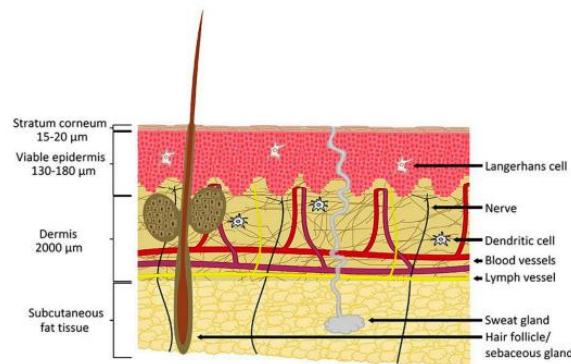


BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit adalah organ tubuh yang paling mudah dijangkau dan merupakan organ terbesar dengan luas permukaan $1,7 \text{ m}^2$ (Alkilani et al., 2015). Kulit berfungsi sebagai penghalang, pelindung pertama terhadap berbagai serangan lingkungan seperti patogen, radiasi ultraviolet (UV), kimiawi dan fisik fluktuasi (Imran et al., 2020). Kulit dapat dibagi menjadi tiga lapisan yaitu lapisan terluar (epidermis) yang mengandung stratum corneum, lapisan tengah (dermis) dan lapisan paling dalam (hypodermis) (Alkilani et al., 2015).

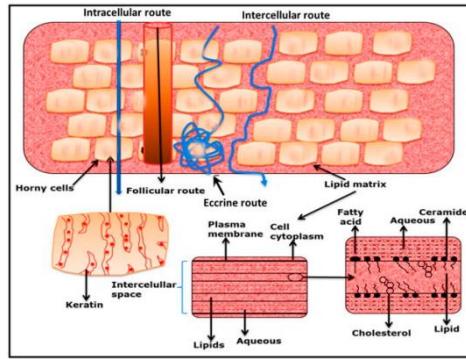


Gambar 2. 1. Struktur Kulit
(Alkilani et al., 2015)

Startum Corneum dibentuk oleh korneosit sel-sel mati yang dihubungkan oleh corneodesmosom. Stratum corneum merupakan sebuah penghalang yang tidak larut yang mengantikan membran plasma dan terdiri dari protein dan lipid yang menutupi korneosit (Gilaberte et al., 2016).

2.1.1 Rute penetrasi obat di kulit

Obat dapat menembus kulit manusia melalui dua jalur potensial yaitu transepidermal (melintasi *Startum Corneum*) atau transappendegeal. Jalur transepidermal adalah rute yang paling penting untuk penetrasi obat ke dalam kulit. Rute penetrasi *Stratum Corneum* (SC) dapat terjadi secara intraseluler atau interseluler. Rute intraseluler melewati korneosit dengan mempartisi masuk dan keluar dari membran sel dan memungkinkan zat hidrofilik untuk diangkut. Dalam transportasi interseluler, obat lipofilik diangkut di sekitar korneosit di daerah ekstraseluler yang kaya lipid. Rute transappendegeal memungkinkan zat untuk diangkut melalui kelenjar keringat, melintasi folikel rambut dan kelenjar sebaceous (Czajkowska-Kośnik et al., 2019).



Gambar 2. 2. Rute penetrasi obat melintasi kulit manusia

2.1.2 Masalah kulit

Penuaan kulit merupakan proses biologis kompleks yang dipengaruhi oleh kombinasi faktor endogen atau intrinsik (seperti genetik dan hormon) dan faktor eksogen atau ekstrinsik (seperti polusi, tetapi penyebab paling umum adalah paparan radiasi UV yang berlebihan) (Ammar et al., 2016; Ganceviciene et al., 2012).

Kulit yang menua secara intrinsik menyebabkan kulit tipis, transparan dan kering yang menunjukkan kerutan halus, tidak dapat berkeringat dengan cukup, dan mengalami kehilangan jaringan lemak subkutan. Faktor utama penuaan kulit ekstrinsik yaitu paparan radiasi UV yang juga disebut sebagai photoaging. Sebanyak 80% dari penuaan wajah disebabkan oleh photoaging. Kulit yang mengalami fotoaging ditandai dengan kerutan yang dalam, hilangnya elastisitas kulit, kulit mengalami kekeringan, kendur, tekstur kasar, dan mengalami gangguan pigmentasi (Kammeyer & Luiten, 2015).

