et al.</i> , 2023	Vitamin D3 (Oral) <i>Sistem nanoemulsi (NE) tipe oil-in-water</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Kandungan obat: > 98% - Ukuran droplet: 61,15-129,8 nm - Polydispersity Index (PDI): 0,339-0,436 (<0,5) - Zeta potensial: - 9,83 hingga - 19,22 mV - pH sediaan: 4,59-5,89 - Stabilitas 25°C: tidak stabil (fase terpisah) - Stabilitas 4°C: stabil 2 bulan, creaming ringan 4-6 bulan. - Keamanan: aman pada uji akut & kronis. 	<ul style="list-style-type: none"> - AUC: 316,18 ng-h/mL (meningkat 1,8x) - Cmax: 8,01 ng/mL (meningkat 1,7x) - Tmax: 4 jam (menurun dibandingkan bentuk murninya 7,33 jam) 	<ul style="list-style-type: none"> - Efek keamanan: nanoemulsi tidak menimbulkan efek toksik pada pemberian oral selama 3 bulan - Parameter hematologi (CBC): - nanoemulsi tidak mengganggu sistem darah - Fungsi ginjal: tidak ada gangguan filtrasi ginjal - Biomarker kalsium serum, stres oksidatif, dan apoptosis berada dalam kadar normal, yang menunjukkan keamanan formulasi optimum.

Nurdianti <i>et al.</i> , 2023	Astaxanthin (Oral) Sistem nanoemulsi (NE) tipe minyak dalam air (O/W)	<ul style="list-style-type: none"> - Linearitas (r^2): 0,995 (Linear dan valid) - Akurasi (% Recovery): 102,25-103,11%, memenuhi standar FDA (80-120%) - Presisi (%RSD): 1,33 - 2 %, memenuhi standar (<15%) - LOD=0,08 mg/L - LOQ=0,25 mg/L 	<ul style="list-style-type: none"> - Absorpsi (K_a): 0,9663-0,0480 (15x lebih cepat) - T_{max}: 3,27jam (mencapai puncak jauh lebih cepat) - C_{max}: 3,9057 mg/L (meningkat >3 kali lipat) - AUC: 95,2615±2,1310 mg.jam/L, bioavailabilitas meningkat signifikan ($P < 0,05$) - Eliminasi: eliminasi lebih pendek (14,50 jam). 	<ul style="list-style-type: none"> - Meningkatkan absorpsi, bioavailabilitas, dan konsentrasi plasma tanpa adanya efek samping - Peningkatan bioavailabilitas berarti efek antioksidan astaxanthin secara biologis akan lebih optimal - Tidak terdapat toksisitas
Rathore <i>et al.</i> , 2023	Thymoquinone (Oral) <i>Self-nanoemulsifying drug delivery system</i> (SNEDDS)	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran partikel globul: 90 ± 2,65 - PDI: 0,312 - Zeta potensial: -11.35 Mv - % Transmittan: 97,6 ±0,13 - Uji sentrifugasi: lulus dengan hasil emulsi clear - Uji stabilitas freeze thaw: stabil - Morfologi (TEM dan FE-SEM): sediaan yang stabil, hampir berbentuk bulat - XRD, dan DSC: sediaan stabil, larut sempurna, dan terdispersi secara molekuler dalam matriks SNEDDS 	<ul style="list-style-type: none"> - Laju disolusi: 80% dalam 12 jam - AUC: 980,73 µg.h/mL - C_{max}: 98,92 µg/mL - T_{max}: 3,6 jam - K_e: 0,26 	<ul style="list-style-type: none"> - Membantu mengurangi enzim penanda biomarker hati secara signifikan - Struktur lobulus normal yang lebih jelas, sedikit limfosit dan vakuola normal - Meningkatkan transportasi limfatikobat dengan menghasilkan kilomikron dari enterosit - Membentuk misel campuran sebagai hasilnya yang memfasilitasi penyerapan obat hidrofobik secara oral melalui aksi enzim lipase lambung.
Kok <i>et al.</i> , 2022	Cannabidiol (Oral) <i>Self-nanoemulsifying drug delivery system</i> (SNEDDS)	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran droplet (DLS): FaSSGF 48 ±15 nm; FaSSIF 41 ± 6 nm - PDI: FaSSGF 0.21 ± 0,10; FaSSIF 0,22 ± 0,07 - Laju dispersi awal: FaSSGF 1,22 ± 0,05; FaSSIF 1,33 ± 0.01 mg·mL⁻¹·m⁻¹ - AUC dispersi: FaSSGF 273±9; FaSSIF 298±5 min·mg/MI - AUC pencernaan: 198 ±15 min·mg/mL 	<ul style="list-style-type: none"> - $AUC_{0-\infty}$: 1949 ±759 ng·h/mL - C_{max}: 454±522 ng/mL - t_{max} (median): 0.5-4 (1) jam - K_e: 0,10 ±0,03 /jam - $t_{1/2}$: 7,3 ± 2,3 jam 	<ul style="list-style-type: none"> - Absorpsi cepat (T_{max}~1 h) - Paparan sistemik meningkat 2.8× (AUC_{0-10h}) vs MCT- CBD; tidak lebih baik dari SO-CBD (AUC lebih rendah).
Namazi, 2025	Cyproterone Acetate (Oral) <i>Self-nanoemulsifying drug delivery system</i> (SNEDDS)	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran partikel: 125.39 ±5.45 nm - PDI: 0.15 ± 0.01 - Zeta potential: -25 ± 2 mV - Waktu emulsifikasi: 89 ±1.67 detik - FTIR, DSC, TGA: menunjukkan kompatibilitas kimia dan stabilitas termal; bentuk amorf pada SNEDDS berisi CPA - Uji pelepasan oba (2 jam): hingga 90 % - RBC lysis: lisis minimal pada CPA- SNEDDS dibanding kontrol positif (Trito X- 100) - Sitotoksitas (Caco-2): viabilitas sel > 85 % (≈8 %) setelah 48 jam 	<ul style="list-style-type: none"> - C_{max}: 372±5.706 ng/mL - T_{max}: 8±1.098 jam - AUC: 9568 ± 9.196 ng·jam/mL - MRT: 20.41± 2.575 jam - Bioavailabilitas relatif: ↑ 4.8-fold 	<ul style="list-style-type: none"> - Absorpsi usus meningkat (78.5%) - Pelepasan obat lebih tinggi (hingga 90%) - Toksisitas rendah (RBC lysis minimal) - Viabilitas sel Caco-2 tinggi (>85 %) - Bioavailabilitas meningkat secara signifikan dibanding suspensi CPA

