

TEKNOLOGI NANO DI BIDANG DERMATOLOGI KOSMETIK

*Ferina Angelia, * Purwastyastuti, ** Melva Louisa, ** Sri Linuwih Menaldi, ****

**Departemen Farmakologi FK Universitas Kristen Krida Wacana - Jakarta*

***Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK Universitas Indonesia - Jakarta*

****Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK Universitas Indonesia - Jakarta*

ABSTRAK

Nanosains merupakan salah satu cabang ilmu yang meneliti partikel – partikel kecil dalam skala atomik atau molekuler. Teknologi nano merupakan cabang baru bidang teknik yang melibatkan penggunaan partikel berskala nano (1-100 nm). Partikel nano dapat digunakan di berbagai bidang antara lain teknik, kimia, onkologi, dermatologi, dan lain-lain. Aplikasi dalam bidang dermatologi disebut sebagai nanodermatologi. Nanodermatologi merupakan bidang baru yang menarik minat banyak peneliti dan perusahaan farmasi. Teknologi nano telah menimbulkan revolusi dalam pengobatan beberapa penyakit kulit, terutama yang berkaitan dengan hantaran obat atau bahan kosmetik ke target kerja yang spesifik secara efektif. Potensi aplikasi teknologi nano di bidang dermatologi dan kosmetik, antara lain pada produk tabir surya, pelembab, formulasi anti penuaan, fototerapi, antiseptik, vaksin, obat kanker kulit, produk perawatan rambut, produk perawatan kuku, dan sebagainya. Dalam makalah ini akan dijelaskan mengenai teknologi nano, berbagai tipe partikel nano, aplikasi teknologi nano, dan pertimbangan keamanan partikel nano di bidang dermatologi dan kosmetik.

Kata kunci: dermatologi; kosmetik; nanodermatologi; teknologi nano.

NANOTECHNOLOGY IN COSMETIC DERMATOLOGY

ABSTRACT

Nanoscience is the branch of science pertaining to the study of minute particles on an atomic or molecular scale, whose size is measured in nanometers, a scale where unique phenomena enable novel applications. Nanotechnology is an emerging branch of engineering that involves the use of particles on a nanoscale (1-100 nm). Nanoparticles can be used in various fields such as engineering, chemistry, oncology, dermatology, and others. The application of nanotechnology in the field of dermatology is nanodermatology. Nanotechnology has revolutionized the treatment of several skin diseases, since it increases the effectivity of targeted delivery of active medicaments and cosmetic ingredients. Nanotechnology in dermatology has opened a new era in the diagnosis and treatment of various skin disorders. Possible applications of nanotechnology in dermatology and cosmetics include products such as sunscreens, moisturizers, anti-aging formulations, phototherapy, antiseptic, vaccines, skin cancers medicaments, hair care, nail care, and others. This article covers an introduction of nanotechnology, various types of nanoparticles, various possible applications of nanotechnology, and safety of nanoparticles in dermatology and cosmetics.

Keywords : Cosmetics; dermatology; nanodermatology; nanotechnology.

Korespondensi:

Departemen Farmakologi FK
Universitas Kristen Krida Wacana
(UKRIDA)

Jl. Arjuna Utara No. 6, Duri Kepa,
Kebun Jeruk, Jakarta Barat, 11510
Telepon Institusi: 021-56942061
ext 2351

HP: 085959061216

Email: ferina.angelia@gmail.com

PENDAHULUAN

Kata ‘nano’ dalam teknologi nano berasal dari bahasa Yunani ‘nanos’ yang berarti kerdil. Nanosains meneliti partikel berukuran nanometer yaitu 10^{-9} m. Teknologi nano menggunakan partikel berukuran sekitar 1–100 nanometer yang dengan karakteristik fisikokimia yang baru dibandingkan dengan benda yang sama tapi tidak berukuran nano.^{1,2}

Kulit merupakan jalur penghantaran obat yang penting untuk mendapatkan efek lokal maupun sistemik. Akan tetapi, sebenarnya kulit merupakan “penghalang” yang baik sehingga menyulitkan penghantaran obat lintas kulit secara adekuat. Berbagai metode telah diteliti, dikembangkan dan dipatenkan untuk memperbaiki absorpsi obat melalui kulit, salah satunya adalah penggunaan partikel nano sebagai pembawa obat (nanokarier). Untuk keperluan penghantaran obat (*drug delivery*), rerata ukuran partikel nano yang digunakan adalah 50 hingga 500 nm.³

