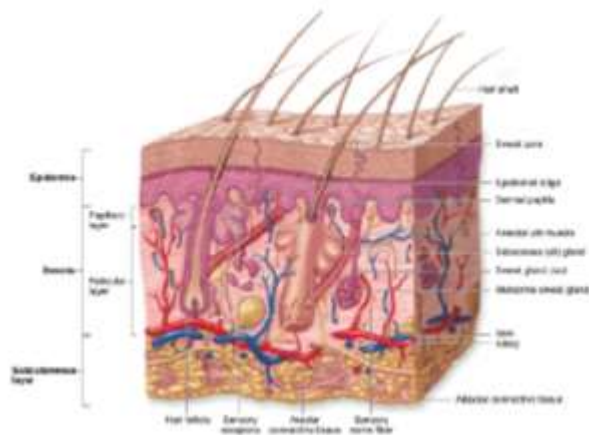


BAB II Tinjauan Pustaka

II.1 KULIT

Kulit merupakan organ vital terbesar yang ada pada tubuh manusia karena kulit memiliki fungsi dengan bertindak sebagai penghalang, menjaga kelembapan dari lingkungan internal dan eksternal seperti suhu panas dan dingin, serta sebagai penghalang dan penetrasi dari pengaruh zat yang ada di lingkungan eksternal. Selain dari fungsi perlindungan, kulit juga memiliki fungsi sebagai pengontrol suhu tubuh dan tekanan darah (Casey, 2002).



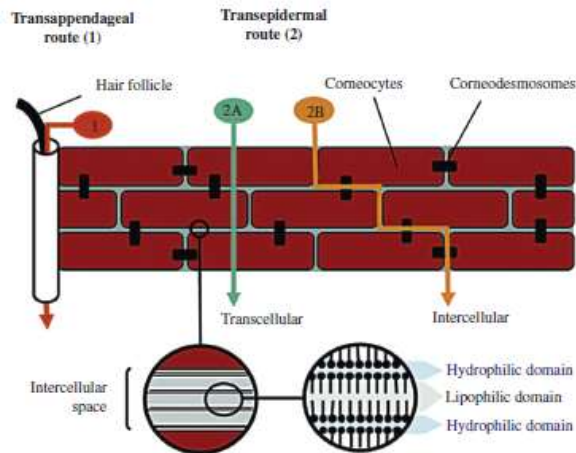
Gambar II 1: Struktur lapisan kulit (Sonny J. R. Kalangi)

Kulit memiliki 2 lapisan utama berupa lapisan epidermis yang merupakan jaringan epitel berasal tersusun oleh banyak sel yang disebut keratinosit pada kulit yang kemudian berdiferensiasi,

membesar, dan mendekati permukaan sel yang kemudian secara perlahan akan dilepaskan oleh kulit atau sel mati dengan membutuhkan waktu sampai ke permukaan 20 sampai 30 hari. Lapisan dermis yang merupakan jaringan ikat sedikit padat berasal dari mesoderm yang terdiri dari stratum papilaris yang mengandung pembuluh kapiler untuk memberikan nutrisi. Tepat dibagian inilah di bawah epidermis serat-serat kolagen tersusun. Berkas-berkas kolagen membentuk ikatan yang ireguler. Pada bagian yang lebih dalam, dibagian inilah terdapat jaringan lemak, kelenjar keringat, sebasea, dan folikel rambut. Di bawah bagian lapisan dermis terdapat jaringan ikat longgar yang dikenal dengan hipodermis yang juga terdiri dari jaringan lemak. Hipodermis juga mengandung serat kolagen halus yang beberapa diantaranya menyatu dengan yang ada pada jaringan dermis. Selain kolagen, sel-sel lemak pada hipodermis lebih banyak dari pada dermis ataupun epidermis.

II.1.1 Transport obat melalui kulit

Transport bahan obat melalui kulit merupakan suatu proses yang kompleks. Proses penyerapan dapat melalui 3 mekanisme yaitu transeular melalui korneosit yang terdapat keratin dengan berpartisi masuk dan keluar membran sel, intraselular melalui keratinosit pada daerah ekstrasel yang kaya lipid, appendage melalui folikel rambut, kelenjar keringat dan kelenjar sebaseus (Kielhorn, 2006).



