

Kajian Pengembangan Sistem *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) untuk Vitamin A

Fatimah Azzahra Sundaning Asih*, Hanifa Rahma, dan Ratih Aryani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*fatimah.zzahra01@gmail.com, hanifa.rahma@gmail.com, ratih.aryani@unisba.ac.id

Abstract. Vitamin A is a fat-soluble vitamin that plays a crucial role in maintaining skin health, including enhancing elasticity, preventing lipid peroxidation, and acting as an antioxidant. However, Vitamin A has several limitations, such as low polarity, has a large particle size, high chemical instability, and photoinstability, which can lead to reduced effectiveness and potential irritation. To overcome these limitations, Vitamin A can be formulated into lipid-based nanocarrier systems such as Nanostructured Lipid Carriers (NLC). This study aims to review the formulation and characteristics of NLCs containing Vitamin A and its derivatives. The method used is a Systematic Literature Review (SLR), with articles sourced from reputable databases. The literature review shows that the formulation of NLCs containing Vitamin A is composed of solid lipids, liquid lipids, and non-ionic surfactants. The characterization reveals that the particle size of NLCs ranges from 129 to 762 nm, the polydispersity index (PDI) is less than 0.5, the zeta potential is within the range of -24.6 to -44.3 mV, and the entrapment efficiency is above 90%. Based on these results, NLCs containing Vitamin A exhibit good physical stability and have the potential to enhance the effectiveness of Vitamin A for topical applications.

Keywords: *Nanostructured Lipid Carrier (NLC), Vitamin A, Vitamin A Derivatives.*

Abstrak. Vitamin A adalah vitamin yang larut dalam lemak dan berperan penting dalam pemeliharaan kesehatan kulit, termasuk meningkatkan elastisitas, mencegah peroksidasi lipid, dan berfungsi sebagai antioksidan. Namun, vitamin A memiliki beberapa keterbatasan, seperti polaritas yang rendah, ukuran partikel yang besar, ketidakstabilan kimia, dan fotoinstabilitas yang dapat menyebabkan penurunan efektivitas dan potensi iritasi. Untuk mengatasi keterbatasan ini, vitamin A dapat diformulasikan dalam sistem penghantaran nano berbasis lipid seperti *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC). Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji formulasi dan karakteristik NLC yang mengandung vitamin A dan turunannya. Metode yang digunakan adalah *Systematic Literature Review* (SLR) dengan artikel yang diambil dari berbagai basis data bereputasi. Hasil kajian literatur menunjukkan bahwa formulasi NLC yang mengandung vitamin A dibuat dengan kombinasi lipid padat, lipid cair, dan surfaktan non-ionik. Karakterisasi menunjukkan ukuran partikel NLC berada dalam rentang 129 hingga 762 nm, polidispersitas indeks (PDI) kurang dari 0,5, zeta potensial dalam rentang -24,6 hingga -44,3 mV, dan efisiensi penjerapan di atas 90%. Berdasarkan hasil tersebut, NLC yang mengandung vitamin A menunjukkan stabilitas fisik yang baik dan berpotensi meningkatkan efektivitas vitamin A untuk aplikasi topikal.

Kata Kunci: *Nanostructured Lipid Carrie (NLC), Vitamin A, Turunan Vitamin A.*

A. Pendahuluan

Vitamin A merupakan vitamin yang larut dalam lemak dan berperan dalam pemeliharaan kesehatan kulit dengan membantu meningkatkan elastisitas, mencegah peroksidasi lipid kulit dengan mengelupas lapisan atas kulit, dan juga sebagai antioksidan yang dapat mencegah hilangnya kolagen selama penuaan yang mempercepat pembaruan sel kulit. Sehingga umum ditemukan untuk penggunaan topikal. Turunan atau golongan vitamin A yang umum digunakan pada sediaan topikal adalah golongan retinoid, seperti retinol, retinal, ATRA (tretinoin), asam 9- *cis* -retinoat (alitretinoin), asam 13- *cis* -retinoat (isotretinoin) dan adapalene [1], [2].

