

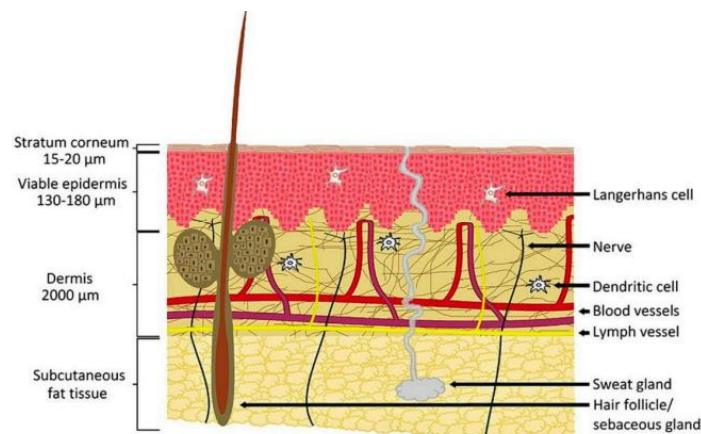
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kulit

2.1.1. Pengertian

Kulit manusia adalah organ terbesar, dengan luas permukaan 2 m² dan berat 3,6 kilogram pada orang dewasa. Kulit menghasilkan peptida antimikroba untuk mencegah infeksi dan hormon, neuropeptida, dan sitokin, yang memiliki efek biologis pada kulit secara lokal dan seluruh tubuh. Sistem integumen berkembang dari ektoderm permukaan dan mesenkim di bawahnya. Kulit terdiri dari tiga area utama yaitu (1) Epidermis, yang merupakan meliputi lapisan terluar dari stratum korneum. (2) lapisan tengah, dermis dan (3) lapisan terdalam, hipodermis (gambar 1), Semua ini berfungsi sebagai hubungan penting antara tubuh dan dunia luar dan melakukan berbagai tugas penting, termasuk perlindungan; pengaturan suhu; penyimpanan udara dan lemak; dan pengendalian sistem endokrin serta kekebalan tubuh (Alkilani *et al.*, 2015; Gilaberte *et al.*, 2016).



Gambar 2. 1 Struktur Lapisan Kulit (Alkilani *et al.*, 2015)

2.1.2. Struktur Lapisan Kulit

2.1.2.1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit, terdiri dari area sel epitel berlapis dan epidermis aktif di bawah stratum korneum. Ketebalannya berkisar sekitar 0,8 mm antara telapak tangan dan telapak kaki. Keratinosit membentuk 95% sel epidermis, dan sel Langerhans, Merkel, dan melanosit adalah sel lain di lapisan epidermis. Lapisan paling bawah dari epidermis adalah stratum korneum. Lapisan ini bersentuhan langsung dengan lingkungan eksternal, kepadatannya yang sangat tinggi (1,4 g/cm³ ketika kering) dan tingkat hidrasi yang sangat rendah (15% hingga 20%) yang merupakan bagian dari sifat penghalangnya. Keratin yang tidak larut terdiri dari 70% sel stratum korneum dan 20% lipid. Udara di dalam stratum korneum berhubungan dengan keratin di dalam korneosit (Alkilani *et al.*, 2015).

2.1.2.2. Dermis

Dermis merupakan lapisan jaringan elastis dan tebal di bawah epidermis, memberikan dukungan struktural dan nutrisi. Dermis terdiri dari dua lapisan yaitu dermis papiler yang dangkal dan tipis serta dermis retikuler yang lebih tebal dan lebih dalam. Dermis papiler terletak di bawah sambungan epidermal-dermal dan mengandung serat kolagen yang tersusun longgar. Kumpulan kolagen yang lebih tebal membentuk retikuler dermis, yang sejajar dengan permukaan kulit. Dermis terdiri dari sel-sel struktural dari vaskular dan limfatik serta sel-sel stroma seperti fibroblas. Beberapa sel kekebalan myeloid dan limfoid juga berada di dalam atau di luar dermis. Terdapat beberapa komponen dermis yang berasal dari mesoderm, kecuali saraf, seperti melanosit, yang berasal dari puncak saraf. Gel mukopolisakarida yang terdiri dari kolagen dan serat elastis membentuk dermis, 70% dermis terdiri dari serat kolagen, yang memberikan kekuatan dan kenyalan, dan elastin, yang menjaga elastisitas dan kekenyalan biasa, memberikan sifat kimia hidrasi dan viskositas. Enzim matriks metalloproteinase (MMPs) merusak matriks ekstraseluler dermis ini dan menggantinya dengan bagian matriks baru. Sekelompok proteinase ekstraseluler bergantung pada seng yang merombak

matriks ekstraseluler yang dikenal sebagai MMP. Stromelysin, gelatinase, dan kolagenase adalah tiga kelompok utama (Gilaberte *et al.*, 2016).

2.1.2.3. Hypodermis

Lapisan subkutan, juga dikenal sebagai hipodermis, adalah lapisan kontak antara kulit dan jaringan di bawahnya, seperti otot dan tulang. Oleh karena itu, tugas utama jaringan subkutan adalah melindungi kulit dari guncangan, mengisolasi, mendukung, dan mengirimkan pembuluh darah dan sinyal saraf di dalamnya. Sekitar 50% lemak tubuh terdiri dari adiposit di jaringan subkutan, tetapi fibroblas dan makrofag adalah sel utama lainnya (Alkilani *et al.*, 2015).

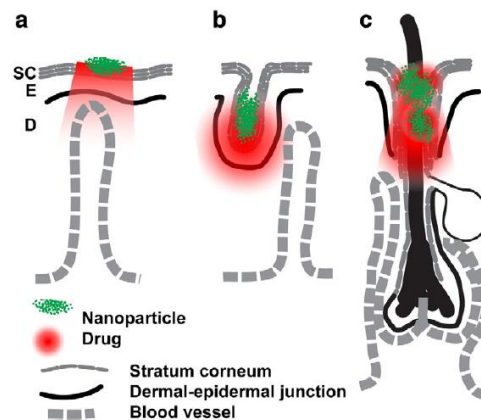
2.1.3. Fungsi Kulit

Kulit berfungsi untuk melindungi diri dari bahaya fisik atau kimia, paparan sinar matahari, dan hilangnya cairan ekstraseluler. Kulit juga bertanggung jawab atas persepsi sensorik, penyerapan zat tertentu, respon imun, dan pembentukan hormon (Gilaberte *et al.*, 2016).

