

Pengaruh Precipitation Inhibitor Su-SNEDDS terhadap Supersaturasi Senyawa BCS II dan IV

Adilah Nurhaliza *, Ratih Aryani, Sani Ega Priani

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

adilahnurhalizaaa@gmail.com, ratih.aryani@unisba.ac.id, egapriani@gmail.com

Abstract. Active pharmaceutical ingredients (APIs) classified under the Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II and IV suffer from poor aqueous solubility, which limits their oral bioavailability. The Supersaturable Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (Su-SNEDDS) is a promising strategy to overcome this limitation by generating a supersaturated state that enhances drug dissolution and absorption. However, this state is thermodynamically unstable and prone to drug precipitation. Incorporating precipitation inhibitors (PIs), is essential to stabilize supersaturation. This narrative review discusses various types of PIs, their molecular mechanisms in inhibiting precipitation, and their effectiveness based on precipitation tests, in vitro lipolysis studies, and solid-state characterizations. Polymers such as HPMC, PVP, and Soluplus® exhibit distinct capacities to maintain supersaturation depending on their chemical structure, hydrogen bonding potential, viscosity, and affinity for drug crystal surfaces. The addition of PIs significantly extends supersaturation duration, inhibits crystal growth, and leads to amorphous precipitate formation. Overall, the use of PIs in Su-SNEDDS plays a critical role in enhancing drug solubility and absorption, offering a formulation strategy that optimizes the biopharmaceutical performance of poorly soluble BCS class II and IV compounds.

Keywords: *Precipitation Inhibitor, Supersaturable SNEDDS, Supersaturation.*

Abstrak. Senyawa aktif BCS kelas II dan IV menghadapi tantangan utama berupa kelarutan air yang rendah, yang berdampak pada rendahnya bioavailabilitas oral. Supersaturable Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (Su-SNEDDS) merupakan pendekatan inovatif untuk mengatasi permasalahan ini, dengan menciptakan kondisi supersaturasi yang meningkatkan pelarutan dan penyerapan obat. Namun, kondisi ini bersifat tidak stabil dan berisiko menyebabkan presipitasi. Penambahan precipitation inhibitor (PI), berperan penting dalam mempertahankan kondisi supersaturasi. Studi ini merupakan kajian naratif yang membahas jenis-jenis PI, mekanisme molekuler penghambatan presipitasi, serta efektivitasnya berdasarkan hasil uji presipitasi, lipolisis, dan karakterisasi presipitat. HPMC, PVP, dan Soluplus® menunjukkan kemampuan berbeda dalam mempertahankan supersaturasi, tergantung pada struktur kimia, interaksi hidrogen, viskositas, dan afinitas terhadap permukaan kristal obat. Penambahan PI terbukti memperpanjang durasi supersaturasi, menghambat pertumbuhan kristal, dan menjaga presipitat dalam bentuk amorf. Dengan demikian, penggunaan PI dalam Su-SNEDDS berperan penting dalam mengoptimalkan kelarutan dan absorpsi senyawa aktif BCS kelas II dan IV, serta menjadi strategi formulasi yang menjanjikan untuk meningkatkan performa biofarmasetika obat dengan kelarutan rendah.

Kata Kunci: *Penghambat Presipitasi, SNEDDS Supersaturasi, Supersaturasi.*

A. Pendahuluan

Biopharmaceutics Classification System (BCS) mengelompokkan senyawa aktif berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya. Senyawa aktif dalam kategori BCS kelas II memiliki kelarutan rendah namun permeabilitas tinggi, sedangkan BCS kelas IV memiliki keduanya dalam tingkat rendah. Tantangan utama dari senyawa aktif BCS kelas II dan IV adalah rendahnya kelarutan dalam air, yang berdampak langsung terhadap rendahnya bioavailabilitas obat, yaitu fraksi obat yang mencapai sirkulasi sistemik dan memberikan efek terapeutik (Bhalani et al., 2022; M. A. Khan et al., 2022; Markovic et al., 2020). Sekitar 40–70% kandidat obat dalam pengembangan diketahui memiliki kelarutan rendah, yang menyebabkan kebutuhan akan strategi formulasi inovatif untuk mengatasi keterbatasan ini (Sailor, 2021; Stielow et al., 2023).

Salah satu pendekatan yang dikembangkan adalah penggunaan sistem penghantaran obat berbasis lipid, yaitu *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS), yang mampu meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat lipofilik melalui pembentukan nanoemulsi secara spontan di saluran cerna (Cherniakov et al., 2015). Pada umumnya, senyawa aktif pada SNEDDS dirancang dengan menggunakan konsentrasi yang lebih rendah dari kelarutan maksimum, yakni 50–90% dari kapasitas larutnya. Strategi ini bertujuan untuk mengurangi resiko kristalisasi dan meningkatkan stabilitas dispersi (Chen et al., 2021). Akibatnya, sebagian besar obat kembali ke bentuk kristal dan tidak dapat diserap secara optimal. Selain itu, SNEDDS menjadi kurang ideal untuk obat-obatan yang efektif dalam dosis tinggi namun memiliki masalah dalam kelarutan karena dibutuhkan volume formulasi yang lebih besar untuk mencapai konsentrasi terapi yang optimal (Buya et al., 2020; Chen et al., 2021).

