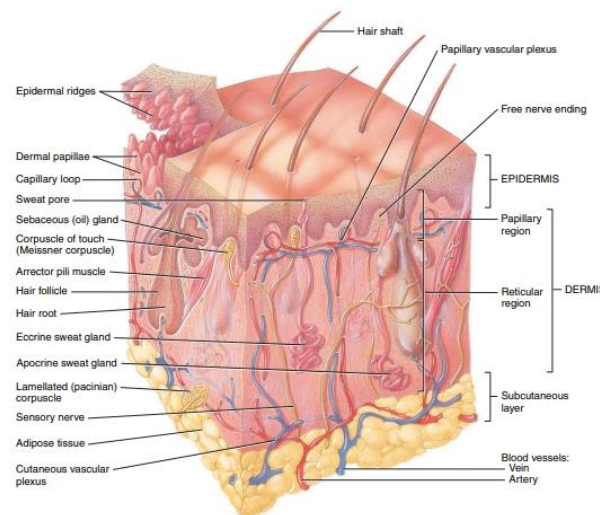


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

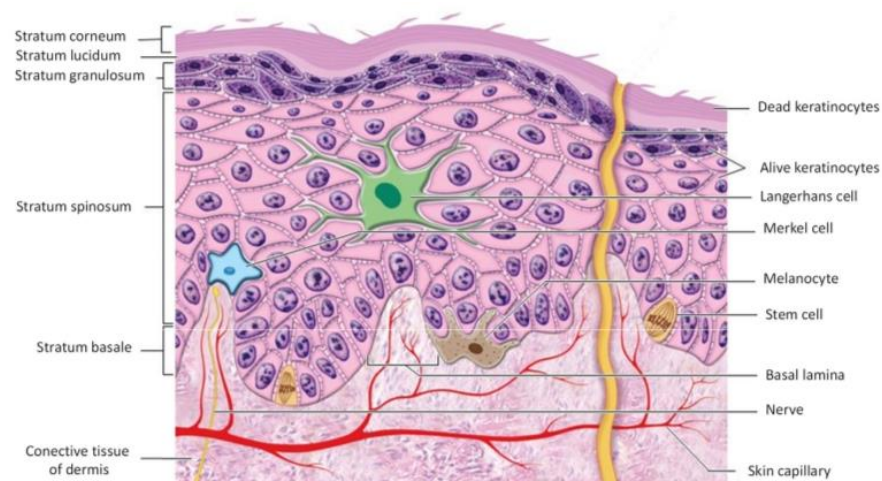
Kulit merupakan salah satu organ tubuh yang terletak di lapisan paling luar. Struktur kulit terdiri dari dua lapisan utama, yaitu epidermis dan dermis (Intan *et al.*, 2021). Kulit menutupi seluruh permukaan luar tubuh dan merupakan organ terbesar berdasarkan beratnya. Pada orang dewasa, kulit mencakup area seluas sekitar 2m² dan memiliki berat sekitar 4,5–5 kg, menyumbang sekitar 7% dari total berat badan. Ketebalan kulit bervariasi, mulai dari 0,5 mm di kelopak mata hingga 4,0 mm di tumit, dengan sebagian besar tubuh memiliki ketebalan sekitar 1–2 mm (Tortora & Derrickson, 2014).



Gambar 2. 1 Gambar anatomi kulit (Tortora & Derrickson, 2014)

Kulit terdiri dari tiga lapisan histologis utama: epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis mempunyai ketebalan 0,1-1,5 mm yang terbagi lagi menjadi lima bagian yaitu stratum germinativum, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum, dan stratum korneum. Stratum korneum terdiri dari 10 sampai 30 lapisan tipis sel mati dimana lapisan terluar digantikan oleh lapisan

baru. Tepat di bawah epidermis, terdapat dermis, yang tebalnya 1,5 sampai 4 mm. lapisan ini mengandung kolagen, elastin, keringat, kelenjar minyak, folikel rambut, ujung saraf, dan pembuluh darah dan getah bening. Dermis bertindak sebagai reservoir air. Hipodermis adalah lapisan kulit terdalam. Jaringan subkutan bertindak sebagai isolator dan peredam kejutan yang melindungi organ dalam dari cedera. Ia menyimpan lemak dan pembuluh darah, saraf, pembuluh getah bening, dan folikel rambut. Stratum korneum, yaitu lapisan kulit terluar, merupakan penghalang efektif penetrasi obat ke lapisan yang lebih dalam (Supe & Takudage, 2021).



Gambar 2. 2 Lapisan epidermis (Souto *et al.*, 2022)

Stratum korneum merupakan salah satu penghalang dalam hilangnya zat-zat penting secara fisiologis dan penetrasi xenobiotik dari lingkungan luar ke dalam tubuh, termasuk obat-obatan dan sistem penghantaran obat. Meskipun lapisannya lebih tipis sekitar 10-20 μm , lapisan ini melindungi kulit dari agresi mekanis dan paparan sinar UV. Stratum korneum mempunyai kemampuan hebat untuk menyesuaikan ketebalannya sesuai dengan agresi lingkungan sekitar, sehingga individu yang berada di lingkungan yang buruk atau mereka yang lebih terpapar radiasi sinar UV memiliki kulit yang lebih tebal (Souto *et al.*, 2022).

