



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506

Majalah Farmasetika, 9 (6) 2024, 526-545
<https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v9i6.58645>

Artikel Review



Review: Nanostructured Lipid Carriers Sebagai Sistem Penghantaran Obat Rute Oral

Astriani Abdullah, Iyan Sopyan*

Program Studi Sarjana, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Jatinangor 45363

*astriani20002@mail.unpad.ac.id

(Submit 25/10/2024, Revisi 28/10/2024, Diterima 09/10/2024, Terbit 22/12/2024)

Abstrak

Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) adalah sistem penghantaran obat yang telah banyak digunakan dalam pengembangan formulasi obat oral. NLCs memanfaatkan matriks lipid padat dan cair yang meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat, serta memungkinkan pelepasan obat secara terkendali. Artikel ini bertujuan untuk meninjau efektivitas NLCs dalam meningkatkan penyerapan obat BCS kelas II, III, dan IV melalui rute oral. Metode yang digunakan adalah peninjauan literatur dengan menganalisis berbagai studi yang mengevaluasi penggunaan NLCs dalam formulasi obat rute oral. Hasil studi literatur menunjukkan bahwa NLCs memiliki stabilitas yang tinggi di lingkungan asam lambung sehingga meningkatkan ketahanan obat terhadap degradasi dan mengoptimalkan penghantaran obat ke usus. Selain itu, NLCs mampu menargetkan lokasi tertentu dalam saluran pencernaan, meningkatkan efisiensi terapi, serta mengurangi risiko efek samping sistemik. Oleh karena itu, NLCs memiliki potensi besar untuk meningkatkan efektivitas terapeutik dan optimasi dosis obat dalam formulasi obat oral pada kelas II, III, dan IV.

Kata kunci: *Nanostructured lipid carriers*, rute oral, sistem penghantaran obat

Pendahuluan

Rute oral adalah metode pemberian obat yang paling umum untuk mengobati penyakit gastrointestinal lokal dan sistemik [1]. Metode ini memiliki banyak keuntungan, mulai dari penggunaan yang mudah, sifat non-invasif, dan kenyamanan untuk pemberian obat secara mandiri [2], [3]. Meskipun rute pemberian oral umum digunakan, terdapat banyak kendala karena adanya berbagai penghalang biologis dalam saluran pencernaan. Akibatnya, obat-obatan ini menemui beberapa permasalahan utama, mulai dari kelarutan rendah, permeabilitas rendah, hingga mengalami degradasi [4].

Dalam pemberian obat melalui rute oral, kendala utama yang dihadapi adalah lingkungan abrasif di saluran pencernaan. Lingkungan abrasif berupa asam tinggi di lambung serta adanya enzim-enzim pencernaan yang dapat menyebabkan degradasi obat sebelum mencapai lokasi aksi sasaran [5], [6]. Selain lingkungan abrasif, pemberian obat secara oral juga dihadapkan dengan efek *first-pass* hepar. Obat yang terserap oleh saluran pencernaan dibawa ke hepar dan bisa mengalami perubahan metabolis sebelum memasuki sirkulasi sistemik. Proses tersebut mengakibatkan penurunan jumlah obat untuk memberikan efek terapeutik [7], [8]. NLCs mampu memberi perlindungan terhadap perubahan pH dengan menyediakan kapasitas *buffering* terhadap fluktuasi tingkat pH dalam saluran pencernaan [9]. Matriks lipid NLCs dapat melindungi dari degradasi enzimatis di saluran pencernaan [10], [11]. Karakteristik ini menjadikan NLCs dapat digunakan untuk penghantaran obat rute oral, terutama bagi obat-obatan yang rentan terhadap kondisi keras di saluran pencernaan [12], [13].

Nanostructured lipid carriers (NLCs) adalah sistem penghantaran obat berbasis lipid generasi kedua yang dirancang untuk mengatasi kekurangan *solid lipid nanoparticles* (SLNs) [14]. Berbeda dengan NLCs, SLNs sepenuhnya terdiri dari lipid padat pada suhu lingkungan, sedangkan NLCs terdiri dari campuran lipid cair dan padat [15]. Adanya lipid cair dalam NLCs mengurangi titik leleh campuran lipid sehingga matriks lipid padat dalam NLCs menjadi lebih tidak teratur dan lebih fleksibel dibandingkan dengan SLNs [16]. NLCs dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas oral obat-obatan yang sulit larut dalam air dengan cara mengubah bentuk fisik obat yang dienkapsulasi dari kristal menjadi amorf [17], [18], [19].

NLCs juga memiliki kekurangan, salah satunya yaitu kecenderungan mengalami dispersi sehingga dapat mengurangi kemampuannya dalam mempertahankan dan melindungi kandungan yang terenkapsulasi. Proses dispersi ini terjadi ketika partikel-partikel dalam NLCs terpecah atau terdistribusi secara tidak merata, mengakibatkan pelepasan bahan aktif yang terenkapsulasi dan menurunkan stabilitas formulasi [20]. NLCs juga dapat mengalami agregasi partikel. Pada saat terjadi agregasi, partikel-partikel NLCs akan bergabung dan menggumpal menjadi partikel yang lebih besar. Agregasi partikel ini dapat mengurangi stabilitas fisik dari suspensi NLCs. Ukuran partikel lebih besar bisa jadi memiliki karakteristik berbeda dalam hal distribusi atau penetrasi jaringan, yang dapat memengaruhi distribusi obat dan efektivitas terapi [21], [22]. NLCs juga berpotensi memicu stres oksidatif dengan meningkatkan kadar ROS

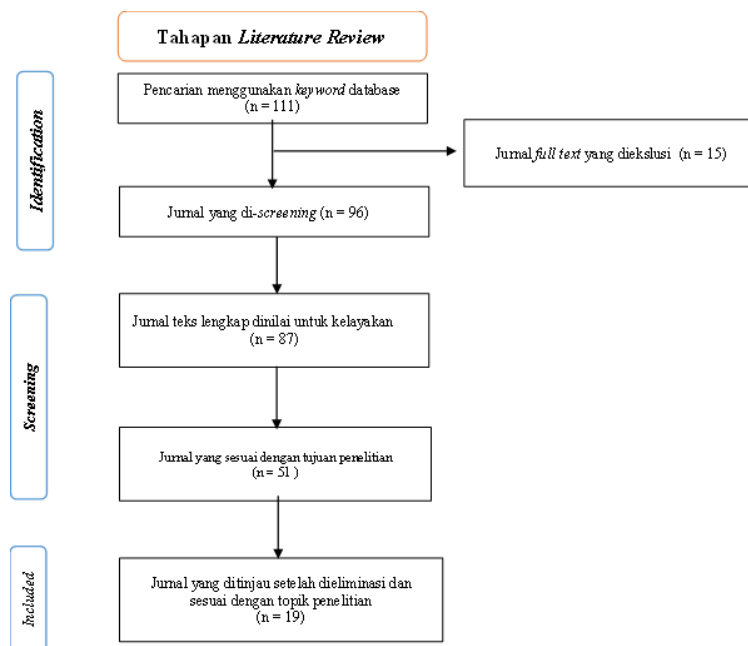
(*Reactive Oxygen Species*) di dalam sel. Kecenderungan tersebut akan lebih besar ketika NLCs terpapar faktor lingkungan, seperti sinar UVA yang dapat memperburuk proses pembentukan ROS. Produksi ROS yang berlebihan berisiko mengakibatkan kerusakan seluler lebih cepat [23]. Stres oksidatif adalah kondisi di mana terdapat ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kemampuan tubuh untuk memperbaiki kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas [24].