Untuk mengatasi tantangan tersebut, dikembangkan pendekatan formulasi *supersaturable SNEDDS* (Su-SNEDDS), yaitu sistem yang dirancang untuk mencapai konsentrasi obat lebih tinggi dari kelarutan kesetimbangannya (supersaturasi), yang secara termodinamika mendorong peningkatan penyerapan obat. Namun, kondisi supersaturasi ini tidak stabil dan rentan terhadap presipitasi. Oleh karena itu, formulasi Su-SNEDDS umumnya menambahkan *precipitation inhibitor* berupa suatu polimer untuk mencegah pengendapan dan mempertahankan obat dalam keadaan terlarut, sehingga penyerapan obat dapat optimal (Buya et al., 2020). Pada beberapa penelitian, polimer yang digunakan adalah polimer nonionik, seperti HPMC (Alothaid et al., 2021; Dash et al., 2015, 2016a; Reddy & Gubbiyappa, 2022a; Subramanian et al., 2019). Kemudian polimer lain yang bersifat amfifilik mampu menunda presipitasi lebih lama, hal ini karena strukturnya dapat berinteraksi dengan air dan lipid sehingga mampu melarutkan obat lipofilik (Nazlı et al., 2021).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini secara khusus akan membahas pengaruh penambahan *Precipitation Inhibitor* dalam formula Su-SNEDDS terhadap performa supersaturasi senyawa aktif BCS kelas II dan IV. Fokus utama adalah memahami peran PI dalam mempertahankan kondisi supersaturasi, mengevaluasi hasil formulasi yang mengandung PI dibandingkan dengan yang tidak, serta menganalisis hubungan struktur kimia PI terhadap mekanisme penghambatan presipitasi. Diharapkan hasil studi ini dapat memberikan kontribusi penting dalam strategi formulasi obat dengan kelarutan rendah dan mendukung optimalisasi bioavailabilitas senyawa aktif BCS kelas II dan IV.

B. Metode

Metode penelitian disusun dalam bentuk studi literatur naratif yang mengacu pada berbagai sumber ilmiah terkait formulasi *Supersaturable Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (Su-SNEDDS). Fokus utama pembahasan adalah pada peran *precipitation inhibitor* (PI) terhadap performa supersaturasi senyawa aktif BCS kelas II dan IV. Informasi yang digunakan diperoleh dari berbagai artikel ilmiah yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir atau dalam rentang 2015 - 2025. Pencarian dilakukan secara elektronik melalui *database* yang bereputasi seperti *ScienceDirect*, *Taylor & Francis*, *PubMed*, *MDPI*, *Scopus* dan *SpringerLink*.

Tujuan dari pengumpulan data literatur ini adalah untuk menggali informasi mengenai jenis PI yang digunakan dalam formulasi Su-SNEDDS, serta mengevaluasi durasi kestabilan supersaturasi yang berhasil dipertahankan berdasarkan uji presipitasi maupun uji lipolisis. Selain itu, karakteristik presipitat yang terbentuk dianalisis berdasarkan data uji karakterisasi seperti DSC dan XRD. Seluruh temuan dari literatur kemudian disajikan dalam bentuk narasi deskriptif, untuk menyimpulkan jenis PI yang paling efektif dalam menjaga kondisi supersaturasi, yang pada akhirnya berpotensi

meningkatkan kelarutan dan absorpsi senyawa aktif sebelum terjadi presipitasi.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

SNEDDS konvensional memiliki kemampuan solubilisasi yang menurun dalam tubuh akibat proses dispersi dan pencernaan minyak dapat menyebabkan presipitasi obat (Rehman et al., 2017). Mekanisme presipitasi pada SNEDDS terjadi ketika proses lipolisis pada SNEDDS menyebabkan kandungan minyak atau lipid menurun karena tercerna menjadi asam lemak dan monogliserida oleh enzim lipase. Akibatnya kelarutan kesetimbangan obat dalam sistem menurun dengan kondisi jumlah obat tetap, maka akan terjadi supersaturasi (Park et al., 2020; Z. Zhang et al., 2021).

Kondisi supersaturasi yang secara termodinamika tidak stabil mendorong sistem untuk kembali mencapai keadaan stabil melalui proses presipitasi. Tahap awal presipitasi dimulai dengan nukleasi, yaitu ketika molekul-molekul obat mulai berkumpul dan membentuk inti kristal kecil (nukleus). Jika proses ini berlanjut, inti kristal akan tumbuh melalui penambahan molekul-molekul obat lainnya, sehingga terbentuk kristal yang lebih besar dan akhirnya terjadi presipitasi obat dari larutan. Proses kristalisasi ini menurunkan energi bebas sistem dan membawa larutan kembali ke kondisi jenuh atau setimbang (Joshi & Sangamwar, 2018).

Oleh karena itu, Su-SNEDDS merupakan strategi tambahan untuk mempertahankan kondisi supersaturasi tersebut agar konsentrasi obat tetap berada dalam fase larut selama mungkin sampai absorpsi. Salah satu strategi yang digunakan adalah penambahan komponen PI yang berfungsi menghambat pembentukan kristal dan memperpanjang waktu tersedianya obat untuk diserap secara optimal di saluran cerna (Park et al., 2020). Strategi ini dapat disebut sebagai *spring and parachute*. SNEDDS berperan seperti pegas yang mendorong kelarutan obat mencapai kondisi supersaturasi, karena kemampuannya melarutkan senyawa aktif dalam jumlah besar dan *parachute* adalah menjaga kestabilan supersaturasi agar konsentrasi obat tidak langsung menurun akibat presipitasi (Price et al., 2019). Kondisi supersaturasi dapat diperoleh melalui dua cara, salah satunya adalah penambahan PI yang akan menghasilkan larutan supersaturasi ketika prekonsentrat mengalami proses dispersi dan lipolisis di saluran cerna (Park et al., 2020).

