

Development of *Nanostructured Lipid Carriers* for the Treatment of Alopecia

Garnadi Jafar*, Silpi Pebriawati, Zahra A. Latifah, Reza Pratama, and Soni Muhsinin

Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Indonesia

Abstract

Androgenetic alopecia is a common form of hair loss affecting both men and women, triggered by genetic and hormonal factors, particularly dihydrotestosterone (DHT). Minoxidil and finasteride are the most frequently recommended therapies for managing androgenetic alopecia; however, these treatments often result in dermatological side effects, including skin irritation, rashes, and contact dermatitis. Furthermore, conventional treatment methods have limitations in skin penetration and optimal effectiveness. Therefore, there is a need for more effective drug delivery systems, such as Nanostructured Lipid Carriers (NLC). This study aims to explore the potential of NLC as an innovative drug delivery system for androgenetic alopecia. The methodology employed involves literature sourced from platforms such as Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed. The collected data were analyzed and managed using Mendeley® for referencing purposes. The findings from the literature indicate that NLC can enhance drug penetration into hair follicles, effectively increase drug retention in the skin, and reduce side effects. These findings underscore the potential of NLC as a promising drug delivery system to improve therapeutic responses in treating alopecia and various other skin conditions.

Keywords: Androgenetic alopecia, dihydrotestosterone (DHT) hormone, minoxidil, finasteride, nanostructured lipid carriers.

Pengembangan *Nanostructured Lipid Carriers* untuk Pengobatan Alopecia

Abstrak

Alopecia androgenetik adalah bentuk kebotakan yang umum terjadi pada pria dan wanita, dipicu oleh faktor genetik dan hormonal, terutama dihidrotestosteron (DHT). Minoksidil dan finasterid adalah terapi yang paling sering direkomendasikan untuk mengatasi alopecia androgenetik; namun, pengobatan ini sering kali menghasilkan efek samping dermatologis, termasuk iritasi kulit, ruam, dan dermatitis kontak. Selain itu, metode pengobatan konvensional memiliki keterbatasan dalam penetrasi kulit dan efektivitas optimal. Oleh karena itu, dibutuhkan sistem penghantaran obat yang lebih efektif, seperti Nanostructured Lipid Carriers (NLC). Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi NLC sebagai sistem penghantaran obat inovatif untuk alopecia androgenetik. Metode yang digunakan melibatkan literatur yang diperoleh dari platform seperti Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed. Data yang dikumpulkan dianalisis dan dikelola menggunakan Mendeley® untuk tujuan referensi. Temuan dari literatur menunjukkan bahwa NLC dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam folikel rambut, meningkatkan retensi obat di kulit, dan mengurangi efek samping. Temuan ini menegaskan potensi NLC sebagai sistem penghantaran obat yang menjanjikan untuk meningkatkan respons terapeutik dalam mengobati alopecia dan berbagai kondisi kulit lainnya.

Kata Kunci: Alopecia androgenetik, hormon dihidrotestosteron (DHT), minoksidil, finasterid, nanostructured lipid carriers

Article History:

Submitted 21 February 2024

Revised 15 April 2024

Accepted 18 July 2024

Published 20 March 2025

*Corresponding author:

garnadi.jafar@bku.ac.id

Citation:

Jafar, G.; Pebriawati, S.; Latifah, Z.A.; Pratama, R.; Muhsinin, S. Development of Nanostructured Lipid Carriers for the Treatment of Alopecia. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2025; 12 (1), 119-128.

1. Pendahuluan

Alopesia androgenetik, juga dikenal sebagai kebotakan pola-pria atau kebotakan pola-wanita, adalah jenis kebotakan yang paling umum pada pria dan wanita. Insiden Alopesia androgenetik diketahui berkaitan dengan usia, menyerang 58% pria berusia sekitar 50 tahun, 73% pria, dan 57% wanita berusia di atas 80 tahun.¹ Kondisi ini disebabkan oleh faktor genetik dan hormon, di mana folikel rambut menjadi sensitif terhadap hormon dihidrotestosteron (DHT), yang menyebabkan penipisan rambut dan akhirnya kebotakan pada area tertentu di kepala.²

Minoksidil adalah obat topikal yang sering digunakan sebagai terapi lini pertama untuk alopesia androgenetik. Minoksidil bekerja dengan merangsang pertumbuhan rambut dan memperpanjang fase pertumbuhan rambut. Obat ini tersedia dalam bentuk cairan atau busa yang dioleskan langsung ke kulit kepala. Selain pengobatan minoksidil topikal terdapat finasterid oral yang biasa digunakan untuk mengobati penyakit ini. Finasterid oral digunakan untuk menghambat konversi testosteron menjadi dihidrotestosteron (DHT), hormon yang berperan dalam miniaturisasi folikel rambut pada alopesia androgenetik. Finasterid biasanya diresepkan untuk pria dengan alopesia androgenetik.²

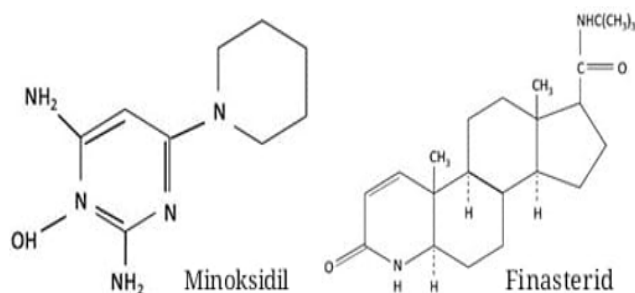
Pemberian minoksidil dalam bentuk konvensional dapat menyebabkan efek samping dermatologis seperti iritasi kulit, ruam, dan dermatitis kontak alergi.⁵ Menurut Nestor penggunaan minoksidil topikal dapat menyebabkan kulit kepala bersisik dan gatal serta penggunaan finasterid oral ditemukan menurunkan libido dan volume ejakulasi atau menyebabkan disfungsi ereksi. Selain karena efek samping yang ditimbulkan pengobatan secara konvensional sering kali memiliki keterbatasan dalam penetrasi kulit dan efektivitas pengobatan yang optimal. Oleh sebab itu diperlukan suatu sistem penghantaran obat yang tepat sehingga dapat meningkatkan efektivitas dan tolerabilitas untuk pengobatan alopesia androgenetik.

