

LEMAK PADAT NANOPARTIKEL; SINTESIS DAN APLIKASI

(SOLID LIPID NANOPARTICLE; SYNTHESIS AND APPLICATIONS)

Dwinna Rahmi

Balai Besar Kimia dan Kemasan, Departemen Perindustrian RI
Jl. Balai Kimia No. 1 Pekayon, Pasar Rebo, Jakarta Timur

E-mail: dwinna2002@yahoo.com

ABSTRAK

Saat ini di dunia banyak peneliti yang tertarik untuk mengembangkan nanoteknologi. Salah satu pendekatan nanoteknologi di bidang farmasi adalah lemak padat nanopartikel (*Solid Lipid Nanoparticle/SLN*). *SLN* merupakan sistem koloid pembawa untuk mengontrol perbaikan susunan kimia tubuh. Tulisan ini menampilkan secara umum metode pembuatan *SLN* dan penerapannya di industri farmasi. Ada tiga metode yang paling banyak dipakai para peneliti untuk memproduksi *SLN* yaitu homogenisasi kecepatan tinggi (*High Speed Homogenization/HSH*), homogenisasi tekanan tinggi (*High Pressure Homogenization/HPH*) dan emulsifikasi dengan pelarut (SE). Di lain pihak, *SLN* berfungsi sebagai kimia penstabil senyawa yang sensitif terhadap sinar, oksidasi dan hidrasi. Selain itu *SLN* dapat mengurangi efek samping dari pemakaian mineral nanopartikel sebagai anti UV dan polimer nanopartikel sebagai pembawa obat. Dari hasil beberapa penelitian menyebutkan bahwa *SLN* yang terbuat dari asam lemak esensial terbukti dapat mengurangi dampak bahaya dan racun.

Kata kunci : Nanoteknologi, Lemak padat nanopartikel, Homogenisasi kecepatan tinggi, Homogenisasi tekanan tinggi, Emulsifikasi dengan pelarut

ABSTRACT

Currently, there are many researchers have attracted increasing attention on nanotechnology. One of nanotechnology approach in cosmetic/pharmacy field is solid lipid nanoparticle (SLN). SLN are colloidal carrier system providing controlled release profiles for many substances. This paper presents an overview of SLN synthesis and SLN applications. Three of the most popular methods for production of SLN will described in this paper, they are high speed homogenization (HSH), high pressure homogenization (HPH) and solvent emulsification (SE). On the other hand, SLN are able to enhance the chemical stability of compounds sensitive to light, oxidation and hydration. Furthermore, SLN could reduce side effect of using mineral nanoparticle for UV protection and polymer nanoparticle for drug delivering. In fact, a clear advantage of SLN that the lipid made from the essential fatty acid which can decrease the danger of acute and chronic toxicity.

Key words : Nanotechnology, Solid lipid nanoparticle, High speed homogenization, High pressure homogenization, Solvent emulsification

PENDAHULUAN

Beberapa tahun terakhir ini, penerapan nanoteknologi di segala bidang berkembang sangat pesat. Nanoteknologi merupakan bidang yang sangat multidisiplin, mulai dari fisika terapan, ilmu material, sains, koloid dan antarmuka, fisika alat, kimia supramolekul, mesin pengganda-diri dan robotika, teknik kimia, teknik mesin, rekayasa biologi, dan teknik elektro.

Menurut Abdullah (2008) di bidang

material keunikan dari partikel nano terletak pada sifat atau fungsi yang berbeda dari material sejenis dalam ukuran besar (*bulk*) di mana hukum-hukum fisika kuantum akan mendominasi dari sifat fisiknya. Reaktivitas nanomaterial lebih tinggi karena luas permukaannya lebih luas dibanding material dalam ukuran besar (Abe, 2008).