Mahajan <i>et al.</i> , 2024	Tenofovir (Oral) <i>Self-Emulsifying Drug Delivery System</i> (SEDDS)	<ul style="list-style-type: none"> - Ukurandroplet: $\approx 98,82$ nm - Zeta potensial: $-13,03$ mV - Analisis FTIR: pita serapan dan gugus fungsi TNF tetap - Analisis DSC: SEDDS obat terdispersi dalam fase amorf eksipien dan tetap stabil tanpa rekristalisasi - Analisis spektroskopidengan PXRD: puncak kristalin TNF hilang dalam formulasi SEDDS - Analisis morfologi dengan SEM: berubah dari kristal jadi amorf - Uji disolusi in vitro: $>50\%$ pada 30 menit, $\sim 80\%$ pada 45 menit, dan $>90\%$ Pada 60 menit - Uji permeabilitas mukosa ex vivo: $93,12\%$ dalam 5 jam - Uji farmakokin etik in vivo: Cmax tertinggi ($415.2 \pm 2.11 \mu\text{g/mL}$), Tmax tercepat ($1.55 \pm 1.18$ jam), dan AUC₀₋₇₂ paling besar (11546.64 ± 139.82) 	<ul style="list-style-type: none"> - Cmax tertinggi: $415.26 \pm 2.11 \mu\text{g/mL}$ - Tmax tercepat: 1.55 ± 1.18 Jam - AUC₀₋₇₂ paling besar: 11546.64 ± 139.82 	<ul style="list-style-type: none"> - Konsentrasi obat lebih tinggi - Onset kerja lebih cepat - Bioavailabilitas jauh lebih besar - Peningkatan potensiefek terapeutik melalui peningkatan disolusi, difusi, dan permeabilitas mukosa.
Chettupalli <i>et al.</i> , 2025	Ritonavir (Oral) <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> (SLN)	<ul style="list-style-type: none"> - Obat: bervariasi dari $64.2 \pm 1.43\%$ hingga $92.5 \pm 0.57\%$ - PDI: 0.136 ± 0.004 - Optimasi komposisi: lipid 75 mg, surfaktan 6% w/w, dan waktu sonikasi 20 menit - Ukuran partikel: berkisar 240.67 ± 8.17 hingga 345.28 ± 2.08 nm - Zeta potensial: -13.07 Mv - Analisis SEM: sferis dengan permukaan halus tanpa agregasi - Analisis DSC: berubah jadi amorf dan berinteraksi kuat dengan matriks lipid tanpa adanya interaksi yang merugikan dengan eksipien - Analisis XRD: puncak difraksi yang lemah dan tersebar Uji absorpsi in vitro: melepaskan obat 83.11% dalam 24 jam), dengan burst release awal $15.69 \pm 2.49\%$ serta mengikuti kinetika pelepasan first-order dan Higuchi dengan mekanisme difusi Fickian ($n > 0.45$) - Uji stabilitas: tanpa fase pemisahan, ukuran partikel tidak berubah, peningkatan PDI ringan, dan penurunan efisiensi penjerapan yang lebih kecil pada Penyimpanan di suhu dingin - Uji farmakokinetik: Cmax ($1832.21 \pm 56.63 \text{ng/mL}$); Tmax ($2 \pm 0.17$ jam) AUC₀₋₂₄ ($103.48 \pm 1.4 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 	<ul style="list-style-type: none"> - Cmax: 1832.21 ± 56.63 ng/mL - Tmax: 2 ± 0.17 jam - AUC₀₋₂₄: $103.48 \pm 1.4 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 	<ul style="list-style-type: none"> - Peningkatan absorpsi gastrointestinal - Peningkatan signifikan kadar obat dalam plasma - Aksi obat yang lebih cepat - Waktu paruh lebih panjang sehingga efek obat lebih lama - Pelepasan obat terkontrol sehingga kestabilan efek lebih baik - Potensi peningkatan efektivitas antivirus karena targeting limfatik

Ansari <i>et al.</i> , 2023	Raloxifene HCl (Oral) <i>Self-Microemulsifying Drug Delivery System</i> (SMEDDS)	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran droplet: 147.1 nm (Ph 1.2: 119.5nm; pH 6.8: 99.9 nm) - PDI: 0.227 - % Transmittance: 96.8% (clear) - Solubility meningkat signifikan - DSC/PXRD: bentuk amorf - Linearitas HPLC: $R^2 = 0.9999$ 	<ul style="list-style-type: none"> - AUC $\uparrow 1.94\times$ - Cmax $\uparrow 1.80\times$ - Tmax relatif sama - Absorpsi meningkat 	<ul style="list-style-type: none"> - Meningkatkan solubilitas & disolusi - Droplet kecil sehingga absorpsi lebih baik - Bioavailabilitas oral meningkat signifikan - Stabil & aman
More <i>et al.</i> , 2025	Rhein (oral) <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS), Solid SNEDDS (S-SNEDDS) melalui <i>freeze-drying</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran droplet SNEDDS: 129.3 ± 1.57 nm - Ukuran droplet S- SNEDDS: 142.3 ± 1.67 nm - PDI: 0.21 ± 0.001 - Zeta potential: $-23. \pm 1.06$ mV - % Transmittance: 94.82 ± 0.61 % - Waktu emulsifikasi: 50–61 detik - Efisiensi penjerapan (EE): 97.24% - Drug loading (DL): 98.37% - FTIR: tidak ada interaksi kimia merugikan - DSC & XRD: obat menjadi amorf - Disolusi: pelepasan jauh lebih tinggi dibanding rhein murni 	Plasma: <ul style="list-style-type: none"> - Cmax: $1.96 \rightarrow 8.0$ $\mu\text{g/mL}$ - AUC_{0-∞}: $7.32 \rightarrow 37.79$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ - Tmax ± 1 jam - MRT meningkat - t_{1/2} meningkat Otak (Brain): <ul style="list-style-type: none"> - Cmax: 2.90 ± 0.17 $\mu\text{g/mL}$ - AUC: 18.18 ± 1.68 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 	<ul style="list-style-type: none"> - Bioavailabilitas meningkat $>5\times$ - Penyerapan meningkat (droplet nano) - Kelarutan meningkat (amorf) - Distribusike otak meningkat signifikan - Retensi obat lebih lama (MRT \uparrow) - Efektivitas farmakologis meningkat