2.2 Rute administrasi obat di kulit

Dalam beberapa dekade terakhir, kulit telah dieksplorasi sebagai cara alternatif untuk pemberian obat topikal, dermal dan transdermal baik non-sistemik atau sistemik. Pemberian obat topikal biasanya dikaitkan dengan kepatuhan pasien yang lebih tinggi karena merupakan rute non-invasif. Keuntungan dari penggunaan kulit untuk pemberian obat dibandingkan dengan rute oral salah satunya karena *first pass metabolism* melalui hati dan juga saluran pencernaan, fenomena tersebut yang menyebabkan berkurangnya bioavailabilitas obat. Namun, jenis dan jumlah obat yang dapat diberikan melalui jalur ini terbatas karena keberadaan stratum korneum sebagai lapisan terluar epidermis (Souto *et al.*, 2022).

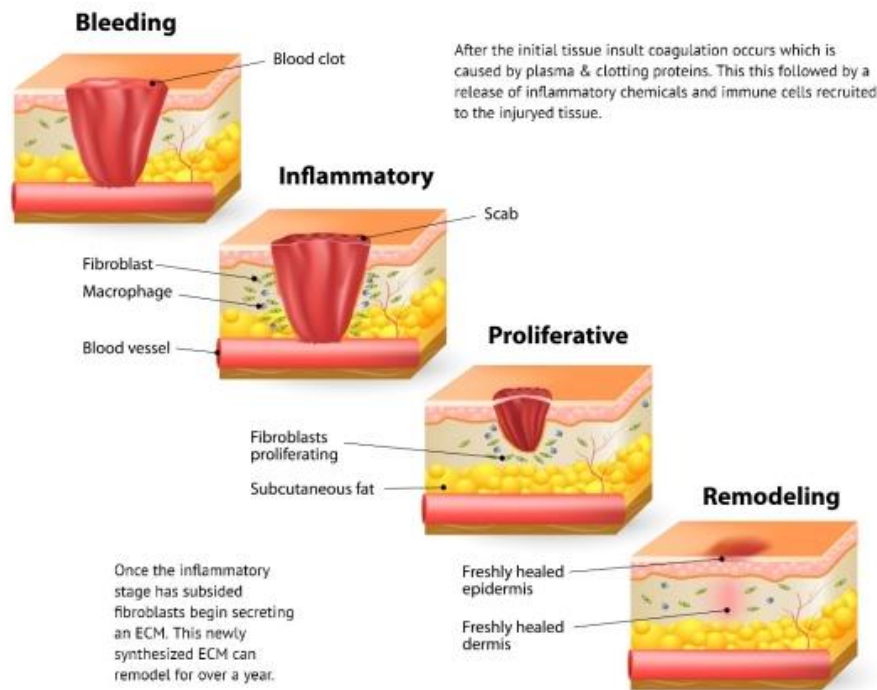
2.3 Luka

Luka adalah kondisi di mana terjadi hilang atau kerusakan jaringan pada sebagian tubuh, yang dapat disebabkan oleh trauma tajam atau tumpul, perubahan suhu, paparan zat kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan. Luka dapat mengakibatkan gangguan fungsi perlindungan kulit karena terjadinya kehilangan kontinuitas jaringan epitel, baik dengan atau tanpa melibatkan kerusakan pada jaringan lain seperti otot, tulang, dan saraf (Wintoko *et al.*, 2020). Secara klinis luka digolongkan menjadi luka kronik atau luka akut. Luka akut sembuh secara spontan dalam waktu sekitar 8-12 minggu, sedangkan luka kronis memerlukan waktu penyembuhan yang lebih lama (bahkan terkadang berbulan-bulan) karena peradangan yang berkepanjangan (Kumari *et al.*, 2022).

Menurut (Wintoko *et al.*, 2020) Terdapat tiga fase penyembuhan luka, yaitu:

1. Fase inflamasi, fase ini berlangsung segera setelah luka terbentuk hingga hari kelima. Proses kontriksi dan retriksi pembuluh darah yang terputus terjadi bersamaan dengan reaksi hemostasis, yang melibatkan agregasi trombosit dan pembentukan jala fibrin. Tujuan utama dari reaksi ini adalah mencegah kehilangan darah melalui proses pembekuan darah.

