

Sistem *Nanostructured Lipid Carriers* Lemak Padat Poloksamer dan Asam Stearat dengan Lemak Cair Minyak Kedelai

Nanostructured Lipid Carriers System Solid Lipid Poloxamer and Stearic Acid with Liquid Lipid Soybean Oil

M Fatchur Rochman^{1*}, Aditya Darmawan², Pramudya Wardhana²

¹Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Semarang, Indonesia

²Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Semarang, Indonesia

Abstrak: *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) merupakan sistem pembawa berbasis lemak yang menggunakan matriks berupa lemak padat dan lemak cair, NLC dikembangkan untuk memfasilitasi dispersi senyawa bioaktif hidrofobik dalam sistem hidrofilik. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formulasi yang tepat dan dapat mengevaluasi karakterisasi yang stabil, menggunakan lemak padat Poloksamer dan Asam Stearat dengan lemak cair Minyak Kedelai. Pembuatan formulasi NLC dengan perbandingan lemak padat poloksamer dan asam stearat masing-masing: lemak cair minyak kedelai adalah 3:3, 4:2, 5:1, dengan penambahan surfaktan tween 80 dan ko surfaktan propilenglikol. Uji karakteristik NLC yang meliputi nilai pH, viskositas, ukuran partikel, dan indeks polidispersi. Analisis data digunakan untuk mengevaluasi karakteristik NLC yang diperoleh dengan menggunakan analisis deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan NLC memiliki karakteristik yang baik yaitu pH direntang 4-6; viskositas yang baik; ukuran partikel masuk pada rentang ukuran partikel yaitu kurang dari 1000 nm; dan indeks polidispersi yang menunjukkan monodispersi. *Nanostructured Lipid Carriers* dengan lemak padat poloksamer dan asam stearat dengan lemak cair minyak kedelai mendapatkan karakteristik yang baik.

Kata Kunci: asam stearat, minyak kedelai, *Nanostructured Lipid Carriers*, poloksamer.

Abstract: *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) are lipid-based carrier system that use a matrix combination in the form of solid and liquid which are stabilized with the addition of surfactant. This NLC was developed to facilitate the dispersion of hydrophobic bioactive compound in a hydrophilic system. This research aims to get the right formulation and can develop stable characterization, using solid lipids Poloxamer and Stearic Acid with liquid lipids Soybeans Oil using surfactant Tween 80 and co-surfactant Propyleneglycol. The to make the formulation of NLC with a ratio of poloxamer and stearic acid as solid lipid: soybeans oil as liquid lipid is 3:3, 4:2, 5:1, surfactant tween 80 and co surfactant propyleneglycol. Test the NLC characterization including PH value, viscosity, particle size, and polydispersity index. Data analysis used to evaluate the characteristics of the obtained NLC using descriptive. The result of the research showed that NLC had good characteristics at a solid lipid poloxamer and stearic acid with Soybean oil liquid lipid, pH in the range 4-6; good viscosity; good particles have a range of 1000nm; and polydispersity index which shows the results of monodispersion. *Nanostructured Lipid Carriers* with solid lipid poloxamer and stearic acid and liquid lipid soybean oil obtained good characteristics.

Keywords: *Nanostructured Lipid Carriers*, poloxamer, soybean oil, stearic acid.

PENDAHULUAN

Sistem *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) merupakan pengembangan sistem pembawa berbasis *Solid Lipid Nanoparticle* yang memiliki kekurangan karena tingkat difusi yang rendah sehingga waktu rilis menjadi panjang, dengan

kandungan air yang tinggi yang mengakibatkan terjadinya kristalisasi pada sistem, dan pada akhirnya sehingga mengurangi kelarutan senyawa bioaktif dan terjadinya *burst release* atau rilis dengan tiba-tiba. (Müller, *et al.*, 2002). NLC adalah sistem pembawa berbasis lipid yang menggunakan

* email korespondensi: rochmanmfatchur@gmail.com

kombinasi matriks berupa lipid padat dan cair yang distabilkan dengan penambahan surfaktan (Rohmah, *et al.*, 2019).