2.1.4. Kulit Sebagai Tempat Pengiriman Partikel

Kulit merupakan organ yang dapat digunakan untuk penghantaran obat lokal maupun sistemik dan berpotensi menghantarkan nanopartikel. Permukaan kulit, bekas kulit, dan folikel rambut adalah lokasi pengiriman nanopartikel potensial. Teknik penghantaran obat nanopartikel menggunakan pembawa lipid, terutama pembawa lipid padat (SLN) dan pembawa lipid berstruktur nano (NLC). Sejak tahun 1970, kulit telah digunakan untuk penghantaran obat topikal melalui patch transdermal, namun, kulit telah digunakan secara sistemik dalam banyak kasus. Secara teoritis, nanopartikel lipid harus membentuk satu lapisan. Monolayer ini terbukti menghentikan kehilangan udara kulit dengan mengurangi packing korneosit dan membuka mortir, atau celah antar korneosit, yang memudahkan obat masuk ke dalam lapisan kulit. Tujuannya agar bersifat oklusif dan hidrofobik dalam bentuk lapisan film. Permukaan kulit/stratum korneum merupakan tempat utama difusi pasif. Ada tiga jalur: jalur transeluler, jalur antar

sel, dan jalur apendikular. Rata-rata, proses osmotik terjadi melalui jalur antar sel, yaitu mortar (Prow *et al.*, 2011).

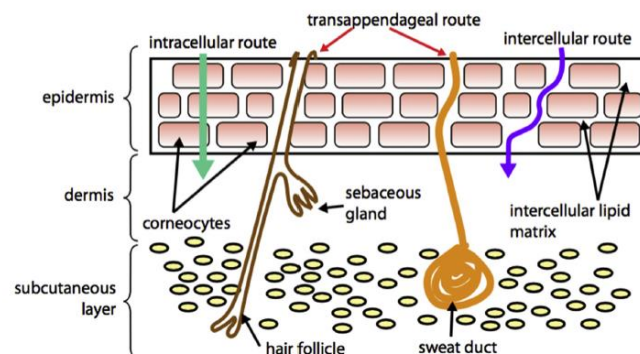


Gambar 2. 2 Bagian Kulit untuk Pengiriman Nanopartikel (Prow dkk., 2011)

keterangan: tiga lokasi utama: permukaan stratum korneum (A), alur dermatoglyphs (B) dan folikel rambut (C). Nanopartikel berwarna hijau dan obat berwarna merah (Prow *et al.*, 2011).

2.1.5. Jalur Penetrasi Kulit

Penyerapan kulit dapat terjadi melalui dua jalur berbeda yaitu jalur transappendageal (folikel rambut, saluran keringat, dan kelenjar *sebaceous*) dan jalur transepidermal (interseluler dan intraseluler) dan (Gambar 2.3).



Gambar 2. 3 Jalur Penyerapan Perkutan (Jain *et al.*, 2018)

a. Jalur Transepidermal

Rute transepidermal terdiri dari rute antar sel dan rute intraseluler. Difusi zat terlarut melalui domain lipid antar sel dengan jalur berliku-liku melalui dermis keratinosit, epidermis hidup, dan stratum korneum adalah bagian dari jalur antar sel. Studi lanjutan memberikan bukti bahwa antar sel lipid, dan bukan protein korneosit, adalah epidermis utama penghalang permeabilitas. Pada awalnya ditolak sebagai mekanisme permeasi kulit primer karena hunian volume yang rendah. Namun, kemudian ditemukan bahwa fraksi volume antar sel jauh lebih besar dari perkiraan semula. Penelitian telah menunjukkan bahwa jalur antar sel memberikan resistensi yang signifikan terhadap penetrasi kulit (Jain *et al.*, 2018).

b. Jalur Transappendageal

Pada jalur ini, permeat melintasi stratum korneum melalui jalur "shunt" yang disediakan oleh folikel rambut atau kelenjar keringat. Folikel rambut khususnya memainkan peran penting dalam jalur sinyal ini karena distribusinya yang lebih luas. Luas permukaan yang tersedia untuk jalur masuk kulit dan rute folikel rambut diperkirakan terbatas sekitar 0,1% dari total luas permukaan kulit, namun belakangan ini jumlah folikel rambut dan diameter folikel rambut telah meningkat secara signifikan. Selain itu, folikel rambut meluas jauh ke dalam dermis, sehingga sangat meningkatkan luas permukaan yang tersedia untuk penetrasi. Banyak penelitian menunjukkan bahwa jalur sinyal ini berhubungan dengan permeasi kulit (Jain *et al.*, 2018).

2.2. Acne Vulgaris

2.2.1. Definisi *acne vulgaris*

Acne vulgaris atau biasa disebut Jerawat adalah penyakit multifaktorial yang ditandai dengan perubahan patologis pada unit kelenjar sebacea di leher dan batang tubuh bagian atas. Hal ini menyebabkan komedo non-inflamasi dan lesi inflamasi seperti pustula, papula, dan nodul (Taleb *et al.*, 2018). Produksi sebum

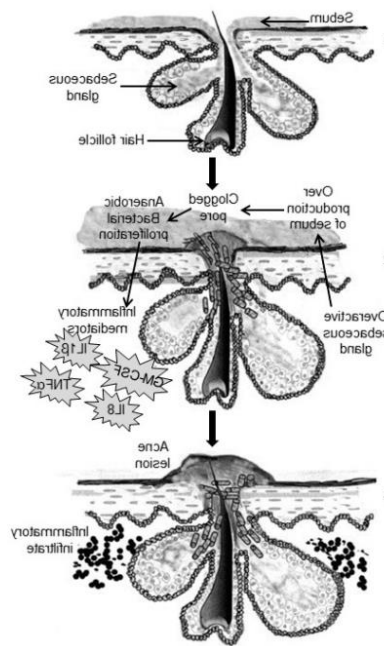
yang berlebihan, hiperkeratosis epitel, kolonisasi *Cutibacterium acnes* pada kelenjar sebaceous, dan peradangan adalah tanda terjadinya jerawat (Hebert *et al.*, 2020).

