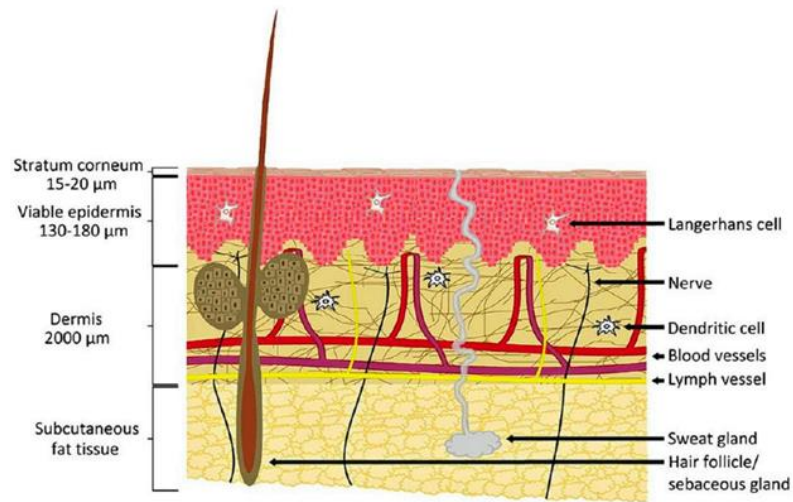


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kulit

2.1.1. Definisi Kulit

Kulit merupakan organ tubuh yang paling mudah dijangkau dan terbesar dengan luas permukaan 1,7 m² menyumbang 16% dari total massa tubuh rata-rata orang. Fungsi utama kulit adalah sebagai pelindung antara tubuh dan lingkungan luar terhadap mikroorganisme, penetrasi radiasi ultraviolet (UV), bahan kimia, alergen, dan hilangnya air. Kulit dapat dibagi menjadi tiga wilayah utama: (1) lapisan terluar, yaitu epidermis, yang berisi stratum korneum (2) lapisan tengah, dermis dan (3) lapisan paling dalam, hypodermis (Zaid Alkilani *et al.*, 2015).



Gambar 1 Anatomi Kulit (Zaid Alkilani *et al.*, 2015)

2.1.2. Lapisan Kulit

Kulit dapat dibagi menjadi tiga wilayah utama: (1) lapisan terluar yaitu epidermis, yang berisi stratum korneum, (2) lapisan tengah, dermis dan (3) lapisan paling dalam hypodermis (Zaid Alkilani *et al.*, 2015).

Epidermis

Epidermis merupakan lapisan kulit terluar dan ketebalannya bervariasi dengan kurang lebih 0,8 mm pada telapak tangan dan telapak kaki. Ini terdiri dari daerah sel epitel berlapis-lapis dan epidermis yang aktif sering disebut sebagai lapisan epidermis di bawah stratum korneum. Kandungan seluler epidermis sebagian besar terdiri dari keratinosit (sekitar 95% sel), dengan sel-sel lain dari lapisan epidermis termasuk melanosit, sel *Langerhans*, dan sel Merkel. Stratum korneum adalah lapisan paling dangkal dari epidermis. Stratum korneum bersentuhan langsung dengan lingkungan eksternal dan sifat penghalangnya mungkin sebagian terkait dengan kepadatannya yang sangat tinggi (1,4 g/cm³ dalam keadaan kering) dan hidrasi yang rendah yaitu 15%–20%. Sel-sel stratum korneum sebagian besar terdiri dari keratin yang tidak larut (70%) dan lipid (20%). Air di stratum korneum berhubungan dengan keratin di korneosit (Zaid Alkilani *et al.*, 2015).

Dermis

Dermis terletak pada jaringan subkutan, atau panniculus yang mengandung lobus kecil sel lemak yang dikenal sebagai liposit. Dermis memiliki ketebalan sekitar 2-3 mm dan terdiri dari serat kolagen (70%) dan elastin yang memberikan kekuatan dan elastisitas pada kulit. Pembuluh darah yang terdapat di dermis menyediakan nutrisi untuk dermis dan epidermis. Dermis memiliki dua macam kelenjar yaitu kelenjar keringat yang terdiri dari ekrin dan apokrin, dan juga kelenjar palit atau sebacea. Saraf, makrofag dan pembuluh limfatik juga terdapat pada lapisan dermis (Zaid Alkilani *et al.*, 2015).

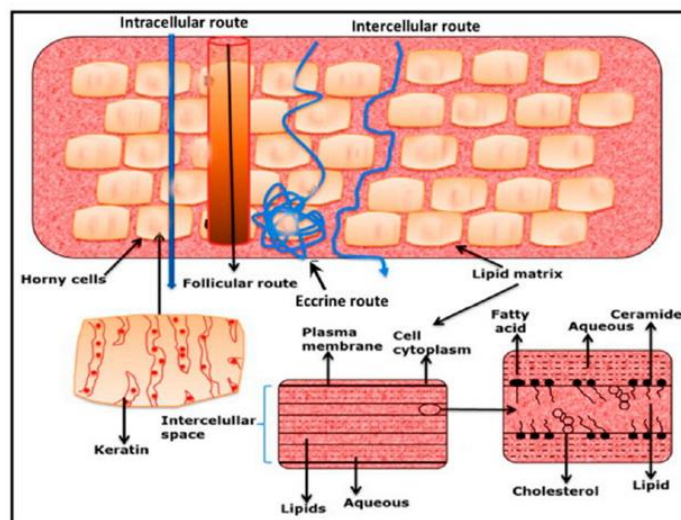
Hipodermis

Hipodermis atau lapisan subkutan merupakan lapisan kulit terdalam dan terdiri dari jaringan sel-sel lemak. Hipodermis adalah lapisan kontak antara kulit dan jaringan di bawah tubuh, seperti otot dan tulang. Oleh karena itu, fungsi utama hipodermis adalah perlindungan terhadap guncangan fisik, isolasi panas dan dukungan serta konduktansi sinyal pembuluh darah dan saraf pada kulit. Sel-sel lemak yang berada di hipodermis

berjumlah sekitar 50% dari lemak tubuh dengan sel-sel dominan lainnya di hipodermis yang terdiri dari fibroblas dan makrofag (Zaid Alkilani *et al.*, 2015).