(FaSSGF: *Fasted State Simulated Gastric Fluid*; FaSSIF: *Fasted State Simulated Intestinal Fluid*; SO-CBD: *Sesame Oil-Cannabidiol*; MCT-CBD: *Medium-Chain Triglycerides oil-Cannabidiol*; MRT: *Mean Residence Time*; CPA: *Cyproterone Acetate*; DSC: *Differential Scanning Calorimetry*; TGA: *Thermogravimetric Analysis*; TEM: *Transmission Electron Microscope*; XRD: *X-Ray Diffraction*; FE- SEM: *Field Emission Scanning Electron Microscope*; SLN: *Solid Lipid Nanoparticles*; CLSM: *Confocal Laser Scanning Microscope*).

Sistem emulsi lipid atau lipid-based drug delivery system (LBDDS) dapat meningkatkan farmakokinetika obat lipofilik melalui beberapa platform penghantaran seperti emulsi minyak dalam air (O/W), self-emulsifying drug delivery system (SEDDS), self- nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), liposom, solid lipid nanoparticles (SLN)/nanostructured lipid carriers (NLC). Penghantaran obat tersebut dapat secara signifikan memodifikasi parameter farmakokinetik obat lipofilik dengan cara meningkatkan kelarutan, mempercepat disolusi, dan memungkinkan penyerapan melalui jalur limfatik sehingga meningkatkan bioavailabilitas oral. Teknologi seperti SEDDS dan SNEDDS membentuk emulsi atau nanoemulsi secara spontan di saluran cerna, menghasilkan droplet berukuran kecil yang mempercepat disolusi dan memfasilitasi penyerapan melalui jalur limfatik sehingga mengurangi first-pass metabolisme. Liposom, yang tersusun dari bilayer fosfolipid, dapat meningkatkan stabilitas obat dan melalui mekanisme enkapsulasi dapat memodulasi distribusi jaringan. Sementara, SLN dan NLC

menggunakan matriks lipid padat atau lipid cair sebagai pengontrol rilisnya obat sehingga dapat memperpanjang waktu obat dalam plasma (Sercombe et al., 2015).

Pengaruh Sistem Emulsi Lipid Terhadap Karakteristik

SNEDDS

Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) merupakan campuran isotropik dari minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang akan membentuk nanoemulsi minyak dalam air secara spontan saat berkontak dengan cairan (More et al., 2025). Berdasarkan penelusuran literatur, campuran minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang digunakan yaitu labrafil M 2125 CS, tween 80, dan plulol oleique (Rathore et al., 2023); eucalyptus oil, tween 80, dan PEG 400 (More et al., 2025); Captex 355, Brij O10, dan propilen glikol (Kok et al., 2020); tea tree oil, tween 80 dan PEG 400 (Namazi, 2025).

Pada penelitian Rathore et al. (2023), karakteristik emulsi thymoquinone (TQ) dalam sistem Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) diketahui dipengaruhi oleh perbandingan konsentrasi fase minyak dan surfactant-co-surfactant mixture (Smix), di mana rasio Smix 3:1 memberikan kemampuan emulsifikasi paling optimal. Pada rasio tersebut, molekul surfaktan tersusun lebih efisien sehingga mampu menurunkan tegangan antarmuka dan memfasilitasi pembentukan droplet berukuran kecil dan stabil, yaitu $90 \pm 2,65$ nm (Ke et al., 2016). Formulasi TQ-SNEDDS yang dihasilkan juga memenuhi kriteria evaluasi kualitas, karena tidak menunjukkan pemisahan fase, kekeruhan, pembentukan krim, maupun retak selama penyimpanan jangka panjang. Selain itu, nilai PDI $< 0,5$, yaitu 0,312, menegaskan bahwa ukuran droplet dalam sediaan homogen. Hasil ini diperkuat melalui analisis morfologi menggunakan TEM dan FE-SEM, yang menunjukkan struktur droplet hampir berbentuk bulat, menandakan emulsi berhasil terbentuk secara stabil. Berdasarkan pola XRD dan DSC, tidak ditemukan puncak kristal intrinsik dari TQ, yang mengindikasikan bahwa TQ terdispersi secara molekuler dalam matriks SNEDDS dan mengalami peningkatan kelarutan serta stabilitas dalam formulasi tersebut.

Penelitian oleh More et al. (2025) mengembangkan sistem lipid berupa *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas oral rheim, suatu senyawa lipofilik dengan kelarutan air yang sangat rendah. SNEDDS ini disusun dari kombinasi eucalyptus oil (fase minyak), Tween-80 sebagai surfaktan dan PEG-400 sebagai ko-surfaktan yang mampu membentuk nanoemulsi secara spontan saat bercampur dengan cairan gastrointestinal. Untuk meningkatkan stabilitas fisik dan memudahkan penanganan, SNEDDS selanjutnya dikonversi menjadi bentuk padat (Solid-SNEDDS / S- SNEDDS) menggunakan manitol sebagai carrier melalui proses freeze-drying.

Sistem emulsi lipid dengan struktur nano ini dipilih karena mampu menghasilkan ukuran droplet sangat kecil, meningkatkan kelarutan obat, serta memperbaiki proses absorpsi melalui membran usus secara signifikan.