Formulasi teknologi nanopartikel untuk pengobatan alopesia telah menjadi bidang yang sangat menarik

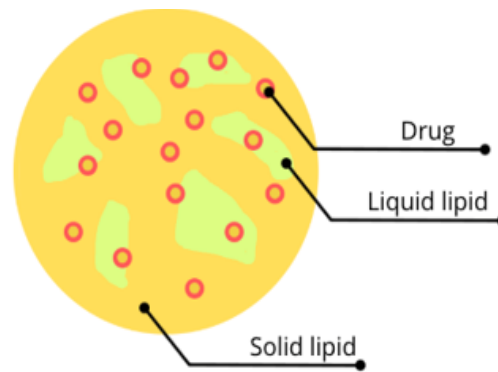
perhatian. Ditemukan bahwa sistem berukuran nano dapat membantu pengendapan dan akumulasi agen terapeutik dalam folikel rambut sehingga dapat meningkatkan retensi kulit dan meningkatkan kemanjuran untuk pengobatan alopesia. Potensi sistem nano dalam mengobati alopesia androgenetik telah dibuktikan melalui beberapa penelitian. Diketahui bahwa penggunaan nanopartikel berbasis lipid pada minoksidil meningkatkan kemanjuran pengobatan dan meminimalkan efek samping.⁵ Selain itu penggunaan nanopartikel lipid padat pada finasterid meningkatkan hasil terapi dan meningkatkan permeabilitas obat.

Lipid nanopartikel memiliki potensi yang besar dalam penghantaran obat karena memiliki beberapa keunggulan dibandingkan nanoteknologi lainnya. Keunggulan dari lipid nanopartikel diantaranya dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat, dirancang untuk mengarahkan obat ke target spesifik dalam tubuh sehingga mengurangi efek samping dan meningkatkan efektivitas pengobatan. Nanopartikel berbasis lipid juga kompatibel dengan kulit, mampu melindungi bahan yang dienkapsulasi terhadap degradasi dan dapat memberikan efek pelepasan obat terkontrol.⁷ Terdapat 2 jenis nanopartikel berbasis lipid yaitu *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) dan *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC).

Nanostructured lipid carriers (NLC merupakan sistem baru berukuran 10-1000 nm yang terdiri dari lipid padat, lipid cair (minyak) yang distabilkan oleh surfaktan.⁹ NLC merupakan sistem pembawa generasi baru dari *solid lipid nanoparticles* (SLN) yang dapat digunakan sebagai pembawa obat untuk penghantaran topikal, dermal dan transdermal. Adanya penambahan lipid cair akan mengubah struktur kisi kristal lipid padat yang teratur menjadi struktur yang tidak beraturan, sehingga dapat meningkatkan ruang bagi pemuatan senyawa aktif.¹⁰ Komponen utama NLC terdiri dari campuran fase lipid (lipid padat & lipid cair) dan fase air (air & surfaktan). Biasanya, lipid padat terdiri dari asam stearat atau monogliserida rantai panjang terkait, sedangkan lipid cair seringkali adalah asam oleat, campuran mono-, di-, atau trigliserida rantai menengah,



Gambar 1. Struktur Minoksidil(3) dan finasterid(4)



Gambar 2. Nanostructured lipid carriers

atau minyak alam.¹¹ Tujuan dari studi literatur ini yaitu untuk mengeksplorasi potensi *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) sebagai sistem penghantaran obat yang menjanjikan untuk pengobatan alopecia terutama alopecia androgenetik.

2. Bahan dan Metode

Proses penelitian menggunakan literatur yang didapatkan dengan menelusuri kata kunci seperti Alopecia androgenetik, Hormon dihidrotestosteron (DHT), Minoksidil, Finasterid, *Nanostructured Lipid Carriers* melalui Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, dan lainnya. Kemudian mengolah data yang didapatkan serta menggunakan Mendeley® dalam hal referensi. Studi literatur ini dilakukan dengan meninjau pustaka dari jurnal penelitian yang telah dipublikasikan pada 10 tahun terakhir dari mulai tahun 2013 sampai 2023 baik berupa jurnal nasional maupun jurnal internasional. Tahap studi literatur yang dilakukan diawali perancangan, pencarian, pengambilan, seleksi artikel, penentuan artikel, mengekstrak data, kemudian pelaporan hasil tinjauan artikel.

3. Hasil dan Pembahasan

Müller dan Gasco sekitar tahun 1990 pertama kali mengembangkan dan mengusulkan nanopartikel lipid padat (SLN) dengan tujuan menghindari pelarut organik yang terlibat dalam persiapan nanopartikel polimerik. SLN menjadi salah satu sistem yang paling berkembang karena memberikan stabilitas yang lebih baik daripada liposom (yang sebelumnya dikembangkan), mengeras pada suhu tubuh yang mengontrol pelepasan obat dan terbebas dari efek toksik yang terkait dengan penggunaan pelarut organik. Karena kandungan lipidnya hanya terdiri dari lipid padat, muatan obat rendah menjadi tantangan utama untuk aplikasi karena adanya perubahan internal dalam kisi kristal dan kemudian pengeluaran obat. Untuk meningkatkan muatan obat, generasi kedua nanopartikel lipid, yaitu *nanostructured lipid carriers* (NLC), dikembangkan. NLC adalah sistem biner yang mengandung kedua lipid padat dan cair yang menghasilkan inti lipid

yang kurang teratur. Ketidaktepatan pengaturan internal ini membantu dalam peningkatan akomodasi obat. Karena hal tersebut, NLC lebih unggul daripada SLN karena dapat mengenkapsulasi jumlah obat yang lebih tinggi, mengandung kandungan air yang lebih rendah, dan meningkatkan penjejakan obat dengan kebocoran minimal selama penyimpanan. Sejak itu, para peneliti telah memperhatikan NLC dan menemukan berbagai aplikasi yang berbeda.¹² *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) adalah sistem penghantaran obat yang terdiri dari partikel-partikel lipid berukuran nano. NLC dikembangkan untuk meningkatkan efisiensi pengiriman obat ke dalam kulit dan folikel rambut. Sistem ini terdiri dari campuran lipid padat dan cair yang membentuk struktur nano yang dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit dan mencapai target pengobatan dengan lebih efektif. NLC memiliki sifat-sifat yang menguntungkan seperti stabil, biodegradable, dan mampu meningkatkan retensi obat di area yang diinginkan. NLC telah digunakan dalam berbagai formulasi obat untuk pengobatan alopecia dan kondisi kulit lainnya.¹³ NLC terdiri dari fase lipid, fase air, dan surfaktan. Namun pemilihan komponen dan rasio lipid dapat memengaruhi perilaku akhir formulasi yang dikembangkan. Mengenai fase lipid, terdiri dari matriks lipid padat yang tidak sempurna yang disiapkan dengan mencampur lipid padat dan cair. Ada berbagai jenis lipid yang telah digunakan dalam formulasi NLC seperti trigliserida, gliserida parsial, asam lemak, steroid, dan lilin. Minyak (lipid cair) dan lemak mengandung campuran mono-, di-, dan trigliserida asam lemak dengan panjang rantai dan derajat tak jenuh yang berbeda. Berikut ini beberapa lipid padat serta lipi cair yang digunakan dalam pembuatan *Nanostructured lipid carriers* (NLC).