Keunikan sifat dan fungsi yang luas dari

nanopartikel membuat para peneliti berlomba untuk mendalami dan menerapkan teknologi ini pada bidangnya masing-masing, seperti makanan (Bouwmeester, *et.al.*, 2009, Cahu *et.al.*, 2007), keramik (Corni *et.al.*, 2008), tekstil (Sivakumar *et.al.*, 2010), kimia (Linton *et.al.*, 2008), farmasi dan kosmetik (Ernest *et.al.*, 2005) dan lain-lain.

Pengembangan nanoteknologi di bidang farmasi/kosmetik fokus kepada sistem koloid (*colloidal system*) termasuk nanoemulsi, nanosuspensi dan nanopartikel. Nanoemulsi merupakan efisiensi homogenisasi penyebaran dua bahan cair yang tidak saling larut. Nanoemulsi dapat dibuat dengan ultrasonifikasi atau homogenisasi tekanan tinggi (*high pressure homogenisasi/HPH*) (Gutierrez *et.al.*, 2008).

Mehnert (2001) mendefinisikan nanosuspensi sebagai koloid partikel (*colloidal particles*) yang hanya terbuat dari bahan aktif dan surfaktan/*emulsifier*. Seperti nanoemulsi, sintesis nanosuspensi dapat dilakukan dengan *HPH* (Teeranachaideekal *et.al.*, 2008). Mereka membuat nano- suspensi dari *ascorbyl palmitate* sebagai anti oksidan pada kosmetik dan industri makanan.

Awal tahun 1990 lemak padat nanopartikel (*solid lipid nanoparticle/SLN*) mulai dikembangkan sebagai alternatif sistem pembawa untuk emulsi, liposom, dan polimer nanopartikel (Pardeike, 2009). Pada bidang farmasi *SLN* hadir untuk mengatasi masalah yang timbul akibat pemakaian polimer nanopartikel yang mempunyai efek samping. Polimer nanopartikel terbuat dari monomer dan pelarut organik yang berbahaya pada tubuh. Selain itu polimer nanopartikel juga tidak dapat terurai (*biodegradable*).

Para peneliti (Muller, 1997; Mehnert, 2001; Ernest 2005; Pardeike, 2009; Kuchler, 2009) berpendapat bahwa *SLN* dapat mengatasi kelemahan- kelemahan yang ditemui pada sistem koloid yang lain, dimana *SLN*:

- Memungkinkan untuk mengontrol pelepasan dan target obat;
- Meningkatkan stabilitas obat;
- Dapat memadukan obat yang bersifat lipophilik dan hydrophilik;
- Menghindari sifat racun (*no biotoxicity*) dari sistem pembawa obat;
- Menghindari pemakaian pelarut organik.

Lemak padat pada awalnya dipakai sebagai bahan baku pelet untuk memudahkan mobilitas obat (*drug delivery*). Selanjutnya penerapan lemak padat yang dikembangkan menjadi *SLN*

semakin luas, tidak hanya untuk pembuatan pelet tapi juga untuk kosmetik seperti krem/lotion.

SLN pada kosmetik juga berfungsi untuk mengurangi penggunaan mineral nanopartikel seperti silika nanopartikel sebagai antioksidan (Wang *et.al.*, 2009) dan titanium nanopartikel sebagai anti UV (Qiang *et.al.*, 2008). Beberapa tahun terakhir ini para peneliti mulai meneliti dampak toksik dari pemakaian mineral nanopartikel pada kosmetik. Menurut Qiang, pemakaian mineral TiO_2 pada kosmetik tidak menimbulkan dampak toksik, akan tetapi TiO_2 nanopartikel yang mempunyai multikarakter yang spesifik dapat menimbulkan dampak buruk pada tubuh.