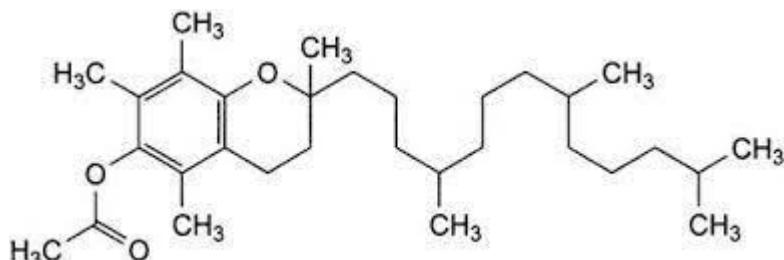
2.2 Vitamin E asetat

Vitamin E yang juga dikenal sebagai α -tokoferol merupakan antioksidan. Antioksidan bertindak sebagai penghambat proses oksidasi bahkan pada konsentrasi yang relatif kecil dan memiliki peran fisiologis yang beragam dalam tubuh seperti mengubah radikal bebas menjadi kurang reaktif (Mandal et al., 2009). Vitamin E bertindak sebagai antioksidan dengan menyumbangkan salah satu elektronnya ke radikal bebas sehingga menstabilkannya. Selain itu, vitamin E juga diketahui memperlambat proses penguraian kolagen (Abla & Banga, 2014). Untuk stabilitas umur simpan yang lebih lama, bahan aktif biasanya diperoleh sebagai ester α -tokoferol asetat (α -Ta) atau α -tokoferol suksinat (Fangueiro et al., 2012).

Vitamin E asetat telah digunakan sejak lama dalam formulasi kulit, karena aktivitas antioksidan dan perlindungannya yang tinggi (Vaz et al., 2019). Turunan α -tokoferol ini telah

banyak digunakan sebagai bahan kosmetik photoaging, karena efek terapeutiknya tergantung pada konsentrasi yang diterapkan dan tingkat penetrasi kulit (Fangueiro et al., 2012).

2.2.1 Monografi Vitamin E asetat



Gambar 2. 3. Struktur Kimia Vitamin E Asetat

Nama lain	: Alfa tokoferol asetat, Vitamin E Asetat, Tocopherol Acetate
Rumus kimia	: C ₃₁ H ₅₂ O ₃
Berat molekul	: 472,7
Pemerian	: Cairan berminyak, jernih, kental, warna agak kuning kehijauan
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam etanol mutlak, dalam aseton, dalam kloroform, dalam eter dan dalam minyak, larut dalam etanol.

(Farmakope Indonesia Edisi V, halaman 72)

2.3 Nanoteknologi

Nanoteknologi merupakan tren modern dan berkembang pesat dalam pengiriman obat dermal dan transdermal dengan memanipulasi atom dan molekul pada skala nano sekitar 10-1000 nm. Nanoteknologi mencakup beberapa bentuk nanocarrier seperti liposom, nanoemulsions, nanocrystals, nanopartikel polimer, lipid nanocarriers dan dendrimer (Czajkowska-Kośnik et al., 2019; Manikanika et al., 2021). Lipid nanocarriers dianggap sebagai alternatif yang menjanjikan untuk pengiriman topikal dan menyajikan keuntungan yang jelas dibandingkan formulasi konvensional, seperti berkurangnya efek samping, iritasi rendah dan memiliki tingkat pelepasan obat yang terkontrol ke dalam kulit (Jain et al., 2016). Saat ini, nanoteknologi dalam bidang farmasi memungkinkan penggunaan klinis sejumlah besar obat yang sebelumnya tidak dapat digunakan dengan baik dengan formulasi atau bentuk sediaan konvensional, terutama karena bioavailabilitas dan fisik yang buruk dan ketidakstabilan kimia (Araujo et al., 2021).