Secara umum, pemilihan lipid bergantung pada toleransi fisiologis, struktur fisikokimia, kelarutan obat, dan miscibilitas lipid padat/lipid cair. Pertama, lipid harus dikategorikan sebagai Generally Recognized As Safe (GRAS) yang tidak dapat menyebabkan efek toksik signifikan pada konsentrasi yang digunakan. Kedua, struktur fisikokimia akan menentukan keadaan

Tabel 1. Jenis-jenis lipid cair & lipid padat yang digunakan dalam pembuatan NLC.

Jenis lipid	Nama	Tujuan
Lipid Cair	Asam Oleat	Digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas oral dari karbamazepin ¹⁴
	Trigliserida Kaprilat/Kaprat (Miglyol 812)	Meningkatkan bioavailabilitas oral dari thymoquinone ¹⁵ dan vinpocetine ¹⁶
	Tokoferol/Vitamin E	Meningkatkan aktivitas anti-kanker payudara Quercetin in vitro ¹⁷
	Minyak Jintan Hitam	Menghasilkan efek sinergis dengan ekstrak marigold/wortel dalam menghambat radikal bebas reaktif ¹⁸
	Minyak Esensial Jintan	Mempercepat penyembuhan luka pada luka sayat terinfeksi ¹⁹
	Minyak Zaitun	Menghasilkan NLCs yang memuat oleuropein dengan stabilitas fisikokimia yang sesuai dan mengurangi efek sitotoksitas mungkin dari surfaktan residu ²⁰
	Minyak Almond Manis	Meningkatkan perlindungan dan stabilitas dari NLCs yang memuat minyak esensial Kayu Manis ²¹
Lipid Padat	Capmul MCM C8	Peningkatan bioavailabilitas dan distribusi limfatik tacrolimus ²²
	Compritrol 88 ATO	Penetrasi kulit fluosinolon asetonida untuk pengobatan psoriasis ²³ dan klobetasol propionat dalam gel topical ²⁴
	Precirol ATO 5	Peningkatan bioavailabilitas oral fenofibrate ²⁵ Pengiriman sin dari dapsone ²⁶
	Asam stearat	Peningkatan efikasi penyembuhan luka dari rhEGF dalam model luka eksisi penuh ketebalan kulit babi ²⁷ Pengiriman topikal tretinoin ²⁸
	Gliseril monostearat	Pelepasan terkontrol dan perlindungan asam progesteron ²⁹ Peningkatan bioavailabilitas oral raloksifen ³⁰

lipid pada suhu ruangan. Ketiga, sebelum pembuatan NLC, kelarutan obat aktif dalam lipid harus ditentukan secara esensial. Jika obat tidak larut secara preferensial dalam inti lipid, maka akan melekat pada permukaan partikel atau terinkorporasi ke dalam misel dalam fase air dan akibatnya penjejakan dan beban obat akan sangat rendah. Keempat, kompatibilitas antara lipid padat dan cair tidak diperbolehkan yang pada gilirannya memerlukan studi miscibilitas dengan memeriksa homogenitas atau pemisahan fase lipid makroskopis di bawah titik leleh lemak. Fase lipid cair yang meleleh harus terdiri dari satu fase.³¹

Dilaporkan bahwa Miglyol tidak kompatibel dengan Suppocire A, Geleol, mentega kakao, dan Witepsol E75.¹⁵ Lebih disukai untuk mencampur lipid padat dan lipid cair dalam rasio 70:30 hingga rasio 99,9:0,1.³² Namun, tergantung pada atribut formulasi, rasio tersebut dapat bervariasi. Sebagai contoh, persentase lipid cair meningkat dalam kasus NLC emulsi ganda.³³ Efisiensi enkapsulasi yang lebih tinggi dengan persentase minyak yang lebih tinggi baru-baru ini dilaporkan oleh Elmowafy dan rekan kerja dalam kasus obat yang sangat larut dalam minyak karena persentase minyak yang lebih tinggi menciptakan ruang yang cukup untuk akomodasi obat lipofilik dalam matriks lipid.²⁶ Selain itu, pelepasan obat yang lebih cepat diamati dengan konten lipid cair yang lebih tinggi oleh Fathi dan rekan kerja.³⁴ Asam lemak rantai panjang dan trigliserida rantai panjang dilaporkan menghasilkan ukuran partikel yang lebih besar

dibandingkan dengan asam lemak rantai sedang dan trigliserida rantai sedang.³⁵

Efek panjang rantai pada ukuran partikel dengan peningkatan mobilitas lipid internal dan fluiditas lapisan surfaktan. Kemungkinan untuk menggabungkan lipid yang berbeda membuat NLC menjadi sistem yang mudah untuk mencapai karakteristik yang diinginkan. Di sisi lain, NLC berbasis lipid rantai panjang dilaporkan diserap melalui sistem limfatik usus dengan bioavailabilitas yang ditingkatkan dan waktu paruh yang lebih lama. Penggabungan bahan lemak yang dikombinasikan dalam matriks lipid juga memengaruhi pola sistem. Perilaku pelepasan terkontrol dari progesteron diamati dengan menggabungkan alkohol lemak dalam matriks lipid NLC.¹⁴ Secara khusus, panjang rantai alkohol lemak jenuh terutama mempengaruhi aliran econazole nitrat dan permeabilitas melalui kulit babi. Semakin panjang rantai, semakin tinggi nilai aliran.

Interaksi yang lebih kuat antara lipid padat (precirol) dan alkohol lemak rantai panjang yang mengarah pada gangguan yang lebih besar dari lipid yang padat terkemas rapat di ruang ekstraseluler stratum korneum dibandingkan dengan alkohol lemak rantai pendek. Sebaliknya, alkohol lemak rantai pendek (C10 dan C12) dilaporkan lebih efektif sebagai enhancer penetrasi kulit dari theophylline dalam sistem non nanopartikel. Selain itu, lilin lebah dilaporkan meningkatkan pelepasan in vitro karbamazepin karena

laju degradasi yang lebih tinggi. Beralih ke lipid alami juga dieksplotasi sebagai alternatif aman untuk lipid sintesis.³⁶

Riberio dan rekan kerja mengembangkan NLC yang dimuat lidokain dengan lipid alami murni (minyak copaiba, minyak wijen, dan minyak almond sebagai lipid cair dan lilin lebah, mentega shea, dan mentega kakao sebagai lipid padat) menunjukkan biokompatibilitas yang sangat baik dalam hal viabilitas seluler dan kinerja *in vivo* yang ditingkatkan dalam hal denyut jantung larva ikan zebra dan penyumbatan saraf *ischadicus* pada tikus.³⁷ Mengenai surfaktan, NLC dapat distabilkan oleh satu surfaktan atau kombinasi lebih dari satu surfaktan dengan kandungan berkisar dari 1,5% hingga 5% (b/v). Namun, jenis dan konsentrasi surfaktan memainkan peran penting dalam merancang NLC. NLC distabilkan oleh berbagai jenis surfaktan yang secara efisien terserap ke permukaan partikel, mengurangi tegangan antarmuka. Umumnya, campuran surfaktan (hidrofilik dan lipofilik) digunakan dalam persiapan daripada menggunakan satu jenis surfaktan saja, karena campuran tersebut meningkatkan stabilitas fisik dan sifat fungsional dari sistem yang dikembangkan. Dalam beberapa kasus, kombinasi surfaktan dan biopolimer telah digunakan.³¹ Baru-baru ini, Kanwar dan rekan kerja telah merumuskan NLC yang distabilkan oleh biosurfaktan (sophorolipids; glikolipid mikroba) dengan tujuan mengembangkan sistem pengiriman obat yang ramah lingkungan. Konsentrasi surfaktan secara khusus memengaruhi ukuran partikel NLC. Secara umum, semakin tinggi konsentrasi surfaktan, semakin kecil ukuran partikelnya. Surfaktan yang paling banyak digunakan dalam literatur adalah Poloxamer 188, Tween 80³⁸ dan lecithin.²²

