

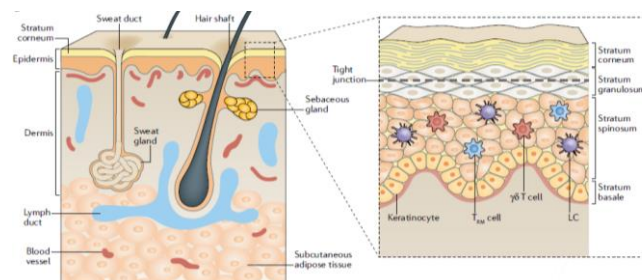
BAB II Tinjauan Pustaka

II.1 Kulit

Definisi

Kulit adalah organ terbesar tubuh yang menutupi seluruh permukaan eksternal tubuh, berfungsi sebagai penghalang orde pertama melawan patogen, sinar UV, dan bahan kimia, dan menyediakan penghalang mekanis terhadap cedera. Kulit juga dapat mengatur suhu dan jumlah air yang dilepaskan ke lingkungan (Zhang, 2018).

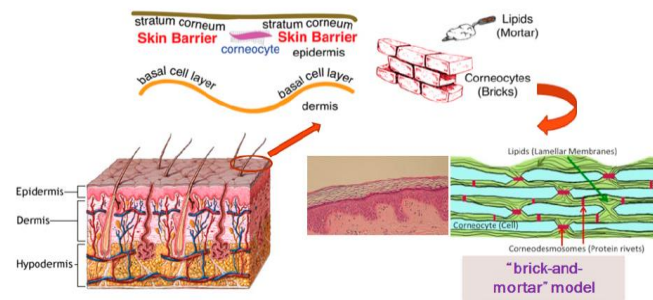
Kulit manusia merupakan epitel bertingkat, setiap lapisan jaringan terdiri dari jenis sel yang berbeda yang melakukan fungsi yang berbeda. Terbagi menjadi epidermis lapisan paling atas, dermis dan hipodermis yang mendasarinya atau subkutis (Gambar II.1). Epidermis selanjutnya dapat dibagi lagi, dari luar ke dalam, ke dalam stratum korneum (lapisan terompet), stratum granulosum (lapisan granular), stratum spinosum (lapisan sel prick) dan stratum basale (lapisan basal juga disebut stratum germinativum). Lapisan basale dan lapisan spinosum secara kolektif dikenal sebagai lapisan Malpigh. Lapisan tambahan, stratum lucidum (lapisan bening) dapat diamati pada bagian-bagian tubuh dengan kulit yang menebal, seperti telapak tangan dan telapak kaki. Namun, stratum lucidum sering tidak dianggap sebagai lapisan epidermis yang berbeda tetapi bagian bawah stratum korneum. Selain itu, ada fitur tambahan termasuk folikel rambut dan saluran keringat yang melintasi berbagai lapisan kulit (Lau *et al* 2015).



Gambar II.1 : Struktur kulit (Kabashima et al., 2018)

Stratum korneum adalah lapisan terluar kulit. Ketebalannya biasanya 10-20 μm dan terdiri dari 10–15 lapisan korneosit. Lapisan ini merupakan sel tidak hidup yang berasal dari keratinosit yang berdiferensiasi secara terminal yang berasal dari lapisan epidermis yang lebih dalam. Secara morfologis, corneocytes rata dan memanjang, berukuran sekitar 0,2 μm tebal dan lebar 40-60 μm . Korneosit memiliki amplop cornified menggantikan membran plasma, yang dikelilingi oleh lapisan lipid. Mereka tidak memiliki nukleus dan organel sitoplasma tetapi diisi

dengan filamen keratin dan diselingi dalam matriks ekstraseluler yang diperkaya lipid yang juga mengandung komponen protein / peptida. Organisasi stratum korneum ini umumnya disebut sebagai model 'bata dan mortar', di mana corneocytic disamakan dengan batu bata dan matriks ekstraseluler dianalogikan dengan mortar di dinding bata (Gambar II.2). korneosit dihubungkan oleh corneodesmosomes dan secara terus menerus dikeluarkan dari permukaan kulit melalui deskuamasi (Road, L., & Lau, W. M., 2015).



Gambar II.2 : Struktur stratum korneum (Kahraman et al., 2019).

Komposisi dan urutan molekuler lipid stratum korneum (SC) sangat penting dalam fungsi sawar kulit. Lipid SC terdiri dari seramida, kolesterol, dan asam lemak bebas serta sejumlah kecil ester. Seramida memainkan peran struktural penting dalam sifat penghalang epidermis. Selain peran struktural dalam SC, juga berfungsi sebagai molekul pensinyalan intraseluler dalam vial epidermis dan mengatur beberapa proses biologis, seperti proliferasi, diferensiasi, apoptosis, peradangan, dan respons imun (Zhang *et al.*, 2015).

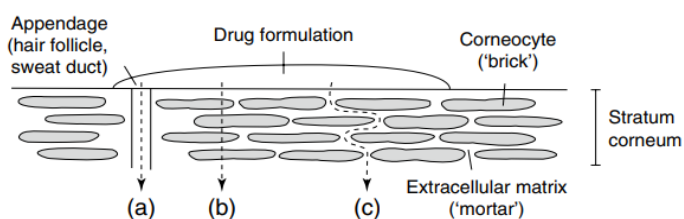
Fungsi Kulit

Kulit melakukan beberapa fungsi, termasuk sensasi, termoregulasi, perlindungan, dan sintesis vitamin D. Kulit terdiri dari dua lapisan, epidermis dan dermis; lapisan epidermis tersusun atas epitel skuamosa berlapis berlapis keratin, dan lapisan kulit tersusun atas jaringan ikat. Beberapa struktur adneksa ada di kulit, termasuk folikel rambut, kelenjar keringat, kelenjar sebaceous, dan kelenjar ceruminous yang merupakan kelenjar keringat termodifikasi yang ditemukan di telinga luar. Lapisan subkutan, atau hipodermis, terletak di bawah dermis dan melekat pada otot atau tulang tetapi tidak dianggap sebagai bagian dari kulit (Ginat & Cipriani, 2019).

