

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *Nanostructured Lipid Carriers (NLC)*

*Nanostructured Lipid Carriers (NLC)* adalah sistem penghantaran dimana partikel lipid parsial-kristal berjari-jari  $\leq 100$  nm tersebar dalam fase air yang mengandung pengemulsi, sebagai sistem penghantaran yang potensial dan memiliki beberapa keuntungan dalam keadaan tertentu bila dibandingkan dengan sistem koloid lainnya (Tamjidi *et al.*, 2013).

Matriks NLC merupakan campuran molekul lipid spasial yang berbeda, biasanya campuran lipid padat dan cair, yang membuat susunan kristal matriks yang lebih tidak sempurna untuk mengakomodasi molekul obat lebih dari SLN dan tetap dalam wujud padat pada suhu kamar meski mengandung lipid cair/minyak (Chen *et al.*, 2010). Sistem NLC membentuk sebuah platelet padat dengan minyak yang nampak diantara platelet padat dan lapisan surfaktan (Mäder, 2006).

##### 2.1.1 Kelebihan dan kekurangan

Sebagai sistem penghantaran obat, NLC memiliki beberapa kelebihan diantaranya :

1. Struktur NLC (tipe *imperfecton*, *amorf*, dan *multiple*) dapat mengakomodasi lebih banyak obat dan menurunkan resiko kebocoran selama penyimpanan dibandingkan dengan SLN (Zhuang *et al.*, 2010).
2. Memberikan perlindungan terhadap bahan-bahan yang labil secara kimia dengan mencegah degradasi kimia.
3. Menurunkan jumlah air dalam partikel emulsi.

4. NLC dengan ukuran partikelnya yang kecil menjamin kontak antara bahan aktif dan menjamin penetrasi obat ke dalam kulit (Li and Ge, 2012).
5. Membentuk lapisan tipis pada permukaan kulit sehingga memiliki efek *controlled occlusion* dan *skin hydration*.
6. Meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif di kulit dan dapat membentuk *skin targeting sistem*.
7. Memberikan stabilitas fisika untuk formulasi topikal (Müller *et al.*, 2007).

### 2.1.2 Komponen penyusun

#### a. Lipid Padat dan Lipid Cair

Istilah lipid secara umum digunakan untuk struktur trigliserida, gliserida, asam lemak, steroid, dan lilin (Mäder, 2006). Manfaat penggunaan lipid sebagai sistem penghantaran obat untuk rute topikal adalah sifat lipid yang dapat ditoleransi dengan baik, menurunkan resiko iritasi lokal, dan memiliki toksisitas yang rendah. Pada sistem NLC, digunakan kombinasi lipid padat (lemak) dan lipid cair (minyak) yang termasuk dalam kategori *Generally Recognized as Safe Status* (GRAS) seperti tristearin, campuran mono-, di-, dan triasilgliserol, asam lemak, dan beeswax (Souto and Müller, 2007). Adanya minyak atau lipid cair pada sistem NLC ini memberikan kelebihan sistem NLC dalam hal pengebakan obat karena pada umumnya bahan obat lebih larut dalam minyak daripada lipid padat (Tamjidi *et al.*, 2013) dan adanya minyak dapat menurunkan keteraturan kisi kristal matriks lipid disebabkan oleh perbedaan panjang rantai karbon lipid pada dan minyak (Souto and Müller, 2007).

## b. Emulgator

Beberapa jenis emulgator yang telah banyak digunakan untuk membentuk sistem NLC adalah jenis poloxamer, polisorbit, lesitin, dan asam empedu. Diketahui bahwa kombinasi emulgator dapat menurunkan aglomerasi partikel secara signifikan (Mäder, 2006). Jenis emulgator dapat mempengaruhi kecepatan pelepasan obat dalam sistem NLC. Pada penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.*, (2010) menunjukkan bahwa sistem NLC yang menggunakan emulgator *soybean phosphatidylcholine* (SPC) memberikan pelepasan yang lebih lambat dibanding dengan Myverol, sementara untuk efektivitas pengebakan, Myverol memberikan pengebakan yang lebih besar dibanding SPC. Penggunaan *Polyhidroxy surfactant* sebagai emulgator pada konsentrasi 1% (b/b) dapat menghasilkan diameter partikel rata-rata 200 nm dan kecenderungan kristalisasi partikel meningkat sejalan dengan peningkatan panjang rantai hidrofilik jenuh dari surfaktan. (Kovacevic *et al.*, 2011).

