

**PENGEMBANGAN FORMULASI DAN  
KARAKTERISASI *SOLID LIPID  
NANOPARTICLE* (SLN)  
ASAM AZELAT**

**LAPORAN TUGAS AKHIR**

**PUTRI MUNGgaran ABADINING RAHAYU  
13151030**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI BANDUNG  
PROGRAM STUDI STRATA I FARMASI  
BANDUNG  
2017**

## **PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI**

Skripsi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, dan terbuka untuk umum.

Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh skripsi haruslah seizin Ketua Program Studi di lingkungan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.

**PENGEMBANGAN FORMULASI DAN KARAKTERISASI  
*SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) ASAM AZELAT***

**LAPORAN TUGAS AKHIR**

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan  
Program Strata Satu

**PUTRI MUNGgaran ABADINING RAHAYU  
13151030**

Bandung, Agustus 2017

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,

(Garnadi Jafar, M.Si., Apt)

(Ira Adiyati Rum, M.Si)

## ABSTRAK

### PENGEMBANGAN FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN) ASAM AZELAT

Oleh :  
PUTRI MUNGgaran ABADINING RAHAYU  
13151030

**Latar Belakang:** Asam azelat konsentrasi 10-20% dalam sediaan krim topikal terbukti efektif dalam mengobati jerawat dan komedo. Namun sediaan dalam bentuk krim topikal memiliki stabilitas dan penetrasi yang rendah. **Tujuan:** dilakukan pengembangan formulasi *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Asam Azelat. **Metodologi:** Penelitian ini diawali dengan Pembuatan SLN tanpa zat aktif, digunakan 2 jenis lipid padat (compritol<sup>®</sup> dan Apifil<sup>®</sup>) serta 1 jenis surfaktan (plantacare<sup>®</sup>). Konsentrasi Asam azelat yang ditambahkan dalam formula SLN yaitu 1% – 10%. Karakterisasi SLN Asam azelat meliputi: pengamatan organoleptis, pengukuran morfologi (TEM) dan uji stabilitas. **Hasil:** SLN Asam Azelat yang stabil tanpa endapan, terbentuk dengan kapasitas pemuatan Asam Azelat 1-1,5%, dengan menggunakan 4% Apifil<sup>®</sup> dan 1% Plantacare<sup>®</sup>. Ukuran diameter globul SLN Asam Azelat 1% yaitu rata-rata  $\pm 78,38$  nm dengan bentuk sferis. Konsentrasi Asam azelat > 2% tidak dapat membentuk SLN karena adanya endapan Asam azelat yang tidak larut. SLN Asam azelat stabil pada penyimpanan suhu ruang selama 28 hari, berdasarkan pengamatan organoleptis meliputi bau dan warna. **Kesimpulan:** Asam Azelat dengan konsentrasi 1% dan 1,5% dapat membentuk SLN yang stabil. Ukuran diameter globul SLN Asam azelat 1% yaitu rata-rata  $\leq 100$  nm dengan bentuk sferis. Konsentrasi Asam azelat > 2% tidak dapat membentuk SLN.

**Kata Kunci :** Asam Azelat, SLN, Anti Jerawat.

## **ABSTRACT**

### **DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) FORMULATION FROM AZELAIC ACID**

**By :**

**PUTRI MUNGgaran ABADINING RAHAYU**

**13151030**

**Background:** 10-20% Azelaic acid in topical cream proved effective in treating acne and blackheads. However, the preparations in the form of topical creams have low stability and penetration. **Purpose:** The development of Solid Lipid Nanoparticle (SLN) formulation from Azelic Acid. **Methodology:** This research began with the preparation of SLN without active ingredient, used 2 types of solid lipid (compritol® and Apifil®) and 1 type of surfactant (plantacare®). The concentration of azelaic acid loading in the SLN formulation is 1% - 10%. SLN characterization included organoleptic observation, morphological measurement (TEM) and stability test. **Result:** stable Azelaic acid SLN without sediment, formed by loading capacity of 1-1.5% Azelic Acid, using 4% Apifil® and 1% Plantacare®. Size of globul Azelaic acid SLN 1% is average  $\pm 78,38$  nm with spherical shape. Concentrations of Azelaic acid  $> 2\%$  can not form SLN due to sediment of unsolved azelaic Acid. Azelaic acid SLN stabilized at room temperature storage for 28 days, based on organoleptic observations include odor and color. **Conclusion:** Azelaic Acid with the concentration of 1% and 1.5% could form a stable SLN. The size of the globul SLN of Azelaic acid is  $\leq 100$  nm with spherical shape. Concentration of Azelaic acid  $> 2\%$  can not form SLN.

**Keywords:** Azelaic Acid, SLN, Anti Acne

## KATA PENGANTAR

*Alhamdulillah rabbil 'aalamin*

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, ridho, dan kasih sayang-Nya, serta shalawat dan salam selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga, sahabat, dan para pengikutnya sampai akhir zaman. Pada akhirnya penulis dapat menyelesaikan Laporan Tugas Akhir yang berjudul **“PENGEMBANGAN FORMULASI DAN KARAKTERISASI SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) ASAM AZELAT”** sebagai salah satu persyaratan kelulusan Program Strata Satu di Sekolah tinggi Farmasi Bandung.