Terdapat beberapa metode yang digunakan untuk pembuatan *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC). Salah satu metode yang paling sering digunakan yaitu homogenisasi berkecepatan tinggi. Pada metode homogenisasi/sonikasi berkecepatan tinggi ini, obat lipofilik dilarutkan atau di dispersikan dalam campuran lipid padat cair/lipid cair yang meleleh. Suhu yang digunakan sebaiknya 10 derajat Celsius di atas titik leleh lipid padat untuk membuat sulit terjadi rekristalisasi. Larutan surfaktan air dengan suhu yang sama dituangkan ke dalam fase lipid dan pre-mikroemulsi terbentuk di bawah pengaruh pengaduk berkecepatan tinggi. Pre-emulsi kemudian dihomogenisasi lebih lanjut menggunakan homogenizer berkecepatan tinggi diikuti oleh perlakuan sonikasi probe.³¹

Karakterisasi NLC terdiri dari beberapa parameter diantaranya ukuran partikel, polidispersitas indeks (PDI), zeta potensial, efisiensi enkapsulasi dan morfologi dengan bentuk sferis. Ukuran partikel NLC

dapat mempengaruhi sifat fisik, stabilitas, dan perilaku pelepasan obat. Metode seperti *Dynamic Light Scattering* (DLS) atau Mikroskopi digunakan untuk mengukur ukuran partikel. Rentang ukuran partikel yang diharapkan yaitu <400 nm.¹²

Polidispersitas indeks (PDI) adalah parameter yang digunakan dalam analisis distribusi ukuran partikel untuk mengukur sejauh mana distribusi ukuran partikel dalam suatu sampel bersifat homogen atau heterogen. PDI berkisar dari 0 hingga 1, di mana nilai yang lebih rendah menunjukkan distribusi ukuran partikel yang lebih homogen, sedangkan nilai yang lebih tinggi menunjukkan distribusi yang lebih heterogen. Rentang PDI yang diharapkan yaitu <0,5.³⁹

Zeta potensial adalah parameter yang digunakan untuk mengukur muatan listrik relatif dari partikel dispersi dalam suatu sistem koloid. Zeta potensial memberikan informasi tentang stabilitas dispersi partikel karena interaksi elektrostatis antara partikel. Nilai zeta potensial dapat digunakan untuk memprediksi perilaku partikel dalam sistem koloid, di mana nilai yang tinggi menunjukkan adanya repulsi elektrostatis antara partikel yang dapat mencegah agregasi, sedangkan nilai yang rendah dapat mengindikasikan kemungkinan terjadinya agregasi partikel. Pengukuran zeta potensial umumnya dilakukan dengan menggunakan teknik seperti Analisis Pemindahan Elektroforesis (*Electrophoretic Light Scattering*) atau Analisis Pemindahan Elektroosmosis (*Electroosmotic Light Scattering*). Informasi yang diperoleh dari nilai zeta potensial dapat membantu dalam pemahaman interaksi partikel dalam sistem koloid dan pengembangan formulasi yang stabil. Nanopartikel dengan nilai potensial zeta lebih kecil dari -30 mV dan lebih besar dari +30 mV memiliki stabilitas lebih tinggi.

Efisiensi penjerapan atau efisiensi enkapsulasi, yang didefinisikan sebagai persentase obat yang terperangkap dalam matriks *nanocarrier* mengacu pada total masukan obat merupakan parameter penting yang digunakan untuk mengevaluasi seni penyediaan dan kualitas formulasi selama penyimpanan. Pengukuran efisiensi enkapsulasi yang tidak tepat atau tidak akurat tidak hanya dapat menyesatkan penyaringan formulasi tetapi juga menyebabkan pemberian dosis yang salah atau bahkan efek samping yang tidak diinginkan dalam aplikasi klinis.⁴⁰ Persyaratan untuk efisiensi enkapsulasi yang baik yaitu >80%.³⁹

Morfologi dilakukan melalui teknik Mikroskopi seperti *Transmission Electron Microscopy* (TEM) atau *Scanning Electron Microscopy* (SEM), morfologi partikel NLC dapat diamati untuk memahami struktur dan bentuk partikel. Karakterisasi nano partikel menggunakan

TEM (*Transmission Electron Microscopy*) dilakukan karena metode ini memungkinkan untuk mengamati morfologi dan ukuran partikel secara langsung dengan resolusi tinggi. TEM menggunakan sinar elektron untuk membentuk gambar partikel pada skala nanometer, sehingga dapat memberikan informasi yang sangat detail mengenai bentuk, ukuran, dan distribusi partikel.⁴¹ Sementara itu, SEM (*Scanning Electron Microscopy*) lebih cocok untuk mengamati permukaan partikel pada skala mikrometer, namun kurang efektif untuk mengamati partikel pada skala nanometer. Oleh karena itu, untuk karakterisasi nano partikel, penggunaan TEM lebih disarankan daripada SEM.⁴¹