### 2.1.3 Teknik pembuatan

#### a. *High Shear Homogenization and Ultrasound*

Metode ini merupakan teknik dispersi yang mudah dan paling sering digunakan. Pada metode ini leburan lipid didispersikan pada fase air pada suhu yang sama dengan pengadukan mekanik atau sonikasi (Singhal *et al.*, 2011). Terdapat pengaruh kecepatan pengadukan, waktu emulsifikasi, dan kondisi pendinginan terhadap ukuran partikel dan nilai zeta potensial. Peningkatan kecepatan pengadukan lebih berpengaruh pada nilai *Polydispersity Index* (PI) dibanding pada penurunan ukuran partikel. Dengan metode ini,

kualitas dispersi masih kurang baik karena masih dijumpai mikropartikel dan untuk penggunaan metode *ultrasound*, terdapat kemungkinan kontaminasi logam (Mäder, 2006).

b. *High Pressure Homogenization*

Metode *High Pressure Homogenization* menggunakan tekanan tinggi (100-2000 bar) untuk mendorong lipid cair melalui celah sempit. Pada umumnya konsentrasi lipid yang digunakan 5 sampai 10%. Pada metode ini digunakan *shear stress* dan *cavitation* sebagai gaya yang dapat merubah partikel menjadi ukuran submikron. Terdapat dua pendekatan dalam proses pembentukan sistem NLC menggunakan metode HPH, yaitu *Hot Homogenization Technique* dan *Cold Homogenization Technique*. Pada kedua teknik ini, pertama obat dilarutkan atau didispersikan pada lipid yang dileburan pada suhu 5-10° C diatas titik leburnya.

Pada *Hot Homogenization Technique*, bahan aktif yang telah didispersikan pada leleleh lipid didispersikan pada larutan surfaktan encer pada suhu yang sama dengan pengadukan menggunakan *high shear device* seperti Ultra-Turrax sehingga membentuk pre-emulsi lalu dihomogenkan menggunakan *piston gap homogenizer* untuk membentuk nanoemulsi o/w panas dan didinginkan pada suhu kamar. Pada suhu kamar, lipid akan mengalami rekristalisasi dan membentuk nanopartikel. Pada *Cold Homogenization Technique* terdapat perbedaan cara pendinginan dengan *Hot Homogenization Technique*. Pada *Cold Homogenization Technique*, leburan lipid yang telah berisi bahan aktif didinginkan secara cepat menggunakan es atau nitrogen cair. Keuntungan dari teknik ini adalah untuk mencegah degradasi bahan aktif oleh panas, partisi obat ke dalam fase air

selama proses homogenisasi, dan mengurangi paparan panas terhadap sampel (Singhal *et al.*, 2011).

c. *Microemulsion Technique*

Pada metode ini campuran lipid dileburkan terlebih dahulu kemudian bahan aktif dimasukkan kedalam leburan lipid. Pada suhu yang sama, siapkan campuran air, surfaktan, dan kosurfaktan untuk membentuk fase air dan kemudian fase air dimasukkan ke dalam leburan lipid dengan pengadukan sedang. Untuk menghasilkan mikroemulsi dibutuhkan perbandingan yang tepat dari setiap bahan yang digunakan. Mikroemulsi yang telah terbentuk kemudian didispersikan ke dalam fase air dengan perbandingan mikroemulsi panas dan fase air (1:25 – 1:50) dengan kecepatan pengadukan sedang (Singhal *et al.*, 2011).