Penyusunan laporan tugas akhir ini tentunya tidak akan terwujud tanpa bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Kedua orang tua (Ibu Nurhayati dan Bapak M.Sugianto) dan keluarga tercinta yang telah memberikan semangat dan tak henti-hentinya bersimpuh berdo'a memohon kepada Alloh SWT.
2. Garnadi Jafar, M.Si., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, pikiran dan perhatiannya untuk memberikan masukan dan ide-ide bermanfaat kepada penulis selama penyusunan proposal penelitian.
3. Ira Adiyati Rum, M.Si. selaku dosen pembimbing serta yang juga telah banyak meluangkan waktu, memberikan petunjuk dan arahan yang sangat berarti bagi penulis.

4. Rekan-rekan satu bimbingan tim JFC *jazakumullahu khairan* telah banyak membantu selama proses penelitian, dan keluarga besar S1 Ekstensi A Farmasi STFB Angkatan 2015 atas dukungan, semangat dan kebersamaan selama masa perkuliahan dan penelitian.
5. Sahabat-sahabat terbaik yang senantiasa memberikan motivasi, keluarga besar Santri Siap Guna (SSG) 27 Daarut Tauhiid Bandung, Santri Tahfidzul Qur'an non mukim-DT yang senantiasa menemani langkah ini dengan tujuan yang sama, yaitu menuju surga-Nya.
6. Seluruh Dosen dan Staf Sekolah Tinggi Farmasi Bandung atas bimbingan, ilmu, dan memberikan motivasi selama masa perkuliahan dan penelitian.
7. Semua pihak yang telah membantu, yang tidak dapat penulis tuliskan satu persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa laporan tugas akhir ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun.

Akhir kata penulis berharap semoga laporan hasil tugas akhir ini bisa bermanfaat dan Allah senantiasa melindungi kita serta memberikan petunjuk-Nya disetiap langkah. Aamiin.

Bandung, Agustus 2017

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK .....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	iv
DAFTAR LAMPIRAN .....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vi
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR SINGKATAN .....	viii
Bab I Pendahuluan .....	1
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	6
I.3 Batasan Masalah .....	6
I.4 Tujuan Penelitian .....	6
I.5 Waktu dan Tempat Penelitian .....	6
Bab II Tinjauan Pustaka .....	7
II.1 Kulit .....	7
II.2 Jerawat .....	12
II.3 <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> .....	16
II.4 Asam Azelat .....	20
Bab III Metodologi Penelitian .....	22
Bab IV Alat dan Bahan .....	24
IV.1 Alat .....	24
IV.2 Bahan .....	24
Bab V Prosedur Penelitian .....	25
V.1 Pengumpulan dan Pemeriksaan Bahan .....	25

V.2 Pembentukan SLN tanpa Zat Aktif .....	25
V.3 Pembentukan SLN Asam Azelat .....	26
V.4 Karakterisasi SLN Asam Azelat .....	27
Bab VI Hasil dan Pembahasan .....	28
VI.1 Penyiapan Zat Aktif dan Eksipien .....	28
VI.2 Pembentukan SLN tanpa Zat Aktif .....	31
VI.3 Pembentukan SLN Asam Azelat .....	34
VI. 4 Karakterisasi SLN Asam Azelat .....	35
Bab VII Kesimpulan dan Saran .....	39
VII.1 Kesimpulan .....	39
VII.2 Saran .....	39

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A COA ( <i>Certificate of Analysis</i> ) Asam Azelat .....	43
Lampiran B COA ( <i>Certificate of Analysis</i> ) APifil® .....	44
Lampiran C Hasil Pengamatan Organoleptis SLN Asam Azelat dengan lampu LED .....	45

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar II.1 Struktur Lapisan Kulit.....	7
Gambar II.2 Rute Absrobsi Obat pada Kulit (a) Dinding Folikel, (b) Kelenjar Sebacea, (c) Rute Interseluler, (d) Rute Transelular .....	11
Gambar II.3 Proses Pembentukan Jerawat : a. <i>Normal Follicle</i> ; b. <i>Open Comedo</i> ; c. <i>Closed Comedo</i> ; d. <i>Papule</i> ; e. <i>Pustule</i> .....	14
Gambar II.5 Struktur Kimia Asam Azelat.....	20
Gambar VI.1 Struktur Kimia Asam Azelat .....	28
Gambar VI.2 Perbandingan Hasil Pembentukan SLN dengan Lipid Padat (a) Apifil <sup>®</sup> dan (b) Compritol <sup>®</sup> .....	34
Gambar VI.3 Morfologi SLN Asam Azelat Hasil TEM Pembesaran 80000 x (a) dan 40000 x (b) .....	39

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel V.1 Formulasi Pembentukan SLN tanpa Zat aktif dengan 2 Jenis Lipid Padat dan 1 Surfaktan .....	26
Tabel VI.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Asam Azelat .....	29
Tabel VI.2 Hasil Pemeriksaan Kelarutan Asam Azelat.....	29
Tabel VI.3 Hasil Organoleptis SLN Asam Azelat Selama 28 hari.....	35

## DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	NAMA
COA	<i>Certificate Of Analysis</i>
HOPE	<i>Handbook Pharmaceutical Excipients</i>
NLC	<i>Nano Lipid Carriers</i>
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticles</i>
TEM	<i>Transmission Electron Microscopy</i>
TEWL	<i>Trans Epidermal Water Loss</i>
SDS	<i>Sodium Dodecyl Sulfate</i>

## **Bab I Pendahuluan**

### **I.1 Latar Belakang**

Kulit dianggap sebagai organ paling estetik dari tubuh terutama kulit wajah. Salah satu hal yang biasanya diperhatikan setiap orang adalah kulitnya. Kulit sehat yang terbebas dari penyakit seperti jerawat merupakan faktor penting yang menjadi persepsi positif kita terhadap orang lain.