Kondisi supersaturasi dalam Su-SNEDDS dapat diperoleh melalui dua cara, salah satunya adalah dengan menambahkan precipitation inhibitor (PI), yang berperan mempertahankan kondisi supersaturasi setelah prekonsentrat mengalami dispersi dan lipolisis di saluran cerna (Park et al., 2020). Pemilihan metode inkorporasi PI sangat bergantung pada sifat fisikokimia dari PI maupun senyawa aktif, serta tujuan pelepasan dan kestabilan formulasi. Secara umum, terdapat beberapa metode inkorporasi PI ke dalam SNEDDS, yaitu:

- 1) Dilarutkan langsung dalam fase lipid,
- 2) Didispersikan sebagai partikel padat dalam konsentrat,
- 3) Dicampurkan setelah PI dilarutkan dalam pelarut terlarut,
- 4) Diadsorpsi ke bahan pembawa padat seperti silica untuk membentuk SNEDDS padat
- 5) Menggunakan cangkang kapsul gelatin atau HPMC sebagai sumber PI tambahan.

Penambahan *precipitation inhibitor* (PI) dalam formulasi Su-SNEDDS diketahui berkontribusi terhadap peningkatan performa supersaturasi senyawa aktif BCS kelas II dan IV. Secara umum, PI yang digunakan dapat berasal dari golongan polimer maupun non-polimer. Namun, mayoritas formulasi Su-SNEDDS memanfaatkan PI berbasis polimer, karena polimer memiliki banyak situs interaksi multifungsi serta sifat fisikokimia yang dapat disesuaikan untuk berinteraksi dengan molekul obat dan permukaan kristal (Prasad et al., 2016). Lebih lanjut, polimer ini dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu polimer yang memiliki aktivitas surfaktan seperti Poloxamer dan Soluplus®, serta polimer tanpa aktivitas surfaktan seperti HPMC, PVP, dan Eudragit (Park et al., 2020).

Terdapat berbagai macam mekanisme kerja dari PI. PI dapat mempertahankan kondisi supersaturasi melalui kombinasi interaksi molekuler dan perubahan sifat fisikokimia larutan. PI mampu menghambat presipitasi baik pada tahap awal pembentukan inti kristal (*nukleasi*) maupun selama fase pertumbuhan kristal. Adapun mekanisme kerja PI adalah sebagai berikut (Alhayali et al., 2018; Amin et al., 2020; Jackson et al., 2016; Jaisamut et al., 2018; Singh et al., 2019):

- 1) Viskositas larutan yang tinggi dapat menghambat proses pertumbuhan kristal karena mencegah difusi ke dalam media.
- 2) Ikatan Hidrogen, PPI dapat membentuk ikatan hidrogen yang stabil dengan obat, sehingga menghambat presipitasi karena obat tetap dalam kondisi terlarut. Misalnya, HPMC menghambat presipitasi lebih efektif daripada PVP karena HPMC memiliki lebih banyak gugus hidroksil yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan obat.
- 3) Polimer dengan berat molekul tinggi lebih mudah di adsorpsi pada permukaan kristal sehingga dapat menghambat presipitasi. Hambatan sterik yang dihasilkan oleh gugus besar dalam molekul primer juga dapat membantu dalam penghambatan presipitasi.
- 4) Interaksi hidrofobik & kekakuan Polimer, polimer yang memiliki karakter hidrofobik lebih tinggi dan struktur yang lebih kaku cenderung teradsorpsi pada permukaan kristal obat dan menghambat presipitasi.

Penilaian kinerja PI dapat dilakukan melalui berbagai metode *in vitro*, salah satunya adalah uji presipitasi yang bertujuan mengevaluasi kemampuan sistem dalam mempertahankan senyawa aktif dalam bentuk terlarut atau tersolubilisasi pada media biorelevan. Uji ini tidak hanya terbatas pada formula yang mengandung PI, tetapi juga dapat diterapkan pada sistem tanpa PI untuk menilai potensi terjadinya presipitasi. Stabilitas kondisi supersaturasi dicerminkan oleh konsentrasi senyawa aktif yang tetap tinggi dalam kurun waktu tertentu. Kemudian media uji yang digunakan harus relevan dengan kondisi fisiologis saluran pencernaan, seperti cairan lambung atau cairan usus buatan. Selain itu, derajat supersaturasi (DS) juga perlu diperhatikan, nilai DS lebih dari satu menandakan sistem berada pada kondisi supersaturasi (Gan et al., 2023; Park et al., 2020; Sharma et al., 2022).

Mengacu pada komposisi Su-SNEDDS yang mengandung komponen lipid, uji lipolisis menjadi penting untuk mengevaluasi perilaku senyawa aktif selama proses pencernaan di saluran cerna. Uji lipolisis meniru proses pencernaan dengan penambahan lipase sebagai enzim yang mencerna lipid. Apabila konsentrasi obat tinggi dalam fasa air maka mengindikasikan efektivitas sistem dalam menghambat presipitasi selama proses pencernaan (Mageshvaran et al., 2025). Kemudian presipitat hasil dari pengujian perlu dikonfirmasi dengan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) ataupun XRD (*X-Ray Diffraction*), perubahan bentuk menjadi amorf menandakan bahwa PI berhasil menginhibisi pembentukan kristal (Park et al., 2020).

