

OPTIMASI *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIER* LINSTRENOL DARI CAMPURAN PALM STEARIN DAN PALM KERNEL

Ayu Rana Esadini*, Iskandarsyah, Harmita

Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok 16424, Jawa Barat, Indonesia.

ARTICLE INFORMATION	ABSTRACT
<p>*Corresponding Author Ayu Rana Esadini E-mail: ayuranas@gmail.com</p> <p>Keywords: <i>Nanostructured lipid carrier</i> <i>Lynestrenol</i> <i>Sonication</i> <i>Palm stearin</i> <i>Palm kernel oil</i></p>	<p><i>A nanostructured lipid carrier (NLC) was a lipid-based nanoparticle that was considered as a potential drug delivery carrier. Lipids as matrix of NLC can be found in natural sources, such as palm oil. Palm oil and its derivatives, such as Palm Stearin (PS) and Palm Kernel Oil (PKO), are widely available in Indonesia and can be used in the pharmaceutical sector. The main purpose of this study is to develop an optimized NLC formulation containing lynestrenol using a mixture of PS and PKO as a lipid matrix. NLC was prepared using high shear homogenization followed by the ultrasonication method. Process parameters in sonication such as duration, amplitude, and interval of sonication were optimized to obtain NLC with desirable characteristics. The optimal condition of sonication was then used to obtain NLC containing lynestrenol. The ratio of PS as solid liquid and PKO as liquid lipid used in the formulation of NLC containing lynestrenol was also optimized and evaluated for its particle size, polydispersity index (PDI), and zeta potential value. The results showed that the optimum condition of sonication was obtained with an amplitude of 20% for 4.5 minutes without intervals during the sonication process. Formula Fb-3 with ratio PS:PKO (6:4) and sonicated using obtained condition obtained desirable particle size (125.90 ± 3.24 nm), zeta potential value (-29.87 ± 1.94 mV), and PDI (0.21 ± 0.026). Therefore, the NLC obtained might be a potential delivery system for the transdermal route of lynestrenol.</i></p>
<p>Kata Kunci: <i>Nanostructured lipid carrier</i> <i>Linestrenol</i> <i>Sonikasi</i> <i>Minyak stearin kelapa sawit</i> <i>Minyak inti kelapa sawit</i></p>	<p>A B S T R A K <i>Nanostructured lipid carrier (NLC) adalah salah satu nanopartikel berbasis lipid yang digunakan sebagai sistem pembawa obat. Lipid sebagai matriks penyusun NLC dapat ditemukan dari sumber alam, seperti dari minyak kelapa sawit. Minyak kelapa sawit dan turunannya, seperti fraksi minyak stearin (PS) dan fraksi inti kelapa sawit (PKO) banyak ditemukan di Indonesia dan dapat digunakan di sector farmasi. Penelitian ini bertujuan untuk optimasi formulasi NLC mengandung linestrenol, dimana NLC mengandung campuran fraksi PS dan PKO sebagai matriks lipid dari NLC. NLC dibuat dengan menggunakan metode <i>high shear homogenization</i> dan ultrasonikasi. Beberapa parameter sonikasi seperti durasi, amplitudo, dan interval sonikasi dioptimasi untuk mendapatkan NLC dengan karakteristik yang sesuai. Kondisi optimal dalam pembuatan NLC kemudian digunakan untuk menghasilkan NLC mengandung zat aktif linestrenol. Rasio dari PS sebagai lipid padat dan PKO sebagai lipid cair juga dioptimasi dan dilakukan evaluasi terhadap beberapa parameter seperti ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan nilai zeta potensial. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kondisi optimum sonikasi diperoleh dengan amplitudo 20% selama 4.5 menit tanpa adanya jeda selama proses sonikasi. Formula Fb-3 dengan rasio PS:PKO (6:4) yang disonikasi dengan kondisi optimum menghasilkan NLC dengan karakteristik yang diinginkan. Fb-3 menghasilkan ukuran partikel ($125,90 \pm 3,24$ nm), zeta potensial ($-29,87 \pm 1,94$ mV), dan PDI ($0,21 \pm 0,026$). Sehingga NLC yang dihasilkan berpotensi untuk dijadikan sebagai sistem penghantar obat linestrenol melalui rute transdermal.</i></p>

PENDAHULUAN

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) merupakan nanopartikel berbasis lipid generasi kedua, yang merupakan pengembangan dari generasi pertama nanopartikel lipid, yaitu *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). NLC terdiri dari komponen lipid padat dan minyak yang saling biokompatibel dan menghasilkan suatu struktur dengan rongga yang dapat diinkorporasikan dengan obat atau zat aktif. NLC memiliki beberapa kelebihan dibandingkan dengan SLN, diantaranya adalah memiliki kemampuan absorpsi obat yang baik, dapat menghasilkan sistem pelepasan obat yang terkontrol, dan memiliki stabilitas penyimpanan yang baik, sehingga dalam beberapa hal NLC sebagai sistem penghantaran obat lebih unggul dibandingkan dengan SLN (Müller, Radtke, & Wissing, 2002).