Menurut Ritvo *et al.*, (2011) Sebagian besar remaja yang berjerawat sering merasa kurang percaya diri dengan presentase 71% dan 64% merasa malu. Selain itu sebagian dari mereka kesulitan mencari teman dengan presentase 24% dan 7% kesulitan mendapatkan pekerjaan. Setiap orang beranggapan bahwa orang yang berjerawat itu orang yang pemalu dengan presentase 43%, 31% kutu buku, 24% penuh tekanan atau stres, 15% membosankan, 13% tidak terawat, dan 12% tidak sehat.

Penyebab jerawat bisa diakibatkan dari luar tubuh maupun dari dalam tubuh. Penyebab dari luar tubuh antara lain debu, kotoran, dan pemakaian kosmetik. Penyebab jerawat dari dalam tubuh misalnya stres, hormon yang tidak seimbang, makan-makanan yang pedas atau yang berminyak, serta kurang tidur (Amalia, 2009).

Menurut dr. Maria Dwikarya (2008) jerawat disebabkan oleh bakteri *Propionibacteri acnes* yang mengubah lemak sebum dari bentuk cair menjadi lebih padat, sehingga mudah menyumbat pori-pori kulit. Jerawat radang yang disertai pembengkakan dan terlihat memerah

merupakan tanda kelenjar sebacea sudah bocor dan dindingnya hancur. Timbunan nanah akan didapati pada rongga bekas kelenjar sebacea tersebut.

Jerawat merupakan inflamasi gangguan kulit bagian pilosebaceous, meskipun paling sering terlihat di wajah, jerawat juga muncul di dada, punggung, leher, dan bahu. Jerawat merupakan penyakit kulit nomor satu di Amerika dengan perkiraan 40 sampai 50 juta orang terkena jerawat, dan juga sekitar 85% dari remaja dan orang dewasa berusia 12 sampai 25 tahun. Penyakit ini dapat muncul kembali di orang dewasa usia 30 sampai 50 tahun (Dipiro *et al.*,2008).

Saat ini telah dikembangkan bahan alam maupun sintetik yang memiliki efek dalam menghambat terjadinya jerawat baik digunakan secara topikal maupun oral. Menurut Ardiyanto (2011) meskipun obat tradisional cukup banyak digunakan oleh masyarakat dalam usaha pengobatan sendiri (*self-medication*), profesi kesehatan/dokter umumnya masih enggan untuk meresepkan ataupun menggunakannya. Alasannya karena bukti ilmiah mengenai khasiat dan keamanan obat tradisional pada manusia masih kurang. Hal tersebut antara lain karena biaya penelitian untuk uji klinik sangat besar dan uji klinik hanya dapat dilakukan bila obat tradisional atau obat herbal tersebut telah dibuktikan aman dan memperlihatkan efek yang jelas pada hewan coba.

Berbeda dengan obat modern atau sintetis yang mengandung satu atau beberapa zat aktif yang jelas identitas dan dosisnya. Obat

tradisional atau obat herbal mengandung banyak kandungan kimia dan umumnya tidak diketahui atau tidak dapat dipastikan zat aktif yang berperan dalam menimbulkan efek terapi atau menimbulkan efek samping. Pemberian dosis obat herbal juga sulit ditentukan karena pemberiannya berdasarkan dosis empiris. Selain itu kandungan kimia obat herbal ditentukan oleh banyak faktor. Hal itu disebabkan tanaman merupakan organisme hidup sehingga letak geografis atau tempat tumbuh tanaman, iklim, cara pembudidayaan, cara dan waktu panen, cara perlakuan pascapanen (pengeringan, penyimpanan) dapat mempengaruhi kandungan kimia obat herbal (Ardiyanto, 2011).

Preparasi sampel menggunakan bahan aktif sintetis lebih sederhana dan mudah jika dibandingkan dengan bahan aktif yang berasal dari alam. Pada penelitian Bajaj dan Sharma (2015), preparasi sediaan gel anti jerawat dengan bahan aktif asam azelat, yaitu hanya dilakukan pengujian kemurnian bahan aktif dan dilanjutkan dengan proses pembuatan sediaan.

Pengobatan jerawat secara topikal lebih efektif dibandingkan terapi sistemik (secara oral), karena jerawat terjadinya di bagian folikel sebaceous (Bajaj dan Sharma, 2015). Terapi secara topikal biasanya digunakan untuk pengobatan jerawat derajat *mild-moderate*. Obat sintetis dengan rute topikal yang digunakan dalam sediaan kosmetik, salah satunya yaitu asam azelat (*azelaic acid*), penggunaannya bertujuan untuk menghilangkan lesi, mencegah pengembangan lesi

baru, menghilangkan rasa sakit dan ketidaknyamanan (Dipiro *et al.*,2008).

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa asam azelat efektif dalam mengobati jerawat. Menurut penelitian Al-Hamamy *et al.*,(2015) krim asam azelat terbukti efektif dalam pengobatan jerawat dari ringan sampai sedang setelah pengobatan selama 6 minggu pengobatan. Asam azelat dengan konsentrasi 10-20% dalam sediaan krim topikal terbukti efektif dalam peradangan jerawat dan komedo (Rathi *et al.*,2011). Asam azelat 10% dalam sediaan krim efektif melawan inflamasi dan non-inflamasi jerawat tingkat ringan sampai sedang (Chandersekar *et al.*,2013).