Berdasarkan hasil studi pustaka, penggunaan PI terbukti efektif dalam meningkatkan performa supersaturasi berbagai senyawa aktif dalam formulasi Su-SNEDDS. Peran penting PI dalam mempertahankan kondisi supersaturasi dilihat dari hasil uji presipitasi, uji lipolisis serta karakterisasi fisik presipitat yang terbentuk dari kedua pengujian tersebut. Dalam proses formulasi, PI dapat diinkorporasikan ke dalam Su-SNEDDS melalui beberapa metode, antara lain pelarutan dalam fase lipid, suspensi dalam konsentrat, serta adsorpsi ke bahan padat (Park et al., 2020).

Salah satu polimer non surfaktan yang paling banyak digunakan sebagai PI dalam formulasi Su-SNEDDS adalah HPMC. Berbagai turunan HPMC seperti HPMC K4M dan HPMC E5 menunjukkan performa yang bervariasi tergantung pada jenis senyawa aktif yang digunakan. Umumnya, Mekanisme kerja dari HPMC adalah menginhibisi pembentukan kristal dengan membentuk ikatan hidrogen kuat dengan gugus polar pada molekul obat sehingga akan meningkatkan hambatan energi yang diperlukan untuk proses nukleasi, sehingga menstabilkan kondisi supersaturasi (Kovacevic et al., 2024). Namun jenis HPMC yang berbeda dapat mempengaruhi hasil performa supersaturasi bergantung kepada senyawa yang digunakan dan jenis HPMC yang digunakan.

Sebagai contoh pada senyawa aktif BCS kelas II, HPMC K4M pada formulasi Su-SNEDDS entrectinib dan pemigatinib mampu mempertahankan konsentrasi obat yang tinggi dan stabil selama uji presipitasi *in vitro*. Pada formula yang tidak menggunakan PI, entrectinib dan pemigatinib mengalami penurunan konsentrasi dalam waktu 30 menit. Kemudian pada formulasi palbociclib dan luteolin, kestabilan supersaturasi juga bertahan hingga 240 menit, dengan presipitat yang terbentuk berbentuk amorf. Pengaruh PI ini dikonfirmasi lagi dengan perbandingan terhadap formula tanpa PI yang menunjukkan penurunan konsentrasi akibat adanya presipitasi (Chandran & Krishnasamy, 2024; Reddy & Gubbiyappa, 2022b, 2023; N. Zhang et al., 2020).

Efektivitas masing-masing jenis HPMC juga dipengaruhi oleh derajat substitusi metilnya. Diketahui bahwa golongan HPMC E memiliki derajat substitusi metil yang lebih tinggi dibandingkan golongan K, sehingga bersifat lebih hidrofobik. Sifat ini mempermudah adsorpsi polimer pada permukaan kristal, yang berkontribusi pada penghambatan pertumbuhan kristal (D. Singh et al., 2019). Temuan ini diperkuat oleh hasil uji presipitasi *in vitro* pada formulasi raloxifene HCl yang merupakan BCS kelas II, di mana HPMC E5 mampu mempertahankan derajat supersaturasi hingga 46,9, jauh lebih tinggi dibandingkan PVP yang hanya mencapai 14,9. Karakterisasi presipitat menunjukkan fase amorf, yang mengindikasikan keberhasilan HPMC E5 dalam menghambat kristalisasi (Jain et al., 2018).

Secara struktural, raloxifene HCl memiliki enam gugus akseptor dan dua gugus donor ikatan hidrogen (National Center for Biotechnology Information, 2025). Keberadaan banyak gugus akseptor memungkinkan terbentuknya interaksi kuat dengan gugus hidroksil pada HPMC E5. Interaksi ini tidak hanya menghambat proses nukleasi, tetapi juga meningkatkan adsorpsi polimer pada permukaan kristal, sehingga memperlambat pertumbuhan kristal dan memperpanjang durasi kondisi supersaturasi (Singh et al., 2019). Bukti selanjutnya adalah dari formulasi glipizide dan ezetimibe dalam bentuk Su-SNEDDS padat yang menggunakan HPMC sebagai PI. Pada kedua formulasi tersebut, kondisi supersaturasi berhasil dipertahankan hingga 60 menit dengan pembentukan presipitat amorf. Presipitasi pada formula tanpa PI ditunjukkan dengan menurunnya konsentrasi dan terjadi presipitasi pada formula ezetimibe dalam waktu 5 menit setelah dispersi (Dash et al., 2015, 2016b).

PI yang umum digunakan selanjutnya adalah golongan polimer vinyl yakni PVP K30 dan PVP/VA 64. Molekul PVP memiliki banyak gugus karbonil yang bertindak sebagai akseptor ikatan hidrogen, sehingga dapat berinteraksi dengan gugus donor hidrogen pada molekul senyawa aktif. Interaksi tersebut mengurangi energi yang diperlukan untuk memulai proses nukleasi, memperlambat terbentuknya inti kristal. Mekanisme kerja pada PVP cenderung menghambat pertumbuhan kristal lebih lanjut (Kovacevic et al., 2024). PI berpengaruh dalam meningkatkan kelarutan obat, hal ini dibuktikan pada formulasi kombinasi obat penyakit metabolik yakni candesartan, glibenklamid dan rosuvastatin yang merupakan BCS kelas II. PVP K-30 dapat meningkatkan kelarutan obat dan menjaga kondisi supersaturasi pada fasa air (Sherif et al., 2024). Kemudian pada formulasi dasatinib menggunakan PVP K-30, diketahui bahwa hasil uji lipolisis untuk skrining PI digunakan dengan metode *high throughput lipolysis* (HTP) menunjukkan PVP K30 menstabilkan dasatinib dalam fasa air selama 60 menit. Meskipun metode HTP lipolisis memberikan keunggulan dalam skrining cepat berbagai formulasi Su-SNEDDS dan memilih PI yang optimal, model ini masih terbatas dalam hal simulasi lengkap kondisi gastrointestinal, karena tidak memperhitungkan aspek absorpsi obat secara simultan. Oleh karena itu, dilakukan analisis lanjutan melalui model lipolisis-permeasi yang menggabungkan simulasi pencernaan dengan proses absorpsi. Berdasarkan hasil lipolisis-permeasi yang dilakukan secara simultan, menunjukkan konsentrasi obat dalam fasa air ketika pencernaan 13,5 kali lipat lebih tinggi dibandingkan suspensi (Keemink et al., 2019; Mageshvaran et al., 2025).