2.2.2. Epidemiologi *acne vulgaris*

Acne vulgaris atau Jerawat merupakan penyakit kelenjar *sebaceous* yang ditandai dengan lesi kulit pada wajah, dada, dan punggung. Sekitar 40 juta hingga 50 juta orang di Amerika Serikat menderita jerawat setiap tahun, dan 85 persen orang berusia 12 hingga 24 tahun mengidapnya. Dipengaruhi oleh semua ras, tetapi orang Kaukasia lebih rentan terhadap jerawat parah dibandingkan dengan orang Afrika-Amerika (Benner & Sammons, 2013).

2.2.3. Patogenesis *acne vulgaris*

Ada empat proses patogenik utama yang menyebabkan lesi jerawat: perubahan dalam keratinisasi folikel yang menyebabkan jerawat; produksi sebum yang meningkat dan menurun di bawah pengendalian androgen; kolonisasi bakteri *Propionibacterium* pada folikel; dan proses inflamasi kompleks yang melibatkan imunitas bawaan. Genetika, riwayat keluarga dengan jerawat parah, pola makan, termasuk konsumsi coklat dan susu, dan faktor lingkungan (merokok, kosmetik, paparan pekerjaan) juga berkontribusi menyebabkan jerawat (Tan *et al.*, 2018).



Gambar 2. 4 Faktor Patogen yang berkontribusi terhadap Perkembangan Jerawat (Fox *et al.*, 2016)

Keterangan: (1) Unit *sebaceous* normal. (2) Penyumbatan pori-pori diperburuk oleh hiperkeratosis dan produksi sebum yang berlebihan, sementara bakteri anaerob (khususnya *P.acne*) berkembang biak dan mediator inflamasi dilepaskan. (3) Infiltrat inflamasi meningkatkan keparahan dalam bentuk jerawat inflamasi (Fox *et al.*, 2016).

2.2.3.1. Produksi Sebum Berlebih

Tingkat produksi dan sekresi sebum meningkat karena hormon androgenik, terutama testosteron. Tingkat keparahan dan munculnya lesi jerawat langsung berkurang dengan peningkatan produksi sebum (Fox *et al.*, 2016).

2.2.3.2. Hiperproliferasi Epidermal dan Pembentukan Komedo

Dalam folikel rambut normal, keratinosit biasanya dibiarkan ke dalam lumen dan kemudian diekskresikan. Pada pasien jerawat, terjadi hiperproliferasi

keratinosit dan keratinosit tidak dilepaskan sebagaimana mestinya, mengakibatkan akumulasi korneosit yang mengalami deskuamasi abnormal bersama dengan lipid dan monofilamen lain pada folikel rambut sebacea. Fenomena ini menyebabkan terbentuknya komedo (Fox *et al.*, 2016).

2.2.3.3. Infiltrasi Jerawat *Propionibacterium Acnes*

P. acnes adalah patogen Gram-positif anaerobik yang mengkolonisasi folikel kelenjar *sebaceous*. Umumnya lebih sering terjadi pada area kulit yang padat dengan folikel rambut *sebaceous*. Hal ini karena folikel rambut menghasilkan sebum dalam jumlah besar dan menyediakan lingkungan anaerobik kaya lipid yang ideal untuk *P. acnes*. Bakteri *P. acnes* terdapat di permukaan kulit, yang dapat menyebabkan penyumbatan folikel rambut (Fox *et al.*, 2016). Bakteri *P. acnes* menghasilkan enzim lipase, yang membantu pembentukan komedo dan peradangan yang disebabkan dengan mengubah trigliserida sebum menjadi gliserin dan asam lemak. Bakteri *P. acnes* dianggap sebagai patogen yang paling mungkin menyebabkan *acne vulgaris* dan oleh karena itu merupakan target pengobatan antibiotik oral dan topikal (Fox *et al.*, 2016).

2.2.3.4. Proses Peradangan

Proses inflamasi dimulai ketika Sistem kekebalan tubuh mengidentifikasi Bakteri *P. acnes*, yang memiliki sifat inflamasi yang kuat, yang dapat memicu pelepasan faktor penghambat kimia seperti makrofag, limfosit, dan neutrofil. Faktor-faktor ini dapat merusak, memecah, dan merusak bakteri, asam lemak, dan lipid pada folikel rambut di sekitar dermis. Hasilnya adalah terbentuknya lesi inflamasi seperti pustula, nodul, kista, dan papula. Lesi inflamasi lebih besar dan mengandung nanah dibandingkan lesi non inflamasi. Neutrofil juga menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), yang membantu peradangan jerawat dengan merusak epitel folikel rambut. Ini menyebabkan isi folikel rambut keluar ke dalam dermis, yang menyebabkan berbagai proses inflamasi (Fox *et al.*, 2016).

2.2.4. Pengobatan *acne vulgaris*

Pengobatan jerawat bervariasi tergantung pada tingkat keparahan dan luasnya penyakit, pilihan pasien, dan pertimbangan ekonomi. Respon terhadap pengobatan sebelumnya, hiperpigmentasi pasca inflamasi, risiko jaringan parut, dan dampak psikologis yang diakibatkannya mempengaruhi pilihan pengobatan. Pengobatan lokal atau kombinasi pengobatan lokal dan sistemik digunakan tergantung pada jenis dan tingkat keparahan lesi. Tujuan pengobatan adalah untuk menghentikan produksi sebum, pertumbuhan bakteri, peradangan, dan menormalkan peningkatan pergantian sel, sehingga mencegah berkembangnya lesi dan mengobati lesi (Lavers, 2014).

Dalam pengobatan jerawat, diperlukan evaluasi berkala, biasanya setiap delapan hingga dua belas minggu, untuk memadukan dengan baik, mengontrol efek samping, dan pemahaman terhadap perawatan (Tan *et al.*, 2018).

