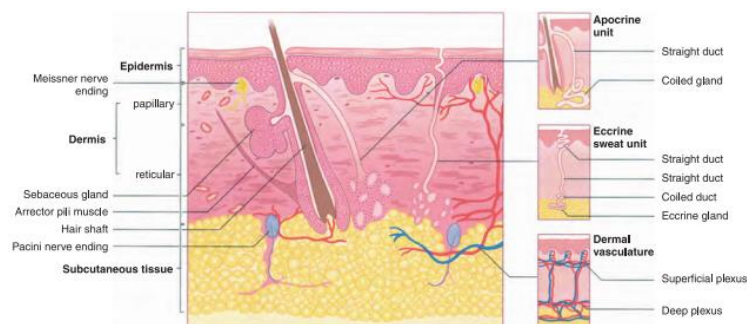


BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia dengan luas permukaan 1,7-2 m². Luasnya permukaan kulit ini memungkinkan terjadinya banyak paparan yang terjadi pada kulit. Berdasarkan anatomi kulit, kulit terdiri dari tiga lapisan yaitu epidermis yang merupakan lapisan terluar, dermis (lapisan tengah) dan hipodermis (lapisan dalam) (lihat Gambar 2.1). Epidermis memiliki beberapa fungsi yaitu sebagai barrier permeabilitas, proteksi dari patogen, proteksi UV, regenerasi kulit, sensasi dan termoregulasi. Epidermis terbentuk dari beberapa membran berlapis yang terdiri dari beberapa lapisan sel, yaitu stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum dan stratum corneum (SC) (Kalangi, 2014). Stratum corneum yang merupakan lapisan terdalam epidermis tersusun dari korneosit yang berada dalam matriks hipofilik. *Stratum corneum* yang bersifat hidrofilik dan epidermis yang bersifat sangat lipofilik inilah yang merupakan penghambat utama dalam sistem penghantaran obat melalui kulit. Dermis merupakan suatu lapisan tebal yang berukuran sekitar 500-3000 mm dan mengandung pembuluh darah, pembuluh getah bening, kelenjar keringat, serta ujung saraf. Kemudian lapisan terdalam dari kulit merupakan subkutan yang mengandung banyak lemak dan berfungsi untuk mengatur suhu serta sebagai cadangan energi dan perlindungan secara fisik. (Czajkowska-Kośnik, Szekalska, dan Winnicka 2019).

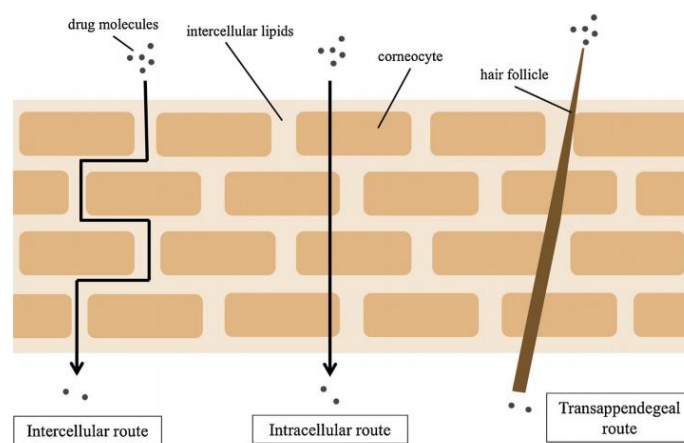


Gambar 2.1 Struktur anatomi kulit (Kolarsick, Kolarsick, & Goodwin, 2008)

2.1.1 Rute Penetrasi Obat di Kulit

Pemakaian obat dengan melalui rute administrasi topikal memiliki beberapa keunggulan dibandingkan rute administrasi lain. Hal ini karena rute administrasi topikal dapat mengurangi efek samping sistemik dibandingkan rute oral maupun parenteral. Obat dapat menembus kulit melalui dua jalur yaitu jalur transappendegeal dan jalur transepidermal yang melintasi stratum corneum yang merupakan rute yang paling penting untuk penetrasi obat kedalam kulit (Czajkowska-Kośnik dkk., 2019).

Obat dapat menembus kulit dengan melalui 2 jalur yang potensial yaitu transepidermal yang harus melintasi SC atau transappendageal dapat dilihat dari Gambar 2.2. Rute paling penting dalam penetrasi obat pada kulit adalah transepidermal yang dapat terjadi melalui penetrasi intra sel atau antar sel. Rute intra seluler melewati korneosit yang kemudian akan mempartisi masuk dan keluar dari membran dan memungkinkan pengangkutan zat hidrofilik. Kemudian ada transportasi antar sel dengan cara obat lipofilik diangkut oleh kelenjar keringat dan folikel rambut dan kelenjar sebaceous. Namun penetrasi melalui folikel ini sangat rendah. Selanjutnya ada rute trans appendageal yang sangat berguna untuk permeasi kulit dari makromolekul, nanopartikel maupun mikropartikel (Czajkowska-Kośnik dkk., 2019).