Secara umum *SLN* dibuat dari campuran lemak, surfaktan/*emulsifier*, dan air. Lemak yang digunakan untuk pembuatan *SLN* sangat luas seperti *triglycerides* (tristearin), *glyceride* (*glyceryl monostearate*), asam lemak (asam stearat), steroids (*cholesterol*) dan *wax* (*cetyl palmitate*) tergantung produk yang akan diproduksi (Mehnert *et.al.*, 2001). Para peneliti sependapat bahwa keunggulan utama dari penerapan *SLN* pada bidang farmasi/kosmetik karena bahan baku utamanya lemak yang berasal dari asam lemak esensial (Pardeike *et.al.*, 2009).

TEORI

Metode Pembuatan Lemak Padat Nanopartikel (SLN)

Ada beberapa metode untuk memproduksi *SLN* seperti *High speed homogenization (HSH)/ultrasound*, *high pressure homogenization (HPH)*, *solvent emulsification (SE)*, *solvent injection/solvent displacement* dan *membrane contractor method*. Di antara metode yang sudah dilakukan ada tiga metode yang paling banyak dipakai peneliti untuk memproduksi *SLN* yaitu *HSH/ultrasound*, *HPH* dan *SE* (Pardeike *et.al.*, 2009).

Seperti yang sudah disinggung pada pendahuluan pemakaian lemak alam sebagai bahan baku pembuat *SLN* untuk obat/kosmetik memberi nilai lebih karena tidak mempunyai efek samping dan juga mudah terurai. Penambahan surfaktan/*emulsifier* sebagai stabilisator dapat melindungi lemak dari pengumpulan. Kombinasi antara lemak dan *emulsifier* tergantung jenis produk yang akan diproduksi. Lemak dan *emulsifier* yang umum dipakai untuk pembuatan *SLN* di rangkum didalam Tabel 1.

Tabel 1. Lemak dan *emulsifier* untuk pembuatan SLN

Lemak	<i>Emulsifier/ Coemulsifier</i>
<u><i>Triglycerides</i></u>	
<i>Tricaprin</i>	<i>Soybean lecithin</i>
<i>Trilaurin</i>	<i>Egg lecithin</i>
<i>Trimyristin</i>	<i>Phosphatidylcholine</i>
<i>Tripalmitin</i>	<i>Sodium cholate</i>
<i>Tristearin</i>	<i>Sodium glycocholate</i>
<i>Hydrogenated coco-glycerides</i>	<i>Taurocholic acid sodium salt</i>
<u><i>Hard fat types</i></u>	<i>Taurodeoxycholic acid - sodium salt</i>
<i>Glycerol monostearate</i>	<i>Poroxamer</i>
<i>Glycerol behenate</i>	<i>Butanol</i>
<i>Glycerol palmitostearate</i>	<i>Butyric acid</i>
<i>Cetyl Palmitate</i>	<i>Dioctyl sodium sulfosuccinate</i>
<i>Palmitic acid</i>	<i>Monoctyphosphoric acid-sodium</i>
<i>Decanoic acid</i>	
<i>Behenic acid</i>	
<i>Stearic acid</i>	

Sumber : Menhnert *et.al.*, 2001

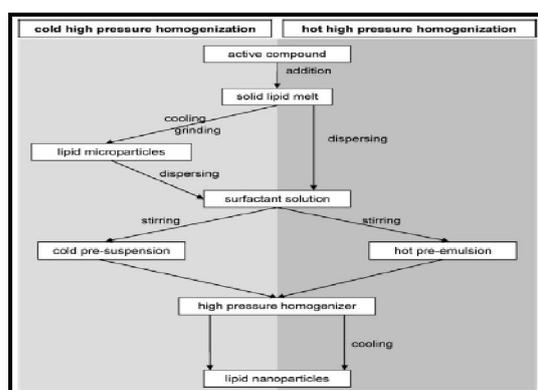
Homogenisasi Kecepatan Tinggi dan Ultrasonifikasi (*High Speed Homogenization / HSH and Ultrasound*)

Pembuatan SLN dengan metode HSH dan ultrasonifikasi dilakukan dengan cara mendispersikan partikel pada tabung ultrasound dengan kecepatan tinggi. Gabungan kedua metode ini sangat sederhana.