Sistem Penghantaran Obat dalam Kulit

Molekul obat akan meresap ke dalam kulit jika memiliki sifat fisikokimia yang menguntungkan seperti ukuran kurang dari 500 Da, tidak bermuatan, dan bersifat lipofilik, yaitu, memiliki logaritma koefisien partisi ($\log P$) antara 1 dan 3. Molekul akan meresap melalui salah satu dari tiga jalur yang ditetapkan ke atau melalui kulit, yaitu rute transelular, interelular, dan transappendageal. Bagian molekul obat melalui keratinosit (yaitu sel dalam epidermis) disebut rute transelular, sedangkan jalur melalui matriks lipid disebut rute antar sel. Rute transappendageal adalah melintasi folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebaceous (Abla *et al.*, 2016).

Pengiriman obat melalui kulit dapat digolongkan ke dalam topikal dan transdermal. Obat topikal dimaksudkan untuk tujuan secara lokal, sedangkan rute transdermal bertujuan untuk pengiriman sistemik. Keuntungan pengiriman melalui kulit termasuk metabolisme hepatic, menghindari efek samping yang terkait dengan pemberian obat oral yang bekerja pada kulit, penghilangan obat dengan mudah jika terjadi overdosis, pelepasan obat berkelanjutan, dan kepatuhan pasien. Seperti disebutkan sebelumnya, kekakuan stratum korneum mencegah masuknya agen terapeutik yang besar dan hidrofilik melalui kulit. Penelitian ekstensif telah dilakukan untuk memungkinkan pengiriman melalui kulit yang telah menyebabkan penggunaan metode yang berbeda termasuk peningkatan penetrasi dan teknik peningkatan aktif seperti iontophoresis, elektroporasi, fonophoresis, dan mikroporasi. Peningkat penetrasi bahan kimia bekerja dengan mengganggu struktur membran kulit (Abla *et al.*, 2016).



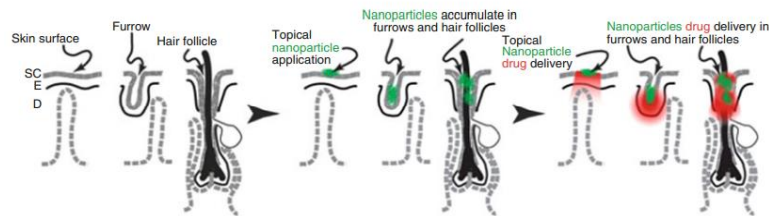
Gambar II.3 : Jalur permeasi obat di kulit (stratum korneum)

rute tambahan, (b) rute transelular, dan (c) rute ekstraseluler berliku. Rute transelular dan interelular merupakan jalur transepidermal (Road, L., & Lau, W. M., 2015).

Penetrasi Nanopartikel

Nanoteknologi untuk merumuskan obat adalah salah satu pendekatan yang telah dipelajari. Rute yang berbeda dari pemberian obat, yaitu, oral, parenteral, dan nasal, telah mengeksplorasi

teknologi ini untuk meningkatkan atau memungkinkan transportasi obat yang menekankan semakin populernya nanoteknologi dalam industri farmasi. Nanoteknologi dapat diterapkan untuk pengiriman melalui kulit, termasuk rincian berbagai pembawa nano, signifikansi nano, dan perannya dalam memungkinkan penetrasi yang lebih baik (Gambar II.4)



Gambar II.4 : Skema menunjukkan jalur penetrasi nanopartikel dan pengiriman obat ke dalam kulit (Aliasgharlou *et al.*, 2016)

II.2 Jerawat

Jerawat adalah penyakit yang dimodulasi oleh unit pilosebaceous yang disebabkan karena adanya hiperproliferasi keratinisasi, peningkatan produksi sebum, kolonisasi *Propionibacterium acnes*, dan peradangan. Kondisi multifaktorial ini dialami oleh 85% remaja dan 73% dari orang dewasa dengan beragam derajat keparahan. Meskipun tidak berdampak fatal, tidak dapat dipungkiri bahwa masalah kulit ini juga berdampak bagi psikis seseorang, terutama bagi remaja dengan adanya fluktuasi emosional yang tidak menentu dan kesadaran pada lingkungan sosialnya sedangkan pada orang dewasa lesi yang diakibatkan oleh jerawat dapat menetap (Contassot, 2018).

Klasifikasi Jerawat

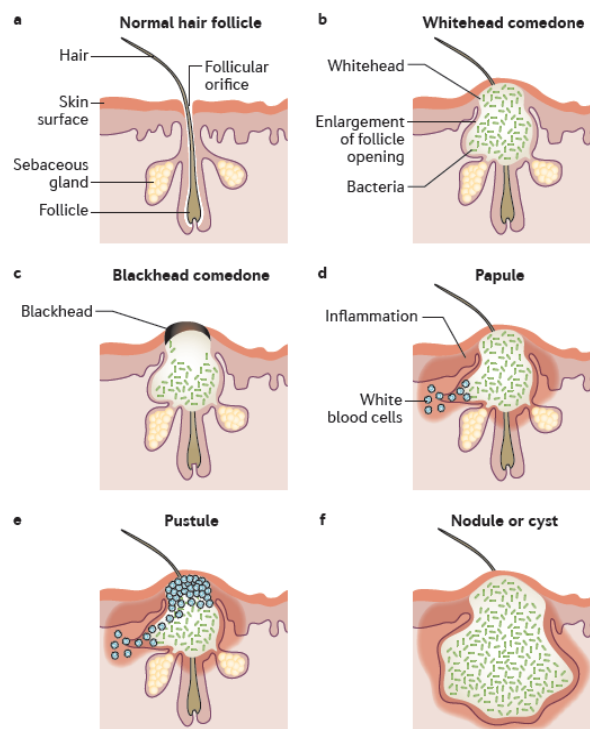
Berdasarkan jenisnya jerawat dapat dibedakan menjadi beberapa kategori yaitu (Muliyan dan Suriana, 2013) :