Vitamin A dan turunannya memiliki keterbatasan seperti polaritasnya yang sangat rendah atau buruk, ketidakstabilan kimia yang tinggi serta fotoinstabilitas yang dapat mempercepat degradasinya sehingga menyebabkan penurunan kandungan vitamin A dalam epidermis dan potensi iritasi pada pemberian. Vitamin A dan turunannya juga umumnya memiliki ukuran partikel yang besar, misalnya pada retinil palmitat memiliki ukuran 524.9 g/mol. Dispersibilitas dan stabilitas vitamin A dapat ditingkatkan dengan memformulasikan vitamin A ke dalam sistem penghantaran nano berbasis lipid seperti *nanostructured lipid carriers* (NLC) [3]–[5].

Nanostructured lipid carriers merupakan sistem pengiriman alternatif untuk meningkatkan stabilitas, kelarutan serta bioavailabilitas dan melindungi bioaktif sensitif dari kondisi yang tidak menyenangkan. Selain itu, dapat meningkatkan kapasitas pemuatan yang tinggi, mengontrol laju pelepasan senyawa bioaktif dan pentargetannya, terutama untuk senyawa lipofilik. NLC memiliki diameter partikel biasa yang berkisar antara 10–1000 nm. NLC adalah sebagai perbaikan dari generasi pertama, yaitu solid lipid carrier (SLN). SLN hanya terdiri dari lipid padat tanpa lipid cair, ini merupakan kelemahan dari SLN karena struktur matriks yang dimiliki oleh SLN sangat padat, sehingga mengakibatkan kapasitas pemuatan yang rendah dan kemungkinan pengusiran obat selama penyimpanan. Selain itu, sistem ini juga memiliki potensi tinggi untuk pelepasan obat secara eksplosif. NLC terdiri dari lipid padat dan lipid cair dalam proporsi tertentu serta surfaktan yang sesuai untuk mengemulsi lipid biner padat-cair tersebut [6]–[8].

NLC menunjukkan banyak keunggulan dibandingkan dengan sistem penghantaran obat lainnya dan secara bersamaan meminimalkan masalah yang terkait dengan sistem pembawa lainnya. Secara umum, inti padat dalam NLC juga menawarkan berbagai keuntungan. Biasanya, liposom dan emulsi juga gagal melindungi obat yang terenkapsulasi, dan pelepasan obat secara tiba-tiba dapat terjadi dari emulsi atau pelepasan obat yang tidak terkendali dari formulasi liposom. NLC menunjukkan efek pelepasan obat yang terkontrol, sambil melindungi obat dari degradasi. NLC memiliki stabilitas yang lebih baik dan kapasitas muatan obat yang tinggi. NLC juga membutuhkan jumlah pelarut organik yang lebih sedikit dalam produksinya, yang mengurangi risiko toksisitas, sehingga dibandingkan dengan sistem pembawa nanopartikel lainnya, prosedur produksi NLC lebih hemat biaya dan mudah [9].

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana formulasi untuk pengembangan sistem NLC yang mengandung vitamin A dan turunannya dan bagaimana karakteristik yang dihasilkan dari NLC yang mengandung vitamin A dan turunannya.

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengkaji formulasi pengembangan sistem NLC mengandung vitamin A dan mengkaji karakteristik yang dihasilkan dari NLC yang mengandung vitamin A. Studi literatur ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai formulasi pengembangan sistem NLC yang mengandung vitamin A dan karakteristik yang dihasilkan dari NLC yang mengandung vitamin A.

B. Metodologi Penelitian

Peneliti menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR), dengan mencari artikel di berbagai basis data bereputasi, seperti *Science Direct*, PubMed, *Springer Link*, *Taylor & Francis*, *Wiley Online Library*, *Google scholar*, dan MDPI. Pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan kata kunci ‘*nanostructured lipid carrier*’ AND ‘*Vitamin A*’ AND ‘*Vitamin A derivatives*’.

Pemilihan artikel dilakukan melalui proses penyaringan sebelum penentuan artikel dengan menggunakan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang sudah ditetapkan. Kriteria inklusi yang ditetapkan meliputi artikel penelitian hasil riset yang berhubungan dengan pengembangan sistem *nanostructured lipid carrier* (NLC) yang mengandung Vitamin A, artikel penelitian yang dipublikasi 10 tahun terakhir (2014-2024), artikel dalam bentuk full text dan berbahasa Inggris. Sedangkan kriteria eksklusi yang ditetapkan meliputi artikel yang berbentuk *review article*, artikel yang tidak terindeks scopus, dan artikel mengenai *nanostructured lipid carrier* (NLC) yang mengandung Vitamin A tanpa disertai data formulasi dan hasil karakterisasi sediaan. Proses ekstraksi data dari artikel yang dipilih mencakup informasi data formulasi, serta karakteristik sediaan yang meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), dan efisiensi penjerapan atau *entrapment efficiency* (%EE). Setelah melakukan ekstraksi data sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, maka dari data-data yang terpilih tersebut dilakukan pelaporan hasil dalam bentuk review.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Formulasi Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) yang Mengandung Vitamin A