Evaluasi terhadap sifat fisik dan kimia dari formulasi S-SNEDDS menunjukkan bahwa sistem ini memiliki kualitas performa dan stabilitas yang baik. Nanoemulsi yang dihasilkan memiliki ukuran droplet dalam rentang 129–142 nm, dengan PDI sebesar 0.21, yang menandakan distribusi ukuran globul yang seragam. Nilai zeta potential -23.4 mV mengindikasikan stabilitas dispersi yang baik karena adanya gaya tolak elektrostatis antarpartikel. Selain itu, persentase transmitansi sebesar 94.82% sehingga terbentuknya nanoemulsi yang jernih dan stabil. Efisiensi penyerapan obat yang tinggi (EE 97.24%) serta kapasitas pemuatan obat (98.37%) menunjukkan bahwa rheim hampir seluruhnya dapat terdispersi di dalam matriks lipid. Analisis FTIR mengungkapkan tidak adanya interaksi kimia yang merugikan antara rheim dan komponen formulasi, sedangkan temuan DSC dan XRD menunjukkan hilangnya pola kristalin rheim, yang menandakan perubahannya menjadi bentuk amorf. Perubahan ini krusial karena bentuk amorf memiliki kelarutan yang lebih baik dibanding bentuk kristal. Hasil uji disolusi juga menunjukkan bahwa S-SNEDDS menghasilkan pelepasan obat yang jauh lebih tinggi daripada rheim dalam bentuk aslinya, sehingga mempertegas kemampuan sistem ini dalam meningkatkan kelarutan dan profil disolusi obat (More et al., 2025).

Evaluasi cannabidiol yang diformulasikan dengan sistem SNEDDS menunjukkan dapat membentuk droplet berukuran nano ketika terdilusi dalam media biorelevan FaSSGF (Fasted State Simulated Gastric Fluid) dan FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal Fluid). Cannabidiol dilepaskan dengan cepat dari formulasi di kedua media simulasi, yang ditunjukkan oleh nilai laju dispersi awal dan AUC dispersi yang digunakan sebagai indikator kecepatan dan jumlah pelepasan obat selama proses dispersi. Selain itu, pada uji pencernaan *in vitro*, parameter AUC pencernaan menunjukkan bahwa sistem SNEDDS mampu mempertahankan ketersediaan obat selama simulasi pencernaan (Kok et al., 2022).

Pada cyproterone acetate-SNEDDS juga menunjukkan pembentukan nanoemulsi yang stabil dilihat dari ukuran partikel kecil, homogen, muatan permukaan negatif dan waktu emulsifikasi yang cepat. Hasil FTIR juga menunjukkan tidak ada interaksi kimia antara obat dengan eksipien menunjukkan kompatibilitas formulasi. Analisis DSC menunjukkan perubahan bentuk kristalin cyproterone acetate menjadi amorf dalam sistem SNEDDS yang dapat meningkatkan kelarutannya. Selain itu, TGA memperlihatkan peningkatan stabilitas termal obat dalam formulasi (Namazi, 2025). Dengan demikian, sistem SNEDDS berperan dalam

meningkatkan kelarutan, penyerapan obat, dan membuat obat lebih stabil khususnya terhadap pengaruh suhu.

SEDDS

Mahajan et al. (2024) mengembangkan tenofovir menggunakan Self- Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS), yaitu sistem emulsi lipid yang mampu membentuk nanoemulsi spontan ketika terkena cairan gastrointestinal. Sistem ini menggunakan emulsi oil-in-water (o/w) dengan eucalyptus oil sebagai fase minyak serta surfaktan–kosurfaktan berupa Kolliphor EL, Kollisolv MCT 70 dan glycerol untuk meningkatkan kelarutan serta ketersediaan hayati tenofovir yang memiliki permeabilitas rendah. Karakteristik utama SEDDS ditunjukkan oleh ukuran droplet <200 nm, dan penelitian ini menghasilkan ukuran droplet sekitar 98,82 nm yang mendukung peningkatan absorpsi. Evaluasi formula dilakukan melalui pseudoternary phase diagram dan uji stabilitas termodinamik, menghasilkan formula F6 sebagai formula terbaik karena zona mikroemulsi terbesar dan stabilitas tinggi tanpa pemisahan fase. Uji karakterisasi menunjukkan droplet nano berukuran $\pm 98,82$ nm dengan zeta potensial $-13,03$ mV, serta tidak ditemukannya interaksi obat–eksipien (FTIR). Hasil DSC dan XRD memperlihatkan perubahan tenofovir dari kristal menjadi amorf, yang menandakan peningkatan kelarutan, sementara analisis SEM mengkonfirmasi hilangnya struktur kristal setelah diformulasikan dalam SEDDS.

SMEDDS

Formulasi pada penelitian Ansari et al., 2023 memanfaatkan Self- Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) sebagai tipe sistem emulsi lipid untuk meningkatkan ketersediaan hayati oral Raloxifene HCl. SMEDDS tersusun dari kombinasi fase minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang mampu membentuk mikroemulsi berukuran nano secara otomatis ketika terdispersi dalam cairan gastrointestinal. Formula optimum menggunakan Capryol 90 sebagai fase minyak, Tween-80 dan Labrasol ALF sebagai surfaktan, serta PEG-400 sebagai ko- surfaktan. Pemilihan sistem ini didasari oleh kemampuannya dalam menghasilkan droplet berukuran kecil, meningkatkan daya larut senyawa lipofilik, serta memperbaiki mekanisme absorpsi di saluran pencernaan. Dengan sifat-sifat tersebut, SMEDDS menjadi pendekatan yang sangat potensial untuk obat dengan kelarutan air yang rendah, termasuk Raloxifene.

Pada penelitian Ansari et al., (2023) menunjukkan bahwa sistem yang dikembangkan memiliki karakteristik fisik dan kimia yang baik. Ukuran droplet yang dihasilkan berada pada kisaran 99–147 nm dengan nilai PDI 0,227, menunjukkan distribusi ukuran partikel yang homogen. Persentase transmitansi sebesar 96,8% mengindikasikan bahwa sistem mampu

menghasilkan mikroemulsi yang jernih dan stabil. Hasil analisis DSC dan PXRD memperlihatkan perubahan Raloxifene dari bentuk kristalin menjadi amorf, yang berkontribusi pada peningkatan kelarutan obat dalam matriks lipid. Selain itu, metode analisis kuantitatif menunjukkan linearitas yang sangat baik dengan nilai R^2 0,9999. Uji disolusi juga membuktikan bahwa SMEDDS menghasilkan kecepatan disolusi yang jauh lebih tinggi dibandingkan serbuk Raloxifene, yang berarti efektivitas sistem ini dalam meningkatkan kelarutan obat lipofilik.

