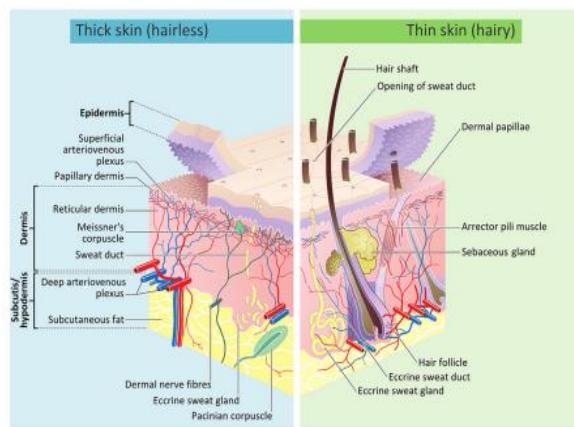


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kulit

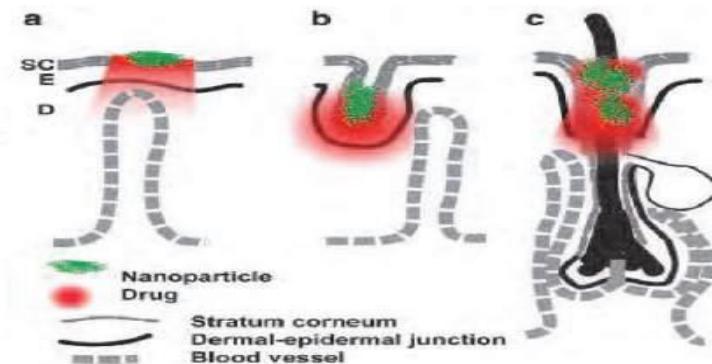
Kulit merupakan organ terbesar yang terdapat dalam tubuh manusia, yang memiliki luas permukaan sekitar 2 m^2 . Kulit memiliki ketebalan yang berbeda berdasarkan usia, jenis kelamin, dan lokasi anatomi, rata-rata ketebalan kulit yaitu 1,5 mm. Fungsi utama kulit yaitu melindungi organisme terhadap faktor lingkungan, kehilangan air tubuh dan mengatur suhu. Kulit merupakan suatu penghalang yang efisien terhadap mikroorganisme, zat beracun, dan radiasi UV dan Anatomi kulit Secara garis besar tersusun atas tiga lapisan, lapisan utama yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis atau lapisan subkutan. Epidermis merupakan lapisan paling luar yang sebagian besar terdiri dari keratinosit bertingkat, mengandung empat atau lima lapisan, yaitu stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum yang hanya terletak di kulit telapak tangan dan stratum corneum atau disebut lapisan terompel. Keratinosit melakukan proses yang disebut keratinisasi, yang mana sel-sel akan berdiferensiasi dan bertindak dari stratum basale menjadi stratum corneum. Sel menjadi rata dan berinti ketika sel-sel tiba di stratum corneum. Stratum corneum lapisan paling atas yang bertanggung jawab terhadap fungsi sawar kulit. Lapisan ini terdiri dari sel-sel korneosit yang diratakan dan dikornifikasi. Korneosit tertanam dalam matriks yang diperkaya lipid dan dikunci oleh corneodesmosomes, yang menjaga integritas struktural dan memberikan kekuatan tarik stratum corneum. Antar sel matriks lipid dari stratum corneum termasuk ceramides, kolesterol, asam lemak bebas longchain terutama asam linoleat dan lipid lainnya. Dengan mengatur aliran air pasif melalui stratum korneum dan berperan penting dalam fungsi sawar kulit. Jenis sel lain seperti melanosit dan sel Merkel juga terdapat dalam epidermis yang memiliki berbagai fungsi. Dermis merupakan lapisan dibawah epidermis yang jauh lebih tebal dari pada epidermis yang terdiri dari komponen jaringan ikat, saraf, pembuluh darah limfatik, unit pilo-sebasea atau folikel rambut yang berhubungan dengan kelenjar sebaceous, ekrin, dan kelenjar keringat apokrin. Dan lapisan hipodermis yaitu kelanjutan dermis, yang terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya.(Badilli et al., 2018)