2.1.3. Jalur Penetrasi Obat

Ada dua kemungkinan jalur penetrasi obat melintasi kulit utuh, yaitu jalur transepidermal dan transappendeal. Jalur transepidermal melibatkan perjalanan molekul melalui stratum korneum, yang memiliki arsitektur beragam, berlapis-lapis dan penghalang multi-seluler. Penetrasi transepidermal dapat disebut intra atau antar seluler. Rute intraseluler melalui korneosit, keratinosit yang berdiferensiasi akhir, memungkinkan pengangkutan zat terlarut hidrofilik atau polar. Transportasi melalui ruang antar sel memungkinkan difusi zat terlarut lipofilik atau non-polar melalui matriks lipid kontinu. Rute transappendeal melibatkan perjalanan molekul melalui kelenjar keringat dan melintasi folikel rambut (Zaid Alkilani *et al.*, 2015).



Gambar 2 Jalur Penetrasi Obat (Zaid Alkilani *et al.*, 2015)

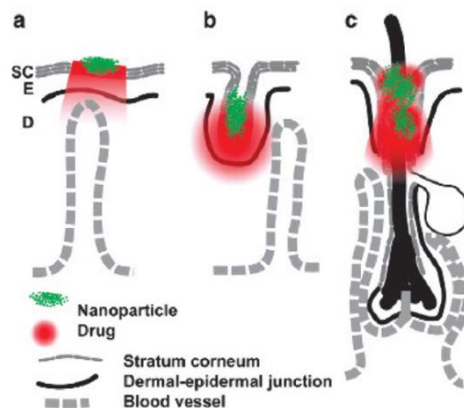
2.1.4. Kulit Tempat Penghantaran Partikel Obat

Kulit merupakan jalur pengiriman obat lokal dan sistemik yang banyak digunakan dan berpotensi menjadi jalur pengiriman obat dalam bentuk nanopartikel. Sebagian besar

teknologi partikel penghantaran obat didasarkan pada pembawa lipid, yaitu nanopartikel lipid padat dan nanoemulsi dengan diameter sekitar 300 nm, yang sekarang dianggap mikropartikel.

Kulit secara historis telah digunakan untuk penghantaran senyawa secara topikal sejak tahun 1970 dengan munculnya *patch* transdermal, secara luas kulit telah banyak digunakan sebagai jalur penghantaran sistemik. Pengiriman nanopartikel ke kulit semakin banyak digunakan untuk memfasilitasi terapi lokal.

Partikel berukuran submikron menunjukkan daya rekat ketika bersentuhan dengan permukaan. Sifat ini telah dibuktikan untuk nanopartikel polimer dan liposom. Nanopartikel lipid yang digunakan harus mampu membentuk monolayer dan bersifat hidrofobik. Karena bersifat hidrofobik, lapisan monolayer ini memiliki tindakan oklusif pada kulit dengan tujuan memperlambat hilangnya kelembapan akibat penguapan yang dapat mengakibatkan berkurangnya pengepakan korneosit dan terbukanya celah antar korneosit sehingga memfasilitasi penetrasi obat ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam (Bleve *et al.*, 2011).



Gambar 3 Bagian di kulit untuk pengiriman nanopartikel (Bleve *et al.*, 2011)

Penghantaran obat nanopartikel topikal terjadi di tiga lokasi utama: permukaan stratum korneum (SC) (a), alur (*dermatoglyphs*) (b), dan bukaan folikel rambut

(*infundibulum*) (c). Partikel nano ditampilkan dan obat dalam warna merah. Tempat pelahiran lainnya adalah epidermis (E) dan dermis (D) yang masih hidup.

Efek oklusi nanopartikel ini tergantung pada volume sampel yang diterapkan, ukuran partikel, kristalinitas dan konsentrasi lipid. Pengangkutan zat melintasi stratum korneum terjadi terutama melalui difusi pasif dan berdasarkan struktur bata dan mortir dua kompartemen SC, hal ini dimungkinkan terjadi melalui tiga rute yaitu transeuler, interseuler, dan appendageal. Bagi sebagian besar penetran lebih menyukai interseuler. Molekul kecil dapat bergerak bebas dalam ruang antar sel dan laju difusi sebagian besar ditentukan oleh lipofilisitasnya, tetapi juga oleh sifat fisikokimia seperti berat atau volume molekul, kelarutan dan kemampuan ikatan hidrogen (Bleve *et al.*, 2011).

2.2. Jerawat

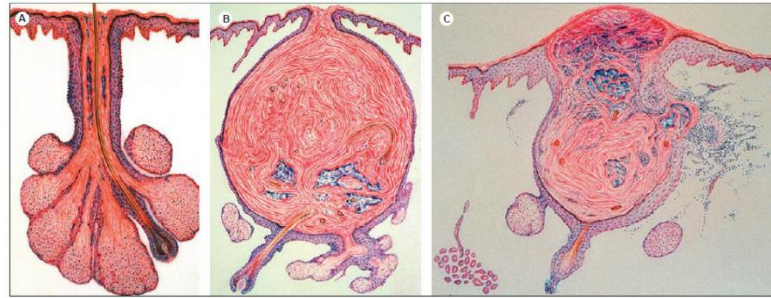
2.2.1. Definisi Jerawat

Acne vulgaris adalah penyakit peradangan kronis pada kulit yang umum terjadi. Hal ini ditemukan pada sekitar 80% orang dewasa muda dan remaja. Jerawat merupakan penyakit yang mempengaruhi unit pilosebaceous pada kulit dan dapat menyebabkan lesi inflamasi atau non-inflamasi. Strauss *et al* mendefinisikan jerawat sebagai dermatosis inflamasi kronis yang terdiri dari komedo terbuka (komedo hitam), komedo tertutup (komedo putih) dan lesi inflamasi seperti nodul, pustula, dan papula (Fox *et al.*, 2016).