Hal tersebut terjadi karena secara molekular terjadi interaksi hidrogen antara gugus amina pada dasatinib berikatan secara kuat dengan gugus karbonil pada PVP K-30 (Mageshvaran et al., 2025; Singh et al., 2019). Studi yang dilakukan Odeh (2023) menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi PVP meningkatkan waktu onset presipitasi dan menurunkan laju presipitasi melalui interaksi hidrogen. Sebaliknya, viskositas larutan PVP tidak berpengaruh signifikan terhadap penghambatan presipitasi karena mobilitas molekul obat dalam larutan tidak berubah secara signifikan oleh perubahan viskositas (Odeh et al., 2023).

Simvastatin dengan kombinasi *drug load* 200% dan PVP/VA64 memberikan hasil derajat supersaturasi yang lebih tinggi yakni 4,3 setelah 15 menit dibandingkan formulasi tanpa PI pada *drug load* yang sama, yang hanya mencapai $S^{\circ} = 1,7$ dan mengalami presipitasi kurang dari 30 menit. Peningkatan *drug load* yang lebih tinggi tidak menghasilkan keuntungan karena hasil yang didapat tidak signifikan. Sebaliknya, peningkatan *drug load* hingga 250% meskipun masih menggunakan PI menghasilkan S° yang lebih rendah, yakni 3,9. Hasil ini menunjukkan bahwa penambahan PVP/VA64 dalam konsentrasi optimal lebih efektif dalam mempertahankan kondisi supersaturasi dibandingkan dengan meningkatkan jumlah obat dalam formulasi. Namun berdasarkan hasil presipitat yang didapatkan terdiri dari campuran antara amorf dan kristalin. Hal ini dapat disebabkan karena PVP/VA64 diketahui bekerja melalui mekanisme inhibisi kristalisasi secara kinetik, namun tidak cukup kuat untuk mengatasi laju supersaturasi tinggi dan cepat yang terjadi akibat *drug load* tinggi serta degradasi lipid (Bannow et al., 2020; J. Khan et al., 2016).

Selanjutnya polimer yang memiliki aktivitas surfaktan yang banyak digunakan adalah Soluplus® dan poloxamer. Soluplus® merupakan kopolimer graft yang terdiri dari polivinil kaprolaktam, polivinil asetat, dan polietilen glikol. Struktur kimianya yang amfifilik menjadikan Soluplus® tidak hanya berperan sebagai PI, tetapi juga memiliki fungsi sebagai surfaktan. Keunggulan utama Soluplus® adalah kemampuannya membentuk misel dengan ukuran antara 70–100 nm ketika konsentrasinya melebihi *critical micelle concentration* (CMC), yaitu sekitar 7,6 mg/L. Misel-misel ini dapat mengenkapsulasi molekul obat yang sukar larut, sehingga meningkatkan kelarutan dalam media air dan sekaligus menekan laju presipitasi. (Nazlı et al., 2021).

Meskipun konsentrasinya berada di bawah konsentrasi misel kritis (KMK), Soluplus® tetap efektif dalam menstabilkan kondisi supersaturasi. Pada konsentrasi rendah ini, Soluplus® bertindak sebagai agen penstabil yang menghambat proses nukleasi dan memperlambat pertumbuhan kristal. Selain itu, Soluplus® juga memberikan efek inhibisi presipitasi secara kinetik melalui interaksi ikatan hidrogen. Dua gugus hidroksil yang terdapat pada struktur Soluplus® mampu berikatan dengan gugus akseptor hidrogen pada molekul obat. Interaksi ini meningkatkan energi aktivasi nukleasi, sehingga membutuhkan lebih banyak energi untuk memulai proses pembentukan inti kristal. Akibatnya, pertumbuhan kristal melambat dan kondisi supersaturasi dapat dipertahankan lebih lama (Kovacevic et al., 2024).

Efektivitas dari Soluplus® dibuktikan dalam formulasi aprepitant yang merupakan BCS kelas IV, kondisi supersaturasi dapat stabil selama 240 menit dengan nilai AUC lebih tinggi dibandingkan PI lain. Dengan kombinasi kemampuan solubilisasi, stabilisasi sterik, dan ikatan hidrogen, Soluplus® secara efektif mempertahankan konsentrasi obat terlarut dalam waktu yang lebih lama dibandingkan PI lain (Nazlı et al., 2021, 2023). Kestabilan kondisi supersaturasi kemudian dikonfirmasi dengan perubahan bentuk menjadi amorf menandakan kristalisasi tidak terbentuk (Jain et al., 2018; N. Zhang et al., 2020). Dengan demikian, Soluplus® tidak hanya meningkatkan kelarutan, tetapi juga mempertahankan obat dalam keadaan supersaturasi lebih lama, memaksimalkan obat untuk diserap secara optimal di saluran cerna (Kovacevic et al., 2024).