Berdasarkan hasil kajian literatur yang telah dilakukan, diperoleh pada **Tabel 1** terdapat enam artikel penelitian yang mencakup berbagai macam senyawa turunan vitamin A dan diformulasikan ke dalam sistes penghantaran NLC. Senyawa aktif tersebut berupa retinil palmitat, tretinoin, isotretinoin, dan adapalene.

Tabel 1. Formulasi dan Hasil Karakterisasi *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) Vitamin A

No	Zat Aktif	Metode Pembuatan	Formulasi			Karakterisasi				Daftar Pustaka
			Lipid Padat	Lipid Cair	Surfaktan	Ukuran Partikel	PDI	Zeta Potensial (mV)	%EE (%)	
1	Retinil Palmitat	<i>Hot homogenization (Hot HPH)</i>	Emulium κ^2	Minyak pir berduri	Brij 721	236,5 $\pm$ 2,03 nm	0,25 $\pm$ 0,084	-32,9 $\pm$ 0,25	95,1	(AlZahabi et al., 2019) [12]
2	Tretinoin	<i>Hot melt microemulsion and hot melt probe sonication</i>	Asam stearat	Asam oleat dan minyak jarak	Span 60 dan tween 80	762 nm	0,483 $\pm$ 0,14	-28,43	98,02 $\pm$ 0,17	(Ghate et al., 2016) [13]
3	Tretinoin	<i>Hot melt-emulsification and ultrasonication</i>	Setil alkohol	Asam oleat	Tween 80	129,6 nm	0,181	-24,6	99,34	(Nithya & Subramanian, 2023) [14]
4	Isotretinoin	<i>Hot homogenization (Hot HPH)</i>	Compritrol 888	Asam oleat	Tween 80	154,1 nm	0,269	-26,9	91,85 $\pm$ 0,10	(Patwekar et al., 2018) [15]
5	Adapalene	<i>Hot homogenization and probe sonication (Hot HPH and Ultrasonication)</i>	Precirol ATO5	Myritol 318	Tegocare	227,13 $\pm$ 1.22	0,28 $\pm$ 0,00	-44,3 $\pm$ 4,18	98,58 $\pm$ 0,00	(Jafar et al., 2021) [8]
6	Adapalene	<i>ultrasonication method</i>	gliseril distearat	Minyak biji markisa	Tween 80	158 nm	0.28	- 33,78	94,91	(Krambeck et al., 2021) [16]

Berdasarkan artikel yang didapatkan, pembuatan NLC yang mengandung vitamin A dan turunannya dapat dilakukan dengan beberapa metode, yaitu *hot homogenization* atau *hot high pressure homogenization (hot HPH)*, *hot melt microemulsion-ultrasonication*, *hot melt emulsification-ultrasonication*, *hot homogenization-ultrasonication (Hot HPH - ultrasonication)*, dan *ultrasonication*.

Metode yang paling banyak digunakan adalah *hot homogenization* atau *hot high pressure homogenization (hot HPH)* dan umumnya metode ini dikombinasikan dengan metode *ultrasonication* agar NLC yang dihasilkan lebih optimum. Metode ini dilakukan dengan Pada mencampurkan fase lipid pada suhu 5–10 °C diatas titik leleh lipid, lau surfaktan dilarutkan dalam air suling dan dipanaskan sampai suhu tertentu yang sama seperti fase lipid. Fase air ini, lalu ditambahkan ke dalam fase lipid dan dihomogenisasi dengan kecepatan tinggi (HSH) pada kecepatan (rpm) dan dalam waktu tertentu yang telah dioptimasi, kemudian jika dikombinasikan sengan ultrasonikasi, maka dilanjutkan dengan sonikasi untuk mereduksi ukuran tetesan atau droplet ukuran emulsi. Emulsi ini kemudian didiamkan pada suhu kamar untuk membentuk NLC. Salah satu keunggulan dari metode hot HPH adalah kemampuannya menghasilkan

nanopartikel yang stabil dengan distribusi ukuran partikel yang seragam, karena proses homogenisasi dilakukan dengan pengadukan, ultrasonikasi, dan tekanan tinggi. Namun, metode ini tidak sesuai untuk bahan aktif yang termolabil, karena melibatkan proses pemanasan dalam pembuatannya[17]–[19].