2.2.2. Patogenesis

Patogenesis jerawat dapat dibagi menjadi empat tahap: Hipersekresi sebum dari kelenjar sebaceous, overkeratinisasi yang menyebabkan mikrokomedo dan pembentukan komedo, selanjutnya pertumbuhan bakteri anaerobik yang menyebabkan kolonisasi pada folikel rambut dan respons inflamasi (Qidwai *et al.*, 2017). Mikroorganisme utama yang terlibat dalam patogenesis jerawat termasuk

Propionibacterium acnes (*P. acnes*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) dan *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*). Sekresi sebum menyediakan media yang menguntungkan bagi *P. acnes* untuk berkembang. Hiperkeratinisasi folikel menghambat aliran sebum di saluran pilosebaceous.



Gambar 4 Folikel sebaceous normal (A) dan komedo (B), dan lesi jerawat inflamasi dengan pecahnya dinding folikel dan inflamasi sekunder (C) (Williams *et al.*, 2012)

Keratinosit membentuk sumbatan pada tingkat infundibulum folikular yang menyebabkan blokade infundibulum dan akibatnya terbentuk komedo. Penyumbatan folikel rambut ditambah dengan pertumbuhan bakteri anaerobik memicu pelepasan mediator inflamasi ke dalam kulit. Perluasan unit pilosebaceous yang tersumbat selanjutnya menyebabkan pecahnya komedo yang berkontribusi terhadap peradangan. *P. acnes* menghasilkan enzim lipase yang memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas ini bertanggung jawab atas hiperproliferasi folikel rambut dan peradangan (Patel & Prabhu, 2020).

2.2.3. Terapi Jerawat

Tujuan utama dari terapi jerawat adalah pengobatan lesi jerawat yang sudah ada, pencegahan lesi baru, membatasi durasi gangguan dan mencegah jaringan parut permanen. Faktor individu penderita harus dipertimbangkan ketika menentukan rejimen pengobatan jerawat. Beberapa faktor tersebut adalah kondisi medis saat ini, kondisi penyakit, tingkat keparahan lesi, riwayat endokrin, dan pengobatan pilihan pasien (topikal atau sistemik) (Fox *et al.*, 2016). Terapi kombinasi topikal telah menjadi

pendekatan lini pertama yang direkomendasikan pada sebagian besar kasus, seperti yang direkomendasikan oleh pedoman *European Dermatology Forum* (EDF) tentang pengobatan jerawat dan hal ini mengharuskan pemberi resep untuk memiliki pemahaman yang rinci, pengobatan jerawat yang tersedia dan tindakan terapeutiknya. Penafsiran yang benar atas pedoman saat ini dan pendekatan yang mengidentifikasi dan memenuhi kebutuhan spesifik setiap pasien adalah kunci keberhasilan pengobatan (Lavers, 2014).

Tabel 1 Terapi Pengobatan Jerawat (Lavers, 2014)

Terapi	Produksi sebum	Hiperkeratinisasi	Peradangan	Pengurangan P. Acnes
Terapi Topikal				
Retinoid	-	++	+	-
Benzil Peroksida	-	+	++	+++
Antibiotik	-	+	++	+++
Asam Azaleat	-	+	+	+/-
Nikotinamida	-	+	+	+/-
Terapi Sistemik				
Antibiotik	-	+	+++	+++
Terapi Hormonal	++	++	Tidak Langsung	Tidak Langsung
Retinoid	+++	++	++	++
Ket: -, tidak ada dampak; +, dampak lemah; ++, dampak sedang; +++, dampak yang kuat				

Terapi Topikal

Produk topikal memiliki keunggulan karena dapat diaplikasikan langsung ke area yang terkena dampak, sehingga menurunkan penyerapan sistemik dan meningkatkan paparan unit pilosebaceous terhadap pengobatan. Namun, efek samping utama dari produk anti jerawat yang dioleskan adalah iritasi kulit. Sediaan untuk aplikasi topikal tersedia dalam berbagai formulasi, termasuk krim, gel, *lotion*, dan larutan. Terapi topikal didasarkan pada jenis dan tingkat keparahan jerawat. Jerawat ringan sering kali diobati dengan retinoid topikal, atau berbagai perawatan berbeda seperti asam azelaic,

asam salisilat, dan benzoil peroksida. Jerawat inflamasi ringan hingga sedang dapat diobati dengan agen antiinflamasi topikal serta antibiotik topikal. Obat anti-jerawat topikal yang berbeda menargetkan faktor patofisiologi yang berbeda pula (Fox *et al.*, 2016).

Terapi Sistemik

Pengobatan sistemik oral diperlukan ketika jerawat resisten terhadap pengobatan topikal atau jika jerawat muncul sebagai lesi nodular atau meninggalkan jaringan parut. Terapi sistemik adalah pilihan yang banyak disukai dalam pengobatan inflamasi lesi. Perawatan sistemik mungkin juga diperlukan untuk mencegah rasa malu dan psikologis gangguan pada orang yang menderita jerawat. Perawatan sistemik yang paling umum termasuk isotretinoin, antibiotik oral dan agen hormonal (Fox *et al.*, 2016).

2.3. NLC

Nanopartikel lipid terdiri dari matriks lipofilik padat di mana molekul aktif dapat digabungkan. Ukuran partikel umumnya berkisar antara 150 hingga 300 nm. Ukuran yang lebih kecil, misalnya 100 nm atau ukuran yang lebih besar hingga 1000 nm juga dapat dicapai untuk kebutuhan khusus. Nanopartikel lipid dapat diproduksi dari nanoemulsi minyak dalam air, di mana tetesan minyak lipid cair digantikan oleh lipid padat, yang tetap padat pada suhu tubuh. Oleh karena itu, nanopartikel lipid tetap padat setelah pemberian ke dalam tubuh. Dengan kata lain, persis seperti nanopartikel polimer, mereka menyediakan matriks untuk pelepasan terkontrol. Pada saat yang sama, matriks dapat melindungi bahan aktif yang labil secara kimiawi dari dekomposisi. Ada dua generasi nanopartikel lipid, generasi pertama adalah nanopartikel lipid padat (SLN), generasi kedua adalah pembawa lipid berstruktur nano (NLC) (H. Muller *et al.*, 2011).