2.4 Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) merupakan generasi pertama dari sistem penghantar obat dengan berbasis lipid. SLN adalah dispersi koloid nanopartikel (diameter 40–1000 nm) terdiri dari lipid padat yang distabilkan oleh surfaktan dalam media berair (Kurakula et al., 2016). SLN juga menawarkan pelepasan terkontrol dari obat yang dimuat dikarenakan nanopartikel tetap padat setelah pengaplikasian (Souto et al., 2020). Namun demikian, SLN juga memiliki beberapa keterbatasan, yaitu rendahnya muatan obat, kandungan air yang tinggi dari dispersi SLN dan kemungkinan pengeluaran obat karena perubahan modifikasi lipid selama waktu penyimpanan. Oleh karena itu, generasi kedua dari teknologi nanopartikel lipid telah diperkenalkan untuk mengatasi keterbatasan ini, yaitu *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC).

2.4.1 Tipe Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

Solid Lipid nanoparticles (SLN) terdiri dari tiga tipe, yaitu (Mishra et al., 2012):

1. *Homogeneous matrix model*

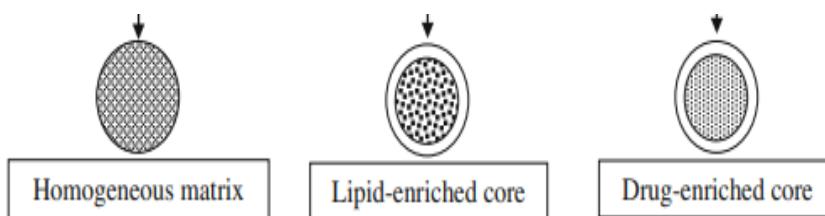
Sistem model ini berasal dari larutan padat dari lipid dan bahan aktif. Larutan padat dapat diperoleh ketika SLN diproduksi oleh metode homogenisasi dingin.

2. *Drug enriched shell model*

Sistem model ini dicapai ketika SLN diproduksi oleh teknik hot homogenisasi dan konsentrasi bahan aktif dalam lipid cair rendah.

3. *Drug enriched core model*

Sistem model ini dapat dicapai ketika konsentrasi bahan aktif dalam lipid lelehnya tinggi dan relatif dekat dengan kelarutan saturasi.



Gambar 2. 4. Tipe-tipe SLN
(Mishra et al., 2012)

2.5 Nanostructre Lipid Carrier (NLC)

Nanostructure Lipid Carrier (NLC) diperkenalkan sebagai generasi kedua dari Solid Lipid Nanopartikel (SLN), yang terdiri dari minyak cair dan lipid padat (Lee et al., 2013). NLC telah terwujud sebagai pembawa yang paling rasional yang terdiri dari komponen lipid yang

tidak beracun, dapat diterima secara biologis, dapat terurai secara hayati dengan ukuran partikel rata-rata antara 10-500 nm (Jain et al., 2016). NLC dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit, meningkatkan stabilitas obat, meningkatkan kelarutan obat yang dimuat, meningkatkan kapasitas pemuatan obat, mempunyai tingkat pelepasan obat yang terkontrol, dapat mengurangi efek samping dan iritasi rendah (Czajkowska-Kośnik et al., 2019; Han et al., 2012; Jain et al., 2016). NLC juga distabilkan dalam dispersi berair menggunakan surfaktan atau campuran surfaktan. Kehadiran minyak dalam komposisi dapat menghindari rekristalisasi lipid padat selama penyimpanan, berkontribusi untuk meningkatkan kapasitas pemuatan, khususnya untuk senyawa lipofilik (Souto et al., 2020). Dibandingkan dengan SLN, NLC menunjukkan kapasitas pemuatan yang lebih tinggi untuk sejumlah senyawa aktif, kandungan air yang lebih rendah dari suspensi partikel dan menghindari/memiminimalkan potensi keluarnya senyawa aktif dengan peningkatan stabilitas selama penyimpanan (Khalil et al., 2014).

2.5.1 Tipe Nanostructure Lipid Carrier (NLC)

Nanostructure Lipid Carrier terdiri dari tiga tipe, yaitu (Tamjidi et al., 2013) :

1. NLC tipe imperfect

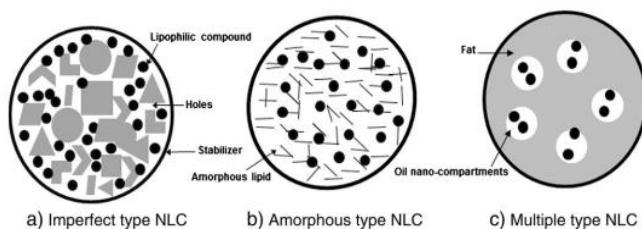
Ketidak sempurnaan/lubang ini menampung obat dalam bentuk molekul dan gugus amorf sehingga dapat meningkatkan muatan obat.