Metode penghantaran obat dapat memengaruhi efikasi pengobatan, karena diperlukan konsentrasi obat dalam kisaran tertentu untuk mendapatkan efek terapi yang optimal. Konsentrasi obat di bawah kisaran tersebut menyebabkan tidak tercapainya efek terapi yang diharapkan, sedangkan konsentrasi obat di atas kisaran tersebut dapat menimbulkan efek toksik. Lambatnya penyembuhan penyakit dapat dipengaruhi oleh faktor di atas, sehingga diperlukan cara terbaik agar obat dapat dihantarkan ke jaringan target secara adekuat.³

Penggunaan teknologi nano dalam bidang dermatologi dan kosmetik menunjukkan peningkatan yang pesat. Aplikasi teknologi nano telah menimbulkan revolusi dalam modalitas terapi dan diagnostik untuk berbagai penyakit. Berbagai potensi penggunaan teknologi nano dalam bidang dermatologi dan kosmetik, meliputi tabir surya, pelembab, formulasi anti penuaan, fototerapi, antiseptik, vaksin, terapi kanker kulit, perawatan rambut dan kuku, antimikroba, *skin fillers*, kortikosteroid, dan sebagainya.²

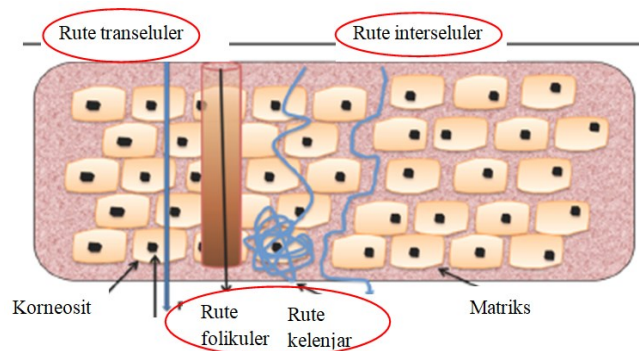
Penetrasi obat melintasi kulit

Kulit merupakan organ terbesar di tubuh manusia dengan luas permukaan sekitar 1,8–2 meter persegi.³ Kulit terdiri atas 3 lapisan utama, yaitu epidermis (merupakan lapisan terluar kulit), dermis (yang mengandung jaringan ikat kuat, kelenjar keringat, dan folikel rambut), dan hipodermis atau lapisan subkutan (yang dibentuk oleh jaringan ikat dan lemak). Epidermis memiliki ketebalan kira-kira 0–65 μm . Letak dermis kira-kira pada kedalaman 200–3000 μm dari permukaan kulit. Lapisan subkutan terletak di kedalaman lebih dari 3000 μm .²

Kulit menjadi penghalang penetrasi obat karena integritas struktur epidermis. Pertama, obat harus melewati lapisan tanduk (*stratum corneum*), kemudian lapisan epidermis dan dermis hingga mencapai aliran darah untuk

dapat berefek sistemik.⁴ Untuk keperluan kosmetik dan obat topikal, sebaiknya tidak menimbulkan efek sistemik, tetapi hanya efek lokal terutama di lapisan epidermis.²

Ada 3 jalur (Gambar 1) yang memungkinkan sebuah molekul dapat melewati lapisan tanduk kulit yang utuh, yaitu: a). Jalur lintas seluler atau transeuler: molekul menembus sel tanduk dan matriks lemak intraseluler secara langsung; b). Jalur lintas apendiks: molekul melewati folikel rambut atau kelenjar keringat; c). Jalur interseuler: molekul berdifusi berliku – liku di sekitar sel – sel lapisan tanduk (korneosit) dan matriks lemak.^{2,5,6}



Gambar 1. Skema jalur penetrasi obat ke dalam kulit*
*Dimodifikasi dari kepustakaan no 5