- Acne punctate* ialah *blackhead* comedo atau *whitehead* comedo yang bisa menjadi awal tumbuhnya jerawat. Bila mikroorganisme masuk ke dalam sumbatan pori-pori kulit, maka kedua komedo tersebut berganti rupa menjadi jerawat dengan tingkatan yang lebih tinggi.
- Acne papulosa* merupakan jerawat dalam bentuk papul, yaitu peradangan disekitar komedo yang berupa tonjolan kecil.
- Acne pustulosa* merupakan jerawat dalam bentuk pustul, yaitu jerawat papul dengan puncak berupa pus atau nanah. Biasanya usia pustul lebih pendek dari pada papul.
- Acne indurate* merupakan jerawat yang terinfeksi bakteri *Staphylococcus epidermidis* sehingga menimbulkan abses.

- e. *Cystic acne* (jerawat batu) merupakan jerawat dengan ukuran yang besar dan apabila terjadi jumlahnya bisa hampir memenuhi wajah.

Patofisiologi Jerawat

Representasi skematis kulit yang mengandung unit sebaceous pada gambar II.5 (bagian a) yang terdiri dari folikel rambut dan kelenjar sebaceous, yang bertanggung jawab untuk produksi sebum. Pembentukan jerawat dimulai ketika sebum dan bahan keratin yang keluar dari kulit menyumbat pori-pori dan memicu kolonisasi bakteri yang mengarah pada komedo tertutup atau whitehead (bagian b). Ketika komedo whitehead terus berkembang, karena akumulasi sebum dan bahan keratin, lubang folikel terbuka dan membentuk komedo terbuka (bagian c). Warna hitam adalah hasil lipid teroksidasi dan pigmen kulit melanin. Distensi komedo yang lebih banyak menyebabkan ruptur folikel dan lesi inflamasi seperti papula (bagian d), pustula (bagian e) dan nodul atau kista (bagian f). Jerawat nodular kadang-kadang secara tidak akurat disebut sebagai jerawat 'kistik' atau 'nodulokistik'. Kista jerawat bukanlah kista sejati karena kista sejati dilapisi oleh epitel. Gambar histologis dari unit pilosebaceous (bagian g), komedo (bagian h) dan lesi inflamasi dengan pecahnya dinding folikel (bagian i) (Tuchayi et al., 2015)





Gambar II.5 : Pembentukan Jerawat (Tuchayi et al., 2015)

II.3 Nanoteknologi

Nanoteknologi mengacu pada penggunaan partikel dalam kisaran ukuran nano, biasanya berkisar dari kurang dari 100 hingga 1000 nm. Pembawa nano telah digunakan untuk pengiriman obat pasif ke dalam dan melalui kulit karena mereka menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan pengiriman pasif konvensional seperti peningkatan luas permukaan, kelarutan yang lebih tinggi, pengiriman yang ditargetkan di lokasi, peningkatan stabilitas, pelepasan terkendali bahan aktif, pengurangan iritasi kulit, perlindungan dari degradasi, peningkatan pemuatan obat, dan peningkatan komposisi bahan aktif ke dalam kulit. Mekanisme utama yang membuat pembawa ini lebih efektif daripada formulasi yang tersedia saat ini adalah ukuran partikel nano; parameter ini juga menentukan kemanjuran dan lokasi pengiriman yang ditargetkan. Permeasi pasif dari pembawa nano yang lebih besar dari 20 nm melalui rute transelular sangat tidak mungkin karena sifat keratinosit yang padat; namun, nano-carrier kecil kurang dari 5-7 nm dapat meresap ke dalam stratum korneum. Rute transappendageal telah banyak diselidiki untuk pengiriman nano-carrier; nano-carrier lebih besar dari 20 nm tetapi kurang dari 200 nm dapat menembus jauh ke dalam folikel rambut melalui pembukaan rambut. Shim *et al.* melakukan studi permeasi pembawa nano polimer yang diisi dengan minoxidil dan menyimpulkan bahwa ketika ukuran partikel menurun, permeasi pembawa nano ini meningkat. Pembawa nano dapat menghasilkan molekul hidrofilik dan lipofilik. Terlepas dari molekul kecil, molekul protein yang makromolekul hidrofilik juga telah disampaikan menggunakan pembawa nano. Lipid nanopartikel terdiri dari dua generasi yaitu *solid lipid nanoparticles* (SLN) sebagai generasi pertama dan *nanostructured lipid carrier* (NLC) sebagai generasi kedua (Abla *et al.*, 2016).

II.3.1 *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN)

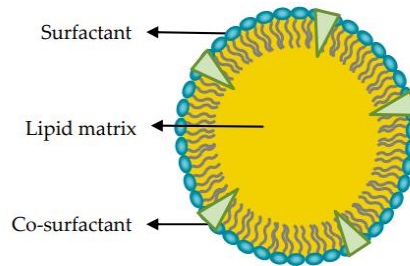
Solid Lipid Nanoparticles (SLN) merupakan suatu partikel yang dibuat dari lemak padat yang didispersikan dalam air sebagai fase luar dan distabilkan dengan surfaktan, dengan ukuran 50 – 1000 nm (Müller *et al.*, 2016). SLN memiliki ukuran kecil, luas permukaan besar, *loading* obat tinggi dan potensinya untuk meningkatkan kinerja farmasetik (Ekambaram *et al.*, 2012).