Lipid adalah komponen utama dari NLC yang dapat menentukan kapasitas penyerapan obat, kemampuan pelepasan obat yang terkontrol, dan menentukan stabilitas dari sistem NLC. Pemilihan lipid yang sesuai akan menentukan kemampuan NLC sebagai nanokarier (Shah, 2013). Pada saat ini dalam pengembangan formulasi NLC, penggunaan lipid yang berasal dari sumber alam masih terbatas. Asam lemak sebagai komponen penyusun NLC dapat ditemukan pada minyak kelapa sawit dan

turunannya, seperti dari palm stearin (PS) dan palm kernel (PKO) (Goon, Hamimah, Abdul, & Latip, 2019). Sampai saat ini belum ada penelitian yang menggunakan campuran palm stearin dan palm kernel sebagai komponen dalam pembuatan NLC sebagai sistem penghantaran obat, sehingga lipid PS dan PKO berpotensi untuk digunakan dalam sistem NLC.

Terdapat beberapa metode dalam pembuatan NLC, salah satu metode yang dipilih adalah menggunakan *high shear homogenization* (HSH) yang dilanjutkan dengan ultrasonikasi. Pada metode ini,, lipid padat dan minyak dicampur dan dipanaskan pada temperatur 5-10°C diatas titik leleh lipid padat, kemudian campuran tersebut didispersikan dalam larutan surfaktan dengan menggunakan HSH. Emulsi yang dihasilkan kemudian disonikasi menggunakan sonikasi tipe *probe* (Apostolou, Assi, Fatokun, & Khan, 2021). Parameter dalam proses sonikasi, seperti durasi, amplitudo, dan jeda sonikasi merupakan parameter penting untuk mendapatkan sistem NLC dengan karakteristik sesuai dengan yang diinginkan. Pada penelitian ini, dilakukan optimasi terhadap parameter dalam proses sonikasi, untuk memperoleh kondisi optimum untuk menghasilkan NLC yang kemudian diinkorporasikan dengan linestrenol sebagai zat aktif. Pada penelitian ini juga dilakukan optimasi

terhadap rasio penggunaan *palm stearin* (PS) sebagai lipid padat dan *palm kernel oil* (PKO) sebagai minyak. Parameter dalam proses sonikasi dan formulasi dievaluasi responnya terhadap ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI) dan nilai zeta potensial. Hasil optimasi yang dilakukan terhadap parameter proses sonikasi dan formulasi menghasilkan NLC dengan ukuran partikel <200nm, PDI <0,5, dan nilai zeta potensial >±30 mV.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental yang dilakukan dengan beberapa tahapan, yaitu :

Pembuatan NLC

Sistem NLC dibuat dengan metode homogenisasi panas menggunakan HSH dilanjutkan dengan ultrasonikasi menggunakan sonikator tipe *probe*. Fase lipid (4% b/b) yang terdiri dari PS sebagai lipid padat dan PKO sebagai minyak dipanaskan pada 60°C dan diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 30 menit. Fase air yang terdiri dari tween 80 (1.6% b/b) dan air (add 100% b/b) juga dipanaskan pada 60°C. Campuran lipid panas kemudian ditambahkan ke fase air dan diaduk secara kontinyu menggunakan *high shear homogenization* IKA-Ultra-Turrax T25 (Staufen, Germany) pada 12000 rpm

selama 30 menit (Rohmah, Choiri, Raharjo, Hidayat, & Martien, 2020).

Optimasi kondisi sonikasi

Tahap selanjutnya setelah homogenisasi adalah sonikasi menggunakan sonikator tipe *probe* (Qsonica, USA) dengan beberapa kondisi sonikasi. Amplitudo sonikasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah 20 dan 40%. Jeda waktu sonikasi juga dioptimasi dengan jeda 15 detik *on*/15 detik *off* dan 30 detik *on*/5 detik *off* dan juga dilakukan sonikasi tanpa jeda *on-off*. Durasi sonikasi juga dioptimasi pada 1,5; 3; dan 4,5 menit. Hasil dari tiap kondisi optimasi dievaluasi terhadap ukuran partikel, PDI, dan nilai zeta potensial yang dihasilkan.