Gambar II 2: jalur penghantaran obat secara topikal (Kakadia & Conway, 2015)

Difusi obat melalui epidermis dan lapisan kulit lainnya tergantung pada konsentrasi pembawa, kelarutan obat, dan koefisien partisi obat di stratum korneum. Ketika sudah melewati stratum korneum maka molekul obat dapat masuk ke lapisan kulit yang lebih dalam dan menuju dermis (Budiputra, 2013).

II.2 Jerawat

Jerawat merupakan suatu kondisi dimana pori-pori kulit tersumbat yang kemudian timbul bintik merah yang dalam keadaan lebih parah akan menimbulkan abses atau kantong nanah yang meradang dan dapat menginfeksi kulit. Kulit yang biasanya sering ditumbuhi oleh jerawat seperti wajah, leher, dan punggung. (Sampelan & Kundre, 2017).

Jerawat berkembang melalui 4 tahap yaitu peningkatan keratinisasi folikel, peningkatan produksi sebum, lipolisis bakteri trigliserida sebum ke lemak bebas asam dan yang terakhir yaitu peradangan (Wells & Dipiro, 2015).

Secara klinis jerawat juga memiliki keberagaman dari yang kecil-kecil yang tanpa disertai dengan peradangan seperti komedo, kemudian papul, nodus, hingga jerawat kistik atau jerawat yang memiliki ukuran yang besar dan juga keras. Tingkat keparahan jerawat ini sangat berkaitan erat dengan jumlah produksi kelenjar minyak pada kulit. Bagi sebagian orang yang memiliki masalah kulit berjerawat umumnya memiliki kelenjar minyak yang besar, sangat aktif, pori-pori yang besar, dan kulit akan menjadi sangat berminyak. Keadaan kulit seperti inilah yang nantinya akan mudah menimbulkan jerawat (Kurniawati, 2014).

Beberapa jenis-jenis dari jerawat diantaranya

- a. Jerawat komedo hanya terdiri dari komedo saja, tidak begitu mengganggu. Komedo biasanya berukuran kecil atau jika ada yang berukuran besar maka dapat mencapai ukuran mikro
- b. Jerawat papular sendiri biasanya terdiri dari 10 – 20 papula di wajah biasanya akan memberikan bekas luka jerawat yang ringan. Namun pada jerawat ini dia dapat menimbulkan inflamasi karena ukuran diameter jerawat yang tumbuh dapat mencapai 5mm. Jerawat ini sendiri biasanya disebabkan oleh bakteri

penyebab jerawat, produksi minyak diwajah yang menumpuk, kotoran diwajah dan suhu panas.

- c. Jerawat nodus biasanya memiliki bentuk seperti tonjolan kecil dipermukaan kulit yang dipenuhi dengan nanah. Biasanya jerawat ini akan memberikan bekas luka yang dapat mengganggu penampulan seperti jaringan parut atau bopeng. Jerawat ini dapat tumbuh pada semua bagian tubuh namun umumnya akan tumbuh di bagian wajah, leher, punggung, dan dada.
- d. Jerawat kistik adalah tingkat jerawat yang paling parah karena sifat fisiknya akan memberikan bentuk benjolan pada kulit atau dibawah kulit yang akan memberikan ukuran lebih dari 5mm sehingga akan memberikan bekas luka atau membentuk jaringan parut yang luas (Garg, 2014).

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan jerawat diantaranya hiperproliferasi epidermis folikular sehingga terjadi sumbatan folikel, produksi sebum berlebih, inflamasi, dan aktifitas *Propionibacterium acnes*. Jerawat mulai terjadi saat kelenjar adrenal aktif yang kemudian menghasilkan dehidroepiandrosteron sulfat, prekursor testosteron.

Penderita jerawat memiliki kadar androgen serum dan kadar sebum lebih tinggi dibandingkan dengan orang normal. Androgen ini yang akan meningkatkan kelenjar sebacea dan akan merangsang produksi sebum dan juga akan merangsang proliferasi keratinosit.