2. NLC tipe amorf

Proses kristalisasi menyebabkan pengeluaran obat yang mengarah pada konsep memproduksi NLC yang padat tetapi tidak mengkristal, inti lipidnya membeku dalam bentuk amorf dari pada Kristal.

3. NLC tipe multiple

NLC tipe ganda dikembangkan di mana matriks padat dari nanopartikel lipid mengandung cairan minyak kompartemen nano. Di kompartemen nano minyak ini membuat kelarutan obat lebih tinggi, sehingga meningkatkan total kapasitas pemuatan obat.



Gambar 2. 5. Tipe-tipe NLC
(Tamjidi et al., 2013)

2.6 Keuntungan NLC

Menurut Shah et al., 2017, NLC memiliki beberapa keuntungan sebagai berikut :

1. Meningkatkan kapasitas pemuatan obat

Kombinasi lipid padat dan lipid cair dalam formulasi NLC menghasilkan formasi kristalisasi yang lebih lemah sehingga dapat menghasilkan pemuatan obat yang lebih banyak. Adanya kandungan lipid cair dalam formula NLC dapat meningkatkan kapasitas pemuatan obat dikarenakan lipid cair dapat menyebabkan struktur matriks lipid menjadi tidak sempurna, sehingga menghadirkan celah antara rantai asam lemak trigliserida dalam kristal dan dengan demikian tersedia ruang yang cukup untuk sejumlah besar obat yang akan dimuat.

2. Modulasi profil pelepasan obat

NLC memiliki profil pelepasan obat biphasic yaitu, pelepasan awal obat yang diikuti oleh pelepasan berkelanjutan pada tingkat yang konstan. Fase pelepasan obat awal yang tiba-tiba lebih cepat diikuti oleh pelepasan berkelanjutan dengan kecepatan konstan dari inti lipid padat. Karena pelepasan obat dari NLC adalah fungsi dari komposisi matriks lipid, maka pola pelepasan obat dari NLC dapat ditingkatkan dan dimodulasi dengan memvariasikan jumlah kandungan lipid cair sehubungan dengan lipid padat.

3. Stabilitas jangka panjang selama penyimpanan

Terdapatnya campuran lipid padat dan lipid cair dalam formula NLC menyebabkan partikel mengeras setelah pendinginan tetapi tidak mengkristal. Lipid cair memainkan peran penting dalam mencegah kristalisasi. Lipid cair yang ada dalam lipid padat NLC dapat mencegah masalah stabilitas jangka panjang yang timbul karena mengalami polimorfisme, tidak hanya itu kurangnya kristalinitas dapat mempengaruhi ukuran partikel, efisiensi penjeratan, dan karakteristik pelepasan obat in vitro.

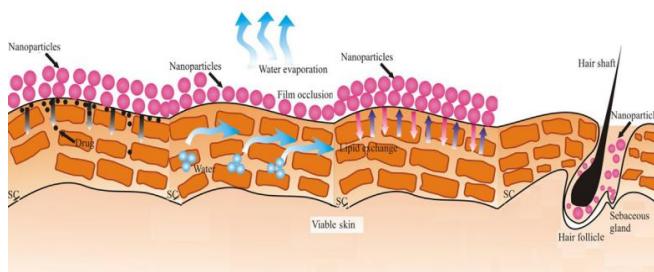
4. Mengurangi penggunaan surfaktan

Nanocarriers yang dimiliki oleh NLC mempunyai sifat yang unik karena dapat distabilkan dengan menggunakan konsentrasi surfaktan yang sedikit tetapi dengan peningkatan entrapment efficiency dan profil pelepasan obat yang dapat di modulasi. Bahkan NLC yang sangat stabil yang dapat menjerat obat lipofilik dapat diperoleh hanya dengan menggunakan konsentrasi surfaktan 0,5%-1% saja. Menariknya, hampir semua surfaktan yang tersedia semuanya dapat diterima pada sistem NLC.