Pembuatan dan evaluasi NLC mengandung linestrenol

Pada penelitian ini, kondisi optimal hasil dari optimasi digunakan untuk pembuatan NLC mengandung linestrenol. Pada pembuatan NLC, linestrenol sebagai zat aktif dilarutkan terlebih dahulu dalam fase lipid, kemudian tahapan selanjutnya mengikuti tahapan pembuatan NLC. Rasio PS dan PKO yang digunakan dalam formulasi NLC linestrenol dioptimasi seperti yang tercantum pada tabel 1. NLC linestrenol yang dihasilkan kemudian dievaluasi homogenitas, aroma, warna, dan nilai pH.

Pengukuran ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI) dan nilai zeta potensial

Ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial diukur menggunakan teknik *dynamic light scattering* (DLS) (Gu, Tang, Yang, Yang, & Liu, 2019). Sampel NLC dilarutkan 10x dalam air murni, kemudian ukuran partikel dan PDI diukur menggunakan *Particle Size Analyzer* (Malvern, UK) sedangkan nilai zeta potensial diukur menggunakan Zetasizer (Beckman Coulter, USA).

Uji stabilitas NLC linestrenol

Stabilitas fisik dari NLC linestrenol dilakukan pada 3 temperatur yang berbeda, yaitu temperatur rendah ($4 \pm 2^\circ\text{C}$), temperatur ruang ($30 \pm 2^\circ\text{C}$), dan temperatur tinggi ($40 \pm 2^\circ\text{C}$) selama 12 minggu. Homogenitas dan parameter organoleptik seperti warna dan aroma dievaluasi setiap 2 minggu. Ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial diukur setiap 4 minggu.

Tabel 1. Komposisi formulasi NLC linestrenol

Bahan	Formula (%b/b)			Fungsi
	Fa PS:PKO (4:6)	Fb PS:PKO (6:4)	Fc PS:PKO (5:5)	
Linestrenol	186 mg	186 mg	186 mg	Zat aktif
PS	1.6	2.4	1	Lipid padat
PKO	2.4	1.6	1	Lipid cair
Tween 80	1.6	1.6	1.6	Surfaktan
Aquadest	Add 50 mL	Add 50 mL	Add 50 mL	Fase air

HASIL DAN DISKUSI

Optimasi kondisi sonikasi

Pada penelitian ini, *palm stearin* (PS) dipilih sebagai matriks lipid padat dan palm kernel oil (PKO) digunakan sebagai matriks minyak dalam sistem NLC. PS diperoleh dari hasil fraksinasi minyak kelapa sawit, sedangkan PKO diperoleh dari inti buah kelapa sawit (Goon, Hamimah, Abdul, & Latip, 2019). Tween 80 digunakan sebagai surfaktan dalam sistem NLC. Preparasi NLC

dilakukan dengan metode homogenisasi panas yang dilanjutkan dengan proses sonikasi.

Sebelum dilakukan formulasi NLC, dilakukan terlebih dahulu optimasi pada beberapa parameter pada proses sonikasi, yaitu optimasi terhadap amplitudo, durasi, dan jeda waktu sonikasi untuk memperoleh NLC dengan karakteristik yang sesuai dengan yang diinginkan (Malik & Kaur, 2018). Semua parameter dioptimasi untuk mendapatkan NLC dengan karakteristik memiliki

ukuran partikel <200nm, PDI <0.5, dan zeta potensial $>\pm 30$ mV. Rasio dari PS dan PKO dioptimasi untuk menghasilkan NLC mengandung linestrenol sebagai zat aktif. Pembuatan NLC linestrenol dilakukan dengan menggunakan kondisi sonikasi dari hasil optimasi.

Optimasi kondisi pada proses sonikasi diawali dengan penggunaan amplitudo yang berbeda (20 dan 40%) untuk formula A dan B seperti yang tercantum dalam tabel 2. Pada tahapan ini diperoleh hasil bahwa penggunaan amplitudo 20% dengan durasi 3 menit menghasilkan NLC dengan ukuran partikel yang paling kecil dengan nilai zeta potensial yang lebih baik

dibandingkan dengan penggunaan amplitudo 40%. Hal ini mungkin dapat berarti bahwa adanya energi berlebih yang dipasok dari proses sonikasi yang kemudian mengarah pada agregasi partikel yang disebabkan oleh fenomena koalesensi yang mendominasi pada proses pemecahan partikel (de Souza, Saez, de Campos, & Mansur, 2019).