Formulasi sistem NLC tersusun dari tiga komponen utama, yaitu lipid padat, lipid cair, dan distabilkan dengan penambahan surfaktan. Matriks NLC terdiri dari campuran molekul lipid yang berbeda secara spasial, yaitu lipid padat dan cair. Lipid merupakan komponen utama NLC yang mengatur kapasitas pemuatan obat, memperpanjang kerja, dan stabilitas formulasi. Kelarutan bioaktif dalam lipid merupakan faktor untuk memilih lipid yang sesuai pada sistem NLC. Lipid yang digunakan sebagai eksipien dalam produksi NLC harus memiliki status keamanan atau *Generally Recognized as Safe* (GRAS) dan dapat terbiodegradasi, karena akan membuktikan lipid yang digunakan tidak toksik untuk kulit. Lipid yang dipilih untuk formulasi optimum adalah lipid yang C. Kelarutan molekul obat dalam lipid mempengaruhi pemuatan obat yang berhubungan dengan efisiensi enkapsulasi (EE) [7], [13], [20], [21].

Lipid padat memiliki peran dalam membentuk stabilitas sistem yang berperan dalam loading capacity dan bertanggung jawab untuk memastikan pembentukan partikel padat pada suhu kamar. Lipid ini berada dalam keadaan padat pada suhu kamar dan akan meleleh pada suhu yang lebih tinggi (misalnya $>80^{\circ}\text{C}$) [22]. Lipid padat yang 1.biasanya digunakan untuk NLC adalah gliseril behenat, gliseril palmitostearat, asam lemak (misalnya asam stearat), trigliserida (misalnya tristearin), steroid (misalnya kolesterol), dan lilin (misalnya setil palmitat) [23]. Lipid padat yang digunakan dalam artikel penelitian pada **Tabel 1**, diantaranya emulium κ_2 , asam stearat, setil alkohol, compritol 888, Precirol ATO5, dan gliseril distearat.

Lipid cair mengubah struktur inti NLC, menyebabkan struktur kisi kristal lipid padat menjadi tidak beraturan. Struktur yang terganggu ini dapat meningkatkan penampungan sejumlah besar obat di dalam matriks, sehingga meningkatkan efisiensi enkapsulasi senyawa bioaktif. Lipid cair yang biasanya digunakan untuk NLC terdiri dari trigliserida rantai menengah, asam kaprilat, dan minyak dari sumber alami. Lipid cair ini dari sumber alami beberapa di antaranya mengandung antioksidan alami yang dapat memberikan perlindungan efektif terhadap obat dari kerusakan oksidatif [23]–[25]. Lipid cair yang digunakan pada artikel pada **Tabel 1**, diantaranya minyak pir berduri, asam oleat, minyak jarak, myritol 318, dan minyak biji markisa.