Dalam studi permeasi kulit *in vitro*, akumulasi CLO di HF dari formulasi mengikuti urutan: krim komersial < larutan hidroetanol < NLC. Formulasi NLC-CLO meningkatkan retensi obat di SC dan RS dibandingkan dengan krim komersial. Studi menunjukkan jenis nanopartikel ini tidak menembus epidermis tetapi lebih banyak tertahan di SC atau appendages kutan.⁴³ Kandungan lipid NLC memberikan afinitas tinggi terhadap asam lemak yang secara alami ada di SC, dari mana mereka melepaskan isinya dan menyebar ke RS.⁴⁴ Beberapa studi telah menunjukkan formulasi nanopartikel mempromosikan permeasi kulit dan folikel dari isinya secara lebih efisien dibandingkan dengan formulasi konvensional.⁴⁵ Namun, NLC-CLO yang dievaluasi dalam studi ini menunjukkan retensi folikel yang luar biasa: formulasi NLC mampu meningkatkan jumlah CLO di HF sekitar 4,5 kali lipat dibandingkan dengan larutan CLO hidroetanol. Dibandingkan dengan krim komersial, nilai-nilai ini mencapai sekitar 40 kali lipat. Dibandingkan dengan krim komersial, terjadi penetrasi yang lebih tinggi dari CLO dari larutan hidroetanol di semua lapisan kulit. Efek ini diharapkan karena efek peningkatan permeasi etanol. Etanol digunakan sebagai ko-solven, memberikan kelarutan obat yang lebih tinggi. Larutan tersebut hanya digunakan sebagai kontrol, karena etanol tidak akan menjadi eksipien formulasi yang paling sesuai untuk kondisi dermatologis terkait inflamasi. Faktanya, sampel kulit yang terpapar larutan hidroetanol yang mengandung CLO menunjukkan perubahan nilai TEWL (*Trans Epidermal Water Loss*) yang signifikan pada separuh sampel yang diuji ($p < 0,0001$), sementara variasi yang signifikan tidak teramati pada sampel kulit yang terpapar krim komersial atau NLC-CLO. Hasil ini mengkonfirmasi potensi toksisitas larutan hidroetanol, seperti yang diamati dalam uji viabilitas sel. Sebenarnya, etanol memiliki sifat dehidrasi dan denaturasi protein, yang dapat memengaruhi struktur SC dan bahkan mengekstrak lipid dari lapisan kulit ini.⁴³

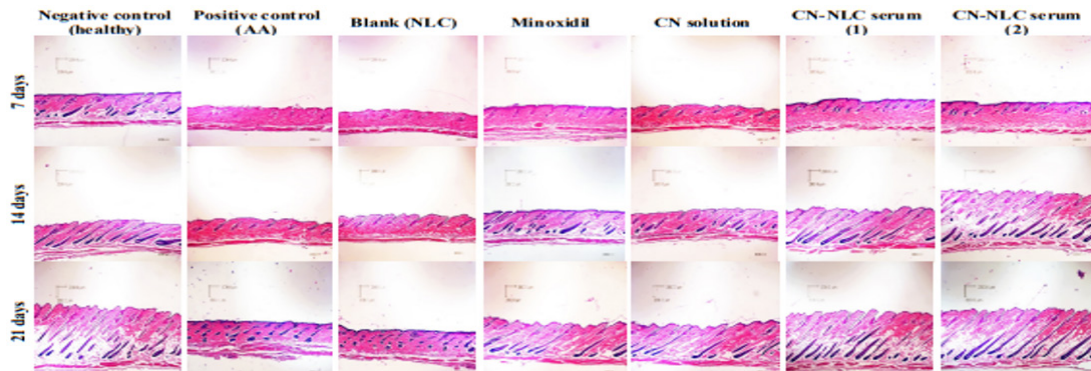
Hanya 12 jam paparan CLO-EtOH sudah cukup

untuk menyebabkan perubahan yang dapat dideteksi dalam fungsi penghalang kulit. Oleh karena itu, dapat diasumsikan penggunaan jangka panjang larutan hidroetanol dapat menghasilkan lesi yang lebih parah pada kulit, selain reaksi sensitivitas yang mungkin terjadi. Sebaliknya, aplikasi NLC memungkinkan pembentukan lapisan lipid, menutupi kulit dan mencegah kehilangan air transepidermal. Karakteristik seperti itu mungkin sangat menguntungkan dalam kondisi kulit dengan kerusakan SC. Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa selain permeasi transdermal yang lebih tinggi, larutan hidroetanol CLO tidak memberikan efek target HF. Retensi obat folikular yang terkuantifikasi setelah aplikasi NLC-CLO mendukung apa yang telah diamati dalam eksperimen mikroskopi konfokal yang disajikan: formulasi nanopartikel yang dipilih mampu mengakumulasi zat yang diteliti ke dalam HF. Oleh karena itu, meskipun akumulasi folikular yang ditingkatkan dari NLC bisa diantisipasi mengingat literatur tentang penargetan nanopartikel ke HF, perbedaan yang begitu mencolok dari formulasi komersial merupakan hasil yang sangat positif.⁴⁶

Berdasarkan hasil analisis menunjukkan bahwa pembawa lipid berstruktur nano sinkonina (CN-NLC) serum berbentuk bulat dengan ukuran partikel sekitar 500 nm. Ukuran partikel memainkan peran penting dalam penetrasi, khususnya melalui folikel rambut. Hal ini disebabkan oleh beberapa hambatan dalam folikel rambut, termasuk hambatan fisik dan kimia.

Hambatan fisik meliputi keberadaan sebum yang arah alirannya menuju permukaan kulit, anatomi folikel rambut seperti *infundibulum* dengan diameter sekitar ± 750 nm, *arco infundibulum*, dan *Tight Junctions* (TJs). Ukuran partikel CN-NLC antara 300-640 nm memiliki kemampuan penetrasi optimal ke dalam folikel rambut. Ukuran partikel <300 nm umumnya didorong keluar menuju permukaan kulit oleh aliran sebum, dan ukuran >640 nm dipertahankan di permukaan *infundibulum*.⁴⁵

Berdasarkan hasil histologi kulit pada Gambar 3 menunjukkan bahwa anatomi folikel rambut antara kontrol negatif, positif, dan kosong, serta minoksidil, larutan sinkonina (CN), dan serum pembawa lipid berstruktur nano sinkonina (CN-NLC) (1 dan 2 hari), berbeda pada hari ke-7, ke-14, dan ke-21 pengamatan. Kelompok kontrol negatif menunjukkan miniaturisasi folikel rambut dan papila dermal. Hal ini menunjukkan bahwa induksi testosteron dalam pembentukan model AA berhasil. Kelompok uji serum pembawa lipid berstruktur nano sinkonina (CN-NLC) 1 dan 2 menunjukkan bahwa anatomi mirip/dekat dengan anatomi kontrol negatif, di mana terjadi peningkatan jumlah dan ukuran folikel dibandingkan dengan kontrol positif, kosong, minoksidil, dan larutan sinkonina (CN).



Gambar 3. Pengaruh serum pembawa lipid berstruktur nano sinkonina (CN-NLC) pada folikel rambut dan papila dermal pada model tikus alopecia androgenetik (44).

Hal ini konsisten dengan hasil pengukuran panjang rambut pada setiap waktu pengamatan. Hal ini juga menunjukkan bahwa sistem pengiriman NLC secara efektif mengirimkan dan meningkatkan aktivitas sinkonina (CN) sebagai stimulan untuk pertumbuhan dan regenerasi rambut dalam kondisi Alopecia Areata (AA).