Lipid padat yang paling umum digunakan untuk pembuatan NLC adalah derivat gliserin yaitu gliseril behenat, gliseril palmitostearat, gliseril monostearat/ monostearin, setil palmitat, poloksamer dan asam stearat. Sedangkan lipid cair yang paling banyak digunakan untuk produksi NLC ialah trigliserida rantai menengah dan asam kaprilat (Tamjidi, *et al.*, 2013). Poloxamer adalah kopolimer nonoksi poloksietilena-poloksipropilena yang digunakan terutama dalam formulasi farmasi sebagai zat pengemulsi atau pelarut. Segmen polioksietilena bersifat hidrofilik sedangkan segmen polioksipropilena bersifat hidrofobik. Semua poloxamer secara kimiawi memiliki komposisi yang sama, hanya berbeda dalam jumlah relatif propilena dan etilena oksida yang ditambahkan selama pembuatan. Sifat-sifat fisik dan permukaan-aktif yang bervariasi tergantung pada kisaran yang luas dan sejumlah jenis yang berbeda tersedia secara komersial. Poloxamer digunakan sebagai zat pengemulsi dalam emulsi lemak intravena, dan dapat melarutkan dan menstabilkan zat untuk menjaga kejernihan obat-obatan yang terkontaminasi oleh zat-zat cair dan mengganggu. dalam salep, basis suppositoria, dan gel; dan sebagai pengikat dan pelapis tablet. Poloxamer 188 juga telah digunakan sebagai agen pengemulsi untuk fluorocarbon yang digunakan sebagai pengganti darah buatan, dan dalam persiapan sistem dispersi padat. Baru-baru ini, poloxamer telah ditemukan digunakan dalam sistem pengiriman obat. (Rowe, *et al.*, 2009). Poloxamer sebagai surfaktan menghasilkan hasil semakin meningkat Poloxamer konsentrasi hingga 6% menghasilkan penurunan ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel dan formulasi ini stabil selama periode penyimpanan, tetapi peningkatan lebih lanjut dalam konsentrasi. Poloxamer memiliki efek negatif pada ukuran partikel dan nilai rentang (Pezeshki, *et al.*, 2014).

Asam stearat merupakan asam lemak jenuh alami, memiliki biokompatibilitas yang baik dan toksisitas yang lebih rendah daripada golongan sintesis lainnya (Fundaro, *et al.*, 2000). Asam stearat

juga mengalami oksidasi yang lebih lambat daripada lipid tak jenuh (Tamjidi, *et al.*, 2013). Sedangkan pada pemilihan lipid cair minyak kedelai di dasari karena minyak kedelai merupakan minyak nabati dan pada minyak kedelai terdapat pula vitamin-vitamin yang sangat dibutuhkan oleh tubuh. Vitamin E adalah vitamin yang memiliki aktivitas antioksidan yang mampu melindungi ketahanan tubuh dari penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas. Radikal-radikal bebas merupakan hasil dari lingkungan sekitar yang tak terlindungi seperti asap rokok dan sinar matahari secara langsung. Radikal bebas juga dapat menyebabkan kerusakan sel-sel dalam tubuh. Radikal bebas juga dapat menyebabkan kanker, penyakit hati dan masalah pada kesehatan lainnya. Vitamin E sangat diperlukan untuk kesehatan dan berfungsi untuk menghambat proses penuaan kulit secara menghaluskan kulit (Thoha, 2008).