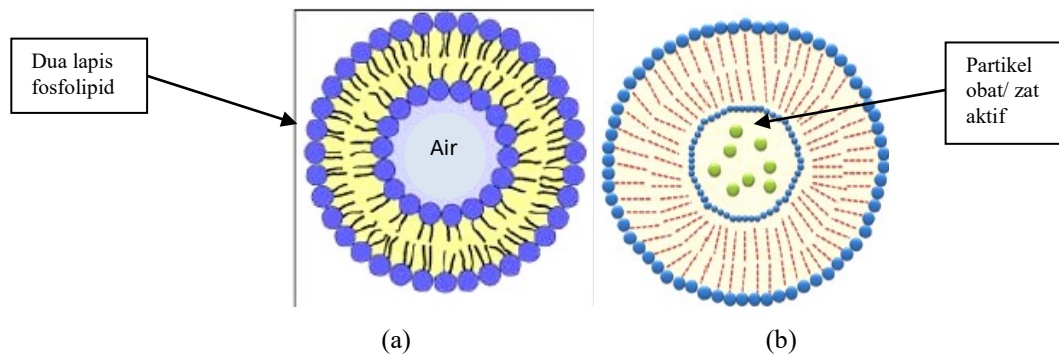
Partikel nano yang digunakan dalam sediaan topikal di bidang dermatologi dan kosmetik

Partikel nano dibagi menjadi berbagai tipe tergantung ukuran, permukaan, bentuk, dan sifat fisikokimianya.² Nanokarier yang paling sering digunakan di bidang dermatologi akan dijelaskan di bawah ini.^{2,3,7}

Liposom

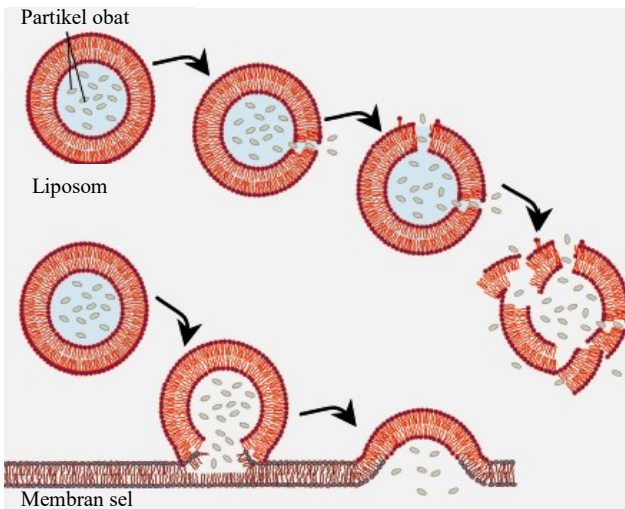
Liposom merupakan vesikel bulat dan tertutup, memiliki dua lapis fosfolipid yang mengelilingi bagian terlarut (cair), seperti terlihat pada Gambar 2.^{3,5} Ukuran liposom biasanya bervariasi mulai dari 20 nm hingga beberapa ratus mikrometer.² Liposom sering digunakan sebagai pembawa obat atau nanokarier dengan tujuan untuk mengurangi toksisitas dan meningkatkan efikasi obat.⁸ Berkaitan dengan tujuan yang kedua, liposom dapat meningkatkan kelarutan obat, menghantarkan obat ke target kerja yang spesifik, dan menghindari kerusakan obat sebelum obat sampai ke tempat kerjanya.⁵

Keuntungan liposom sebagai sarana pembawa obat, yaitu dapat membawa berbagai jenis obat (hidrofobik maupun hidrofilik) dan bersifat biokompatibel, sehingga mudah larut atau menyatu dengan fosfolipid alamiah tubuh.² Sifat lain liposom yang membuatnya sering digunakan untuk penghantaran obat, adalah karena tidak toksik, *biodegradable*, dan dapat bertahan lama dalam aliran darah.³



Gambar 2. Struktur dari liposom.*
 (a) struktur dasar liposom, (b) liposom sebagai nanokarier obat
 *Dimodifikasi dari kepustakaan no 3 dan 5

Liposom juga memiliki beberapa keterbatasan. Liposom yang digunakan dalam sediaan kosmetik nano berupa larutan dengan struktur tidak stabil. Saat liposom melintasi kulit, ia akan berikatan dengan dinding dalam sel kulit sehingga lapisan fosfolipid liposom kolaps dan zat aktif yang dibawanya akan keluar (Gambar 3). Hal tersebut menghalangi penghantaran zat aktif ke lapisan kulit yang dalam, yang merupakan persyaratan produk yang memenuhi definisi kosmetik.^{9,10}

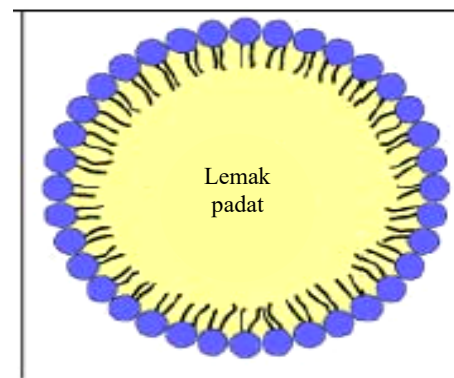


Gambar 3. Sistem penghantaran obat menggunakan liposom*
 *Dimodifikasi dari kepustakaan no 10