Mekanisme aktivitas sinkonina (CN) diduga melibatkan *telangiectasia*, yaitu vasodilatasi pembuluh darah, sehingga memfasilitasi pasokan nutrisi dan oksigen yang diperlukan untuk pertumbuhan dan regenerasi rambut.⁴⁷ Selain itu, sinkonina (CN) merangsang folikel rambut dan papila dermal untuk masuk ke fase anagen lebih cepat dengan mengaktifkan Wnt/ β -katenin, yang memainkan peran penting dalam morfogenesis, perkembangan, dan pertumbuhan folikel rambut. Aktivasi sinyal Wnt menginduksi perkembangan plakod rambut, dan β -katenin mengatur jalur sinyal dalam sel papila dermal, seperti *Fibroblast Growth Factor* (FGF7 dan FGF10), yang berperan dalam mengatur pertumbuhan sel epitel pada folikel rambut. Oleh karena itu, mengaktifkan Wnt/ β -katenin akan mempercepat siklus rambut memasuki fase anagen dan meningkatkan produksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Hal ini akan mengaktifkan eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*), menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah.^{47,48} Selain itu, peningkatan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) berpotensi menjaga akar rambut lebih kuat dan mencegah kehilangan atau kematian papila dermal.⁴⁹

Keberhasilan NLC dalam meningkatkan efektivitas pengobatan alopecia dibuktikan oleh beberapa penelitian. Wang *et al.*, berhasil mengembangkan NLC dari 2% minoksidil yang menghasilkan retensi tinggi minoksidil di folikel rambut tanpa menunjukkan reaksi kulit seperti eritema. Formulasi tersebut ditemukan stabil pada suhu 4°C dan suhu ruangan untuk rentang waktu yang lebih lama, dengan demikian, membuktikan kemampuan NLC sebagai sistem pengangkut yang

sangat baik untuk minoksidil.⁵¹ Selain itu, gel yang dimuat dengan NLC dari minoksidil diformulasikan dengan mengubah konsentrasi lipid padat dan cair yang menghasilkan potensi pemuatan obat yang tinggi dan pelepasan obat yang berkelanjutan dari sistem gel yang dimuat dengan NLC.⁵²

Para peneliti juga telah melakukan studi tentang perilaku rheologis dari NLC yang dimuat dengan minoksidil dan hidrogel yang dimuat dengan NLC yang menghasilkan peningkatan sifat fisikokimia obat dan perilaku pseudoplastik dari hidrogel yang dimuat dengan NLC, dengan demikian menyatakan kemampuan yang ditingkatkan dari NLC dibandingkan dengan pengobatan konvensional. Shamma *et al.*, juga menyusun NLC dari spirinolakton dengan menggunakan metode difusi dan evaporasi pelarut emulsi yang disertai dengan ultrasonikasi, yang menunjukkan pelepasan awal yang cepat diikuti oleh perilaku pelepasan yang berkelanjutan. NLC dari spirinolakton menghasilkan penargetan dan akumulasi folikel yang ditingkatkan serta penetrasi obat ke dalam folikel rambut, yang dikonfirmasi melalui gambar mikroskopi laser scanning konfokal.

Dilaporkan bahwa pengembangan NLC difenilpiron meningkatkan penyerapan melalui kulit serta termanifestasi dalam penargetan folikel yang menghasilkan peningkatan kondisi alopecia areata.⁵³ Yazdani-Arazi *et al.*, menyelidiki pengiriman folikel arginin dengan menyertakan arginin dalam NLC untuk manajemen alopecia. Berdasarkan hasil yang diperoleh, disimpulkan bahwa pengiriman obat bermuatan positif dapat dilakukan melalui NLC yang pada akhirnya membantu meningkatkan penyerapan kulit, efisiensi penangkapan, dan kapasitas pemuatan obat. Demikian pula Hatem *et al.*, merumuskan NLC dari hormon melatonin menggunakan minyak antioksidan yang menunjukkan efek samping yang lebih sedikit serta peningkatan retensi folikel dan terbukti lebih efektif daripada terapi konvensional dalam pengelolaan alopecia androgenetik.

Hasil penelitian yang dilakukan Hatem *et al.*, menunjukkan bahwa penggunaan NLC yang mengandung melatonin memberikan peningkatan signifikan dalam respons klinis pada semua 20 pasien (100%) dalam kelompok II, dibandingkan dengan 8 pasien (40%) dalam kelompok I yang diobati dengan larutan melatonin. Tidak dilaporkan efek samping oleh pasien yang menerima NLC atau larutan melatonin, menunjukkan keamanan dan kepatuhan pasien. Selain itu, penggunaan NLC juga menghasilkan penurunan yang signifikan dalam jumlah rambut yang rontok dibandingkan dengan penggunaan larutan melatonin.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Jafar *et al.*, penggunaan NLC sebagai sistem penghantaran nanoteknologi untuk vitamin E asetat memberikan keuntungan dalam meningkatkan permeabilitas dan stabilitas bahan aktif yang lipofilik. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa NLC dari vitamin E asetat memiliki stabilitas yang baik dengan potensial zeta yang sesuai (-23 mV hingga -28 mV) dan efisiensi pengebakan yang tinggi (92-97%). Stabilitas formulasi juga terlihat dari ketiadaan pemisahan fase dan morfologi partikel yang berbentuk bulat.

4. Simpulan

Berdasarkan hasil studi literasi yang dilakukan menunjukkan bahwa NLC telah terbukti dapat meningkatkan penetrasi obat ke folikel rambut, efektif dalam meningkatkan retensi obat di kulit dan mengurangi efek samping. Hasil ini menegaskan potensi NLC sebagai sistem pengiriman obat yang efektif dalam mengatasi masalah pengiriman obat ke dalam kulit dan folikel rambut, serta meningkatkan respons terapeutik pada berbagai kondisi kulit seperti alopecia.

5. Saran

Adapun saran berikut dapat dibuat untuk penelitian lebih lanjut tentang Nanostructured Lipid Carriers (NLC) untuk pengobatan alopecia:

1. Meneliti potensi penggunaan lipid alami dalam formulasi NLC untuk meningkatkan biokompatibilitas dan efikasi.
2. Mengeksplorasi aplikasi NLC yang dimuat dengan obat-obatan atau senyawa tertentu yang menargetkan mekanisme yang berbeda yang terlibat dalam alopecia untuk meningkatkan hasil pengobatan.
3. Melakukan studi untuk mengoptimalkan formulasi NLC dengan memvariasikan komposisi lipid dan surfaktan untuk meningkatkan kapasitas pemuatan obat dan profil pelepasan.

4. Mengevaluasi stabilitas jangka panjang dan masa simpan formulasi NLC untuk memastikan efektivitasnya selama periode yang lebih lama.
5. Meneliti potensi efek sinergis dari kombinasi NLC dengan sistem pengiriman lain atau modalitas pengobatan untuk hasil terapeutik yang ditingkatkan dalam manajemen alopecia.

Saran ini bertujuan untuk memajukan pemahaman dan aplikasi Nanostructured Lipid Carriers (NLC) dalam pengobatan alopecia, yang berpotensi mengarah pada strategi terapeutik yang lebih efektif dan terarah.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa data yang dipublikasikan pada naskah ini tidak ada konflik kepentingan terhadap pihak manapun.