Tabel 2. Kondisi optimal pembuatan SLN dengan HSH/ultrasonifikasi

Kondisi	Kec. putaran (rpm)	Waktu proses (min)
> suhu ruangan	20.000	8
< suhu ruangan	5000	10

Sumber : Ahlin *et. Al.*, 1993



Gambar 1. Skematik prosedur produksi SLH secara panas dan dingin (Pardeike *et.al.*, 2009)

Dengan menggunakan metode ini, Ahlin *et.al.* (1998) telah melakukan optimalisasi beberapa parameter (waktu homogenisasi, kecepatan putaran, dan kondisi suhu) untuk menghasilkan SLN dengan mutu tinggi/kandungan partikel nano tinggi. Mereka mencoba memadukan beberapa jenis lemak dengan beberapa jenis *emulsifier*. Lemak yang dipakai diantaranya *trimyristin*, *tripalmitin*, *tristearin*, *triglyceride* dan *glycerol* dan *emulsifier*-nya menggunakan *poroxamer*, *witepsol* dan *dynason*. Dengan memakai *poroxamer* sebagai *emulsifier*, mereka mendapatkan kondisi optimum pembuatan SLN seperti dalam Tabel 2.

Dari hasil yang mereka dapatkan, mereka menyimpulkan bahwa kecepatan putaran tidak memberi pengaruh besar terhadap ukuran partikel akan tetapi sedikit mempengaruhi indeks dispersinya. Ukuran partikel yang dihasilkan dengan menggunakan metode ini umumnya antara 100-200 nm.

Homogenisasi Tekanan Tinggi (*High Pressure Homogenization/ HPH*)

Metode HPH merupakan metode paling populer diantara metode-metode yang sudah dikembangkan (Muller *et.al.*, 2007). Metode ini tidak hanya banyak dipakai oleh para peneliti bahkan juga banyak diterapkan pada industri untuk menghasilkan SLN skala pabrik. Secara umum tekanan diatur antara 100 bar hingga 2000 bar. Apabila memakai metode lain untuk mendapatkan nanopartikel, kandungan lemak dalam formula tidak boleh lebih dari 10%, akan tetapi dengan metode HPH kita dapat meningkatkan kandungan lemak dalam formula sampai 40% (Menhnert, 2001).

Ada dua pendekatan untuk menghasilkan SLN dengan HPH yaitu proses panas dan dingin seperti terlihat pada Gambar 1.

Pada proses homogenisasi panas, kondisi suhu proses diatur diatas titik leleh lemak yang dipergunakan (5 °C hingga 10 °C). Pada proses ini, kualitas pre-emulsi mempengaruhi produk akhir nanopartikel. Pengaturan suhu dan tekanan sangat diperlukan untuk menghindari degradasi bahan aktif yang terkandung.

Secara umum suhu tinggi dapat mengecilkan ukuran partikel karena menurunnya viskositas fase cair (Menhnert *et.al.*, 2001). Tekanan yang tinggi juga berdampak naiknya suhu sampel sampai 10 °C. Dilain pihak menaikkan tekanan dan kecepatan putaran berdampak naiknya energi kinetik yang

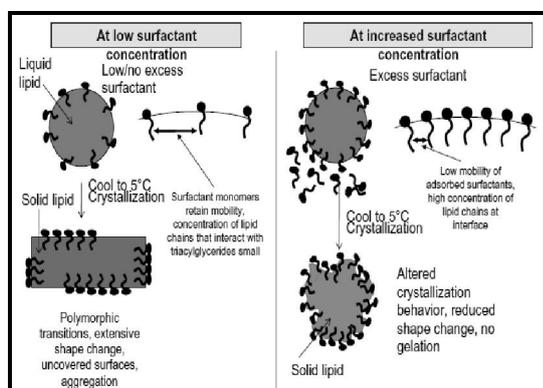
mengakibatkan ukuran partikel kembali membesar karena nanopartikel akan bergabung kembali.