SLN berdasarkan konsep partikel padat, emulsi dan liposom. SLN diproduksi dengan mengganti pelarut minyak pada emulsi dengan lipid padat, menghasilkan nanopartikel lipid menjadi padat pada suhu kamar dan suhu tubuh. Meskipun SLN memiliki beberapa keuntungan, misalnya, penggunaan lipid fisiologis, penghindaran pelarut organik dalam proses persiapan, perlindungan molekul sensitif dari lingkungan dan karakteristik pelepasan terkontrol. Akan tetapi SLN diketahui memiliki beberapa kelemahan seperti pertumbuhan partikel, kecenderungan gelasi yang tidak dapat diprediksi, transisi polimorfik dan kapasitas penggabungan yang inheren rendah karena struktur kristal lipid padat (Lopez-garcia & Gonem-Rondero, 2015)

SLN memiliki beberapa keuntungan ketika dibandingkan dengan liposom dan emulsi, yaitu kapasitas modulasi dari pelepasan zat aktif dan meningkatkan hidrasi kulit. Selain itu SLN memiliki kelebihan dibanding emulsi yaitu pelindung kepada zat aktif melawam degradasi kimia (Muller, 2002). Matriks solid dari SLN memiliki kemampuan untuk menstabilkan secara kimia dengan melindungi zat aktif yang diinkorporasikan di dalamnya. Jika dibandingkan dengan emulsi yang dapat menyebabkan degradasi zat aktif karena ada proses pertukaran antara air dan minyak dari sistem emulsi itu sendiri. Zat aktif dapat berinteraksi langsung dengan air karena tidak adanya perlindungan terhadap zat aktif. SLN stabil terhadap air, oksigen, sehingga pembuatan SLN dapat dilakukan di bawah lampu dan tidak memerlukan gas protektif. SLN menunjukkan efek oklusif yang dapat memperkuat hidrasi kulit dengan membentuk lapisan pelindung tipis pada kulit (Muller, 2002).

SLN juga memiliki kemampuan yang baik dalam menyerap obat terutama obat hidrofobik, meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif yang terjerap, tidak diperlukan pelarut khusus sehingga pembuatannya tidak rumit dan mengurangi toksisitas, stabilitas jangka panjang sangat tinggi dan biaya yang dibutuhkan relatif rendah. SLN sebagai *nanocarrier* memiliki toksisitas yang sangat rendah karena material yang digunakan dalam SLN biokompatibel dan *biodegradable* (Yoon et al., 2013)

Pada dasarnya, struktur nanopartikel lipid tersusun dari inti padat ditutupi oleh lapisan molekul surfaktan. Untuk model SLN ada tiga penggabungan, dan perbedaannya adalah pada lokasi dan distribusi



Gambar II.6 : Struktur Kristal SLN (Pravst, 2014)

Tipe SLN berdasarkan letak distribusi obat pada partikelnya dikategorikan menjadi 3, yaitu (Pardeike et al., 2009) :

a. Drug-Enriched Shell Model

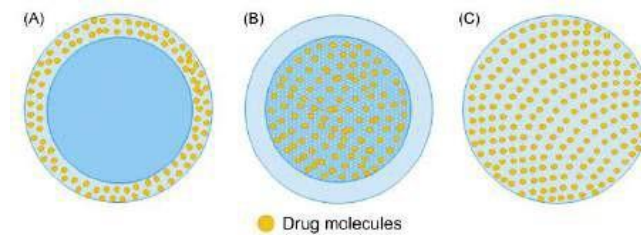
Tipe ini merupakan tipe SLN dengan lapisan terluar yang mengandung banyak bahan aktif, hal ini diperoleh selama proses pendinginan dari droplet minyak cair ke bentuk lemak padat pada ukuran nanopartikel. Bahan obat yang telah larut dalam fase air mengalami penurunan kelarutan ketika tahap pendinginan berlangsung, hal ini menyebabkan bahan aktif berpartisipasi pada fase minyak bagian luar.

b. Drug-Enriched Core Model

Tipe ini merupakan SLN dengan bagian inti pada lipid yang banyak mengandung bahan aktif, hal ini terjadi ketika bahan aktif mengalami presipitasi sebelum lipid mengalami rekristalisasi, sehingga bagian luar atau kulit lipid kurang akan bahan aktif. Proses pendinginan yang berkelanjutan mengakibatkan rekristalisasi lipid pada sekitaran bahan aktif sehingga bahan aktif terselubungi serupa membran.

c. Homogenous Matrix Model

SLN tipe ini diperoleh saat menggunakan metode produksi secara *cold homogenization* atau ketika mendispersikan bahan aktif yang bersifat sangat lipofilik dalam SLN dengan metode *hot homogenization* sehingga lipid mengandung obat yang terlarut secara molekular, hal ini menyebabkan ketika lipid pecah menjadi nanopartikel maka akan terbentuk struktur matriks lipid yang homogen dengan bahan aktifnya. Cara yang serupa juga diperoleh saat droplet lipid mengalami proses pendinginan tanpa adanya pemisahan antar-fase. Selain itu, tipe ini juga dipengaruhi dengan adanya penambahan surfaktan.



Gambar II.7 : Tipe-tipe SLN (A) Drug-Enriched Shell Model, (B) Drug-Enriched Core Model, (C) Homogeneous Matrix Model (Tamjidi et al., 2013)

SLN untuk Penggunaan Topikal

Beberapa tahun terakhir terjadi peningkatan penelitian terhadap sistem penghantaran berbasis nanokoloidal lipid untuk mengobati beberapa gangguan penyakit yang berhubungan dengan polisebaseus seperti akne, alopesia, dan kelenjar sebaceous lainnya. Target obat berupa folikel rambut memberikan berbagai keuntungan diantaranya menurunkan dosis obat sekaligus meminimalkan efek samping obat jika dibandingkan dengan administrasi secara oral (Knorr dkk, 2009).

Administrasi obat secara topikal merupakan rute yang paling sering diteliti untuk SLN. Penetrasi obat melalui kulit selalu terbatas karena impermeabilitas dari stratum korneum. Sistem nanopartikel dikembangkan untuk meningkatkan absorpsi obat melalui kulit. Partikel berukuran nano akan berikatan dengan bagian permukaan stratum korneum dan antar pulau korneosit menyebabkan penyebaran zat aktif (Knorr et al., 2009). Lipid nanopartikel memiliki potensi untuk penghantaran obat melalui folikel rambut. Masing-masing folikel terhubung dengan kelenjar sebaceous yang melepaskan sebum memberikan lingkungan yang kaya akan lipid. Lingkungan seperti ini menguntungkan untuk menjerat partikel nanolipid. Sebum terdiri dari atas trigliserida, skualen, dan wax (Shamma & Aburahma, 2014). Beberapa lipid trigliserida yang digunakan pada SLN bisa mempercepat pemasukan obat menuju folikel atau kelenjar minyak. SLN pada dasarnya tersusun atas lipid yang *biodegradable* dan ditoleransi dengan baik oleh tubuh. Oleh karena itu penggunaan SLN dapat mengurangi terjadinya iritasi pada kulit (Muller dkk, 2002).

II.3.2 Formula Umum SLN

Komponen umum SLN meliputi lemak padat, emulgator (surfaktan), dan air (Trujillo & Wright, 2010).

a. Lipid padat

Menurut (Tamjidi et al., 2013) dan (K. A. Shah et al., 2007) pemilihan campuran lipid yang tepat sangat penting untuk keberhasilan produksi SLN dengan karakteristik fisik dan kimia yang sesuai. Studi kompatibilitas antara lipid dan obat-obatan juga diperlukan untuk menghasilkan SLN yang stabil. Karena ada beberapa lipid yang menunjukkan pemisahan fasa, maka dipilih kombinasi yang tidak terjadi pemisahan sampai 24 jam setelah pencampuran untuk menghasilkan formula SLN yang stabil. Persyaratan harus dipertimbangkan untuk pilihan campuran lipida yang sesuai antara lain:

- Kelarutan senyawa aktif dalam matriks lipid sangat penting karena mempengaruhi *loading capacity* obat. Salah satu faktor terpenting yang menentukan kapasitas pemuatan obat dalam fase lipid adalah kelarutan obat dalam lipid.
- Fasa lipid harus stabil terhadap degradasi kimia seperti oksidasi dan lipolisis.
- Lipid harus *biodegradable* dan mampu menghasilkan partikel dalam skala nanometrik.
- Lipid harus memiliki profil toksikologi yang dapat diterima dan tidak boleh menyebabkan terbentuknya residu beracun selama preparasi NLC.

b. Surfaktan

Penggunaan surfaktan dalam formulasi SLN penting untuk mendispersikan fase *immiscible* kedalam fase lain selama proses pembuatan. Surfaktan juga mencegah agregasi partikel SLN dengan cara membentuk lapisan pada permukaan SLN sehingga partikel stabil dalam jangka panjang. Adanya surfaktan juga ukuran partikel menjadi lebih kecil. Surfaktan dapat mengurangi ketegangan antar muka dua fase, sehingga luas permukaan tetesan lipid meningkat dan ukuran partikel lebih kecil. Jenis dan konsentrasi surfaktan juga mempengaruhi profil kinetika pelepasan dan *entrapment efficiency*. Hal ini terkait dengan surfaktan mengurangi ketegangan antar muka sampai konsentrasi spesifik sehingga mengurangi *zeta potential* yang menyebabkan aglomerasi partikel. Oleh karena itu pemilihan surfaktan dan konsentrasinya merupakan parameter penting selama pembuatan formulasi SLN. Surfaktan sangat penting untuk mengembangkan sistem penghantaran SLN yang efektif dan memiliki ukuran partikel terkontrol serta menjamin pelepasan obat (K. A. Shah et al., 2007).

II.3.3 Metode Pembuatan SLN

Berbagai metode yang digunakan untuk produksi SLN juga bisa digunakan untuk produksi NLC. Menurut Tamjidi et al., (2013) dan Shah et al., (2017) metode yang paling umum digunakan untuk produksi SLN antara lain :

1. *Hot Homogenization Method*

Dalam metode ini, obat dilarutkan atau didispersi dalam campuran lipid padat dan lipid cair yang sudah dilebur. Peleburan fase lipid dilakukan pada suhu 5-10 °C di atas suhu lipid dengan titik lebur tertinggi. Kemudian, campuran fase lipid dan obat dilarutkan dalam larutan surfaktan pada suhu yang sama dengan pengadukan kecepatan tinggi. Emulsi panas yang diperoleh selanjutnya dapat dihomogenisasi pada suhu yang sama, dengan instrumen seperti *High Pressure Homogenization* (HPH), tabung ultrasonik intensitas tinggi atau mikrofluidizer, untuk menghasilkan nanoemulsi panas. Selanjutnya, SLN didapatkan dengan mendinginkan nanoemulsi panas dalam air dingin atau didiamkan pada suhu kamar untuk kristalisasi tetesan lipid dan mengendapkan nanopartikel lipid. Biasanya, HPH menghasilkan partikel yang lebih kecil dengan indeks polidispersitas rendah biasanya di bawah 0,2. Namun kelemahan metode ini adalah:

- a. Suhu pemanasan yang tinggi mendorong degradasi senyawa aktif yang termolabil.
- b. Suhu tinggi dapat mengurangi kemampuan pengemulsi surfaktan dan menginduksi ketidakstabilan SLN.
- c. Selama homogenisasi, partisi obat hidrofilik ke fase berair menghasilkan *entrapment efficiency* rendah.

2. *Cold Homogenization Method*

Dalam metode ini, setelah melarutkan atau mendispersikan senyawa obat dalam campuran lipida yang telah dilebur, kemudian campuran obat dengan lipid didinginkan dengan cepat. Selanjutnya matriks lipid digiling untuk membentuk mikropartikel. Selama proses penggilingan suhu tidak boleh melebihi suhu lipid dengan titik lebur terendah. Mikropartikel kemudian didispersi dalam larutan surfaktan dingin dan selanjutnya dihomogenisasi untuk menghasilkan nanopartikel. Biasanya, lipid memiliki ukuran partikel yang lebih besar dan distribusi ukuran yang lebih luas daripada yang diperoleh dengan teknik lainnya. Keuntungannya *cold homogenization* yaitu mengurangi degradasi termal senyawa bioaktif. Selain itu, *entrapment efficiency* obat meningkat dan tingkat pendinginan yang tinggi mendukung distribusi obat yang seragam di dalam matriks lipid.

3. *Solvent Emulsification-Evaporation Method*

Dalam metode ini, obat dan campuran lipid dilarutkan dalam pelarut organik tak bercampur air dengan titik didih rendah (misalnya metilena klorida). Campuran tersebut kemudian diemulsi dalam larutan surfaktan. Kemudian dilakukan evaporasi untuk menguapkan pelarut organik dan terbentuklah nanopartikel. Keuntungan dari metode ini adalah minimalnya paparan termal pada obat sehingga cocok untuk senyawa yang sensitif terhadap panas. Partikel yang dihasilkan

memiliki distribusi sempit dan ukuran rata-rata kecil (kisaran 30-100 nm) tergantung pada *lipid load*, tipe pengemulsi dan kondisi produksi. Namun demikian, kelemahan metode ini adalah adanya residu pelarut pada produk akhir dan rendahnya konsentrasi SLN akhir.

4. Ultrasonikasi

Metode sonikasi memanfaatkan getaran mekanik hasil gelombang ultrasonik yang menyebabkan kavitasi. Selama proses sonikasi akan timbul gelembung uap yang dapat pecah dengan keras pada ukuran kritis tertentu. Pecahnya gelembung uap ini menimbulkan energi yang sangat tinggi sehingga dapat membuat partikel berukuran mikro pecah menjadi berukuran nanometer (Gupta & Kompella, 2006). Saat proses sonikasi berlangsung, suspensi akan menjadi panas karena tingginya energi yang dihasilkan gelombang ultrasonik alat ini, sehingga dapat menyebabkan penguapan medium sampel atau degradasi dari komponen sampel sehingga proses pengecilan ukuran partikel menjadi tidak efektif. Untuk menghindari hal ini maka biasanya digunakan mode pulsed (interval *on-off* alat dibuat tetap) saat menggunakan sonikator. Kelebihan metode sonikasi dibandingkan metode lainnya adalah dapat menghasilkan produk yang relatif lebih bebas kontaminan yang berasal dari alat (Sáez & Mason, 2009).

5. *Solvent Diffusion Method*

Dalam metode ini, campuran lipid padat dan obat dilarutkan ke dalam fase organik pada suhu 50°C. Campuran yang dihasilkan kemudian didispersikan dengan cepat pada larutan asam yang mengandung zat pendispersi (polivinil alkohol). Nanopartikel diperoleh bila nilai pH larutan asam disesuaikan sampai 1.2 dengan penambahan asam hidroklorida 0.1 M. Kemudian disentrifugasi dengan kecepatan tinggi dan disuspensikan kembali ke dalam air suling. Dispersi yang diperoleh dikeringkan dengan liofilisasi. Namun, kelemahan utama metode ini adalah digunakannya pelarut organik.

Karakterisasi SLN

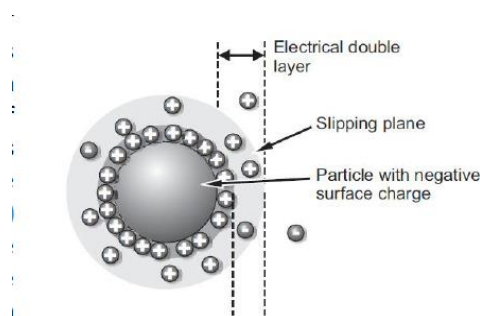
Menurut Banerjee et al., (2017), karakterisasi SLN sangat diperlukan karena kompleksitas sistem dan ukuran campuran SLN. Selain itu, karakterisasi formulasi yang tepat sangat penting untuk mengontrol standar, stabilitas, dan dinamika rilis SLN. Dengan demikian, strategi karakterisasi yang benar dan sensitif harus digunakan. Karakterisasi SLN sebagai berikut (Banerjee et al., 2017) :

a. Ukuran Partikel

Teknologi yang paling umum dari distribusi ukuran partikel dispersi cair nano dan submikron biasanya adalah *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS) atau *Dynamic light scattering* (DLS). PCS adalah metode yang bergantung pada interaksi cahaya dengan partikel. Cahaya yang tersebar oleh nanopartikel dalam suspensi akan berfluktuasi dengan waktu dan dapat dikaitkan dengan diameter partikel. Metode PCS sangat cocok untuk pengukuran distribusi ukuran partikel sempit dalam kisaran 1 - 500 nm, tetapi untuk sistem di mana terdapat aglomerat, metode lain direkomendasikan (Akbari et al., 2011).

b. Zeta Potential

Analisis ini merupakan teknik untuk menentukan muatan permukaan nanopartikel dalam larutan (koloid). Nanopartikel memiliki muatan permukaan yang menarik lapisan tipis ion dengan muatan berlawanan dengan permukaan nanopartikel. Lapisan ganda ion ini bergerak dengan partikel nano karena berdifusi di seluruh larutan (Gambar II.12). Potensi listrik pada batas lapisan ganda dikenal sebagai Zeta Potential dari partikel dan memiliki nilai yang biasanya berkisar antara +100 mV hingga -100 mV. Besarnya Zeta Potential adalah prediksi stabilitas koloid. Nanopartikel dengan nilai Potensial Zeta lebih dari +25 mV atau kurang dari -25 mV biasanya memiliki tingkat stabilitas yang tinggi. Dispersi dengan nilai Zeta Potential rendah pada akhirnya akan beragregat karena adanya interaksi Van Der Waal antar partikel. Zeta Potential adalah hal yang penting untuk memahami keadaan permukaan NLC dan memprediksi stabilitas jangka panjang (Eptember & Iego, 2012).



Gambar II.8 : Electric double layer mengelilingi nanopartikel (Eptember & Iego, 2012).

c. Efisiensi Penjerapan (EE)

Penentuan EE obat dalam sistem SLN merupakan salah satu karakterisasi yang penting yang dapat mempengaruhi profil pelepasan obat. Molekul obat yang bersifat hidrofobik

didistribusikan secara homogen dalam matriks lipid, baik pada bagian inti maupun bagian lapisan luar. Demikian pula dengan bahan yang bersifat hidrofilik, terletak pada fase akuatik yang dapat menimbulkan adanya tegangan antarmuka. Kapasitas pemuatan obat yang tinggi bergantung pada kelarutan obat pada fase lipid, kelarutan yang dimaksud harus lebih tinggi dari yang dibutuhkan karena daya larutnya akan berkurang saat lelehan lipid kembali menjadi fase solid. Persentase enkapsulasi obat dalam sistem NLC didasarkan pada pemisahan fase internal dan fase eksternalnya yang dapat dilakukan dengan pemisahan campuran terdispersi, baik dengan ultrafiltrasi, sentrifugasi, ataupun filtrasi gel. Pencampuran lipid cair pada lipid padat mengakibatkan adanya gangguan struktur kristalin sehingga menghasilkan matriks yang tidak sempurna dalam kisarnya yang dapat menyediakan lebih banyak ruang untuk menampung obat-obatan. Maka dari itu, efisiensi penyerapan dapat ditingkatkan dalam pembuatan SLN (Shah *et al.*, 2017).

d. *X-Ray Diffraction (XRD)*

Metode ini digunakan untuk mengidentifikasi fase kristalin dalam material dengan cara menentukan parameter struktur kisi serta untuk mendapatkan ukuran partikel. Profil XRD juga dapat memberikan data kualitatif dan semi kuantitatif pada padatan atau sampel. Difraksi sinar-X (XRD) merupakan metode yang kuat untuk mempelajari bahan nano (bahan dengan fitur struktural setidaknya satu dimensi dalam kisaran 1-100 nm). Panjang gelombang sinar-X adalah pada skala atom, sehingga difraksi sinar-X (XRD) adalah alat utama untuk menyelidiki struktur bahan nano. XRD menawarkan akurasi tak tertandingi dalam pengukuran jarak atom dan merupakan teknik pilihan untuk menentukan keadaan regangan dalam film tipis. Intensitas yang diukur dengan XRD dapat memberikan informasi kuantitatif dan akurat tentang pengaturan atom pada antarmuka. Dengan peralatan berbasis laboratorium, sensitivitas permukaan hingga ketebalan ~ 50 Å dapat dicapai, tetapi radiasi synchrotron memungkinkan karakterisasi film yang jauh lebih tipis dan untuk banyak bahan, lapisan monoatomik dapat dianalisis (Sharma *et al.*, 2012).

e. *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

Differential Scanning Calorimetry (DSC) adalah alat mendasar dalam analisis termal, dapat digunakan di banyak industri - dari obat-obatan dan polimer, hingga bahan nano dan produk makanan. Informasi yang dihasilkan instrumen ini digunakan untuk memahami perilaku amorf dan kristal, transisi polimorf dan eutektik, proses pengawetan dan derajat penyembuhan, dan banyak sifat material lainnya yang digunakan untuk merancang, membuat, dan menguji produk

(Scanning, 2016). DSC digunakan untuk melihat interaksi status lipid proses peleburan, dan rekristalisasi SLN. Penurunan entalpi dan titik leleh terjadi karena meningkatnya rasio lipid cair yang membuat struktur lipid padat menjadi tidak teratur sehingga pemuatan obat menjadi lebih banyak. Selain itu, pengecilan ukuran partikel dan luas permukaan karena surfaktan mempengaruhi nilai dari DSC (Shah *et al.*, 2017).

f. *Fourier Transformed-Infra Red (FT-IR)*

Spektrum FT-IR memberikan informasi mengenai gugus-gugus dan ikatan kimia yang terdapat pada suatu senyawa sampel yang dapat digunakan sebagai sarana analisis kualitatif. Puncak penyerapan (*peak*) yang muncul ialah akibat adanya perbedaan frekuensi vibrasi dari setiap jenis ikatan atom yang ada dalam suatu senyawa atau campuran. Pada suatu sediaan atau produk ataupun campuran bahan, FT-IR dapat digunakan sebagai salah satu analisis instrumental untuk mengetahui kompatibilitas setiap bahan yang terlibat sehingga dapat terlihat adanya interaksi antara campuran tersebut (Tofani *et al.*, 2016).

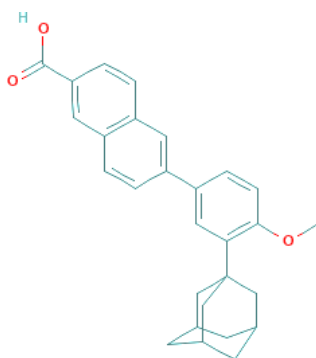
g. *Transmission Electron Microscopy (TEM)*

Mikroskopi elektron adalah alat yang sangat diperlukan untuk mengamati dan menganalisis karakteristik fisik sampel kecil yang tidak terlihat di bawah penglihatan. Dalam TEM, elektron yang dipercepat pada tegangan tinggi (100-300 kV) diiradiasi ke sampel. Elektron yang ditransmisikan dari sampel dan sebagian elektron yang tersebar digunakan untuk membuat gambar. TEM terdiri dari tiga sistem: (1) sistem emisi untuk menarik elektron dari sumber cahaya (biasanya W atau LaB6) dan mempercepatnya, (2) sistem pencitraan untuk memperbesar gambar sampel dan menempelkan kontras yang tinggi padanya, dan (3) sistem kamera untuk merekam gambar. Baik sistem emisi dan pencitraan termasuk beberapa lensa elektromagnetik. Pembesaran gambar ditentukan dengan memvariasikan arus listrik lensa dalam sistem pencitraan (Abe, 2018)

II.4 Adapalen

Retinoid adalah turunan vitamin A yang digunakan sebagai terapi lini pertama untuk komedo dan peradangan jerawat. Retinoid mengikat reseptor nuklir asam retinoat (RAR) dan mengaktifkan gen yang bertanggung jawab untuk diferensiasi sel dan memiliki efek antiproliferasi pada sebocytes dan oleh karena itu, mengurangi produksi sebum dan pembentukan microcomedone. Adapalen adalah retinoid generasi ketiga dengan efek anti-inflamasi, keratolitik dan anti-seborrheik. Namun, sifat fisikokimia adapalen ($pK_a = 4,23$, $\log P$

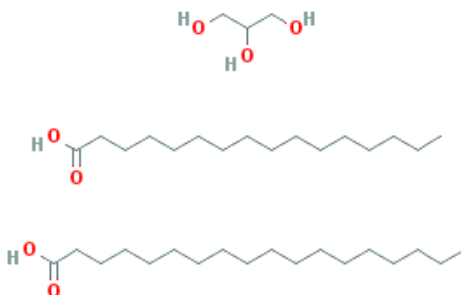
= 8.04) membatasi ketersediaan hayati lokal dalam strata kulit dan folikel rambut. Meskipun adapalen diketahui memiliki kepatuhan pasien yang lebih tinggi daripada retinoid generasi pertama, beberapa efek samping topikal seperti eritema, kekeringan, dan penskalaan telah dilaporkan dengan formulasi komersialnya. Enkapsulasi retinoid dengan nano / mikropartikel dalam formulasi bebas alkohol telah disarankan sebagai salah satu cara untuk menghindari efek samping topikal dan meningkatkan pengiriman folikel (Ramezanli et al., 2017).



Gambar II.9 : Struktur kimia Adapalene
(National Center for Biotechnology Information, 2019).

Dalam uji klinis, 0,1% gel adapalene telah terbukti efektif dalam indikasi ini dan sama efektifnya dengan gel tretinoin 0,025%, gel tretinoin 0,1%, krim tretinoin 0,05%, krim tretinoin 0,05%, dan gel tazarotene 0,1% setiap dua hari. Adapalene dapat digunakan sendiri dalam jerawat ringan atau dalam kombinasi dengan antimikroba pada jerawat inflamasi. Adapalene memiliki onset aksi yang cepat dan profil tolerabilitas yang sangat baik dibandingkan retinoid lainnya. Atribut ini berpotensi meningkatkan kepatuhan pasien, faktor penting dalam keberhasilan perawatan (Waugh et al., 2015).

II.5 Glyceryl Palmitostearate (Precirol® ATO5)



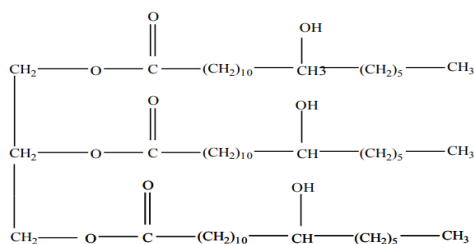
Gambar II.10 : Struktur kimia Precirol® ATO5

(National Center for Biotechnology Information, 2018)

Precirol® ATO5 atau *Glyceryl Palmitostearate* ($C_{37}H_{76}O_7$) merupakan matriks yang bersifat lipofilik dengan titik leleh $53-60^{\circ}\text{C}$. Lipid padatan ini memiliki rantai alkohol berlemak yang panjang dengan bilangan asam kurang dari 6 mg KOH/g, bilangan saponifikasi pada kisaran 175-195 mg KOH/g, serta bilangan iodin kurang dari 3 g I₂/100 g. Precirol® ATO5 larut dalam kloroform dan diklorometana namun praktis tidak larut dalam etanol (95%), minyak mineral, dan air (Amstrong, 2009).

Polimorfisme Precirol® ATO5 dapat dipengaruhi oleh suhu, apabila dibandingkan antara materi yang murni, setelah proses peleburan dan dipadatkan kembali, serta pasca penyimpanan yang dilakukan pada suhu 40°C terdapat perbedaan pada titik lelehnya. Hal ini menjelaskan bahwa stabilitas sistem yang mengandung Precirol® ATO5 perlu diperhatikan dari komponen penstabil yang ditambahkan (Hamdani et al., 2003).

II.6 Peg-40 Hydrogenated Castor oil (Cremophore RH 40®)



Gambar II.11 : Struktur kimia Cremophore RH 40®
(I. Shah, 2011)

Cremophore RH 40® merupakan polioksietilen derivat *castor oil* yang mengandung 70% komponen yang bersifat hidrofobik dengan HLB 14-16. Surfaktan ini mengandung ester asam lemak gliserol polietilen glikol dan ester asam lemak polietilen glikol yang dapat meningkatkan kelarutan (I. Shah, 2011).

Menurut penelitian Aljeid dan Hosny (2016), SLN yang mengandung Cremophor RH40 sebagai surfaktan adalah 22 nm. Pengurangan dalam ukuran partikel selama produksi SLN menyebabkan peningkatan gaya tarik antara partikel, yang meningkatkan tegangan permukaan pada antarmuka sehingga menyebabkan ketidakstabilan fisik. Penggabungan Cremophor RH40 sebagai surfaktan dalam formulasi memberikan kekuatan tolakan antara nanopartikel dan menurunkan tegangan antarmuka yang ditunjukkan dengan nilai zeta potensial yang baik (Aljaeid & Hosny, 2016).