Topik pengembangan *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) untuk penghantaran obat melalui rute oral telah banyak dibahas dalam literatur, namun tinjauan artikel yang secara khusus membahas topik ini masih sangat terbatas. Bahkan ketika ada tinjauan artikel terkait, pembahasan umumnya hanya difokuskan kepada penggunaan NLCs untuk penghantaran obat golongan peptida.

Mempertimbangkan hal di atas, kami membuat tinjauan artikel "*Nanostructured Lipid Carriers* sebagai Sistem Penghantaran Obat Rute Oral". Kami yakin bahwa artikel ini akan sangat bermanfaat dalam pengembangan NLCs selanjutnya. Tinjauan artikel ini bertujuan untuk mengembangkan pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme, keuntungan, dan tantangan dalam penggunaan NLCs sebagai sistem penghantaran obat oral.

Metode

Studi literatur dalam tinjauan "*Nanostructured Lipid Carriers For Gastrointestinal*" Sini menggunakan basis data yang berasal dari ScienceDirect dengan memilih beberapa kata kunci seperti *ystem*" dan "*nanostructured lipid carriers in oral administration*". Kriteria eksklusi dalam tinjauan ini antara lain artikel yang dipublikasikan sebelum tahun 2014, tidak berbahasa Inggris, aksesnya tertutup (*closed access*), tinjauan artikel, serta artikel yang tidak membahas detail sistem NLCs pada rute obat secara oral. Kriteria inklusi dalam tinjauan ini mencakup artikel penelitian yang diterbitkan sejak tahun 2014, berbahasa Inggris, tersedia dalam akses terbuka, berupa artikel lengkap, merupakan hasil penelitian, dan membahas topik mendalam sistem NLCs pada rute obat secara oral.



Hasil

Berdasarkan hasil studi yang telah dilakukan, diperoleh 19 artikel penelitian. Artikel penelitian ini membahas secara detail mengenai NLCs pada rute obat secara oral.

Tabel 1. *Nanostructured Lipid Carriers* Sebagai Sistem Penghantaran pada Obat Rute Oral

Obat	BCS	Metode	Lipid Cair dan Lipid Padat	Surfaktan	Hasil	PS	PDI	ZP	EE	Pustaka
Nisoldipine	II	<i>Hot Homogenization and Ultrasonication</i>	Lipid Cair:	Lesitin	NLC menunjukkan peningkatan bioavailabilitas oral sebesar 1,09 kali dibandingkan dengan formulasi suspensi nisoldipine biasa.	110,4 ± 2,95 nm	0,202 ± 0,006	-29,4 ± 2,05 mV	97,07 ± 2,27%	[25]
			Asam Oleat	Poloxamer 188						
			Lipid Padat: Dynasan 114 (Gliseril Trilaurat)							
Baicalin	IV	<i>Emulsion-Evaporation and Low Temperature-Solidification</i>	Lipid Cair:	Poloxamer 188	Studi farmakokinetik melalui rute oral baicalin -NLC pada tikus menunjukkan bahwa nilai AUC dan MRT BA-NLC masing-masing sekitar 1,9 kali dan 1,7 kali lebih besar dibandingkan dengan suspensi baicalin tanpa NLC.	244,7 nm	0,23	-23,1 mV	59,51 ± 0,57%	[26]
			Medium Chain Triglyceride							
			Lipid Padat: Gliseril monostearat							
Iloperidone	II	<i>Melt-emulsification and Ultrasonication</i>	Lipid Cair:	Tween 80,	Studi farmakokinetik pada tikus wistar selama 24 jam menunjukkan peningkatan	160,1 ± 3,2 nm	0,23	n/d	96,25 ± 3,2%	[27]
			Medium Chain Triglyceride	Poloxamer 188						
			Lipid Padat: Asam Laurat							

Hydrochlorothiazide	IV	Homogenisasi-ultrasonikasi dan mikroemulsi	Lipid Cair: Transcutol HP Lipid Padat: Precirol ATO5 (Gliseril distearat)	Tween 80, Pluronic F68	Hydrochlorothiazide-NLC menunjukkan pelepasan obat yang berkepanjangan, selama 6 jam dan menunjukkan stabilitas selama tiga bulan.	327,6 ± 3,7 nm	0,38 ± 0,03	-25,1 ± 0,3 mV	93,2 ± 0,5%	[32]
β-karoten	II	High-pressure homogenization and Ultrasonication	Lipid Cair: High Oleic Sunflower Oil Lipid Padat: Fully hydrogenated Soybean Oil	Tween 80, Lesitin	Peningkatan kelarutan β-karoten dan penggunaan High Oleic Sunflower Oil dan Fully hydrogenated Soybean Oil dapat digunakan sebagai lipid pada NLC untuk meng kapsulasi β-karoten.	238,33 ± 1,53 nm	1,93 ± 0,03	-58,83 ± 1,14 mV	91,26 ± 2,14%	[33]
Pioglitazone	II	Penguapan emulsifikasi pelarut	Lipid Cair: Minyak Lemon Lipid Padat: Stearil Alkohol	Tween 20, Span 40	Pioglitazone-NLC memberikan pelepasan obat terkontrol sampai dengan 24 jam. Studi <i>in vivo</i> menunjukkan peningkatan permeabilitas dan bioavailabilitas pioglitazone.	241 nm	0,201	-16,93 mV	83%	[34]
Luteolin	II	High-pressure homogenization	Lipid Cair: Labrasol Lipid Padat: Glyceryl Palmitostearate	Cremophor ELP	Studi <i>in vivo</i> menunjukkan peningkatan penyerapan obat dan bioavailabilitas luteolin di dalam tikus. Persentase kumulatif luteolin yang dienkapsulasi NLC di dalam Phosphate-Buffered Saline pada waktu 0,5 jam adalah sebesar 14%.	43,89 ± 4,52 nm	0,219 ± 0,007	-19,42 ± 0,79 mV	95,63%	[35]
Rifabutin	II	Hot Homogenization	Lipid Cair: Asam Oleat Lipid Padat: Precirol ATO 5 (glyceryl palmitostearate)	Tween 80 dan Epikuron 145 V	NLC dapat dengan mudah diambil oleh makrofag (sel imun), sehingga obat dapat mencapai lokasi yang diinginkan dalam tubuh. NLC dapat menembus lapisan sel usus (Caco-2), menunjukkan potensi untuk mengatasi hambatan saluran pencernaan dan mengirimkan obat ke lokasi target.	151 ± 34 nm	0,22 ± 0,02	-24 ± 2 92,83 mV	92,83 ± 3,75 %	[36]