Gambar 2.2 Masuknya obat ke stratum corneum (Czajkowska-Kośnik dkk., 2019)

2.2 Penuaan

Penuaan kulit merupakan suatu proses biologis yang dipengaruhi banyak faktor perangsang radikal bebas seperti faktor genetik, hormon dan metabolisme yang termasuk faktor intrinsik serta faktor ekstrinsik berupa paparan polusi, radiasi, toksin, bahan kimia dan paparan sinar UV dalam jangka waktu panjang. Faktor-faktor tersebut dapat menimbulkan efek pada struktur kulit, salah satunya adalah menurunnya kadar air dalam lapisan SC (Ahdyani dkk., 2020).

Berkurangnya kadar air dan kolagen secara terus-menerus dapat menyebabkan dehidrasi pada permukaan kulit dan menyebabkan berbagai masalah seperti kulit kasar, kusam, kering, bahkan kendur akibat kurangnya daya elastisitas pada kulit. Sehingga semakin lama epidermis akan semakin tipis dan akan terbentuk kerutan (Jiménez-Pérez dkk., 2018).

Untuk mengurangi resiko penuaan, maka dibutuhkan formulasi sediaan kosmetika yang berfungsi sebagai *antiaging* dan digunakan secara lokal sehingga meminimalkan efek samping sistemik yang dapat membahayakan tubuh. Bahan aktif yang digunakan berupa bahan yang mengandung efek antioksidan, stabil, tidak toksik, aman, dapat dihantarkan secara efektif dan

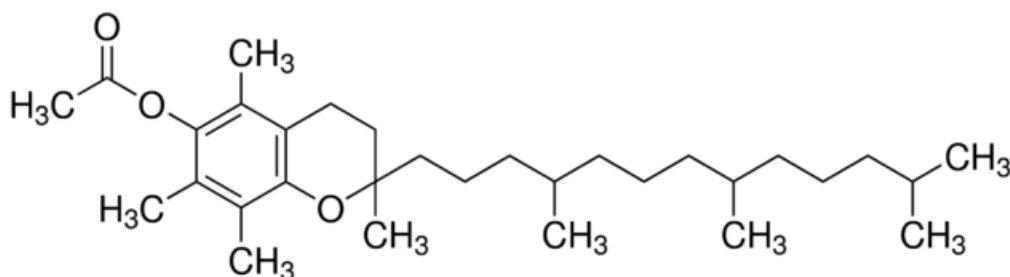
efisien serta kompatibel dengan bahan penyusun lainnya, salah satunya vitamin E (Ahdyani dkk., 2020).

2.3 Vitamin E Asetat

Vitamin E asetat atau dikenal sebagai tokoferol asetat merupakan agen antioksidan yang memiliki kemampuan untuk mengurangi penuaan dini. Hal ini karena vitamin E memiliki kemampuan menetralkan radikal bebas sehingga mengurangi kerusakan kulit akibat terpapar radikal bebas yang bersumber dari sinar matahari, polusi, dan sisa metabolisme tubuh. Vitamin E ini pula dapat meningkatkan kelembapan kulit, memperbaiki elastisitas serta mencegah terjadinya keriput pada kulit. Dari empat isomer yaitu alfa, beta, gamma dan delta diketahui bahwa alfa tokoferol memiliki aktivitas antioksidan paling tinggi (Nasiri dkk., 2020).

Vitamin E termasuk molekul larut lemak yang bisa bersumber dari berbagai macam makanan, bahan sediaan farmasi, ataupun kosmetik yang digunakan. Dibalik banyaknya manfaat dari vitamin E, terdapat beberapa tantangan terkait pembuatan formula dalam produk komersial. Hal ini karena vitamin E bebas bersifat tidak stabil secara kimia, memiliki kelarutan air yang buruk serta sangat lipofilik, dan memiliki bioavailabilitas yang rendah. Bentuk ketidakstabilan secara kimia salah satunya yaitu mudah teroksidasi sehingga dapat hilang selama proses pembuatan, penyimpanan maupun saat penggunaan. Sehingga berdasarkan beberapa penelitian, vitamin E harus didispersikan terlebih dahulu kedalam fase lemak kemudian didispersikan kembali ke fase yang sesuai. Selain itu, vitamin E memiliki efek penghambatan prostaglandin E2 dan dapat meningkatkan produksi interleukin 2 yang berfungsi sebagai anti inflamasi serta memiliki efek imunostimulator yang dapat menstabilkan proses biosintesis kolagen (Nasiri dkk., 2020).

2.3.1 Monografi Vitamin E Asetat



Gambar 2.3 Struktur kimia dl-Alfa-Tokoferol asetat (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009)

Berdasarkan Farmakope Edisi VI (2020), didapatkan monografi vitamin E asetat sebagai berikut:

Vitamin E merupakan bentuk dari d-atau dl-alfa tokoferol asetat ($C_{31}H_{52}O_3$); d-atau dl-alfa tokoferol asam suksinat ($C_{33}H_{54}O_5$); alfa tokoferol ($C_{29}H_{50}O_2$); termasuk d- atau dl-alfa tokoferol ($C_{29}H_{50}O_2$). Dengan kadar tidak kurang dari 96% dan tidak melebihi 102% dari masing-masing.