Untuk itu optimalisasi kondisi seperti tekanan, suhu dan kecepatan putaran sangat diperlukan ketika memproduksi *SLN* supaya mendapatkan *SLN* yang stabil, tidak merusak bahan aktif dan persentase nanopartikel lebih banyak.

Selanjutnya, untuk mengatasi kesulitan yang terjadi pada proses panas, telah dikembangkan pula *HPH* dengan proses dingin. Pada proses ini, lemak yang sudah didinginkan dihancurkan dengan *ball milling* untuk menghasilkan mikropartikel (50 μm hingga 100 μm). Kemudian lemak mikropartikel didispersi, lalu ditambahkan surfaktan/*emulsifier*. Setelah itu dihomogenkan didalam reaktor bertekanan tinggi dengan kondisi suhu dingin untuk menjadikannya pre-suspensi. Proses *HPH* diteruskan sampai dihasilkan nanopartikel.

Helgason *et.al.* (2009) meneliti pengaruh konsentrasi surfaktan/*emulsifier* terhadap struktur nanopartikel yang dihasilkan. Pada Gambar 2 terlihat bahwa penambahan surfaktan yang berlebihan berdampak tertutupnya permukaan lemak sehingga mengakibatkan menurunnya reaktivitas *SLN*.

Selain meneliti tentang efek konsentrasi terhadap penutupan permukaan partikel Helgason juga mengamati efek tahap penambahan surfaktan terhadap kestabilan partikel Hasilnya menunjukkan bahwa penambahan surfaktan setelah dispersi akan menambah kestabilan struktur *SLN*.



Gambar 2. Ilustrasi dampak konsentrasi surfaktan terhadap penutupan permukaan lemak (Helgason *et.al.*, 2009).

Emulsifikasi dengan Pelarut/Evaporasi (*Solvent Emulsification (SE)/Evaporation*)

Pembuatan *SLN* dengan cara emulsifikasi adalah dengan mengendapkan lemak yang sudah dicampurkan ke dalam o/w *emulsifier*. Formula yang bersifat lipofilik kemudian dilarutkan didalam air dan pelarut organik (seperti *cyclohexane*). Lalu pelarut organik dievaporasi untuk mendapatkan lemak mikropartikel. Lemak mikropartikel ini diendapkan lagi sampai dihasilkannya nanopartikel (Sjostrom *et.al.*, 1992). Dengan menggunakan metode ini Sjostrom menghasilkan obat *cholesterol acetat* nanopartikel dengan ukuran antara 25 nm hingga 100 nm dengan emulsifier yaitu *lecithin/sodium glycocholate*.

Seperti yang sudah diterangkan diatas bahwa ukuran partikel yang dihasilkan sangat dipengaruhi oleh perpaduan lemak dengan surfaktan/*emulsifier* dan konsentrasi lemak dalam formula. Kelebihan dari metode ini adalah tidak merusak bahan aktif karena proses produksi dilakukan pada suhu rendah. Sementara kekurangan dari metode ini adalah berdampak racun karena pemakaian pelarut organik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Aplikasi *SLN* Pada Industri Farmasi

Asam lemak esensial sebagai bahan baku pembuatan *SLN* tidak dapat disatukan dengan tubuh/bagian tubuh secara langsung, mereka harus disuplai ke tubuh melalui makanan atau melalui kulit (Muller *et.al.*, 2007).