Bergenin	IV	Melt-emulsification dan ultrasonikasi	Lipid Cair: Tween 80 Asam Oleat Lipid Padat: Compritol 888 ATO	Penelitian ini menemukan bahwa NLC yang dioptimalkan dengan Bergenin menunjukkan peningkatan bioavailabilita, Bergenin-NLC menunjukkan bioavailabilitas 4,27 kali lebih tinggi dibandingkan dengan bergenin tanpa NLC.	159,33 nm	0,223	n/d	96,54%	[37]
Ribociclib	IV	Emulsification-Solvent Evaporation and Sonification	Lipid Cair: Solutol HS15 Labrafil M 2125 CS, Capmul MCM-C8, dan Plurol oleique Lipid Padat: asam stearat dan Capmul MCM C10	Studi <i>in vivo</i> pada tikus menunjukkan bioavailabilitas ribociclib dengan NLC lebih tinggi 3,54 kali dibandingkan dengan ribociclib tanpa NLC.	114.23 ± 2,75 nm	0,649 ± 0,043	2,61 ± 0,54 mV	87,7 ± 1,79%	[38]
Olanzapine	II	High Shear Homogenization	Lipid Cair: Fosfatidilkolin Labrasol Lipid Padat: Cholesterol	Studi <i>in vivo</i> pada kelinci menunjukkan olanzapine-NLC memberikan Cmax yang lebih tinggi (22,12 ng/ml) dan MRT yang lebih panjang (8,47 jam), yang menunjukkan bahwa obat ini lebih lama berada dalam tubuh dan lebih tersedia untuk diserap.	120,56 ± 2,60 nm	0,30	8,72 mV	88,46 ± 0,90%	[39]
Isradipine	II	High-pressure homogenization	Lipid Cair: Tween 80 dan Poloxamer 188 Labrasol Lipid Padat: Emulcire 61	Isradipine-NLC meningkatkan bioavailabilitas oral isradipine 4,207 kali lipat dan lebih dari 1,907 kali dengan penggunaan inhibitor transportasi limfatik.	80,9 ± 1,7 nm	0,251 ± 0,034	-15,8 mV	83,51 ± 2,15%.	[40]

Trimebutine Maleate	II	Hot Homogenization and Ultrasonication	Lipid Cair: Poloxamer 188 dan Tween 80. Capryol 90 Lipid Padat: Gliseril monostearate	Febuxostat-NLC memberikan pelepasan obat febuxostat yang lebih tinggi dibandingkan dengan suspensi obat Febuxostat biasa. Studi <i>in vitro</i> menunjukkan pelepasan obat terkontrol selama 12 jam.	329,80 ± 2,98 nm	0,403 ± 0,035	-24,6 ± 0,8 mV	62,32 ± 3,33%	[41]
Febuxostat	II	High Shear Homogenization	Lipid Cair: Tween 80 Asam Oleat Lipid Padat: Asam Stearat	Febuxostat-NLC memberikan pelepasan obat febuxostat yang lebih tinggi dibandingkan dengan suspensi obat Febuxostat biasa. Studi <i>in vitro</i> menunjukkan pelepasan obat terkontrol selama 12 jam.	99 nm	0,187	-17.9 mV	80% =	[42]
Dapagliflozin	III	High-Pressure Homogenization	Lipid Cair: Labrasol Lipid Padat: Gliseril monostearat	Dapaglifloxin-NLC menunjukkan profil pelepasan berkelanjutan selama 24 jam dan memberikan permeabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan dapagliflozin biasa.	159,33 nm	0,223	n/d	96,54%	[43]

Keterangan:

- n/d : tidak didefinisikan oleh peneliti
- PS : Particle Size
- PDI : Polydispersity Index
- ZP : Zeta Potential
- EE : Entrapment Efficiency

Pembahasan

Nanostructured lipid carriers (NLCs) dapat meningkatkan bioavailabilitas obat oral terutama dalam BCS kelas II, kelas III, dan kelas IV. BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) adalah kerangka kerja sistematis yang digunakan untuk mengategorikan zat obat berdasarkan kelarutan dan permeabilitas. Dengan BCS, zat obat dapat diklasifikasikan untuk memahami bagaimana obat akan diserap oleh tubuh dan untuk merancang formulasi obat yang lebih efektif [44], [45]. BCS Kelas II merupakan obat dengan kelarutan rendah, namun permeabilitas tinggi. Obat-obatan BCS kelas II ini tidak mudah larut dalam larutan berair, tetapi dapat dengan mudah

menembus membran biologis [46]. BCS kelas III merupakan obat yang memiliki kelarutan tinggi, namun permeabilitas rendah [47]. Obat BCS kelas IV memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang juga rendah. Keterbatasan ganda menimbulkan tantangan signifikan dalam formulasi dan pendistribusian obat, yang sering mengakibatkan buruknya ketersediaan hayati ketika diberikan secara oral [48]. Salah satu keuntungan NLCs adalah meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat, serta meningkatkan permeasi melalui membran mukosa usus. Pada saat obat dikonsumsi melewati rute oral, obat tersebut harus menembus membran sel yang melapisi saluran pencernaan [2]. Setelah berhasil melewati membran sel, obat kemudian masuk ke dalam sirkulasi sistemik, yaitu aliran darah yang mengedarkan obat ke seluruh tubuh [49]. Proses ini bergantung pada permeabilitas membran sel, yang menunjukkan seberapa mudah obat tersebut dapat menembus membran sel tersebut [50]. Masuknya obat ke dalam sel salah satunya melalui difusi pasif. Difusi pasif merupakan mekanisme utama obat melintasi membran sel, yang terjadi karena perbedaan kontras gradien di dalam dan luar sel [51]. Faktor-faktor seperti lipofilitas ukuran molekul dan tingkat ionisasi sangat memengaruhi kemampuan obat untuk meresap melalui membran. Jika membran sel memiliki permeabilitas yang tinggi, obat lebih mudah dan cepat diserap ke dalam aliran darah [52].