Nama Lain	: Vitamin E asetat; <i>Tocopherol</i>
Rumus Molekul	: $C_{31}H_{52}O_3$
Berat Molekul	: 472,73 g/mol
Pemerian	: tidak berbau, tidak berasa, memiliki bentuk minyak kental jernih untuk alfa tokoferol dan alfa tokoferol asetat, berwarna kuning atau kuning agak hijau.
Titik Lebur	: $\pm 70^\circ\text{C}$.
Stabilitas	: tidak tahan udara dan cahaya serta media basa.
Kelarutan	: larut dalam etanol; tidak larut air; bercampur dengan aseton, eter, minyak nabati serta kloroform.
Penyimpanan	: wadah tertutup rapat, dan terlindungi dari cahaya.
Konsentrasi	: sebagai antioksidan topikal 1-5%
Log P	: 12,2
pKa	: 10,8

(Morais & Burgess, 2014; Satari dkk., 2021)

2.3.2 Farmakologi Vitamin E

Vitamin E memiliki efek farmakologi sebagai antioksidan kuat. Mekanisme kerja efek antioksidan dari vitamin E ini dengan cara mencegah terjadinya oksidasi pada asam lemak. Hal ini karena dengan adanya radikal bebas, maka radikal bebas akan berikatan pada asam lemak dengan menambahkan atom oksigen pada seluruh rantai karbon. Kemudian, bila vitamin E berhasil menggagalkan ikatan antara asam lemak dengan radikal bebas, maka akan memutus reaksi berantai yang dapat merusak sel dari hasil oksidasi tersebut, sehingga radikal bebas dapat terkontrol. Selain itu, vitamin E berperan dalam mengurangi transkripsi MMP-1 yang merupakan agen inflamasi dan menghambat degradasi kolagen (Capuzzo et al., 2014; Silva et al., 2019)

2.4 Nanoteknologi

Nanoteknologi merupakan suatu pengkajian terkait nanopartikel. Nanopartikel memiliki ukuran antara 10-1000 nm. Nanopartikel ini umumnya digunakan untuk mengatasi permasalahan obat

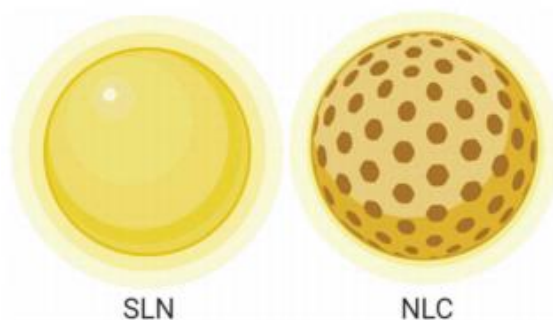
yang memiliki kelarutan yang rendah, pelepasan yang tidak terkontrol dan penempatan target yang kurang tepat. (Czajkowska-Kośnik et al., 2019; Lesmana & Muchtaridi, 2020).

Nanopartikel lipid merupakan suatu sistem penghantaran yang bersifat heterogen yaitu memiliki fase dalam berupa lipid dan fase luar berupa air yang kemudian distabilkan oleh satu atau dua surfaktan. Penggunaan surfaktan ini memiliki keuntungan yaitu dapat menstabilkan dispersi dari partikel dan dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Ukuran partikel pada nanopartikel lipid biasanya berada diantara 10-500 nm, namun untuk beberapa kebutuhan tertentu dapat kurang dari 100 nm ataupun lebih besar dari 1000 nm. Nanopartikel lipid dibedakan menjadi dua generasi yaitu generasi pertama berupa nanopartikel lipid padat (SLN) dan nanopartikel generasi kedua yaitu pembawa lipid berstruktur nano (NLC). SLN terdiri penyusun berupa lipid padat dan surfaktan saja, sedangkan NLC terdiri dari campuran lipid padat dan cair yang distabilkan oleh surfaktan (Souto dkk., 2020).

2.4.1 Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) pertama kali dikembangkan pada sekitar awal 1990-an sebagai alternatif dari liposom, nano emulsi dan polimer nanopartikel. SLN terbuat dari kristal lipid padat dengan diameter rata-rata 50-1000 nm (Abdel-salam dkk., 2017). SLN memiliki beberapa keuntungan dibandingkan pembawa konvensional yaitu memiliki tolerabilitas yang tinggi, penargetan yang tepat, enkapsulasi dan perlindungan senyawa labil dari degradasi kimia (Hugo dkk., 2020). Komponen utama dalam pembuatan SLN yaitu lipid padat dan surfaktan. Lipid padat yang digunakan untuk SLN harus memiliki sifat biokompatibel, biodegradable, dan dapat memadat kembali pada suhu ruang dan surfaktan yang digunakan harus bersifat nonionik agar terbentuk SLN yang stabil (Haider et al., 2020). Namun SLN memiliki kekurangan yaitu adanya polimorfisme selama penyimpanan yang membuat terpisahnya senyawa dari lipid dan ditandai oleh adanya transisi dari keadaan energi tertinggi nanopartikel ke energi terendah dan banyaknya terjadi peristiwa kristalisasi (Hugo dkk., 2020). Sehingga dibuat generasi baru berupa *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) yang dapat mengatasi kekurangan SLN seperti menaikkan kapasitas pemuatan senyawa aktif dan dapat mengurangi kerusakan yang terjadi pada senyawa aktif selama waktu penyimpanan, hal ini karena senyawa aktif terenkapsulasi didalam lipid (Pardeike dkk., 2009).