Referensi

1. Hosking AM, Juhasz M, Atanaskova Mesinkovska N. Complementary and Alternative Treatments for Alopecia: A Comprehensive Review. Vol. 5, Skin Appendage Disorders. S. Karger AG; 2019. p. 72–89.
2. Krefft-Trzcieniecka K, Piętowska Z, Nowicka D, Szepietowski JC. Human Stem Cell Use in Androgenetic Alopecia: A Systematic Review. *Cells*. 2023;12(6).
3. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: A review. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2777–86.
4. Iamsung W, Leerunyakul K, Suchonwanit P. Finasteride and its potential for the treatment of female pattern hair loss: Evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:951–9.
5. Santos AC, Pereira-Silva M, Guerra C, Costa D, Peixoto D, Pereira I, et al. Topical Minoxidil-Loaded Nanotechnology Strategies for Alopecia. *Cosmetics*. 2020 Mar 27;7(2):21.
6. Nestor MS, Ablon G, Gade A, Han H, Fischer DL. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol [Internet]*. 2021 Dec 6;20(12):3759–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.14537>
7. Chu CC, Tan CP, Nyam KL. Development of Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) Using Pumpkin and Kenaf Seed Oils with Potential Photoprotective and Antioxidative Properties. *Eur J Lipid Sci Technol [Internet]*. 2019 Oct 28;121(10). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejlt.201900082>
8. Viegas C, Patricio AB, Prata JM, Nadhman A, Chintamaneni PK, Fonte P. Solid Lipid Nanoparticles vs. Nanostructured Lipid Carriers: A Comparative Review. *Pharmaceutics*. 2023;15(6).
9. Jafar G, Salsabilla S, Santoso R. Development And Characterization Of Compritol Ato® Base In Nanostructured Lipid Carriers Formulation With The Probe Sonication Method. *Int J Appl Pharm*. 2022 Nov 1;14(Special Issue 4):64–6.
10. Aryani R, Hidayat AF, Karimah AZ. DESAIN DAN

- OPTIMASI NLC (Nanostructured Lipid Carriers) EKSTRAK ETANOL DAUN TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L. Kuntze) DENGAN VARIASI LIPID. *J Ilm Farm Farmasyifa*. 2021;4(1):41–8.
11. Tan JYB, Yoon BK, Cho NJ, Lovrić J, Jug M, Jackman JA. Lipid nanoparticle technology for delivering biologically active fatty acids and monoglycerides. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18)
 12. Chauhan I, Yasir M, Verma M, Singh AP. Nanostructured Lipid Carriers: A Groundbreaking Approach for Transdermal Drug Delivery. *Adv Pharm Bull*. 2020 Feb 18;10(2):150–65.
 13. Brito Raj S, Chandrasekhar KB, Reddy KB. Formulation, in-vitro and in-vivo pharmacokinetic evaluation of simvastatin nanostructured lipid carrier loaded transdermal drug delivery system. *Futur J Pharm Sci*. 2019;5(1).
 14. Elmowafy M, Shalaby K, Badran MM, Ali HM, Abdel-Bakky MS, Ibrahim HM. Multifunctional carbamazepine loaded nanostructured lipid carrier (NLC) formulation. *Int J Pharm [Internet]*. 2018;550(1–2):359–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.062>
 15. Elmowafy M, Samy A, Raslan MA, Salama A, Said RA, Abdelaziz AE, et al. Enhancement of Bioavailability and Pharmacodynamic Effects of Thymoquinone Via Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Formulation. *AAPS PharmSciTech [Internet]*. 2016 Jun 25;17(3):663–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-015-0391-0>
 16. Zhai Y, Zhai G. Advances in lipid-based colloid systems as drug carrier for topic delivery. *J Control Release [Internet]*. 2014 Nov;193:90–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365914003666>
 17. Sun M, Nie S, Pan X, Zhang R, Fan Z, Wang S. Quercetin-nanostructured lipid carriers: Characteristics and anti-breast cancer activities in vitro. *Colloids Surfaces B Biointerfaces [Internet]*. 2014 Jan;113:15–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927776513005493>
 18. Lacatusu I, Istrati D, Bordei N, Popescu M, Seciu AM, Panteli LM, et al. Synergism of plant extract and vegetable oils-based lipid nanocarriers: Emerging trends in development of advanced cosmetic prototype products. *Mater Sci Eng C [Internet]*. 2020 Mar;108:110412. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092849311932661X>
 19. Tazehjani DAJ, Farahpour MR, Hamishehkar H. Effectiveness of topical caraway essential oil loaded into nanostructured lipid carrier as a promising platform for the treatment of infected wounds. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp [Internet]*. 2021 Feb;610:125748. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927775720313418>
 20. Huguet-Casquero A, Xu Y, Gainza E, Pedraz JL, Beloqui A. Oral delivery of oleuropein-loaded lipid nanocarriers alleviates inflammation and oxidative stress in acute colitis. *Int J Pharm [Internet]*. 2020 Aug;586:119515. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517320304993>
 21. Bashiri S, Ghanbarzadeh B, Ayaseh A, Dehghannya J, Ehsani A, Ozyurt H. Essential oil-loaded nanostructured lipid carriers: The effects of liquid lipid type on the physicochemical properties in beverage models. *Food Biosci [Internet]*. 2020 Jun;35:100526. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212429218310381>
 22. Khan S, Shaharyar M, Fazil M, Hassan MQ, Baboota S, Ali J. Tacrolimus-loaded nanostructured lipid carriers for oral delivery-in vivo bioavailability enhancement. *Eur J Pharm Biopharm [Internet]*. 2016 Dec;109:149–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641116307251>
 23. Pradhan M, Singh D, Murthy SN, Singh MR. Design, characterization and skin permeating potential of Fluocinolone acetonide loaded nanostructured lipid carriers for topical treatment of psoriasis. *Steroids [Internet]*. 2015 Sep;101:56–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039128X15001762>
 24. Nagaich U, Gulati N. Nanostructured lipid carriers (NLC) based controlled release topical gel of clobetasol propionate: design and in vivo characterization. *Drug Deliv Transl Res [Internet]*. 2016 Jun 12;6(3):289–98. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13346-016-0291-1>
 25. Tran TH, Ramasamy T, Truong DH, Choi HG, Yong CS, Kim JO. Preparation and Characterization of Fenofibrate-Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Oral Bioavailability Enhancement. *AAPS PharmSciTech [Internet]*. 2014 Dec 18;15(6):1509–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-014-0175-y>
 26. Elmowafy M, Shalaby K, Ali HM, Alruwaili NK, Salama A, Ibrahim MF, et al. Impact of nanostructured lipid carriers on dapson delivery to the skin: in vitro and in vivo studies. *Int J Pharm [Internet]*. 2019 Dec;572:118781. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517319308269>
 27. Gainza G, Bonafonte DC, Moreno B, Aguirre JJ, Gutierrez FB, Villullas S, et al. The topical administration of rhEGF-loaded nanostructured lipid carriers (rhEGF-NLC) improves healing in a porcine full-thickness excisional wound model. *J Control Release [Internet]*. 2015 Jan;197:41–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365914007378>
 28. Ghate VM, Lewis SA, Prabhu P, Dubey A, Patel N. Nanostructured lipid carriers for the topical delivery of tretinoin. *Eur J Pharm Biopharm [Internet]*. 2016 Nov;108:253–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641116303861>
 29. Elmowafy M, Shalaby K, Badran MM, Ali HM, Abdel-Bakky MS, El-Bagory I. Fatty alcohol containing nanostructured lipid carrier (NLC) for progesterone oral delivery: In vitro and ex vivo studies. *J Drug Deliv Sci Technol [Internet]*. 2018;45:230–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.03.007>
 30. Shah N V., Seth AK, Balaraman R, Aundhia CJ, Maheshwari RA, Parmar GR. Nanostructured lipid carriers for oral bioavailability enhancement of raloxifene: Design and in vivo study. *J Adv Res [Internet]*. 2016 May;7(3):423–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2090123216300042>
 31. Elmowafy M, Al-Sanea MM. Nanostructured lipid carriers (NLCs) as drug delivery platform: Advances in formulation and delivery strategies. *Saudi Pharm J*. 2021 Sep;29(9):999–1012.