2.3.1. Tujuan NLC

Menurut (Özdemir *et al.*, 2019) tujuan dibuat sistem SLN dan NLC yaitu:

1. Merupakan sistem yang cocok untuk bahan aktif yang tidak larut dan dapat larut dengan konsentrasi muatan tinggi.
2. Ukurannya berkisar antara 50 hingga 1000 nm membuat SLN dan NLC cocok sebagai pembawa obat untuk injeksi intravena.
3. Ketersediaan hayati bahan aktif dapat ditingkatkan dengan mengubah laju disolusi SLN dan NLC. Oleh karena itu, pelepasan bahan aktif yang tertahan secara terkendali dapat dicapai dalam beberapa minggu.
4. Meningkatkan distribusi zat aktif di jaringan. Sehingga SLN dan NLC merupakan sistem pendukung tingkat lanjut untuk mencapai efek pada tingkat sel.
5. Menargetkan bahan aktif yang dimasukkan dengan memodifikasi sifat fisikokimia dan proses kimianya.
6. Memberikan perlindungan kimia untuk bahan aktif labil yang terperangkap.

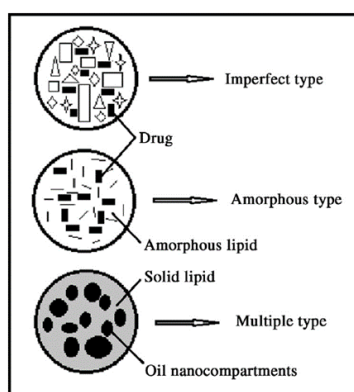
2.3.2. Kelebihan NLC

Sistem berbasis lipid seperti pembawa lipid berstrukturnano (NLC) adalah pembawa potensial untuk agen terapeutik, terutama molekul hidrofobik, dan memiliki sifat yang menguntungkan, namun tidak terbatas pada biokompatibilitas, mukoadhesi, kemampuan penetrasi/retensi, pelepasan terkontrol, stabilitas yang lebih besar dan perlindungan kandidat obat dari degradasi kimia. NLC dapat diformulasikan dari berbagai macam kombinasi lipid (padat/cair) dan fosfolipid dengan komposisi yang bervariasi, untuk mencapai karakteristik morfometrik, fisika-kimia, muatan permukaan dan pelepasan yang diinginkan. Campuran lipid padat dan cair yang digunakan dalam NLC menciptakan ketidaksempurnaan dalam kisi kristal yang menampung beban obat yang lebih tinggi dengan mempertahankan kemampuan penetrasi yang serupa dengan nanopartikel lipid padat (SLN). Selain itu, NLC memungkinkan pemuatan obat yang

lebih tinggi dibandingkan dengan SLN yang menunjukkan efisiensi enkapsulasi yang lebih baik, pengusiran obat yang lebih sedikit, dan stabilitas yang lebih tinggi (Balguri *et al.*, 2017).

2.3.3. Jenis NLC

NLC memiliki beberapa jenis yang berbeda, yang dikelompokkan berdasarkan pembentuk struktur pembawa lipid berstruktur nano dan lipid yang digunakan (Özdemir *et al.*, 2019):



Gambar 5 Jenis-jenis NLC (Özdemir *et al.*, 2019)

1. *Imperfect Type*

Tipe tidak sempurna (matriks padat berstruktur tidak sempurna): Jarak yang jauh antara rantai asam lemak dalam bentuk struktur nanopartikel dengan mencampurkan lipid yang berbeda secara spasial seperti trigliserida dengan panjang rantai berbeda. Ketidaksempurnaan yang dicapai dalam tatanan kristal matriks lipid menyediakan akomodasi obat dalam bentuk molekuler di antara kelompok amorf. Ketidakcocokan tertinggi yang dicapai dengan mencampurkan lipid padat dengan sejumlah kecil lipid cair menghasilkan muatan obat tertinggi.

2. *Amorphous Type*

Tipe amorf (matriks amorf padat tak berstruktur): Proses kristalisasi menjadi bentuk β dari lipid padat dicegah dengan mencampurkannya antara lipid cair khusus, seperti *hidroksioktacosanylhydroxystearate*, *isopropylmyristate*, atau trigliserida rantai menengah seperti *Miglyol 812*. Dengan demikian menyebabkan pengeluaran obat dicegah oleh keadaan amorf matriks lipid selama penyimpanan ketika penjerapan obat meningkat dalam matriks amorf tak berstruktur ini.

3. *Multiple Type*

Tipe ganda [banyak minyak dalam lemak dalam air (tipe O/F/W)]: Kompartemen nano berminyak dalam matriks lipid padat berbentuk nanopartikel dengan penambahan jumlah lipid cair yang lebih tinggi ke fase lipofilik NLC. Nanokompartemen berminyak menyediakan media yang sangat larut untuk obat lipofilik, mencegah kebocoran obat selama penyimpanan, karena kelarutan obat dalam lipid cair lebih tinggi dibandingkan lipid padat.

2.3.4. Formula Umum NLC

NLC adalah sistem pembawa nano-partikulat yang berasal dari nanoemulsi O/W. Seperti nano dan mikroemulsi, bahan utama NLC adalah lipid padat, lipid cair, dan surfaktan. Untuk mendapatkan campuran matriks partikel, lipid padat dicampur dengan lipid cair (minyak), perbandingan 70:30 hingga 99:0,1 dinilai cukup baik. Semakin tinggi kandungan padatnya, semakin tinggi muatan obatnya (Tamjidi *et al.*, 2013).