2.4.2 Nanostructured Lipid Carriers (NLC)



Gambar 2.4 Struktur NLC dan SLN

NLC merupakan suatu sistem hasil pengembangan SLN dengan mengkombinasikan lipid padat dengan lipid cair yang distabilkan menggunakan surfaktan (Haider dkk., 2020). Dengan adanya kombinasi ini menghasilkan beberapa keuntungan yaitu mengurangi peristiwa kristalisasi, mengurangi iritasi pada kulit, mempertahankan matriks yang lebih amorf, meningkatkan kapasitas pemuatan (*loading capacity*) senyawa aktif dan stabilitas yang lebih tinggi saat penyimpanan (Hugo dkk., 2020). Dapat dilihat dari Gambar 2.4 bahwa penambahan lipid cair dalam formulasi NLC akan merubah bentuk dari struktur lipid padat yang tadinya teratur menjadi suatu bentuk yang tidak beraturan dan terbentuknya ruang atau celah. Sehingga dengan adanya ruang tersebut dapat meningkatkan penjejakan senyawa aktif (Ebtavanny et al., 2018).

2.4.3 Kelebihan Sistem NLC

Berikut beberapa kelebihan NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*) :

1. Meningkatkan kapasitas pemuatan obat

Adanya komponen lipid cair dalam suatu sistem NLC menyebabkan adanya peningkatan kelarutan dari zat aktif dibandingkan dengan generasi sebelumnya yaitu SLN. Hal ini karena bahan obat cenderung lebih mudah larut pada lipid cair dibandingkan lipid padat sehingga meningkatkan kapasitas pemuatan obat. Selain itu, komponen lipid cair ini dapat mengganggu struktur lipid padat yang semula tersusun dengan teratur sehingga terbentuk ruang antara lipid padat. Ruang tersebut cukup digunakan untuk memerangkap obat sehingga obat dapat dibawa lebih banyak oleh sistem dan meningkatkan nilai *Efisiensi Entrapment* sampel (Zhuang dkk., 2010).

2. Memperbaiki profil pelepasan obat

Profil pelepasan obat yang ditunjukkan oleh NLC berupa pelepasan obat secara bifasik atau dengan pelepasan di awal dan diikuti pelepasan berkelanjutan yang konstan. Pelepasan obat dimulai dari ledakan dari obat yang terkandung dalam lipid cair sehingga terjadi pelepasan obat secara tiba-tiba. Selanjutnya pelepasan obat dalam lipid padat berlangsung secara

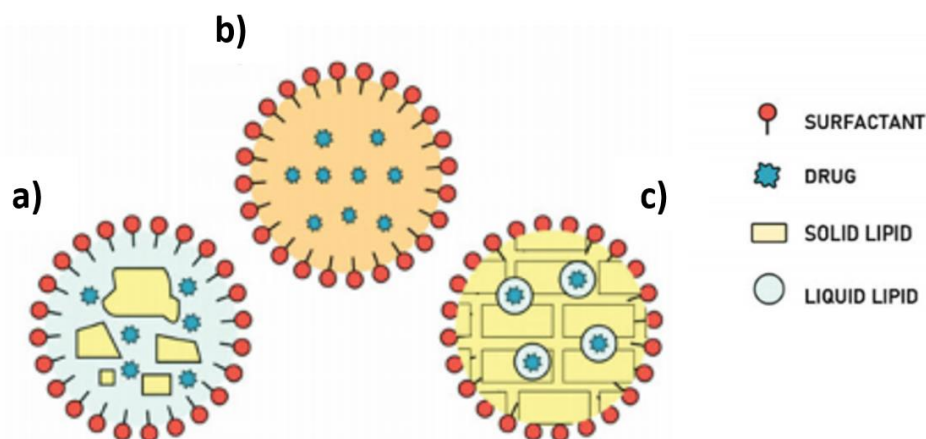
konstan. Sehingga untuk mengatur pelepasan obat ini dapat dilakukan dengan cara merubah komposisi lipid cair dan lipid padat (Tiwari & Pathak, 2011).

3. Meningkatkan stabilitas dalam penyimpanan jangka panjang

Peningkatan stabilitas dalam sistem NLC berkaitan dengan kristalisasi lipid yang dapat menyebabkan kavitas obat. Pada sistem NLC yang terdiri dari campuran lipid padat dan lipid cair. Penambahan komponen lipid cair ini akan mencegah proses kristalisasi. Hal ini karena saat terjadi pendinginan, maka partikel lipid akan memadat. Kristalisasi dapat disebabkan oleh keadaan supersaturasi, sehingga lipid cair yang diduga dapat menyebabkan subsaturasi lipid padat dapat mengurangi risiko terjadinya kristalisasi. Selain itu, campuran dari lipid padat dan cair ini dapat mencegah fenomena polimorfisme. Selain itu, penambahan surfaktan sebagai salah satu komponen NLC dapat berfungsi sebagai penstabil dan dapat meningkatkan stabilitas sistem dispersi dari NLC (Karn-Orachai dkk., 2014; Rohmah dkk., 2019).