Nanoemulsi

Dalam formulasi nanoemulsi, perbedaan jenis minyak dan konsentrasi surfaktan terbukti menghasilkan ukuran droplet serta stabilitas yang berbeda. Nanoemulsi dengan minyak zaitun menghasilkan droplet terkecil, yaitu 61,15-129,8 nm dan menunjukkan stabilitas paling baik. Ukuran droplet kecil ini mempengaruhi profil farmakokinetik karena semakin kecil droplet, semakin cepat Vitamin D3 yang larut dan diserap di usus, sehingga meningkatkan kadar obat dalam darah dibandingkan dengan bentuk konvensional (Asfour et al., 2023). Temuan tersebut sejalan dengan penelitian Nurdianti et al. (2023), yang juga memanfaatkan sistem nanoemulsi lipid tipe O/W untuk meningkatkan penyerapan astaxanthin yang sangat lipofilik. Kombinasi minyak dan surfaktan menghasilkan droplet berukuran nano yang stabil dan mudah terdispersi, sehingga mempercepat absorpsi dan meningkatkan bioavailabilitas obat dibandingkan bentuk murninya (Nurdianti et al., 2023).

Evaluasi formulasi Vitamin D3 menunjukkan bahwa nanoemulsi yang dihasilkan memiliki ukuran droplet kecil, sediaan homogen ($PDI < 0,5$), stabilitas yang baik dengan zeta potensi negatif, dan kandungan obat lebih dari 98%. Hasil evaluasi ini memenuhi kriteria formulasi ideal untuk meningkatkan penyerapan obat lipofilik. Stabilitas yang terjaga pada suhu rendah juga menunjukkan bahwa sistem nanoemulsi mampu mempertahankan kualitas obat hingga digunakan, sehingga berkontribusi terhadap peningkatan absorpsi dalam tubuh (Asfour et al., 2023). Sementara itu, penelitian Nurdianti et al. (2023), menunjukkan bahwa validasi metode HPLC memberikan hasil yang akurat (102, 25-103,11%), presisi tinggi ($RSD < 2\%$), dan linearitas sangat baik ($r^2 = 0,995$). Nilai LOD (0,08 mg/L) dan LOQ (0,25 mg/L) yang rendah menegaskan bahwa obat dapat terdeteksi pada konsentrasi kecil. Hasil ini menunjukkan bahwa nanoemulsi astaxanthin stabil dan mampu mempertahankan kandungan obat, sehingga tepat digunakan dalam analisis farmakokinetik (Nurdianti et al., 2023).

NLC

Formula ketokonazol dengan sistem emulsi Nanostructured Lipid Carriers (NLC) yang dioptimalisasi dengan teknik bantuan gelombang mikro (MW-KTZ- NLC) memiliki hasil

evaluasi yang baik dibandingkan dengan sediaan ketokonazol konvensional. Evaluasi pH menunjukkan sediaan MW-KTZ-NLC berada pada rentang pH kulit yaitu $6,9 \pm 0,47$ yang diikuti dengan hasil uji daya sebar sebesar $4,9 \pm 0,24$ cm yang memenuhi syarat. Selain itu, dilakukan juga karakterisasi dengan menggunakan beberapa instrumen seperti CLSM, FE-SEM, XRD, DSC, dan FTIR. Karakterisasi menggunakan CLSM bertujuan untuk melihat penetrasi sediaan pada lapisan kulit dan sediaan MW-KTZ-NLC menunjukkan intensitas fluoresensi lebih kuat dan lebih dalam yang menandakan bahwa sediaan terpenetrasi lebih baik dibandingkan KTZ konvensional. Hasil karakterisasi MW-KTZ-NLC dengan FE-SEM menunjukkan bentuk yang hampir bulat menandakan NLC yang terbentuk stabil, XRD dan DSC menunjukkan bentuk amorf yang mendukung kelarutan dan pelepasan obat yang stabil, serta hasil FTIR menunjukkan ketokonazol telah terenkapsulasi di dalam matrix lipid (Bhatia et al., 2022).

SLN

Chettupalli et al. (2025) mengembangkan ritonavir menggunakan Solid Lipid Nanoparticles (SLN), yaitu sistem emulsi lipid generasi pertama yang memanfaatkan lipid padat sebagai matriks pembawa obat. SLN dikategorikan sebagai sistem emulsi lipid karena menggunakan fase lipid berupa asam stearat yang didispersikan dengan bantuan surfaktan Tween 80 sehingga menghasilkan dispersi berukuran nano. Penggunaan lipid padat memungkinkan terbentuknya partikel yang stabil, mampu melindungi obat dari degradasi, serta menghasilkan pelepasan obat secara bertahap. Evaluasi formula yang dilakukan meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), potensial zeta, efisiensi penyerapan obat, dan morfologi partikel. Variasi konsentrasi lipid dan surfaktan terbukti mempengaruhi karakteristik SLN yang dihasilkan, di mana peningkatan konsentrasi Tween 80 menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil dengan distribusi lebih homogen (PDI rendah). Efisiensi penyerapan obat juga meningkat seiring kenaikan konsentrasi lipid karena matriks padat menyediakan ruang yang lebih optimal bagi penyerapan obat. Analisis morfologi menunjukkan partikel sferis dengan permukaan halus, menandakan keberhasilan proses emulsifikasi dan stabilitas nanopartikel.

Pengaruh Sistem Emulsi Lipid Terhadap Farmakokinetik Dan Efek Biologis

SNEDDS

Thymoquinone (TQ) dalam sistem penghantaran Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) yang diformulasikan oleh Rathore et al. (2023) terbukti memiliki performa jauh lebih baik dibandingkan TQ dalam bentuk suspensi berdasarkan uji in vitro dan in vivo. Pada uji disolusi in vitro, TQ-SNEDDS menunjukkan pelepasan hampir 80% dalam 12 jam,

sedangkan suspensi hanya mencapai 50%. Secara *in vivo*, TQ-SNEDDS menghasilkan peningkatan signifikan pada parameter farmakokinetik dengan nilai C_{max} 98,92 $\mu\text{g/mL}$ dibandingkan suspensi 28,34 $\mu\text{g/mL}$, serta t_{max} 3,6 jam, K_e 0,26/jam, dan AUC 980,73 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, yang jauh lebih tinggi dibandingkan suspensi (t_{max} 3,0 jam; K_e 0,32/jam; AUC 241,22 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$), sehingga bioavailabilitasnya mencapai empat kali lipat. Sediaan TQ-SNEDDS juga menunjukkan efek hepatoprotektif yang lebih kuat dibandingkan suspensi TQ berdasarkan model hepatotoksitas PCM pada tikus wistar, di mana semua kelompok perlakuan memang mengalami penurunan ALT, AST, ALP, albumin, dan bilirubin total setelah 7 hari, tetapi TQ-SNEDDS menghasilkan penurunan enzim hati yang paling signifikan. Efektivitas yang lebih tinggi ini berkaitan dengan ukuran nanocarrier <100 nm yang mendukung penetrasi endotel dan penargetan sel stellata hati (HSC), serta peran matriks lipid SNEDDS yang memfasilitasi penghantaran obat melalui jalur limfatik.