Pemilihan campuran lipid yang tepat sangat penting untuk keberhasilan produksi NLC dengan karakteristik fisik dan kimia yang sesuai. Campuran lipid mempunyai dampak signifikan terhadap stabilitas kimia bahan bioaktif sensitif. Persyaratan yang harus dipertimbangkan untuk memilih campuran lipid yang sesuai yaitu (Tamjidi *et al.*, 2013):

1. Kelarutan senyawa aktif dalam matriks lipid sangat penting, sebelum mencoba memasukkan molekul ke dalam nanocarrier lipid karena hal ini selalu mempengaruhi kapasitas pemuatan obat, efisiensi enkapsulasi, dan kegunaan NLC selanjutnya.
2. Molekul-molekul lipid cair dan padat harus sebisa mungkin tidak kompatibel secara spasial yang berarti molekul minyak tidak boleh ikut serta dalam matriks kristal padat lipid padat dan kristal lipid padat tidak boleh larut dalam lipid cair.
3. Fase lipid harus lebih stabil terhadap degradasi kimia seperti oksidasi dan lipolisis.
4. Lipid harus dapat terurai secara hayati dan mampu menghasilkan partikel dalam skala nanometrik. Biasanya lebih mudah untuk menghasilkan emulsi O/W yang sangat halus bila fasa minyak mempunyai viskositas dan/atau tegangan antar muka yang rendah dibandingkan bila fasa minyak mempunyai viskositas dan/atau tegangan antar muka yang tinggi.
5. Lipid harus memiliki profil toksikologi yang dapat diterima dan tidak menyebabkan produksi residu beracun selama pembuatan NLC.

Lipid Padat

Lipid padat dipilih dengan memeriksa kelarutan obat dalam lipid padat cair melalui pengamatan kasat mata di bawah cahaya normal (K. A. Shah *et al.*, 2007). Salah satu faktor terpenting yang menentukan kapasitas muatan obat dalam lipid adalah kelarutan obat dalam lipid leleh. Lipid padat dipilih berdasarkan potensi pelarutannya dan penerimaannya melalui rute topikal, peroral dan parenteral. Lipid padat yang paling umum digunakan untuk pembuatan NLC yaitu gliseril benenat, gliseril palmitostearat, gliseril monostearat, setil palmitat, dan asam stearat. Gliseril behenat terutama terdiri dari diasilgliserol asam behenat bersama dengan mono- dan tri-asilgliserol dalam jumlah yang bervariasi, digunakan dalam kosmetik, makanan, dan formulasi farmasi oral. Gliseril behenat memperoleh nanopartikel dengan efisiensi dan stabilitas enkapsulasi tinggi (Tamjidi *et al.*, 2013).

Lipid Cair

Lipid cair dipilih berdasarkan kelarutan maksimum obat dalam lipid cair yang berbeda (N. V. Shah *et al.*, 2016). Kelarutan bahan aktif dalam lipid cair juga mempunyai pengaruh yang signifikan karena lipid cair dalam NLC membantu adsorpsi obat. Ada atau tidaknya interaksi obat yang dapat mempengaruhi stabilitas formulasi NLC harus dipertimbangkan (K. A. Shah *et al.*, 2007). Minyak nabati alami seperti minyak jagung, minyak kedelai, dan minyak bunga matahari juga dapat digunakan sebagai lipid cair untuk produksi NLC. Lipid cair ini lebih “ramah terhadap label” dan beberapa minyak ini mungkin mengandung antioksidan alami yang secara efektif melindungi obat dari kerusakan oksidatif (Tamjidi *et al.*, 2013).

Surfaktan

NLC adalah sistem koloid yang dimaksudkan untuk enkapsulasi, melindungi, dan menghantarkan agen bioaktif. Surfaktan menstabilkan NLC selama penyimpanan jangka panjang. Mekanisme kerja surfaktan adalah dengan menurunkan tegangan permukaan antara dua fase lipid dan mencegah agregasi, sehingga meningkatkan luas permukaan antar lipid tetapi ukuran partikel tetap berskala nano. Karena surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan, maka penambahan surfaktan akan meningkatkan nilai zeta potensial (Kharat & McClements, 2019). Biasanya, campuran surfaktan (larut dalam minyak dan larut dalam air) digunakan untuk pembuatan NLC daripada surfaktan tunggal, karena peningkatan sifat fungsional dan stabilitas fisik yang baik sering kali dapat dicapai. Contoh surfaktan anionik adalah natrium alkilbenzena sulfonat, natrium stearat, dan kalium alkohol sulfat. Sedangkan contoh surfaktan nonionik adalah alkohol etoksilat, alkohol polietilena nonilfenoksi, dan kopolimer blok etilen oksida/propilena oksida. Surfaktan lebih umum digunakan dalam kisaran 0,5% (b/b) hingga 5% (b/b) (Tamjidi *et al.*, 2013).

2.3.5. Metode Pembuatan NLC

SLN dan NLC diproduksi menggunakan beberapa metode. Homogenisasi Tekanan Tinggi (HPH) adalah metode unik yang cocok untuk produksi skala besar. Metode HPH panas dan dingin telah digunakan dalam industri farmasi dan makanan selama bertahun-tahun (Özdemir *et al.*, 2019). Homogenisasi panas adalah metode yang paling banyak digunakan untuk pembuatan SLN dan NLC. Metode ini memiliki banyak keunggulan seperti peningkatan skala yang mudah, tidak adanya pelarut organik dan waktu produksi yang singkat. Metode homogenisasi dingin dan emulsifikasi-evaporasi pelarut mempunyai potensi untuk menghasilkan NLC (Tamjidi *et al.*, 2013).

1. Metode Homogenisasi Panas

Dalam metode ini, obat awalnya dilarutkan atau didispersikan dalam campuran lipid cair. Emulsi panas yang diperoleh selanjutnya dapat dihomogenisasi pada suhu yang sama, dengan menggunakan instrumen seperti homogenisasi tekanan tinggi (HPH), *probe/nosel/bath* ultrasonik intensitas tinggi atau *mikrofluidizer*. Selanjutnya, NLC diproduksi dengan mendinginkan nanoemulsi panas dalam air dingin untuk mengkristalkan tetesan lipid dan mengendapkan nanopartikel lipid. HPH biasanya menghasilkan partikel yang lebih kecil dengan indeks polidispersitas yang lebih rendah yaitu di bawah 0,2. Kerugian dari teknik homogenisasi panas adalah suhu pemanasan yang tinggi mendorong degradasi senyawa aktif yang labil, kebanyakan surfaktan memiliki titik awan yang rendah oleh karena itu suhu tinggi dapat mengurangi kemampuan pengemulsi dan menyebabkan ketidakstabilan NLC. Selama homogenisasi obat hidrofilik berpartisipasi ke fase air sehingga menghasilkan efisiensi penjeratan yang rendah. Hal ini juga dapat menyebabkan peningkatan kelarutan senyawa lipofilik dalam fase air pada keadaan panas dan kemudian terjadi kristalisasi selama pendinginan karena matriks lipid tidak memungkinkan kembalinya bioaktif di dalamnya (Tamjidi *et al.*, 2013).

