

Review Artikel

Potensi *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dengan Zat Aktif Ekstrak Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb.) sebagai Sediaan *Topical Gel* Anti-*photoaging*

Komang Dian Aditya Putra^{1*}, G. A. Desya Pradnyaswari¹, Eka Indra Setyawan¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
kmadityaputra2854@gmail.com

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Paparan sinar UVB berlebih pada kulit akan menstimulasi produksi ROS yang bertanggung jawab dalam stres oksidatif pada kulit dengan merusak serat jaringan ikat sehingga menimbulkan manifestasi klinis berupa kerutan yang kerap disebut sebagai *photoaging*. Pencegahan *photoaging* salah satunya dapat dilakukan dengan mengaplikasikan tanaman herbal yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi seperti herba pegagan. Untuk dapat mengaplikasikan herba pegagan, diperlukan suatu inovasi sediaan yang dapat menghantarkan kandungan senyawa sehingga dapat menghasilkan efek yang optimal salah satunya yaitu menggunakan sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) yang terinkorporasi dalam basis gel. Artikel ini bertujuan untuk mengetahui potensi dari sistem NLC dengan zat aktif herba pegagan untuk mencegah *photoaging*. Adapun metode yang digunakan untuk membuat artikel ini yaitu *literature review*. Hasil yang diperoleh yaitu herba pegagan mengandung berbagai senyawa sehingga mampu memberikan aktivitas antioksidan yang tinggi. Selain itu, tanaman ini juga telah dilakukan pengujian secara *in silico* dengan *molecular docking* serta pengujian secara *in vitro* terhadap beberapa target yang bertanggung jawab dalam terjadinya *photoaging*. Sistem NLC memiliki stabilitas, kelarutan, serta kemampuan absorpsi zat aktif yang lebih baik. NLC sebagai sistem pembawa zat aktif ekstrak herba pegagan yang terinkorporasi dalam basis gel sangat potensial untuk digunakan sebagai upaya preventif maupun kuratif pada *photoaging* melalui rute administrasi topikal. Namun diperlukan penelitian lebih lanjut baik secara *in vitro*, *in vivo*, uji klinis, serta optimasi formula agar didapatkan sediaan yang mampu memberikan aktivitas anti-*photoaging* yang optimal dan dapat diterima oleh masyarakat luas.

Kata Kunci– Antioksidan, anti-*photoaging*, gel, *nanostructured lipid carrier*, pegagan

1. PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara tropis yang terletak di sepanjang garis khatulistiwa sehingga mendapatkan paparan sinar ultraviolet yang cukup tinggi di sepanjang tahun. Paparan sinar ultraviolet (UV) pada kulit dapat menghasilkan radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS) yang bertanggung jawab dalam stres oksidatif pada kulit dengan merusak serat jaringan ikat. Hal ini mengakibatkan penuaan pada kulit dan kerusakan pada membran sel [1]. Penuaan yang diakibatkan oleh paparan sinar ultraviolet ini dikenal dengan sebutan *photoaging*. *Photoaging* menyebabkan penuaan dini seperti penipisan pada kulit dan munculnya keriput karena rusaknya struktur integritas *extracellular matrix* (ECM) yang kaya akan struktur kolagen dan elastin yang berfungsi memelihara elastisitas dan kemampuan hidrasi kulit [2].

Indonesia dianugerahi oleh keragaman sumber daya alam yang membuatnya memiliki berbagai jenis tanaman herbal yang bagian-bagiannya dapat dimanfaatkan dan dikembangkan di bidang kesehatan. Hal tersebut dikarenakan metabolit yang terkandung di dalamnya membuat

tidak sedikit jenis tumbuhan memiliki efek farmakologis seperti antioksidan. Salah satu tanaman herbal yang berkhasiat dan berpotensi besar untuk dikembangkan dalam rangka mencegah *photoaging* adalah herba pegagan. Herba pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb) merupakan salah satu tanaman herbal yang kerap digunakan dan ditemukan berlimpah di China, Jepang, Italia, Sri Lanka, Iran, India, Madagaskar, Amerika, Australia, Afrika Selatan, Malaysia, tak terkecuali di Indonesia [3]. Herba pegagan juga merupakan tanaman yang termasuk ke dalam daftar Usadha Bali dengan beragam metabolit primer maupun sekunder yang mampu memberikan efek farmakologis seperti anti-*photoaging* [4]. Kandungan senyawa kimia tertinggi pada herba pegagan yaitu senyawa golongan terpenoid yaitu asiatikosida, asam madekasik, madekakosida, dan asam asiatik. Namun, senyawa tersebut memiliki bobot molekul yang tinggi dan stabilitas kimia yang rendah sehingga akan menghambat absorpsi zat aktif setelah dilakukan administrasi secara topikal [5], [6].

Untuk dapat mengaplikasikan herba pegagan, diperlukan suatu inovasi sediaan yang dapat menghantarkan kandungan senyawa sehingga dapat menghasilkan efek yang optimal. Salah satu bentuk sediaan yang potensial untuk digunakan yaitu gel karena mampu menghasilkan efek sejuk, tidak meninggalkan lapisan *film* yang sulit dibersihkan sehingga lebih nyaman saat digunakan [7]. Namun, sediaan gel bersifat hidrofilik sehingga menyebabkan sulitnya menghantarkan senyawa aktif yang bersifat hidrofobik seperti yang terkandung dalam herba pegagan. Oleh karena itu, ekstrak herba pegagan dilakukan enkapsulasi dengan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) yang diinkorporasikan pada basis gel. Melalui permasalahan tersebut, tulisan ini bertujuan untuk mengetahui potensi zat aktif ekstrak herba pegagan dalam bentuk sediaan NLC gel topikal sebagai anti-*photoaging* menggunakan metode literatur review.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam pembuatan artikel ini yaitu *literature review*. Kualifikasi jurnal penelitian yang digunakan yaitu relevan dan telah terpublikasi secara nasional maupun internasional dengan prioritas 5 tahun terakhir atau dalam rentang 2017-2022. Pencarian data menggunakan *search engine* elektronik seperti Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, ResearchGate, serta penyedia jurnal ilmiah lainnya.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Patofisiologi *Photoaging*

Penuaan dini merupakan akibat dari berkurangnya fungsi fisiologis dan metabolisme yang mana dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu penuaan alami dan penuaan eksogen [8]. Penuaan pada kulit dapat disebabkan oleh beberapa faktor, sebagai contoh yaitu usia, paparan sinar UV, polusi lingkungan, merokok, serta penggunaan alkohol yang mana menyebabkan penuaan eksogen. Faktor yang paling berperan dalam proses penuaan kulit adalah paparan sinar UV [9]. Paparan sinar UV berlebih khususnya UVB akan menstimulasi produksi ROS (*superoxide anion* [O²⁻], *hydroxyl radical* [OH], dan *hydrogen peroxide* [H₂O₂]) yang akan menyebabkan stres oksidatif pada kulit. Stres oksidatif artinya terjadi ketidakseimbangan reduksi dan oksidasi yang akan menyebabkan kerusakan protein, DNA, dan lipid pada tubuh [10].