Sampai saat ini, di bidang farmasi, *SLN* berfungsi sebagai koloid pembawa untuk bermacam-macam senyawa. *SLN* dapat membantu membawa obat ke target pengobatan (Ernest *et.al.*, 2005). Selain itu, *SLN* banyak dipakai untuk meningkatkan mutu dan fungsi dari produk kosmetik. Karena sifat nanopartikel yang cenderung mudah meresap dan efisiensi pelekatan nanopartikel yang tinggi pada kulit maka penerapan nanopartikel pada kosmetik khususnya untuk perawatan kulit semakin meningkat (Kuchler *et.al.*, 2009). Pardeike (2009) berpendapat bahwa ukuran partikel suatu bahan mempengaruhi pelengketannya di permukaan kulit. Pemakaian *SLN* untuk perawatan kulit juga didorong karena sifat kulit yang mudah terlepas dan dapat segera tergantikan oleh *SLN* (Kuchler *et.al.*, 2009).

Oleh karena ini *SLN* untuk kosmetik dikemas dalam bentuk krem. Krem *SLN* selain berfungsi melindungi kulit dari sinar UV dan *anti-inflammatory* (Wissing *et.al.*, 2003) juga sebagai anti jamur (*anti-fungals*), antioksidan dan *moisturizer* mempertahankan kelembaban kulit (Pardeike *et.al.*, 2009). Selain itu minyak esensial yang spesifik dari tumbuhan yang terkandung didalam formula *SLN* untuk kosmetik dapat memperbaiki dan fungsi kulit. Beberapa produk kosmetik yang terbuat dari lemak nanopartikel dirangkum pada Tabel 3.

Muller (2007) mengukur efektivitas kerja *SLN* pada kulit untuk mempertahankan kelembaban kulit dengan tes penutupan, dimana kulit diupamakan sebagai kertas. Tes dilakukan dengan cara menutup gelas piala yang berisi air dengan kertas filter yang telah diolesi *SLN* dan dikondisikan pada suhu kulit. Kemudian penguapan air diukur. Hasilnya digambarkan pada Gambar 3. Terlihat pada gambar bahwa faktor perlindungan akan semakin meningkat seiring bertambahnya waktu. Gambar 3(a) menunjukkan bahwa pemakaian nanopartikel lebih efisien dibanding mikropartikel. Pada Gambar 3(b) terlihat bahwa krem yang mengandung *SLN* lebih melindungi dibanding krem yang tidak mengandung *SLN*.

Selanjutnya Muller mengukur kestabilan produk krem yang sudah ditambahkan *SLN* dengan cara uji *enthalphy* kelelahan krem. Ada tiga kondisi yang mereka amati, krem sebelum ditambahkan *SLN*, segera setelah ditambahkan *SLN* dan setelah 6 bulan disimpan pada suhu 20 °C. Hasilnya menunjukkan bahwa setelah 6 bulan disimpan, reaktivitas krem yang ditambah *SLN* tidak mengalami perubahan yang signifikan.

Solid Lipid Nanoparticle merupakan salah satu pendekatan yang cerdas untuk memadukan produk kosmetik dengan nanoteknologi, untuk meningkatkan kualitas produk kosmetik (kestabilan produk dan efisiensi penggunaan).

KESIMPULAN

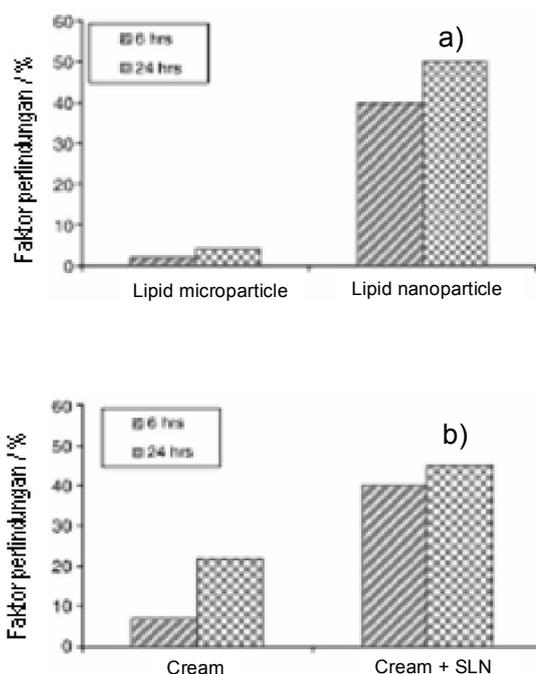
Solid lipid nanoparticle (*SLN*) yang menggunakan asam lemak esensial sebagai bahan baku utama semakin diminati untuk mengatasi efek samping penggunaan mineral nanopartikel dan polimer nanopartikel pada kosmetik/obat. *SLN* dikenalkan dan dikembangkan sebagai sistem koloid. *SLN* diproduksi dengan beberapa metode *HSH*/ultrasound, *HPH*, dan *SE*. Dari metode-metode