2.7 NLC untuk penggunaan topikal

NLC dianggap sebagai pembawa yang menguntungkan untuk penghantaran obat topikal. *Stratum Corneum* (SC) telah menjadi hambatan utama untuk penyerapan perkutan dari obat-obatan yang diberikan secara transdermal. *Stratum Corneum* (SC) merupakan matriks multilayer yang terdiri dari komponen hidrofobik dan hidrofilik. NLC dapat berhubungan dekat dengan SC karena ukurannya dalam kisaran nano. Partikel dalam ukuran nano dapat melakukan kontak dekat dengan SC, sehingga memungkinkan penyebaran agen aktif secara superfisial. Penguapan air dari NLC yang diterapkan pada permukaan kulit menawarkan cara lain yang memungkinkan untuk menembus obat jauh ke dalam kulit. Partikel NLC mampu membentuk lapisan perekat yang menutupi kulit pada penguapan air, dengan demikian hidrasi SC dapat menyebabkan pengurangan pengepakan korneosit dan memperlebar celah interkorneosit (Shah et al.,2017).

Perkembangan yang lebih baru dibidang ini telah mengungkapkan pentingnya folikel rambut sebagai jalur penetrasi untuk obat topikal karena ketika obat topikal yang diformulasikan dalam sistem nanopartikel menunjukkan bahwa kedalaman penetrasi partikel dapat dipengaruhi oleh ukurannya yang menghasilkan kemungkinan penargetan yang berbeda dari struktur folikel tertentu (shah et al.,2017).



Gambar 2. 6. Mekanisme yang disarankan untuk peningkatan permeasi obat pada kulit dari pembawa lipid berstruktur nano

2.8 Formula Umum NLC

1. Lipid Padat dan Cair

Nanostructure Lipid Carrier (NLC) merupakan kombinasi dari lipid padat dan lipid cair. Lipid padat yang digunakan dalam NLC harus lipid biokompatibel/ fisiologi dan biodegradable, yang dapat digunakan sebagai campuran dua atau lebih lipid dalam rasio tertentu. Lipid cair (minyak) pada matriks lipid NLC, biasanya berasal dari sumber alami dan telah diberikan status GRAS (Generally Recognized As Safe) (Souto et al., 2020).

Pemilihan campuran lipid yang tepat sangat penting untuk keberhasilan produksi NLC dengan karakteristik fisik dan kimia yang sesuai. Persyaratan yang harus dipertimbangkan untuk pilihan campuran lipid yang sesuai, tercantum di bawah ini (Tanjidi et al., 2013) :

- Kelarutan senyawa aktif dalam matriks lipid
- Molekul lipid cair dan padat harus se bisa mungkin tidak kompatibel secara spasial
- Fase lipid harus lebih stabil terhadap degradasi kimia seperti oksidasi dan lipolysis
- Lipid harus biodegradable dan mampu menghasilkan partikel dalam skala nanometrik
- Lipid harus memiliki profil toksikologi yang dapat diterima dan tidak menyebabkan produksi residu beracun selama persiapan NLC

2. Surfaktan

Surfaktan bertindak dengan mengurangi tegangan antarmuka antara lipid dan fase air, sehingga berkontribusi pada stabilitas formulasi yang dihasilkan. Surfaktan yang bersifat ionik meningkatkan muatan permukaan nanopartikel, sehingga menyebabkan tolakan elektrostatik dan, dengan demikian meningkatkan stabilitas fisik. Surfaktan nonionik menghindari agregasi nanopartikel berdasarkan efek stabilisasi sterik (Souto et al., 2020). Pemilihan surfaktan didasarkan pada beberapa kriteria dintaranya seperti kemampuan emulsifikasi. Surfaktan yang dipilih juga harus nonirritant, efektif dalam menstabilkan formulasi dalam konsentrasi rendah dan tidak beracun (Imran et al., 2020).

2.9 Metode Pembuatan NLC

1. *High-pressure homogenization (HPH)*

Homogenisasi tekanan tinggi adalah metode utama yang ditetapkan untuk produksi SLN dan NLC. Kelebihan teknik ini yaitu waktu produksi yang singkat. Teknik ini melibatkan mendorong sampel pada tekanan tinggi ke dalam celah yang sangat sempit (lebar beberapa mikron). Tegangan geser yang tinggi dan gaya kavitas mengurangi partikel ke kisaran submikron. Homogenisasi tekanan tinggi dapat dilakukan pada suhu tinggi dan rendah (homogenisasi panas dan dingin). Namun, kedua teknik ini harus melarutkan obat pada suhu sekitar 5 °C di atas titik lelehnya (Souto et al., 2020).