Nilai zeta potensial pada semua formula menghasilkan nilai yang negatif, seperti yang tercantum pada Tabel 2. Nilai zeta potensial yang negatif dapat terjadi karena adanya asam lemak bebas yang berasal dari lipid yang digunakan dalam formulasi (M. K. Chauhan & Sharma, 2019).

Tabel 2. Optimasi kondisi proses sonikasi

Formula	Kondisi sonikasi			Ukuran partikel (nm)	PDI	Zeta potensial (mV)
	Amplitudo (%)	Durasi (menit)	Pulse on/off (detik)			
A-1	20	1.5	15/15	173.07 \pm 3.58	0.41 \pm 0.01	-34.33 \pm 1.53
A-2	20	3	15/15	118.33 \pm 1.76	0.237 \pm 0.01	-31.4 \pm 0.5
A-3	20	4.5	15/15	135.80 \pm 4.59	0.292 \pm 0.04	-31.83 \pm 2.023
B-1	40	1.5	15/15	156.23 \pm 1.85	0.377 \pm 0.02	-35.57 \pm 3.59
B-2	40	3	15/15	137.10 \pm 2.24	0.223 \pm 0.01	-6.30 \pm 4.79
B-3	40	4.5	15/15	135.47 \pm 1.45	0.205 \pm 0.01	-38.7 \pm 0.82
C-1	20	1.5	30/5	109.43 \pm 1.44	0.24 \pm 0.01	-35.23 \pm 0.49
C-2	20	3	30/5	121.2 \pm 2.56	0.237 \pm 0.01	-29.967 \pm 0.85
C-3	20	4.5	30/5	121.43 \pm 2.48	0.206 \pm 0.01	-26.90 \pm 1.510
D-1	20	1.5	0	101.48 \pm 1.36	0.20 \pm 0.01	-24.40 \pm 0.75
D-2	20	3	0	101.42 \pm 2.01	0.20 \pm 0.01	-27.30 \pm 0.36
D-3	20	4.5	0	165.93 \pm 2.29	0.32 \pm 0.026	-20.00 \pm 0.35

*Semua nilai direpresentasikan sebagai rata-rata \pm standar deviasi (n=3)

Kemudian dilakukan optimasi pada durasi waktu sonikasi. Optimasi dilakukan menggunakan 3 waktu yang berbeda yaitu 1,5; 3; dan 4 menit. Diperoleh hasil bahwa sonikasi dengan durasi 3 dan 4,5 menit menghasilkan rata-rata ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan durasi 1,5 menit menghasilkan ukuran partikel yang besar, baik pada amplitudo 20%, maupun pada amplitudo 40%. Hal ini dapat terjadi karena durasi sonikasi 1,5 menit tidak menghasilkan kemampuan yang cukup untuk memecah partikel menjadi partikel dengan ukuran yang lebih kecil. Pada penelitian lainnya dinyatakan bahwa proses sonikasi efektif untuk menurunkan ukuran partikel dan dalam proses sonikasi tersebut dapat diikuti dengan adanya peningkatan ukuran partikel. Peningkatan ukuran partikel ini terjadi karena terbentuknya suatu sistem koloidal yang tidak stabil dan menghasilkan agregasi partikel (Babazadeh, Ghanbarzadeh, & Hamishehkar, 2017).

Waktu interval sonikasi juga dioptimalkan untuk interval waktu yang berbeda (*pulse* 15 detik *on*/15 detik *off* dan 30 detik *on*/5 detik *off*) dan tanpa interval atau tanpa jeda. Kondisi ini berlaku untuk formula dengan amplitudo 20% (formula A, C, dan D). NLC dengan ukuran partikel terkecil diperoleh pada kondisi tanpa adanya jeda saat sonikasi,

dengan durasi sonikasi selama 3 menit. Ukuran partikel yang dihasilkan yaitu $101,42 \pm 2,01$ nm, PDI $0,20 \pm 0,01$ dan nilai zeta potensial $-27,30 \pm 0,36$ mV. Sonikasi tanpa jeda memberikan hasil NLC dengan ukuran partikel terkecil dan hal ini dapat terjadi karena energi yang diperoleh saat sonikasi disuplai terus menerus dan tidak hilang selama proses sonikasi berlangsung. Sonikasi dengan jeda menghasilkan adanya energi yang hilang ketika jeda (*pulse off*) dan ketika dilakukan resonikasi (*pulse on*) dibutuhkan waktu untuk memproduksi energi yang dibutuhkan untuk memecah partikel (Iskandarsyah, Masrijal, & Harmita, 2020).