Pada penelitian More et al., (2025) penggunaan formulasi S-SNEDDS menghasilkan perubahan yang sangat signifikan terhadap profil farmakokinetik rhein. Sistem ini meningkatkan nilai C_{max} dari 1.96 menjadi 8.0 $\mu\text{g/mL}$ serta memperbesar AUC dari 7.32 menjadi 37.79 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, yang mencerminkan peningkatan bioavailabilitas lebih dari lima kali lipat dibandingkan bentuk rhein tanpa formulasi. Selain itu, kenaikan nilai MRT dan waktu paruh ($t_{1/2}$) menunjukkan bahwa obat bertahan lebih lama dalam sirkulasi sistemik. Peningkatan signifikan juga terlihat pada distribusi ke jaringan otak, ditunjukkan oleh kenaikan C_{max} dan AUC di jaringan tersebut. Temuan ini menegaskan bahwa sistem nanoemulsi lipid tidak hanya memperbaiki proses absorpsi di saluran cerna, tetapi juga memfasilitasi transportasi rhein ke sistem saraf pusat. Secara keseluruhan, perbaikan parameter farmakokinetik ini erat kaitannya dengan ukuran droplet nano yang dihasilkan, peningkatan kelarutan obat, serta stabilitas yang lebih optimal di lingkungan gastrointestinal.

Peningkatan efek biologis rhein pada formulasi S-SNEDDS merupakan konsekuensi dari pengoptimalan sistem penghantaran berbasis nanoemulsi lipid. Droplet berukuran nano memberikan luas permukaan yang lebih besar sehingga interaksi antara obat dan mukosa usus menjadi lebih efektif, yang pada akhirnya mempercepat serta meningkatkan jumlah obat yang dapat diabsorpsi. Perubahan rhein menjadi bentuk amorf turut berkontribusi terhadap peningkatan kelarutan dan kecepatan disolusi, sehingga lebih banyak obat tersedia untuk proses penyerapan. Selain itu, keberadaan surfaktan seperti Tween-80 diketahui mampu meningkatkan permeabilitas membran, mempermudah perpindahan obat melintasi epitel usus, dan bahkan mendukung distribusinya menuju jaringan otak. Sinergi dari berbagai sifat tersebut menghasilkan peningkatan konsentrasi obat dalam sistem peredaran darah serta distribusi yang

lebih luas ke jaringan target, termasuk otak. Dengan demikian, peningkatan aktivitas biologis rehin tidak disebabkan oleh perubahan struktur molekulnya, melainkan oleh perbaikan performa sistem nanoemulsi lipid yang secara signifikan meningkatkan kelarutan, absorpsi, dan distribusi obat (More et al., 2025).

Pada penelitian Namazi (2025), cyproterone acetate dengan SNEDDS terbukti memiliki parameter farmakokinetik yang lebih baik dibandingkan bentuk suspensinya. Nilai C_{max} lebih tinggi, AUC meningkat secara signifikan, dan waktu tinggal obat dalam tubuh menjadi lebih lama. Bioavailabilitas relatif juga meningkat dibandingkan dengan cyproterone acetate suspensi. Hasil uji menunjukkan toksisitas yang rendah terhadap sel darah merah dan mempertahankan viabilitas sel usus (Caco-2) dalam tingkat yang tinggi. Hal ini menunjukkan SNEDDS berperan dalam meningkatkan efek terapeutik cyproterone acetate melalui peningkatan ketersediaan hayati dan keamanan sediaan. Sementara itu, cannabidiol yang diformulasikan dengan sistem SNEDDS menghasilkan ketersediaan yang lebih rendah dibandingkan formulasi cannabidiol dengan minyak wijen yang ditunjukkan dengan nilai AUC yang lebih rendah. Namun, cannabidiol dengan sistem pengaturan SNEDDS dapat meningkatkan paparan sistemik 2,8 kali lipat dibandingkan cannabidiol yang dilarutkan dalam Medium-Chain Triglycerides Oil (MCT) (Kok et al., 2022).

SEDDS

Sistem emulsi lipid SEDDS memberikan dampak besar terhadap performa farmakokinetik tenofovir. Formulasi ini meningkatkan C_{max} hingga 415,26 $\mu\text{g/mL}$ dibandingkan 148,57 $\mu\text{g/mL}$ pada tablet dan 25,69 $\mu\text{g/mL}$ pada obat murni, serta mempercepat T_{max} menjadi 1,55 jam. Nilai AUC juga meningkat drastis hingga 11.546,64 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ atau sekitar 21 kali lebih tinggi dibandingkan tablet, menunjukkan peningkatan absorpsi oral yang signifikan akibat kelarutan yang lebih baik, ukuran droplet nano, dan permeasi membran yang meningkat. Pengaruh sistem emulsi lipid terhadap efek biologis terlihat melalui peningkatan pelepasan obat, permeabilitas usus, dan bioavailabilitas. SEDDS mampu melepaskan >90% obat dalam 60 menit, lebih tinggi dibandingkan tablet komersial dan obat murni serta meningkatkan permeabilitas usus hingga 93% dibandingkan 72% pada tablet dan 48% pada obat murni. Kombinasi peningkatan solubilitas, ukuran droplet nano, dan kemampuan surfaktan dalam mengurangi hambatan membran berkontribusi langsung pada peningkatan efek biologis tenofovir (Mahajan et al., 2024).