gambar 2. 1 Struktur lapisan kulit

II.1.1. Kulit sebagai Tempat Pengiriman Partikel

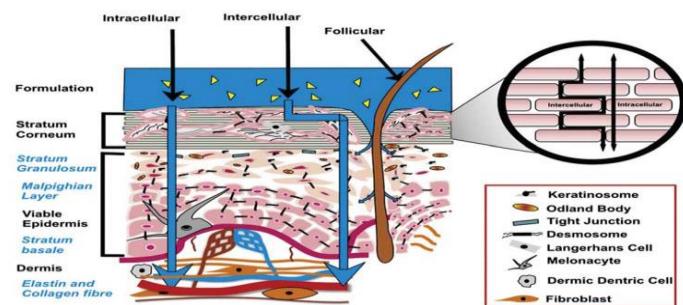
Kulit merupakan organ yang dapat digunakan sebagai rute pengiriman obat, baik secara lokal maupun sistemik yang berpotensi melibatkan pembawa nanopartikel. Teknologi pengiriman obat yang berbasis lipid yaitu *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) dan *Nanoparticles Lipid Carriers* (NLC). Lipid nanopartikel yang digunakan, secara teoritis harus membentuk lapisan monolayer yang bersifat hidrofobik berupa lapisan film sehingga akan menghambat hilangnya kelembaban pada kulit dengan meminimalisir *corneocyte packing* dan membuka celah antar-korneosit. Maka dari itu, pembawa tersebut dapat memfasilitasi masuknya obat ke dalam lapisan kulit. Hilangnya kadar air dari matriks sistem SLN ataupun NLC dapat memicu terjadinya modifikasi kristal sehingga menyebabkan ekspulsi obat dan penetrasi. Efek oklusifitas ini bergantung pada volume, ukuran partikel, derajat kristalinitas, dan konsentrasi lipid yang digunakan (Bleve et al., 2011).



gambar 2. 2 Struktur pengiriman nanopartikel

II.1.2 Jalur Penetrasi Kulit

Rendahnya tingkat penetrasi sebagian besar molekul aktif obat melalui kulit, agar obat dapat menyebar dan menembus kulit. Obat harus melewati penghalang batasan stratum Corneum (SC) yang merupakan lapisan terluar kulit dan bertindak sebagai penghalang kulit yang menyebabkan tingkat penetrasi obat yang rendah. Kulit manusia terdiri dari sejumlah lapisan poros rambut, saluran kelenjar yang menembus lapisan, folikel rambut, dan saluran keringat yang membuka langsung pada permukaan kulit, yang mana merupakan pelengkap pengiriman obat melalui kulit. Lapisan kulit utama terdiri dari epidermis seluler, avaskuler bertingkat, dermis jaringan ikat, dan hipodermis atau lapisan subukutan berlemak. Kulit juga dapat digunakan sebagai jalur pengiriman khusus untuk agen terapi dan molekul lain yang digunakan pada kulit melalui Rute utama yaitu jalur intraseluler, interseluler dan appendageal atau jalur folikel yang digunakan sebagai agen terapi molekul koloid untuk melewati stratum corneum.(Mavuso et al., 2015)



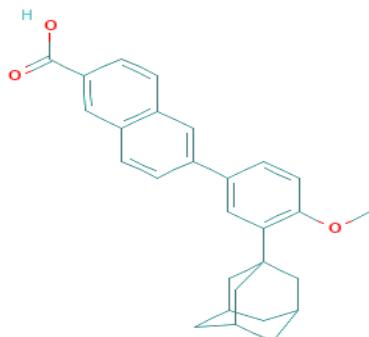
gambar 2. 3 Jalur penetrasi kulit

II.2 Jerawat

II.2.1 Definisi

Jerawat merupakan suatu 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).