Surfaktan adalah suatu senyawa kimia yang bersifat amfipilik dimana sifat hidropilik dan hidropobik ada dalam satu molekul surfaktan. Sifat hidropilik dan hidropobik dalam satu molekul menyebabkan surfaktan dapat berikatan dengan komponen baik bersifat hidropobik maupun hidropilik. Interaksi gugus hidropobik dan gugus hidropilik dengan fluida, menyebabkan surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan antar fase. Pada sistem NLC Surfaktan berperan dalam penurunan tegangan antar permukaan kombinasi matriks lipid dengan media pendispersi (air) yang dapat membantu mencegah partikel-partikel saling membentuk agregat dalam mempertahankan ukuran, sehingga mempengaruhi kinetika pelepasan obat. Surfaktan terbagi menjadi surfaktan anionik, kationik, non ionik dan surfaktan amfoter. Jenis surfaktan yang paling banyak digunakan untuk pengembangan NLC adalah surfaktan non ionik, yaitu yang gugus alkilnya tidak bermuatan. Sehingga penggunaan surfaktan non ionik bersifat lebih aman, kompatibel dengan kulit, dan memiliki sifat sedikit mengiritasi pada penggunaan topikal. Jenis surfaktan yang paling banyak digunakan untuk pengembangan NLC adalah surfaktan non ionik yaitu berupa golongan poloxamer, span, tween, PEG-40 stearat, dan *plantacare* 2000 UP [26]. Tween 80 adalah surfaktan yang paling umum digunakan adalah tween 80 karena bersifat non-ionik dan memiliki nilai HLB 15. Nilai HLB di atas 10 biasanya digunakan untuk menstabilkan emulsi. Peningkatan konsentrasi surfaktan hidrofilik seperti Tween 80 akan meningkatkan nilai HLB sistem NLC, mengurangi energi bebas permukaan partikel yang terdispersi, dan menurunkan distribusi ukuran partikel [19]. Surfaktan yang digunakan pada artikel yang terdapat pada **Tabel 1**, diantaranya brij 721, span 60, tween 80, dan tegocare.

Karakterisasi Sistem *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) yang Mengandung Vitamin A dan Turunannya

Kestabilan NLC dapat dilihat dari menganalisa karakterisasi berupa ukuran partikel, *polydispersity index* (PDI), zeta potensial, dan *entrapment efficiency* atau *encapsulation efficiency* (%EE).

Ukuran partikel berfungsi untuk mengetahui ukuran atau diameter dari suatu partikel sehingga dapat mencapai target dari sediaan yang dibuat. Seiring berkurangnya ukuran partikel, maka karakteristik luas permukaan meningkat terhadap volume total, sehingga berpengaruh pada kelarutan dan biokompatibilitasnya serta laju pelepasan obat. ukuran partikel untuk sistem NLC berada pada kisaran 10-1000 nm [27]. Berdasarkan artikel penelitian yang telah didapatkan pada **Tabel 1**, ukuran partikel NLC yang mengandung turunan vitamin A berada pada rentang 129 hingga 762 nm, maka dapat disimpulkan semua artikel penelitian tersebut memenuhi persyaratan rentang ukuran partikel yang baik untuk sistem NLC.

Polydispersity index (PDI) menunjukkan distribusi ukuran suatu sistem nanocarrier dan homogenitas partikel. Nilai indeks polidispersitas yang lebih rendah ($< 0,5$) menunjukkan homogenitas ukuran atau formulasi monodispers. Nilai di atas ($> 0,5$) mengindikasikan tidak homogenan atau polidispersitas formulasi [17]. Berdasarkan artikel penelitian yang telah didapatkan pada **Tabel 1**, Nilai PDI NLC yang mengandung turunan vitamin A berada pada rentang 0,181 hingga 0,483, maka dapat disimpulkan semua artikel penelitian tersebut memenuhi persyaratan nilai PDI yang baik untuk sistem NLC ($< 0,5$).

Zeta potensial adalah salah satu parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kestabilan koloid, yang mencerminkan muatan listrik pada permukaan partikel. Muatan permukaan yang lebih besar dikaitkan dengan peningkatan tolakan elektrostatis. Semakin tinggi nilai zeta potensial, semakin besar kemungkinan koloid tersebut stabil, karena partikel yang bermuatan akan saling tolak menolak dan dengan demikian akan mengatasi kecenderungan alami untuk beragregasi, sehingga zeta potensial yang lebih tinggi, baik bermuatan positif maupun negatif, menunjukkan bahwa dispersi akan memiliki stabilitas jangka panjang yang lebih baik. NLC dengan potensial zeta lebih positif dari +20 mV atau lebih negatif dari -20 mV dapat dianggap sebagai dispersi yang stabil secara fisik dan dapat mencegah terjadinya agregasi seiring waktu [27]–[29]. Berdasarkan artikel penelitian yang telah didapatkan pada **Tabel 1**, zeta potensial NLC yang mengandung turunan vitamin A berada pada rentang -24,6 hingga -44,3, maka dapat disimpulkan semua artikel penelitian tersebut memenuhi persyaratan nilai zeta potensial yang baik untuk sistem NLC.