Tabel 1. Pengobatan Jerawat dengan pilihan yang berbeda (Fox *et al.*, 2016)

Metode Perawatan	Contoh
Topikal	Retinoid: adapalene, <i>retinoyl-β-glucuronide</i> , tazarotene, tretinoin, isotretinoin, motretinide. Antibiotik: klindamisin, eritromisin Beragam: asam azelaic, benzoil peroksida, pengelupasan kimia, kortikosteroid, dapson, hidrogen peroksida, <i>niacinamide</i> , asam salisilat, <i>natrium sulfacetamide</i> , sulfur, triclosan
Sistemik	Retinoid: isotretinoin Antibiotik: azitromisin, klindamisin, kotrimoksazol, levofloxacin, <i>lymecycline</i> , doksisisiklin, eritromisin, <i>minocycline</i> , <i>roxithromycin</i> Hormonal: kontrasepsi Beragam: clofazimine, ibuprofen, kortikosteroid, <i>zinc sulfate</i>

Metode Perawatan	Contoh
<i>Complementary and Alternative Medicines</i> (CAM)	<i>Achillea millefolium</i> , peptida antimikroba, arnica, asparagus, minyak kemangi, teluk, kemenyan, nightshade pahit, jintan hitam, kenari hitam, borage, ragi bir, akar burdock, calendula, celandine, kamomil, bayam, pohon suci, Komifora mukul, birch, minyak copaiba, ketumbar, mentimun, duckweed, ekstrak Du Zhong, kenari Inggris, Penyelaman kayu putih, lemon segar, bawang putih, nimba, Taraxacum resmi, <i>taurine bromamine</i> , minyak pohon teh, <i>thyme</i> , kunyit, kulit kayu ek, bawang merah, kulit jeruk, jeruk, akar anggur oregon, nilam, kacang polong, petitgrain, pinus, ekstrak kulit delima, poplar, probiotik, labu, resveratrol, <i>rose myrtle</i> , <i>rhubarb</i> , <i>Rosa damascena</i> , <i>rosemary</i> , rue, geranium, biji jeruk, teh hijau, minyak jojoba, ranting juniper, teh labrador, serai, lemon, mineral, minyak safflower, kayu cendana, rumput laut, sabun, <i>Sophora flavescens</i> , antibodi spesifik, jelatang, minyak bunga matahari, cuka, <i>vitex</i> , <i>witch hazel</i> , <i>Withania somniferadan</i> ekstrak yerba mate
Perawatan Fisik	Ekstraksi komedo, terapi <i>cryoslush</i> , <i>cryotherapy</i> , elektrokauterisasi, kortikosteroid intralesi dan perawatan optik

2.3. NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)

2.3.1. Pengertian NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)

Pembawa lipid berstruktur nano (NLCs) terdiri dari fase lipid cair yang tertanam dalam matriks lipid padat atau fase lipid cair dan lapisan surfaktan yang terlokalisasi pada permukaan trombosit padat. Meskipun NLC memiliki mekanisme penargetan yang mirip dengan SLN, namun NLC memiliki struktur spasial lipid yang memungkinkan pemuatan obat yang lebih tinggi dan stabilitas yang unggul dibandingkan dengan SLN (Latter *et al.*, 2019).

Proses kristalisasi sempurna atau rekristalisasi lipid mengurangi kelarutan obat dan melepaskan obat dari nanopartikel lipid, terutama bila konsentrasi obat

dalam formulasi terlalu tinggi. Kebanyakan obat lebih larut dalam lipid cair dibandingkan lipid padat. Tujuan formulasi NLC adalah untuk menghasilkan partikel dimana minyak terikat pada inti lipid padat. Hal ini menghasilkan kapasitas pemuatan yang lebih tinggi dan pelepasan obat yang terkontrol ketika obat dilarutkan dalam minyak dan secara bersamaan dienkapsulasi dalam lipid padat. Campuran lipid dalam NLC menunjukkan transisi polimorfik yang lebih lambat dan indeks kristalisasi yang lebih rendah. NLC dapat meningkatkan efisiensi enkapsulasi, pemuatan obat, dan stabilitas fisik, serta dapat meningkatkan stabilitas kimia, ketersediaan hayati, dan pelepasan senyawa lipofilik fungsional yang terkontrol. NLC melumpuhkan obat dalam matriks partikel padat dan melindungi senyawa bioaktif yang tergabung dari degradasi. Matriks lipid bertindak sebagai penghalang fisik yang melindungi bahan aktif sensitif yang dienkapsulasi dari faktor berbahaya dalam fase air (Tamjidi *et al.*, 2013).

2.3.2. Tujuan NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)

Menurut (Ozdemir *et al.*, 2019) Tujuan pembuatan SLN dan NLC antara lain:

1. sistem yang sesuai untuk obat larut dan obat tidak larut yang memiliki konsentrasi tinggi.
2. Dengan kisaran ukuran 50 hingga 1000 nm, NLC cocok sebagai pembawa obat dalam bentuk injeksi.
3. Meningkatkan Ketersediaan hayati (bioavailabilitas) bahan aktif dengan mengubah laju disolusi NLC untuk mengontrol pelepasan obat yang terperangkap.
4. Meningkatkan distribusi bahan aktif dalam jaringan.
5. Penargetan bahan aktif melalui perubahan sifat fisikokimia dan perlakuan kimia.
6. Secara kimia melindungi bahan aktif tidak stabil yang dienkapsulasi.

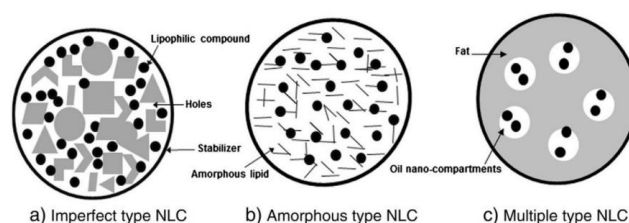
2.3.3. Kelebihan NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)

Penggunaan NLC memberikan manfaat yang signifikan, antara lain: dapat meningkatkan kemanjuran terapeutik, peningkatan hidrasi kulit, stabilitas bahan aktif yang dienkapsulasi, umur simpan dan penerimaan konsumen (K. Krambeck *et al.*, 2021).