Terdapat berbagai merk sediaan antijerawat dipasaran yang mengandung asam azelat dalam bentuk krim konvensional. Menurut Saman *et al.*, (2013) Sediaan dalam bentuk dosis topikal (krim) memiliki stabilitas dan penetrasi yang rendah juga menyebabkan efek samping lokal seperti iritasi.

Berbagai sistem penghantaran obat terbaru seperti liposom, niosom, SLN, NLC, dan lain - lain dirancang untuk memperbaiki stabilitas, penetrasi dan efek samping terkait penghantaran obat topikal. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dikembangkan sebagai pengganti emulsi, liposom dan polimer nanopartikel. SLN merupakan sediaan liquid mengandung partikel padat yang terdispersi dan distabilkan dengan surfaktan. Ukuran rata-rata partikel SLN adalah antara 40 sampai 1000 nm (Saman, 2013).

Menurut Saman *et al.*, (2013) telah melakukan pengujian secara in-vitro pada sediaan SLN yang diinkorporasikan dalam krim dan krim konvensional. SLN dapat meningkatkan hidrasi kulit secara signifikan lebih banyak daripada krim o / w konvensional. SLN mampu melindungi senyawa aktif yang tidak stabil terhadap degradasi, dapat melepaskan bahan aktif dengan cara yang terkendali dan dapat memperpanjang waktu tinggal bahan aktif. SLN juga menunjukkan sifat oklusif secara in vitro dan mengurangi penguapan air dari kulit. SLN memiliki banyak keuntungan seperti biokompatibilitas yang baik, toksisitas rendah, stabilitas fisik sistem yang baik dan inkorporasi obat hidrofilik dan lipofilik (Garnadi *et al.*, 2015).

Asam azelat memiliki kelarutan dan permeabilitas yang sangat rendah dalam air. Menurut Kenia *et al.*, (2015) bahan aktif yang memiliki kelarutan rendah dapat dilakukan dengan pengaplikasian dalam bentuk nanoteknologi, yaitu dengan cara memperkecil ukurannya sehingga dapat meningkatkan kelarutan bahan aktif tersebut. Menurut Thakur *et al.*,(2013) sediaan berukuran nano memiliki luas permukaan yang lebih tinggi dan energi bebas lebih tinggi sehingga memiliki sistem penghantaran obat yang efektif. Menurut Rachmawati *et al.*,(2014), pengaplikasian nanopartikel dapat digunakan untuk mengganti penggunaan pelarut organik yang memungkinkan dapat menyebabkan iritasi kulit.

Penelitian formulasi sediaan SLN dengan menggunakan zat aktif asam azelat dilakukan untuk mengetahui perubahan karakteristik SLN selama penyimpanan tertentu dan diharapkan mampu meningkatkan efektifitas, serta stabilitas bahan aktif asam azelat sebagai antijerawat.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dari penelitian ini yaitu :

1. Berapa konsentrasi asam azelat yang dapat diformulasikan kedalam bentuk SLN?
2. Bagaimana stabilitas sediaan SLN asam azelat dalam penyimpanan suhu ruang?

## **I.3 Batasan Masalah**

Pada penelitian ini dilakukan pengembangan formulasi SLN asam azelat sebagai anti jerawat.

## **I.4 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini yaitu : pengembangan formula dan karakterisasi sediaan SLN asam azelat sebagai anti jerawat

## **I.5 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di laboratorium farmasetika Sekolah Tinggi Farmasi Bandung Jl. Soekarno-Hatta No.754 pada bulan Maret – Juni tahun 2017.

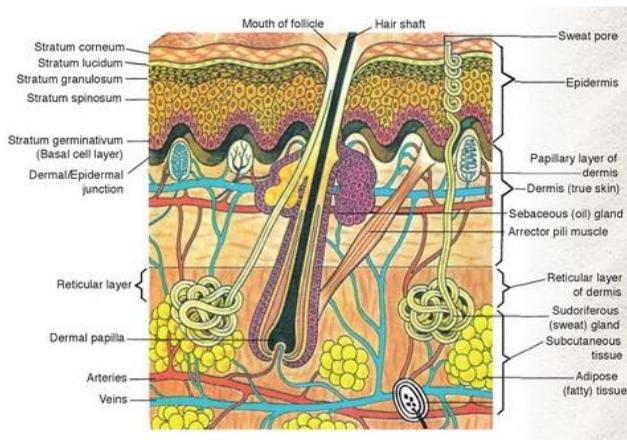
## Bab II Tinjauan Pustaka

### II.1 Kulit

#### II.1.1 Gambaran Umum Kulit

Kulit merupakan lapisan yang menutupi permukaan tubuh. Kulit memiliki fungsi utama sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Fungsi perlindungan ini terjadi melalui sejumlah mekanisme biologis, seperti pembentukan lapisan tanduk secara terus menerus, respirasi dan pengaturan suhu tubuh, produksi sebum dan keringat, dan pembentukan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari bahaya sinar ultraviolet matahari, sebagai peraba dan perasa, serta pertahanan terhadap tekanan dan infeksi dari luar (Trenggono dan Latifah,2007).

#### II.1.2 Struktur Kulit



Gambar II.1 : Struktur lapisan kulit (Milady, 2013)

Menurut Chu (2008) Kulit terdiri dari 3 bagian yaitu : epidermis (lapisan atas), dermis (lapisan tengah) dan hipodermis atau subkutan (lapisan bawah) (Gambar 2.1).