Salah satu jaringan yang sangat berperan penting dalam *photoaging* yaitu ECM [11]. ECM merupakan struktur jaringan yang tersusun atas protein seperti kolagen dan elastin yang berperan dalam elastisitas dan kemampuan hidrasi kulit [12]. Paparan sinar UVB yang terpapar pada kulit akan menginisiasi produksi ROS yang akan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *interleukin-1 β* (IL-1 β), dan *interleukin-6* (IL-6) [13]. Selain itu, ROS juga akan menstimulasi transduksi dari *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPKs) [14]. Melalui transduksi MAPKs, kemudian terjadi aktivasi dari *activate protein-1* (AP-1) dan *Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells* (NF- κ B). Aktivasi AP-1 dan NF- κ B menyebabkan keratinosit dan fibroblas mensekresikan enzim *matrix metalloproteinase* (MMP) yang tinggi seperti MMP-1 (*interstitial collagenase*), MMP-3 (*stromelysin-1*), MMP-9 (*gelatinase B*) dan MMP-12 (*macrophage elastase*) [15]. Di samping itu, ROS juga diregulasikan oleh *Kelch-like ECH-associated protein 1/NF-E2-related factor 2* (KEAP1/Nrf2) sebagai respon dari stress oksidatif [16]. Translokasi sejumlah Nrf2 bebas dari sitoplasma menuju nukleus serta transkripsi dari *antioxidant response element* (ARE) akan berkurang selama proses penuaan kulit [17]. Selain itu, tingginya eksresi enzim MMP diketahui sebagai penyebab dari rusaknya ECM karena hilangnya elastisitas sehingga muncul kerutan yang merupakan manifestasi klinis dari *photoaging* [2].

Komponen Fitokimia Ekstrak Herba Pegagan

Herba pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb.) merupakan tanaman yang berasal dari famili Apiaceae yang pada umumnya dimanfaatkan sebagai nutrasetikal, suplemen makanan, hingga kosmetika. Beragamnya manfaat dari herba pegagan diinisiasi oleh melimpahnya kandungan senyawa kimia yang terkandung di dalamnya [18]. Tanaman ini telah tercatat mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, terpenoid, saponin, dan steroid [19]. Ekstrak etanol pegagan dilaporkan mengandung asam asiatik, asiatikosida, madekasosida, dan asam madekasik [20]. Berdasarkan penelitian lain, dilaporkan juga bahwa ekstrak air herba pegagan mengandung asam galat, rutin, kaempferol, katekin, dan kuersetin. Sedangkan pada ekstrak etanolnya mengandung rutin, kaempferol, kuersetin, luteolin [21]. Komponen fitokimia herba pegagan juga sangat dipengaruhi oleh metode dan pelarut pada saat dilakukannya ekstraksi yang mana dapat dilihat pada Tabel. 1.

Tabel 1. Komponen Fitokimia Herba Pegagan Berdasarkan Metode Ekstraksi

Metode Ekstraksi	Pelarut	Jenis metabolit	Referensi
<i>Ultrasound Assisted Extraction</i> (UAE)	Metanol	Tanin, flavonoid, terpenoid, saponin, alkaloid, steroid	[19]
	Metanol:air (9:1)	Asam asiatik, asiatikosida, madekasosida, asam madekasik	[20]
	Etil asetat:air (99:1)	Alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid	

<i>Solvent Free Microwave Assisted Extraction (SFME)</i>	-	Polifenol dan karotenoid	[22]
		Asiatikosida	[23]
<i>Enzymatic Pretreatment Microwave Extraction (EPME)</i>	Larutan selulosa 3%	Asiatikosida	[24]
<i>Microwave Assisted extraction (MAE)</i>	Metanol:air (9:1)	Asam asiatik, asiatikosida, madekasosida	[25]
<i>Soxhlet</i>	Etanol	Sterol, alkaloid, flavonoid, dan saponin	[26]
	Metanol	Alkaloid, fenol, tanin, flavonoid, terpenoid, saponin	[27]
Maserasi	Etanol	Madekasosida, asiatikosida, asam asiatik, asam madekasik	[18]
	Air	Asam galat, rutin, kaempferol, katekin, kuersetin	[21]
	Etanol	Rutin, kaempferol, kuersetin, luteolin	

Ekstraksi merupakan pemisahan senyawa bioaktif dari bagian tumbuhan menggunakan pelarut selektif melalui prosedur tertentu yang dipilih dan meninggalkan senyawa yang tidak larut. Pada umumnya ekstraksi bahan tanaman dilakukan dengan cara mengekstrak keluar analit dari matriks ke dalam pelarut dan difusi melalui dinding sel [28]. Seperti yang tersaji pada Tabel 1., telah banyak ditemukan publikasi mengenai ekstraksi pegagan dengan metode maupun pelarut yang variatif. Berbagai macam teknologi juga telah digunakan hingga kini untuk menghasilkan ekstrak berkualitas tinggi dengan biaya sedang dan waktu ekstraksi lebih singkat. Beberapa metode untuk mengekstraksi pegagan yang telah dikembangkan yaitu *Ultrasound Assisted Extraction (UAE)*, *Solvent Free Microwave Assisted Extraction (SFME)*, *Enzymatic Pretreatment Microwave Extraction (EPME)*, *Microwave Assisted Extraction (MAE)*, *Soxhlet* dan maserasi. Pemilihan teknik ekstraksi nantinya dapat disesuaikan agar target senyawa yang diinginkan mampu tersari. Hal ini dikarenakan jumlah senyawa bioaktif dalam pegagan relatif kecil, sehingga metode ekstraksi harus dipilih dengan seksama agar mampu mendapatkan senyawa yang diinginkan [3].

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, ekstrak etanol 50% herba pegagan mengandung senyawa polifenol sebesar $45,2 \pm 0,3$ $\mu\text{g PE/mg}$ ekstrak, flavonoid sebesar $14,6 \pm 0,2$ $\mu\text{g QE/mg}$ ekstrak, β -karoten sebesar $0,7 \pm 0,1$ $\mu\text{g/mg}$ ekstrak, tanin $59,7 \pm 0,9$ $\mu\text{g TE/mg}$ ekstrak, dan asam askorbat $9,5 \pm 0,2$ $\mu\text{g AE/mg}$ ekstrak [29]. Melalui penelitian lain, dilaporkan bahwa terdapat beberapa senyawa aktif dengan kadar tertinggi menggunakan metode ekstraksi MAE dengan pelarut metanol yaitu asam klorogenat (0.18%), rutin (0.11%), kuersetin (0.02%), kaempferol (0.1%), madekasosida (0.76%), asiaticosida (2.66%), asam madekasik (0.32%), dan asam asiatic (1.98%) [30]. Selain itu, dilaporkan juga ekstrak etanol 50% pegagan mengandung senyawa rutin (322.7 mg/g BK ekstrak), kaempferol (76.1 mg/g BK ekstrak), kuersetin (25.2 mg/g BK ekstrak) asam galat (9.3 mg/g BK ekstrak), luteolin (1.3 mg/g BK ekstrak), dan katekin (0.7 mg/g BK ekstrak) [21].

Aktivitas Antioksidan Ekstrak Herba Pegagan

Ekstrak herba pegagan telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan (*scavenging activity*) yang dimediasi oleh beragam komponen kimia seperti fenol, flavonoid, dan triterpenoid. Aktivitas antioksidan dari fenol secara umum diinisiasi oleh sifat reduksi-oksidasi yang memungkinkannya untuk bertindak sebagai agen pereduksi, donor hidrogen, mengisi kekurangan elektron dari oksigen dan pengkelat besi. Antioksidan dari flavonoid yaitu melalui proses pengumpulan dan kelat. Sedangkan asam askorbat secara langsung berinteraksi dengan spektrum ROS dan mengakhiri reaksi berantai yang diinisiasi oleh radikal bebas melalui transfer elektron [29]. Berdasarkan beberapa penelitian, dilaporkan bahwa adanya perbedaan metode dan pelarut yang digunakan saat ekstraksi secara signifikan berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan yang diberikan yang mana dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Pegagan

Metode Ekstraksi	Pelarut	Nilai IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)		Referensi
		DPPH	ABTS	
<i>Ultrasound Assisted Extraction (UAE)</i>	Metanol	63.61	40.34	[30]
	Etanol	139.31	123.71	
	Asetonitril	195.41	153.44	
<i>Microwave Assisted extraction (MAE)</i>	Metanol	45.17	26,38	
	Etanol	81.02	55.10	
	Asetonitril	163.19	135.06	
Maserasi	Metanol	68.41	39.52	
	Etanol	147.21	121.93	