Sistem berbasis lipid, seperti pembawa lipid berstrukturnano (NLCs), merupakan pembawa potensial agen terapeutik, terutama molekul hidrofobik, dan menawarkan peningkatan biokompatibilitas, mukoadhesi, kemampuan penetrasi/retensi, dan stabilitas yang lebih besar. Sistem NLC menunjukkan sifat menguntungkan seperti, meningkatkan stabilitas dan melindungi kandidat obat dari degradasi kimia. NLC dapat diformulasikan dari berbagai kombinasi lipid (padat/cair) dan fosfolipid dengan komposisi berbeda untuk mencapai sifat morfometrik, fisikokimia, muatan permukaan, dan pelepasan yang diinginkan. NLC menggunakan campuran lipid cair dan padat sehingga menciptakan ketidaksempurnaan pada kisi kristal yang dapat menampung obat dalam jumlah lebih besar sambil mempertahankan permeabilitas serupa dengan nanopartikel lipid padat (SLN) (Prachetan Balguri *et al.*, 2017).

2.3.4. Jenis NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)

Menurut (Ozdemir *et al.*, 2019) Ada berbagai macam NLC, dikelompokkan berdasarkan ruang yang membentuk struktur pendukung lipid dari struktur nano dan lipid yang digunakan.



Gambar 2. 5 Jenis - Jenis NLC (Tamjidi *et al.*, 2013)

1. *Imperfect type* (matriks padat berstruktur tidak sempurna): Jarak yang jauh antara rantai asam lemak dalam struktur nanopartikel dihasilkan oleh

pencampuran lipid yang berbeda secara spasial, seperti trigliserida, dengan panjang rantai yang berbeda. Karena susunan kristal matriks lipid yang tidak sempurna, obat ditampung dalam bentuk molekul antara kelompok amorf. Ketidakcocokan tertinggi dicapai dengan mencampurkan lipid padat dengan sejumlah kecil lipid cair, sehingga menghasilkan muatan obat tertinggi.

2. Jenis amorf (matriks amorf padat tidak berstruktur): Proses kristalisasi lipid padat menjadi bentuk β dicegah dengan mencampurkannya dengan lipid cair khusus, misalnya hidroksioktacosanil hidroksistearat, isopropil miristat, atau trigliserida rantai menengah seperti migliol. Oleh karena itu, ketika pemuatan obat meningkat dalam matriks amorf yang tidak berstruktur ini, penghabisan obat dihalangi oleh keadaan amorf matriks lipid selama penyimpanan.
3. *Multiple type* [Jenis minyak ganda dalam lemak dalam air (O/F/W)]: Kompartemen nano berminyak dalam matriks lipid padat berbentuk nanopartikel di mana sejumlah besar lipid cair ditambahkan ke fase lipofilik NLC. Oleh karena itu, nanopartikel berminyak menyediakan media yang sangat larut untuk obat lipofilik dan mencegah kebocorannya selama penyimpanan karena kelarutan obat dalam lipid cair lebih tinggi daripada lipid padat.

2.4. Formula Umum NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)

Sistem pembawa nanopartikel NLC diperoleh dari nanoemulsi O/W. Strukturnya hampir sama dengan nanoemulsi dan mikroemulsi, dan komposisi utamanya terdiri dari lipid, surfaktan, dan air. Dalam NLC, sebagian besar komponen minyak dari emulsi O/W digantikan oleh lipid padat, menghasilkan matriks partikel padat dari NLC dan Untuk memperoleh campuran matriks partikel, lipid padat dicampur dengan lipid cair (minyak), sebaiknya dengan perbandingan 70:±30 hingga 99,9:±0,1. Total kandungan padat NLC bisa mencapai 95% (b/b) (Tamjidi *et al.*, 2013)

Menurut (Tamjidi *et al.*, 2013) hal-hal berikut harus dipertimbangkan saat memilih campuran lipid yang tepat:

1. Kelarutan obat dalam lipid cair merupakan faktor utama yang mempengaruhi kemampuan memuat obat dalam fase lipid karena mempengaruhi kemampuan pemuatan obat, efisiensi enkapsulasi, dan kegunaan NLC selanjutnya. Setelah menambahkan obat dalam jumlah berlebih dan mengaduk atau menyonikasikan campuran, sangat mudah untuk mengetahui larutan obat dalam berbagai lipid cair, surfaktan, kosurfaktan, pelarut, atau campuran.
2. Molekul lipid cair dan padat harus tidak kompatibel secara spasial. Artinya molekul minyak tidak boleh ikut serta dalam matriks kristal lipid padat dan kristal lipid padat tidak boleh larut dalam lipid cair.
3. Fase lipid harus lebih tahan terhadap oksidasi dan lipolisis.
4. Lipid harus memiliki kemampuan untuk terurai secara hayati dan dapat menghasilkan partikel berukuran nanometer. Secara umum, emulsi O/W yang lebih halus dihasilkan jika fasa minyak memiliki viskositas dan/atau tegangan antar muka yang lebih rendah daripada yang sebaliknya.
5. Selama proses pembuatan NLC, lipid harus memiliki profil toksikologi yang dapat diterima dan tidak boleh meninggalkan residu beracun.

2.4.1. Lipid padat

Lipid padat seperti gliseril behenat, gliseril palmitostearat, gliseril monostearat/monostearin, setil palmitat, dan asam stearat merupakan yang paling umum digunakan untuk pembuatan NLC. Gliseril behenat, yang terutama terdiri dari asam diasilgliserol behenat dan monotriasilgliserol dalam jumlah yang bervariasi, digunakan dalam formulasi kosmetik, makanan, dan farmasi oral, dan disetujui sebagai bahan tambahan makanan di Eropa. Gliseril behenat menghasilkan nanopartikel dengan efisiensi dan stabilitas enkapsulasi tinggi (Tamjidi *et al.*, 2013).

2.4.2. Lipid Cair

Kelarutan bahan aktif dalam lipid cair juga mempunyai pengaruh yang signifikan. Interaksi obat dapat mempengaruhi stabilitas formulasi NLC karena lipid padat dalam NLC membantu adsorpsi obat. Untuk membuat NLC, minyak nabati alami seperti minyak jagung, kedelai, dan bunga matahari juga dapat digunakan sebagai lipid cair. Lipid cair ini mengandung antioksidan alami yang memberikan perlindungan obat yang efektif terhadap kerusakan oksidatif (Tamjidi *et al.*, 2013).

2.4.3. Surfaktan

Surfaktan bekerja dengan mengurangi tegangan permukaan antara kedua fase lipid yang dapat mencegah agregasi. Akibatnya, meskipun luas permukaan antar lipid meningkat, ukuran partikel tetap berukuran nano. Karena surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan, maka penambahan surfaktan pasti akan meningkatkan nilai potensial zeta (Kharat & Mcclements, 2019).

Contoh surfaktan nonionik meliputi alkohol etoksilat, alkohol polietilen nonilfenoksi, dan kopolimer blok etilen oksida/propilena oksida. Contoh surfaktan anionik adalah natrium alkilbenzena sulfonat, natrium stearat, dan kalium alkohol sulfat. Surfaktan lebih umum digunakan dalam kisaran 0,5% (b/b) hingga 5% (b/b) (Tamjidi *et al.*, 2013).

2.4.4. Metode Pembuatan NLC

SLN dan NLC diproduksi menggunakan berbagai proses, termasuk homogenisasi tekanan suhu tinggi (HPH), sebuah proses eksklusif yang cocok untuk produksi skala besar. Homogenisasi panas adalah metode yang paling banyak digunakan untuk pembuatan SLN dan NLC. Prosedur ini memiliki banyak keuntungan, antara lain: mudah untuk diukur, tidak memerlukan pelarut organik, dan memiliki waktu produksi yang singkat. NLC dapat diproduksi dengan metode homogenisasi dingin dan penguapan emulsi pelarut (Tamjidi *et al.*, 2013).

1. Homogenisasi Panas

Dengan metode ini, obat pertama-tama dicampur atau dilarutkan dalam campuran lipid cair (kira-kira 5–10 °C di atas suhu leleh lipid tertinggi). Setelah itu, lelehan lipid didistribusikan ke larutan pengemulsi berair pada suhu yang sama dengan pengadukan/penggeseran kecepatan tinggi. Dengan menggunakan peralatan seperti homogenizer bertekanan tinggi (HPH), *probe/nozzle/bath* ultrasonik intensitas tinggi, mikrofluidizer, emulsi panas yang dihasilkan dihomogenisasi pada suhu yang sama, dan nanoemulsi panas dibuat. Selanjutnya, untuk membuat NLC, nanoemulsi panas didiamkan dalam air dingin, pada suhu kamar, atau dalam penukar panas. Hal ini dilakukan dengan mengkristalkan tetesan lipid dan mengendapkan nanopartikel lipid. HPH biasanya menghasilkan partikel yang lebih kecil dengan indeks polidispersitas yang kurang dari 0,2.

Kerugian dari teknologi homogenisasi panas adalah:

- a. Suhu pemanasan yang tinggi mempercepat penguraian bahan aktif yang tidak stabil.
- b. Kebanyakan surfaktan memiliki titik awan yang rendah. Oleh karena itu, suhu tinggi dapat mengurangi kemampuan emulsifikasi dan membuat NLC tidak stabil.
- c. Selama homogenisasi, obat hidrofilik terdispersi dalam fase air, menghasilkan efisiensi penjeratan yang rendah. Hal ini dapat meningkatkan kelarutan senyawa lipofilik dalam fase air pada kondisi suhu tinggi, menyebabkan kristalisasi setelah pendinginan. Pasalnya, matriks lipid yang padat tidak memungkinkan zat bioaktif yang dikandungnya kembali (Tamjidi *et al.*, 2013).

2. Homogenisasi Dingin

Homogenisasi dingin melibatkan penggilingan suspensi bertekanan tinggi. Metode ini mendinginkan sebagian besar lipid dengan cepat menggunakan nitrogen cair, setelah senyawa bioaktif dilarutkan atau didispersikan dalam campuran lipid cair. Selanjutnya, *ball mill* digunakan untuk menghaluskan

matriks curah lipid untuk menghasilkan lipid mikropartikel. Suhu panas yang dihasilkan selama proses penggilingan tidak melebihi titik leleh terendah lipid. Mikropartikel kemudian disebarkan dalam larutan emulsifikasi dingin dan kemudian dihomogenisasi untuk menghasilkan nanopartikel lipid halus. Secara umum, ukuran partikel metode ini lebih besar dan tersebar lebih luas dibandingkan dengan metode lain. Akibatnya, kelarutan berkurang selama pengunyahan dan pencernaan, dan metode ini tidak memiliki kecepatan yang sama. Proses homogenisasi dengan suhu rendah mengurangi tingkat dekomposisi termal senyawa bioaktif. Selain itu, enkapsulasi bahan aktif ditingkatkan, dan laju pendinginan yang tinggi membantu bahan aktif terdistribusi secara merata dalam matriks lipid. Akhirnya, dengan pendinginan cepat, proses kristalisasi dapat diatur untuk membentuk struktur kristal yang diinginkan (Tamjidi *et al.*, 2013).

3. Metode Emulsifikasi Pelarut – Penguapan

Lipid yang dilarutkan dalam pelarut organik diemulsi dalam larutan surfaktan berair menggunakan pengaduk mekanis dalam penangas air. Emulsi O/W diperoleh dan dipertahankan dalam kondisi sekitar, dan pelarut diuapkan pada tekanan rendah. Penguapan pelarut menyebabkan koaservasi dan pembentukan nanopartikel lipid (Ozdemir *et al.*, 2019).

2.5. Karakterisasi Bahan Baku

2.5.1. Uji Jerapan dan Solidifikasi

Kemampuan lipid untuk membentuk NLC yang baik ditentukan oleh skrining lipid; lipid yang paling baik bercampur dengan bahan aktif akan menyerap obat dengan lebih baik. Dalam pemilihan lipid, penting untuk mempertimbangkan kelarutan obat dalam lipid, karena ini mempengaruhi efisiensi adsorpsi obat (Jafar *et al.*, 2019).

2.5.2. Uji Kelarutan zat aktif dalam surfaktan

Dalam NLC, surfaktan berfungsi sebagai emulsifier dan stabilisator, mencegah terbentuknya agregat antar partikel NLC, yang memastikan ukuran nano yang terbentuk tetap. Surfaktan yang tidak melarutkan bahan aktif juga digunakan untuk mengurangi energi bebas dengan mengurangi tegangan antara permukaan lipid dan media pendispersi (Jafar *et al.*, 2019).

2.6. Karakterisasi NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)

2.6.1. Ukuran Partikel

Ukuran partikel rata-rata dan distribusi ukuran partikel (biasa disebut sebagai indeks polidispersitas) adalah sifat terpenting dari nanodispersi, termasuk stabilitas fisik, kelarutan, kinerja biologis, laju pelepasan, kekeruhan, dan menentukan stabilitas kimia. Menurut literatur farmasi, diameter partikel NLC biasanya berkisar antara 10 dan 1000 nm. Banyak faktor yang mempengaruhi ukuran partikel akhir NLC selama proses pembuatan, termasuk tetapi tidak terbatas pada metode yang digunakan (Tamjidi *et al.*, 2013).

2.6.2. Zeta Potensial

Potensi zeta adalah potensi dalam bidang geser dan didefinisikan sebagai jarak dari permukaan partikel di bawahnya di mana ion lawan tetap terikat erat pada partikel saat bergerak melalui medan listrik. Potensi zeta adalah ukuran tidak langsung dari stabilitas fisik NLC, dan juga mempengaruhi laju pelepasan dan nasib biologis nanopartikel. Untuk mencapai nanosuspensi dengan stabilitas yang baik, diperlukan potensial minimum ± 30 mV. Partikel bermuatan positif cenderung menempel pada permukaan atau komponen biologis bermuatan negatif, tetapi jika semua partikel dalam suspensi memiliki potensi negatif yang tinggi, maka partikel-partikel tersebut tidak akan saling menempel. Potensi dapat ditentukan dengan mudah menggunakan penganalisis berdasarkan mobilitas elektroforesis/elektroakustik. Dalam banyak instrumen yang tersedia secara komersial, satuan potensial ζ diintegrasikan ke dalam instrumen DLS (*Dynamic*

Light Scattering), sehingga instrumen yang sama dapat digunakan untuk menentukan muatan partikel dan ukuran partikel (Tamjidi *et al.*, 2013).

2.6.3. Efisiensi penjerapan (EE) dan Pemuatan obat (DL)

Konsentrasi obat bebas (tidak teradsorpsi) dalam media cair diukur untuk mengetahui efisiensi penjerapan, enkapsulasi, dan efisiensi EE. Efisiensi penjerapan diukur dengan menghitung jumlah obat yang digunakan dalam sistem pembawa dan jumlah obat yang tidak termasuk dalam sistem pembawa. Obat dapat diadsorpsi pada ikatan antar polimer atau pada permukaan polimer. Efisiensi adsorpsi diartikan persen (%). Kuantifikasi nilai ini memungkinkan penghitungan bahan aktif yang ditambahkan dalam produksi nanopartikel yang digunakan sebagai sistem pembawa (Putri Eka Savitry, 2017).

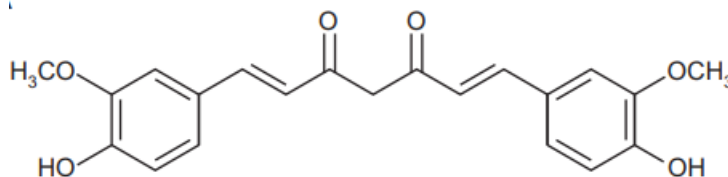
Perhitungan Nilai EE dapat dihitung dengan persamaan sebagai berikut.

$$EE(\%) = \frac{\text{Total Zat Aktif} - \text{Zat Aktif Bebas}}{\text{Total Zat Aktif}} \times 100\%$$

2.6.4. Morfologi

Lipid lebih banyak dipakai dalam bentuk trombosit non-bola kristal. Dibandingkan dengan non-partikel berbentuk bola, nanopartikel lipid non-sparking memiliki luas permukaan yang lebih besar, jalur difusi yang lebih pendek, dan lapisan lipid yang lebih sedikit. Oleh karena itu, bentuk nanopartikel sangat mempengaruhi banyak sifat formulasi NLC, termasuk stabilitas fisik dan kimia, efisiensi enkapsulasi, pemuatan obat, lokasi obat dalam nanopartikel lipid, dan laju pelepasan obat. Untuk menstabilkan partikel lipid non-bola, diperlukan surfaktan yang lebih tinggi (Tamjidi *et al.*, 2013).

2.7. Kurkumin



Gambar 2. 6 Struktur Kurkumin (Ghoran *et al.*, 2022)

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

Nama lain : *curcumin*

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

Berat molekul : 368,67 g/mol

Titik lebur : 176-177 °C.

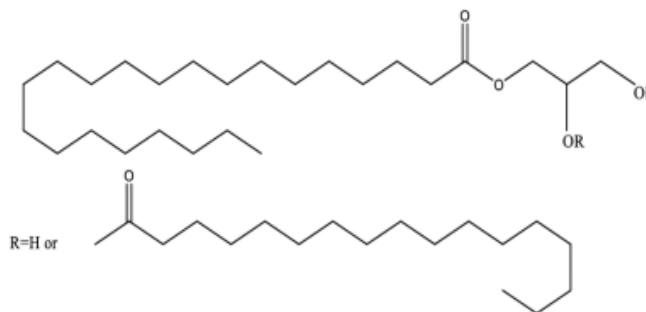
pKa : 7,8; 8.5; 9.0

LogP : 3.0 (Ghoran *et al.*, 2022; Rainey *et al.*, 2020; Val *et al.*, 2021)

Sifat pengion kurkumin membuatnya sulit larut dalam air pada pH netral atau asam. Kurkumin direduksi menjadi tetrahidrokurkumin, heksahidrokurkumin, dan oktahidrokurkumin, dan kedua gugus fenolik terkonjugasi membentuk kurkumin glukuronida atau kurkumin sulfat. Kurkumin memiliki berbagai kegunaan terapeutik dan menunjukkan sifat anti-inflamasi, antioksidan, antidiabetes, antibakteri, antijamur, antiproliferatif, antikanker, dan hepatoprotektif. Sistem nano kurkumin meningkatkan sifat kurkumin sebagai agen terapeutik untuk meningkatkan bioavailabilitas. Umumnya, kurkumin yang tersedia secara komersial merupakan kombinasi dari tiga kurkuminoid: *bisdemethoxycurcumin* (sekitar 5%), *demethoxycurcumin* (sekitar 18%), dan *diferuloylmethane* (sekitar 77%). Kurkumin menunjukkan tautomerisme keto-enol, dengan bentuk keto mendominasi dalam lingkungan netral atau asam, dan bentuk enol secara konsisten mendominasi dalam lingkungan basa. Kurkumin

sulit larut dalam air karena sifat pengionnya pada pH netral atau asam ($pK_A = 7,8; 8,5; 9,0$), tetapi dalam alkali etanol, metanol, keton, kloroform, dan dimetil sulfoksida, larut dalam aseton dan asam asetat. Struktur nano kurkumin memiliki stabilitas dan kelarutan yang baik. Kecenderungan bahan polimer untuk berikatan silang dengan adanya ion lawan adalah dasar dari proses gelasi ionik (Ghoran *et al.*, 2022; Rainey *et al.*, 2020). Nanoformulasi dapat mengatasi lemahnya hidrofobisitas, stabilitas rendah, dan bioavailabilitas seluler kurkumin yang rendah. Nanoformulasi digunakan untuk penyimpanan jangka panjang dan sirkulasi ke seluruh tubuh (Ghoran *et al.*, 2022).

2.8. Compritol



Gambar 2. 7 Struktur Kimia Compritol 888 ATO® (Rao *et al.*, 2022)

Nama Lain : *Gliseril behenat*

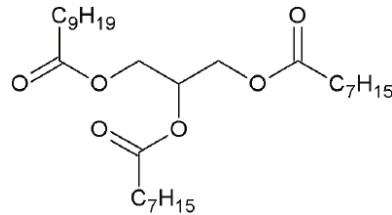
Rumus molekul : $C_{25}H_{50}O_4$

Titik lebur : $65-77\text{ }^{\circ}\text{C}$

HLB : 2

Compritol 888 ATO (*gliseril behenat*) adalah campuran hidrofobik dari asam monobehenat (12-18%), asam dibehenat (45-54%) dan asam sukuenat (28-32%) gliserin. Tingkat penjeratan obat yang tinggi juga menunjukkan potensi menghasilkan obat hidrofilik dan lipofilik. Compritol dipilih karena sifatnya yang bermanfaat seperti non-polaritas dan sitotoksitas yang rendah dibandingkan dengan lipid lainnya. Compritol 888 ATO umumnya digunakan untuk mencapai pelepasan obat yang terkontrol dan berkelanjutan (Rao *et al.*, 2022).

2.9. Myritol

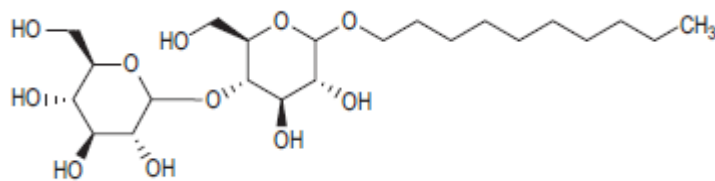


Gambar 2. 8 Struktur Kimia Myritol® (Philips, 2013)

Nama IUPAC	: <i>9-butoxy-9-oxononanoic acid</i>
Nama Lain	: <i>Caprylic Triglyceride</i>
Rumus molekul	: $C_{29}H_{54}O_6$.
Berat molekul	: 172.2 g/mol
pKa	: 4,9
LogP	: 4,09

Caprylic/Capric Trigliserida merupakan perpaduan minyak kelapa alami dan turunan minyak inti sawit dari Tryster Gliserin dengan kandungan Asam Kaprilat dan Asam Kaprat, dapat digunakan sebagai minyak pelembab yang sangat baik dengan efek perawatan kulit yang baik. *Caprylic/Capric* Trigliserida adalah pelarut yang meningkatkan permeabilitas tanpa meninggalkan residu lapisan berminyak pada kulit, tidak larut dalam air, larut dalam alkohol hangat, dapat bercampur dengan lemak dan minyak serta memiliki polaritas yang sangat tinggi, Ketegangan antarmuka rendah, berguna sebagai pelarut lipofilisitas dan bahan aktif penyaring UV. Trigliserida kaprilat/kaprik tidak berbau dengan stabilitas oksidatif yang sangat baik (Philips, 2013).

2.10. Plantacare



Gambar 2. 9 Struktur Plantacare® (Fiume *et al.*, 2013)

Nama IUPAC	: (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-decoxy-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol
Nama Lain	: <i>decyl glucoside</i>
Berat molekul	: 340.2 g/mol
Titik lebur	: 135,6 C
Titik Didih	: 467,5 C
LogP	: 2.092

Desil glukosida berasal dari Kondensasi dekanol dan glukosa. *Decylglucoside* dapat berupa monomer atau polimer dengan derajat polimerisasi 1,6. *Decyl glucoside* adalah surfaktan nonionik yang digunakan sebagai bahan pembusa, pembersih, kondisioner atau pengemulsi. Dapat digunakan sebagai surfaktan dasar atau ko-surfaktan dalam deterjen, dengan memiliki kemampuan berbusa yang sangat baik dan kompatibilitas kulit yang baik serta dapat digunakan dengan glikosida lain untuk meningkatkan sifat berbusa dan mengkondisikan kulit. Ini juga dapat digunakan dalam formulasi ionik untuk meningkatkan kedalaman busa dan sifat pengemulsi. Senyawa ini biasanya dalam bentuk cairan kental, tetapi dapat juga dalam bentuk padatan serta berfungsi sebagai surfaktan dalam kosmetik (Fiume *et al.*, 2013).