### 1. Epidermis

Epidermis memiliki ketebalan sekitar 0,4 sampai 1,5 mm, dibandingkan dengan ketebalan kulit seutuhnya yaitu 1,5 sampai 4.0-mm (Chu, 2008). Menurut Trenggono dan Latifah (2008) epidermis terdiri dari beberapa bagian (Gambar 2.1) yaitu :

#### a. Lapisan Tanduk (*stratum corneum*)

Terdiri atas beberapa lapis sel yang pipih, mati, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna, dan sangat sedikit mengandung air. Lapisan ini sebagian besar terdiri atas kreatin, jenis protein yang tidak larut dalam air , dan sangat resisten terhadap bahan-bahan kimia. Hal ini berkaitan dengan fungsi kulit untuk memproteksi tubuh dari pengaruh luar. Secara alami, sel-sel yang sudah mati di permukaan kulit akan melepaskan diri untuk beregenerasi. Permukaan stratum corneum dilapisi oleh suatu lapisan pelindung lembab tipis yang bersifat asam, disebut mantel asam kulit.

#### b. Lapisan Jernih (*stratum lucidum*)

Terletak tepat dibawah stratum corneum, merupakan lapisan yang tipis, jernih, mengandung eleidin, tampak jelas pada telapak tangan dan telapak kaki, antara stratum corneum dan stratum granulosum terdapat lapisan kreatin tipis yang disebut reins barrier.

- c. Lapisan berbutir-butir (*stratum granulosum*)  
Tersusun oleh sel-sel kreatinosit yang berbentuk poligonal, berbutir kasar, berinti mengkerut.
- d. Lapisan Malpighi (*stratum spinosum* atau *malpighi layer*)  
Memiliki sel yang terbentuk kubus dan seperti berduri, intinya besar dan oval. Setiap sel berisi filamen-filamen kecil atas serabut protein. Cairan limfe masih ditemukan mengitari sel-sel dalam lapisan malpighi ini.
- e. Lapisan Basal (*stratum germinativum* atau membran basalis)  
Lapisan terbawah epidermis terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel-sel yang tidak mengalami keratonisasi dan fungsinya hanya membentuk pigmen melanin.

## 2. Dermis

Dermis terletak di bawah epidermis yang dipisahkan oleh membran basal. Dermis memiliki ketebalan sekitar 15 sampai 40 kali tebal epidermis, terdiri dari tiga lapisan yaitu :

- a. *Papillary layer*, terdapat di area yang paling dekat dengan epidermis, memiliki komponen serat tipis, banyak terdapat kapiler dan diujungnya terdapat saraf sensorik dan sitoplasma.
- b. *Subpapillary layer*, terdapat di area bawah papillary layer berisi komponen yang sama dengan lapisan papiler.
- c. *Reticular layer* merupakan bagian terbesar di dermis memiliki jaringan ikat yang padat dan terdiri dari komponen serat.

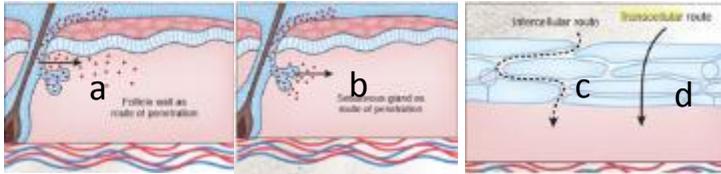
Komponen dermis terdiri dari jaringan fibrosa dan matriks dermal yang dibentuk oleh sel-sel didalam komponen interstitial (*colagen fibers, elastic fiber, dan ground substance*). Komponen utamanya terdiri dari serat kolagen, juga terdapat *elastic fibers, reticular fibers* dan matrix dengan jumlah yang lebih sedikit (Shimizu, 2006).

Bagian dalam dermis terdapat adneksa-adneksa kulit seperti folikel rambut. Papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf, juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (subkutis/hipodermis) (Trenggono, 2007).

### 3. Hipodermis

Hipodermis atau subkutis merupakan lapisan tebal yang terdapat di jaringan ikat subkutan areolar, mengandung banyak jaringan adiposa dan terletak di bawah dermis. Batas antara dermis dan subkutis tidak terlihat jelas karena serat dari kedua lapisan tersebut bersatu. Adanya lapisan ini penting karena memungkinkan otot untuk bergerak bebas sehingga tidak terjadi ketegangan pada kulit, yang dapat mengakibatkan robeknya jaringan. Hipodermis berfungsi untuk penyimpanan energi, pengaturan temperatur, dan sebagai pelindung mekanik tubuh (Chocran, 2010).

### II.1.3 Rute Absorpsi Obat pada Kulit



Gambar II.2 : Rute absorpsi obat pada kulit (a) dinding folikel, (b) kelenjar sebacea, (c) rute interselular, (d) rute transelular (Milady, 2013)

Kulit dapat menyerap obat dari bentuk sediaan topikal (seperti krim) masuk ke dalam sel, folikel rambut, dan kelenjar sebacea. Sediaan obat dengan ukuran molekul yang lebih kecil dapat mudah menembus ke dalam kulit. Kemampuan penetrasi ini ditentukan oleh ukuran molekul dan karakteristik lain dari sediaan tersebut. Sediaan yang bersifat lipofil dapat berpenetrasi lebih baik daripada sediaan yang bersifat hidrofил. Proses penetrasi sediaan topikal biasanya digunakan untuk menjaga kelembapan kulit, melindungi kulit dan memelihara kulit (Milady, 2013).