Fosfatidilkolin merupakan salah satu substansi yang menggunakan liposom dalam berbagai sediaan perawatan kulit (krim, pelembab, dan sebagainya) dan produk perawatan rambut (kondisioner, shampoo). Berbagai bahan lainnya, termasuk vitamin (vitamin A, E, dan K) dan antioksidan tertentu (karotenoid, likopen, dan sebagainya) juga telah menggunakan aplikasi liposom untuk meningkatkan stabilitas fisikokimia saat dibuat sediaan solusi.^{3,11} Liposom juga membantu memfasilitasi penetrasi obat ke dalam folikel rambut.²

Solid lipid nanoparticle (SLN)

SLN merupakan karier koloid yang berukuran 50 hingga 1000 nm. Dalam partikel ini, lemak fisiologis dilarutkan dalam larutan surfaktan atau air (Gambar 4).³



Gambar 4. Struktur dari partikel nano lemak*
 *Dimodifikasi dari kepustakaan no 3

SLN memiliki berbagai sifat dasar yang menguntungkan, yaitu : a) terdiri dari lemak fisiologis, *biodegradable*, dan tidak menggunakan pelarut organik dalam proses pembuatannya sehingga toksisitasnya rendah; b) terdiri dari banyak partikel berukuran kecil dan derajat kristalisasi yang tinggi sehingga bersifat oklusif dan dapat meningkatkan kelembaban kulit sekitar 5-10%^{7,12}; c) ukuran yang kecil juga menyebabkan area permukaan yang berkontak dengan kulit lebih luas dan akan menghasilkan penyerapan zat aktif lebih banyak.^{2,3,5}

Keuntungan lain SLN, yaitu dapat diproduksi dalam jumlah besar. Sistem penghantaran yang menggunakan SLN memiliki keuntungan utama melindungi obat atau zat aktif yang dibawanya dari perusakan kimiawi di dalam tubuh, dan dapat diatur waktu pelepasan zat aktif dari dalam SLN.³

SLN banyak digunakan di bidang kosmetik. Pada dasarnya partikel SLN sendiri dapat digunakan sebagai tabir surya, karena dapat menangkis radiasi ultraviolet

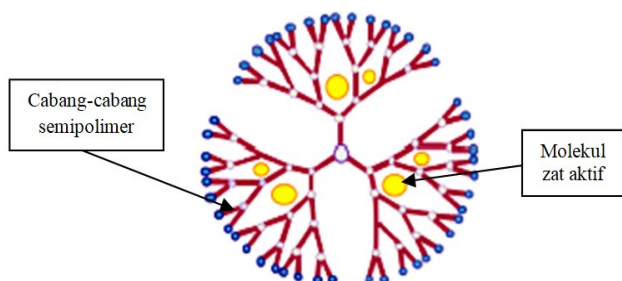
(UV). Partikel *SLN* bila digunakan sebagai nanokarier untuk zat aktif tabir surya konvensional, akan bersifat sinergistik dan menambah efektifitasnya.³ *SLN* juga telah dikembangkan sebagai sistem pembawa untuk parfum. Parfum atau wewangian yang dimasukkan ke dalam *SLN* akan dilepaskan secara perlahan sehingga membuat wangi parfum lebih tahan lama.^{2,7}

Nanostructured lipid carrier (NLC)

Partikel *NLC* dibuat dengan cara mencampurkan lemak padat dengan minyak (lemak cair) dengan rerata perbandingan 70:30. Terdapat beberapa tipe *NLC* yang berbeda tergantung dari komposisi campuran lemak dan proses produksinya.² *NLC* memiliki matriks lemak dengan struktur nano khusus yang meningkatkan kapasitas muatan dari zat aktif dan dapat mencegah keluarnya obat selama proses penyimpanan. Sistem *NLC* meminimalkan masalah yang dihadapi sistem *SLN*, yaitu rendahnya daya muat untuk beberapa obat; kebocoran obat selama proses penyimpanan; dan kandungan air yang tinggi untuk melarutkan *SLN*.^{2,3,6}