Pembuatan dan evaluasi NLC linestrenol

Berdasarkan hasil optimasi terhadap amplitudo dan interval sonikasi, diperoleh hasil bahwa kondisi terbaik dalam pembuatan NLC adalah dengan amplitudo 20% tanpa jeda selama proses sonikasi. Kondisi ini kemudian digunakan dalam pembuatan NLC yang diinkorporasikan dengan linestrenol sebagai zat aktif (formula Fa, Fb, dan Fc). Rasio solid lipid (PS) dan minyak (PKO) dioptimasi pada 4:6, 6:4, dan 5:5 (tabel 1). Diperoleh hasil bahwa semua formula NLC linestrenol memiliki warna putih susu, tidak beraroma, dan homogen.

Pada tabel 3, formulasi NLC linestrenol memiliki ukuran partikel dari rentang $118,67 \pm 2,61$ nm sampai $155,70 \pm 4,33$. NLC memiliki ukuran rata-rata 10-500 nm dan ukuran partikel yang kecil memungkinkan NLC dapat menempel pada lapisan subkutan kulit, dan meningkatkan penetrasi zat aktif ke dalam kulit (de Melo Barbosa, Severino, Finkler, & de Paula, 2019; Sharma & Baldi, 2018). Berdasarkan hasil yang diperoleh, pembuatan NLC linestrenol dengan kondisi sonikasi yang optimum dapat menghasilkan NLC yang berpotensi untuk digunakan sebagai sistem penghantar obat transdermal, untuk menghantarkan linestrenol melalui rute transdermal.

Rasio lipid padat dan minyak (PS:PKO) sangat mempengaruhi ukuran

partikel. Pada rasio PS:PKO 4:6, dihasilkan ukuran partikel terkecil (Fa-1 dan Fa-2) dibandingkan formulasi lainnya. Studi lain melaporkan bahwa peningkatan minyak mengakibatkan pengurangan viskositas sistem dan penurunan tegangan antarmuka, sehingga menghasilkan pembentukan partikel dengan ukuran partikel yang lebih kecil (Elmowafy et al., 2019). Meningkatkan rasio lipid padat dapat meningkatkan viskositas dan tegangan antarmuka yang menyebabkan terjadinya efek aglomerasi partikel yang dilanjutkan dengan peningkatan ukuran partikel (Wu, Lin, Kuo, & Lin, 2017).

Tabel 3. Optimasi rasio *palm stearin* (PS) dan *palm kernel oil* (PKO) pada formulasi NLC linestrenol

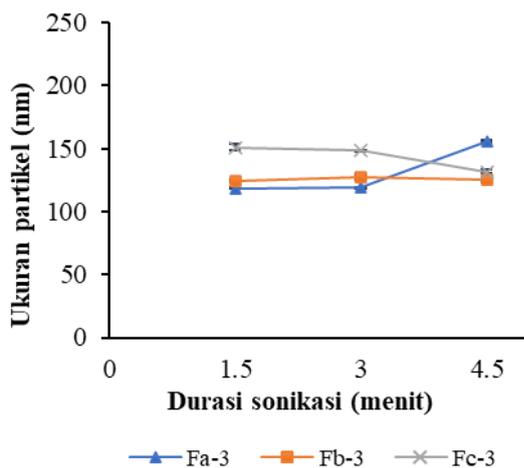
Formula	PS (%)	PKO (%)	Durasi sonikasi (menit)	Ukuran Partikel (nm)	PDI	Zeta potensial (mV)
Fa-1	4	6	1.5	118.67 ± 2.61	0.26 ± 0.02	-24.7 ± 0.35
Fa-2	4	6	3	118.93 ± 0.60	0.23 ± 0.01	-24.50 ± 0.66
Fa-3	4	6	4.5	155.70 ± 4.33	0.37 ± 0.03	-22.70 ± 1.00
Fb-1	6	4	1.5	124.27 ± 2.50	0.22 ± 0.01	-33.0 ± 1.11
Fb-2	6	4	3	126.87 ± 2.75	0.23 ± 0.01	-27.6 ± 2.14
Fb-3	6	4	4.5	125.90 ± 3.24	0.21 ± 0.03	-29.87 ± 1.94
Fc-1	5	5	1.5	151.00 ± 1.30	0.37 ± 0.01	-30.60 ± 2.33
Fc-2	5	5	3	148.13 ± 2.80	0.33 ± 0.01	-25.20 ± 0.90
Fc-3	5	5	4.5	131.80 ± 1.44	0.21 ± 0.01	-29.03 ± 0.85

*Semua nilai direpresentasikan sebagai rata-rata \pm standar deviasi (n=3)

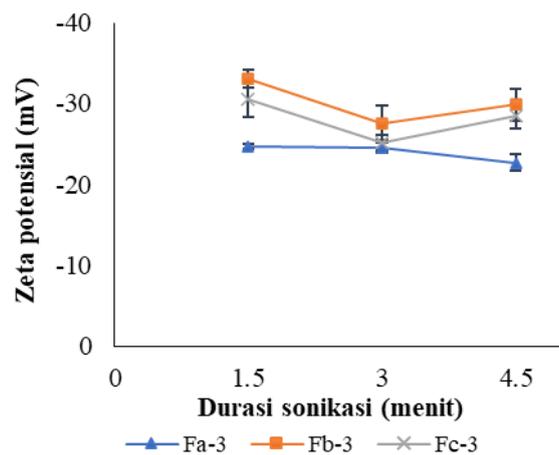
Rasio lipid padat dan minyak juga dapat mempengaruhi nilai zeta potensial. Pada gambar 1, nilai zeta potensial formula dengan konsentrasi PS yang lebih tinggi (Fb-3) menunjukkan nilai zeta potensial yang lebih tinggi pada setiap durasi waktu dibandingkan dengan formula lainnya. Hal ini terjadi karena PS, sebagai lipid padat, memiliki rantai asam lemak yang lebih panjang daripada PKO sehingga meningkatkan nilai negatif zeta potensial. Nilai zeta potensial mendekati ± 30 mV menghasilkan sistem formula yang stabil yang dihasilkan dari adanya gaya tolak elektrostatik pada muatan permukaan yang dapat mencegah terjadinya agregasi partikel (Elmowafy et al., 2019). Formula Fb-3 juga memiliki ukuran partikel dan nilai indeks polidispersitas terkecil, pada kondisi sonikasi dengan durasi 4,5 menit. Nilai indeks polidispersitas Fb-3 lebih kecil dari 0,7

menunjukkan bahwa distribusi ukuran partikel Fb-3 terdistribusi merata (Nagaich & Gulati, 2016)

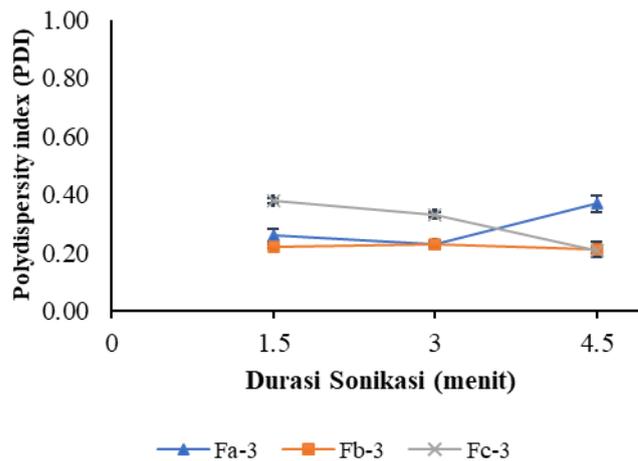
Formula Fb-3 dengan rasio PS:PKO (6:4) dan disonikasi selama 4,5 menit menghasilkan karakteristik yang diinginkan, yaitu ukuran partikel ($125,90 \pm 3,24$ nm), zeta potensial ($-29,87 \pm 1,94$ mV), dan nilai PDI ($0,21 \pm 0,03$). Pada penelitian ini, proses sonikasi pada 4,5 menit tanpa interval menghasilkan gelombang kavitasi ultrasonik dengan durasi yang cukup lama, yang cukup untuk memecah partikel menjadi ukuran yang kecil (I. Chauhan, Yasir, Verma, & Singh, 2020). Berdasarkan hasil tersebut, kondisi sonikasi untuk pembuatan NLC lynestrenol yang optimum yaitu menggunakan amplitudo 20% selama 4,5 menit tanpa interval. Kondisi sonikasi ini digunakan untuk uji stabilitas NLC yang mengandung linestrenol.