	Asetonitril	177.28	129.16
<i>Reflux</i>	Metanol	69.32	46.58
	Etanol	103.17	88.72
	Asetonitril	149.17	106.18

Pada Tabel 2., telah dilakukan pengujian kapasitas antioksidan dengan metode DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) dan ABTS (2,2-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) terhadap ekstrak pegagan dengan variasi metode dan pelarut ekstraksi. Pada penelitian tersebut, dilaporkan bahwa sampel yang memiliki aktivitas antioksidan dari yang tertinggi ke terendah yaitu MAE > UAE > Maserasi > *Reflux*. Ekstrak yang diperoleh menggunakan metode MAE dengan pelarut metanol memiliki aktivitas antioksidan tertinggi yang dilihat melalui nilai IC₅₀ (IC₅₀ DPPH 45,17 µg/mL dan IC₅₀ ABTS 26,38 µg/mL) [30]. Nilai IC₅₀ yang semakin rendah mengindikasikan bahwa senyawa atau ekstrak tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi karena semakin sedikit konsentrasi senyawa yang diperlukan untuk menangkal sejumlah radikal bebas [31]. Kapasitas antioksidan yang dimiliki oleh pegagan tentunya sangat dipengaruhi oleh komponen bioaktif yang terkandung di dalamnya. Salah satu penelitian mengindikasikan bahwa aktivitas antioksidan pegagan dimediasi oleh komponen fenolik yang terkandung dan mampu meningkatkan aktivitas antioksidannya melalui berbagai mekanisme seperti peredaman radikal, agen pereduksi, donor hidrogen, dan pengkelat logam [32].

Aktivitas Anti-photoaging Ekstrak Herba Pegagan

Beberapa penelitian melaporkan bahwa herba pegagan dapat digunakan sebagai agen anti-photoaging. Salah satunya yaitu telah dilakukan pengujian aktivitas anti-photoaging secara *in silico* dengan *molecular docking* menggunakan ligan berupa senyawa bioaktif yang terkandung dalam herba pegagan. Adapun target yang digunakan yaitu beberapa protein yang bertanggung jawab dalam stress oksidatif, jalur degradasi collagen, serta proses inflamasi pada photoaging. Hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Pengujian Aktivitas Anti-photoaging Senyawa Bioaktif pada Ekstrak Pegagan secara *In Silico*

Ligan	Target/Reseptor	ΔG Binding (kcal/mol)	Referensi
Asam madekasik	Nrf2-Keap1	-70.42	[17]
	Collagen 1	-103.84	
	MMP-9	-160.21	
	TNF- α	-85.73	
Madekasosida	Nrf2-Keap1	-38.36	
	Collagen 1	-85.82	

	MMP-9	-90.82	
	TNF- α	-171.77	
Asam asiatic	Nrf2-Keap1	-58.86	
	Collagen 1	-111.5	
	MMP-9	-72.00	
	TNF- α	-179.35	
Ligan	Target/Reseptor	ΔG Binding (kcal/mol)	Referensi
Asiatikosida	Nrf2-Keap1	30.59	[17]
	Collagen 1	-121.79	
	MMP-9	-94.27	
	TNF- α	-164.07	
Asam galat	MMP-1	-6.0	[33]
Castilliferol	MMP-3	-340.2	[34]
	MMP-9	-313.9	
	MMP-12	-324.2	
Castillicetin	MMP-3	-347.9	
	MMP-9	-309.6	
	MMP-12	-332.1	

Berdasarkan Tabel 3., dapat dilihat bahwa telah dilakukan pengujian secara *in silico* dengan *molecular docking* terhadap aktivitas anti-*photoaging* herba pegagan. *Molecular docking* adalah sebuah teknik yang efektif dan efisien untuk memprediksi adanya ikatan antara sebuah ligan dengan sebuah reseptor/target yang dapat diketahui dengan struktur tiga dimensi. Teknik tersebut sangat penting dilakukan sebagai langkah awal/*preliminary study* untuk menjelaskan interaksi antara sebuah ligan dan target/reseptor sehingga nantinya akan tersedia data yang berguna untuk merancang kemampuan penghambatan yang baik [17]. Pada pengujian tersebut dipilih beberapa protein target yaitu Nrf2-Keap1 (regulator primer dari respon antioksidan dan melindungi sel dari kerusakan akibat stress oksidatif); collagen 1 (biosintesis collagen); MMP-1, -3, -9, dan -12 (memegang peran degradasi kolagen pada ECM dan mempengaruhi adanya penipisan kulit dan

kerutan); serta TNF- α (memegang kunci utama dalam respon inflamasi yang terjadi pada *photoaging*) [13], [15], [16].

Afinitas ikatan yang tinggi sangat diperlukan bagi senyawa yang diharapkan bertindak sebagai *inhibitor*. Hal ini dikarenakan semakin kuat afinitasnya, maka semakin spesifik senyawa tersebut terhadap targetnya yang dalam hal ini yaitu protein yang bertanggung jawab dalam *photoaging*. Sehingga akan meningkatkan selektivitas penghambatan yang mana akan mengurangi efek sampingan yang tidak diinginkan [35]. Selain itu, diperlukan juga energi ikatan yang seminimal mungkin bagi ligan yang bertindak sebagai *inhibitor* yang dapat dilihat dari ΔG *Binding* (energi bebas). Jika ΔG *Binding* negatif, maka interaksi yang terjadi antara ligan dengan target akan terjadi lebih spontan dan mudah untuk terjadi [36].

Energi ikatan antara senyawa bioaktif asam madekasik, madekasosida, asam asiatik, dan asiaticosida dengan beberapa protein/reseptor yang bertanggung jawab pada terjadinya *photoaging* dapat dilihat pada Tabel 3. Afinitas ikatan antara ligan dengan reseptor telah diprediksi secara teoritis menggunakan kombinasi perhitungan energi ikatan bebas dan *molecular docking*. Ligan asam asiatik telah diketahui memiliki energi ikatan yang paling rendah dengan TNF- α yaitu -179.35 kcal/mol. Ligan asam madekasik telah diprediksi memiliki ikatan paling rendah dengan Nrf2-Keap1 dan MMP-9 dengan energi ikatan berturut-turut yaitu sebesar -160.21 kcal/mol dan -70.42 kcal/mol. Ligan asiaticosida juga telah diprediksi memiliki energi ikatan paling rendah dengan collagen 1 yaitu sebesar -121.79 kcal/mol [17]. Selain itu, melalui penelitian yang berbeda ligan asam galat juga dilakukan prediksi penambatan dengan target MMP-1 dengan hasil yaitu memiliki energi ikatan -6.0 kcal/mol [33]. Beberapa senyawa golongan flavonoid yang terkandung dalam pegagan juga telah dilakukan pengujian yaitu menggunakan ligan castilliferol dan castillicetin. Kedua ligan tersebut cenderung tertambat pada MMP-3 dengan energi ikatan yaitu sebesar -340.2 kcal/mol dan -347.9 kcal/mol [34].

Melalui pengujian *in silico* dengan melihat ΔG *Binding* yang sebelumnya telah dilakukan, dapat diindikasikan bahwa ligan-ligan tersebut akan lebih condong tertambat pada target tertentu sehingga akan menunjukkan mekanismenya sebagai anti-*photoaging*. Asam asiatik yang lebih mudah tertambat pada TNF- α bertindak sebagai penghambat sitokin proinflamasi yang baik. Asam madekasik yang mudah tertambat pada Nrf2-Keap1 dan MMP-9 bertindak sebagai penghambat respon stress oksidatif dan degradasi kolagen. Asiaticosida yang mudah tertambat pada collagen 1 memainkan peran penting dalam proses sintesis kolagen. Selain itu, asam galat, castilliferol, castillicetin yang mudah tertambat pada MMP-1 bertindak sebagai penghambat degradasi kolagen tipe 1 dan tipe III sehingga integritas kulit akan tetap terjaga [2], [17].