Dendrimer

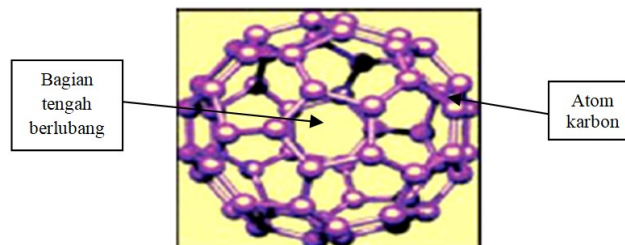
Dendrimer memiliki struktur bangunan 3 dimensi seperti pohon semipolimer (Gambar 5).⁵ Dendrimer menjadi sumber partikel nano, karena ujung cabang – cabangnya mengandung partikel nano dengan bentuk, ukuran, dan berat molekul yang relatif sama. Ukuran dendrimer berkisar antara 2 hingga 10 nm.² Permeabilitas dendrimer untuk melintasi kulit bergantung pada sifat fisikokimia, yaitu ukuran, berat molekul, tegangan permukaan, komposisi, dan konsentrasi. Kelemahan utama sistem penghantaran lintas kulit menggunakan dendrimer adalah sukar untuk didegradasi oleh tubuh dan berpotensi sitotoksitas. Keuntungan utama dendrimer adalah memungkinkan untuk mengangkut berbagai zat aktif berupa obat, zat kontras, dan sebagainya. Dendrimer dapat meningkatkan kelarutan dan penyerapan berbagai obat lipofilik, tetapi tidak obat hidrofilik. Nanokarier ini telah digunakan untuk membawa zat *photosensitizer* dalam terapi fotokimia dan untuk membawa molekul antijamur.³



Gambar 5. Struktur dari dendrimer*
*Dimodifikasi dari kepustakaan no 5

Fullerene

Fullerene (buckyball) merupakan bola karbon berukuran 1 nm yang disusun oleh 60 atom karbon (Gambar 6).^{3,5,7}



Gambar 6. Struktur dari *fullerene**
*Dimodifikasi dari kepustakaan no 3

Walaupun *fullerene* bersifat hidrofobik, tetapi dapat dimodifikasi dengan melekatkan komponen hidrofilik sehingga menjadi larut air dan mampu mengangkut gen, protein, dan biomolekul lain. Ukurannya yang kecil, bentuk yang bulat, dan bagian dalam yang berlubang memungkinkan *fullerene* untuk digunakan dalam berbagai produk kosmetik misalnya tabir surya, pelembab, produk riasan wajah (*make up*) yang tahan lama, dan lain-lain.³ Karbon *fullerene* juga memiliki kemampuan sebagai antioksidan untuk melawan radikal bebas oksidatif. Sifat inilah yang membuat *fullerene* digunakan dalam sediaan kosmetik untuk peremajaan kulit.²

Niosom

Niosom merupakan struktur nano yang dengan rongga cair di pusatnya dan dikelilingi oleh lapisan surfaktan non ionik dalam fase *lamellar*. Ukuran niosom berkisar antara 100 nm hingga 2 mikrometer. Niosom bertindak sebagai vesikel surfaktan nonionik yang mengenkapsulasi obat topikal atau zat aktif kosmetik yang bersifat hidrofobik maupun hidrofilik.³ Niosom mampu berpenetrasi yang lebih baik, stabilitas kimia dan kemurnian zat yang lebih baik, serta kualitas penyimpanan zat aktif yang lebih efisien. Selain itu, bila dibandingkan dengan liposom, biaya produksi niosom lebih rendah dan dapat diproduksi secara massal, serta tidak memerlukan pelarut yang berbahaya.^{2,3}

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan niosom akan meningkatkan penetrasi obat yang dibawanya untuk dapat melintasi kulit, memperpanjang waktu retensi atau penyimpanan obat di lapisan tanduk dan epidermis, membatasi penyerapan sistemik obat, dan mengendalikan pelepasan obat dari waktu ke waktu. Hal-hal tersebut akan menurunkan kejadian efek samping obat. Salah satu aplikasi niosom adalah sebagai nanokarier untuk minoksidil dalam terapi kerontokan rambut.³

Aplikasi teknologi nano di bidang dermatologi dan kosmetik

Aplikasi teknologi nano di bidang dermatologi dan kosmetik sangat bervariasi. Beberapa contoh aplikasi teknologi nano dalam bidang dermatologi akan dijelaskan di bawah ini.²