(a)



(b)



(c)

Gambar 1. Efek penggunaan durasi waktu sonikasi yang berbeda terhadap (a) ukuran partikel, (b) zeta potensial, (c) PDI pada NLC mengandung linestrenol

Uji stabilitas NLC linestrenol

Fa-3, Fb-3, dan Fc-3 yang dihasilkan dengan kondisi sonikasi yang optimum dipilih untuk uji stabilitas pada tiga suhu penyimpanan yang berbeda selama 12 minggu pengamatan. Hasil evaluasi pada parameter homogenitas dan organoleptik menunjukkan bahwa semua formula NLC linestrenol tidak mengalami perubahan warna dan aroma pada semua kondisi penyimpanan. Pada minggu ke 10 dan 12 terjadi perubahan homogenitas pada semua formulasi yang disimpan pada suhu $40 \pm 2^\circ\text{C}$, yaitu terbentuknya endapan yang dapat larut dengan pengocokan. Hasil ini menunjukkan bahwa NLC dari campuran PS dan PKO tidak dapat mempertahankan kestabilan pada suhu tinggi $40 \pm 2^\circ\text{C}$ yang ditandai dengan adanya endapan yang dapat hilang dengan pengocokan. Fenomena ini sejalan dengan pengamatan pada ukuran partikel, yaitu terdapat peningkatan ukuran

partikel sejak minggu ke-8 penyimpanan. Ukuran partikel formula Fa-3, Fb-3, and Fc-3 pada $40 \pm 2^\circ\text{C}$ selama 12 penyimpanan yaitu $2307 \pm 8,31$ nm, $378,63 \pm 1,39$ nm, dan $1952,67 \pm 4,54$ nm. Hal ini juga terjadi pada penelitian lainnya (Loo et al., 2013) yang menemukan bahwa terdapat peningkatan ukuran partikel yang signifikan pada NLC yang disimpan pada suhu tinggi selama 3 bulan. Semua formula menunjukkan hasil yang relatif konstan pada ukuran partikel, zeta potensial, dan nilai PDI pada penyimpanan di temperatur $4 \pm 2^\circ\text{C}$ selama 3 bulan penyimpanan. Pada penyimpanan suhu ruang terdapat sedikit peningkatan pada ukuran partikel, zeta potensial, dan nilai PDI untuk semua formula.

Berdasarkan hasil uji stabilitas, dapat disimpulkan bahwa penyimpanan pada temperatur $4 \pm 2^\circ\text{C}$ merupakan kondisi yang paling sesuai untuk penyimpanan NLC linestrenol. PS dan PKO sebagai matriks penyusun NLC memiliki kemampuan untuk

mencegah terjadinya aglomerasi partikel yang dapat mengarah pada peningkatan ukuran partikel dan ketidakstabilan sistem (Mendes et al., 2019)

KESIMPULAN

Pada penelitian ini, NLC dengan matriks lipid yang terdiri dari *palm stearin* sebagai lipid padat dan *palm kernel oil* sebagai minyak telah berhasil diformulasikan dengan metode *high shear homogenization* dan dilanjutkan dengan sonikasi. Potensi penggunaan *palm stearin* dan *palm kernel oil* sebagai matriks lipid dari NLC telah dikonfirmasi dari hasil yang diperoleh. Kondisi sonikasi dengan amplitudo rendah (20%) selama 4,5 menit tanpa jeda sonikasi memberikan hasil ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial yang terbaik. Rasio lipid padat dan minyak juga dioptimasi untuk memperoleh NLC mengandung linestrenol dengan nilai ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial sesuai dengan yang diinginkan. Formula Fb-3 dengan rasio PS:PKO (6:4) menghasilkan NLC linestrenol dengan ukuran partikel $125,90 \pm 3,24$ nm, PDI $0,21 \pm 0,026$, dan zeta potensial $29,87 \pm 1,94$ mV yang menghasilkan sistem yang baik dan stabil serta berpotensi digunakan untuk menghantarkan linestrenol dengan rute transdermal.

DAFTAR PUSTAKA

Apostolou, M., Assi, S., Fatokun, A. A., & Khan, I. (2021). The Effects of Solid

and Liquid Lipids on the Physicochemical Properties of Nanostructured Lipid Carriers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *110*(8), 2859–2872.

<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.04.012>

Babazadeh, A., Ghanbarzadeh, B., & Hamishehkar, H. (2017). Formulation of food-grade nanostructured lipid carrier (NLC) for potential applications in medicinal-functional foods. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *39*, 50–58.