d. *Solvent Emulsification-Evaporation Technique*

Pada metode ini, bahan-bahan lipofilik dan bahan aktif yang hidrofob dilarutkan dalam pelarut organik yang tidak campur dengan air (contoh : sikloheksana, diklorometana, toluena, dan kloroform) kemudian larutan tersebut diemulsifikasikan ke dalam fase air menggunakan *High Speed Homogenizer* untuk meningkatkan efisiensi emulsifikasi, emulsi yang terbentuk dilewatkan pada *microfluidizer*. Tahap akhir adalah penguapan pelarut organik dengan pengadukan mekanik pada suhu kamar sehingga diperoleh presipitasi lipid nanopartikel (Singhal *et al.*, 2011).

e. *Solvent Emulsification-Diffusion Technique*

Pada metode ini, pelarut yang digunakan adalah pelarut yang campur sebagian dengan air, misalnya : benzil alkohol, butil laktat, etil asetat, dll. Pada awalnya, baik pelarut maupun air harus dalam keadaan jenuh untuk menjamin keseimbangan termodinamik dari

kedua cairan. Leburan lipid kemudian dilarutkan dalam air jenuh pelarut organik (fase organik/ fase internal) dan kemudian diemulsifikasi ke dalam pelarut organik jenuh air yang mengandung emulgator dengan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* sehingga membentuk sistem emulsi o/w, emulsi ini kemudian diencerkan dengan air (1:5-1:10) agar pelarut berdifusi ke dalam fase air dan kemudian terjadi agregasi lipid nanopartikel. Kondisi ini dilakukan pada suhu kamar atau suhu dibawah kelarutan lipid dengan kecepatan pengadukan yang dipertahankan konstan. Tahap akhir adalah proses penghilangan pelarut dengan *vacuum distillation* atau *lyophilization* (Singhal *et al.*, 2011).

#### **2.1.4 Karakterisasi NLC**

Karakterisasi lipid dalam sistem NLC sangat penting dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan sifat lipid yang dipengaruhi oleh parameter pembuatan atau adanya interaksi dengan bahan-bahan pembentuk sistem dan bahan aktif. Parameter penting dalam karakterisasi NLC adalah ukuran partikel, bentuk partikel, jenis modifikasi lipid, dan derajat kristalisasi. Modifikasi lipid dan derajat kristalisasi sangat berhubungan dengan pengebakan obat dan kecepatan pelepasan (Mäder, 2006).

##### **2.1.4.1 Ukuran partikel NLC**

Ukuran partikel NLC dapat diamati dengan menggunakan beberapa alat seperti *Photon correlation spectroscopy* (PCS), *Laser Diffraction* (LD), *Atomic force microscopy* (AFM), dan *Transmission Electron Microscopy* (TEM), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *Scanning Tunneling Microscopy* (STM) dan *Freeze Fracture Electron*

*Microscopy* (FFEM). PCS dan LD menggunakan prinsip efek hamburan cahaya yang digunakan untuk menghitung ukuran partikel. Perhitungan yang tidak pasti dapat terjadi pada partikel yang berbentuk *nonspheric*. Kedua metode ini memiliki keterbatasan dalam pengukuran partikel dengan populasi ukuran partikel yang berbeda. Sementara TEM dapat mengukur ukuran partikel secara langsung. (Mäder, 2006).

#### **2.1.4.2 Morfologi partikel NLC**

Untuk mengetahui morfologi partikel NLC, dapat digunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM) yang mampu memenunjukkan mikrostruktur seperti misel, kristalin, emulsi, dan nanopartikel (Hou *et al.*, 2003). Selain TEM, dapat digunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Metode SEM dilakukan dengan cara mengencerkan sampel dengan aqua destilata kemudian diletakkan pada plat aluminium yang telah dilapisi pita karbon pada kedua sisinya dan dikeringkan dalam desikator. Sampel kemudian dilapisi emas agar terkonduksi dan diamati pada tegangan 25kV (Vitorino *et al.*, 2011). Pada penelitian sebelumnya, diketahui morfologi partikel SLN-APMS dengan lipid setil alkohol berbentuk *spheric* sementara lipid asam stearat berbentuk oval (Rahmawan *et al.*, 2012).