II.3 Adapalen



gambar 2. 4 Struktur kimia Adapalen

(National Center for Biotechnology Information, 2019)

Adapalen merupakan derivat vitamin A yang memiliki monografi berupa bubuk kristal berwarna putih-habur yang praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, namun dapat larut dalam tetrahidrofuran. Bahan ini sensitif terhadap paparan cahaya langsung, panas, dan udara. Pada pemakaian secara topikal, Adapalen dapat memberikan efek samping yang membuat tidak nyaman, seperti eritema, kulit kering, nyeri, sensitif pada sengatan matahari yang dapat mengakibatkan *sunburn* ringan hingga terjadi pengelupasan kulit, sebagian individu bahkan dapat menderita edema hingga melepuh (National Center for Biotechnology Information, 2019). Secara farmakologi, Adapalen beraksi dengan berikatan pada reseptor α , β , dan γ *Retinoic Acid Receptors* (RARs). Efektivitas Adapalen pada jerawat terutama dilansir karena kemampuannya dalam mengurangi produksi sebum oleh kelenjar sebasea, memulihkan lesi inflamasi, memodifikasi hiperkeratinisasi folikel, dan mencegah pembentukan mikrokomedo. Komedo terbentuk dalam folikel dengan sel epitel keratin yang berlebih. Adapalen dapat meningkatkan aktivitas sel *cornified* serta meningkatkan aktivitas mitosis epitel folikular, sehingga akan memperbaiki siklus regenerasi dari korneosit yang tipis dan tidak sehat ataupun yang telah tua. Bahan aktif ini juga dapat menstimulasi proses transkripsi sehingga meningkatkan permeabilitas kulit yang menyebabkan hilangnya air dan melemahkan lapisan sel horny, yang akan mengakibatkan sifat kohesif menurun dan lebih mudah terjadi desquamasi. Cara kerja ini memfasilitasi untuk menghilangkan komedo yang ada sekaligus dapat menghambat pembentukan komedo baru. Mekanisme aksi Adapalen juga berpotensi mengurangi ekspresi reseptor seperti tol 2 (TLR2) yang digunakan oleh *Propionibacterium acnes*, menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi. Selain itu, modulasi respon imun terjadi dengan mengubah ekspresi genetiknya sehingga menyebabkan peningkatan aktivitas antimikroba dari sistem kekebalan tubuh (Nadal et al., 2019). sifat fisikokimia Adapalen (pKa

= 4,23, logP = 8.04) Adapalen dapat membatasi ketersediaan hayati lokal dalam strata kulit dan folikel rambut dan memiliki beberapa efek samping topikal seperti eritema, kekeringan, dan penskalaan dengan formulasi komersialnya. Enkapsulasi retinoid dengan nano atau mikropartikel dalam formulasi bebas alkohol telah disarankan sebagai salah satu cara untuk menghindari efek samping topikal dan meningkatkan pengiriman folikel. Maka dari itu formulasi berbasis lipid digunakan untuk meningkatkan folikelnya dan menerapkan nanocarrier polimer untuk merumuskan Adapalen (Ramezanli et al., 2017).

Lipid padat PEG-8 Beeswax

PEG-8 Beeswax yang diperoleh dari lilin lebah yang terdiri dari 70-75% dari suatu campuran berbagai ester alkohol monohydric rantai lurus dengan rantai karbon bermomor genap dan C24-C36 yang di esterifikasi dengan asam rantai lurus. Lilin lebah juga dapat digunakan sebagai formulasi pada konsentrasi 5-20% untuk suatu bahan salep, krim dan dalam emulsi karena dapat memungkinkan air masuk ke dalam emulsi air dalam minyak. Lilin kuning juga memiliki keamanan umumnya sebagai bahan yang tidak beracun dan non iritan. Dapat digunakan dalam formulasi topikal dan oral.(Rowe, 2009).