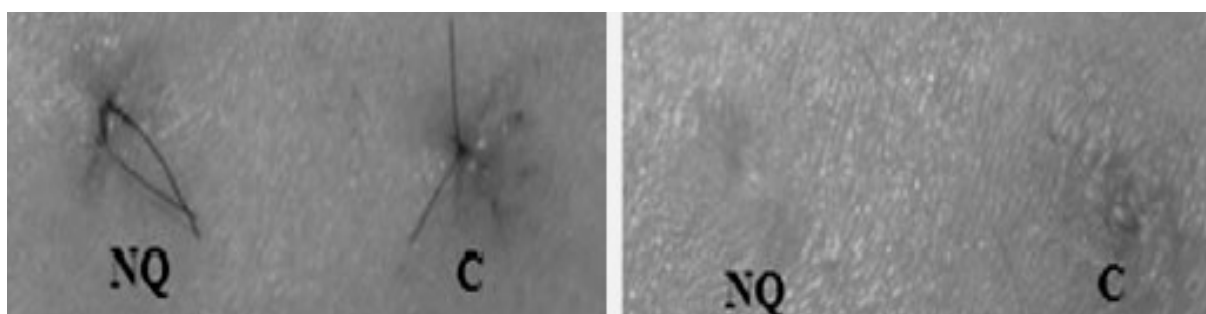
Tabir surya

Banyak komposisi zat aktif pada tabir surya berupa oksida logam, meliputi zink oksida (ZnO) yang tidak larut dan partikel mikro titanium dioksida (TiO₂). Tabir surya tersebut akan menghambat radiasi UVA dan UVB. Akan tetapi, terdapat beberapa kelemahan sediaan tersebut, misalnya membutuhkan vehikulum yang lebih berminyak untuk melarutkannya, sehingga menyisakan bekas putih kapur di kulit, dan memiliki tekstur yang tebal dan padat. Hal ini menyebabkan orang enggan menggunakannya. Saat komposisi zat aktif diperkecil menjadi partikel nano, tekstur akan berubah menjadi tidak kasar mata sehingga secara kosmetik dapat diterima lebih baik. Partikel nano,

misalnya liposom atau *SLN* telah digunakan dalam berbagai sediaan tabir surya untuk mempermudah penyerapan, dan memperbaiki stabilitas serta toleransi zat aktifnya.¹³ Penelitian menunjukkan walaupun partikel nano dapat menembus hingga bagian atas folikel rambut manusia atau mencapai permukaan lapisan tanduk, namun tidak dapat menembus kulit utuh dan mencapai lapisan epidermis yang viabel.²

Perawatan luka

Inovasi terbaru di bidang perawatan luka berupa *chitin nanofibril* atau partikel nano *chitosan*.¹⁴ *Chitin nanofibril* dibuat dari polisakarida alamiah yang didapat dari cangkang krustasea (misalnya kepiting). Kitin aman digunakan karena bersifat biokompatibel dan dapat dengan mudah dimetabolisme oleh enzim yang ada di tubuh manusia. Penelitian menunjukkan banyak sifat yang menjanjikan dari partikel nano kitin, meliputi merangsang proliferasi fibroblas dan keratinosit, mengatur sintesis kolagen, sekresi sitokin dan makrofag, serta berperan dalam penyembuhan luka (Gambar 7).^{2,15,16}



Gambar 7. Aktifitas penyembuhan luka oleh *chitin nanofibril* (NQ) dibandingkan dengan kontrol atau plasebo (c) setelah 4 hari (kiri) dan 20 hari (kanan)*

*Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no 15

Formulasi anti penuaan

Produk anti penuaan merupakan salah satu produk yang banyak dikembangkan dengan teknologi nano. Retinoid merupakan pelopor sediaan nano untuk anti penuaan. Di pasaran telah beredar sediaan nanosom pro retinol A untuk membantu mengurangi kerutan dan mengencangkan kulit. Mekanismenya melalui hiperplasia epidermal, perangsangan sintesis kolagen, hambatan matriks metaloproteinase yang memecah kolagen, dan memengaruhi melanogenesis sehingga mencerahkan dan memperbaiki tampilan kulit yang rusak.²