ini, *HPH* paling banyak dipakai peneliti dan juga industri untuk memproduksi *SLN*.

Tabel 3. Kosmetik yang terbuat dari lemak nanopartikel

Nama produk	Produsen	Bahan aktif utama	Tahun keluar
Nano Repair Q 10 cream	Germany company Dr. Rimpler GmbH Hannover / Germany	Coenzym Q10, polypeptide, hibiscus extract, ginger extract, ketosugar.	Okt. 2005
Nano Lipid Restore CLR	Chemisches Lab. Dr. Kurt Berlin / Germany	Carnauba wax, fatty acid (linoleic acid, alpha- dan gamma)	Apr. 2006
Eye cream	South Korean company Amore Pacific	Omega-3 fatty acid, metalloproteases type 1	Okt.. 2006

Sumber : Muller *et.al.*, 2007



Gambar 3. (a). Perbandingan faktorperlindungan oleh mikropartikel (2 µm) dan nanopartikel (200 nm)
(b). Perbandingan faktor perlindungan dari sinar matahari tidak dan diolesi *SLN*. (Muller *et.al.*, 2007)

SLN berfungsi sebagai pelindung dari sinar UV, melindungi kulit dari iritasi (*anti-inflamantory*), melindungi kulit dari jamur

(*anti-fungals*), antioksidan dan menjaga kelembaban (*moisturizer*).