<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.03.001>

Chauhan, I., Yasir, M., Verma, M., & Singh, A. P. (2020). Nanostructured Lipid Carriers: A Groundbreaking Approach for Transdermal Drug Delivery. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, *10*(2), 150–117.

<https://doi.org/10.15171/apb.2020.021>

Chauhan, M. K., & Sharma, P. K. (2019). Optimization and characterization of rivastigmine nanolipid carrier loaded transdermal patches for the treatment of dementia. *Chemistry and Physics of Lipids*, *224*(November 2018), 104794. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2019.104794>

de Melo Barbosa, R., Severino, P., Finkler, C. L. L., & de Paula, E. (2019). Lipid-based colloidal carriers for transdermal administration of bioactives. *Materials for Biomedical Engineering*, 369–397. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818433-2.00011-x>

de Souza, I. D. L., Saez, V., de Campos, V. E. B., & Mansur, C. R. E. (2019). Size and Vitamin E Release of Nanostructured Lipid Carriers with Different Liquid Lipids, Surfactants and Preparation Methods. *Macromolecular Symposia*, *383*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1002/masy.201800011>

Elmowafy, M., Shalaby, K., Ali, H. M., Alruwaili, N. K., Salama, A., Ibrahim, M. F., Ahmed, T. A. (2019). Impact of nanostructured lipid carriers on dapsone delivery to the skin: in vitro and in vivo studies. *International Journal of Pharmaceutics*, *572*(October), 118781. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118781>

Goon, D. E., Abdul Kadir, S. H. S., Latip, N. A., Rahim, S. A., & Mazlan, M. (2019). Palm

- oil in lipid-based formulations and drug delivery systems. *Biomolecules*, 9(2), 1–19. <https://doi.org/10.3390/biom9020064>
- Gu, Y., Tang, X., Yang, M., Yang, D., & Liu, J. (2019). Transdermal drug delivery of triptolide-loaded nanostructured lipid carriers: Preparation, pharmacokinetic, and evaluation for rheumatoid arthritis. *International Journal of Pharmaceutics*, 554(September 2018), 235–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.024>
- Iskandarsyah, I., Masrijal, C. D. P., & Harmita, H. (2020). Effects of sonication on size distribution and entrapment of lynchestrol transferosome. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 12(Special Issue 1), 245–247. <https://doi.org/10.22159/ijap.2020.v12s1.FF053>
- Loo, C. H., Basri, M., Ismail, R., Lau, H. L. N., Tejo, B. A., Kanthimathi, M. S., ... Choo, Y. M. (2013). Effect of compositions in nanostructured lipid carriers (NLC) on skin hydration and occlusion. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 13–22. <https://doi.org/10.2147/IJN.S35648>
- Malik, D. S., & Kaur, G. (2018). Nanostructured gel for topical delivery of azelaic acid: Designing, characterization, and in-vitro evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 47, 123–136. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.07.008>
- Mendes, I. T., Ruela, A. L. M., Carvalho, F. C., Freitas, J. T. J., Bonfilio, R., & Pereira, G. R. (2019). Development and characterization of nanostructured lipid carrier-based gels for the transdermal delivery of donepezil. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 177(February), 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.02.007>
- Müller, R. H., Radtke, M., & Wissing, S. A. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(SUPPL.), 131–155. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00118-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00118-7)
- Nagaich, U., & Gulati, N. (2016). Nanostructured lipid carriers (NLC) based controlled release topical gel of clobetasol propionate: design and in vivo characterization. *Drug Delivery and Translational Research*, 6(3), 289–298. <https://doi.org/10.1007/s13346-016-0291-1>
- Rohmah, M., Choiri, S., Raharjo, S., Hidayat, C., & Martien, R. (2020). Palm stearin and olein binary mixture incorporated into nanostructured lipids carrier: Improvement food functionality for micronutrient delivery. *Journal of Food Processing and Preservation*, (December 2019), 1–10. <https://doi.org/10.1111/jfpp.14761>
- Sharma, A., & Baldi, A. (2018). Nanostructured Lipid Carriers : A Review Journal. *Journal of Developing Drugs*, 7(2), 1–12. <https://doi.org/10.4172/2329-6631.10001>
- Wu, P. S., Lin, C. H., Kuo, Y. C., & Lin, C. C. (2017). Formulation and Characterization of Hydroquinone Nanostructured Lipid Carriers by Homogenization Emulsification Method. *Journal of Nanomaterials*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3282693>