2. Metode Homogenisasi Dingin

Homogenisasi dingin adalah penggilingan suspensi bertekanan tinggi. Dibandingkan dengan SLN, tidak ada formulasi NLC yang diproduksi dengan metode ini, kemungkinan karena diperlukan suhu yang lebih rendah selama pembuatan. Dalam metode ini, setelah melarutkan/mendispersikan senyawa bioaktif dalam campuran lipid yang meleleh, sebagian besar lipid didinginkan dengan cepat (misalnya dengan menggunakan nitrogen cair). Selanjutnya matriks lipid curah digiling untuk membentuk mikropartikel lipid misalnya dengan *ball mill*. Penting untuk memastikan bahwa selama proses penggilingan suhu tidak melebihi suhu lipid dengan titik leleh terendah. Mikropartikel kemudian didispersikan dalam larutan pengemulsi dingin dan selanjutnya dihomogenisasi untuk menghasilkan nanopartikel lipid halus (Tamjidi *et al.*, 2013).

3. Metode Emulsifikasi Pelarut – Penguapan

Dalam metode ini, lipid dan senyawa bioaktif dilarutkan dalam pelarut organik yang tidak dapat bercampur dengan air dan memiliki titik didih rendah, seperti metilen klorida. Solusinya kemudian diemulsi dalam larutan pengemulsi berair. Setelah pelarut diuapkan pada tekanan rendah, pelarut organik dihilangkan, meninggalkan lipid dan senyawa bioaktif dalam bentuk nanopartikel. Keuntungan metode ini adalah tegangan termal pada sampel diminimalkan, sehingga cocok untuk senyawa yang peka terhadap panas. Distribusi partikel sempit, dengan ukuran rata-rata kecil (kira-kira 30–100 nm), yang bergantung pada pemuatan lipid, jenis pengemulsi, dan kondisi produksi. Namun kelemahan metode ini adalah adanya sisa pelarut pada produk akhir dan rendahnya konsentrasi NLC akhir (Tamjidi *et al.*, 2013).

2.4. Karakterisasi

2.4.1. Karakterisasi Bahan Baku

1. Uji Daya Jerap dan Solidifikasi

Skrining lipid menentukan kemampuan lipid untuk membentuk NLC yang baik. Lipid yang tercampur optimal dengan bahan aktif akan menyerapnya lebih baik. Titik kritis ketika memilih lipid adalah dengan mempertimbangkan kelarutan bahan aktif dalam lipid, yang mempengaruhi efisiensi penyerapan obat (Jafar *et al.*, 2019).

2. Uji Kelarutan zat aktif dalam Surfaktan

Surfaktan sebagai pengemulsi berperan penting dalam NLC sebagai bahan penstabil dan membantu mencegah terbentuknya partikel NLC antar partikel, sehingga ukuran nano yang terbentuk dapat dipertahankan. Surfaktan juga berfungsi meminimalkan energi bebas dengan mengurangi ketegangan antara permukaan lipid dan media pendispersi. Surfaktan yang dipilih merupakan surfaktan yang tidak dapat melarutkan zat aktif (Jafar *et al.*, 2019).

2.4.2. Karakterisasi NLC

1. Ukuran Partikel

Ukuran partikel rata-rata dan distribusi ukuran partikel merupakan karakteristik paling penting untuk nanodispersi yang mengatur stabilitas fisik, kelarutan, dan kinerja biologis, laju pelepasan, kekeruhan dan stabilitas kimia. Diameter partikel NLC biasanya berkisar antara 10–1000 nm. Ukuran partikel NLC akhir dipengaruhi oleh berbagai faktor, tergantung pada metode yang digunakan (Tamjidi *et al.*, 2013). Ukuran partikel merupakan parameter penting karena meningkatkan sudut kontak dengan stratum korneum, sehingga menghasilkan pembentukan lapisan film, mencegah hilangnya molekul air di dalam kulit, dan meningkatkan sifat oklusi dan kelembaban kulit meningkat. Hal ini meningkatkan jumlah bahan aktif yang menembus kulit (Jafar *et al.*, 2019).

2. Indeks Polidispersi (PdI)

Indeks polidispersitas merupakan perbandingan antara simpangan baku dan rata-rata ukuran partikel/bola, sehingga menunjukkan keseragaman ukuran partikel dalam sediaan. Semakin rendah nilai indeks polidispersitas maka semakin tinggi keseragaman ukuran partikel/bola selama preparasi (Jafar *et al.*, 2019). Nilai indeks polidispersitas (PdI) mewakili distribusi ukuran partikel. Ukuran indeks polidispersitas berkisar antara 0,05 dan 0,5 (Brito Raj *et al.*, 2019).

3. Zeta Potensial

Zeta Potensial adalah potensi pada bidang geser yang didefinisikan sebagai jarak dari permukaan partikel dimana ion-ion lawan tetap terikat kuat pada partikel ketika bergerak dalam medan listrik. Ini adalah ukuran tidak langsung dari stabilitas fisik NLC dan bahkan mempengaruhi kinetik pelepasan dan keadaan biologis nanopartikel. Untuk mencapai nanosuspensi dengan stabilitas yang baik, untuk nanosuspensi yang distabilkan secara elektrostatis diperlukan potensial ζ minimum ± 30 mV sedangkan dalam kasus stabilisasi elektrostatis dan sterik gabungan diperlukan potensi ζ minimum ± 20 mV. Jika semua partikel dalam suspensi mempunyai potensial ζ negatif atau positif yang tinggi maka partikel-partikel tersebut akan saling tolak menolak dan tidak ada kecenderungan partikel-partikel tersebut untuk bersatu. Partikel bermuatan positif akan cenderung menempel pada permukaan atau komponen yang bermuatan negatif (biologis), dan sebaliknya. Potensial ζ dapat dengan mudah ditentukan dengan instrumen analitik berdasarkan mobilitas elektroforesis (Tamjidi *et al.*, 2013).