NLCs adalah generasi kedua dari *solid lipid nanoparticles* (SLNs), terdiri dari matriks lipid padat yang diinkorporasi dengan lipid cair [53]. NLCs terdiri dari matriks lipid padat tidak terstruktur yang terbuat dari campuran lipid padat dan cair serta fase air yang mengandung surfaktan atau campuran surfaktan. Biasanya lipid padat dicampur dengan lipid cair dalam rasio 70:30 hingga rasio 99,9:0,1, sedangkan kandungan surfaktan berkisar 1,5–5% (w/v) [54]. Lipid adalah komponen utama dalam NLCs yang memengaruhi kapasitas muatan obat, durasi aksi, dan stabilitas formulasi. Untuk merumuskan NLCs, lipid padat seperti asam lemak, trigliserida, digliserida, monogliserida, steroid, dan wax dapat digunakan [55], [56]. Pada NLCs, lipid padat memberikan lingkungan yang stabil, sementara lemak cair memberikan fleksibilitas dan perlindungan terhadap lingkungan eksternal [57], [58]. Dari hasil literatur, untuk lipid padat yang digunakan adalah gliseril trilaurat, gliseril monostearat, asam laurat, gliseril distearat, stearil alkohol, dan compritol 888 ATO, sementara lipid cair yang digunakan antara lain asam oleat, *medium-chain triglyceride* (MCT), Miglyol 812, Capryol PGMC, Transcutol HP, *high oleic sunflower oil*, dan minyak lemon.

Dalam formulasi NLCs, surfaktan digunakan untuk mencegah rekristalisasi selama penyimpanan [59], [60]. Kombinasi surfaktan digunakan agar menghasilkan partikel yang lebih kecil dan stabilitas penyimpanan yang lebih tinggi dibandingkan dengan surfaktan tunggal [61], [62]. Pada hasil kajian literatur, surfaktan yang digunakan adalah Pluronic F68, Poloxamer 188, Tween 80, Solutol HS-15, lesitin, Tween 20, dan Span 40.

Metode Pembuatan NLCs:

Homogenisasi

Homogenisasi tekanan tinggi

Metode ini efisien dan dapat diandalkan untuk pembuatan NLCs dalam skala besar. Selama proses homogenisasi, penggunaan tekanan tinggi dapat menyingkirkan kebutuhan akan pelarut organik dalam sediaan, menjadikannya ramah lingkungan. Homogenisasi bertekanan tinggi juga menarik untuk digunakan dalam pembuatan obat topikal dan kosmetik karena skalanya mudah ditingkatkan [63]. Homogenisasi panas memerlukan suhu tinggi, sedangkan homogenisasi dingin memerlukan suhu ruang. Kedua metode melibatkan penggabungan atau dispersi bahan aktif ke dalam lipid cair sebelum homogenisasi dengan tekanan tinggi. Selanjutnya, campuran dipindahkan melalui celah kecil homogenizer dengan tekanan tinggi (100–2000 bar) [64].

Homogenisasi panas

a) Homogenisasi metode ini dilakukan dalam suhu tinggi. Pada suhu lebih dari 5–10 °C di atas titik leburnya, lipid padat akan mulai meleleh kemudian dicampur dengan lipid cair dan obat yang akan dikemas sehingga sistem dispersi mulai terbentuk [65]. Pra-emulsi dibuat dengan mendispersikan campuran dalam larutan berair dan bersurfaktan pada suhu sama. Untuk homogenisasi, umumnya dilakukan 3–5 siklus pada 500–1500 bar [66].

Homogenisasi dingin

Metode ini melibatkan pemadatan cepat lelehan lipid yang mengandung bahan aktif menggunakan nitrogen cair atau es kering, diikuti dengan penggilingan, dispersi dalam fase surfaktan dingin, dan homogenisasi dalam suhu ruang. Alternatifnya, metode ini juga dapat dilakukan dengan pemrosesan suhu dingin menggunakan tekanan lebih tinggi, 5–10 siklus 1500 bar [67]. Keuntungan lebih lanjut dari pendekatan ini yaitu dispersi obat yang konsisten dalam lipid serta peningkatan efisiensi pengikatan obat [68].

Metode difusi pelarut-emulsifikasi

Metode difusi pelarut-emulsifikasi menggunakan pelarut organik seperti metil asetat, etil asetat, isopropil asetat, benzil alkohol, dan butil laktat yang sebagian bercampur dengan air. Pelarut organik dan air dijenuhkan satu sama lain untuk mencapai keseimbangan termodinamika. Lipid dan obat dimasukkan dalam pelarut yang dijenuhkan dengan air, kemudian diemulsikan dalam air yang mengandung penstabil untuk membentuk emulsi o/w (*oil-in-water*). Emulsi ini diencerkan dengan air (rasio 1:5 hingga 1:10) untuk memungkinkan difusi pelarut ke fase kontinu, diikuti oleh pengendapan lipid dan eliminasi pelarut melalui liofilisasi atau distilasi vakum (Duong *et al.*, 2020). Keuntungan dari metode ini yaitu penggunaan pelarut organik, sehingga memiliki toksisitas yang rendah [69].

Parameter karakterisasi pada NLCs:

Ukuran partikel dan indeks polidispersitas

Ukuran partikel mengacu pada diameter hidrodinamika nanopartikel yang diukur menggunakan metode *dynamic light scattering* (DLS). Pengukuran ini memberikan diameter rata-rata (*z-average*) dan *polydispersity Index* (PDI) sebagai indikator distribusi ukuran partikel [70]. PDI merupakan ukuran tingkat ketidakseragaman dalam distribusi ukuran partikel. Nilai lebih kecil dari 0,05 terlihat pada standar yang sangat monodispersi, sementara nilai lebih besar dari 0,7 menunjukkan distribusi ukuran partikel sangat lebar, yang mungkin tidak cocok untuk DLS. Untuk bahan nanopartikel berbasis polimer, nilai 0,2 dan di bawahnya masih sesuai dengan rentang PDI. Untuk pembawa berbasis lipid seperti liposom dan nanoliposom, PDI sebesar 0,3 dan di bawahnya menunjukkan sediaan yang homogen [71], [72].

Potensial zeta

Potensial zeta adalah parameter penting dalam mengevaluasi sifat dan kinerja nanopartikel dalam aplikasi pengiriman obat [73]. Potensial zeta merupakan ukuran dari kecenderungan partikel koloid dalam menarik ion di sekitarnya dan membentuk lapisan luar terionisasi, yang disebut lapisan ganda elektrik. Potensial zeta akan memberikan informasi seberapa stabil partikel tersebut dalam suspensi, berapa lama partikel tersebut dapat beredar dalam sistem biologis, seberapa kuat interaksi antara partikel dengan protein-protein dalam larutan, seberapa mudah partikel dapat menembus membran sel (permeabilitas), dan seberapa baik partikel tersebut dapat diterima oleh tubuh manusia tanpa menimbulkan reaksi imun yang tidak diinginkan [74]. Nanodispersi yang distabilkan secara elektrostatik memiliki nilai potensial zeta >30 mV d [75].