Entrapment efficiency/encapsulation efficiency (%EE) merupakan ukuran persentase suatu zat aktif yang dapat terperap di dalam NLC khususnya pada partikel lipid. Efisiensi penyerapan diinterpretasikan dalam bentuk persen (%). Pengaruh kedekatan lipofilisitas antara zat aktif dan pembawa merupakan faktor kritis dan paling dominan dalam menentukan nilai efisiensi penyerapan. Nilai % EE lebih dari 60% biasanya menunjukkan keberhasilan metode persiapan dalam memuat jumlah obat yang tepat dalam partikel lipid. Namun umumnya Nilai EE untuk sediaan lipofilik biasanya memiliki nilai $> 90\%$, sedangkan untuk sediaan hidrofilik $EE > 30\%$ [22], [26], [27]. Berdasarkan artikel penelitian yang telah didapatkan pada **Tabel 1**, %EE yang mengandung turunan vitamin A berada pada rentang 91,85% hingga 99,34%. Rentang nilai tersebut sudah sesuai karena vitamin A merupakan vitamin yang larut dalam lemak, sehingga dapat disimpulkan semua artikel penelitian yang diperoleh memenuhi Nilai EE yang baik untuk sediaan lipofilik ($> 90\%$) pada sistem NLC.

Berdasarkan hasil penelitian dari artikel yang diperoleh pada **Tabel 1** menunjukkan bahwa NLC merupakan pembawa yang menjanjikan untuk pemberian vitamin A topikal. Hal ini dapat dilihat dari hasil karakterisasi NLC yang mengandung vitamin A, berupa ukuran partikel, *polydispersity index* (PDI), zeta potensial, dan *entrapment efficiency* atau *encapsulation efficiency* (%EE) yang menghasilkan nilai yang baik atau memenuhi persyaratan.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Nanostructured Lipid Carriers (NLC) yang Mengandung vitamin A dan turunannya diformulasikan dengan menggunakan lipid padat, lipid cair, dan distabilkan dengan surfaktan. Lipid padat dan lipid cair yang digunakan dalam sistem NLC dipilih berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan zat aktif, sedangkan surfaktan yang umum digunakan adalah surfaktan non-ionik. Surfaktan non-ionik yang paling sering digunakan adalah tween 80. Metode pembuatan NLC vitamin A dan turunannya yang paling banyak digunakan adalah metode hot homogenization atau hot high pressure homogenization (hot HPH) dan umumnya metode ini dikombinasikan dengan metode ultrasonication.
2. Pengembangan sistem NLC dalam menghantarkan vitamin A dan turunannya terbukti dapat memperbaiki kekurangan dari vitamin A dengan meningkatkan stabilitas, kelarutan, dan meningkatkan kapasitas pemuatan. Hal tersebut dapat dilihat dari karakteristik NLC vitamin A dan turunannya yang meliputi ukuran partikel, polydispersity index (PDI), zeta potensial, dan entrapment efficiency atau encapsulation efficiency (%EE), menghasilkan nilai yang baik karena memenuhi semua persyaratan.