Adanya minyak atau lipid cair pada sistem NLC ini memberikan kelebihan sistem NLC dalam hal penjabakan obat karena pada umumnya bahan obat lebih larut dalam minyak daripada lipid cair (Tamjidi, *et al.*, 2013) dan adanya minyak dapat menurunkan keteraturan kisi kristal matriks lipid disebabkan oleh perbedaan panjang rantai karbon lipid dan minyak (Souto dan muller, 2007). Dari studi lain, didapatkan bahwa semakin tinggi konsentrasi lipid cair dalam sistem NLC akan meningkat kapasitas penjelasan dan dapat memperkecil ukuran partikel yang terbentuk (Hu, *et al.*, 2005)

Penelitian ini dilakukan guna mengetahui formulasi sistem NLC menggunakan lipid padat poloksamer dan asam stearat dengan lipid cair minyak kedelai dengan tiga formulasi perbandingan agar dapat diketahui karakteristik fisik dari sistem NLC yang baik dengan melakukan uji ukuran partikel, indeks polidispersi, pH dan viskositas. Sistem NLC merupakan pengembangan sistem pembawa berbasis *Solid Lipid Nanoparticle* yang memiliki kekurangan karena tingkat difusi yang rendah sehingga waktu rilis menjadi panjang, dengan kandungan air yang tinggi yang mengakibatkan terjadinya kristalisasi pada sistem, dan pada akhirnya sehingga mengurangi kelarutan senyawa bioaktif dan terjadinya *burst release* atau rilis dengan tiba-

tiba (Müller, *et al.*, 2002). NLC adalah sistem pembawa berbasis lipid yang menggunakan kombinasi matriks berupa lipid padat dan cair yang distabilkan dengan penambahan surfaktan (Rohmah, *et al.*, 2019).

Pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sistem NLC yang dibuat dengan lemak padat poloksamer dan asam stearat dengan lemak cair minyak kedelai memiliki karakteristik fisik baik sehingga mampu menjadi sistem penghantaran obat bagi obat yang bersifat lipofil sehingga dapat mencapai target.

METODE PENELITIAN

Alat. Neraca analitik (OHAUS PA214), pipet tetes, cawan porselen, mortir dan stamper, Viskometer (RION), pH meter, *Particle Size Analyzer* (HORIBA^{SZ-100}), Spuit 5cc.

Bahan. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain minyak kedelai yang diperoleh dari PT. Kalbe Farma Tbk dengan distributor PT. ADM Indonesia trading and logistics, Asam Stearat dari PT Brataco Chemika, Propilenglikol (Teknis) diperoleh dari PT. Brataco Chemika, dan Aquadest (Teknis) diperoleh dari PT. Multi Kimia Raya Nusantara.

Prosedur Penelitian.

1. Pembuatan Sistem NLC (Wu dkk., 2017).
Pembuatan sistem NLC menggunakan metode Emulsifikasi. Bahan-bahan dicampur pada *magnetic stirer* sebelum diaduk dalam *High Shear Homogenizer*. Pertama, tween 80 dipanaskan diatas *magnetic stirer* pada suhu 80°C kemudian distirer pada kecepatan 800 rpm lalu ditambahkan propilenglikol sedikit demi sedikit sambil kecepatan stirer ditambah menjadi 1000 rpm, setelah itu asam stearat ditambahkan sedikit demi sedikit hingga asam stearat larut sempurna, kemudian minyak kedelai ditambahkan sedikit demi sedikit sambil kecepatan stirer ditambah menjadi 1100 rpm, kemudian aquadest ditambahkan sedikit demi sedikit, kecepatan pengadukan dinaikkan menjadi 1500 rpm sampai semua bahan tercampur sempurna dan terbentuk sistem NLC, kemudian dilakukan pendinginan.