Efisiensi penyerapan

Efisiensi penyerapan obat menggambarkan proporsi obat yang berhasil dijerap oleh pembawa terhadap jumlah total obat yang tersedia dalam campuran tersebut. Untuk mengukur efisiensi penyerapan, digunakan kombinasi metode analitis seperti spektrofotometri UV atau kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dan metode pemisahan seperti ultrafiltrasi, sentrifugasi, atau dialisis [76], [77].

Morfologi

Morfologi dari NLCs yang dioptimalkan diperiksa menggunakan *transmission electron microscopy* (TEM) [78]. Untuk menggunakan mikroskop transmisi elektron, sampel perlu disiapkan dalam bentuk yang sangat tipis sehingga elektron dapat menembus dan menghasilkan gambar yang jelas [79]. NLCs dicampur dengan air suling untuk membentuk suspensi kecil. Suspensi tersebut kemudian diletakkan pada mes tembaga yang dilapisi dengan karbon. Grid merupakan lembaran kecil yang digunakan sebagai penyangga sampel dalam TEM. Setelah diletakkan di mes, sampel dikeringkan untuk menghilangkan air sehingga hanya struktur NLCs yang tersisa pada mes. Mes yang berisi sampel NLCs kemudian dimasukkan ke dalam TEM, dan foto

diambil pada berbagai pembesaran. Terakhir, dilakukan analisis morfologi NLCs pada skala nanometer [80].

Berdasarkan hasil tinjauan literatur, diketahui NLCs dapat merancang formulasi obat yang melepaskan obat secara perlahan dan terus-menerus. Metode ini dikategorikan aman secara studi in vitro dan in vivo karena lipid tersebut dapat terurai secara alami di dalam tubuh [58], [81]. NLCs dapat meningkatkan kestabilan obat ketika disimpan, waktu paruh yang lebih lama, meningkatkan penyerapan obat yang sulit larut dalam air, dan meningkatkan bioavailabilitas [82], [83]. NLCs juga dapat memberikan efek terapeutik yang lebih optimal karena dapat menempel di epitel dinding usus, sehingga obat dapat berada di area yang diperlukan lebih lama [84].

Kesimpulan

Dari hasil studi literatur yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa *Nanostructured Lipid Carriers* dapat meningkatkan bioavailabilitas obat oral, terutama pada BCS kelas II, kelas III, dan kelas IV. Salah satu keunggulan utama NLCs adalah kemampuan untuk meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat, serta permeasi melalui membran mukosa usus. Oleh karena itu, NLCs dapat memaksimalkan penyerapan obat ke dalam aliran darah sehingga meningkatkan efektivitas obat rute oral. Aplikasi NLCs dalam formulasi obat oral telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam menambah bioavailabilitas berbagai jenis obat, termasuk obat-obatan yang memiliki kelarutan dan penyerapan rendah. Dengan demikian, penggunaan NLCs dapat membantu mengoptimalkan efisiensi terapi obat dan mengurangi dosis yang diperlukan untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan.

Daftar Pustaka

1. A. Ren *et al.*, "Oral administration microrobots for drug delivery," *Bioact. Mater.*, vol. 39, no. January, pp. 163–190, 2024, doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.05.005.
2. M. S. Alqahtani, M. Kazi, M. A. Alsenaidy, and M. Z. Ahmad, "Advances in Oral Drug Delivery," Feb. 19, 2021, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fphar.2021.618411.
3. S. Hua, "Advances in oral drug delivery for regional targeting in the gastrointestinal tract-influence of physiological, pathophysiological and pharmaceutical factors," *Front. Pharmacol.*, vol. 11, p. 496058, 2020.
4. C. B. Fox, J. Kim, L. V Le, C. L. Nemeth, H. D. Chirra, and T. A. Desai, "Micro/nanofabricated platforms for oral drug delivery," *J. Control. Release*, vol. 219, pp. 431–444, 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.07.033>.

5. J. Lou *et al.*, "Advances in Oral Drug Delivery Systems: Challenges and Opportunities," *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 2, 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15020484.
6. V. C. Ibekwe, H. M. Fadda, E. L. McConnell, M. K. Khela, D. F. Evans, and A. W. Basit, "Interplay between intestinal pH, transit time and feed status on the in vivo performance of pH responsive ileo-colonic release systems," *Pharm. Res.*, vol. 25, no. 8, pp. 1828–1835, 2008, doi: 10.1007/s11095-008-9580-9.
7. V. Franco, P. Gershkovich, E. Perucca, and M. Bialer, "The Interplay Between Liver First-Pass Effect and Lymphatic Absorption of Cannabidiol and Its Implications for Cannabidiol Oral Formulations.," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 59, no. 12, pp. 1493–1500, Dec. 2020, doi: 10.1007/s40262-020-00931-w.
8. M. Azman, A. H. Sabri, Q. K. Anjani, M. F. Mustaffa, and K. A. Hamid, "Intestinal Absorption Study: Challenges and Absorption Enhancement Strategies in Improving Oral Drug Delivery," *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 8, pp. 1–24, 2022, doi: 10.3390/ph15080975.
9. A. Borges, V. de Freitas, N. Mateus, I. Fernandes, and J. Oliveira, "Solid lipid nanoparticles as carriers of natural phenolic compounds," *Antioxidants*, vol. 9, no. 10, pp. 1–24, 2020, doi: 10.3390/antiox9100998.
10. A. N. F. Marzaman *et al.*, "Recent Advances in Pharmaceutical Approaches of Antimicrobial Agents for Selective Delivery in Various Administration Routes," *Antibiotics*, vol. 12, no. 5, 2023, doi: 10.3390/antibiotics12050822.
11. V. H. Nguyen, V. N. Thuy, T. V. Van, A. H. Dao, and B. J. Lee, "Nanostructured lipid carriers and their potential applications for versatile drug delivery via oral administration," *OpenNano*, vol. 8, no. August, p. 100064, 2022, doi: 10.1016/j.onano.2022.100064.
12. X. Wang *et al.*, "Smart drug delivery systems for precise cancer therapy.," *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 12, no. 11, pp. 4098–4121, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.apsb.2022.08.013.
13. S. Hua, E. Marks, J. J. Schneider, and S. Keely, "Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: Selective targeting to diseased versus healthy tissue," *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, vol. 11, no. 5, pp. 1117–1132, 2015, doi: 10.1016/j.nano.2015.02.018.
14. B. Gaba, M. Fazil, A. Ali, S. Baboota, J. K. Sahni, and J. Ali, "Nanostructured lipid (NLCs) carriers as a bioavailability enhancement tool for oral administration," *Drug Deliv.*, vol. 22, no. 6, pp. 691–700, 2015, doi: 10.3109/10717544.2014.898110.