4. Efisiensi Penjerapan (%EE)

Efisiensi penjerapan (efisiensi penjerapan/efisiensi enkapsulasi/EE) ditentukan dengan mengukur konsentrasi obat bebas (tidak teradsorpsi) dalam media cair. Efisiensi penjerapan ditentukan dengan menghitung jumlah obat yang digunakan dalam sistem pembawa menggunakan jumlah obat yang tidak termasuk dalam sistem pembawa. Obat dapat diadsorpsi pada ikatan antar polimer atau pada permukaan polimer. Efisiensi

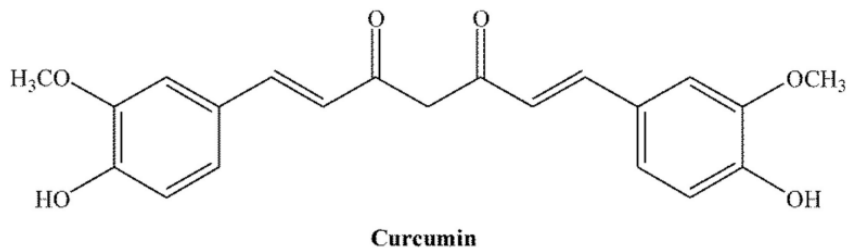
adsorpsi sebesar diartikan persen (%). Kuantifikasi nilai ini menghitung bahan aktif yang ditambahkan dalam produksi nanopartikel yang digunakan sebagai sistem pembawa (Savitry & Wathoni, 2018).

$$EE\% = \frac{\text{Total zat aktif} - \text{zat aktif bebas}}{\text{Total zat aktif}} \times 100\%$$

5. Morfologi

Secara umum, lipid lebih suka mengkristal dalam bentuk trombosit non-bola. Nanopartikel lipid non-bola memiliki luas permukaan yang tinggi, jalur difusi yang pendek dan lapisan lipid yang rendah dibandingkan dengan nanopartikel bola. Oleh karena itu, banyak karakteristik formulasi NLC seperti stabilitas fisik dan kimia, efisiensi enkapsulasi, pemuatan obat, lokasi obat dalam nanopartikel lipid dan laju pelepasan obat juga dapat dipengaruhi oleh bentuk nanopartikel lipid secara signifikan. Teknik mikroskop canggih seperti pemindaian mikroskop elektron transmisi (TEM) sering digunakan untuk memberikan informasi penting tentang ukuran, distribusi ukuran, morfologi, topografi permukaan dan struktur internal partikel nano lipid (Tamjidi *et al.*, 2013).

2.5. Kurkumin



Gambar 6 Struktur kimia Kurkumin (Urošević *et al.*, 2022)

Nama IUPAC : (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione

Nama lain : Diferuloylmethane

Rumus Molekul : $C_{21}H_{20}O_6$

Berat Molekul : 368,4 g/mol

Kelarutan : Kurkumin sukar larut dalam air. Kelarutan kurkumin dalam air adalah 3,12 mg/L pada suhu 25°C. Kurkumin sukar larut eter, mudah larut alkohol dan asam asetat glasial, sangat mudah larut pada etanol dan asam asetat.

Titik lebur : 176-177° C

pKa : 7,8 – 8,5 – 9,0 (Hafez Ghoran *et al.*, 2022)

LogP : 3,0 (Rainey *et al.*, 2020)

Kurkumin disebut juga diferuloylmethane merupakan polifenol alami utama yang ditemukan pada rimpang *Curcuma longa* (kunyit) dan dalam lainnya *Curcuma spp* (Pulido-Moran *et al.*, 2016). Secara umum, kurkumin yang tersedia secara komersial merupakan kombinasi dari tiga kurkuminoid—*bisdemethoxycurcumin* (sekitar 5%), *demethoxycurcumin* (sekitar 18%), dan *diferuloylmethane* (sekitar 77%). Kurkumin

kurang larut dalam air pada pH netral atau asam karena sifat ionisasinya, tetapi larut dalam alkali etanol, metanol, keton, kloroform, dimetil sulfoksida, aseton, dan asam asetat (Hafez Ghoran *et al.*, 2022).

Stabilitas dalam air

Dalam media air, stabilitas kurkumin bergantung pada pH, dan stabilitas ini umumnya dibuktikan dengan perubahan warna kurkumin pada nilai pH yang berbeda. Misalnya, pada pH yang sangat rendah (<1), warna kurkumin dalam larutan adalah merah karena dominasi bentuk terprotonasinya. Pada kisaran pH 1 hingga 7, kurkumin menunjukkan warna kuning karena molekulnya berada dalam bentuk netral. Pada nilai pH $> 7,5$, kurkumin berubah warna menjadi oranye. Selain itu, menurut sistem buffer yang digunakan, kurkumin cenderung membentuk kompleks dengan borat, sitrat, dan ftalat. Namun kurkumin inert dengan kalium klorida (KCl), kalium dihidrogen fosfat, dan natrium bikarbonat. Degradasi kinetik kurkumin dipelajari dalam sistem buffer yang berbeda pada nilai pH yang berbeda. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada pH netral, kurkumin tampak tidak stabil dan terhidrolisis menjadi produk yang lebih kecil. Dalam buffer fosfat pH 7,4, diduga kurkumin mengalami degradasi dalam waktu 30 menit. Ketika pH meningkat, laju degradasi kurkumin juga meningkat (Slika & Patra, 2020).