2.4.4 Tipe NLC

Dengan adanya minyak didalam matriks membuat NLC terbagi menjadi 3 tipe yaitu tipe tidak sempurna (*imperfect type*), tipe amorf (*amorphus type*), dan tipe campuran (*multiple type*).



Gambar 2.5 Struktur NLC; a) Imperfect NLC type; b) Amorphus NLC type; c) Multiple Type

Berdasarkan Gambar 2.5 Dapat dilihat bahwa pada tipe *imperfect* memiliki formasi kristal yang lebih kecil dan disebut kristal tidak sempurna karena struktur lipid padat yang kurang baik, sedangkan pada tipe kedua tidak diamatinya peristiwa kristalisasi karena nanostruktur memiliki pusat amorf. Dan yang terakhir tipe *multiple type* yang berisi obat terdistribusi didalam lipid cair yang kemudian terdispersi dalam lipid padat (Haider dkk., 2020).

2.4.5 Formula Umum NLC

Formulasi NLC terdiri dari campuran antara dua fase yaitu fase lipid dan fase air. Fase lipid yang digunakan terdiri dari campuran lipid cair dan lipid padat. Fungsi dari kombinasi lipid ini adalah untuk menghindari fenomena rekristalisasi lipid selama masa penyimpanan dan meningkatkan kapasitas pemuatan obat, karena lipid cair dapat merusak struktur dari lipid padat sehingga terbentuk ruang yang cukup untuk menjerap obat yang akan dihantarkan. Biasanya digunakan berbagai rasio campuran lipid padat dan lipid cair yang bervariasi, dimulai dari 70:30 hingga 99,9:0,1. Menurut Tarmidji dkk (2013) ada beberapa persyaratan yang harus dipertimbangkan dalam pemilihan campuran lipid yaitu :

- a) Senyawa aktif memiliki kelarutan yang baik dalam campuran lipid yang digunakan, karena kelarutan akan mempengaruhi kapasitas pemuatan obat serta efisiensi penyerapan dari obat.
- b) Lipid yang digunakan memiliki profil toksikologi yang dapat diterima serta tidak membentuk residu beracun selama preparasi NLC.
- c) Fase lipid yang dibuat harus dapat stabil dan tidak mengalami degradasi kimia seperti lipolisis atau oksidasi.
- d) Lipid yang digunakan harus biodegradable dan mampu menghasilkan ukuran partikel dalam skala nano.

Selanjutnya fase air yang digunakan merupakan campuran surfaktan dengan air. Campuran surfaktan dan air ini berfungsi sebagai penstabil karena surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan dengan cepat, sehingga meningkatkan luas permukaan tetesan lipid dan menyebabkan ukuran partikel menjadi lebih kecil, surfaktan juga dapat mencegah rekristalisasi dan mencegah agregasi partikel. Mekanisme surfaktan dalam menstabilkan NLC adalah dengan cara membentuk lapisan pada permukaan NLC sehingga tidak terjadinya agregasi pada sediaan dan menyebabkan NLC stabil dalam jangka waktu yang panjang. Sehingga dibutuhkan surfaktan yang tepat untuk memformulasikan NLC. Surfaktan yang baik adalah surfaktan yang tidak dapat melarutkan zat aktif yang digunakan (Chen dkk., 2016; Rohmah dkk., 2019; Souto dkk., 2020).

Berikut komponen yang terdapat dalam NLC dan contoh bahan yang biasa digunakan :

Tabel 2.1 Bahan yang biasa digunakan dalam formulasi NLC (Haider dkk., 2020).

Type	Name
Solid lipids	Glyceryl monostearate
	Glyceryl tridecanoate
	Glyceryl tripalmitate
	Glyceryl behenate (Compritol® 888 ATO)
	Stearic acid
	Glyceryl distearate (Precirol® ATO 5)
Liquid lipids	Oleic acid
	Alpha-tocopheryl acetate
	Squalene
	Medium chain triglycerides (MCT)/caprylic and capric triglycerides
	PEG-8 caprylic/capric glycerides (Labrasol®)
	propylene glycol dicaprylocaprate (Labrafac™ PG)
Surfactants	Soy lecithin (Epikuron™200)
	Soybean phosphatidylcholine
	Hydrogenated soybean phosphatidylcholine
	Lecithin
	Solutol® HS 15 (poly-oxyethylene esters of 12-hydroxystearic acid)
	Soy lecithin (Epikuron™200)
	Pluronic® F-68 (Poloxamer 188)
	Pluronic F127 (poloxamer 407)
	Tween® 80
	Cremophor® RH40 (PEG-40 Hydrogenated Castor Oil)
	Kolliphor® EL (Polyoxyl castor oil)

2.4.6 Metode Pembuatan NLC

1. *High Pressure Homogenization*

Metode HPH ini merupakan metode yang paling umum dalam pembuatan NLC, terdiri dari HPH panas dan HPH dingin. Teknik HPH panas melibatkan cara dispersi obat dalam lemak dan minyak yang telah dileburkan terlebih dahulu. Kemudian campuran bahan yang bersifat hidrofobik panas, dicampur dengan hidrofilik panas dan surfaktan hidrofobik (Seperti tween) dengan menggunakan homogenizer bertekanan tinggi (100-2000 bar) dan rata-rata 3-5 siklus homogenisasi. Hal ini akan menghasilkan NLC dengan membuat fase hidrofobik menjadi rongga kecil dan terbentuknya partikel submikron yang teremulsi. Namun, HPH panas terbatas hanya untuk zat yang termostabil (Souto dkk., 2020).