15. M. Liu, F. Wang, C. Pu, W. Tang, and Q. Sun, "Nanoencapsulation of lutein within lipid-based delivery systems: Characterization and comparison of zein peptide stabilized nano-emulsion, solid lipid nanoparticle, and nano-structured lipid carrier.," *Food Chem.*, vol. 358, p. 129840, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129840.
16. N. Izza *et al.*, "Systematic Characterization of Nanostructured Lipid Carriers from Cetyl Palmitate/Caprylic Triglyceride/Tween 80 Mixtures in an Aqueous Environment," *Langmuir*, vol. 37, no. 14, pp. 4284–4293, 2021, doi: 10.1021/acs.langmuir.1c00270.
17. N. Poonia, R. Kharb, V. Lather, and D. Pandita, "Nanostructured lipid carriers: Versatile oral delivery vehicle," *Futur. Sci. OA*, vol. 2, no. 3, 2016, doi: 10.4155/fsoa-2016-0030.
18. C. M. O'Driscoll and B. T. Griffin, "Biopharmaceutical challenges associated with drugs with low aqueous solubility-The potential impact of lipid-based formulations," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, no. 6, pp. 617–624, 2008, doi: 10.1016/j.addr.2007.10.012.
19. A. Mishra *et al.*, "Carvedilol nano lipid carriers: formulation, characterization and in-vivo evaluation.," *Drug Deliv.*, vol. 23, no. 4, pp. 1486–1494, May 2016, doi: 10.3109/10717544.2016.1165314.
20. S. Carregal-Romero *et al.*, "MRI study of the influence of surface coating aging on the in vivo biodistribution of iron oxide nanoparticles," *Biosensors*, vol. 8, no. 4, pp. 1–12, 2018, doi: 10.3390/bios8040127.
21. R. K. Shirodkar, L. Kumar, S. Mutalik, and S. Lewis, "Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Emerging Lipid Based Drug Delivery Systems," *Pharm. Chem. J.*, vol. 53, no. 5, pp. 440–453, 2019, doi: 10.1007/s11094-019-02017-9.
22. P. Jaiswal, B. Gidwani, and A. Vyas, "Nanostructured lipid carriers and their current application in targeted drug delivery," *Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol.*, vol. 44, no. 1, pp. 27–40, 2016, doi: 10.3109/21691401.2014.909822.
23. F. Bruguè, E. Damiani, F. Marcheggiani, A. Offerta, C. Puglia, and L. Tiano, "A comparative study on the possible cytotoxic effects of different nanostructured lipid carrier (NLC) compositions in human dermal fibroblasts," *Int. J. Pharm.*, vol. 495, no. 2, pp. 879–885, 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.09.033.
24. S. Doktorovova, E. B. Souto, and A. M. Silva, "Nanotoxicology applied to solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers - A systematic review of in vitro data," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 87, no. 1, pp. 1–18, 2014, doi: 10.1016/j.ejpb.2014.02.005.

25. N. Dudhipala, K. Y. Janga, and T. Gorre, "Comparative study of nisoldipine-loaded nanostructured lipid carriers and solid lipid nanoparticles for oral delivery: preparation, characterization, permeation and pharmacokinetic evaluation," *Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol.*, vol. 46, no. sup2, pp. 616–625, 2018, doi: 10.1080/21691401.2018.1465068.
26. J. Luan, F. Zheng, X. Yang, A. Yu, and G. Zhai, "Nanostructured lipid carriers for oral delivery of baicalin: In vitro and in vivo evaluation," *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 466, pp. 154–159, 2015, doi: 10.1016/j.colsurfa.2014.11.015.
27. L. Mandpe and V. Pokharkar, "Quality by design approach to understand the process of optimization of iloperidone nanostructured lipid carriers for oral bioavailability enhancement," *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 20, no. 3, pp. 320–329, 2015, doi: 10.3109/10837450.2013.867445.
28. C. Lin *et al.*, "A novel oral delivery system consisting in 'drug-in cyclodextrin-in nanostructured lipid carriers' for poorly water-soluble drug: Vinpocetine," *Int. J. Pharm.*, vol. 465, no. 1–2, pp. 90–96, 2014, doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.02.013.
29. K. M. Hosny, R. H. Bahmdan, N. A. Alhakamy, M. A. Alfaleh, O. A. Ahmed, and M. H. Elkomy, "Physically Optimized Nano-Lipid Carriers Augment Raloxifene and Vitamin D Oral Bioavailability in Healthy Humans for Management of Osteoporosis," *J. Pharm. Sci.*, pp. 1–11, 2020, doi: 10.1016/j.xphs.2020.03.009.
30. A. A. Khan, J. Mudassir, S. Akhtar, V. Murugaiyah, and Y. Darwis, "Freeze-dried lopinavir-loaded nanostructured lipid carriers for enhanced cellular uptake and bioavailability: Statistical optimization, in vitro and in vivo evaluations," *Pharmaceutics*, vol. 11, no. 2, pp. 1–19, 2019, doi: 10.3390/pharmaceutics11020097.
31. M. Elmowafy, H. M. Ibrahim, M. A. Ahmed, K. Shalaby, A. Salama, and H. Hefesha, "Atorvastatin-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs): Strategy to overcome oral delivery drawbacks," *Drug Deliv.*, vol. 24, no. 1, pp. 932–941, 2017, doi: 10.1080/10717544.2017.1337823.
32. M. Cirri *et al.*, "Design, characterization and in vivo evaluation of nanostructured lipid carriers (NLC) as a new drug delivery system for hydrochlorothiazide oral administration in pediatric therapy," *Drug Deliv.*, vol. 25, no. 1, pp. 1910–1921, 2018, doi: 10.1080/10717544.2018.1529209.
33. F. L. Lüdtkke, R. Grimaldi, L. P. Cardoso, M. L. Gigante, A. A. Vicente, and A. P. B. Ribeiro, "Development and Characterization of Fully Hydrogenated Soybean Oil and High Oleic Sunflower Oil β -carotene Loaded Nanostructured Lipid Carriers," *Food Biophys.*, vol. 18, no. 3, pp. 338–352, 2023, doi: 10.1007/s11483-023-09777-8.