SMEDDS

Berdasarkan uji *in vivo*, formulasi ini mampu meningkatkan nilai AUC hingga 1,94 kali dan C_{max} sebesar 1,80 kali dibandingkan bentuk dispersi konvensional. Temuan tersebut

mengindikasikan bahwa jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik meningkat secara signifikan. Walaupun Tmax tidak menunjukkan perubahan yang besar, peningkatan AUC dan Cmax mencerminkan perbaikan absorpsi serta peningkatan bioavailabilitas oral. Efek ini kemungkinan berkaitan dengan meningkatnya kelarutan obat, ukuran droplet yang lebih kecil, serta stabilitas obat yang lebih baik di lingkungan gastrointestinal. Secara keseluruhan, sistem SMEDDS ini terbukti efektif dalam mengoptimalkan profil farmakokinetik obat lipofilik dengan bioavailabilitas yang rendah (Ansari et al., 2023).

Peningkatan efek biologis Raloxifene, khususnya terkait dengan kenaikan bioavailabilitas oral, memiliki hubungan yang kuat dengan mekanisme kerja sistem SMEDDS. Droplet berukuran nano memfasilitasi kontak dan penetrasi yang lebih efektif pada permukaan mukosa usus, sementara perubahan obat menjadi bentuk amorf meningkatkan kelarutan serta mempercepat proses difusi. Selain itu, keberadaan surfaktan dalam formula turut berperan dalam meningkatkan permeabilitas membran dan menurunkan variabilitas absorpsi. Sinergi dari seluruh mekanisme tersebut memungkinkan lebih banyak obat mencapai sirkulasi sistemik, sehingga menghasilkan respon farmakologis yang lebih besar. Dengan demikian, peningkatan efek biologis Raloxifene tidak disebabkan oleh modifikasi struktur kimia obat, melainkan oleh optimalisasi sistem penghantar berbasis emulsi lipid yang meningkatkan proses penyerapannya (Ansari et al. 2023).

Nanoemulsi

Sediaan nanoemulsi Vitamin D3 terbukti meningkatkan AUC 1,8 kali, Cmax 1,7 kali, dan mempercepat Tmax dari 7,3 jam menjadi 4 jam dibandingkan bentuk konvensional. Peningkatan ini disebabkan oleh kemampuan nanoemulsi dalam meningkatkan kelarutan, mempercepat disolusi, dan mempermudah transport Vitamin D3 melalui membran usus, sehingga secara langsung memperbaiki parameter farmakokinetik yang menentukan besaran dan kecepatan absorpsi obat (Asfour et al., 2023). Sejalan dengan temuan tersebut, penelitian Nurdianti et al. (2023), menunjukkan bahwa nanoemulsi juga memberikan perbaikan signifikan pada parameter farmakokinetik. Laju absorpsi/ K_a (0,9663-0,0480) meningkat 15 kali, Tmax dipercepat menjadi 3,27 jam, Cmax (3,9057 mg/L) meningkat lebih dari 3 kali, dan AUC meningkat menjadi $95,2615 \pm 2,1310$ mg.jam/L, menunjukkan peningkatan absorpsi total. Hasil ini menggambarkan bahwa nanoemulsi mampu meningkatkan kelarutan dan mempercepat penetrasi obat dalam usus, sehingga menghasilkan bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan bentuk astaxanthin murni (Nurdianti et al., 2023).

Peningkatan absorpsi Vitamin D3 melalui nanoemulsi tidak menyebabkan toksisitas yang menunjukkan fungsi hati, ginjal, hematologi, stres oksidatif, dan kadar kalsium tetap

normal. Hal ini menunjukkan bahwa sistem emulsi lipid mampu meningkatkan bioavailabilitas tanpa menimbulkan efek biologis yang merugikan, sehingga aman digunakan untuk pemberian jangka panjang, termasuk pada populasi sensitif seperti anak autisme (Asfour et al., 2023). Sedangkan pada penelitian Nurdianti et al. (2023), peningkatan absorpsi melalui nanoemulsi juga tidak menimbulkan tanda toksisitas. Pengujian yang dilakukan tetap pada kondisi normal, sehingga nanoemulsi terbukti aman dan efektif dalam meningkatkan kadar astaxanthin tanpa efek biologis negatif (Nurdianti et al., 2023).

NLC

Penelitian Bhatia et al (2022), yang memformulasikan sediaan ketokonazol menggunakan sistem Nanostructured Lipid Carriers (NLC) dengan bantuan gelombang mikro (MW-KTZ-NLC) telah membuktikan secara *in vitro* dan *ex vivo* bahwa sediaan yang dibuat memiliki hasil yang optimal. Secara *in vitro* telah dibuktikan dengan uji pelepasan sediaan MW-KTZ-NLC dan hasil menunjukkan profil pelepasan obat yang bersifat bifasik, ditandai dengan pelepasan awal yang cepat kemudian melambat dengan stabil hingga 24 jam. Uji permeasi secara *ex vivo* juga mendukung hasil tersebut, sediaan MW-KTZ-NLC menunjukkan hasil pelepasan obat yang lebih terkontrol dan berkelanjutan yang menandakan bahwa sediaan mampu mempertahankan pelepasan yang stabil. Sediaan ketokonazol yang diformulasikan telah menunjukkan bahwa sistem penghantaran dapat mempengaruhi penetrasi obat ke lapisan kulit untuk sediaan topikal secara *in vitro* dan *ex vivo*. Hal ini dapat mendukung terapi yang lebih optimal. Namun penelitian ini masih memerlukan penelitian lanjutan untuk menilai profil obat secara *in vivo* untuk memperkuat data yang telah diperoleh secara *in vitro* dan *ex vivo*.

SLN

Penelitian Chettupalli et al. (2025) menunjukkan bahwa SLN ritonavir memiliki potensi besar dalam meningkatkan parameter farmakokinetik. Ukuran partikel nano memberikan luas permukaan yang lebih besar, sehingga mempercepat disolusi dan meningkatkan jumlah obat yang dapat diabsorpsi. Struktur lipid padat juga memungkinkan pelepasan obat secara bertahap, yang secara teoritis dapat memperpanjang waktu tinggal obat dalam tubuh, meningkatkan AUC, mempertahankan konsentrasi terapeutik lebih lama, dan menghasilkan Cmax yang lebih tinggi dibandingkan formulasi konvensional. Efek biologis yang dihasilkan berkaitan erat dengan karakteristik sistem emulsi lipid tersebut. Ukuran nanopartikel yang kecil meningkatkan penetrasi obat ke jaringan dan efisiensi absorpsi, sementara lipid padat berfungsi sebagai pelindung yang mencegah degradasi obat sehingga aktivitas biologis dapat dipertahankan. Mekanisme pelepasan terkontrol dari matriks lipid menghasilkan efek

terapeutik yang lebih stabil, mengurangi fluktuasi kadar obat, dan meningkatkan efektivitas keseluruhan (Chettupalli et al., 2025).