Selanjutnya poloxamer 407 memberikan derajat supersaturasi tertinggi yakni $S^{\circ} 4,7$ pada formula silymarin yang termasuk kedalam BCS kelas IV. Diketahui bahwa Poloxamer 407 mampu mencegah pembentukan kristal hingga 90 hari. Hal ini disebabkan oleh sifat amfifilik Poloxamer 407, yang merupakan kopolimer dengan blok hidrofobik *polypropylene oxide* (PPO) di tengah dan dua blok hidrofilik *polyethylene oxide* (PEO) di kedua ujungnya (Giuliano et al., 2018). Struktur ini memungkinkan Poloxamer 407 larut dan stabil baik dalam fase air maupun minyak, dan dapat bercampur dengan sistem Su-SNEDDS. Kemampuan ini penting, karena ketidakbercampuran antara PI dan sistem SNEDDS dapat memicu presipitasi obat. Kemudian berdasarkan hasil analisis DSC, presipitasi yang terbentuk berada dalam bentuk semi-kristalin. Hal ini disebabkan oleh mekanisme kerja Poloxamer 407 yang mengadsorpsi pada inti kristal sehingga memperlambat agregasi kristal, namun tidak mengubah struktur kristalnya (Tung et al., 2019).

D. Kesimpulan

Penambahan precipitation inhibitor (PI) dalam formulasi Su-SNEDDS terbukti memberikan pengaruh signifikan terhadap peningkatan performa supersaturasi senyawa aktif BCS kelas II dan IV. PI berperan penting dalam mempertahankan konsentrasi obat tetap tinggi selama proses dispersi dan lipolisis di saluran cerna, yang secara fisiologis seringkali memicu presipitasi akibat penurunan kelarutan obat pasca pencernaan lipid. Mekanisme kerja PI melibatkan interaksi molekuler seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, serta pengaruh sifat fisikokimia seperti viskositas, kekakuan, berat molekul, dan hambatan sterik. Polimer seperti HPMC, PVP, dan Soluplus® menunjukkan kemampuan berbeda dalam mempertahankan kondisi supersaturasi, tergantung pada struktur kimianya dan kompatibilitasnya dengan senyawa aktif. Hasil evaluasi melalui uji presipitasi, lipolisis, serta karakterisasi presipitat menunjukkan bahwa PI tidak hanya memperpanjang waktu supersaturasi, tetapi juga menghambat pembentukan kristal, dengan presipitat yang tetap dalam bentuk amorf. Secara keseluruhan, strategi penambahan PI dalam Su-SNEDDS memberikan solusi untuk mengoptimalkan biofarmasetika senyawa BCS kelas II dan IV melalui kondisi supersaturasi yang lebih stabil dan tahan lama.

Ucapan Terimakasih

Penulis menyampaikan apresiasi yang setinggi-tingginya kepada Program Studi Farmasi Universitas Islam Bandung atas dukungan, fasilitas, dan kesempatan yang telah diberikan dalam proses penyusunan artikel ilmiah ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama proses penulisan berlangsung. Selain itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua, keluarga, serta rekan-rekan yang senantiasa memberikan dukungan moral dan motivasi yang tidak ternilai selama penyusunan artikel ilmiah ini.

Daftar Pustaka

- Dinda Febryna, Sri Peni Fitrianingsih. Kajian Pustaka Potensi Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun dan Biji Pepaya (*Carica papaya* L). *Jurnal Riset Farmasi*. 2022 Feb 14;1(2):150–5.
- Wildan Khaidir Amarulloh, Yani Lukmayani. Aktivitas Sitotoksik Tajuk Gandasoli Hutan (*Hedychium roxburghii* Blume). *Jurnal Riset Farmasi*. 2022 Feb 14;1(2):133–40.
- Ivan Fadillah, Anggi Arumsari. Kajian Literatur Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Reduktor Kimia dan Biologi serta Uji Aktivitas Antibakteri. *Jurnal Riset Farmasi*. 2022 Feb 14;1(2):141–9.
- Putri MK, Rumyaan EF, Sari EK. FORMULASI DAN Uji AKTIVITAS ANTIBAKTERI SEDIAAN HAND SANITIZER EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM TERHADAP BAKTERI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. 2025 Feb 12;8(1):73–82.
- Triandri Permana, Fitrianti Darusman. Peranan Metode Desain Eksperimen dalam Formulasi Sediaan Farmasi. *Jurnal Riset Farmasi*. 2023;57–64.
- Alhayali, A., Selo, M. A., Ehrhardt, C., & Velaga, S. (2018). Investigation of supersaturation and in vitro permeation of the poorly water soluble drug ezetimibe. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 117, 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.047>
- Alothaid, H., Aldughaim, M. S., Yusuf, A. O., Yezdani, U., Alhazmi, A., Habibullah, M. M., & Khan, M. G. (2021). A comprehensive study of the basic formulation of supersaturated