Tabel 4. Pengujian Aktivitas Anti-*photoaging* Ekstrak Herba Pegagan secara *In Vitro*

Komponen	Kultur sel	Konsentrasi	Referensi
Ekstrak metanol herba pegagan	Hyaluronidase	IC ₅₀ : 19.27±0.37 μ g/mL	[1]
	Elastase	IC ₅₀ : 14.54±0.39 μ g/mL	
Fraksi n-butanol dari	Hyaluronidase	IC ₅₀ : 27.00±0.43 μ g/mL	

ekstrak metanol herba pegagan	Elastase	IC ₅₀ : 29.15±0.31 µg/mL	
Isolat asiatikosida	Hyaluronidase	IC ₅₀ : 18.63±0.33 µg/mL	
	Elastase	IC ₅₀ : 19.45±0.25 µg/mL	
Ekstrak herba pegagan (pelarut: kombinasi gliserin dan air)	Elastase	EC ₅₀ : 0.52±0.04%	[37]
	Collagenase	EC ₅₀ : 2.34±0.08%	

Melalui pengujian secara *in vitro* yang telah dilakukan, dapat diketahui bahwa ekstrak herba pegagan beserta dengan fraksi dan isolatnya mampu menghambat kultur sel hyaluronidase, elastase, dan collagenase. Berdasarkan data, dapat diinterpretasikan bahwa ekstrak metanol herba pegagan memiliki aktivitas penghambatan tertinggi terhadap elastase dengan IC₅₀ 14.54±0.39 µg/mL, sedangkan yang memiliki aktivitas penghambatan paling tinggi terhadap hyaluronidase yaitu isolat asiatikosida dengan IC₅₀ yaitu 14.54±0.39 µg/mL. Selain itu telah dilaporkan juga aktivitas penghambatan elastase dan collagenase menggunakan ekstrak herba pegagan menggunakan pelarut kombinasi gliserin dan air dengan nilai EC₅₀ berturut-turut yaitu 0.52±0.04% dan 2.34±0.08%.

Banyak penelitian mengindikasikan bahwa metabolit sekunder yang terkandung dalam suatu bahan herbal mampu memberikan aktivitas penghambatan terhadap hyaluronidase, elastase dan collagenase. Aktivitas tersebut secara umum dimediasi oleh tingginya kandungan senyawa bioaktif seperti polifenol, flavonoid, terpenoid, dan tanin. Beberapa telah dilaporkan bahwa komponen flavonoid dapat membentuk kompleks dan mengatur ion logam sebagai akibat dari adanya gugus hidroksil [38]. Senyawa tersebut mampu terikat pada *metalloenzymes*, sebagai contoh yaitu collagenase dan elastase sehingga senyawa tersebut mampu mengubah atau menghambat jalur metabolismenya [39]. Selain itu, aktivitas antioksidan juga memainkan peran penting karena mampu menangkal radikal bebas yang berkontribusi besar dalam proses penuaan melalui berbagai mekanisme. Kolagen, elastin, dan asam hialuronat bertanggung jawab dalam menjaga struktur integritas kulit, degradasinya akan menyebabkan pembentukan kerutan dan mempercepat proses penuaan kulit [38]. Mekanisme lain yang dilaporkan yaitu komponen dalam ekstrak herba pegagan mampu meningkatkan proliferasi *fibroblast* yang mana berkorelasi terhadap peningkatan produksi kolagen [40].

Pengembangan Bentuk Sediaan Farmasi Guna Menghasilkan Efek yang Optimal

Kulit adalah bagian organ tubuh manusia yang terbesar dan terluar yang mana mampu memberikan efek perlindungan antara tubuh dengan lingkungan eksternal terhadap penetrasi agen eksogen serta memainkan peran penting sebagai organ sensorik. Meskipun organ ini merupakan salah satu organ yang ideal sebagai rute pemberian obat dengan efek lokal maupun sistemik, namun kompleksitas strukturnya merupakan hal yang dapat menghambat adanya penetrasi senyawa aktif [41]. Secara umum struktur tersebut terdiri atas empat bagian yaitu *stratum corneum*, epidermis, dermis, dan hipodermis. Selain itu juga terdapat pelengkap seperti folikel

rambut yang terhubung dengan kelenjar *sebaceous* dan kelenjar keringat yang terdapat pada struktur kulit [42]. Permeasi merupakan sebuah proses yang kompleks dimulai dari pelepasan zat aktif dari sistem dan diikuti oleh difusi melalui *stratum corneum*. Kemudian terjadi partisi ke lingkungan epidermis dengan sifat hidrofilik serta difusi ke jaringan yang lebih dalam. Pelepasan senyawa obat dari sistem dan penyerapan ke dalam *stratum corneum* sangat dipengaruhi oleh kelarutan dan difusivitas zat aktif [41], [43].

Selain faktor fisiologis kulit, sifat zat aktif dan sistem pembawanya juga sangat mempengaruhi permeasinya. Salah satu sistem pembawa yang saat ini sedang gencar dikembangkan yaitu sistem pembawa nanopartikel. Nanopartikel saat ini menunjukkan potensi yang besar sebagai sistem pembawa topikal untuk transpor zat aktif ke dan/atau melalui kulit serta memungkinkannya untuk menembus *barrier* kulit dan mencapai target kerja obat pada kulit dengan dosis yang sesuai untuk mencapai efek terapeutik yang aman dan efektif. Nanopartikel didefinisikan sebagai sistem pembawa dengan ukuran partikel yang berada pada rentang 10-1000 nm, dengan zat aktif yang dapat dilarutkan di dalam sistem, terenkapsulasi, maupun melekat pada permukaan sistem. Inkorporasi sistem pembawa ini dalam bentuk formulasi sediaan topikal memungkinkan adanya peningkatan kelarutan zat aktif, bioavailabilitas, permeabilitas, transpor zat aktif yang tertarget, efek dan stabilitas yang berkepanjangan, meningkatkan kinerja zat aktif dengan meningkatkan kemanjuran terapi dan mengurangi toksisitas maupun iritasi pada kulit [41], [43].

Sifat dari sistem pembawa nanopartikel sangat mempengaruhi penetrasinya pada *stratum corneum* serta difusi ke lapisan kulit yang lebih dalam. Kondisi kulit juga tidak dapat diabaikan karena dapat mempengaruhi derajat dan kedalaman penetrasi. Salah satu sistem pembawa nanopartikel yang potensial digunakan yaitu *nanocarriers* berbasis lipid dan polimer yang merupakan strategi yang cocok untuk meningkatkan permeasi zat aktif dan tingkat transpor ke seluruh lapisan kulit [43], [44], [45].

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Gel sebagai Terapi Topikal

Nanoteknologi merupakan salah satu perkembangan dalam transpor senyawa obat melalui dermal maupun transdermal yang mencakup beberapa sistem seperti nanoliposom, nanoemulsi, nanokristal, nanopartikel polimerik, *lipid nanocarrier*, dan *dendrimers*. *Lipid nanocarrier* menunjukkan potensi yang esensial yang mana diformulasikan menggunakan komponen berupa lipid yang bersifat *biodegradable*, tidak toksik dan tidak menyebabkan iritasi. Ukuran partikel dari lipid yang sangat kecil memungkinkannya untuk membuat film lipid pada *stratum corneum* sehingga akan meningkatkan jumlah zat aktif yang menembus ke lapisan kulit terdalam. Di samping itu, *lipid nanocarrier* juga memberikan efek oklusi yang menyebabkan peningkatan hidrasi kulit sehingga absorpsi zat aktif akan meningkat [46], [47].