Secara umum rute penetrasi suatu zat atau obat ke dalam kulit dilakukan dengan 4 cara (gambar 2.2), suatu zat atau obat dapat menembus kulit melalui rute berikut :

a. Dinding folikel

Folikel rambut terdapat di kulit lapisan dermis. Zat yang mempunyai ukuran cukup kecil dapat menembus ke dalam inti folikel rambut.

b. Kelenjar sebacea

Kelenjar sebacea terletak di dermis dan terletak berdekatan dengan folikel rambut. Beberapa zat tertentu dapat langsung masuk ke kelenjar sebacea dengan mengosongkan folikel rambut.

c. Intraseluler

Disebut juga rute antar sel karena obat dapat menyerap dengan cara melewati jalan yang berliku (mortar) diantara sel-sel stratum corneum. Zat yang dapat menembus rute ini bisa bersifat hidrofil maupun lipofil.

d. Transeluler

Disebut juga rute yang menyebrangi sel, karena obat langsung menembus sel stratum corneum sehingga proses penyerapan dapat berlangsung lebih cepat, tetapi rute ini hanya bisa dilalui oleh zat-zat yang bersifat lipofil dan untuk zat-zat yang memiliki ukuran partikel yang sangat kecil (Lees, 2012).

## **II.2 Jerawat**

Jerawat adalah salah satu penyakit kulit yang paling umum terjadi di seluruh dunia. Hampir 45% remaja dan orang dewasa pernah mengalami jerawat begitupun pernah dialami oleh anak-anak dengan presentase kejadian yang lebih kecil. Jerawat biasa muncul di berbagai bagian kulit yang menghasilkan minyak, yaitu diwajah, punggung, dada, leher, bahu dan lengan atas.

Penyebab jerawat diakibatkan kelenjar sebacea memproduksi sebum yang berlebihan, sehingga dapat menyumbat pori-pori didaerah munculnya jerawat. Para ahli menyebutkan bahwa jerawat bisa terjadi karena kelainan hormon, gen dan bakteri yang dapat meningkatkan risiko munculnya jerawat (Archer, 2006).

### **II.2.1 Penyebab Munculnya Jerawat**

Berikut faktor-faktor yang dapat menyebabkan munculnya jerawat, yaitu :

a. Hormon

Pada masa pubertas terjadi peningkatan hormon. Hormon-hormon ini bereaksi dengan kulit membentuk dihidrotestosteron (DHT) menyebabkan peningkatan ukuran kelenjar sebaceous. Hal ini juga dapat merangsang kelenjar sebaceous untuk meningkatkan produksi sebum. Peningkatan produksi sebum menyebabkan terjadinya penyumbatan folikel rambut, yang akhirnya muncul jerawat.

b. Hormon pada wanita

Pada wanita saat masa pubertas, terjadi peningkatan produksi hasil estrogen ketika menstruasi. Tingkat keparahan jerawat berbeda-beda tergantung siklus menstruasi yang dialami.

c. Bakteri penyebab jerawat

*Propionibacterium acnes* adalah bakteri yang umum ditemukan pada permukaan kulit dan terdapat pada jerawat. Jumlah bakteri ini cenderung meningkat pada orang-orang yang kulitnya memproduksi sebum berlebih dan pada orang-orang yang mengalami masa pubertas. Jenis bakteri lainnya, yaitu

*Propionibacterium granulosum*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus* juga bisa ditemukan pada jerawat.

d. Obat-obatan

Jerawat kadang-kadang dapat terjadi sebagai reaksi terhadap obat tertentu. Jerawat jenis ini biasanya akan hilang setelah berhenti mengonsumsi obat.

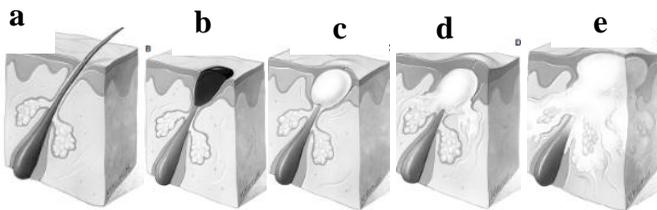
e. Kehamilan

Biasanya jerawat muncul pada wanita hamil, karena terjadi kenaikan kadar hormon. Namun jerawat kembali hilang setelah proses melahirkan.

f. Gen

Para peneliti telah menemukan bukti bahwa gen berperan penting dalam faktor penyebab jerawat. Ditemukan bahwa anak-anak yang orangtuanya memiliki jerawat dimasa kecilnya, maka kemungkinan akan muncul jerawat pada anak tersebut dengan tingkat keparahan jerawat sama dengan orangtuanya (Archer, 2006).

## II.2.2 Proses Pembentukan jerawat



Gambar II.3 Proses pembentukan jerawat : a. *normal follicle* ; b. *open comedo* ; c. *closed comedo*; d. *papule*; e. *Pustule* (Dipiro et al.,2008)

Proses pembentukan jerawat pada kulit (Gambar 2.3) adalah sebagai berikut :

- a. Pada kulit yang semula dalam kondisi normal, terjadi penumpukan kotoran dan sel kulit mati karena kurangnya perawatan dan pemeliharaan, khususnya pada bagian kulit yang memiliki tingkat produksi minyak yang tinggi (kelenjar sebesea).
- b. Secara normal pada folikel rambut terjadi proses keratinisasi, yaitu peluruhan sel epitel. Sedangkan pada kulit yang berjerawat terjadi proses hiperkeratinisasi (pengerasan jaringan kulit). Akumulasi sel ini akan menyumbat folikel rambut, memblok aliran sebum, dan terbentuk lesi jerawat yang disebut *open comedo* atau *blackhead*.
- c. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dan bakteri anaerob sebagai flora normal yang ditemukan pada kulit. Bakteri tersebut akan berproliferasi dalam campuran sebum dan keratinosit, mengakibatkan terjadinya respon inflamasi dan menghasilkan *closed comedo* atau *whitehead*.
- d. Dalam waktu tertentu, jerawat yang tidak diobati akan mengalami pembengkakan (membesar dan berwarna kemerahan), disebut *papule*.
- e. Bila peradangan semakin parah, sel darah putih mulai naik ke permukaan kulit dalam bentuk nanah (pus), disebut *pustule* (Dipiro, 2008).