2. Fase proliferasi atau fibroplasia, Fase ini memiliki durasi selama tiga minggu dan dikenal sebagai fase granulasi karena ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi yang membuat luka tampak berwarna merah segar dan mengkilap. Jaringan granulasi ini terdiri dari fibroblas, sel inflamasi, pembuluh darah baru, fibronectin, dan asam hialuronat. Fibroblas berproliferasi dan mensintesis kolagen untuk menyatukan tepi luka. Matriks fibrin digantikan oleh jaringan granulasi yang terdiri dari sel fibroblast, makrofag, dan endotel. Fibroblas bertanggung jawab dalam memproduksi matriks ekstraseluler, yang merupakan komponen utama dalam pembentukan parut, dan memicu pergerakan keratinosit melalui pengisian luka. Makrofag kemudian menghasilkan growth factor yang merangsang proliferasi, migrasi, dan pembentukan matriks ekstraseluler oleh fibroblast. Langkah berikutnya adalah epitelialisasi, yang melibatkan migrasi keratinosit dari jaringan sekitar epitel untuk menutupi permukaan luka.
3. Fase remodelling, Fase ini dikenal sebagai fase maturasi dan berlangsung dari beberapa minggu sampai dua tahun dengan tujuan mengembalikan keadaan kulit ke kondisi normal. Pada tahap ini, tanda-tanda inflamasi menghilang, terjadi penyerapan sel radang, pematangan sel muda, serta penutupan dan penyerapan kembali kapiler baru. Pembentukan kolagen baru membentuk ulang bentuk luka dan meningkatkan kekuatan jaringan (tensile strength). Proses remodelling kolagen, pembentukan parut yang matang, serta keseimbangan antara sintesis dan degradasi kolagen terjadi pada fase ini. Proses penyembuhan luka diakhiri dengan terbentuknya parut (scar tissue), yang memiliki kekuatan sekitar 50-80% dari jaringan sebelumnya.



Gambar 2. 3 Ilustrasi fase penyembuhan luka (Diller & Tabor, 2022)

Luka dapat disebabkan oleh adanya trauma tumpul dan tajam. Trauma tumpul diakibatkan benturan dengan benda tumpul. Trauma tumpul dapat menyebabkan luka memar (contusio), luka lecet (abrasio) dan luka robek (vulnus laceratum). Trauma tajam adalah suatu luka akibat kontak dengan benda tajam. Trauma tajam dapat mengakibatkan terbentuknya luka iris atau luka sayat (vulnus scissum), luka tusuk (vulnus punctum) dan luka bacok (vulnus caesum) (Wintoko *et al.*, 2020).

2.4 Nanoteknologi

Setelah diperkenalkan pada awal tahun 90an dan selama beberapa dekade terakhir, nanopartikel lipid telah terbukti menjadi sistem penghantaran obat yang menjanjikan untuk berbagai obat yang berbeda. Rata-rata diameter partikel ini memiliki antara 50 sampai 400 nm, terdiri dari lipid dengan surfaktan untuk penstabilnya. Berdasarkan perbedaannya ada dua jenis nanopartikel lipid, yaitu jika hanya terdiri dari lipid padat, maka disebut Solid Lipid Nanoparticles (SLN). Bila komposisinya sebagian lipid padat dan sebagian lipid cair, maka disebut Nanostructured Lipid Carriers (NLC) (Souto *et al.*, 2022).

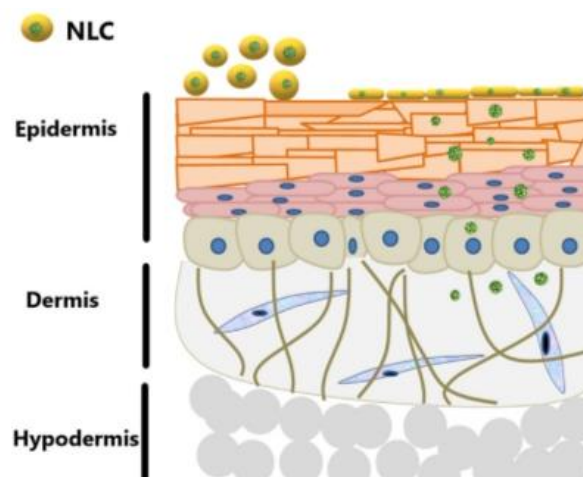
2.4.1 SLN

SLN adalah sistem pembawa koloid berukuran nanoskopik (50–1000 nm), yang terdiri dari lipid padat yang distabilkan oleh surfaktan, dikembangkan untuk mengatasi kelemahan pembawa koloid tradisional, seperti nanopartikel polimer dan liposom (Mishra *et al.*, 2018; Pink *et al.*, 2019). SLN telah berhasil digunakan untuk tujuan ganda yaitu mengenkapsulasi/mengendalikan pelepasan zat aktif hidrofobik dan menstabilkan tetesan emulsi o/w atau w/o, keduanya dicapai dengan menyesuaikan sifat permukaannya (Sakellari *et al.*, 2021). Beberapa keunggulan SLN yang lain adalah penggunaan lipid fisiologis, tanpa pelarut organik, dan penerapan produksi skala besar. SLN Sebagai sistem penghantaran obat dapat meningkatkan bioavailabilitas, melindungi obat yang sensitif, dan dapat mengontrol pelepasan obat. Namun, SLN menunjukkan beberapa kelemahan termasuk kecenderungan gelasi yang tidak dapat diprediksi, transisi polimorfik, dan penggabungan yang rendah karena struktur kristal lipid padat (Fang *et al.*, 2013). SLN sangat padat sehingga mengakibatkan kapasitas *drug loading* yang rendah dan kemungkinan terjadinya ekspulsi obat pada saat penyimpanan dan sistem ini juga mempunyai potensi pelepasan obat yang tinggi (Salvi & Pawar, 2019).

2.4.2 NLC

Nanopartikel lipid generasi kedua dikenal sebagai Nanostructured lipid carrier (NLC). Berbeda dengan SLN, matriks lipid NLC terdiri dari campuran lipid padat dan cair, yang memberikan pengurangan titik leleh pada lipid padat, namun matriks akan tetap padat pada suhu kamar dan tubuh (Souto *et al.*, 2020) Nanostructured lipid carriers (NLC) dikembangkan untuk mengatasi kesulitan SLN seperti pengusiran obat dan pemuatan obat yang rendah, karena NLC dibuat dari campuran lipid padat dan cair yang memiliki struktur kristal tidak ideal dan mencegah pengusiran obat dengan menghindari kristalisasi lipid (Mishra *et al.*, 2018).

NLC terkenal sebagai pembawa yang mengandung komponen lipid yang tidak beracun, dapat diterima secara hayati, dan dapat terbiodegradasi dengan ukuran partikel rata-rata antara 50 dan 500 nm (Ahmad Nasrollahi *et al.*, 2021). NLC dapat melindungi obat-obatan dari degradasi kimia, meningkatkan pelepasan obat dan penyerapan obat, yang tidak dapat dicapai dalam formulasi konvensional. NLC dapat mengatasi penghalang SC dan menembus kulit untuk tujuan terapeutik dan kosmetik melalui mekanisme salah satunya dengan Menciptakan efek oklusif terkontrol karena ukuran partikel kecil. Oklusi ini meningkatkan hidrasi SC, yang selanjutnya meningkatkan difusi bahan aktif ke lapisan kulit yang lebih dalam (Elmowafy & Al-Sanea, 2021).

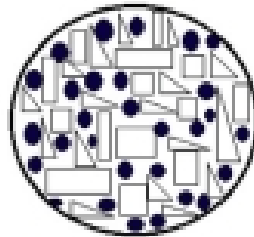


Gambar 2. 4 penetrasi NLC pada lapisan kulit (Elmowafy & Al-Sanea, 2021)

1. Tipe-tipe NLC

NLC dibagi menjadi 3 tipe menurut (Salvi & Pawar, 2019) yaitu:

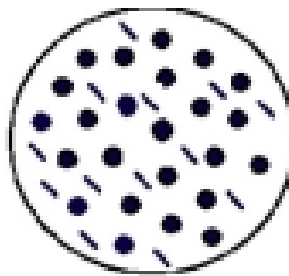
a. NLC tipe I (*imperfect type*)



Gambar 2. 5 NLC tipe I (Salvi & Pawar, 2019)

Tipe NLC ini terbentuk dari sebagian kecil lipid padat oleh lipid cair yang membentuk matriks kristal yang tidak sempurna. Tipe ini memiliki lebih banyak ruang untuk memuat dan mengakomodasi jumlah obat yang lebih tinggi. Inti kristal yang terbentuk dengan tidak sempurna memberikan ruang lebih luas untuk penyatuan obat, menghindari pembentukan matriks yang sangat terstruktur yang akan mudah membuat obat keluar dari inti.

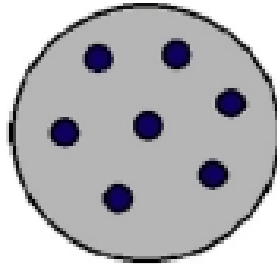
b. NLC tipe II (tipe amorf/tidak berstruktur)



Gambar 2. 6 gambar NLC tipe II (Salvi & Pawar, 2019)

Penggunaan lipid padat yang tetap dalam polimorf α setelah pemadatan dan penyimpanan bersama dengan lipid cair cenderung membentuk inti amorf. Hal ini menguntungkan dibandingkan NLC tipe I karena tidak terjadi kristalisasi dan obat tetap tertanam dalam matriks amorf. Polimorf β lipid padat mengembangkan matriks terstruktur kristal.

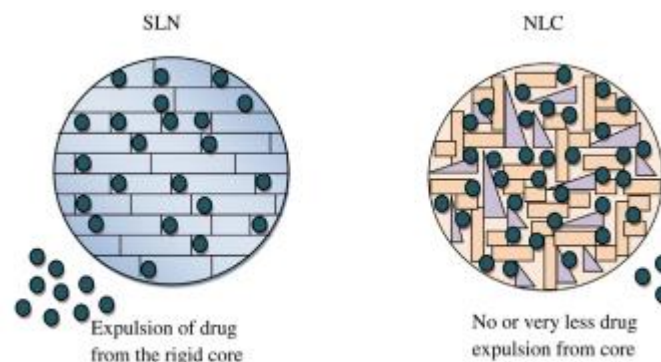
c. NLC tipe III



Gambar 2. 7 NLC tipe III (Salvi & Pawar, 2019)

Dikenal juga dengan *multiple type* dan dikembangkan dari konsep emulsi w/o/w. NLC tipe minyak dalam padat atau lemak dalam air, hanya dapat dikembangkan dengan teknik pemisahan fasa. Saat kelarutan obat lebih tinggi dalam minyak, metode ini dapat digunakan dalam formulasi NLC untuk meningkatkan kapasitas dan stabilitas pemuatan obat. Tetesan kecil minyak tersebar secara seragam dalam matriks lipid padat dan sistem ini tersebar dalam media air.