Tabel 1. Formula Sistem NLC

Formulasi	Konsentrasi (% b/b)					
	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI
Minyak Kedelai	3	2	1	3	2	1
Poloksamer	3	4	5	-	-	-
Asam Stearat	-	-	-	3	4	5
Tween 80	23	23	23	23	23	23
Propilenglikol	10	10	10	10	10	10
Aquadest add	100	100	100	100	100	100

2. Uji Karakteristik Visikokimia

a. Uji pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi. Kemudian elektroda dimasukkan ke dalam sediaan lalu dicatat angka yang ditunjukkan dengan pH meter. Pemeriksaan pH dilakukan repitisi sebanyak 3 kali.

b. Uji viskositas

Pemeriksaan viskositas dilakukan dengan alat viskometer *rion cone and plate*. Rotor yang digunakan yaitu rotor nomor 3, rotor dipasang pada viskometer rion kemudian dikunci berlawanan arah jarum jam. Sampel NLC sebanyak 150 ml diletakkan pada cup, sampel dipastikan bebas gelembung dan tersebar merata pada permukaan cup, setelah itu rotor dipasang ditengah tengah cup yang berisi sampel NLC kemudian alat dihidupkan. Rotor akan berputar dan jarum penunjuk viskositas akan bergerak kekanan (satuan dPas (*desipascal-second*)) (Sinko, 2006).

c. Uji ukuran partikel dan indeks polidispersi
Pemeriksaan ukuran dan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan alat HORIBA^{SZ-100} *Particle Size Analyzer*. Ditimbang 1,0 gram sampel, kemudian ditambah aquadest hingga volume 10 mL, jika didapatkan sampel yang masih keruh, sampel tersebut dilakukan pengenceran 10x. Sampel dimasukkan ke dalam kuvet kemudian kuvet dimasukkan ke dalam sampel holder. Alat dinyalakan dan dipilih menu *particle size*. Data yang diamati adalah diameter droplet rata-rata dan *polydispersity index* (PI). Pembacaan dilakukan sebanyak 3 kali.

Analisis Data.

Data karakteristik fisik *nanostructured lipid carriers* dianalisis secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Sistem NLC

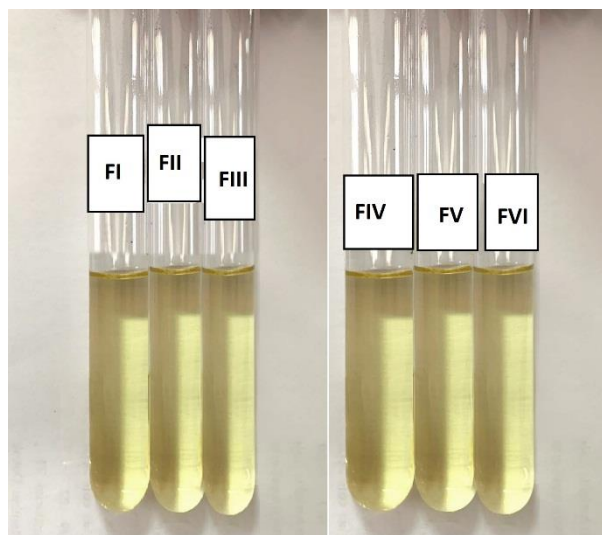
Sistem NLC dibuat dengan metode Emulsifikasi. NLC disiapkan dengan menggunakan magnetik stirer dengan pemanasan, Suhu pemanasan sangat penting diperhatikan selama proses pembuatan untuk menghindari pemanasan berlebihan yang dapat menurunkan stabilitas obat maupun sediaan akibat proses oksidasi. Sistem NLC pada penelitian ini merupakan campuran dari lipid padat, lipid cair, surfaktan, kosurfaktan dan air. Penggunaan lipid padat berfungsi mengurangi terjadinya proses difusi molekul pada NLC, yang berakibat pada peningkatan retensi dan stabilitas kimia dari komponen bioaktif, Sedangkan lipid cair berfungsi meningkatkan efisiensi enkapsulasi senyawa bioaktif. Lipid cair berfungsi meningkatkan efisiensi enkapsulasi senyawa bioaktif (Weiss, *et al.*, 2008). Sebelumnya pernah dilaporkan oleh (Soeratri, 2019) didapatkan hasil ukuran partikel NLC dengan lipid cair minyak kedelai dengan reveratrol menghasilkan ukuran partikel di bawah 1000 nm.