Hiperproliferasi diduga karena penurunan asam linoleat kulit. Epitel folikel rambut menjadi hiperkeratotik dan kohesi keratinosit bertambah yang kemudian menjadi penyumbatan pada permukaan folikel rambut yang kemudian terakumulasi dari keratin, sebum, dan bakteri yang kemudian menyebabkan dilatasi folikel rambut yang menjadi mikrokomedo. Karena berlebih, isi mikrokomedo yang keluar akan menimbulkan respon inflamasi.

Faktor terakhir karena *P.acnes*, berupa bakteri gram positif dan anaerob yang merupakan flora normal kelenjar pilosebacea. Peran *P.acnes* adalah untuk memecah salah satu komponen sebum menjadi asam lemak bebas sehingga terjadi kolonisasi *P.acnes* yang memicu inflamasi (Theresia, 2013).

II.3 Nanoteknologi

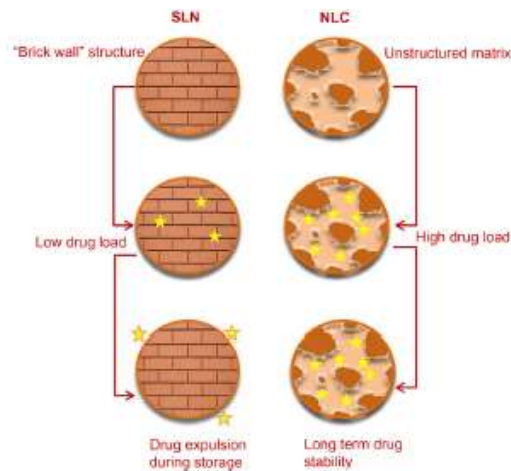
Beberapa tahun terakhir, nanopartikel sering kali digunakan dalam pembuatan produk farmasi. Peningkatan dalam ilmu pengetahuan dan penguasaan terhadap perkembangan teknologi baru sangat dibutuhkan agar selalu mengikuti persaingan di era modern ini. Partikel koloid dengan ukuran antara 10 sampai 1000 nm dikenal sebagai nanopartikel. Partikel ini dibuat dari polimer sintetis atau alam dan ideal untuk mengoptimalkan penghantaran obat dan mengurangi toksisitas (Rullah,dkk, 2012).

II.3.3 SLN (*Solid Lipid Nanoparticles*)

SLN (*Solid Lipid Nanoparticles*) mulai dikenal pada awal tahun 1990 dengan berlandaskan dasar partikel padat, emulsi, dan liposom. SLN dibuat dengan penukaran minyak yang ada pada liposom menjadi menggunakan lipid padat. Sistem pengantar SLN memiliki beberapa keuntungan diantaranya menggunakan lipid yang fisiologis, dalam proses pembuatannya menghindari penggunaan pelarut organik, mampu melindungi molekul yang sensitif terhadap lingkungan. Namun terdapat beberapa kelemahan dari SLN seperti kecenderungan terbentuknya gelasi yang tidak dapat di perkirakan dan struktur dari lipid padat masih dalam bentuk kristalin (López-García & Ganem-Rondero, 2015).

II.3.4 NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)

NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*) adalah SLN yang telah termodifikasi yang fase lipidnya mengandung lipid padat dan juga adanya komponen lipid cair. Kandungan lipid kemudian sebagian akan dikristalisasi dan akan memiliki struktur kristal yang tidak teratur atau struktur berbentuk amorf. Tujuan dari pembuatan sistem pengantar NLC sendiri untuk meningkatkan *loading capacity* dan pelepasan obat yang dikendalikan (Tamjidi dkk., 2013).