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) merupakan salah satu sistem nanopartikel yang muncul sebagai solusi untuk mengatasi kekurangan dari generasi pertamanya yaitu *Solid Lipid Nanoparticle* [48]. NLC tersusun atas campuran komponen lipid padat dan lipid cair yang didispersikan dalam fase air menggunakan surfaktan yang disertai dengan penambahan *counter-ions*. Sistem NLC memiliki kapasitas enkapsulasi serta stabilitas zat aktif yang lebih baik selama

penyimpanan. Hal tersebut telah dilaporkan, di mana NLC memiliki % *entrapment efficiency* dari zat aktif yang lebih tinggi karena memiliki ruang yang lebih besar untuk enkapsulasi serta penggunaan lipid padat dan cair yang mampu meningkatkan kelarutan zat aktif yang lebih baik [49], [50]. Di samping itu, NLC dilaporkan memiliki beberapa keuntungan lainnya yaitu dispersi air yang rendah; mengurangi keluarnya zat aktif yang telah terenkapsulasi selama penyimpanan; menggunakan lipid yang bersifat *biodegradable* dan *biocompatible*; lebih terjangkau dibanding sistem pembawa polimer dan surfaktan; memiliki stabilitas fisik dan kimia yang lebih baik; serta meningkatkan elastisitas dan kemampuan hidrasi kulit [51].

Tabel 5. Komponen penyusun NLC

Komponen		Contoh	Referensi
Lipid	Padat	<i>Bees wax, carnauba wax</i> , asam stearat, setil palmitat, tristearin, kolesterol, asam palmitat	[51]
	Cair	Minyak jarak, asam oleat, minyak kelapa sawit, minyak zaitun, minyak paraffin, propilenglikol, asam linoleat, asam dekanat, minyak argan, minyak kelapa	
Surfaktan		Tween 20, Tween 40, Tween 80, PVA, natrium deoksikolat, natrium glikolat, natrium oleat, lesitin kedelai, fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin	
<i>Counter-ions</i>		Natrium heksadesil fosfat, monodesil fosfat, mono heksadesil fosfat, mono oktil fosfat, garam natrium dekstran sulfat, minyak kedelai epoksidasi terhidrolisis dan terpolimerisasi	

Seperti yang tersaji pada Tabel 5., adapun komponen utama dalam formulasi NLC yaitu lipid, surfaktan, dan *counter-ions*. Lipid merupakan komponen utama dari NLC yang mampu memberikan kapasitas *drug loading* serta stabilitas zat aktif yang lebih baik. Indikator yang digunakan untuk memilih lipid yang digunakan yaitu tidak bersifat toksik, *biodegradable* dan *generally-recognized-as-safe* (GRAS) [51], [52]. Surfaktan merupakan komponen yang mampu memberikan pengaruh pada kualitas dan efektivitas dari sistem NLC, baik ditinjau dari segi jenis maupun konsentrasinya. Telah dilaporkan bahwa toksisitas, stabilitas, dan kristalinitas dari NLC sangat dipengaruhi oleh jenis surfaktan yang digunakan. Selain itu, surfaktan juga nantinya akan memberikan pengaruh pada laju disolusi dan permeabilitas zat aktif. Pemilihan surfaktan ditinjau berdasarkan nilai *hydrophilic-lipophilic balance* (HLB) yang nantinya akan digunakan untuk mengetahui jumlah surfaktan yang akan ditambahkan ke dalam formulasi dengan tujuan mengurangi tegangan permukaan antara fase minyak dan fase air. Selain itu, penggunaan surfaktan juga nantinya akan membantu dalam mencapai sistem nano yang stabil serta ukuran partikel NLC yang kecil [53]. Komponen penyusun NLC selanjutnya yaitu *counter-ions* yang mana digunakan

untuk mengatasi permasalahan enkapsulasi zat aktif yang bersifat polar, sebagai contoh yaitu garam organik dan polimer ionik [51].

NLC dalam fungsinya sebagai sistem pembawa pada terapi melalui rute administrasi topikal telah banyak digunakan. Beberapa penelitian telah melaporkan NLC mampu mengatur laju penetrasi obat ke dalam kulit sehingga penetrasi yang tidak diinginkan seperti ke dalam sirkulasi sistemik dapat dibatasi. Penetrasi NLC pada kulit juga sangat dipengaruhi oleh komposisi serta sifat fisikokimianya seperti ukuran partikel, agregasi, muatan pada permukaan partikel, hidrofobisitas, kelarutan partikel pada kulit, sifat melarutkan partikel terhadap lipid pada kulit, dan kemampuannya untuk membentuk *film* pada permukaan kulit [54]. Transpor zat aktif secara tertarget melalui topikal juga menunjukkan manfaat yang besar seperti dalam terapi jerawat, infeksi jamur, alopecia, dan anti-*photoaging*. Penggunaan NLC mampu mencapai target kerja yang diinginkan baik pada lapisan kulit tertentu dan tetap pada konsentrasi terapi yang efektif [55].

Sediaan topikal yang paling banyak diminati adalah bentuk sediaan semi solid seperti krim, salep, dan gel. Namun sediaan krim dan salep tersebut memiliki kelemahan pada saat diaplikasikan yaitu meninggalkan lapisan *film* yang sulit untuk dibersihkan. Pada salah satu penelitian, dilaporkan bahwa inkorporasi NLC pada basis gel mampu memberikan permeabilitas kulit yang lebih baik serta sifat rheologi, stabilitas, dan toksisitas yang paling rendah [56]. Selain itu, dilaporkan juga gel memberikan manfaat untuk kulit seperti tiksotropik, mudah menyebar, mudah dibersihkan, tidak meninggalkan noda, *acceptable*, dan tahan lama [57]. Basis gel yang tersusun atas komponen *gelling agent* juga berperan sebagai *penetration enhancer* sehingga absorpsi bahan aktif ke dalam kulit akan meningkat [58]. Sehingga dapat diinterpretasikan bahwa penggunaan sistem NLC serta inkorporasinya pada basis gel akan secara sinergis meningkatkan penetrasi zat aktif yang digunakan.

Pembuatan Sediaan NLC Gel Guna Menghasilkan Produk yang Baik

Proses yang dilewati untuk mendapatkan sediaan NLC gel yang mengandung ekstrak herba pegagan yaitu diawali dengan melakukan ekstraksi herba pegagan. Ekstraksi pegagan diharapkan mampu menarik senyawa-senyawa yang memiliki peran sebagai anti-*photoaging*. Berdasarkan studi pustaka yang telah dilakukan, dipilihlah metode maserasi untuk mengekstraksi herba pegagan. Maserasi merupakan teknik ekstraksi di mana bahan direndam dalam sebuah pelarut pada suhu dan waktu tertentu [59]. Disiapkan serbuk kering herba pegagan dan pelarut etanol 95% dengan perbandingan 1:5. Serbuk diekstraksi menggunakan labu erlenmeyer pada *water bath* dengan temperatur 60°C selama 120 menit. Setelah itu, filtrat dikumpulkan dan dilakukan remaserasi kembali sebanyak dua kali dengan volume pelarut yang sama. Filtrat dikumpulkan dan dikeringkan pada *vacum rotary evaporator* yang diikuti dengan pengeringan pada suhu 50°C selama 24 jam dan diperoleh ekstrak kering herba pegagan. Adapun hasil yang diperoleh berdasarkan teknik ekstraksi tersebut yaitu mampu mengekstrak beberapa senyawa potensial seperti 0.855% madekasosida, 0.174% asiaticosida, 0.053% asam madekasik dan 0.025% asam asiatic[18]. Pada kondisi temperatur yang berbeda, telah dilaporkan mengandung komponen fenolik dan flavonoid. Maserasi juga mampu mengekstrak beberapa jenis komponen kimia seperti triterpenoid, flavonoid, fenolik, saponin, alkaloid, tanin, karotenoid [18].