## **II.3 Solid Lipid Nanoparticles**

### **II.3.1 Definisi Solid Lipid Nanoparticles (SLN)**

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) merupakan suatu partikel yang dibuat dari lemak padat yang didispersikan dalam air sebagai fase luar dan distabilkan dengan surfaktan, dengan ukuran molekul 50 - 1000 nm. SLN menjadi solusi dari permasalahan yang sering menyebabkan kegagalan terapi, antara lain ketidakcukupan konsentrasi obat, rendahnya kelarutan obat dalam larutan (pada sediaan injeksi i.v), tingginya fluktuasi kadar dalam plasma akibat bioavailabilitas tidak terkontrol. SLN juga dapat menjadi solusi untuk formulasi sediaan dengan senyawa aktif yang tidak stabil terhadap oksidasi maupun cahaya.

SLN dibuat dengan cara mendispersikan dalam air sebagai fase luar dan distabilkan dengan surfaktan. Surfaktan yang dapat digunakan untuk menstabilkan solid lipid nanopartiles misalnya Tween 80, *sodium dodecyl sulfate* (SDS), dan *lecithin*. Alternatif yang lain selain menggunakan surfaktan yaitu menggunakan stabilizer steric misalnya Polaxamer 188 atau menggunakan bahan yang dapat meningkatkan viskositas fase luar misalnya *ethylcellulose* (Nasrullah, 2011).

### II.3.2 Keuntungan SLN

Keuntungan SLN antara lain (Nasrullah, 2011) :

- a. Matriks padat mampu memberikan fleksibilitas dalam mengontrol pelepasan bahan obat sehingga mobilitas obat dalam lemak padat menjadi lebih rendah.
- b. Meningkatkan stabilitas obat Matriks padat mampu melindungi degradasi bahan aktif dari reaksi kimia misalnya oksidasi.
- c. Meningkatkan hidrasi kulit
- d. Meningkatkan penetrasi obat masuk ke kulit  
SLN memberikan efek oklusi sehingga dapat meningkatkan penetrasi bahan aktif melalui stratum korneum dengan meningkatkan hidrasi.
- e. Toksisitas rendah  
Preparasi SLN hanya dengan melelehkan lemak padat kemudian mendispersikannya dalam fase air dengan menggunakan emulgator atau surfaktan yang bahan-bahan tersebut tidak toksik bagi tubuh .

### II.3.2 Komponen SLN

Komponen umum SLN meliputi lemak padat, emulgator (surfaktan), dan air (Nasrullah, 2011).

#### II.3.2.1 Lemak Padat

Lemak padat sebagai bahan penyusun SLN umumnya tidak mengiritasi, sering digunakan pada sediaan farmasi dan *biodegradable*. Lemak tersebut antara lain trigliserida (misalnya tristearin, witepsol, dynasan), *partial glycerides* (misalnya

compritol- 888), asam lemak (misalnya asam stearat, asam palmitat), steroid (misalnya kolesterol), dan wax (misalnya setil palmitat). Kehadiran mono- dan *diglyceride* dalam lemak yang digunakan sebagai bahan matriks, membantu solubilisasi obat.

### **II.3.2.2 Emulgator**

Emulgator berfungsi menstabilkan dispersi lemak. Semua jenis emulgator dapat digunakan, namun yang sering digunakan adalah polaxamer, polisorbitat, dan lecitin. Kombinasi emulgator lebih efisien dalam mencegah aglomerasi partikel. Kelarutan obat dalam lelehan lemak dapat ditingkatkan dengan penambahan solubilizer. Tegangan permukaan berkurang secara linear dengan kenaikan konsentrasi surfaktan. Konsentrasi emulgator yang tinggi menurunkan tegangan permukaan dan memudahkan partisi partikel selama homogenisasi.

Pengecilan ukuran partikel berkaitan dengan peningkatan luas permukaan, dimana kelebihan molekul emulgator segera menyelubungi permukaan yang baru terbentuk karena lelehan.

### **II.3.3 Metode Pembuatan SLN**

Ada beberapa teknik untuk membuat solid lipid nanopartikel antara lain : *High Pressure Homogenization*, teknik mikroemulsi, *Emulsification-Solven Evaporation*, *Emulsification-Solven Diffusion*, injeksi pelarut, fase inversi, multiple emulsion, dan ultrasonikasi (Nasrullah, 2011).