- self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of albendazolum. *Drug Delivery*, 28(1), 2119–2126. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1986601>
- Amin, O. M., Ammar, A., & Eladawy, S. A. (2020). Febuxostat loaded β -cyclodextrin based nanosponge tablet: an in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 50(4), 399–411. <https://doi.org/10.1007/s40005-019-00464-w>
- Bannow, J., Yorulmaz, Y., Löbmann, K., Müllertz, A., & Rades, T. (2020). Improving the drug load and in vitro performance of supersaturated self-nanoemulsifying drug delivery systems (super-SNEDDS) using polymeric precipitation inhibitors. *International Journal of Pharmaceutics*, 575, 118960. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118960>
- Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., & Singh Chandel, A. K. (2022). Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
- Buya, A. B., Beloqui, A., Memvanga, P. B., & Pr  at, V. (2020). Self-nano-emulsifying drug-delivery systems: From the development to the current applications and challenges in oral drug delivery. In *Pharmaceutics* (Vol. 12, Issue 12, pp. 1–52). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121194>
- Chandran, R., & Krishnasamy, K. (2024). Solubility Enhancement of Palbociclib Supersaturable Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System by Central Composite Design. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 15(1), 169–177. <https://doi.org/10.25258/ijpqa.15.1.27>
- Chen, X. L., Liang, X. L., Zhao, G. W., Zeng, Q. Y., Dong, W., Ou, L. Q., Zhang, H. N., Jiang, Q. Y., & Liao, Z. G. (2021). Improvement of the bioavailability of curcumin by a supersaturable self nanoemulsifying drug delivery system with incorporation of a hydrophilic polymer: In vitro and in vivo characterisation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 73(5), 641–652. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgaa073>
- Cherniakov, I., Domb, A. J., & Hoffman, A. (2015). Self-nano-emulsifying drug delivery systems: An update of the biopharmaceutical aspects. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12(7), 1121–1133. <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.999038>
- Dash, R. N., Mohammed, H., & Humaira, T. (2016a). Design, optimization, and evaluation of ezetimibe solid supersaturable self-nanoemulsifying drug delivery for enhanced solubility and dissolution. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 46(2), 153–168. <https://doi.org/10.1007/s40005-015-0225-9>
- Dash, R. N., Mohammed, H., & Humaira, T. (2016b). Design, optimization, and evaluation of ezetimibe solid supersaturable self-nanoemulsifying drug delivery for enhanced solubility and dissolution. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 46(2), 153–168. <https://doi.org/10.1007/s40005-015-0225-9>
- Dash, R. N., Mohammed, H., Humaira, T., & Reddy, A. V. (2015). Solid supersaturable self-nanoemulsifying drug delivery systems for improved dissolution, absorption and

- pharmacodynamic effects of glipizide. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 28, 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.05.004>
- Gan, Y., Baak, J. P. A., Chen, T., Ye, H., Liao, W., Lv, H., Wen, C., & Zheng, S. (2023). Supersaturation and Precipitation Applied in Drug Delivery Systems: Development Strategies and Evaluation Approaches. *Molecules*, 28(5). <https://doi.org/10.3390/molecules28052212>
- Giuliano, E., Paolino, D., Fresta, M., & Cosco, D. (2018). Mucosal applications of poloxamer 407-based hydrogels: An overview. *Pharmaceutics*, 10(3), 1–26. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030159>
- Jackson, M. J., Kestur, U. S., Hussain, M. A., & Taylor, L. S. (2016). Characterization of Supersaturated Danazol Solutions - Impact of Polymers on Solution Properties and Phase Transitions. *Pharmaceutical Research*, 33(5), 1276–1288. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1871-y>
- Jain, A., Kaur, R., Beg, S., Kushwah, V., Jain, S., & Singh, B. (2018). Novel cationic supersaturable nanomicellar systems of raloxifene hydrochloride with enhanced biopharmaceutical attributes. *Drug Delivery and Translational Research*, 8(3), 670–692. <https://doi.org/10.1007/s13346-018-0514-8>
- Jaisamut, P., Wiwattanawongsa, K., Graidist, P., Sangsen, Y., & Wiwattanapatapee, R. (2018). Enhanced Oral Bioavailability of Curcumin Using a Supersaturatable Self-Microemulsifying System Incorporating a Hydrophilic Polymer; In Vitro and In Vivo Investigations. *AAPS PharmSciTech*, 19(2), 730–740. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0857-3>
- Joshi, P., & Sangamwar, A. T. (2018). Stabilizing supersaturated drug-delivery system through mechanism of nucleation and crystal growth inhibition of drugs. *Therapeutic Delivery*, 9(12), 873–885. <https://doi.org/10.4155/tde-2018-0031>
- Keemink, J., Mårtensson, E., & Bergström, C. A. S. (2019). Lipolysis-Permeation Setup for Simultaneous Study of Digestion and Absorption in Vitro. *Molecular Pharmaceutics*, 16(3), 921–930. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00811>
- Khan, J., Rades, T., & Boyd, B. (2016). The Precipitation Behavior of Poorly Water-Soluble Drugs with an Emphasis on the Digestion of Lipid Based Formulations. *Pharmaceutical Research*, 33(3), 548–562. <https://doi.org/10.1007/s11095-015-1829-5>
- Khan, M. A., Ullah, K., Rahman, N. ur, Mahmood, A., Müllertz, A., Mannan, A., Murtaza, G., & Khan, S. A. (2022). Formulation, characterization and in-vitro evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery system containing rhamnolipid biosurfactant. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 75(July), 103673. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103673>
- Kovacevic, M., Gasperlin, M., & Pobirk, A. Z. (2024). Lipid-based systems with precipitation inhibitors as formulation approach to improve the drug bioavailability and/or lower its