2. *Microemulsion technique*

Metode ini membuat NLC dengan mencairkan lipid atau campuran lipid dan memanaskan fase air yang berisi surfaktan secara bersamaan. Kemudian dimasukkan fase air kedalam fase lipid dengan pengadukan ringan untuk membentuk mikroemulsi. Selanjutnya lipid nanopartikel akan terbentuk dengan mendispersikan mikro emulsi dalam air dingin (2-10 °C) sambil diaduk. Kemudian dicuci dengan air suling dan disaring untuk menghilangkan partikel yang lebih besar. Kekurangan teknik ini adalah dibutuhkan surfaktan dengan konsentrasi tinggi, dan adanya proses pengenceran sehingga kemungkinan adanya penurunan konsentrasi (Souto dkk., 2020).

3. *Sonication or ultra-sonication*

Merupakan teknik dispersi dengan meleburkan matriks lipid dengan obat 5-10 °C diatas titik lelehnya, kemudian didispersikan dalam fase air yang mengandung surfaktan pada suhu yang sama dengan pengadukan berkecepatan tinggi untuk membentuk emulsi. Kemudian emulsi tersebut disonikasi untuk mengurangi ukuran tetesan dan didinginkan secara bertahap hingga membentuk dispersi nanopartikel (Souto dkk., 2020).

4. *Emulsification-solvent diffusion*

Pada metode ini dibentuk emulsi minyak dalam air dengan pelarut yang dapat sebagian larut dalam air dengan toksisitas rendah. Setelah terbentuk, emulsi minyak dalam air ini dipindahkan ke air dibawah cincin pengaduk secara terus menerus. Hal itu menyebabkan pelarut berdifusi ke fase luar dan menghasilkan pepadatan fase terdispersi dan terbentuknya nanopartikel (Souto dkk., 2020).

5. *Emulsification-solvent evaporation*

Pada metode ini matriks lipid dilarutkan dalam pelarut organik yang tidak dapat larut air dan diemulsikan oleh fase air. Kemudian pelarut diuapkan dibawah tekanan sehingga akan terbentuk nanopartikel oleh pengendapan lipid dalam media berisi air. Metode ini merupakan metode yang bebas panas dan dapat menghasilkan nanopartikel yang sangat kecil hingga 100 nm. Namun kelemahan metode ini adalah kemungkinan adanya residu beracun yang tertinggal akibat penggunaan pelarut organik (Nagavarma, Yadav, Ayaz, Vasudha, & Shivakumar, 2012).

2.4.7 Karakterisasi *Nanostructured Lipid Carriers*

2.4.7.1 Ukuran Partikel dan Nilai PdI (Polidispersitas Indeks)

Alat yang digunakan untuk pengukuran distribusi ukuran partikel adalah alat *particle size analyzer* (PSA) dengan menggunakan metode *dynamic light scattering* (DLS). Ukuran partikel dinyatakan dalam bentuk jari-jari partikel yang berbentuk bola. Ukuran partikel ini penting karena dapat mempengaruhi stabilitas fisik, kinerja biologis, laju pelepasan, stabilitas kimia serta kekeruhan dalam sediaan NLC. Sediaan NLC yang baik memiliki ukuran diameter partikel sebesar <500 nm. Semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar penyerapan obat kedalam tubuh. Ukuran partikel dapat berubah selama masa penyimpanan karena dipengaruhi oleh adsorpsi kinetik pengemulsi, tegangan antar muka, dan adanya energi yang dapat memecah fasa terdispersi. Sehingga perubahan ukuran partikel dapat digunakan sebagai acuan penentu stabilitas dari NLC yang dibuat (Raj dkk., 2019).

Polidispersitas indeks menggambarkan penyebaran atau distribusi dari ukuran partikel. Bila nilai PdI semakin mendekat nol, maka menunjukkan distribusi ukuran partikelnya semakin

baik. NLC dikatakan memiliki distribusi ukuran partikel yang baik apabila memiliki nilai PDI < 0,5 (Raj dkk., 2019).