Acknowledge

Puji dan syukur penulis ucapkan atas kehadiran Allah SWT, karena atas Rahmat, hidayah, dan karunia-Nya, artikel dengan judul “Kajian Pengembangan Sistem *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) untuk Vitamin A” dapat penulis selesaikan. Penulis mengucapkan terimakasih kepada Ibu apt. Hanifa Rahma, M.Si. selaku pembimbing Utama dan Ibu apt. Ratih Aryani, M.Farm. selaku pembimbing serta yang telah memberikan waktu, bimbingan, dorongan, dan pengarahan yang tak ternilai selama penyusunan artikel ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada orang tua, keluarga, dan teman-teman yang telah memberikan dukungan selama penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] J. O. Morales, K. Valdés, J. Morales, and F. Oyarzun-Ampuero, “Lipid nanoparticles for the topical delivery of retinoids and derivatives,” *Nanomedicine*, vol. 10, no. 2, pp. 253–269, 2015, doi: 10.2217/nnm.14.159.
- [2] A. Carazo, K. Macáková, K. Matoušová, L. K. Krčmová, M. Protti, and P. Mladěnka, “Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity,” *Nutrients*, vol. 13, no. 1703, 2021, doi: 10.3390/nu13051703.
- [3] M. Argimón *et al.*, “Development and characterization of Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical application,” *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 28, no. 7, pp. 1177–1184, 2017, doi: 10.21577/0103-5053.20160276.
- [4] A. Pezeshki, B. Ghanbarzadeh, M. Mohammadi, I. Fathollahi, and H. Hamishehkar, “Encapsulation of vitamin A palmitate in nanostructured lipid carrier (NLC)-effect of surfactant concentration on the formulation properties,” *Adv. Pharm. Bull.*, vol. 4, no. Suppl 2, pp. 563–568, 2014, doi: 10.5681/apb.2014.083.
- [5] SCCS, “Scientific Committee on Consumer Safety: Opinion on Vitamin A (Retinol, Retinyl Acetate, Retinyl Palmitate),” 2016. doi: 10.2875/642264.
- [6] J. Sirikhet, W. Chanmahasathien, A. Raiwa, and K. Kiattisin, “Stability enhancement of lycopene in *Citrullus lanatus* extract via nanostructured lipid carriers,” *Food Sci. Nutr.*, vol. 9, no. 3, pp. 1750–1760, Mar. 2021, doi: 10.1002/fsn3.2156.
- [7] S. Kaur, U. Nautyal, R. Singh, S. Singh, and A. Devi, “Nanostructure Lipid Carrier (NLC): the new generation of lipid nanoparticles,” *Asian Pacific J. Heal. Sci.*, vol. 2, no. 2, pp. 76–93, 2015, doi: <https://doi.org/10.21276/apjhs.2015.2.2.14>.
- [8] G. Jafar, M. Abdassah, T. Rusdiana, and R. Khairunisa, “Development and

- characterization of precirol ato 88 base in nanostructured lipid carriers (Nlc) formulation with the probe sonication method,” *Int. J. Appl. Pharm.*, vol. 13, no. special issue 3, pp. 43–46, 2021, doi: 10.22159/IJAP.2021.V13S3.08.
- [9] U. Ilyas *et al.*, “Nanostructured Lipid Carrier-Based Delivery of Pioglitazone for Treatment of Type 2 Diabetes,” *Front. Pharmacol.*, vol. 13, no. July, pp. 1–10, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.934156.
- [10] Muhammad Nur Fauzi, Joko Santoso, and Aldi Budi Riyanta, “Uji Kualitatif dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanolik Buah Maja (*Aegle Marmelos* (L.)Correa) dengan Metode DPPH,” *J. Ris. Farm.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–8, Jul. 2021, doi: 10.29313/jrf.v1i1.25.
- [11] Eni Susilawati and Budi P. Soewondo, “Pengaruh Nanoenkapsulasi pada Aktivitas Senyawa yang Berpotensi sebagai Antioksidan,” *J. Ris. Farm.*, pp. 1–8, 2022, doi: 10.29313/jrf.v2i1.692.
- [12] S. AlZahabi, O. S. Sakr, and A. A. Ramadan, “Nanostructured lipid carriers incorporating prickly pear seed oil for the encapsulation of vitamin A,” *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 18, no. 6, pp. 1875–1884, 2019, doi: 10.1111/jocd.12891.
- [13] V. M. Ghate, S. A. Lewis, P. Prabhu, A. Dubey, and N. Patel, “Nanostructured lipid carriers for the topical delivery of tretinoin,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 108, pp. 253–261, 2016, doi: 10.1016/j.ejpb.2016.07.026.
- [14] T. Nithya and S. Subramanian, “Development of Tretinoin-Loaded Nanostructured Lipid Carrier and Hyaluronic Acid Topical Gel,” *Asian J. Pharm.*, vol. 17, no. 2, pp. 257–262, 2023.
- [15] S. L. Patwekar, S. R. Pedewad, and S. Gattani, “Development and evaluation of nanostructured lipid carriers-based gel of isotretinoin,” *Part. Sci. Technol.*, vol. 36, no. 7, pp. 832–843, 2018, doi: 10.1080/02726351.2017.1305026.
- [16] K. Krambeck *et al.*, “Design and characterization of Nanostructured lipid carriers (NLC) and Nanostructured lipid carrier-based hydrogels containing *Passiflora edulis* seeds oil,” *Int. J. Pharm.*, vol. 600, no. March, 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120444.
- [17] V. R. Salvi and P. Pawar, “Nanostructured lipid carriers (NLC) system: A novel drug targeting carrier,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 51, no. November 2018, pp. 255–267, 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2019.02.017.
- [18] P. Ganesan and D. Narayanasamy, “Lipid nanoparticles: Different preparation techniques, characterization, hurdles, and strategies for the production of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for oral drug delivery,” *Sustain. Chem. Pharm.*, vol. 6, no. July, pp. 37–56, 2017, doi: 10.1016/j.scp.2017.07.002.
- [19] M. P. D. Damayanti, S. E. Priani, and M. Dina, “Kajian Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carriers (NLC) Pada Terapi Kanker Payudara,” *Bandung Conf. Ser. Pharm.*, vol. 3, no. 2, pp. 1–10, 2023.
- [20] I. Chauhan, M. Yasir, M. Verma, and A. P. Singh, “Nanostructured lipid carriers: A groundbreaking approach for transdermal drug delivery,” *Adv. Pharm. Bull.*, vol. 10, no. 2, pp. 150–165, 2020, doi: 10.34172/apb.2020.021.
- [21] R. Aryani, A. F. Hidayat, and A. Z. Karimah, “Desain dan Optimasi NLC (Nanostructured Lipid Carriers) Ekstrak Etanol Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis* L. Kuntze) dengan Variasi Lipid,” *J. Ilm. Farm. Farmasyifa*, vol. 4, no. 1, pp. 41–48, 2021, doi: 10.29313/jiff.v4i1.7151.
- [22] S. Aisiyah, R. Harjanti, and V. Nopiyanti, “Pengaruh Panjang Rantai Karbon Lipid Padat terhadap Karakteristik Nanostructured Lipid Carrier Resveratrol,” *JPSCR J. Pharm. Sci. Clin. Res.*, vol. 4, no. 2, p. 69, 2019, doi: 10.20961/jpscr.v4i2.34408.
- [23] A. M. Pingale, S. B. Gondkar, and R. B. Saudagar, “Nanostructured Lipid Carrier (NLC): A Modern Approach For Intranasal Drug Delivery,” *World J. Pharm. Res.*, vol. 7, no. 9, pp. 1574–1588, 2018, doi: 10.20959/wjpr20189-12173.
- [24] A. K. Mahor *et al.*, “Nanostructured Lipid Carriers for Improved Delivery of Therapeutics