NLC disiapkan menggunakan metode emulsifikasi dengan menggunakan magnetik stirer dengan pemanasan. Keberhasilan sistem NLC ini, selain ukuran partikel yang diinginkan dapat tercapai, juga diperoleh NLC yang cukup stabil yang ditunjukkan tidak terjadinya pemisahan fase dan creaming (Hung, *et al.*, 2011; Fathi, *et al.*, 2018). Stabilitas fisikokimia dan fungsional dari sistem pembawa yang berbasis emulsi dapat dikontrol dengan merancang kondisi dan komposisi formulasi sehingga menghasilkan NLC stabil dengan target ukuran partikel nano (Lesmes dan McClements, 2009; McClements, 2010). Sehingga didapatkan hasil sistem NLC seperti Nanostructured Lipid Carriers sistem lemak padat poloksamer dan asam stearate dengan lemak cair minyak kedelai pada Gambar 1.

Uji Karakteristik Fisikokimia

a. Uji pH

Pengukuran pH (hasil pengukuran tercantum pada tabel 2) dilakukan dengan menggunakan pH meter. Tujuan dilakukan pemeriksaan pH pada sediaan adalah untuk mengetahui apakah pH sediaan berada dalam rentang pH kulit (4-6). Jika pH sediaan berada di luar rentang pH kulit kemungkinan sediaan dapat menyebabkan iritasi pada kulit (Carruthers *et al.*, 2005).



Gambar 1. Sistem NLC lemak padat poloksamer (FI, FII, FIII) dan asam stearat (FIV, FV, FVI) dengan lemak cair minyak kedelai

Tabel 2. Hasil Uji pH NLC

Formula	Nilai pH			Rata-rata ± SD
	R1	R2	R3	
I	5,37	5,34	5,46	5,40 ± 0,050
II	5,67	5,64	5,65	5,65 ± 0,012
III	5,38	5,40	5,41	5,40 ± 0,012
IV	5,34	5,23	5,20	5,25 ± 0,060
V	5,39	5,38	5,27	5,34 ± 0,054
VI	5,18	5,12	5,14	5,14 ± 0,025

b. Uji Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan untuk mengetahui tingkat kekentalan sistem NLC. Hasil uji viskositas yang tercantum pada tabel 3, menunjukkan bahwa Formula I dan IV dengan perbandingan (3:3) memiliki viskositas yang lebih tinggi Berdasarkan penelitian Muller dkk, 2002 diketahui bahwa dengan adanya jumlah lipid padat yang lebih besar dibandingkan lipid cair dalam pembentukan NLC mampu meningkatkan viskositasnya. Hal tersebut tidak sesuai dengan hasil yang didapatkan pada ketiga formula tersebut dikarenakan nilai viskositas formula I dan II lebih besar daripada formula III yang memiliki jumlah lipid padat lebih banyak. Hal ini bisa terjadi karena pengaruh konsentrasi lipid padat yang lebih besar sehingga dapat mempengaruhi struktur sehingga dapat mengalami perubahan serta berpengaruh terhadap viskositas, faktor ketidak stabilan lipid padat dan lipid cair juga dapat berpengaruh.

Tabel 3. Hasil Uji Viskositas NLC

Formula	Nilai Viskositas dPas			Rata – rata ±
	R1	R2	R3	SD
I	0,8	0,7	0,7	0,73 ± 0,047
II	0,5	0,6	0,5	0,53 ± 0,047
III	0,5	0,5	0,6	0,53 ± 0,047
IV	1,0	1,1	1,3	1,13 ± 0,125
V	0,7	0,7	0,8	1,13 ± 0,047
VI	0,3	0,5	0,3	0,53 ± 0,047