34. S. Faiz *et al.*, "Pioglitazone-loaded nanostructured lipid carriers: In-vitro and in-vivo evaluation for improved bioavailability," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 79, no. November 2022, p. 104041, 2023, doi: 10.1016/j.jddst.2022.104041.
35. Y. Liu *et al.*, "Nanostructured lipid carriers versus microemulsions for delivery of the poorly water-soluble drug luteolin," *Int. J. Pharm.*, vol. 476, no. 1, pp. 169–177, 2014, doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.09.052.
36. H. Rouco *et al.*, "Rifabutin-loaded nanostructured lipid carriers as a tool in oral anti-mycobacterial treatment of crohn's disease," *Nanomaterials*, vol. 10, no. 11, pp. 1–18, 2020, doi: 10.3390/nano10112138.
37. A. Zafar, M. Yasir, D. S. Panda, and L. Singh, "Bergenin nano-lipid carrier to improve the oral delivery: Development, optimization, in vitro and in vivo evaluation," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 96, no. January, p. 105655, 2024, doi: 10.1016/j.jddst.2024.105655.
38. A. Sartaj *et al.*, "Ribociclib Nanostructured Lipid Carrier Aimed for Breast Cancer: Formulation Optimization, Attenuating In Vitro Specification, and In Vivo Scrutinization," *Biomed Res. Int.*, vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/6009309.
39. H. O. Ammar, M. M. Ghorab, M. S. Saleh, and A. M. Ghoneim, "Olanzapine Mesoporous Nanostructured Lipid Carrier: Optimization, Characterization, in Vivo Assessment, and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling," *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 20, no. 2, pp. 166–174, 2021, doi: 10.1109/TNB.2021.3052080.
40. T. Alam, M. A. Ansari, S. Baboota, and J. Ali, "Nanostructured lipid carriers of isradipine for effective management of hypertension and isoproterenol induced myocardial infarction," *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 577–588, 2022, doi: 10.1007/s13346-021-00958-x.
41. A. Motawea, W. E. Abd El Hady, and G. Ahmed El-Emam, "The protective impact of adapted trimebutine maleate-loaded nanostructured lipid carriers for alleviating the severity of acute colitis," *Drug Deliv.*, vol. 29, no. 1, pp. 906–924, 2022, doi: 10.1080/10717544.2022.2050847.
42. S. Bhatt, J. B. Sharma, R. Kamboj, M. Kumar, V. Saini, and S. Mandge, "Design and optimization of febuxostat-loaded nano lipid carriers using full factorial design," *Turkish J. Pharm. Sci.*, vol. 18, no. 1, pp. 61–67, 2021, doi: 10.4274/tjps.galenos.2019.32656.
43. A. Zafar, "Development of oral lipid based nano-formulation of dapagliflozin: Optimization, in vitro characterization and ex vivo intestinal permeation study," *J. Oleo Sci.*, vol. 69, no. 11, pp. 1389–1401, 2020, doi: 10.5650/jos.ess20162.

44. D. M. Oh, R. L. Curl, and G. L. Amidon, "Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: a mathematical model," *Pharm. Res.*, vol. 10, no. 2, pp. 264–270, Feb. 1993, doi: 10.1023/a:1018947113238.
45. Y. Tsume, D. M. Mudie, P. Langguth, G. E. Amidon, and G. L. Amidon, "The Biopharmaceutics Classification System: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC.," *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.*, vol. 57, pp. 152–163, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.ejps.2014.01.009.
46. S. Y. K. Fong, A. Ibisogly, and A. Bauer-Brandl, "Solubility enhancement of BCS Class II drug by solid phospholipid dispersions: Spray drying versus freeze-drying," *Int. J. Pharm.*, vol. 496, no. 2, pp. 382–391, 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.029>.
47. A. Parr *et al.*, "The Effect of Excipients on the Permeability of BCS Class III Compounds and Implications for Biowaivers.," *Pharm. Res.*, vol. 33, no. 1, pp. 167–176, Jan. 2016, doi: 10.1007/s11095-015-1773-4.
48. V. Asati Amit, S. Salunkhe Kishor, J. Chavan Machindra, B. Chintamani Ravindra, and R. S. R. Pratap, "Solubility enhancement of BCS classified IV drug-apixaban by preparation and evaluation of mesoporous nanomatrix," *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, vol. 11, no. 1, pp. 880–890, 2020, doi: 10.26452/ijrps.v11i1.1910.
49. N. Bertrand and J.-C. Leroux, "The journey of a drug-carrier in the body: an anatomo-physiological perspective," *J. Control. release*, vol. 161, no. 2, pp. 152–163, 2012.
50. S. Tan, T. Wu, D. Zhang, and Z. Zhang, "Cell or cell membrane-based drug delivery systems," *Theranostics*, vol. 5, no. 8, p. 863, 2015.
51. M. Sharifian Gh, "Recent experimental developments in studying passive membrane transport of drug molecules," *Mol. Pharm.*, vol. 18, no. 6, pp. 2122–2141, 2021.
52. D. Dahlgren and H. Lennernäs, "Intestinal permeability and drug absorption: predictive experimental, computational and in vivo approaches," *Pharmaceutics*, vol. 11, no. 8, 2019, doi: 10.3390/pharmaceutics11080411.
53. W. Zauner, N. A. Farrow, and A. M. R. Haines, "In vitro uptake of polystyrene microspheres: effect of particle size, cell line and cell density," vol. 71, pp. 39–51, 2001.
54. J. Pardeike, A. Hommoss, and R. H. Müller, "Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products," *Int. J. Pharm.*, vol. 366, no. 1–2, pp. 170–184, 2009, doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.10.003.

55. R. Kashapov *et al.*, "Nanocarriers for Biomedicine: From Lipid Formulations to Inorganic and Hybrid Nanoparticles.," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 13, Jun. 2021, doi: 10.3390/ijms22137055.
56. N. M. Noor, K. Sheikh, S. Somavarapu, and K. M. G. Taylor, "Preparation and characterization of dutasteride-loaded nanostructured lipid carriers coated with stearic acid-chitosan oligomer for topical delivery," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 117, pp. 372–384, 2017, doi: 10.1016/j.ejpb.2017.04.012.
57. M. Elmowafy and M. M. Al-Sanea, "Nanostructured lipid carriers (NLCs) as drug delivery platform: Advances in formulation and delivery strategies," *Saudi Pharm. J.*, vol. 29, no. 9, pp. 999–1012, 2021, doi: 10.1016/j.jsps.2021.07.015.
58. A. Khosa, S. Reddi, and R. N. Saha, "Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 103, no. February, pp. 598–613, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.055.
59. T. Miyazawa, M. Itaya, G. C. Burdeos, K. Nakagawa, and T. Miyazawa, "A Critical Review of the Use of Surfactant-Coated Nanoparticles in Nanomedicine and Food Nanotechnology.," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 16, pp. 3937–3999, 2021, doi: 10.2147/IJN.S298606.
60. A. Pezeshki, "Effect of Surfactant Concentration on the Particle Size , Stability and Potential Zeta of Beta carotene Nano Lipid Carrier Original Research Article Effect of Surfactant Concentration on the Particle Size , Stability and Potentia," *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.*, vol. 4, no. September, pp. 924–932, 2017.
61. K. Zheng *et al.*, "The effect of polymer–surfactant emulsifying agent on the formation and stability of α -lipoic acid loaded nanostructured lipid carriers (NLC)," *Food Hydrocoll.*, vol. 32, no. 1, pp. 72–78, 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2012.11.006>.
62. K. W. Wu *et al.*, "Primaquine Loaded Solid Lipid Nanoparticles (SLN), Nanostructured Lipid Carriers (NLC), and Nanoemulsion (NE): Effect of Lipid Matrix and Surfactant on Drug Entrapment, in vitro Release, and ex vivo Hemolysis," *AAPS PharmSciTech*, vol. 22, no. 7, 2021, doi: 10.1208/s12249-021-02108-5.
63. A. Chaudhuri *et al.*, "Lipid-Based Nanoparticles as a Pivotal Delivery Approach in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Therapy.," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 17, Sep. 2022, doi: 10.3390/ijms231710068.
64. 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.