#### **2.1.4.3 Efisiensi penjebakan**

Efisiensi penjebakan atau *entrapment efficiency* ( $E_e$ ) adalah presentase bahan aktif yang terjebak di dalam partikel lipid. Untuk bahan aktif yang bersifat lipofilik biasanya memiliki nilai  $E_e$  antara 90-98%. Pada penelitian sebelumnya, diketahui efisiensi penjebakan APMS dalam sistem SLN dengan lipid setil alkohol adalah 68,54% (Rahmawan *et al.*, 2012).

*entrapment efficiency (Ee)* dan *Drug Loading Capacity (L)* dapat dihitung dengan persamaan berikut :

$$Ee = \left( \frac{Wa - Ws}{Wa} \right) \times 100\%$$

$$L = \left( \frac{Wa - Ws}{Wl} \right) \times 100\%$$

Keterangan :

*Wa* : Jumlah obat yang ditambahkan ke dalam sistem

*Ws* : Jumlah bahan obat bebas dalam supernatan

*Wl* : Jumlah lipid yang digunakan dalam sistem

#### 2.1.4.4 Tipe NLC (Muller *et al.*, 2002)

Terdapat tiga tipe NLC yang dipengaruhi oleh proses pembuatan dan komposisi campuran matriks lipid yang terbentuk. Tiga tipe tersebut yaitu :

##### a. *The Imperfect Type*

Tipe ini dapat mengakomodasi lebih banyak bahan aktif karena susunan matriksnya yang tidak sempurna. Tipe ini dapat diperoleh dengan cara mencampur lipid padat dengan sejumlah kecil minyak. Disebabkan oleh perbedaan panjang rantai antara asam lemak dan campuran mono-, di-, dan triasilgliserol tipe NLC ini tidak dapat membentuk struktur kristal yang teratur (Souto and Müller, 2007).

##### b. *The Amorphous Type*

Tipe ini diperoleh dengan mencampur lipid khusus yang tidak mengalami rekristalisasi lagi setelah homogenisasi dan pendinginan seperti *hydroxyoctacosanylhydroxystearate* dan *isopropyl myristate*. Lipid ini mampu membentuk partikel lipid yang amorf yang dapat menghindari terjadinya rekristalisasi dan menurunkan kebocoran obat karena matriks lipid mempertahankan bentuk  $\alpha$ -polimorfisme (Souto and Müller, 2007).

c. *The multiple type*

Tipe ini hampir sama dengan emulsi w/o/w yang pada tipe ini terdiri dari minyak dalam lipid padat dalam dispersi air dimana matriks lipid padat mengandung nanokompartemen tipis dari minyak. Tipe ini dapat diperoleh dengan cara mencampur lipid padat dengan jumlah minyak yang tinggi. Tipe NLC dapat dilihat pada gambar 2.1



Gambar 2. 1 Tipe struktur NLC (Mäder, 2006)