2. *Sonication atau ultra-sonication*

Metode ini melibatkan peleburan matriks lipid (dengan obat) 5-10 °C di atas titik lelehnya, diikuti oleh dispersi dalam fase berair yang mengandung surfaktan pada suhu yang sama di bawah pengadukan berkecepatan tinggi, untuk membentuk emulsi. Kemudian disonikasi untuk mengurangi ukuran partikel dan secara bertahap didinginkan hingga membentuk dispersi nanopartikel (Souto et al., 2020).

2.10 Karakterisasi Bahan Baku

1. *Fourier transform infrared (FTIR)*

FTIR digunakan untuk mempelajari interaksi antara obat dan pembawa yang digunakan dalam persiapan NLC (Patwekar et al., 2018). FTIR dapat memberikan informasi mendasar mengenai struktur molekul komponen organik dan anorganik. Dalam analisis FTIR, penyerapan radiasi IR terjadi ketika sebuah foton berpindah ke molekul dan mengeksitasinya ke tingkat energi yang lebih tinggi. Keadaan tereksitasi menghasilkan getaran ikatan molekul yang terjadi pada berbagai bilangan gelombang (atau frekuensi) di wilayah IR dari spektrum cahaya (Y. Chen et al., 2015).

2. Differential scanning calorimetry analysis (DSC)

DSC digunakan untuk mempelajari perilaku termal dan mendekripsi polimorfisme SLN atau NLC (Elnaggar et al., 2011). Tingkat kristalinitas NLC dan keberadaan fase cair di dalam matriks lipid padat juga dapat dikonfirmasi melalui studi DSC. Studi DSC didasarkan pada fakta bahwa modifikasi lipid yang berbeda memiliki titik leleh dan entalpi yang berbeda satu sama lain. Ketika rasio lipid cair dalam formulasi NLC tinggi dapat menyebabkan turunnya derajat kristalinitas. Ini menunjukkan bahwa minyak cair memainkan peran penting dalam mengurangi kristalinitas dan

meningkatkan struktur NLC yang kurang teratur. Penurunan entalpi dan titik leleh lipid terjadi pada NLC yang memiliki ukuran lebih kecil, luas permukaan lebih tinggi, dan jumlah surfaktan lebih banyak (Shah, M.R., Imran, M., Ullah, 2017)

2.11 Karakterisasi NLC

1. Ukuran Partikel

Ukuran partikel diukur untuk memastikan bahwa karakteristik formulasi tetap dan tidak berubah (Moghddam et al., 2017). Diameter partikel NLC berada pada kisaran sekitar 10-500 nm. Mayoritas peneliti telah menganalisis ukuran partikel NLC dengan menggunakan *photon correlation spectroscopy* (PCS) (Tamjidi et al., 2013). Jenis dan rasio lipid dan surfaktan yang digunakan dalam NLC sangat mempengaruhi ukuran partikel. Bila konsentrasi surfaktan ditingkatkan, maka dapat memfasilitasi emulsifikasi dan membuat struktur yang lebih kaku sehingga diperoleh partikel berukuran kecil (Shah, M.R., Imran, M., Ullah, 2017).

2. Polidispersitas indeks (PDI)

Indeks Polidispersitas memiliki efek penting pada stabilitas fisik nanosuspensi dan se bisa mungkin harus rendah untuk stabilitas jangka panjang dari nanosuspensi. Nilai indeks polidispersitas 0,1-0,25 menunjukkan distribusi ukuran yang cukup sempit, sedangkan nilai indeks polidispersitas lebih besar dari 0,5 menunjukkan distribusi yang sangat luas (Tamjidi et al., 2013).

3. Zeta Potensial

Zeta Potensial merupakan parameter penting untuk menilai tolakan partikel NLC dan mengacu pada penilaian non-agregasi dan stabilitas fisik. Nilai zeta potensial lebih tinggi dapat meningkatkan stabilitas NLC selama penyimpanan, dan penambahan surfaktan memungkinkan stabilisasi elektrosterik NLC (Czajkowska-Kośnik et al., 2019).