Sistem NLC dapat dibuat dengan beberapa metode, seperti *high pressure homogenization technique*, *solvent-emulsification evaporation method*, *solvent-emulsification diffusion method*, *double emulsion technique*, *microemulsion method*, dan banyak lagi [51]. Pada salah satu penelitian, telah dilakukan enkapsulasi NLC ekstrak herba pegagan menggunakan *microemulsion method*. Adapun komponen yang digunakan, yaitu asam stearat sebagai lipid padat; asam oleat sebagai lipid cair; lesitin sebagai surfaktan; dan natrium taurodeoksikolat sebagai *counter-ions*. Komponen lipid, surfaktan, dan *counter-ions* dipanaskan pada suhu 80°C menggunakan *hotplate*. Selanjutnya sejumlah ekstrak kering herba pegagan dan akuades (80-90°C) ditambahkan ke dalam campuran sehingga diperoleh mikroemulsi [60]. Pemanasan yang dilakukan bertujuan untuk melebur lipid padat dan menghasilkan mikroemulsi O/W yang stabil terhadap termodinamika. Mikroemulsi kemudian didispersikan dalam air dingin dengan suhu 0-4°C dengan pengadukan kuat [51]. Pada penelitian tersebut dilaporkan bahwa saat pengadukan, suhu yang digunakan yaitu sebesar 2-4°C menggunakan *ultra-turrax* pada kecepatan 13.400 rpm selama 10 menit yang menghasilkan sejumlah volume dengan ratio 1:20 (mikroemulsi:air dingin) [60]. Secara umum rasio antara mikroemulsi dengan air dingin berada pada rentang 1:10 hingga 1:50. Adanya pengenceran menyebabkan terjadinya pemecahan mikroemulsi menjadi nanoemulsi dengan ukuran partikel yang baik. Hal tersebut disebabkan oleh adanya tetesan lipid internal yang mengalami rekristalisasi untuk membentuk sistem berukuran nano. Ukuran nanopartikel yang terbentuk bergantung pada besarnya tetesan mikroemulsi dan perbedaan suhu antara mikroemulsi dan air dingin. Pendinginan dan pemadatan yang lebih cepat dapat mencegah agregasi partikel dan menghasilkan ukuran yang lebih kecil [51]. Dispersi NLC yang terbentuk menggunakan metode ini mengandung partikel dengan ukuran mikro. Oleh karena itu, terdapat beberapa hal yang perlu dioptimalkan yaitu mulai dari kondisi, waktu pengadukan, konsentrasi lipid dan zat aktifnya sehingga mampu mendapatkan ukuran partikel yang sesuai dan %*entrapment efficiency* yang lebih tinggi [61].

Sebelum dilakukannya inkorporasi pada basis gel, NLC dilakukan karakterisasi terlebih dahulu untuk mengetahui sifat fisikokimia dan memastikan memiliki kinerja yang baik dari segi kualitas dan stabilitas. Adapun parameter karakterisasi yang lazim digunakan yaitu ukuran partikel, *zeta potential*, morfologi NLC, *entrapment efficiency*, kristalinitas dan polimorfisme, serta pengukuran tegangan permukaan [51]. Inkorporasi NLC pada basis gel diawali dengan pemilihan mengembangkan *gelling agent* yang dipilih. Adapun beberapa contoh *gelling agent* yang dapat dipilih, yaitu polimer alami (protein dan polisakarida seperti xanthan gum, guar gum, dan lain sebagainya), polimer semisintesis (derivat selulosa seperti HPMC, Na CMC dan lain sebagainya), serta derivat sintesis (karbomer, poloxamer, PVA, dan lain sebagainya) [62]. Setelah dikembangkan, kemudian sistem ditambahkan ke dalam basis gel diikuti dengan penambahan trietanolamin sebagai pengatur pH sediaan [63].

4. KESIMPULAN

Dalam kaitannya sebagai anti-*photoaging*, memformulasikan zat aktif menggunakan sistem nanopartikel berpengaruh terhadap efektivitas terapi yang diberikan. Enkapsulasi zat aktif ekstrak herba pegagan menggunakan *nanostructured lipid carrier* (NLC) yang terinkorporasi dalam basis

gel sangat potensial untuk digunakan sebagai tindakan preventif maupun kuratif terhadap *photoaging*. Namun, belum ditemukan penelitian yang secara spesifik membahas mengenai NLC gel mengandung ekstrak herba pegagan sebagai sediaan *topical gel* anti-*photoaging*. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut baik secara *in vitro*, *in vivo*, optimasi formula serta dosis ekstrak agar didapatkan sediaan yang mampu memberikan efek anti-*photoaging* yang optimal dengan toksisitas dan efek samping minimal. Jika telah dilakukan serangkaian pengujian tersebut, diharapkan melalui adanya NLC gel pegagan mampu memberikan kebermanfaatan bagi kesehatan kulit khususnya *photoaging*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah membantu selama pembuatan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] N. K. Nema, N. Maity, B. K. Sarkar, and P. K. Mukherjee, "Matrix metalloproteinase, hyaluronidase and elastase inhibitory potential of standardized extract of *Centella asiatica*," *Pharm. Biol.*, vol. 51, no. 9, pp. 1182–1187, 2013, doi: 10.3109/13880209.2013.782505.
- [2] Z. Xiao *et al.*, "Trehalose against UVB-induced skin photoaging by suppressing MMP expression and enhancing procollagen I synthesis in HaCaT cells," *J. Funct. Foods*, vol. 74, no. August, p. 104198, 2020, doi: 10.1016/j.jff.2020.104198.
- [3] F. N. Idris and M. M. Nadzir, "Comparative studies on different extraction methods of *Centella asiatica* and extracts bioactive compounds effects on antimicrobial activities," *Antibiotics*, vol. 10, no. 4, 2021, doi: 10.3390/antibiotics10040457.
- [4] N. K. Warditiani *et al.*, "Penggunaan Adas Dan Pule Sebagai Penghilang Rasa Sakit Dalam Usadha Bali (Usadha Dalem)," *J. Farm. Udayana*, vol. 6, no. 2, p. 36, 2018, doi: 10.24843/jfu.2017.v06.i02.p07.
- [5] C. Monton, C. Luprasong, J. Suksaeree, and T. Songsak, "Validated high performance liquid chromatography for simultaneous determination of stability of madecassoside and asiaticoside in film forming polymeric dispersions," *Rev. Bras. Farmacogn.*, vol. 28, pp. 289–293, 2018.
- [6] P. Puttarak, A. Brantner, and P. Panichayupakaranant, "Biological activities and stability of a standardized pentacyclic triterpene enriched *Centella asiatica* extract," *Nat. Prod. Sci.*, vol. 22, no. 1, pp. 20–24, 2016.
- [7] M. Talat, M. Zaman, R. Khan, M. Jamshaid, M. Akhtar, and A. Z. Mirza, "Emulgel: An effective drug delivery system," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 47, no. 8, pp. 1193–1199, 2021.
- [8] P. Y. Wu *et al.*, "1,2-bis[(3-methoxyphenyl)methyl]ethane-1,2-dicarboxylic acid reduces UVB-induced photodamage *in vitro* and *in vivo*," *Antioxidants*, vol. 8, no. 10, pp. 1–19, 2019, doi: 10.3390/antiox8100452.
- [9] I. Penna, E. Albanesi, R. Bertorelli, T. Bandiera, and D. Russo, "Cytoprotective, anti-inflammatory, and antioxidant properties of high-molecular-weight hyaluronan enriched with red orange extract in human fibroblasts exposed to ultra violet light B irradiation," *Biotechnol. Appl. Biochem.*, vol. 66, no. 3, pp. 273–280, 2019, doi: 10.1002/bab.1722.
- [10] J. N. Averilla, J. Oh, and J. S. Kim, "Carbon monoxide partially mediates protective effect of resveratrol against UVB-induced oxidative stress in human keratinocytes," *Antioxidants*,