2. Keuntungan NLC



Gambar 2. 8 perbedaan antara SLN dan NLC (Krambeck *et al.*, 2021)

NLC memiliki manfaat besar dalam penggunaannya, seperti peningkatan efek terapeutik, peningkatan hidrasi kulit, stabilitas bahan aktif yang dienkapsulasi, waktu penyimpanan yang panjang (Krambeck *et al.*, 2021).

Campuran lipid NLC mempunyai transisi polimorfik yang lebih lambat dan indeks kristalinitas yang rendah sehingga dapat meningkatkan efisiensi enkapsulasi, pemuatan obat, dan stabilitas fisik (Jafar *et al.*, 2022). Komponen lipid cair pada NLC berfungsi untuk mengatasi kelemahan SLN yaitu mengganggu konformasi matriks lipid padat sehingga tidak terjadi kristalisasi lipid padat selama penyimpanan dan juga penyerapan zat aktif meningkat (Jafar *et al.*, 2021).

2.5 Formula umum NLC

2.5.1 Lipid padat

Kelarutan senyawa aktif dalam matriks lipid sangat penting, karena hal ini akan mempengaruhi kapasitas pemuatan obat, efisiensi enkapsulasi NLC (Tamjidi *et al.*, 2013). Lipid padat yang digunakan dalam formulasi NLC adalah lipid yang dapat terbiodegradasi dan sebagai campuran dua atau lebih lipid dalam rasio tertentu (NLC). Berbagai macam lipid yang digunakan dalam formulasi dapat diklasifikasikan sebagai asam lemak, lilin, steroid, gliserida parsial, dan trigliserida. Lipid ini meleleh selama pembuatan nanopartikel pada suhu tinggi, yaitu di atas 80°C. Lipid padat yang biasa dipakai dalam formula NLC yaitu Tristearin, stearic acid, cetyl palmitate, cholesterol, Precirol® ATO 5, Compritol® 888 ATO, Dynasan® 116, Dynasan® 118, Softisan® 154, Cutina® CP, Imwitor® 900 P, Geleol®, Gelot® 64, Emulcire® 61 (Souto *et al.*, 2020).

2.5.2 Lipid cair

Jumlah lipid cair menentukan profil pelepasan obat. Tingginya jumlah minyak dalam matriks menyebabkan peningkatan laju pelepasan obat karena penurunan kristalinitas dan peningkatan mobilitas obat ke dalam inti lipid NLC. Jumlah lipid cair harus dipilih secara cermat untuk mengoptimalkan profil pelepasan obat (Rouco *et al.*, 2020). Trigliserida rantai sedang, parafin cair, 2-oktil dodekanol, asam oleat, squalene, isopropil miristat, vitamin E, Miglyol®812, Transcutol® HP, Labrafil Lipofile® WL 1349, Labrafac® PG, Lauroglikol® FCC, Capryol®

90 (Souto *et al.*, 2020). asam lemak bebas lebih aktif pada permukaan dibandingkan triasilgliserol sehingga lebih mudah terakumulasi pada antarmuka minyak-air (Tamjidi *et al.*, 2013).

2.5.3 Surfaktan

Surfaktan memiliki dua peran penting dalam sistem NLC yaitu memfasilitasi dispersi lipid cair dalam fase air selama proses formulasi dan memberikan stabilitas pada NLC setelah pendinginan. Selain itu, surfaktan memodulasi proses kristalisasi nanopartikel lipid, karena berinteraksi dengan sejumlah besar molekul lipid akibat ukurannya yang kecil. Penggunaan surfaktan dapat meningkatkan stabilitas kinetik struktur kristal yang dihasilkan meskipun secara termodinamika kurang stabil dibandingkan bentuk polimorfik lainnya (Rouco *et al.*, 2020). Berbagai jenis surfaktan telah digunakan dalam formulasi NLC. Surfaktan tersebut antara lain poloxamer, Tween, fosfolipid, natrium deoksikolat, natrium dodesilsulfat dan cetylpyridinium klorida (Karn-Orachai *et al.*, 2014).

2.5.4 Metode pembuatan NLC

1. High-Pressure Homogenization (HPH)

HPH adalah teknik yang biasa dipakai produksi skala besar. Dalam teknik ini, homogenizer bertekanan tinggi mendorong cairan bertekanan tinggi (100–2000 bar) melalui celah berukuran mikron. Dengan memberikan tekanan tinggi, cairan tersebut berakselerasi hingga kecepatan tinggi (lebih dari 1000 km/jam), dan menghasilkan tegangan geser dan gaya kavitasi memecah partikel yang dipercepat menjadi ukuran submikron. Hal ini dapat dilakukan pada suhu tinggi (homogenisasi panas) atau di bawah suhu kamar (homogenisasi dingin). Dalam kedua kasus, obat dilarutkan atau didispersikan dalam lipid cair pada suhu sekitar 5-10 °C di atas titik lelehnya (Ganesan & Narayanasamy, 2017).

2. Metode Homogenisasi Panas

Dalam metode homogenisasi panas, prosedur dilakukan pada suhu di atas suhu leleh lipid. Di sini, lipid dan obat dicairkan dan digabungkan dengan

surfaktan berair pada suhu yang sama. Secara umum, ukuran partikel yang lebih rendah diperoleh karena suhu yang lebih tinggi karena penurunan viskositas fase dalam. Namun, suhu tinggi juga dapat meningkatkan laju degradasi obat dan pembawa. Dalam sebagian besar kasus, langkah homogenisasi dapat diulangi beberapa kali. Harus selalu diingat, bahwa homogenisasi tekanan tinggi akan meningkatkan suhu sampel sebesar 108°C untuk 500 bar. Dalam kebanyakan kasus, 3-5 siklus homogenisasi pada 500-1500 bar sudah cukup. Meningkatkan jumlah Siklus atau tekanan homogenisasi seringkali mengakibatkan peningkatan ukuran partikel akibat penggabungan partikel yang terjadi akibat tingginya energi kinetik partikel. Kemudian, nanoemulsi yang diperoleh didinginkan hingga suhu kamar yang membuat lipid mengkristal kembali dan mengarah ke pembentukan nanopartikel (Ganesan & Narayanasamy, 2017).

3. Metode Emulsifikasi Pelarut – Penguapan

Dalam metode ini, lipid dilarutkan dalam pelarut organik yang tidak dapat bercampur dengan air. Selanjutnya emulsi dalam fase air yang mengandung surfaktan terbentuk. Untuk menghilangkan pelarut dari emulsi, digunakan penguapan pada tekanan rendah. Penguapan menyebabkan dispersi nanopartikel dalam fase air. Berbeda dengan homogenisasi dingin, metode ini tidak akan menimbulkan tekanan termal, namun pelarut organik yang digunakan dalam metode ini mempunyai kelemahan. Ukuran partikel dapat bervariasi menurut lipid padat dan surfaktan (Naseri *et al.*, 2015).

4. Ultra-Sonikasi atau Homogenisasi Berkecepatan Tinggi

Metode ini melibatkan pencampuran langsung fase lipid yang dipanaskan dengan adanya sebagian besar surfaktan dalam fase air yang dipanaskan menggunakan ultra-sonikasi atau homogenisasi kecepatan tinggi. NLC yang diperoleh menggunakan ultra-sonikasi penangas air atau homogenisasi kecepatan tinggi biasanya memiliki polidispersitas yang besar dan stabilitas produk yang moderat. Sonikator berbasis probe bisa lebih berguna untuk mendapatkan distribusi ukuran partikel NLC yang lebih sempit. Namun, hal

tersebut dibatasi oleh risiko kontaminasi dari logam probe sonikasi (Haider *et al.*, 2020).

2.6 Karakterisasi

2.6.1 Karakterisasi bahan baku

1. Uji daya Jerap dan Solidifikasi

Dalam pemilihan lipid hal terpenting yang harus dilakukan yaitu dengan melihat kelarutan zat aktif dalam lipid, karena hal ini akan berdampak pada kemampuan lipid dalam menyerap zat aktif dalam matriks (Jafar *et al.*, 2019).

2. Uji Kelarutan zat aktif dalam surfaktan

Pengujian ini dimaksudkan untuk mengetahui bahwa surfaktan tersebut tidak melarutkan zat aktif. Hal ini karena surfaktan dalam air harus bertindak sebagai barrier fisikokimia antara matriks lipid yang mengandung zat aktif dengan fase luarnya. Apabila zat aktif mudah larut dalam surfaktan, akan menstimulasi zat aktif dari matriks lipid keluar ke surfaktan (Jafar *et al.*, 2019).

2.6.2 Karakterisasi NLC

1. Ukuran partikel dan indeks polidispersitas (PDI)

Indeks polidispersitas (PDI) nanopartikel menunjukkan derajat homogenitas. Distribusi ukuran partikel dan nilai PDI yang kecil ($< 0,5$) menunjukkan distribusi ukuran partikel yang sempit dan homogenitas yang baik. Nilai ($> 0,5$) menunjukkan ketidak homogenan atau polidispersitas formulasi. Semakin besar ukuran partikel yang homogen maka semakin sedikit variasi distribusi ukuran dan semakin sedikit PDI yang akan diamati. Umumnya, ukuran partikel kurang dari 400 nm (Bashiri *et al.*, 2020; Salvi & Pawar, 2019).

2. Zeta potensial

Nilai zeta potensial adalah potensial listrik pada bidang geser, yang mempunyai definisi sebagai jarak dari permukaan partikel di mana ion-ion lawan tetap melekat kuat pada partikel ketika bergerak dalam medan listrik. Nilai zeta potensial berperan penting dalam evaluasi stabilitas NLC, Jika semua partikel dalam suspensi mempunyai nilai zeta potensial negatif atau positif yang tinggi maka

partikel-partikel tersebut akan saling tolak menolak dan tidak ada kecenderungan partikel-partikel tersebut untuk berkumpul (Tamjidi *et al.*, 2013). Zeta potensial yang tinggi dapat mencegah partikel berkumpul melalui tolakan listrik. Hambatan statis yang kuat dan tolakan statis yang akan berkontribusi pada stabilitas tambahan (Huang *et al.*, 2017). Stabilitas nanopartikel lipid ditunjukkan dengan nilai potensial zeta yang lebih besar dari $(\pm 20)\text{mV}$ - $(\pm 30)\text{mV}$ (Kovačević *et al.*, 2020)

3. Efisiensi enkapsulasi (%EE)

Efisiensi penjerapan (EE) ditentukan sebagai rasio obat yang terperangkap dalam sistem nanocarrier terhadap seluruh obat yang digunakan dalam pembuatan NLC. Untuk mengukur %EE, dengan spektrofotometer, dibuat kurva kalibrasi pertama dari berbagai konsentrasi zat aktif dalam pelarut (Ahmad Nasrollahi *et al.*, 2021). Ukuran partikel yang lebih besar menciptakan lebih banyak ruang untuk menyerap bahan bioaktif dalam inti atau matriks partikel yang menyebabkan nilai %EE lebih tinggi (Bashiri *et al.*, 2020). Semakin tinggi kelarutan obat dalam campuran lipid, semakin tinggi efisiensi penjerapan dan semakin rendah pelepasan obat dari matriks dalam media (Salvi & Pawar, 2019).

4. Uji morfologi

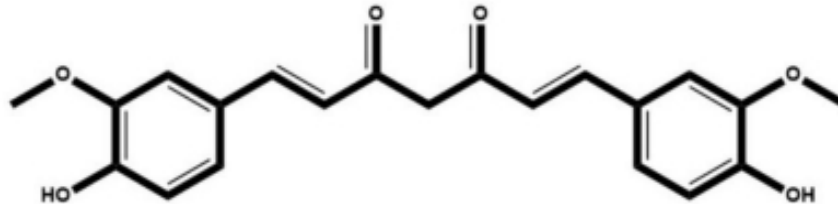
Bentuk NLC mempengaruhi efisiensi enkapsulasi, pemuatan obat, penyerapan sel, pengikatan reseptor, dan potensi penargetan (Haider *et al.*, 2020). Morfologi yang berbeda telah dilaporkan di banyak penelitian di NLC. Morfologi berbentuk sferis menjadi yang paling banyak ditemukan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa perbedaan komposisi lipid dan surfaktan atau peralatan fotografi yang digunakan dapat menyebabkan perbedaan morfologi NLC (Huang *et al.*, 2017).

2.7 Kurkumin

Kurkumin adalah senyawa polifenol alami dengan berat molekul rendah ($368,37\text{ g mol}^{-1}$) yang terdapat dalam *Curcuma longa* (kunyit). Kunyit adalah rempah-rempah yang tersebar luas, khas masakan India, yang juga digunakan dalam obat-obatan tradisional India dan Tiongkok. Kurkuminoid adalah komponen penting kunyit yang menyebabkan warna kuningnya. Rimpang kunyit

mengandung 3–5% empat jenis turunan kurkuminoid termasuk kurkumin (77%), *demethoxycurcumin* (17%), *bisdemethoxycurcumin* (3%) dan *cyclocurcumin*, kurkumin merupakan konstituen bioaktif terpenting (Jiang *et al.*, 2020).

2.7.1 Monografi kurkumin



Gambar 2. 9 Struktur kurkumin (Kumari *et al.*, 2022)

Nama IUPAC	: (1E-6E) -1, 7-bis (4- hydroxy-3-methoxy phenyl) -1, 6-heptadiene-3, 5-dione
Nama lain	: <i>diferuloylmethane</i>
Rumus molekul	: C ₂₁ H ₂₀ O ₆
Pemerian	: kristal kuning oranye
Berat molekul	: 368,4 g/ml
Kelarutan	: sangat sukar larut air
Titik lebur	: 179–182°C
pKa	: 1,2–6
LogP	: 3,29

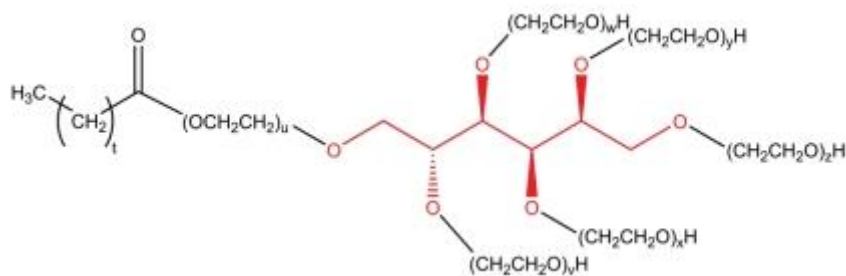
2.7.2 Farmakologi kurkumin

Kurkumin memiliki banyak aktivitas farmakologis, seperti antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antivirus, antidiabetik, antikanker, aktivitas imunomodulator, gangguan saraf, dan gangguan pencernaan. Kurkumin bertindak sebagai antioksidan dengan berpotensi menangkal berbagai radikal bebas, serta

menghambat lipoksinase/siklooksigenase dan xanthine dehydrogenase/oksidase. Selain itu, dapat bertindak langsung dengan meningkatkan regulasi enzim pertahanan antioksidan, seperti superoksida dismutase dan glutathione peroksidase. Meskipun memiliki potensi aktivitas farmakologi, serta keamanan pada dosis tinggi (12 g/hari), terapi kurkumin masih menghadapi bioavailabilitas yang rendah, kadar zat dalam serum yang rendah, dan distribusi jaringan yang terbatas (Goswami *et al.*, 2022).