## 2.2 Pelepasan

Profil pelepasan obat merupakan suatu parameter penting untuk desain dan evaluasi suatu sistem penghantaran obat (Mühlen *et al.*, 1997). Pelepasan obat dari partikel lipid terjadi secara difusi dan bersamaan dengan degradasi partikel lipid dalam tubuh (Mäder, 2006; Dubey, 2012). Modifikasi profil pelepasan obat sebagai fungsi dari matriks lipid, kadar surfaktan, dan parameter produksi dapat mungkin dilakukan untuk mendapatkan profil pelepasan yang diinginkan. Dengan mengetahui pengaruh faktor-faktor tersebut profil pelepasan obat dari NLC dapat dibuat menjadi pelepasan tertunda, pelepasan dipercepat, atau keduanya jika diinginkan terdapat dosis inisial pada penggunaan obat (Müller *et al.*, 2000).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mühlen *et al.* (1997) profil pelepasan bahan obat dari matriks lipid dapat diatur berdasarkan sifat dasar lipid, suhu produksi, dan konsentrasi surfaktan yang digunakan. Suhu yang tinggi dan konsentrasi surfaktan yang tinggi dapat menghasilkan profil pelepasan segera (*burst release*). Kelarutan bahan obat dalam fase air pada suhu kamar juga mempengaruhi profil pelepasan obat. Saat kelarutan obat pada fase air menurun selama proses pendinginan, obat akan mengalami re-partisi ke dalam fase lipid yang juga mengalami penurunan suhu, inti partikel lipid yang mengalami kristalisasi selama pendinginan tidak dapat menampung obat, sehingga obat akan berada pada permukaan partikel lipid dan akan menghasilkan pelepasan segera (*burst release*).

Pada sistem NLC dimana terdapat penambahan lipid cair pada sistem, memiliki kelebihan dalam hal penjebakan akibat penurunan modifikasi keteraturan kisi kristal dan karena bahan obat pada umumnya memiliki kelarutan yang lebih besar pada lipid cair/minyak dibandingkan lipid padat. Kapasitas penjebakan yang tinggi lebih baik ini juga dapat menghasilkan profil pelepasan *prolonged release* (Chen *et al.*, 2010).

Pada sistem NLC ini obat dapat memiliki dua pelepasan yaitu kelarutan pada fase air untuk bahan obat yang tidak terjebak matriks, dan mekanisme difusi untuk bahan obat yang terjebak matriks lipid. Untuk bahan obat yang terlepas dari fase air, pelepasannya bergantung terhadap kelarutannya dalam fase air, maka persamaan yang digunakan untuk menentukan jumlah obat yang terlepas adalah persamaan Noyes and Witney :

$$\frac{dC}{dt} = K \cdot A(C_s - C) \dots \dots \dots (1)$$

Dimana  $dC/dt$  adalah jumlah obat yang terlepas per satuan waktu,  $K$  adalah konstanta pelepasan orde satu,  $C$  adalah kadar obat yang terlarut, dan  $C_s$  adalah kelarutan bahan obat.

Pelepasan bahan aktif dari matriks menggunakan persamaan yang dikembangkan oleh Higuchi berdasarkan hukum Fick pertama dan kemudian diterapkan untuk difusi obat padat yang terdispersi dalam bentuk matriks yang homogen.

Persamaan dari Hukum Higuchi :

$$Q = [D(2A - C_s)C_s \cdot t]^{1/2} \dots \dots \dots (2)$$

$$\frac{dQ}{dt} = \left[ \frac{A \cdot D \cdot C_s}{2t} \right]^{1/2} \dots \dots \dots (3)$$

Berdasarkan persamaan (3) tersebut jumlah obat yang lepas adalah sebanding dengan akar kuadrat  $A$  (jumlah obat dalam matriks),  $C_s$  adalah kelarutan obat dalam matriks, dan  $t$  adalah waktu. Laju pelepasan  $dQ/dt$  dari persamaan diatas dapat digambarkan dengan membuat kurva hubungan antara  $Q$  (jumlah obat yang terlepas per satuan waktu) dan  $\sqrt{t}$  (waktu). Slope yang diperoleh merupakan fluks pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat yang lepas per satuan waktu. Laju pelepasan  $dQ/dt$  dapat diatur kecepatannya dengan meningkatkan  $C_s$  (kelarutan obat) (Sinko and Singh, 2011).