- vol. 8, no. 10, 2019, doi: 10.3390/antiox8100432.
- [11] J. E. Yang, H. T. T. Ngo, E. Hwang, S. A. Seo, S. W. Park, and T. H. Yi, "Dietary enzyme-treated *Hibiscus syriacus* L. protects skin against chronic UVB-induced photoaging via enhancement of skin hydration and collagen synthesis," *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 662, no. August 2018, pp. 190–200, 2019, doi: 10.1016/j.abb.2018.12.020.
- [12] S. H. Park, S. S. Lee, M. H. Bang, S. K. Jo, K. H. Jhee, and S. A. Yang, "Protection against UVB-induced damages in human dermal fibroblasts: Efficacy of tricin isolated from enzyme-treated *Zizania latifolia* extract," *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 83, no. 3, pp. 551–560, 2019, doi: 10.1080/09168451.2018.1554424.
- [13] Q. Zhi, L. Lei, F. Li, J. Zhao, R. Yin, and J. Ming, "The anthocyanin extracts from purple-fleshed sweet potato exhibited anti-photoaging effects on ultraviolet B-irradiated BALB/c-nu mouse skin," *J. Funct. Foods*, vol. 64, p. 103640, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103640>.
- [14] Y. Xu and G. J. Fisher, "Ultraviolet (UV) light irradiation induced signal transduction in skin photoaging," *J. Dermatological Sci. Suppl.*, vol. 1, no. 2, pp. S1–S8, 2005, doi: 10.1016/j.descs.2005.06.002.
- [15] P. Lin, E. Hwang, H. T. T. Ngo, S. A. Seo, and T. H. Yi, "Sambucus nigra L. ameliorates UVB-induced photoaging and inflammatory response in human skin keratinocytes," *Cytotechnology*, vol. 71, no. 5, pp. 1003–1017, 2019, doi: 10.1007/s10616-019-00342-1.
- [16] M. Cavinato and P. Jansen-Dürr, "Molecular mechanisms of UVB-induced senescence of dermal fibroblasts and its relevance for photoaging of the human skin," *Exp. Gerontol.*, vol. 94, pp. 78–82, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.01.009>.
- [17] H. Khotimah *et al.*, "In silico studies of natural compounds of *Centella Asiatica* as anti-aging and wound healing agents," *AIP Conf. Proc.*, vol. 2353, no. 030031, pp. 1–9, 2021, doi: 10.1063/5.0053016.
- [18] C. Monton, S. Settharaksa, C. Luprasong, and T. Songsak, "An optimization approach of dynamic maceration of *Centella asiatica* to obtain the highest content of four centelloids by response surface methodology," *Rev. Bras. Farmacogn.*, vol. 29, pp. 254–261, 2019.
- [19] A. Roy M, L. Krishnan, and A. Roy Roy, "Qualitative and Quantitative Phytochemical Analysis of *Centella asiatica*," *Nat. Prod. Chem. Res.*, vol. 06, no. 04, pp. 4–7, 2018, doi: 10.4172/2329-6836.1000323.
- [20] D. Randriamampionona *et al.*, "Comparative analysis of active constituents in *Centella asiatica* samples from Madagascar: application for ex situ conservation and clonal propagation," *Fitoterapia*, vol. 78, no. 7–8, pp. 482–489, 2007.
- [21] S. N. H. Mohammad Azmin and M. S. Mat Nor, "Chemical fingerprint of *Centella Asiatica*'s bioactive compounds in the ethanolic and aqueous extracts," *Adv. Biomark. Sci. Technol.*, vol. 2, pp. 35–44, 2020, doi: 10.1016/j.abst.2020.10.001.
- [22] A. Rahmawati, B. A. Fachri, S. Oktavia, and F. Abrori, "Extraction Bioactive Compound of Pegagan (*Centella Asiatica* L.) using Solvent-Free Microwave-Assisted Extraction," *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, vol. 1053, no. 1, p. 012125, 2021, doi: 10.1088/1757-899x/1053/1/012125.
- [23] F. N. Idris, M. M. Nadzir, and S. R. Abd Shukor, "Optimization of solvent-free microwave extraction of *Centella asiatica* using Taguchi method," *J. Environ. Chem. Eng.*, vol. 8, no. 3, p. 103766, 2020, doi: 10.1016/j.jece.2020.103766.
- [24] L. Fan, W. Han, C. Wang, H. Chen, and C. Wang, "Enzymatic pretreatment and microwave extraction of asiaticoside from *Centella asiatica*," in *2009 3rd International Conference on*

- Bioinformatics and Biomedical Engineering*, 2009, pp. 1–4.
- [25] Y. Shen *et al.*, “Analysis of biologically active constituents in *Centella asiatica* by microwave-assisted extraction combined with LC–MS,” *Chromatographia*, vol. 70, no. 3, pp. 431–438, 2009.
- [26] M. A. Yahya and I. H. Nurrosyidah, “Antioxidant activity ethanol extract of gotu kola (*Centella asiatica* (L.) Urban) with DPPH method (2,2-Diphenyl-1-Pikrilhidrazil),” *J. Halal Prod. Res.*, vol. 3, no. 2, p. 106, 2020, doi: 10.20473/jhpr.vol.3-issue.2.106-112.
- [27] M. K. Byakodi, Z. K. Bagewadi, and U. M. Muddapur, “Phytoconstituents profiling and evaluation of antimicrobial and antioxidant attributes of methanolic extract of *Centella asiatica*,” *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, vol. 9, no. 3, pp. 493–500, 2018.
- [28] Q.-W. Zhang, L.-G. Lin, and W.-C. Ye, “Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review,” *Chin. Med.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–26, 2018.
- [29] M. Rahman, S. Hossain, A. Rahaman, N. Fatima, T. Nahar, and B. Uddin, “Antioxidant Activity of *Centella asiatica* (Linn .) Urban : Impact of Extraction Solvent Polarity,” *J. Pharmacogn. Phytochem.*, vol. 1, no. 6, pp. 27–32, 2013.
- [30] P. Mohapatra, A. Ray, S. Jena, S. Nayak, and S. Mohanty, “Influence of extraction methods and solvent system on the chemical composition and antioxidant activity of *Centella asiatica* L. leaves,” *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, vol. 33, no. September 2020, 2021, doi: 10.1016/j.bcab.2021.101971.
- [31] A. Ray, S. Jena, B. Kar, J. Patnaik, P. C. Panda, and S. Nayak, “Chemical composition and antioxidant activities of essential oil of *Hedychium greenii* and *Hedychium gracile* from India,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 33, no. 10, pp. 1482–1485, 2019.
- [32] G. Zengin *et al.*, “Chemical composition and bio-functional perspectives of *Erica arborea* L. extracts obtained by different extraction techniques: Innovative insights,” *Ind. Crops Prod.*, vol. 142, p. 111843, 2019.
- [33] N. K. D. P. Dewi, K. D. Suryadewi, D. M. Fitriari, K. L. Andini, and N. P. L. Laksmiani, “Molecular docking of gallic acid as anti-photoaging in silico,” *Pharm. Reports*, vol. 1, no. 2, p. 18, 2021, doi: 10.51511/pr.18.
- [34] G. C. Krisnamurti and D. R. T. Sari, “ Does *Centella Asiatica* Have Antiaging Activity in Skincare Products? ,” *Proc. 2nd Int. Conf. Educ. Technol. (ICETECH 2021)*, vol. 630, no. Ictech 2021, pp. 240–245, 2022, doi: 10.2991/assehr.k.220103.035.
- [35] W. Li, Q. Zhang, Y. Wang, Y. Ma, Z. Guo, and Z. Liu, “Controllably Prepared Aptamer-Molecularly Imprinted Polymer Hybrid for High-Specificity and High-Affinity Recognition of Target Proteins,” *Anal. Chem.*, vol. 91, no. 7, pp. 4831–4837, 2019, doi: 10.1021/acs.analchem.9b00465.
- [36] X.-Y. Meng, H.-X. Zhang, M. Mezei, and M. Cui, “Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery,” *Curr. Comput. Aided-Drug Des.*, vol. 7, no. 2, pp. 146–157, 2012, doi: 10.2174/157340911795677602.
- [37] N. Ł. Zofia, Z. D. Martyna, Z. Aleksandra, and B. Tomasz, “Comparison of the Antiaging and Protective Properties of Plants from the Apiaceae Family,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/5307614.
- [38] S. Pientaweeratch, V. Panapisal, and A. Tansirikongkol, “Antioxidant, anti-collagenase and anti-elastase activities of *Phyllanthus emblica*, *Manilkara zapota* and silymarin: an in vitro comparative study for anti-aging applications,” *Pharm. Biol.*, vol. 54, no. 9, pp. 1865–1872, 2016, doi: 10.3109/13880209.2015.1133658.
- [39] A. Nurrochmad, Wirasti, A. Dirman, E. Lukitaningsih, A. Rahmawati, and N. Fakhrudin,