Beberapa antioksidan (misalnya koenzim Q10, likopen, resveratrol) bersifat sangat lipofilik sehingga cenderung terakumulasi di lapisan tanduk, padahal antioksidan tersebut seharusnya menembus ke lapisan kulit yang lebih dalam untuk mendapatkan efek yang diharapkan. Sebaliknya, beberapa antioksidan yang bersifat sangat

hidrofilik (misalnya vitamin C) tidak dapat menembus lapisan tanduk sehingga tidak efektif bila diberikan secara topikal.^{17,18}

Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa likopen dengan nanokarier mikroemulsi yang diberikan secara topikal, dapat menembus sampai ke epidermis yang viabel, dan menunjukkan aktivitas antioksidan 10 kali dibandingkan dengan kulit yang tidak diberikan apapun. Hasil penelitian sitotoksitas *invitro* menunjukkan bahwa penetrasi yang bertambah tersebut masih dalam batas aman.¹⁷

Kebanyakan antioksidan bersifat tidak stabil karena sangat sensitif terhadap radiasi UV dan oksigen. Beberapa antioksidan juga menimbulkan pewarnaan. Hal-hal tersebut menyebabkan sulit untuk membuat sediaan antioksidan topikal yang dapat diterima dari segi estetika. Memasukkan antioksidan ke dalam nanokarier yang sesuai akan menghasilkan produk anti penuaan yang lebih efektif karena memperbaiki kelarutan, permeabilitas, dan stabilitas.¹⁷

Keamanan dan regulasi partikel nano

Keamanan dan aspek toksikologi menjadi perhatian penting sistem penghantaran obat menggunakan partikel nano. Masih banyak kontroversi terkait keamanan partikel nano. Nanokarier yang digunakan untuk aplikasi medis harus bersifat biokompatibel (mampu berintegrasi dengan sistem biologis tubuh tanpa merangsang respons imun atau efek negatif lain) dan tidak toksik untuk sistem biologis tubuh. Efek samping partikel nano dipengaruhi oleh berbagai faktor meliputi: ukuran, bentuk, jumlah, sifat kimiawi permukaannya, cara pemberian, dan reaksi dengan sistem imun (terutama makrofag dan granulosit).¹⁸ Partikel dalam ukuran makroskopik yang dianggap aman, belum tentu juga aman dalam ukuran nano karena perbedaan sifat fisikokimianya. Oleh karena itu, uji toksikologi diperlukan untuk setiap sediaan nanokarier yang baru. Pada dasarnya, partikel yang lebih kecil, volumenya lebih kecil, tetapi luas area permukaan lebih besar sehingga lebih reaktif karena interaksi dengan lingkungan yang lebih banyak. Partikel dalam ukuran nano dapat menjadi alergen, iritan, hapten dan *cross-reactant*.^{10,20}

Takeda, dkk, melakukan penelitian untuk melihat pengaruh partikel nano TiO₂ yang diberikan per oral pada hewan hamil. Partikel tersebut dapat melewati sawar plasenta ke janin dan menyebabkan kerusakan otak dan penurunan produksi sperma. Penelitian pada manusia menunjukkan partikel nano TiO₂ dan ZnO aman saat diaplikasikan ke kulit sehat, tetapi saat diaplikasikan ke kulit yang tidak sehat atau tidak intak, dapat menimbulkan fototoksitas. Paparan terhadap radiasi sinar UV membuat partikel ini menghasilkan radikal bebas oksidatif, misalnya hidrogen peroksida, yang akan merusak DNA, menginduksi mutasi kromosom, sehingga dapat terjadi kerusakan permanen protein seluler dan lemak.²⁰

Walaupun belum ada bukti bahwa sediaan *nanosilver* topikal dapat menembus kulit yang utuh, namun tetap ada kemungkinan penetrasi ke dalam kulit dan merusak sel fibroblas dan keratinosit manusia. Kemungkinan lain akibat paparan partikel nano secara topikal adalah timbulnya *foreign body granuloma* atau Melkersson–Rosenthal like *granulomatous cheilitis*.²⁰

Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (*United States Food and Drug Administration/US FDA*) telah mengeluarkan panduan mengenai uji keamanan dan toksikologi pada hewan coba yang harus dilakukan sebelum produk nano mendapat ijin untuk dapat dilakukan uji klinis pada manusia, yang kemudian untuk mendapatkan ijin dipasarkan pada khalayak luas. Uji toksisitas lengkap harus dilakukan, meliputi: uji toksisitas akut, subakut, kronis; uji toksisitas pada reproduksi; mutagenisitas; karsinogenisitas; iritasi; dan tes sensitisasi. Negara yang telah mengeluarkan panduan tersebut, antara lain Amerika Serikat, Jepang, dan Eropa. Di Indonesia

belum ada peraturan khusus yang mengatur mengenai partikel nano.³

SIMPULAN

Penggunaan teknologi nano merupakan konsep yang relatif baru. Partikel nano dapat digunakan di berbagai bidang antara lain teknik, kimia, onkologi, dermatologi, dan lain-lain. Partikel nano dipelajari untuk pengembangan sistem penghantaran obat yang baru. Masih banyak aspek teknologi nano yang perlu diteliti lebih lanjut, terutama profil keamanannya terkait tujuan penggunaan produk.^{2,9,21}