Tabel 5. Hasil Uji Indeks Polidispersi NLC

Formula	Nilai Indeks Polidispersi			Rata – rata ±
	R1	R2	R3	SD
I	1,003	1,112	0,653	0,92 ± 0,19
II	0,183	0,207	0,355	0,25 ± 0,76
III	0,378	0,173	0,104	0,21 ± 0,11
IV	0,360	0,441	0,362	0,38 ± 0,582
V	1,599	1,599	0,323	1,14 ± 0,582
VI	0,328	0,359	0,816	0,05 ± 0,233

c. Uji Ukuran Partikel

Sistem NLC kemudian dilanjutkan pengujian ukuran partikel. Hasil pengujian ukuran partikel dari keenam formula seperti tercantum pada tabel 4, menghasilkan ukuran partikel <1000 nm, hal ini menunjukkan bahwa ukuran partikel dari ketiga formula masuk dalam *range* ukuran partikel pada sistem NLC yaitu 10-1000 nm. Pada formula II dan III didapatkan hasil yang lebih kecil dari formula lain.

Tabel 4. Hasil Uji Ukuran Partikel NLC

Formula	Nilai Ukuran Partikel (nm)			Rata – rata ± SD
	R1	R2	R3	
I	650,2	909,1	706,9	755,4 ± 111,12
II	13,0	12,0	11,2	12,0 ± 0,74
III	9,6	11,2	11,3	10,7 ± 0,78
IV	288,9	198,4	224,7	237,3 ± 38,011
V	356,8	356,8	413,5	214,7 ± 26,822
VI	728,3	794,0	1018,8	215,7 ± 121,066

d. Uji Indeks Polidispersi

Indeks polidispersi menggambarkan tingkat keseragaman pada suatu sistem, dimana semakin kecil nilai indeks polidispersi maka distribusi partikel dalam suatu sistem monodispersi lebih seragam (Luo, Zhou and Yue, 2017). Sampel dengan nilai indeks polidispersi mendekati 0 menunjukkan sampel monodispersi, sedangkan nilai indeks polidispersi < 1 menunjukkan sampel polidispersi (Danaei dkk, 2018). Formula I dan formula V yang memiliki nilai indeks polidispersitas yang tinggi (tabel 5), hal ini dapat disebabkan karena kemungkinan droplet mengalami agregasi sehingga saling mengikat satu sama lain. Hasil pengujian ukuran indeks polidispersi dari keenam formula menunjukkan bahwa ketiga formula sampel monodispersi. Sistem monodispersi memperlihatkan distribusi ukuran partikel yang cenderung sempit yang menandakan sistem NLC monodispersi memiliki tingkat keseragaman yang baik atau homogen.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa sistem *Nanostructured Lipid Carriers* dengan lipid padat poloksamer dan asam stearat dengan lipid cair minyak kedelai mendapatkan karakteristik yang baik dan pengujian masing masing uji yang sesuai dengan *range*.

UCAPAN TERIMA KASIH

1. Kemendikbud Ristek yang telah membiayai penelitian anggaran 2021.
2. Universitas Wahid Hasyim dan Universitas Muhammadiyah Surakarta dalam memfasilitasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Carruthers, A., Carey, W., Lorenzi, C., Remington, K., Schachter, D., & Sapra, S. (2005). Randomized, Double-Blind Comparison of the Efficacy of Two Hyaluronic Acid Derivatives, Restylane Perlane and Hylaform, in the Treatment of Nasolabial Folds. *Dermatologic Surgery*, *31*, 1591–1598.
<https://doi.org/10.2310/6350.2005.31246>
- Fathi, H. A., Allam, A., Elsabahy, M., Fetih, G., & El-Badry, M. (2018). Nanostructured lipid carriers for improved oral delivery and prolonged antihyperlipidemic effect of simvastatin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. *245*.162:236.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.11.064>
- Fundaro, A, Cavalli, R., Bargoni, A., Vighetto, D., Zara, G. P., & Gasco M. R., (2000). Non-Stealth and Stealth Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Carrying Doxorubicin, Pharmacokinetics and