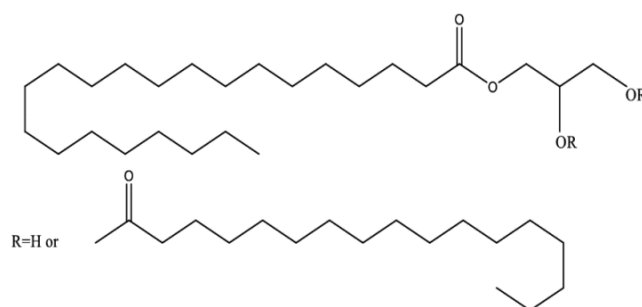
Stabilitas spektral dan fotofisik

Karena kelarutannya yang relatif rendah dalam media air, beberapa penelitian berfokus pada stabilitas kurkumin dalam pelarut organik lainnya. Kurkumin memiliki serapan optik pada 408-430 nm, dalam pelarut berbeda, sedangkan pada keadaan tereksitasi, emisi maksimum berkisar antara 460 hingga 560 nm. Banyak penelitian mengungkapkan bahwa ketika pH larutan menjadi lebih asam, laju peluruhan fluoresensi kurkumin meningkat. Demikian pula, laju ini meningkat pada pelarut yang lebih polar. Misalnya, spektrum peluruhan fluoresensi kurkumin dan produk-

produknya ditemukan jauh lebih tinggi pada metanol dibandingkan heksana (Slika & Patra, 2020).

Berbagai strategi telah dirancang untuk mengatasi rendahnya bioavailabilitas kurkumin. Penerapan nanoteknologi pada sistem penghantaran obat yang ditargetkan menjadi salah satu solusi penting bagi banyak masalah bioavailabilitas terapi. Hal ini terutama cocok untuk bahan hidrofobik dengan kelarutan air yang buruk seperti kurkumin (Slika & Patra, 2020).

2.6. Compritol®



Gambar 7 Struktur Kimia Compritol (Rao *et al.*, 2022).

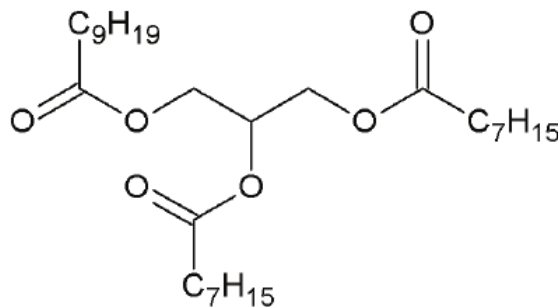
Nama Lain : Gliseril Behenat

Titik lebur : 65-77° C

Compritol® 888 ATO (gliseril behenat) adalah senyawa hidrofobik yang merupakan campuran mono-behenat (12–18%), di-behenat (45–54%) dan tri-behenat (28–32%) gliserol. Compritol® memiliki nilai keseimbangan hidrofilik-lipofilik (HLB) 2. Penjebakan obatnya tinggi, juga menunjukkan potensinya dalam menghasilkan obat hidrofilik dan lipofilik. Compritol® dipilih oleh sebagian besar peneliti untuk formulasi NLC karena karakteristiknya yang menguntungkan seperti sifat non-polar dan sitotoksitas yang rendah dibandingkan dengan lipid lainnya. Penelitian saat ini bertujuan untuk mensintesis NLC ALP pelepasan berkelanjutan menggunakan teknik

enkapsulasi lelehan panas. Compritol® 888 ATO dipilih karena percobaan studi skrining lipid. Compritol® 888 ATO adalah lipid baru yang digunakan untuk mencapai pelepasan ALP yang dimodifikasi dari formulasi NLC (Rao *et al.*, 2022).

2.7. Myritol®



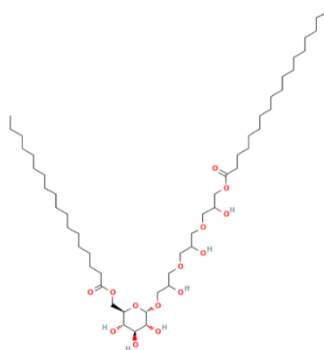
Gambar 8 Struktur Kimia Myritol (Philips, 2013)

Nama IUPAC	: 9-butoxy-9-oxononanoic acid
Nama lain	: Capric Triglicerida
Rumus molekul	: $C_{10}H_{20}O_2$
Berat molekul	: 172,2
pKa	: 4,9
LogP	: 4,09

Trigliserida kaprilat atau (Myritol®) adalah campuran alami asam kaprilat dan kaprat dari minyak kelapa dan inti sawit serta gliserol kaprilat, yang dapat digunakan sebagai alternatif pengganti minyak mineral dan nabati. Minyak pelembab ini memiliki efek perawatan kulit yang sangat baik, dan ketika diaplikasikan pada kulit memberikan rasa tidak licin dan nyaman. Digunakan sebagai pengganti minyak jarak rendah lemak dalam lipstick dan kosmetik dekoratif. Trigliserida asam kaprilat atau kaprat merupakan pelarut osmotik yang tidak meninggalkan lapisan berminyak pada kulit dan tidak larut dalam air, larut dalam alkohol panas, serta larut dalam minyak dan lemak. Myritol

sangat polar, tercermin dalam tegangan antarmuka yang rendah, dan dapat digunakan sebagai pelarut bahan aktif lipofilik dan filter UV. Asam kaprilat atau trigliserida kambing tidak berbau dan memiliki stabilitas oksidatif yang baik (Philips, 2013).

2.8. Tegocare®



Gambar 9 Struktur 2D Tego®care

(National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for
CID 154572834 Poligliseril-3 Methylglucose Distearate)

Nama IUPAC : [(2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-[2-hydroxy-3-[2-hydroxy-3-(2-hydroxy-3-octadecanoyloxypropoxy)propoxy]propoxy]oxan-2-yl]methyl octadecanoate

Nama lain : *Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate*

Rumus molekul : $C_{51}H_{98}O_{14}$

Berat molekul : 632,9951 g/mol

Polygliseril-3-metilglukosa distearat atau lebih dikenal dengan Tegocare® bercirikan bentuk pelet berwarna kuning cerah, memiliki nilai HLB 12 dan termasuk dalam kelompok surfaktan nonionik. Tegocare® juga cocok untuk membuat emulsi minyak

dalam air, krim dan *lotion*. Tegocare® dapat membentuk emulsi stabil dengan semua minyak dan lemak yang biasa digunakan dalam perawatan kulit. Selain itu, tahan panas dan beku (Evonik, 2015).