- “Effects of antioxidant, anti-collagenase, anti-elastase, anti-tyrosinase of the extract and fraction from *Turbinaria decurrens* Bory,” *Indones. J. Pharm.*, vol. 29, no. 4, pp. 188–199, 2018, doi: 10.14499/indonesianjpharm29iss4pp188.
- [40] M. A. Mariggiò *et al.*, “Enhancement of fibroblast proliferation, collagen biosynthesis and production of growth factors as a result of combining sodium hyaluronate and aminoacids,” *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, vol. 22, no. 2, pp. 485–492, 2009, doi: 10.1177/039463200902200225.
- [41] A. Simões, F. Veiga, A. Figueiras, and C. Vitorino, “A practical framework for implementing Quality by Design to the development of topical drug products: Nanosystem-based dosage forms,” *Int. J. Pharm.*, vol. 548, no. 1, pp. 385–399, 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.06.052.
- [42] V. K. Llewelyn, L. Berger, and B. D. Glass, “Effects of skin region and relative lipophilicity on percutaneous absorption in the toad *Rhinella marina*,” *Environ. Toxicol. Chem.*, vol. 38, no. 2, pp. 361–367, 2019, doi: 10.1002/etc.4302.
- [43] M. S. Roberts *et al.*, “Topical and cutaneous delivery using nanosystems,” *J. Control. release*, vol. 247, pp. 86–105, 2017.
- [44] T. Bastogne, “Quality-by-design of nanopharmaceuticals – a state of the art,” *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, vol. 13, no. 7, pp. 2151–2157, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.05.014>.
- [45] J. Li, Y. Qiao, and Z. Wu, “Nanosystem trends in drug delivery using quality-by-design concept,” *J. Control. Release*, vol. 256, pp. 9–18, 2017.
- [46] A. Czajkowska-Kośnik, M. Szekalska, and K. Winnicka, “Nanostructured lipid carriers: A potential use for skin drug delivery systems,” *Pharmacol. Reports*, vol. 71, no. 1, pp. 156–166, 2019, doi: 10.1016/j.pharep.2018.10.008.
- [47] D. Soma, Z. Attari, M. S. Reddy, A. Damodaram, and K. B. G. Koteswara, “Solid lipid nanoparticles of irbesartan: Preparation, characterization, optimization and pharmacokinetic studies,” *Braz J Pharm Sci*, vol. 53, no. 1, pp. 1–10, 2017.
- [48] P. Jain, P. Rahi, V. Pandey, S. Asati, and V. Soni, “Nanostructure lipid carriers: A modish contrivance to overcome the ultraviolet effects,” *Egypt. J. Basic Appl. Sci.*, vol. 4, no. 2, pp. 89–100, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejbas.2017.02.001>.
- [49] S. J. Park, C. V Garcia, G. H. Shin, and J. T. Kim, “Development of nanostructured lipid carriers for the encapsulation and controlled release of vitamin D3,” *Food Chem.*, vol. 225, pp. 213–219, 2017.
- [50] J. Natarajan, V. Karri, and D. Anindita, “Nanostructured lipid carrier (NLC): a promising drug delivery system,” *Glob. J. Nanomedicine*, vol. 1, no. 5, pp. 1–6, 2017.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] N. Nitthikan *et al.*, “Improvement of stability and transdermal delivery of bioactive compounds in green robusta coffee beans extract loaded nanostructured lipid carriers,” *J. Nanotechnol.*, vol. 2018, 2018.
- [54] Y. Gilaberte, L. Prieto-Torres, I. Pastushenko, and Á. Juarranz, “Anatomy and Function of

- the Skin,” in *Nanoscience in Dermatology*, Elsevier, 2016, pp. 1–14.
- [55] A. M. Grumezescu, *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics: Applications of Nanobiomaterials*, Vol 10. !s. United Kingdom: William Andrew, 2016.
- [56] R. Article, A. Badola, M. Goyal, and S. Baluni, “Gels and Jellies a Recent Technology in Semisolids : a,” *World J Pharm Res*, vol. 10, no. 10, pp. 461–475, 2021, doi: 10.20959/wjpr202110-21230.
- [57] F. Vanpariya, M. Shiroya, and M. Malaviya, “Emulgel : A Review,” *Int. J. Sci. Res.*, pp. 847–852, 2021, doi: 10.21275/SR21311095015.
- [58] V. Dhawas, D. Dhabarde, and S. Patil, “emulgel : a comprehensive review for novel topical drug delivery system,” *Int. J. Recent Sci. Res.*, vol. 11, no. 4, pp. 38134–38138, 2020, doi: 10.24327/IJRSR.
- [59] B. R. Albuquerque *et al.*, “Catechin-based extract optimization obtained from *Arbutus unedo* L. fruits using maceration/microwave/ultrasound extraction techniques,” *Ind. Crops Prod.*, vol. 95, pp. 404–415, 2017.
- [60] P. B. R. da Rocha *et al.*, “Enhanced asiaticoside skin permeation by *Centella asiatica*-loaded lipid nanoparticles: Effects of extract type and study of stratum corneum lipid dynamics,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 50, no. August 2018, pp. 305–312, 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2019.01.016.
- [61] M. D. Joshi, R. H. Prabhu, and V. B. Patravale, “Fabrication of nanostructured lipid carriers (NLC)-based gels from microemulsion template for delivery through skin,” *Methods Mol. Biol.*, vol. 2000, pp. 279–292, 2019, doi: 10.1007/978-1-4939-9516-5_19.
- [62] C. M. Yver, W. P. Kennedy, and N. Mirza, “Taste acceptability of thickening agents,” *World J. Otorhinolaryngol. - Head Neck Surg.*, vol. 4, no. 2, pp. 145–147, 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.05.001>.
- [63] K. Krambeck *et al.*, “Design and characterization of Nanostructured lipid carriers (NLC) and Nanostructured lipid carrier-based hydrogels containing *Passiflora edulis* seeds oil,” *Int. J. Pharm.*, vol. 600, no. March, 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120444.