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil kajian literatur, sistem emulsi lipid mampu memodifikasi profil farmakokinetik obat lipofilik melalui peningkatan kelarutan, percepatan disolusi, peningkatan permeasi dan absorpsi, serta potensi pemanfaatan jalur transportasi limfatik, sehingga menghasilkan perubahan pada C_{max}, AUC, dan bioavailabilitas. Perbandingan berbagai jenis emulsi menunjukkan bahwa setiap sistem memiliki karakteristik formulasi yang berbeda dan dapat memberikan efek farmakokinetik yang bervariasi tergantung sifat obat yang diuji. Faktor penting yang berkontribusi terhadap perubahan parameter farmakokinetik meliputi ukuran droplet, komposisi lipid, jenis dan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan, serta kemampuan sistem membentuk dispersi yang stabil. Dengan demikian, modifikasi PK tidak hanya bergantung pada jenis emulsi tertentu, tetapi juga pada kesesuaian karakteristik formulasi dengan sifat fisikokimia obat.

Namun, diperlukan penelitian lanjutan terutama uji in vivo dan klinis untuk memastikan keamanan dan efektivitas jangka panjang. Selain itu, standarisasi formulasi serta pengembangan sistem yang lebih stabil dan dapat diproduksi secara industri juga menjadi hal penting untuk mendukung penerapannya secara klinis.

DAFTAR REFERENSI

- Ansari, M. J., Ahmad, S., Kohli, K., Alshammari, F., Aldakheel, F. M., & Ghoneim, M. M. (2023). Formulation and evaluation of a self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of raloxifene with improved solubility and oral bioavailability. *Pharmaceutics*, *15*(8), 2073.
- Asfour, M. H., El-Alim, S. H. A., Kassem, A. A., Salama, A., Gouda, A. S., Nazim, W. S., et al. (2023). Vitamin D3-loaded nanoemulsions as a potential drug delivery system for autistic children: Formulation development, safety, and pharmacokinetic studies. *AAPS PharmSciTech*, *24*, 58. <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02501-2>
- Bhatia, M., Srivastav, M., Devi, S., Sharma, S. K., Kakkar, V., & Saini, K. (2022). Optimization and evaluation of ketoconazole-loaded nanostructured lipid carriers employing microwave-assisted technique. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *84*(1), 162–172.

- Chettupalli, A. K., Bukke, S. P. N., Rahaman, S. A., Unnisa, A., Adep, M., Kavitha, M., et al. (2025). Ritonavir-loaded solid lipid nanoparticles for oral drug delivery and bioavailability enhancement. *Discover Applied Sciences*, 7, 58. <https://doi.org/10.1007/s42452-024-06322-1>
- Karmaker, S., Rosales, P. D., Tirumuruhan, B., Viravalli, A., & Boehnke, N. (2025). More than a delivery system: The evolving role of lipid-based nanoparticles. *Nanoscale*, 17, 11864. <https://doi.org/10.1039/d4nr04508d>
- Ke, Z., Hou, X., & Jia, X. (2016). Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems for improved bioavailability of cyclovirobuxine D. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 2049.
- Khan, S., Baboota, S., Ali, J., Khan, S., Narang, R. S., & Narang, J. K. (2015). Nanostructured lipid carriers: An emerging platform for improving oral bioavailability of lipophilic drugs. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 5(4), 182–191. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.167661>
- Kok, S. M., Dias, L., Patel, N., McHardy, L., MacDonald, C., McHardy, J., et al. (2020). Development and pharmacokinetic evaluation of a self-nanoemulsifying drug delivery system for the oral delivery of cannabidiol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 158, 368–382.
- Mahajan, N., Mujtaba, M. A., Fule, R., Thakre, S., Akhtar, M. S., Ahamed, S. S., et al. (2024). Self-emulsifying drug delivery system for enhanced oral delivery of tenofovir: Formulation, physicochemical characterization, and bioavailability assessment. *ACS Omega*, 9, 8199–8150. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08565>
- More, S. M., Bansal, P., Khairnar, P., Waghmare, A., Jadhav, N., & Andhale, S. (2025). Development of solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of rhein for enhanced oral bioavailability and central nervous system delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 20, 270–288.
- Namazi, N. (2025). Self-nano-emulsifying drug delivery system (SNEDDS) for cyproterone acetate: Formulation, characterization, and pharmacokinetic evaluation. *Results in Chemistry*, 14.
- Nurdianti, L., Setiawan, F., Rusdiana, T., Sofyan, I., Lisnawati, E., & Firmansya, A. (2023). Pharmacokinetic profile of astaxanthin nanoemulsion using HPLC with oral routes. *Indonesian Journal of Pharmaceutics*, 5(2), 441–448. <https://doi.org/10.24198/idjp.v5i2.52645>

- Rathore, C., Hemrajani, C., Sharma, A. K., Gupta, P. K., Jha, N. K., Aljabali, A. A. A., et al. (2023). SNEDDS-mediated improved oral bioavailability of thymoquinone: Optimization, characterization, pharmacokinetic, and hepatotoxicity studies. *Drug Delivery and Translational Research*, 92–307. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01193-8>
- Rehman, M., Tahir, N., Sohail, M. F., Qadri, M. U., Duarte, S. O. D., Brandão, P., et al. (2024). Lipid-based nanoformulations for drug delivery: An ongoing perspective. *Pharmaceutics*, 16(11), 1376. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111376>
- Ye, J., Li, L., Yin, J., Wang, H., Li, R., Yang, Y., et al. (2022). Tumor-targeting intravenous lipid emulsion of paclitaxel: Characteristics, stability, toxicity, and toxicokinetics. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 12, 901–912.