32. Beloqui A, Solinís MÁ, Rodríguez-Gascón A, Almeida AJ, Préat V. Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics. Vol. 12, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2016. p. 143–61.
33. Khosa A, Reddi S, Saha RN. Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018;103(April):598–613. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.055>
34. Fathi HA, Allam A, Elsabahy M, Fetih G, El-Badry M. Nanostructured lipid carriers for improved oral delivery and prolonged antihyperlipidemic effect of simvastatin. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2018;162:236–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.11.064>
35. Pokharkar V, Patil-Gadhe A, Kaur G. Physicochemical and pharmacokinetic evaluation of rosuvastatin loaded nanostructured lipid carriers: influence of long- and medium-chain fatty acid mixture. *J Pharm Investig*. 2018;48(4):465–76
36. Elmowafy M, Shalaby K, Badran MM, Ali HM, Abdel-Bakky MS, Ibrahim HM. Multifunctional carbamazepine loaded nanostructured lipid carrier (NLC) formulation. *Int J Pharm* [Internet]. 2018 Oct;550(1–2):359–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517318306471>
37. Ribeiro LNM, Breitzkreitz MC, Guilherme VA, da Silva GHR, Couto VM, Castro SR, et al. Natural lipids-based NLC containing lidocaine: from pre-formulation to in vivo studies. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2017;106:102–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.05.060>
38. Sharma K, Hallan SS, Lal B, Bhardwaj A, Mishra N. Development and characterization of floating spheroids of atorvastatin calcium loaded NLC for enhancement of oral bioavailability. *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol* [Internet]. 2016 Aug 17;44(6):1448–56. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21691401.2015.1041637>
39. Iannuccelli V, Coppi G, Romagnoli M, Sergi S, Leo E. In vivo detection of lipid-based nano- and microparticles in the outermost human stratum corneum by EDX analysis. *Int J Pharm* [Internet]. 2013 Apr;447(1–2):204–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517313002111>
40. Santos GA, Angelo T, Andrade LM, Silva SMM, Magalhães PO, Cunha-Filho M, et al. The role of formulation and follicular pathway in voriconazole cutaneous delivery from liposomes and nanostructured lipid carriers. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2018 Oct;170:341–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927776518304089>
41. Aliofkhaezrai M. Handbook of nanoparticles. *Handb Nanoparticles*. 2015;1–1426.
42. Angelo T, El-Sayed N, Jurisic M, Koenneke A, Gelfuso GM, Cunha-Filho M, et al. Effect of physical stimuli on hair follicle deposition of clobetasol-loaded Lipid Nanocarriers. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–13.
43. Lauterbach A, Müller-Goymann CC. Applications and limitations of lipid nanoparticles in dermal and transdermal drug delivery via the follicular route. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2015 Nov;97:152–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641115002805>
44. Hariyanti H, Mauludin R, Sumirtapura YC, Kurniati NF. Activity and Safety of Cinchonine Nanostructured Lipid Carriers as a Hair Growth Stimulant in Mice Model of Androgenetic Alopecia. *Sains Malaysiana*. 2023;52(6):1671–83.
45. Lademann J, Darvin ME, Meinke MC, Patzelt A. Characterization of Penetration of Particles After Dermal Application. In: *Nanocosmetics* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 217–31. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16573-4_11
46. Mathes C, Melero A, Conrad P, Vogt T, Rigo L, Selzer D, et al. Nanocarriers for optimizing the balance between interfollicular permeation and follicular uptake of topically applied clobetasol to minimize adverse effects. *J Control Release* [Internet]. 2016;223:207–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.12.010>
47. Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, Leung SWS. Thirty Years of Saying NO: Sources, Fate, Actions, and Misfortunes of the Endothelium-Derived Vasodilator Mediator. *Circ Res*. 2016;119(2):375–96.
48. Leveque M, Mas C, Haure M, Lejeune O, Duplan H, Castex-Rizzi N, et al. 601 Hair growth properties of Cinchona succirubra Extract, Leontopodium alpinum Extract and Manganese PCA in human hair follicle dermal papilla cells. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2021;141(5):S104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.02.629>
49. Hariyanti H, Mauludin R, Sumirtapura YC, Kurniati NF. A Review: Pharmacological Activities of Quinoline Alkaloid of Cinchona sp. *Biointerface Res Appl Chem*. 2023;13(4):1–13.
50. Wang W, Chen L, Huang X, Shao A. Preparation and Characterization of Minoxidil Loaded Nanostructured Lipid Carriers. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2016;(18). Available from: <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-016-0519-x>
51. Aburahma MH. Follicular delivery of spironolactone via nanostructured lipid carriers for management of alopecia. 2014;5449–60.
52. Lin Y ku, Al-swayeh SA, Leu Y lii, Shen F ming, Fang J you. Squalene-Containing Nanostructured Lipid Carriers Promote Percutaneous Absorption and Hair Follicle Targeting of Diphencyprone for Treating Alopecia Areata. 2013;435–46.
53. Hatem S, Nasr M, Moftah NH, Ragai MH, Ahmed S, Elkhesheh SA. Expert Opinion on Drug Delivery Clinical cosmeceutical repurposing of melatonin in androgenic alopecia using nanostructured lipid carriers prepared with antioxidant oils nanostructured lipid carriers prepared with antioxidant oils. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2018;00(00):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1517740>
54. Journal AI, Yazdani-arazi SN, Ghanbarzadeh S, Adibkia K, Kouhsoltani M, Hamishehkar H. Histological evaluation of follicular delivery of arginine via nanostructured lipid carriers : a novel potential approach for the treatment of alopecia. *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol* [Internet]. 2017;0(0):1379–87. Available from: <https://doi.org/10.1080/21691401.2016.1241794>