Dalam proses penyembuhan luka, kurkumin berperan dalam akselerator fase inflamasi, menaikkan densitas kolagen jaringan, serta meningkatkan proliferasi dari jaringan fibroblas (Satrida *et al.*, 2020). Dalam beberapa penelitian terbaru, sejumlah besar data pengujian *in vivo* menggunakan model hewan telah membuktikan bahwa pengobatan kurkumin dapat membantu penyembuhan luka dengan meningkatkan pembentukan protein matriks ekstraseluler dan jaringan granulasi serta neovaskularisasi (Mohanty *et al.*, 2012).

2.8 Apifil®

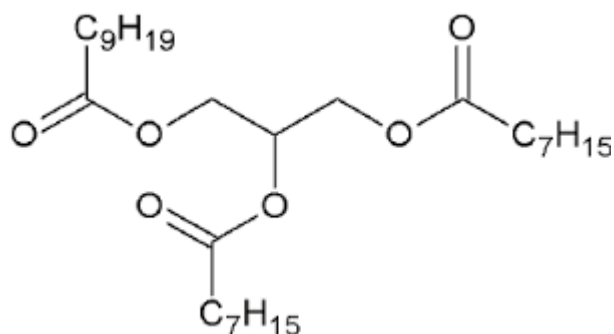


Gambar 2. 10 Struktur PEG-8 BEESWAX (Shank *et al.*, 2015)

PEG-8 Beeswax terdiri dari 70–75% campuran berbagai ester alkohol monohidrat rantai lurus dengan rantai karbon bernomor genap dari C24 hingga C36 yang diesterifikasi dengan asam rantai lurus. Asam rantai lurus ini juga memiliki jumlah atom karbon genap hingga C36 bersama dengan beberapa asam hidroksi C18. Ester utamanya adalah mirisil palmitat. Juga terdapat asam bebas (sekitar 14%) dan karbohidrat (sekitar 12%) serta sekitar 1% alkohol lilin bebas dan ester stearat dari asam lemak (Rowe *et al.*, 2009).

Dalam penelitian oleh Lasoń *et al.* (2018) menerangkan bahwa penggunaan campuran lipid padat Apifil® dan lipid cair labrafac® menjadi yang terbaik untuk formula NLC forskolin dibandingkan dengan lipid padat Cutina®, Compritol® 888 ATO, dan *Carnauba wax*. Oleh karena titik lelehnya yang rendah, ukuran partikel Apifil lebih kecil dibandingkan lipid padat lain.

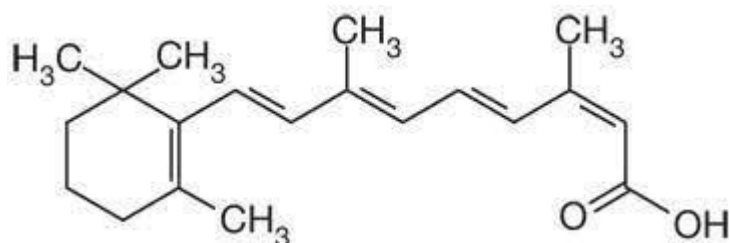
2.9 Myritol®



Gambar 2. 11 Struktur capric triglyceride (PubChem., 2024)

Caprylic/capric triglyceride adalah campuran turunan minyak kelapa sawit, terdiri dari tryster gliserin, asam kaprilat, dan kaprat. Digunakan sebagai pengganti minyak mineral dan nabati. Pengaplikasian Myritol berfungsi sebagai pelarut peningkat penetrasi yang tidak meninggalkan lapisan berminyak, dan tidak larut dalam air, namun larut dalam alkohol hangat. Memiliki polaritas tinggi, dapat digunakan sebagai pelarut untuk bahan aktif lipofilik dengan stabilitas oksidatif yang sangat baik serta tanpa bau yang mencolok (Nguyen, 2013). Pada penelitian yang dilakukan (Chantaburanaan *et al.*, 2023) penggunaan capric trigliserida mampu meningkatkan permeasi ibuprofen pada sediaan SLN.

2.10 Chremoform® RH 40



Gambar 2. 12 Struktur PEG-40 hydrogenated castor oil (PubChem., 2024)

Turunan minyak jarak polioksietilen merupakan campuran kompleks dari berbagai komponen hidrofobik dan hidrofilik. Anggota dalam setiap rentang memiliki derajat etoksilasi (mol)/unit PEG yang berbeda seperti yang ditunjukkan oleh akhiran numeriknya (n). Struktur kimia minyak jarak terhidrogenasi polietoksilasi serupa dengan minyak jarak polietoksilasi dengan pengecualian bahwa ikatan rangkap pada rantai lemak telah dijenuhkan melalui hidrogenasi (Rowe *et al.*, 2009). Karena cremophor adalah surfaktan non ionik hal ini membuat tidak memberikan muatan permukaan tambahan (potensial zeta) pada partikel dalam formulasi NLC (Iqbal *et al.*, 2018)