Gambar II 3: bentuk kristal SLN dan NLC (Kakadia & Conway, 2015)

Bentuk partikel dari lipid padat yang sangat murni, matriks partikel cenderung membentuk kristal yang relatif sempurna dengan menyisakan ruang yang terbatas bagi bahan aktif sehingga membatasi kapasitas muatan dan menyebabkan pengusiran bahan aktif dari matriks lipid selama penyimpanan. Sebaliknya, peningkatan jumlah ketidaksempurnaan menyebabkan peningkatan kapasitas muatan bahan aktif (Müller dkk., 2007)

a) Kelebihan NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)

Menurut (Shah dkk.,2017) NLC memiliki beberapa kelebihan diantaranya:

1. Meningkatkan *Loading Capacity* Obat

Pada NLC terdapat lipid cair dalam matriks lipid yang menyebabkan peningkatan kelarutan obat-obatan pada perbandingan lipid padat sehingga dapat meningkatkan *loading capacity* sehingga dengan adanya lipid cair pada formula NLC dapat meningkatkan efisiensi penjejakan obat. Hal ini dikarenakan lipid cair mampu merusak bentuk kristal pada lipid padat sehingga berubah menjadi bentuk yang amorf dan mampu memberikan ruang yang besar untuk penjejakan obat.

2. Modulasi Profil Pelepasan

NLC menunjukan profil pelepasan obat yang biphasic, yaitu pelepasan obat awal yang diikuti dengan pelepasan yang berkelanjutan pada tingkat yang konstan. Pada tahap awal, lipid cair yang mengandung obat akan mengalami pelepasan secara tiba-tiba. Semakin banyak kandungan lipid cair akan semakin meningkat juga kemampuannya untuk melarut. Pelepasan yang terjadi secara tiba-tiba lambat laun pelepasan akan menjadi berkelanjutan dan konstan dengan bantuan lipid padat. Sehingga untuk dapat mengatur pelepasan obat maka dari itu pola pelepasan obat dapat diperbaiki atau dimodifikasi dengan mengatur jumlah lipid cair dan lipid padat.

3. Stabilitas Jangka Panjang Selama Penyimpanan

Ide tentang NLC berasal dari fakta bahwa kristalisasi lipid yang menyebabkan pengusiran obat. Dengan menggunakan lipid padat dan lipid cair menyebabkan partikel memadat setelah pendinginan

namun tidak mengkristal. Kegunaan lipid cair selain berpengaruh terhadap ukuran partikel dan efisiensi penjejakan, ternyata lipid cair juga mampu mencegah masalah stabilitas selama penyimpanan jangka panjang yang dapat timbul karena pengaruh polimorfisme. Ketika kristalisasi terjadi karena supersaturasi, maka lipid cair berperan sebagai pembentuk kondisi subsaturasi dari lipid padat yang akan menurunkan kristalisasi.

4. Mengurangi Penggunaan Surfaktan

Keunikan dari NLC adalah karena ia mampu distabilkan oleh surfaktan dengan konsentrasi yang seminimal mungkin namun mampu untuk meningkatkan efisiensi penjejakan profil pelepasan obat yang diinginkan. Bahkan untuk menjebak obat-obat yang bersifat lipofilik hanya membutuhkan surfaktan dengan konsentrasi 0,5%-1%. Menariknya, hampir semua surfaktan yang ada mampu digunakan untuk menstabilkan NLC. Sebagai pembandingan, kisaran akseptabilitas surfaktan untuk emulsi lipid dan formulasi lainnya sangat sempit. Jadi NLC adalah pendekatan formulasi yang lebih disukai dari pada emulsi lipid dimana konsentrasi yang lebih tinggi dan kisaran sempit pemilihan surfaktan adalah masalah yang menjadi perhatian.

b) Formula Umum NLC (*nanostructured lipid carrier*)

NLC adalah sistem pembawa nanopartikel yang berasal dari nanoemulsi O/W. Seperti nano emulsi dan mikron emulsi, bahan utama

NLC adalah lipid, surfaktan, dan air. Dalam NLC sebagian besar terdiri dari campuran lipid dan surfaktan. Umumnya lipid padat dicampur dengan lipid cair dengan perbandingan 70:30 sampai rasio 99,9:0,1. Namun untuk konsentrasi surfaktan berkisar 0,5-5% (b/v) (Pardeike dkk., 2009).

1. Lipid padat dan lipid cair

Lipid yang digunakan adalah lipid yang biokompatibel, biodegradabel dan stabil secara kimia dan tidak boleh memberikan efek beracun. Lipid yang digunakan pada formula NLC dipilih berdasarkan potensi terlarutnya obat karena pelarutan obat berpengaruh terhadap jumlah obat yang akan terserap. Studi kompatibilitas antara lipid dan bahan aktif diperlukan agar formula NLC yang diperoleh stabil. Karena pada beberapa kombinasi lipid menunjukkan pemisahan fasa. Oleh sebab itu kombinasi lipid yang dapat dipilih adalah kombinasi lipid yang tidak membentuk 2 fasa setelah 24 jam untuk menghasilkan formula NLC yang stabil.

Konsentrasi lipid cair juga selalu penting. Lipid cair memainkan peran dalam memodulasi ukuran partikel dan laju pelepasan. Hal ini berkaitan dengan mengurangi ukuran partikel dan viskositas sehingga mampu mengarah kepada ukuran partikel pada formula NLC yang lebih kecil sehingga dapat memberikan luas permukaan yang lebih besar yang pada akhirnya mampu memberikan persen kumulatif yang lebih tinggi terhadap pelepasan obat.

Persyaratan yang harus dipertimbangkan untuk pemilihan campuran lipid yang cocok diantaranya:

- a. Kelarutan senyawa aktif dalam matriks lipid sangat penting karena fase lipid merupakan salah satu faktor dalam menentukan kapasitas pemuatan obat. Lipid juga mempengaruhi loading capacity dan efisiensi penyerapan.
- b. Molekul lipid cair dan lipid padat *biokompatible*.
- c. Fase lipid harus lebih stabil terhadap degradasi kimia seperti oksidasi dan lipolisis.
- d. Lipid harus *biodegradable* dan mampu menghasilkan partikel dalam skala nanometer.
- e. Lipid harus memiliki profil toksikologi yang dapat diterima dan tidak boleh menyebabkan residu yang beracun selama persiapan NLC.

2. Surfaktan

Penggunaan surfaktan dalam formulasi NLC sangat penting untuk dapat mendispersikan satu fase yang tidak dapat tercampur dengan fase lainnya selama proses pembuatan. Surfaktan juga mencegah terjadinya agregasi partikel NLC dengan membentuk lapisan dipermukaan sehingga mampu memberikan stabilitas dalam jangka panjang. Tipe-tipe dan konsentrasi surfaktan juga mempengaruhi profil pelepasan dan efisiensi penjejakan. Ini berkaitan dengan fakta bahwa surfaktan dapat mengurangi tegangan antar permukaan sampai konsentrasi spesifik sehingga mengurangi *zeta potensial* yang dapat menyebabkan aglomerasi partikel. Oleh karena itu

pentingnya parameter dalam pemilihan surfaktan dan konsentrasinya selama pemuatan formula NLC. Surfaktan sangat penting untuk perkembangan sistem pengiriman NLC yang memiliki ukuran partikel yang terkontrol, distribusi obat yang sempit, dan menjamin pelepasan obat yang dapat diprediksi. Surfaktan diketahui juga dapat meningkatkan permeabilitas NLC di membran usus (Shah et al., 2017).

c) Metode Pembuatan NLC

Menurut (Shah dkk., 2017) Dalam metode pembuatan, beberapa metode pembuatan dari SLN juga dapat diadopsi kedalam sistem NLC. Metode yang paling umum digunakan dalam pembuatan NLC sebagai berikut:

1. High-Pressure Homogenization

Metode ini menggunakan campuran lipid padat dan lipid cair yang dipanaskan yang umumnya menggunakan suhu 10°C diatas titik leleh lipid. Kemudian tambahkan fase air yang berupa surfaktan yang sebelumnya telah dipanaskan dengan suhu yang sama dan kemudian diaduk dengan menggunakan sistem pengadukan berkecepatan tinggi sehingga campuran yang homogen dapat terbentuk sampai kondisi optimumnya. Untuk mendapatkan kondisi optimum dapat menggunakan tekanan 500 bar dan dua atau tiga siklus homogenisasi. Rekristalisasi lipid pada NLC dilakukan dengan pendinginan dari suhu panas ke suhu kamar dengan

menempatkannya di dalam lemari pendingin. NLC yang mengandung bahan aktif, obat terlarut dalam larutan lipid atau fase air tergantung pada kelarutan obat. Produksi NLC dapat dibuat dalam skala besar dengan menggunakan metode ini.

HPH dibagi menjadi HPH panas dan HPH dingin. Dalam HPH panas dibuat pada diatas titik leleh dari lipid. Fase air dan fase lipid dibuat terpisah. Fase lipid terdiri dari lipid padat dan lipid cair. Sedangkan fase air mengandung aquades dan surfaktan. Keduanya dipanaskan dengan waktu tertentu pada suhu tinggi. Kemudian fase air dicampurkan ke dalam fase lipid. Campuran tersebut kemudian dihomogenisasikan dengan homogenisasi geser tinggi. Untuk mendapatkan ukuran partikel yang kecil dan seragam dapat menggunakan sonikator bath dan sonikator probe. Namun kelemahannya adalah penurunan kualitas obat yang peka terhadap panas.

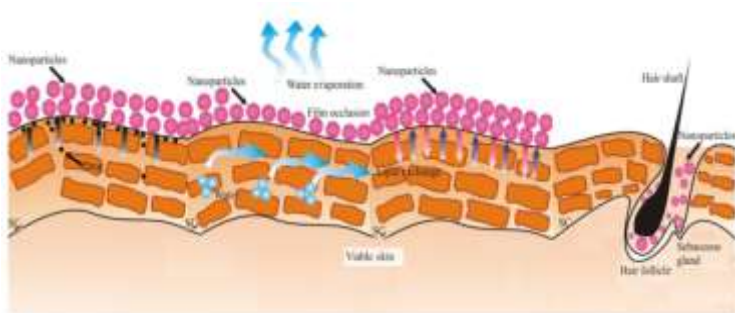
Maka dari itu diperlukan suatu proses untuk meminimalkan ketidak stabilan kimia dengan menggunakan HPH dingin. Lelehan lipid di dinginka dan lipid padat digiling menjadi ukuran mikropartikel. Lipid tersebut didispersikan dalam surfaktan dingin untuk membentuk presuspensi. Kemudian suspensi dihomogenisasikan pada suhu dibawah suhu kamar. Gaya geser menyebabkan terputusnya mikropartikel sehingga menjadi NLC. Metode ini menghindari pelelehan lipid karena dapat meminimalkan hilangnya obat yang bersifat hidrofilik ke fase air. Namun metode ini

membutuhkan kontrol semua parameter bahwa mungkin tidak mencapai ukuran partikel yang diinginkan.

d) NLC penggunaan topikal

NLC adalah teknologi baru yang dapat digunakan untuk pengobatan. Sejumlah penelitian dikembangkan dalam sistem pengantar NLC. Obat sistemik dan topikal umum digunakan sebagai metode pengobatan (Upreti, 2017).

Nanopartikel lipid menyumbat kulit dengan membentuk lapisan film yang tipis namun kontinyu tempat dimana air dapat menguap. Oklusi ini mengurangi penguapan air dari kulit dan meningkatkan hidrasi di stratum korneum yang biasanya hanya memiliki kandungan air 10-15%. Akibatnya korneosit menjadi kurang kompak dan celah antar korneosit menjadi lebih luas. Perubahan ini meningkatkan permeabilitas dari stratum korneum dan dapat meningkatkan penetrasi obat.



Gambar II 4: Penetrasi NLC dikulit (Shah et al., 2017)

e) Karakterisasi NLC

karakteristik utama yang perlu diperhatikan untuk NLC menurut (Tamjidi dkk., 2013)

1. Ukuran Partikel dan Zeta Potensial

Rata-rata ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel (biasanya sebagai polidispersitas indeks) adalah karakteristik yang paling penting untuk nanodispersi yang mengatur stabilitas fisik, kelarutan, kinerja biologis, laju pelepasan, kekeruhan dan stabilitas kimia. Berdasarkan literatur farmasi, biasanya diameter partikel NLC berada dikisaran 10-1000 nm. Selama produksi NLC, ukuran partikel dipengaruhi oleh serangkaian faktor tergantung metode yang digunakan. Instrumen analitik yang biasanya digunakan misalnya penghamburan cahaya dinamis (DLS). Teknik DLS biasanya mampu

menganalisis partikel dengan diameter antara beberapa nanometer hingga sekitar 3 mikron.

Zeta potensial adalah potensi listrik pada bidang geser yang didefinisikan sebagai jarak permukaan partikel dimana ion tetap melekat kuat pada partikel ketika bergerak dalam medan listrik. Secara tidak langsung hal ini dapat menentukan stabilitas fisik NLC dan bahkan mempengaruhi pelepasan kinetik dan farmakodinamik nanopartikel. Untuk mencapai nanosuspensi dengan stabilitas yang baik, nanosuspensi memiliki nilai zeta potensial yang baik ± 20 mV hingga ± 30 mV. Jika semua partikel memiliki nilai zeta potensial negatif atau positif karna mereka akan saling tolak menolak dan tidak akan ada kecenderungan antar partikel untuk berkumpul. Partikel yang bermuatan positif akan cenderung menempel pada permukaan dengan muatan negatif dan sebaliknya. Zeta potensial dengan mudah dapat ditentukan dengan instrumen analisis berdasarkan mobilitas elektroforetik atau elektroakustik.

2. Morfologi Partikel

Biasanya, lipid lebih suka mengkristal dalam bentuk platelet non-bulat. Lipid nanopartikel non-bola memiliki luas permukaan yang tinggi, jalur difusi pendek dan lapisan lipid rendah dibandingkan dengan yang berbentuk bola. Oleh karena itu, banyak karakteristik formulasi NLC seperti stabilitas fisika dan kimia, efisiensi enkapsulasi, pemuatan obat, lokasi obat dalam nanopartikel lipid dan laju pelepasan obat dapat juga dipengaruhi oleh bentuk nanopartikel

lipid secara signifikan. Selain itu, jumlah surfaktan yang lebih tinggi diperlukan untuk stabilisasi partikel lipid non-bola. Agregasi (flokulasi dan perpaduan parsial) dari partikel-partikel NLC jika terjadi tidak dapat dideteksi oleh teknik ini. Hal ini menggaris bawahi perlukannya metode analisis tambahan untuk memberikan informasi langsung tentang nanopartikel lipid.

Meskipun mikroskop cahaya optik dapat digunakan untuk melihat keberadaan partikel yang lebih besar dan obat tidak terlarut dalam sistem pembawa koloid tetapi teknik ini sia-sia untuk ukuran nanopartikel dibawah 500 nm. Dengan demikian diperlukan *scanning elektron microscopy* (SEM), *transmisi elektron microscopy* (TEM) dan *atomic force microscopy* (AFM) sering digunakan untuk memberikan informasi mengenai ukuran, distribusi ukuran, morfologi, topografi permukaan dan struktur internal nanopartikel lipid.

3. Efisiensi Enkapsulasi (EE) dan *Drug Loading* (DL)

Efisiensi enkapsulasi didefinisikan sebagai rasio obat yang dienkapsulasi dalam nanopartikel keseluruhan obat yang masuk kedalam fase lipid NLC dikalikan 100. Harus diingat bahwa senyawa bioaktif yang rusak selama produksi dan penyimpanan harus dikurangi. Obat bebas yang tidak dienkapsulasi dapat mengkristal dan atau larut dalam fase air. Bagian yang mengkristal biasanya memiliki ukuran mikron dan mengendap di sistem NLC dan dapat dihilangkan dengan sistem mikrofiltrasi atau sentrifugasi ringan dan

kemudian dikuantifikasi. Jika obat lebih stabil terhadap tekanan fisikokimia, memiliki kelarutan yang rendah terhadap air, bioavailabilitasnya rendah maka memiliki nilai EE rendah.

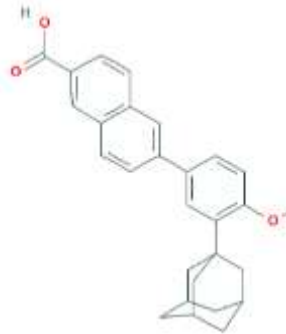
Pemuatan obat atau DL didefinisikan sebagai rasio obat yang dienkapsulasi terhadap jumlah lipid dalam formulasi NLC dikalikan dengan 100. DL sangat dipengaruhi oleh keadaan polimorfik lipid, kelarutan obat dalam bentuk meleleh dari lipid, jenis lipid, dan struktur kimia dan fisika dari matriks lipid padat. DL yang tinggi adalah yang baik.

4. Kristalinitas

Status fisik bahan bioaktif baik dalam fase air dan fase lipid mengatur bioavailabilitas dan kemanjuran formulasi NLC sebagai sistem pelepasan terkontrol. Selain itu perubahan polimorfik dan sifat peleburan fase terdispersi dalam NLC mempengaruhi bentuk kristal, morfologi partikel, laju pelepasan molekul bahan aktif, pemuatan obat, indeks kristalinitas nanopartikel lipid dan suhu maksimum dimana nanopartikel tetap solid. Selain pemilihan emulsifier yang tepat, mengetahui suhu titik leleh nanopartikel NLC merupakan kunci perlakuan yang diperlukan. X-ray spektroskopi dan DSC secara luas digunakan untuk menyelidiki status obat dan perubahan polimorfik dan sifat peleburan nanopartikel lipid di NLC.

II.4 Adapalene

II.4.1 Sifat Fisikokimia



Gambar II 5: Struktur Kimia adapalene(National Center for Biotechnology Information)

IUPAC Name :6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]naphthalene-2-carboxylic acid

Bentuk : padatan serbuk

Warna : putih

Rumus molekul : C₂₈H₂₈O₃

Bobot molekul : 412.529 g/mol

Kelarutan : tidak larut air

Penyimpanan : dalam wadah tertutup

II.4.2 Farmakologi

Adapalene adalah agen anti-jerawat topikal dengan beberapa efek klinis yang mirip dengan tretinoin dan juga isotretinoin. Namun,

adapalene telah menunjukkan penerimaan yang lebih baik dari pada tretinoin. Sehingga adapalene dianggap sebagai terapi lini pertama yang tepat untuk semua kasus jerawat dengan beberapa pengecualian

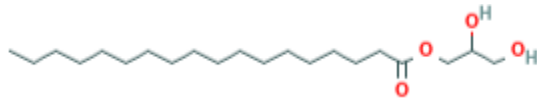
Terapi pengobatan satu hari oleh adapalene mengembalikan kondisi folikel yang berbeda yang disebabkan oleh pembentukan komedo dan reaksi inflamasi kulit yang terlibat dalam proses patogenesis jerawat (Jain dkk., 2014).

Adapalene salah satu retinoid topikal yang paling sering digunakan yang tersedia dengan dosis komersial 0,1%. Dalam studi di AS menunjukkan pengurangan inflamasi yang lebih besar dan lesi jerawat non-inflamasi serta efek sampingnya dibandingkan dengan kelompok yang diobati dengan tretinoin (Ascenso & Marques, 2009).

Setiap retinoid berikatan dengan satu sel reseptor asam retinoat yang berbeda. Adapalene secara selektif menjadi beta dan gamma. Dengan mengikat reseptor asam retinoat membran nuklir (RAR), dapat menormalkan diferensiasi keratinosit folikel dan koheesi corneocytes untuk mempromosikan komedolisis dan menghambat komedogenesis secara khusus. Adapalene secara khusus mengikat RAR- β , γ . Adapalene juga menurunkan regulasi produksi 5-lipoksigenase, leukotrien, dan AP-1 (Madelina & Silistyaningsih, 2018).

II.5 Glyceryl Monostearate

II.5.1 Nama dan Identitas



Gambar II 6: Struktur kimi Glyceryl Monostearate(National Center for Biotechnology Information)

Glyceryl Monostearate atau yang selanjutnya akan disebut GMS memiliki IUPAC name 2,3-dihydroxypropyl octadecanoate. GMS memiliki rumus molekul $C_{21}H_{42}O_4$. GMS memiliki bentuk fisik bubuk kering dengan titik leleh 60-70°C