2.4.7.2 Zeta Potensial

Stabilitas NLC dapat dilihat dari nilai zeta potensial. Hal ini karena nilai zeta potensial menggambarkan nilai stabilitas dispersi dari koloid NLC dengan menilai muatan listrik pada permukaan partikel koloid. Nilai zeta potensial ini berbanding terbalik dengan kemungkinan partikel untuk saling tarik menarik. Semakin tinggi (positif atau negatif) nilai zeta potensial maka partikel akan saling tolak menolak sehingga kemungkinan terjadinya penggabungan koloid kecil menjadi besar semakin berkurang atau berkurangnya risiko flokulasi. Nilai zeta potensial yang tinggi menggambarkan stabilitas dari koloid dan dapat mencegah terjadinya agregasi. Namun bila nilai zeta potensial rendah maka koloid cenderung akan saling tarik menarik dan akan terflokulasi. Pengukuran zeta potensial ini menggunakan alat Zetasizer Nano ZS (Malvern, Inggris). Nilai zeta potensial yang baik dan menandakan koloid stabil bernilai lebih negatif dari -20 mV atau lebih positif dari +20 mV (Nasiri dkk., 2020).

2.4.7.3 Efisiensi Penjerapan (%EE)

Efisiensi penjerapan merupakan suatu pengukuran rasio obat yang dapat terperangkap dalam struktur lipid nanopartikel. Nilai %EE yang baik berada pada rentang 90-98%. Nilai %EE dapat dihitung secara analisis dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 291 nm, hasil pengukuran dikonversi dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi vitamin E sehingga didapatkan konsentrasinya dan dihitung persentase efisiensi penjerapan dengan rumus berikut (Tofani dkk, 2016) :

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

2.4.7.4 Morfologi NLC

Transmission Electron Microscopy (TEM), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), dan *Atomic Force Microscopy* (AFM) merupakan alat yang biasa digunakan untuk pengamatan morfologi dari NLC. TEM bekerja dengan cara menembakkan elektron yang memiliki energi tinggi menggunakan *electron gun* ke sampel, selanjutnya hasil tembakan akan melalui dua lensa kondensor yang akan menguatkan elektron yang ditembakkan tadi. Kemudian elektron diterima oleh sampel dan akan berinteraksi, selanjutnya elektron akan diteruskan masuk ke lensa objektif, intermediate, serta proyektor. Penggunaan kombinasi tiga lensa ini karena lensa objektif memiliki batas penyimpangan yang dapat membatasi resolusi mikroskop sehingga dibutuhkan lensa intermediate sebagai penguat. Kemudian lensa proyektor akan menggambarkan hasil tangkapan dari kamera CCD pada layar *fluorescent* sehingga data

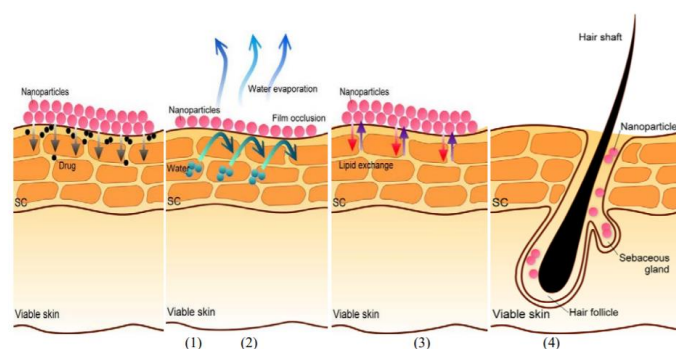
kemudian dapat dianalisis. TEM memiliki kemampuan analisis morfologi, komposisi dari sampel dan struktur kristal pada sampel. TEM digunakan karena memiliki resolusi yang sangat tinggi yaitu resolusi superior 0,1-0,2 nm yang lebih besar dari SEM yang memiliki resolusi 1-3 nm (B, 2016).

2.4.8 *Nanostructured Lipid Carriers* untuk penggunaan topikal

Pada saat penggunaan NLC secara topikal, NLC akan merubah bentuk partikel menjadi skala nano, sehingga akan meningkatkan kontak antara obat dan stratum korneum. Kemudian lapisan interseluler akan mengalami perubahan karena penurunan susunan korneosit dan pelebaran jarak antar korneosit. Mekanisme pelepasan obat dari NLC berkaitan dengan difusi dan degradasi dari partikel lipid penyusun NLC. Untuk penggunaan pada kulit atau topikal dibutuhkan ukuran partikel ≤ 500 nm agar dapat menembus permukaan kulit. (Natarajan, Karri, & De, 2017).

NLC memiliki keunggulan yaitu menghantarkan obat dengan sistem pembawa berukuran nanopartikel, sehingga secara fisik sangat memungkinkan untuk obat dapat berpenetrasi lebih dalam ke SC. Hal ini karena adanya gaya adhesi fisik dari NLC pada kulit, ukuran partikel NLC yang kecil menyebabkan adanya interaksi hidrofobik sehingga terbentuk lapisan oklusif. Terbentuknya lapisan oklusif ini, mendorong NLC sehingga dapat berpenetrasi lebih dalam dengan berinteraksi kimia dari partikel lipid pada NLC kemudian berpindah ke lipid pada kulit (Annisa, Hendradi, & Melani, 2016).