### **II.3.3.1 High Shear Homogenisation dan Ultrasonikasi**

Solid lipid nanoparticle dapat dibuat dengan pengadukan kecepatan tinggi atau dengan sonikasi. Permasalahan pada metode ini adalah distribusi ukuran partikel yang luas pada ukuran mikrometer. Hal ini dapat mengakibatkan ketidakstabilan secara fisika seperti agregasi partikel pada saat penyimpanan. Kontaminasi logam juga sangat mungkin terjadi pada proses ultrasonikasi sehingga untuk membuat formula yang stabil digunakan kombinasi antara pengadukan kecepatan tinggi dan sonikasi dengan pelelehan lipid. Tahap penting pada metode ini adalah tahap emulsifikasi dengan kecepatan tinggi antara fase lemak dan fase air yang kemudian dilanjutkan dengan tahap pendinginan dimana emulsi yang terbentuk diaduk dengan kecepatan yang lebih rendah sampai suhu mencapai suhu kamar atau didispersikan dalam air dingin.

### **II.3.4 Evaluasi SLN**

Beberapa pengujian yang dilakukan untuk sediaan SLN, yaitu sebagai berikut :

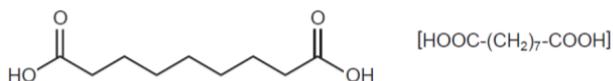
- a. Pengamatan organoleptis atau penampilan fisik  
Pemeriksaan organoleptis meliputi pengamatan bentuk, kejernihan, warna dan bau. Sediaan yang stabil harus menunjukkan karakter yang sama berupa bentuk, warna, bau dan kejernihan yang sama setelah penyimpanan dipercepat.
- b. Uji Stabilitas waktu penyimpanan (*shelf-life*)  
Waktu simpan adalah periode waktu dimana suatu produk tetap memenuhi spesifikasinya jika disimpan dalam wadahnya yang

sesuai dengan kondisi penjualan pasar. Pengujian dilakukan pada suhu kamar ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ).

c. Pengukuran morfologi sediaan

Morfologi sediaan diukur dengan menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM). Preparasi sampel dilakukan dengan cara meneteskan 3 tetes sampel dan 1 tetes ammonium asetat dan 1 tetes ammonium molybdat dan diaduk samapi homobegn kemudian ditetaskan diatas cooper grid, ditunggu hingga kering kemudian dianalisis dengan TEM (Utami,2012).

#### II.4 Asam Azelat



Gambar II.4 Struktur kimia asam azelat

Asam azelat adalah agen dermatologi. Memiliki rumus kimia asam 1,7-heptanedioic, dengan rumus molekul  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$ , berat molekul 188,22, titik lebur  $106,5^{\circ}\text{C}$  dan titik didih  $286^{\circ}\text{C}$ . Asam azelat memiliki efek antibakteri dengan cara menghambat sintesis protein bakteri anaerobik dan aerobik, terutama *S. epidermidis* dan *P. acnes* (Kadam *et al*, 2015). Berikut deskripsi asam azelat (Bayer, 2016), yaitu :

a. Pemerian

Asam azelat berwarna putih, tidak berbau, dan berbentuk kristal padat (*needle*).

b. Kelarutan

Asam azelat sukar larut dalam air (2,4 g/L) , pada suhu 20 ° C (0,24%), tetapi larut dalam air mendidih dan dalam etanol.

c. Dosis

Dosis asam azelat sebagai zat aktif pada sediaan krim 20% (azelex®), gel 15% (Finacea®), dan sabun 15% % (Finacea®), krim 10% (Aziderm®).

d. Indikasi

Asam azelat digunakan untuk pengobatan jerawat secara topikal dengan derajat ringan sampai sedang.

e. Kontra indikasi

Hipersensitivitas terhadap asam azelat.

f. Efek samping

Penggunaan asam azelat efek sampingnya yaitu kulit menjadi kering, pruritus dan iritasi.

g. Perhatian

Asam azelat hanya untuk pengobatan dermatologi, tidak untuk pemberian pengobatan mata, oral dan vagina.

h. Interaksi Obat

Tidak ada interaksi obat yang terjadi dengan asam azelat.

### **Bab III Metodologi Penelitian**

Penelitian ini termasuk kedalam penelitian eksperimental, dan dalam pembuatannya digunakan Asam Azelat sebagai bahan aktif. Tahapan penelitian yang dilakukan meliputi pengumpulan bahan baku, pemeriksaan bahan baku, pembentukan SLN tanpa zat aktif, pembentukan SLN dengan zat aktif, serta evaluasi sediaan.

Tahap pertama yaitu pengumpulan bahan baku meliputi bahan aktif dan bahan tambahan. Kemudian dilakukan pemeriksaan Bahan aktif Farmasi (BAF) Asam Azelat. Hal yang harus diperhatikan adalah kemurnian bahan aktif dengan mempelajari sifat dan karakter baik secara fisik dan kimianya yang dapat dilihat dari *Certificate Of Analysis* (COA), serta memperhatikan bahan tambahan untuk formula yang dapat dilihat berdasarkan *Handbook Of Pharmaceutical Excipient* (HOPE).

Tahapan berikutnya dilakukan pembentukan SLN tanpa zat aktif sesuai formula jurnal yang sudah ada, dengan variasi 2 jenis lipid padat (Apifil<sup>®</sup> dan Compritol<sup>®</sup>) dan 1 jenis surfaktan (plantacare<sup>®</sup>). Hal yang harus diperhatikan meliputi kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan suhu.

Tahapan berikutnya dilakukan pembentukan SLN dengan penambahan zat aktif Asam azelat. Ditambahkan Asam azelat dengan variasi konsentrasi dosis 1 – 10% sampai terbentuk SLN. Setelah terbentuk SLN dilakukan karakterisasi sifat fisik, uji stabilitas penyimpanan suhu ruang dan pengamatan morfologinya

yang meliputi pengukuran bentuk dan ukuran globul menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM).