

SEMISOLID

Diah Wardhani



SEMISOLID

Diah Wardhani



GET PRESS INDONESIA

SEMISOLID

Penulis :

Diah Wardhani

ISBN : 978-623-198-611-5

Editor : Dr. Oktavianis, M.Bomed.

Penyunting: Mila Sari, M.Si.

Desain Sampul dan Tata Letak : Tri Putri Wahyuni, S.Pd

Penerbit : GETPRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, 18 Agustus 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT, atas limpahan rahmat dan hidayahNya, maka Penulisan Buku dengan judul Semisolid dapat diselesaikan dengan baik atas kerjasama tim penulis. Sediaan semisolid merupakan suatu sediaan setengah padat yang mana dibuat untuk tujuan pemakaian di atas permukaan kulit atau topikal. Tujuan digunakannya suatu sediaan semisolid yaitu untuk mendapatkan efek fisik seperti sebagai pelindung, pelembut, atau untuk menjadi perantara penghantar suatu zat aktif yang memiliki efek terapeutik. Adapun zat aktif dari suatu sediaan semisolid untuk pengobatan kondisi tertentu misalnya untuk pengobatan gatal-gatal, kutu air, infeksi kulit ringan, jerawat dan masih banyak lagi. Buku ini terdiri atas 5 bab diantaranya, pendahuluan, zat aktif dan zat eksipien, evaluasi sediaan semisolid, penentuan tipe emulsi, rheologi dan ketidakstabilan sediaan semisolid.

Buku ini masih banyak kekurangan dalam penyusunannya. Oleh karena itu, kami sangat mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan dan kesempurnaan buku ini selanjutnya. Kami mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam proses penyelesaian Buku ini. Semoga Buku ini dapat menjadi sumber referensi dan literatur yang mudah dipahami.

Padang, 18 Agustus 2023
Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR.....	iv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Sediaan Semisolid.....	1
1.2 Sediaan Salep.....	3
1.3 Sediaan Krim.....	14
1.3.1 Definisi Sediaan Krim	14
1.3.2 Kelebihan dan Kekurangan Krim	15
1.3.3 Teori Emulsifikasi.....	16
1.3.4 Basis Krim	17
1.3.5 Tipe Krim/Emulsi.....	20
1.3.6 Metode Pembuatan Krim/Emulsi	21
1.3.7 Formula Umum Krim	22
1.4 Sediaan Pasta.....	24
1.4.1 Definisi Sediaan Pasta.....	24
1.4.2 Kelebihan dan Kekurangan Pasta.....	25
1.4.3 Macam-Macam Sediaan Pasta	25
1.4.4 Basis Sediaan Pasta.....	26
1.4.5 Metode Pembuatan Sediaan Pasta	26
1.4.6 Formula Umum Sediaan Pasta.....	27
1.5 Sediaan Gel	27
1.5.1 Definisi Sediaan Gel	27
1.5.2 Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Gel.....	28
1.5.3 Penggolongan Gel	28
1.5.4 Basis Sediaan Gel	29
1.5.5 Metode Pembuatan Sediaan Gel.....	31
1.5.6 Formula Umum Sediaan Gel	31
1.6 Sediaan Emulgel.....	32
1.6.1 Definisi Sediaan Emulgel.....	32
1.6.2 Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Emulgel	33
1.6.3 Basis Sediaan Emulgel	33
1.6.4 Metode Pembuatan Sediaan Emulgel	34
BAB II ZAT AKTIF DAN ZAT EKSIPIEN.....	35
2.1 Zat Aktif dan Eksipien Sediaan Salep.....	36
2.1.1 Zat Aktif.....	36
2.1.2 Zat Eksipien.....	42
2.2 Zat Aktif dan Zat Eksipien Sediaan Krim	47
2.2.1 Zat Aktif.....	47
2.2.2 Zat Eksipien.....	53
2.3 Zat Aktif dan Zat Eksipien Sediaan Pasta	59
2.3.1 Zat Aktif.....	59

2.3.2 Zat Eksipien.....	60
2.4 Zat Aktif dan Zat Eksipien Sediaan Gel.....	66
2.4.1 Zat Aktif.....	66
2.4.2 Zat Eksipien.....	68
2.5 Zat Aktif dan Zat Eksipien Sediaan Emulgel	76
2.5.1 Zat Aktif.....	76
2.5.2 Zat Eksipien.....	76
BAB III EVALUASI SEDIAAN SEMISOLID	84
3.1 Evaluasi Fisik Sediaan Semisolid	86
3.2 Evaluasi Kimia Sediaan Semisolid.....	89
3.3 Evaluasi Mikrobiologi untuk Sediaan Steril.....	91
3.4 Evaluasi Secara Farmakologi (Uji Praklinik dan Klinik)	98
BAB IV PENENTUAN TIPE EMULSI	102
4.1 Uji Pengenceran.....	102
4.2 Uji Konduktivitas	102
4.3 Uji Kelarutan Warna	103
4.4 Uji Fluoresensi	103
4.5 Uji Arah Creaming	103
BAB V RHEOLOGI DAN KETIDAKSTABILAN SEDIAAN SEMISOLID	105
5.1 Rheologi	105
5.3 Ketidakstabilan Sediaan Semisolid	108
DAFTAR PUSTAKA.....	112
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Struktur Kulit	2
Gambar 1.2. <i>Salep</i>	3
Gambar 1.3. Krim.....	14
Gambar 1.4. Pasta	24
Gambar 1.5. Contoh Sediaan Gel	27
Gambar 1.6. Contoh Emulgel	32
Gambar 5.1 Rheogram aliran newton dengan viskositas yang berbeda.....	106
Gambar 5.2 Rheogram aliran plastis.....	106
Gambar 5.3 Kurva Aliran Pseudoplastis.....	107
Gambar 5.4 Kurva Aliran Dilatan.....	107
Gambar 5.5. Creaming dan Sedimentasi.....	108
Gambar 5.6. Agregasi dan Koalesensi.....	109
Gambar 5.7 Flokulasi	110