65. K. Bhise, S. K. Kashaw, S. Sau, and A. K. Iyer, "Nanostructured lipid carriers employing polyphenols as promising anticancer agents: Quality by design (QbD) approach.," *Int. J. Pharm.*, vol. 526, no. 1–2, pp. 506–515, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.078.
66. V. A. Duong, T. T. L. Nguyen, and H. J. Maeng, "Preparation of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for drug delivery and the effects of preparation parameters of solvent injection method," *Molecules*, vol. 25, no. 20, pp. 1–36, 2020, doi: 10.3390/molecules25204781.
67. R. John, J. Monpara, S. Swaminathan, and R. Kalhapure, "Chemistry and Art of Developing Lipid Nanoparticles for Biologics Delivery: Focus on Development and Scale-Up.," *Pharmaceutics*, vol. 16, no. 1, Jan. 2024, doi: 10.3390/pharmaceutics16010131.
68. V. Jannin, L. Blas, S. Chevrier, C. Miolane, F. Demarne, and D. Spitzer, "Evaluation of the digestibility of solid lipid nanoparticles of glyceryl dibehenate produced by two techniques: Ultrasonication and spray-flash evaporation," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 111, no. September 2017, pp. 91–95, 2018, doi: 10.1016/j.ejps.2017.09.049.
69. J. Zhu, Y. Huang, J. Zhang, Y. Feng, and L. Shen, "Formulation, preparation and evaluation of nanostructured lipid carrier containing naringin and coix seed oil for anti-tumor application based on 'unification of medicines and excipients,'" *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 14, pp. 1481–1491, 2020, doi: 10.2147/DDDT.S236997.
70. E. Lasoń, E. Sikora, and J. Ogonowski, "Influence of process parameters on properties of nanostructured lipid carriers (NLC) formulation," *Acta Biochim. Pol.*, vol. 60, no. 4, pp. 773–777, 2013, doi: 10.18388/abp.2013_2056.
71. M. Danaei *et al.*, "Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems," *Pharmaceutics*, vol. 10, no. 2, pp. 1–17, 2018, doi: 10.3390/pharmaceutics10020057.
72. S. S. Rane and P. Choi, "Polydispersity Index: How Accurately Does It Measure the Breadth of the Molecular Weight Distribution?," *Chem. Mater.*, vol. 17, no. 4, p. 926, Feb. 2005, doi: 10.1021/cm048594i.
73. L. Chen and R. Wu, "Brinzolamide- and latanoprost-loaded nano lipid carrier prevents synergistic retinal damage in glaucoma.," *Acta Biochim. Pol.*, vol. 69, no. 2, pp. 423–428, May 2022, doi: 10.18388/abp.2020_5885.
74. Z. Németh *et al.*, "Quality by Design-Driven Zeta Potential Optimisation Study of Liposomes with Charge Imparting Membrane Additives," *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 9, 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14091798.

75. A. B. Kovačević, R. H. Müller, S. D. Savić, G. M. Vuleta, and C. M. Keck, "Solid lipid nanoparticles (SLN) stabilized with polyhydroxy surfactants: Preparation, characterization and physical stability investigation," *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 444, pp. 15–25, 2014, doi: 10.1016/j.colsurfa.2013.12.023.
76. H. Wu *et al.*, "Determination of Ferulic Acid in *Angelica sinensis* by Temperature-Controlled Hydrophobic Ionic Liquids-Based Ultrasound/Heating-Assisted Extraction Coupled with High Performance Liquid Chromatography.," *Molecules*, vol. 25, no. 15, Jul. 2020, doi: 10.3390/molecules25153356.
77. S. Daneshmand *et al.*, "Encapsulation challenges, the substantial issue in solid lipid nanoparticles characterization," *J. Cell. Biochem.*, vol. 119, no. 6, pp. 4251–4264, 2018, doi: 10.1002/jcb.26617.
78. A. M. Al-Mahallawi, A. A. Abdelbary, and S. A. El-Zahaby, "Norfloxacin loaded nano-cubosomes for enhanced management of otitis externa: In vitro and in vivo evaluation.," *Int. J. Pharm.*, vol. 600, p. 120490, May 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120490.
79. P. A. Midgley and M. Weyland, "3D electron microscopy in the physical sciences: the development of Z-contrast and EFTEM tomography," *Ultramicroscopy*, vol. 96, no. 3, pp. 413–431, 2003, doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3991\(03\)00105-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3991(03)00105-0).
80. S. Singh, A. K. Kushwaha, P. R. Vuddanda, P. Karunanidhi, and S. K. Singh, "Development and evaluation of solid lipid nanoparticles of raloxifene hydrochloride for enhanced bioavailability," *Biomed Res. Int.*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/584549.
81. H. S. Rahman *et al.*, "Acute Toxicity Study of Zerumbone-Loaded Nanostructured Lipid Carrier on BALB/c Mice Model," *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/563930.
82. G. I. Harisa, A. H. Alomrani, and M. M. Badran, "Simvastatin-loaded nanostructured lipid carriers attenuate the atherogenic risk of erythrocytes in hyperlipidemic rats.," *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.*, vol. 96, pp. 62–71, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.ejps.2016.09.004.
83. S. Khan, S. Baboota, J. Ali, S. Khan, R. S. Narang, and J. K. Narang, "Nanostructured lipid carriers: An emerging platform for improving oral bioavailability of lipophilic drugs," *Int. J. Pharm. Investig.*, vol. 5, no. 4, pp. 182–191, 2015, doi: 10.4103/2230-973X.167661.

84. A. Belouqui, M. A. Solinís, A. Delgado, C. Évora, A. Isla, and A. Rodríguez-Gascón, "Fate of nanostructured lipid carriers (NLCs) following the oral route: Design, pharmacokinetics and biodistribution," *J. Microencapsul.*, vol. 31, no. 1, pp. 1–8, 2014, doi: 10.3109/02652048.2013.788090.