4. Entrapment Efficiency

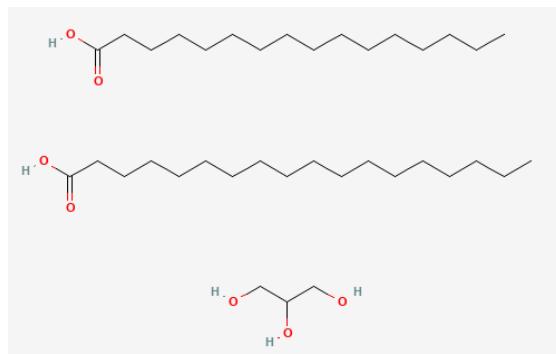
Entrapment efficiency atau efisiensi penjerapan didefinisikan sebagai rasio obat yang dienkapsulasi dalam nanopartikel dengan seluruh obat yang pertama kali dimasukkan ke dalam fase lipid NLC dikalikan dengan 100. Efisiensi penjerapan mempengaruhi karakteristik pelepasan NLC dan tergantung pada bahan NLC (faktor-faktor yang mempengaruhi seperti kelarutan obat dalam fase lipid, indeks kristalinitas nanopartikel, viskositas, koefisien difusi obat) dan metode produksi yang digunakan.

5. Transmission Electron Microscopy (TEM)

Transmission Electron Microscopy dilakukan untuk mengkonfirmasi ukuran dan bentuk kristal obat yang terdispersi dalam lipid (Patwekar et al., 2018). TEM biasanya memberikan gambar dua dimensi ketika seberkas elektron ditransmisikan melalui spesimen. Fraksi elektron yang ditransmisikan tergantung pada kerapatan elektron spesimen, semakin rendah kerapatan elektron, semakin besar fraksi elektron yang ditransmisikan dan semakin gelap gambarnya (Tamjidi et al., 2013).

2.12 Glyceryl Palmitostearate (Precirol®)

Precirol atau *Glyceryl Palmitostearate* ($C_{37}H_{76}O_7$) merupakan matriks yang bersifat lipofilik dengan titik leleh $52-55^{\circ}C$. *Gliseril palmitostearat* terdapat sebagai bubuk putih halus dengan bau samar. *Glyceryl palmitostearate* larut dalam kloroform dan diklorometana namun praktis tidak larut dalam etanol (95%), minyak mineral, dan air. *Glyceryl Palmitostearate* tidak boleh disimpan pada suhu di atas $35^{\circ}C$. Untuk penyimpanan *glyceryl palmitostearate* selama lebih dari 1 bulan, harus disimpan pada suhu $5-15^{\circ}C$ dalam wadah kedap udara, terlindung dari cahaya dan kelembapan (Rowe RC, Sheskey PJ, 2009).



Gambar 2. 7. Struktur kimia precirol
(sumber : pubchem)

2.13 Medium-chain Triglycerides (Myritol®)

Medium-chain Triglycerides atau Myritol merupakan cairan berminyak tidak berwarna hingga agak kekuningan yang praktis tidak berbau dan tidak berasa. Myritol memiliki sejumlah keunggulan dalam bidang farmasi formulasi, yang mencakup sifat penyebaran yang lebih baik pada kulit, dan memiliki sifat penetrasi yang baik (Rowe RC, Sheskey PJ, 2009).

2.14 Lauryl Glucoside (Plantacare®)

Plantacare memiliki rumus kimia $C_{18}H_{36}O_6$ merupakan surfaktan nonionik dengan kapasitas berbusa yang sangat baik dan memiliki kesesuaian dermatologis yang baik. Oleh karena itu,

digunakan sebagai surfaktan dasar atau co-surfaktan dalam produk kosmetik. Plantacare berupa cairan kental, berwarna putih dan praktis tidak berbau. Penyimpanan plantacare yang belum terbuka wadahnya pada suhu 40°C, penyimpanan pada suhu 38°C dapat mengakibatkan kristalisasi dan berdasarkan waktu penyimpanan cenderung akan membentuk sedimentasi, maka dari itu sebelum digunakan harus dilakukan pemanasan dan pengadukan secara merata (Aiman, 2008).

2.15 Design Expert

Design expert merupakan perangkat lunak atau software yang dapat membantu dalam design experimental untuk menentukan formula yang optimum dalam suatu sediaan. Design expert memiliki keuntungan seperti waktu pengembangan formulasi yang berkurang dan memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi (Hidayat dkk., 2020) .