SLN merupakan pendekatan yang berprospek ke depan di Indonesia untuk meningkatkan mutu kosmetik dan obat. Produksi SLN di Indonesia didukung oleh sumber minyak alam yang berlimpah seperti CPO, minyak kelapa, dan minyak lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Abdullah, M., Virgus, Y., Nirmin, dan Khairurrijal. 2008. Review: Sintesis Nanomaterial, *Jurnal Nanosains & Nanoteknologi*, 1, 2, 33-57.
- [2] Abe, A.C., Albertsson, R., Duncan, K. 2008. *Advances in Polymer Science*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 220
- [3] Ahlin, P., Kristl, J., Smid-Kobar, J. 1998. *Optimization of Procedure Parameter and Physical Stability of Solid Lipid Nanoparticles In Dispersions*. *Acta. Pharm*, 48, 257-267.
- [4] Bouwmeester, H., Dekkers, S., Noordama, M.Y., Hagensb, W.I., Buldera, A.S., Heerb, C., Voordea, S.E.C.G., Wijnhovenb, S.W.P., Marvina H.J.P., and Sipsb, A.J.A.M. 2009. *Review of Health Safety Aspects of Nanotechnologies in Food Production*, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 53, 1, 52-62.
- [5] Chau, C.F., Wu, S.H., Yen, G.C. 2007. The Development of Regulations For Food Nanotechnology. *Trends in Food Science & Technology*. 18, 5, 269-280.
- [6] Corni, I., Ryan, M.P., Boccaccini, A.R. 2008. Electrophoretic Deposition: From Traditional Ceramics To Nanotechnology, *Journal of the European Ceramic Society*, 28, 7, 1353-1367.
- [7] Ernest S. Kawasaki. 2005. Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 1, 2, 101-109.
- [8] Gutierrez, J.M., Gonzalez, C., maestro, A., Sole, I., Pey, C.M., dan Nolla, J. 2008. Nano-Emulsions: New Applications and Optimization of Their Preparation, *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 13, 4, 245-251.
- [9] Helgason, T., Awad, T.S., Kristbergsson, K., McClements, D.J., Weiss, J. 2009. Effect of Surfactant Surface Coverage on Formation of Solid Lipid Nanoparticles (SLN). *Journal of Colloid and Interface Science*, 334, 75-81.
- [10] Kuchler, S., Radowski, M.R., Blaschke, T., Dathe, M., Plendl, J., Haag, R., Schafer-Korting, S., Kramer, K.D. 2009. *Nanoparticle for Skin Penetration Enhancement - A Comparison Of A Dendritic Core-Multishell-Nanotransporter and Solid Lipid Nanoparticles*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, 243-250.
- [11] Linton, J.D., Walsh, S.T. 2008. The Theory of Innovation for Process-Based Innovations such as Nanotechnology. *Technological Forecasting and Social Change*, 75, 5, 583-594.
- [12] Menhert, W., dan Mader, K. 2001. Solid Lipid Nanoparticles, Production, Characterization and Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, 165-196.
- [13] Muller, R.H., Petersen R.D., Hommos A., Pardeike J. 2007. Nanostructured Lipid Carriers (NLC) in Cosmetic Dermal Products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 59, 522 – 530.
- [14] Muller, R.H., Maassen, S., Schworo, C., Menhert, W. 1997. Solid Lipid Nanoparticle (SLN) as Potential Carrier for Human Use: Interaction With Human Granulocytes. *Pharm. Res.* 14, 458-462
- [15] Pardeike, J., Hommos, A., dan Muller, R.H. 2009. Lipid Nanoparticle (SLN, NLC) In Cosmetic and Pharmaceutical Derma Products. *International Journal Pharmaceutics*. 366, 170-184.
- [16] Puurunen, K., Vasara P. 2007. Opportunities For Utilising Nanotechnology In Reaching Near Zero Emissions In The Paper Industry. *Journal of Cleaner Production*. 15, 13-14, 1287-1294.
- [17] Qiang, S., Zhu, R.R., Zhu H., Yu Sun, X/, Yao, S.D., Wang S.L. 2008. Nano toxicity of TiO₂ Nanoparticles to Erythrocyte In Vitro. *Food and Chemical Toxicology*. 46, 12, 3626 - 3631.
- [18] Sivakumar, P.M. , Balaji S., Prabhawathi V.,

- Neelakandan R., Manoharan P.T, Doble M. 2010. Effective Antibacterial Adhesive Coating on Cotton Fabric Using ZnO Nanorods And Chalcone. *Carbohydrate Polymers.* 79, 3, 717-723.
- [19] Sjostrom, B., Bergenstahl B. 1992. Preparation Of Submicron Drug Particles In Lecithin-Stabilized O/W Emulsions. I. Model Studies of the Precipitation of Cholesteryl Acetate, *Int. J. Pharm.*, 41, 53-62.
- [20] Teeranachaideekal, V., Junyaprasert, V.B., Sonto, E.B., dan Muller, R.H., 2008. Development of Ascorbyl Palmitate Nanocrystals Applying The Nanosuspension Technology. *Inter. Journal of Pharmaceutics*, 354, 1-2, 227-234.
- [21] Wang, F., Gao, F., Lan, M., Yuan, H., Hung, Y., dan Liu, J. 2009. Oxidative Stress Contributes to Silica Nanoparticle Induced Cytotoxicity In Human Embryonic Kidney cells. *Toxicology in Vitro*, 23, 5, 808-815.
- [22] Wissing, S.A., Muller, R.H. 2003. Cosmetic Application for Lipid Nanoparticle (SLN). *Int. J. Pharm.*, 254, 1, 65-68.