- via the Oral Route,” *J. Nanotechnol.*, vol. 2023, pp. 1–35, 2023, doi: 10.1155/2023/4687959.
- [25] F. Tamjidi, M. Shahedi, J. Varshosaz, and A. Nasirpour, “Nanostructured lipid carriers (NLC): A potential delivery system for bioactive food molecules,” *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.*, vol. 19, pp. 29–43, 2013, doi: 10.1016/j.ifset.2013.03.002.
- [26] A. Febrilia, S. E. Priani, and Hanifa Rahma, “Kajian Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Untuk Penghantaran Agen Inhibitor Tirosinase,” *Bandung Conf. Ser. Pharm.*, vol. 2, no. 2, 2022, doi: 10.29313/bcsp.v2i2.4390.
- [27] M. Haider, S. M. Abdin, L. Kamal, and G. Orive, “Nanostructured lipid carriers for delivery of chemotherapeutics: A review,” *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 3, 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12030288.
- [28] M. A. Al-Sarraf, A. A. Hussein, and K. K. Al-Kinani, “Formulation, characterization, and optimization of zaltoprofen nanostructured lipid carriers (Nlcs),” *Int. J. Drug Deliv. Technol.*, vol. 11, no. 2, pp. 434–442, 2021, doi: 10.25258/ijddt.11.2.35.
- [29] K. Kushwaha, M. K. Mishra, and R. Srivastava, “Fabrication and Characterization of Pluronic F68 and Phospholipon 90g Embedded Nanoformulation for Sertraline Delivery: An Optimized Factorial Design Approach and In Vivo Study,” *Asian J. Pharm. Res. Dev.*, vol. 7, no. 3, pp. 59–66, 2019, doi: 10.22270/ajprd.v7i3.505.
- [30] Dyah Ayu Nurismawati and Sani Ega Priani, “Kajian Formulasi dan Karakterisasi Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) sebagai Penghantar Agen Antihiperlipidemia Oral,” *J. Ris. Farm.*, vol. 1, no. 2, pp. 114–123, Dec. 2021, doi: 10.29313/jrf.v1i2.455.