- dose: A review. *Acta Pharmaceutica*, 74(2), 201–227. <https://doi.org/10.2478/acph-2024-0023>
- Mageshvaran, D., Yadav, S., Yadav, V., Kuche, K., Katari, O., & Jain, S. (2025). Enhancing oral bioavailability of dasatinib via supersaturable SNEDDS: Investigation of precipitation inhibition and IVIVC through in-vitro lipolysis-permeation model. *International Journal of Pharmaceutics*, 668(November 2024), 125007. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.125007>
- Markovic, M., Ben-Shabat, S., Aponick, A., Zimmermann, E. M., & Dahan, A. (2020). Lipids and lipid-processing pathways in drug delivery and therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9). <https://doi.org/10.3390/ijms21093248>
- National Center for Biotechnology Information. (2025). *PubChem Compound Summary for CID 54900, Raloxifene Hydrochloride*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Raloxifene-Hydrochloride>
- Nazlı, H., Mesut, B., Akbal-Dağıstan, Ö., & Özsoy, Y. (2023). A Novel Semi-Solid Self-Emulsifying Formulation of Aprepitant for Oral Delivery: An In Vitro Evaluation. *Pharmaceutics*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051509>
- Nazlı, H., Mesut, B., & Özsoy, Y. (2021). In vitro evaluation of a solid supersaturated self nanoemulsifying drug delivery system (Super-snedds) of aprepitant for enhanced solubility. *Pharmaceutics*, 14(11). <https://doi.org/10.3390/ph14111089>
- Odeh, A. B., El-Sayed, B., Knopp, M. M., Rades, T., & Blaabjerg, L. I. (2023). Influence of Polyvinylpyrrolidone Molecular Weight and Concentration on the Precipitation Inhibition of Supersaturated Solutions of Poorly Soluble Drugs. *Pharmaceutics*, 15(6), 1–17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061601>
- Park, H., Ha, E. S., & Kim, M. S. (2020). Current status of supersaturable self-emulsifying drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040365>
- Prasad, D., Chauhan, H., & Atef, E. (2016). Role of Molecular Interactions for Synergistic Precipitation Inhibition of Poorly Soluble Drug in Supersaturated Drug–Polymer–Polymer Ternary Solution. In *Molecular Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00655>
- Price, D. J., Ditzinger, F., Koehl, N. J., Jankovic, S., Tsakiridou, G., Nair, A., Holm, R., Kuentz, M., Dressman, J. B., & Saal, C. (2019). Approaches to increase mechanistic understanding and aid in the selection of precipitation inhibitors for supersaturating formulations – a PEARRL review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(4), 483–509. <https://doi.org/10.1111/jphp.12927>
- Reddy, M. R., & Gubbiyappa, K. S. (2022a). Formulation development, optimization and characterization of Pemigatinib-loaded supersaturable self-nanoemulsifying drug

- delivery systems. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00434-4>
- Reddy, M. R., & Gubbiyappa, K. S. (2022b). Formulation development, optimization and characterization of Pemigatinib-loaded supersaturable self-nanoemulsifying drug delivery systems. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00434-4>
- Reddy, M. R., & Gubbiyappa, K. S. (2023). Formulation Development, Optimization, and Characterization of Entrectinib-Loaded Supersaturable Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems. *BioNanoScience*, 13(2), 521–540. <https://doi.org/10.1007/s12668-023-01094-1>
- Rehman, F. U., Shah, K. U., Shah, S. U., Khan, I. U., Khan, G. M., & Khan, A. (2017). From nanoemulsions to self-nanoemulsions, with recent advances in self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS). *Expert Opinion on Drug Delivery*, 14(11), 1325–1340. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1218462>
- Sailor, G. U. (2021). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS): An Innovative Approach to Improve Oral Bioavailability. *Nanocarriers: Drug Delivery System: An Evidence Based Approach*, 255–280. https://doi.org/10.1007/978-981-33-4497-6_10
- Sharma, A., Arora, K., Mohapatra, H., Sindhu, R. K., Bulzan, M., Cavalu, S., Panesar, G., Elansary, H. O., El-Sabrou, A. M., Mahmoud, E. A., & Alaklabi, A. (2022). Supersaturation-Based Drug Delivery Systems: Strategy for Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Molecules*, 27(9). <https://doi.org/10.3390/molecules27092969>
- Sherif, A. Y., Alshora, D. H., Ibrahim, M. A., & Jreebi, A. (2024). Development and Evaluation of Solidified Supersaturated SNEDDS Loaded with Triple Combination Therapy for Metabolic Syndrome. *AAPS PharmSciTech*, 25(7), 209. <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02928-1>
- Singh, D., Singh, M., Tharmatt, A., Tiwary, A. K., & Bedi, N. (2019). Polymeric precipitation inhibitor as an effective trigger to convert supersaturated into supersaturable state in vivo. *Therapeutic Delivery*, 10(9), 599–608. <https://doi.org/10.4155/tde-2019-0053>
- Stielow, M., Witczyńska, A., Kubryń, N., Fijałkowski, Ł., Nowaczyk, J., & Nowaczyk, A. (2023). The Bioavailability of Drugs—The Current State of Knowledge. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 24). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules28248038>
- Subramanian, P., Rajnikanth, P. S., Kumar, M., & Chidambaram, K. (2019). In-Vitro and In-Vivo Evaluation of Supersaturable Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Dutasteride. *Current Drug Delivery*, 17(1), 74–86. <https://doi.org/10.2174/1567201816666191112111610>

- Tung, N. T., Tran, C. S., Nguyen, H. A., Nguyen, T. D., Chi, S. C., Pham, D. V., Bui, Q. D., & Ho, X. H. (2019). Formulation and biopharmaceutical evaluation of supersaturatable self-nanoemulsifying drug delivery systems containing silymarin. *International Journal of Pharmaceutics*, 555(November 2018), 63–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.036>
- Zhang, N., Zhang, F., Xu, S., Yun, K., Wu, W., & Pan, W. (2020). Formulation and evaluation of luteolin supersaturatable self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) for enhanced oral bioavailability. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 58(April), 101783. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101783>
- Zhang, Z., Lu, Y., Qi, J., & Wu, W. (2021). An update on oral drug delivery via intestinal lymphatic transport. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2449–2468. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.12.022>