- Tissue Distribution After i.v. *Administrasion Rats, Pharmacol. Res.*, 42(4):337-343. <https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0695>
- Hu, F. Q., Jiang, S. P., Du, Y. Z., Yuan, H., Ye, Y. Q., & Zeng, S. (2005). Preparation and characterization of stearic acid nanostructured lipid carriers by solvent diffusion method in an aqueous system. *Colloids and Surfaces B. Biointerfaces*. 45, 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2005.08.005>.
- Hung, L. C., Basri, M., Tejo, B. A., Ismail, R., Nang, H. L. L., Hassan, H. A., & May, C. Y. (2011). An improved method for the preparations of nanostructured lipid carriers containing heat-sensitive bioactives. *Colloids and Surfaces. B: Biointerfaces*. 87(1):180–186. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.05.019>.
- Lesmes, U., & McClements, D. J., (2009). Structure–function relationships to guide rational design and fabrication of particulate food delivery systems, *Trends in Food Science & Technology*. 20 (10). 448–457. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2009.05.006>
- Luo, Y., Zhou, Z., & Yue, T. (2017). Synthesis and characterization of nontoxic chitosan-coated Fe₃O₄ particles for patulin adsorption in a juice-pH simulation aqueous. *Food Chemistry*, 221, 317–323. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.008>
- McClements, D.J., & Rao, J., (2011). Food-Grade Nanoemulsions: Formulation, Fabrication, Properties, Performance, Biological Fate, and Potential Toxicity. *Crit. Rev. Food Sci.*, 51(4). 285–330. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.559558>
- Muller, 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 1(35): S131-55. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00118-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00118-7)
- Pezeshki, A., Ghanbarzadeh, B., Mohammadi, M., Fathollahi, I., & Hamishehkar, H., (2014). Encapsulation Vitamin A Palmitate in Nanostructured Lipid Carrier (NLC)-Effect Of Surfactan Concentration on the Formulation Properties, *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 4(6):563-8. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.083>
- Rohmah, M., Raharjo, S., Hidayat, C., & Martien, R. (2019). Formulasi dan Stabilitas Nanostructured Lipid Carrier dari Campuran Fraksi Stearin dan Olein Minyak Kelapa Sawit. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 8(1). <https://doi.org/10.17728/jatp.3722>.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, USA.
- Sinko, P. J., & Shing, Y, (2011). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science, Physical Chemical and Biopharmaceutical Principle in the Pharmaceutical Science, Philadelphia*.
- Soeratri, W., Rohmawati, H., Noorma, R., (2019). Effect of Combination Soy Bean Oil And Oleic To Characteristic, Penetration, Physical Stability of Nanostructured Lipid Carriers Reservatrol, *Folia Medica Indonesiana* 55(3). <http://dx.doi.org/10.20473/fmi.v55i3.15505>
- Souto, E. B., & Muller, R. H. (2007). *Lipid Nanoparticles (Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers) for cosmetic, Dermal, and transdermal applications*. In D. Thassu, M. Dellers, & Y. Pathak, *Nanoparticulate Drug Delivery System* (pp. 213-229). New York: Informa Healthcare USA, Inc.
- Tamjidi, F., Shahedi, M., Varshosaz, J., & Nasirpour, A. (2013). Nanostructured Lipid Carriers (NLC) :A potential delivery system for bioactive food molecules. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. 19. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2013.03.002>
- Thoha, M. Y., Arfan N.S., & Nursallya. (2008). Pengaruh Suhu, Waktu dan Konsentrasi

Pelarut pada Ekstraksi Minyak Kacang Kedelai sebagai Penyedia Vitamin E. *Jurnal Teknik Kimia* 15(3).
<http://jtk.unsri.ac.id/index.php/jtk/article/view/37>

Weiss, J., Decker, E.A., McClements, D.J., Kristbergsson, K., Helgason, T. and Awad, T. (2008) Solid Lipid Nanoparticles as Delivery Systems for Bioactive Food Components. *Food Biophysics*, 3, 146-154.
<https://doi.org/10.1007/s11483-008-9065-8>

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* Vol.2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/3282693>