Cremophor RH 40 (*PEG-40 Hydrogenated Castor Oil*) merupakan surfaktan non-ionik dan zat pengemulsi yang diperoleh dengan mereaksi minyak jarak terhidrogenasi dengan etilena oksida. Cremophor RH 40 memiliki kelarutan yang hampir jernih dalam air, etanol, isopropanol, minyak atsiri dan senyawa hidrofobik lainnya. Stabilitas dari suatu cremophor juga secara kimiawi sangat stabil. Akibat pemaparan yang berkepanjangan dapat menyebabkan pemisahan fisik menjadi cairan dan fase padat pada pendinginan tetapi produk dapat dikembalikan ke bentuk aslinya melalui homogenisasi (BASF).

II.4 Nanoteknologi

Nanoteknologi adalah pemahaman dan kontrol materi pada skala nano, pada dimensi antara sekitar 1 dan 100 nanometer, di mana fenomena unik memungkinkan aplikasi baru. Meliputi ilmu nano, teknik, dan teknologi. nanoteknologi tersebut dimanfaatkan untuk pencitraan, pengukuran, pemodelan, dan memanipulasi materi pada skala panjang ini. Satu nanometer adalah sepersejuta meter, atau 10-9 meter (untuk rasa skala, rasio ukuran antara nanometer dan meter kira-kira sama dengan kelereng dengan planet Bumi). Nanoteknologi bukan hanya tentang ukuran, ini tentang sifat fisik, kimia, biologis dan optik yang unik yang muncul secara alami pada skala nano dan kemampuan untuk memanipulasi dan merekayasa efek tersebut. Ini adalah bidang ilmu baru yang luas, yang melibatkan fisika, kimia, biologi, ilmu kognitif, ilmu material, dan teknik di skala nano.(Clunan & Rodine-Hardy, n.d.)

Nanopartikel merupakan sistem penghantaran dalam formulasi suatu partikel yang dapat didispersikan dengan ukuran nano meter yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat dengan kelarutan rendah dalam sirkulasi sistemik(Martien et al., n.d.). Memiliki ukuran sekitar 10-1000nm yang dapat membuat zat aktif terlarut, terenkapsulasi, terperangkap atau menempel pada matriks nanopartikel(Iswandana & Anwar, 2013). Nanopartikel lipid terdiri dari dua jenis yaitu nanopartikel lipid padat (SLNs) sebagai generasi pertama dan lipid berstruktur nano (NLC) sebagai generasi kedua. SLN itu menggantikan lipid cair dengan lipid padat yang berada pada suhu kamar dan tubuh. SLN juga merupakan campuran lipid padat yang distabilkan oleh surfaktan. SLN dan NLC dapat mengatasi masalah pada formulasi berbasis emulsi. Sebagai bahan pembangunnya SLN menggunakan lipid fisiologis. SLN dan NLC dapat meningkatkan ketersediaan hayati, melindungi agen terapi yang sensitif dalam menghadapi faktor lingkungan, dan juga dapat memastikan pelepasan terkontrol zat terapeutik yang terkapsulasi dari muatannya. Sehingga dapat digunakan sebagai sistem pengiriman obat(Shah et al., 2017a).

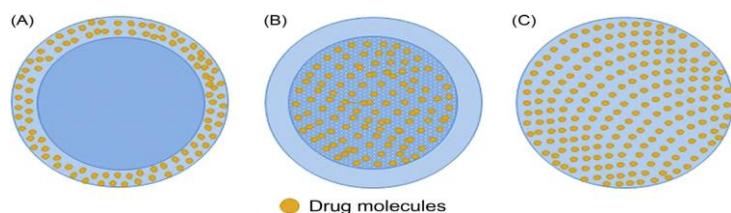
II.4.1 Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

Tersusun atas lipid padat pada suhu kamar dengan permukaan surfaktan untuk menstabilkannya sebagai dispersi nano. SLN dapat meningkatkan permeasi kulit dengan memperpanjang kontak dengan permukaan kulit, menyediakan penghalang oklusif yang menghidrasi kulit, dan berinteraksi dengan lipid dalam lapisan ganda stratum corneum. SLN dapat digunakan untuk formulasi aktif hidrofobik seperti vitamin A, E dan koenzim Q dalam produk kosmetik yang elegan, dan melindungi terhadap penguraian oleh cahaya dan oksigen pada stabilitas senyawa seperti retinol.(Nastiti et al., 2017)

II.4.2 Inkorporasi SLN

Inkorporasi obat dalam Solid lipid nanopartikel terdiri dari tiga model yaitu model matriks homogen merupakan obat yang didispersikan secara molekuler dalam suatu matriks homogen atau obat dalam keadaan amorf dapat dicapai ketika menggunakan metode homogenisasi dingin. Pada obat yang sangat hidrofobik yang dimasukan dalam SLN tanpa surfaktan mengikuti metode homogenisasi panas. Sedangkan pada metode homogenisasi dingin obat yang dilarutkan dalam bentuk terdispersi secara molekuler dalam curah menggunakan homogenisasi tekanan tinggi dengan pemecahan mekanis menghasilkan struktur matrik yang homogen. Model ini dianggap valid untuk penggabungan obat yang menunjukan profil pelepasan yang berkepanjangan. Model Shell yang diperkaya obat merupakan inti lipid yang dikelilingi kulit luar yang diperkaya obat dengan struktur yang diperoleh sebagai hasil dari

partisi fase ketika tetsan cairan panas mendingin dengan cepat untuk menghasilkan nanopartikel lipid. Model ini sangat sesuai untuk penggabungan obat dalam SLN yang memiliki profil pelepasan secara tiba-tiba, aka pelepasan obat cepat ini diperlukan untuk SLN yang diformulasikan untuk tujuan dermatologis yang mana peningkatan penetrasi obat diperlukan, di samping efek oklusif SLNs. Model Inti yang diperkaya obat untuk SLN akan dicapai ketika proses kristalisasi yang digunakan adalah kebalikan dari yang dinyatakan dalam model shell yang diperkaya obat. Ketika obat dikristalisasi sebelum kristalisasi lipid, maka struktur morfologi yang diperoleh merupakan model inti yang diperkaya obat. Pada model struktural ini diatur oleh hukum difusi fick dan sangat ideal untuk obat yang memerlukan pelepasan yang lama dalam periode waktu tertentu (Shah et al., 2017a)



gambar 2. 5Tipe SLN

II.4.3 Keuntungan SLN

SLNs memiliki kelebihan dalam suatu potensi unik untuk dimodulasi pada pelepasan obat yang terkontrol dan penargetan obat ke situs tertentu dan SLN secara efektif dapat meningkatkan stabilitas obat di dalam suatu formulasi dan waktu simpan yang lebih baik dari bentuk sediaan akhir dapat dicapai karena kestabilannya. SLN juga dapat memasukkan obat maksimum ke dalam matriks pembawa. Kedua obat lipofilik dan hidrofilik dapat dengan mudah dimasukkan ke dalam strukturnya. Pembawa yang digunakan dalam SLN stabil dalam kondisi fisiologis dan ditoleransi dengan baik oleh sistem biologis yang hidup, sehingga SLN tidak memiliki toksisitas dan reaksi alergi. (shah dkk 2017).

II.4.4 Karakterisasi SLN

1. Ukuran partikel dan indeks polidispersi

Ukuran partikel dan indeks polidispersi merupakan karakteristik terpenting untuk nanodispersi yang mengatur stabilitas fisik, kelarutan, kinerja biologis, laju pelepasan kekeruhan, dan stabilitas kimia. Diameter partikel SLN yaitu 10-1000 nm. Adapun faktor yang mempengaruhi ukuran partikel yaitu selama masa penyimpanan. Ukuran partikel yang dapat dicapai tergantung pada absorpsi kinetik pengemulsi, tegangan antarmuka antara fase terdispersi dan kontinu, viskositas fasa terdispersi dan kontinu, fraksi volume fase terdispersi. Dengan

menentukan perubahan ukuran partikel SLN adalah metode terbaik untuk menentukan stabilitas fisiknya (Shah et al., 2017b).

2. Zeta potensial

Zeta potensial merupakan jaring muatan yang ada di permukaan partikel dalam media dispersi. Digunakan untuk mengevaluasi proses dispersi dan agregasi dengan mempengaruhi stabilitas partikel pada aplikasi. Zeta potensial dapat digunakan untuk membantu desain formulasi apakah permukaan kationik tercapai. Muatan negatif dari permukaan partikel dapat digunakan sebagai penstabil sistem nanopartikulat selama penyimpanan(Shah et al., 2017b).

3. Efisiensi Enkapsulasi (EE)

Merupakan rasio obat dienkapsulasi dalam suatu nanopartikel dengan semua obat yang dimuat ke dalam fase lipid SLN yang dikalikan dengan 100. EE dapat mempengaruhi karakterisasi pelepasan SLN pada bahan SLN yang tergantung terhadap bahan-bahan SLN, metode produksi dan kondisi yang digunakan. Pada emulsi O/W tetesan nano dibandingkan dengan tetesan mikro yang dapat meningkatkan kelarutan dalam air dari senyawa bioaktif lipofilik terenkapsulasi. Menunjukan bahwa tetesan mikro memiliki EE yang lebih tinggi(Tamjidi et al., 2013).

4. Difraksi Sinar-X (XRD)

Merupakan suatu teknik penyebaran sinar x sudut lebar dan terkait pentebaran sinar x sudut kecil yang dapat digunakan untuk menentukan ukuran kristal, perilaku polimorfik SLN dan pengaturan bilayer. X-ray yang mendeteksi status polimorfisme SLN dapat digunakan untuk mengkonfirmasi hasil DSC dan panjang jarak kisi lipid yang panjang dan pendek dapat dinilai dengan hamburan sinar-x(Shah et al., 2017b).

5. Differential Scanning Colorimetri (DSC)

Suatu modifikasi lipid yang berbeda memiliki titik leleh dan entalphi yang berbeda satu sama lain. DSC dapat membantu dalam ikhtisar interksi lipid obat, status lipid dan perilaku peleburan dan rekristalisasi SLN. Tingkat kristanilitas SLN dapat dihitung dari rasio entalphi SLNs pada entalpi lipid masal sesuai bobot yang diambil. SLN yang memiliki ukuran yang lebih kecil, jumlah surfaktan yang lebih banyak serta area permukaan lebih tinggi dapat menurunkan entalpi dan titik leleh lipid yang terjadi pada SLN. Keuntungan profil DSC yaitu untuk menyarankan pembubaran obat preferensial dalam lipid padat atau lipid cair.

6. Transmission Electron microscope (TEM)

Dapat menunjukkan gambar dua dimensi apabila elektron ditransmisikan melalui spesimen. Semakin rendah kerapatan elektron maka semakin besar fraksi elektron yang ditransmisikan dan semakin gelap gambarnya. Gambar yang memiliki intensitas berbeda merupakan hasil dari komponen dengan kerapatan elektro yang berbeda. Pewarnaan spesimen dapat meningkatkan kontras kepadatan antara komponen secara selektif dengan berbagai logam berat. Spesimen TEM ketebalannya pada ukuran 100 nm dan persiapan sampelnya menghasilkan prosedur yang kompleks dibandingkan dengan SEM serta dapat memberikan informasi struktur internal nanopartikel lipid. Serta kekuatan resolusinya sekitar 0,4 nm (Shah et al., 2017b).

7. Fourier Transformed-Infra Red (FT-IR)

Spectrum 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 merupakan hasil dari perbedaan frekuensi vibrasi dari setiap jenis ikatan atom yang ada dalam suatu senyawa atau campuran. Pada suatu sediaan bahan atau campurannya, FT-IR dapat digunakan sebagai salah satu analisis instrumental untuk mengetahui kompatibilitas setiap bahan yang terlibat sehingga dapat terlihat adanya intraksi antara campuran tersebut (R. Tofani et al., 2016a)

11.4.5 Formula Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

Secara struktural, SLN terdiri dari lipid padat, surfaktan, cosurfaktan (jika perlu), dan bahan-bahan farmasi aktif (obat-obatan). Semua lipid yang digunakan dalam produksi SLN bersifat fisiologis yang memiliki keragaman struktural luas. Lipid yang digunakan dalam produksi secara luas dikategorikan menjadi alkohol lemak, lemak asam, ester lemak, gliserida parsial atau trigliserida dan lilin. (shah dkk 2017)

Lipid

lipid padat dalam SLN dianggap bertanggung jawab terhadap stabilitas, pelepasan, jebakan dan pemuatan obat. Secara umum lipid adalah yang melarutkan obat di dalamnya. Beberapa lipid yang sering digunakan dalam produksi SLN adalah asam lemak, steroid, lilin, trigliserida, asilgliserol dan kombinasinya. Sebagian besar lipid, kecuali cetyl palmitate, telah disetujui secara umum diakui aman. Mereka semua kompatibel dan secara fisiologis dapat ditoleransi dengan baik. Kelarutan obat dalam matriks lipid sangat penting karena sangat mempengaruhi efisiensi penjeratan obat dan potensi pemuatan, akibatnya menentukan efektivitas nanopartikel

lipid sebagai sistem pengiriman obat. SLN dapat disiapkan dengan peningkatan kapasitas pemuatan obat jika obat tersebut sangat larut dalam lemak atau memiliki koefisien partisi yang tinggi. Karena suatu obat memiliki kelarutan yang berbeda dalam lipid yang berbeda, koefisien partisi yang tampak berbeda untuk lipid yang berbeda pula. Ini akibatnya menyebabkan potensi pembebanan yang berbeda dalam lipid yang berbeda matriks untuk obat yang sama. Jenis dan struktur lipid yang digunakan sangat mempengaruhi karakteristik SLNs seperti ukuran partikel, stabilitas, efisiensi enkapsulasi obat, dan profil pelepasan. Secara umum, telah dicatat bahwa ukuran partikel rata-rata dispersi SLN meningkat ketika suatu lipid lebur yang lebih tinggi digunakan. Faktor lain yang mempengaruhi pemilihan lipida yang tepat adalah kecenderungannya untuk membentuk struktur kisi kristal yang sempurna.

Surfaktan

Surfaktan merupakan agen yang penting dalam pembentukan SLN. Surfaktan adalah senyawa amfifilik yang memiliki gugus hidrofilik polar dan gugus nonpolar lipofilik. Yang bersama-sama membentuk kepala dan ekor surfaktan. Ketika digunakan dalam konsentrasi rendah, surfaktan teradsorpsi ke permukaan atau sistem antarmuka. Dapat mengurangi permukaan atau energi bebas antarmuka, sehingga pada akhirnya mengarah pada pengurangan tegangan permukaan atau antarmuka antara dua fase. Konsep umum adalah bahwa sistem SLN adalah nanoemulsi yang dipadatkan dalam fase air. Ketika surfaktan diperkenalkan dalam sistem SLN, surfaktan akan mengurangi ketegangan permukaan antara fase air dan lipid dan dengan demikian menstabilkan peningkatan luas permukaan selama sonikasi. Hal-hal utama yang harus dipertimbangkan ketika menggunakan surfaktan dalam persiapan SLN adalah keamanannya, kompatibilitas dengan eksipien lain, kemampuan menghasilkan ukuran yang diinginkan dengan jumlah minimum yang dikonsumsi, dan juga memberikan stabilitas yang cukup untuk SLN, dengan menutupi permukaannya. Hingga batas tertentu, peningkatan konsentrasi surfaktan menyebabkan pengurangan ukuran ukuran partikel surfaktan. Ada beberapa pertimbangan bagi surfaktan untuk mempengaruhi formulasi SLN. Demikian juga, surfaktan bermuatan digunakan dalam SLN karena surfaktan memberikan muatan ke nanopartikel dan dengan demikian mencegah agregasi selama penyimpanan. Nasib surfaktan *in vivo* adalah parameter penting lainnya yang harus dipertimbangkan selama pemilihannya. Jelas merupakan seri poloxamer yang mencegah pengambilan SLN oleh sistem retikuloendotelial (RES) dan akan menyebabkan bersirkulasi dalam darah untuk waktu yang lama dan memungkinkan penargetan pasif.

Agen lain

Selain lipid dan surfaktan digunakan juga bahan lain untuk persiapan SLN untuk aplikasi yang diinginkan. Dimaksudkan untuk stabilitas formulasi, fungsionalisasi permukaan SLNs untuk pengiriman obat yang ditargetkan pada reseptor tertentu, dan memodulasi pelepasan obat dari formulasi dengan cara yang diinginkan. Bahan-bahan ini termasuk pengubah permukaan dan ion counter. SLN yang dimaksudkan untuk enkapsulasi obat kationik dan hidrofilik ditambahkan ion seperti anion organik dan polimer anionik.

II.5 Metode SLN

II.5.1 HPH

HPH merupakan sebuah teknik yang andal dan kuat untuk suatu produk NLC skala besar, konjugat obat lipid, SLN, dan emulsi parenteral. Pada tekanan geser yang sangat tinggi lipid didorong dengan tekanan tinggi (100-2000 bar) agar menyebabkan gangguan partikel hingga ke kisaran submikrometer atau nanometer. Dengan kandungan lipid sekitar 5-10%. Homogenisasi tegangan geser tinggi tidak terdapat peningkatan masalah. Berbeda dengan teknik persiapan lainnya. Pada homogenisasi tekanan tinggi dapat dilakukan dengan cara homogenisasi panas atau homogenisasi dingin.

II.5.2 Teknik homogenisasi panas

Pada teknik homogenisasi panas obat dan lipid cair dalam surfaktan berair didispersikan dengan pengadukan konstan menggunakan alat geser tinggi pada suhu yang sama. Setelah diperoleh pra-emulsi kemudian dilakukan homogenisasi dengan menggunakan homogeniser celah piston dan nanoemulsi, agar lipid merekristalisasi dan mengarah pada pembentukan nano partikel maka harus didinginkan pada suhu kamar.

II.5.3 Teknik homogenisasi dingin

Homogenisasi dingin merupakan suatu cara yang digunakan untuk mengatasi masalah pada teknik homogenisasi panas yaitu, suhu diperantarai percepatan degradasi muatan obat, partisi dan terjadi hilangnya obat kedalam fase berair selama homogenisasi. Homogenisasi ini dilakukan untuk obat yang mengandung lipid padat. Pada langkah pertama, homogenisasi panas dan homogenisasi dingin merupakan metode yang sama. Untuk langkah kedua, dilakukan distribusi obat dalam matriks dengan cara obat yang dapat leleh didinginkan secara cepat menggunakan es atau nitrogen cair. Homogenisasi dingin ini dapat meminimalkan paparan termal sampel.

II.5.4 Ultrasonication (Sonikasi Probe)

Untuk menghasilkan persiapan NLC dapat dilakukan dengan menggunakan ultrasonifikasi. Pra-emulsi diperoleh dari dispersi fase lipid cair yang terdiri dari lipid padat dan lipid cair dalam larutan surfaktan dengan menggunakan pengaduk berkecepatan tinggi. Kemudian nanoemulsi ultrasonifikasi yang didapat didinginkan pada suhu kamar.(Shah et al., 2017b)