### 2.2.1 Faktor-faktor yang mempengaruhi pelepasan

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi profil pelepasan obat dalam sistem NLC, yaitu:

1. Jenis lipid dan afinitas bahan aktif terhadap pembawa

Komposisi matriks lipid yang berbeda akan menghasilkan profil pelepasan yang berbeda. Setiap jenis lipid memiliki susunan kristal dan modifikasi kristal, titik lebur, nilai *hydrophilic lyophobic balance* (HLB) yang berbeda. Hal tersebut menyebabkan afinitas bahan aktif yang akan dijebak menjadi berbeda untuk setiap jenis lipid yang berbeda (Dubey, 2012). Semakin besar afinitas pembawa terhadap bahan obat maka semakin kecil pelepasan dari pembawa. Sebaliknya, obat yang memiliki afinitas kecil terhadap pembawa maka jumlah obat yang dilepaskan juga semakin besar (Sinko and Singh, 2011).

2. Kelarutan bahan aktif dalam lipid

Kelarutan bahan obat merupakan penentu pelepasannya dari sediaan, dan ketika kelarutan obat bergantung pada pH, maka adanya perubahan pH lingkungan menyebabkan perubahan kelarutan obat dan merubah pula mekanisme pelepasannya (Badaway and Hussain, 2007).

3. Ukuran partikel sistem koloid

Ukuran partikel suatu sistem koloid merupakan faktor krusial pada pelepasan bahan obat selain faktor di dalam partikelnya (Dubey, 2012). Semakin besar ukuran partikel sistem, maka jarak difusi yang perlu ditempuh molekul bahan aktif terlepas dari sistem semakin besar, sehingga pelepasan dapat diperlambat.

4. Viskositas

Viskositas mempengaruhi mobilitas atau kemudahan pergerakan bahan aktif untuk terlepas dari pembawa. Semakin viskos sediaan, akan semakin besar hambatan pelepasan yang berakibat semakin lama waktu difusi bahan aktif, begitu pula sebaliknya (Anggraeni *et al.*, 2012).

### 2.2.2 Uji pelepasan (Waghmare, 2012)

Terdapat dua metode uji pelepasan obat secara *in vitro*, yaitu :

#### a. Tabung Dialisis

NLC ditempatkan dalam tabung dialysis *prewashed* yang dapat ditutup kedap udara. Tabung didialisis dalam media disolusi yang sesuai pada suhu kamar, sampel dikeluarkan dari media disolusi pada interval waktu yang sesuai, disentrifugasi dan dilakukan analisis kadar obat menggunakan metode analisis yang sesuai (spektrofotometri UV-VIS, HPLC, dll). Kondisi *sink* perlu dijaga dalam media disolusi. Kekurangan metode ini adalah kurangnya pengenceran langsung sistem SLN atau NLC oleh media disolusi.

#### b. Franz Diffusion Cell

Sistem SLN atau NLC ditempatkan dalam chamber donor dari *Franz Diffusion Cell* dan ditutup menggunakan membran selofan, kemudian didialisis menggunakan media disolusi yang sesuai (simulasi cairan lambung/usus/plasma) pada suhu kamar. Sampel lalu dikeluarkan dari media disolusi pada interval waktu yang sesuai dan dilakukan analisis kadar obat menggunakan metode instrumental yang sesuai. Kondisi *sink* media perlu dipertahankan.

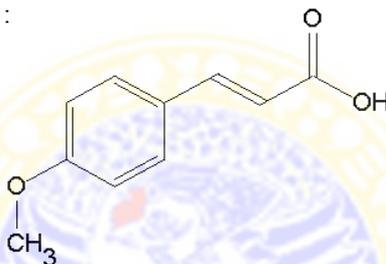
### 2.3 Asam p-Metoksisinamat

Asam *p*-Metoksisinamat (APMS) merupakan senyawa aktif hasil hidrolisis dari etil *p*-Metoksisinamat (EPMS) yang berasal dari ekstrak tanaman *Kampferia galanga* atau kencur

Nama Kimia : *4-Methoxy cinnamic acid, 4-Methoxycinnamate, P-Hidroxy Methyl Cinnamate, P-Methoxy cinnamic acid.*

Rumus molekul :  $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$

Rumus Bangun :



Gambar 2. 2 Struktur Asam p-Metoksisinamat

Pemerian : kristal jarum berwarna putih

BM : 178,1846

Titik didih : 317°C (Chemical dictionary)

Titik Lebur : 173-175 °C

Log P : 2,68

pKa : 4,04

Stabilitas : stabil dalam suhu ruangan dan tekanan normal.