DAFTAR PUSTAKA

1. Roszek B, de Jong WH, Geertsma RE. Nanotechnology in medical applications: state-of-the-art in materials and devices. *Science*. 2011; 271:933-7.
2. Arif T, Nisa N, Amin SS, Shoib S, Mushtaq R, Shawl MR. Therapeutic and diagnostik applications of nanotechnology in dermatology and cosmetics. *J Nanomedicine Biotherapeutic Discov*. 2015; 5:134.
3. Uchechi O, Ogbonna JDN, Attama AA. Chapter 6: Nanoparticles for dermal and transdermal drug delivery. Dalam: *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*. 2010; h.193-223.
4. Wester RC, Maibach HI. Chapter 7: Principles and practice of percutaneous absorption. Dalam: *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. Edisi ke-2. Paye M, Barel AO, Maibach HI, penyunting. 2001; 53-65.
5. Escobar-Chávez JJ, Rodríguez-Cruz IM, Domínguez-Delgado CL, Díaz-Torres R, Revilla-Vázquez AL, Aléncaster NC. Chapter 8: Nanocarrier systems for transdermal drug delivery. Dalam: *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems*. 2012; h.201-25.
6. Aliska G, Purwastyastuti, Indriatmi W. Faktor yang memengaruhi pemberian obat secara topikal. *MDVI*. 2015; 42: 38-46.
7. Gupta Sanjeev, Bansal R, Gupta Sunita, Jindal N, Jindal A. Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments. *Indian Dermatol Online J*. 2013; 4: 267-71. Available from: <http://www.idoj.in> Diunduh pada tanggal 16 Desember 2015.
8. Singh S, Pandey VK, Tewari RP, Agarwal V. Nanoparticle based drug delivery system: advantages and applications. *Indian J Sci Technol*. 2011; 4: 177-80.
9. Kou L, Sun J, Zhai Y, He Z. The endocytosis and intracellular fate of nanomedicines: implication for rational design. *Asian J Pharm*. 2013; 2013: 1-10.
10. Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacol Reports*. 2012; 64:1020-37.
11. Bouwstra JA, Honeybell-Nguyen PL. Skin structure and mode of action of vesicles. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2002; 54(Supl): S41-S55.
12. Pardeike J, Hommoss A, Muller HM. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharmaceutics*. 2009; 366: 170-84.

13. Morganti P. Use and potential of nanotechnology in cosmetic dermatology. *Clin Cosm and Invest Dermatol.* 2010; 3:5-13.
14. Jayakumar R, Prabakaran M, Kumar PTS, Nair SV, Furuike T, Tamura H. Chapter 1: Novel chitin and chitosan materials in wound dressing. Dalam: Laskovski A, penyunting. *Biomedical Engineering, Trends in Materials Science.* London: IntechOpen; 2011.h.3-22.
15. Antonio JR, Antônio CR, Cardeal ILS, Ballavenuto JMA, Oliveira JR. Nanotechnology in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2014; 89:126-36.
16. Muzzarelli RAA. Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage, and bone. *Carbohydr Polym.* 2009; 76:167-82.
17. Montenegro L. Nanocarrier for skin delivery of cosmetic antioxidants. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2014; 2:73-92.
18. Bronaugh RL, Katz LM. Chapter 98: Cosmetics and aging skin. Dalam: *Textbook of Aging Skin.* Farage MA, Miller KW, Maibach HI, penyunting. 2010; 1063-8.
19. Gwinn MR, Vallyathan V. Nanoparticles: health effects – pros and cons. *Environ Health Perspect.* 2006; 114:1818-25.
20. Murthy SK. Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges. *Int J Nanomedicine.* 2007; 2:129-41.
21. Mirza AZ, Siddiqui FA. Nanomedicine and drug delivery: a mini review. *Int Nano Lett.* 2014; 4: 94