Selain itu, NLC juga memiliki viskositas yang rendah sehingga nyaman digunakan pada kulit. Viskositas ini pun berpengaruh pada pergerakan bahan aktif untuk dapat melepaskan diri dari zat pembawa yaitu NLC. Viskositas ini sebanding dengan hambatan yang dilalui oleh obat untuk lepas dari sistem pembawanya. Rendahnya viskositas pada NLC dibandingkan SLN membuat pelepasan obat membutuhkan waktu yang relatif singkat (Annisa dkk., 2016).

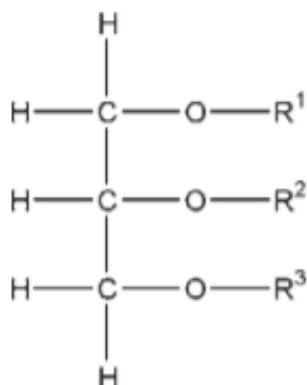


Gambar 2.6 Pemberian NLC pada kulit dan proses penghantaran obat (Natarajan dkk., 2017)

Berdasarkan Gambar 2.6 dapat dilihat bahwa pada pengaplikasian secara topikal sediaan NLC memiliki mekanisme yang diawali dengan pelepasan obat dari NLC dengan difusi zat aktif

kemudian partikel lipid terdegradasi kedalam tubuh. Pelepasan obat ini akan dipengaruhi oleh perubahan dari lipid padat yang terkena impuls setelah pengaplikasian sediaan NLC. Impuls yang muncul berupa kenaikan suhu atau penguapan air. Hal tersebut menyebabkan terjadinya perubahan struktur lipid sehingga terjadi pelepasan obat. Kemudian obat tersebut akan menembus stratum korneum dan dapat masuk kedalam folikel rambut, dan *sebaceous gland* yang merupakan jalur transportasi obat (Beloqui dkk., 2016; Natarajan dkk., 2017).

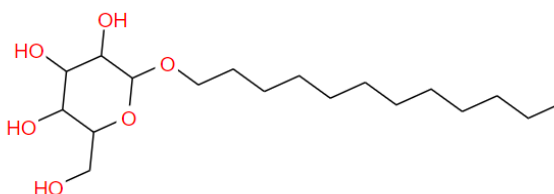
2.5 Myritol



Gambar 2.7 Struktur myritol (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009)

Myritol memiliki nama lain *Medium-chain Triglycerides*. Merupakan trigliserida dan memiliki kegunaan sebagai emolien tradisional. Memiliki kegunaan dalam sediaan topikal sebagai komponen salep, krim dan emulsi. Berupa minyak yang jernih, kekuningan, polar, tidak berbau. Produk ini memiliki viskositas (20°C) 27-33 mPas, densitas (20°C) 0,945-0,949 g/cm³, dan titik beku < -5°C (Prihapsara, Nurona, & Istiqomah, 2017).

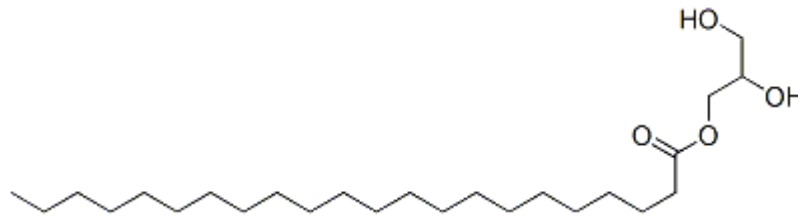
2.6 Plantacare®



Gambar 2.8 Struktur plantacare® (Severin & Belsito, 2017)

Plantacare yang memiliki nama lain *Lauryl glucoside* ($C_{18}H_{36}O_6$) dan berbobot molekul 384,475 g/mol. Pemerian plantacare berbentuk cairan kental, memiliki warna putih dan tidak berbau. Berupa surfaktan nonionik. Kelebihan plantacare yaitu memiliki kapasitas busa yang baik dan sesuai untuk penggunaan dermatologis. Plantacare yang telah terbuka segelnya disimpan pada suhu 40°C karena bila disimpan pada suhu 38°C berisiko terbentuknya sedimentasi, sehingga diperlukan pemanasan dan pengadukan terlebih dahulu secara merata sebelum digunakan (Hommos, 2008).

2.7 Compritol ATO®



Gambar 2.9 Struktur kimia compritol ATO®

Compritol ATO® merupakan salah satu lipid padat yang biasa digunakan dalam formulasi NLC, berupa campuran hidrofobik dari mono- (12-18% b/b) di- (45-54%) dan tri- (28-32%) dari gliserol dengan titik leleh pada 69-74°C. Memiliki nama lain *Glycerol behenate*; *Glycerin behenate*; *Glycerol docosanoate*. Biasanya berasal dari sayuran atau nabati. Compritol ATO® memiliki sifat hidrofobik yang menonjol karena memiliki rantai asam lemak yang lebih panjang dalam asam behenate (C22). Rantai asam lemak yang panjang ini dapat meningkatkan penyerapan molekul obat. Adanya interaksi antar ikatan asam lemak membuat Compritol ATO® disebut sebagai lipid padat yang unggul karena kekompleksan strukturnya yang mampu membuat banyak ruang untuk menjebak bahan obat. Digunakan dalam emulsi kosmetik dengan konsentrasi 2-6% (Aburahma & Badr-eldin, 2014).