APMS merupakan bentuk aktif dari EPMS dan mempunyai aktivitas analgesic dan antiinflamasi (Vittalrao, 2011). Mekanisme kerja APMS sebagai analgesic antiinflamasi adalah dengan hambatan pada enzim siklooksigenase 1 dan 2 (COX-1 dan COX-2) (Umar, 2012).

## 2.4 Setil alkohol (Rowe *et al.*, 2009)

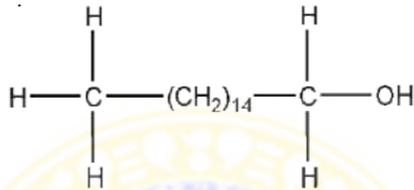
Sinonim : Alcohol cetyllicus; 1-hexadecanol; n-hexadecyl alcohol

Nama kimia : Hexadecan-1-ol

Berat Molekul : 242.44

Rumus Molekul :  $C_{16}H_{34}O$

Rumus Bangun :



Gambar 2. 3 Struktur Setil Alkohol

Pemerian : merupakan substansi dari lilin, berbentuk serpihan putih, granul, kubus, memiliki karakter bau yang menyengat dan tidak berasa.

Titik didih : 316-344°C

Titik lebur : 45-52 °C

Densitas : 0,908 g/cm<sup>3</sup>

Kelarutan : mudah larut dalam etanol (95%) dan eter, kelarutan meningkat dengan peningkatan suhu, praktis tidak larut dalam air, pada saat melebur dapat campur dengan lemak, parafin padat atau cair dan isopropil miristat.

Viskositas :  $\approx 7 \text{ mPa s (7 cP)}$  pada 50 °C

Stabilitas dan penyimpanan : setil alkohol stabil dengan adanya asam, basa, cahaya, atau udara, tidak berubah menjadi tengik. Disimpan dalam wadah tertutup rapat dan tempat yang kering.

## 2.5 Asam oleat (Rowe *et al.*, 2009)

Sinonim : *9,10-octadecenoic acid*; *asam cis-9-octadecenoat*;

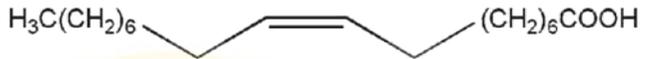
Acidum oleicum; Crodolene; Crossential 094; Emersol; Glycon.

Nama kimia : (Z)-9-Octadecenoic acid

Berat Molekul : 282.47

Rumus Molekul :  $C_{18}H_{34}O_2$

Rumus Bangun :



Gambar 2. 4 Struktur Asam Oleat

Pemerian : minyak dengan warna kekuningan hingga coklat pucat, minyak lipid dengan bau dan rasa menyerupai lemak.

Titik didih : 286 °C pada 13.3 kPa (100 mmHg) (mengalami dekomposisi pada 80–100 °C)

Titik lebur : 13-14 °C

Densitas : 0,895 g/cm<sup>3</sup>

Kelarutan : campur dengan benzene, kloroform, etanol (95%), eter, heksana, minyak atsiri, dan *fixed oil*, praktis tidak larut dalam air.

Viskositas : 26 mPa s (26 cP) pada 25 °C

Stabilitas dan penyimpanan : dengan adanya paparan udara, asam oleat secara bertahap mengabsorpsi oksigen, warna semakin gelap, dan bau semakin menyengat, pada tekanan atmosfer, akan mengalami dekomposisi jika dipanaskan pada suhu 80–100 °C.

## 2.6 Tween 80 (Rowe *et al.*, 2009)

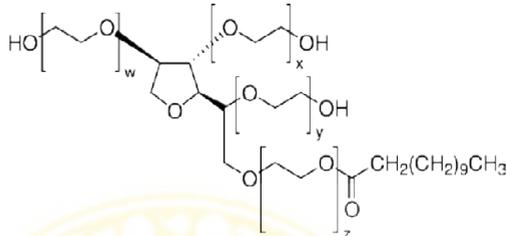
Sinonim : Polisorbitat 80

Nama kimia : Polyoxyethylene 20 sorbitan mono oleate

Berat Molekul : 1310

Rumus Molekul :  $C_{64}H_{124}O_{26}$

Rumus Bangun :



Gambar 2. 5 Struktur Tween 80

Pemerian : mempunyai bau khas dan rasa pahit yang hangat, pada suhu 25 °C berwarna kuning.

Titik didih : 149 °C

Kelarutan : mudah larut dalam air, larut dalam etanol dan etil asetat, tidak larut dalam paraffin cair dan minyak lemak.

Viskositas : 425 mPa s pada 25 °C

Stabilitas dan penyimpanan : stabil terhadap elektrolit, asam, dan basa lemah, terjadi saponifikasi dengan adanya asam atau basa kuat. Merupakan ester asam oleat yang sensitiv terhadap oksidasi. Bersifat higroskopis dan apabila akan digunakan, harus diukur kandungan airnya dan dikeringkan bila perlu. Dapat membentuk peroksida bersama surfaktan polioksietilen lainnya. Disimpan dalam wadah tertutup rapat dan ditempat yang kering dan sejuk.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Radomska and Dobrucki (2000) tween 80 pada sistem NLC dengan lipid cair Epicurone

135 secara signifikan memiliki viskositas yang lebih rendah dibandingkan dengan sistem NLC dengan tween 60.

## 2.7 Propilenglikol (Rowe *et al.*, 2009)

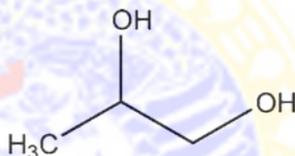
Sinonim : *1,2-Dihydroxypropane*; *E1520*; *2-hydroxypropanol*; *methyl ethylene glycol*; *methyl glycol*; *propane-1,2-diol*; *propylenglycolum*

Nama kimia : 1,2-Propanediol

Berat Molekul : 76,09

Rumus Molekul :  $C_3H_8O_2$

Rumus Bangun :



Gambar 2. 6 Struktur Propilenglikol

Pemerian : Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, berasa manis, sedikit berasa pahit menyerupai gliserin

Titik didih : 188°C

Titik lebur : -59 °C

Densitas : 1.038 g/cm<sup>3</sup> pada 20°C

Kelarutan : campur dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air; larut pada 6 bagian eter; tidak campur dengan minyak mineral dan *fixed oil*, namun dapat melarutkan beberapa minyak esensial.

Tegangan permukaan : 40,1mN/m (40.1 dynes/cm) pada 25 °C

Viskositas : 58,1 mPa s (58,1 cP) pada 20 °C

Stabilitas dan penyimpanan : pada suhu dingin, propilenglikol stabil pada wadah yang tertutup rapat, namun pada suhu tinggi dan keadaan terbuka, dapat menyebabkan oksidasi menghasilkan propionaldehid, asam laktat, asam piruvat, dan asam asetat. Secara kimia stabil ketika dicampur dengan etanol (95%), gliserin, atau air; larutan dalam air dapat disterilisasi dengan autoklaf.

Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa propilenglikol dapat mempengaruhi ukuran partikel NLC dan stabilitas fisika. NLC dengan penambahan propilenglikol memiliki ukuran partikel yang lebih kecil ( $188,40 \pm 2,72$  nm) dibandingkan NLC tanpa propilenglikol ( $193 \pm 1,33$  nm) yang berakibat pada peningkatan stabilitas fisika NLC (Loo *et al.*,2012).