BAB I

PENDAHULUAN

Apa itu sediaan farmasi? Sediaan farmasi adalah obat, bahan obat, obat tradisional dan kosmetika yang di formulasikan untuk mendapatkan efek Farmakologi dan stabilitas sediaan yang di inginkan. Sediaan semisolid ini merupakan urutan kedua bentuk sediaan yang memiliki stabilitas lebih baik daripada sediaan liquid tetapi kurang baik jika dibandingkan dengan sediaan solid. Hal tersebut disebabkan oleh, kandungan air yang terdapat di dalam masing-masing formula. Sehingga, dapat mengundang datangnya mikroba kedalam sediaan tersebut.

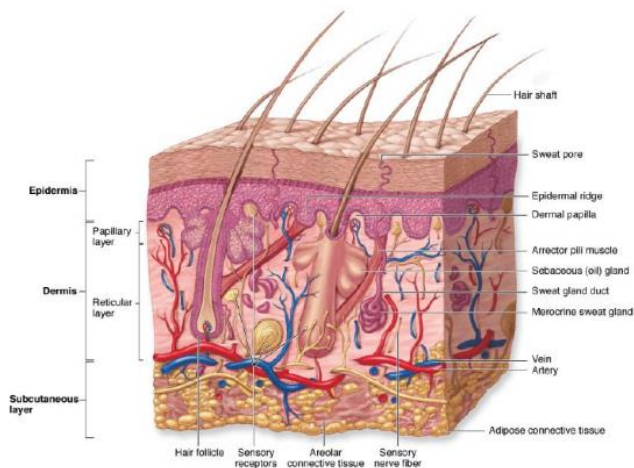
1.1 Sediaan Semisolid

Sediaan semisolid merupakan suatu sediaan setengah padat yang mana dibuat untuk tujuan pemakaian di atas permukaan kulit atau topikal. Tujuan digunakannya suatu sediaan semisolid yaitu untuk mendapatkan efek fisik seperti sebagai pelindung, pelembut, atau untuk menjadi perantara penghantar suatu zat aktif yang memiliki efek terapeutik. Adapun zat aktif dari suatu sediaan semisolid untuk pengobatan kondisi tertentu misalnya untuk pengobatan gatal-gatal, kutu air, infeksi kulit ringan, jerawat dan masih banyak lagi. Pengobatan topikal ini dapat memiliki efek lokal maupun sistemik.

Pada umumnya sediaan topikal ini diharapkan memiliki efek lokal saja, tetapi tidak menutup kemungkinan dapat memiliki efek sistemik. Bahan obat akan terabsorpsi melalui permukaan kulit dan masuk kedalam kulit atau dapat juga masuk

kedalam sirkulasi darah. Absorpsi perkutan merupakan suatu kondisi dimana obat diserap kedalam kulit hingga masuk kedalam aliran darah. Adapun untuk penyerapan bahan obat bergantung pada sifat kimia dan sifat fisika zat aktif suatu obat.

Kulit memiliki permukaan cairan berlemak dan terdiri dari beberapa campuran yang kompleks, kelenjar keringat, epidermis dan lain sebagainya. Kulit terbagi menjadi tiga bagian yaitu epidermis, dermis dan subkutan.



Gambar 1.1. Struktur Kulit
(Sumber: Mescher AL, 2010)

Epidermis yaitu bagian terluar dari kulit yang terdiri dari lapisan jaringan epitel dan untuk sel dari epidermis terdapat empat sel yaitu sel merkel, sel langerhans, malanosit dan keratinosit. Lapisan kedua dari kulit yaitu dermis. Didalam dermis terapat sel saraf, pembuluh darah, elastin dan kolagen. Subkutan yaitu bagian ketiga dari lapisan kulit yang mengandung jarigan ikat dan lemak (Pediatri, 2016).

Zat aktif dalam sediaan semisolid dapat diabsorpsi melalui dinding folikel rambut, kelenjar keringat ataupun kelenjar lemak. Faktor diantaranya yaitu sifat dari kimia dan fisika zat aktif, sifat dari basis, dan keadaan dari kulit itu sendiri merupakan beberapa faktor yang dapat mempengaruhi penyerapan zat aktif dari suatu obat.

Adapun syarat dari sediaan semisolid yang baik yaitu zat aktif pada konsentrasi tertentu yang dicampurkan dengan basis harus homogen dan dapat di serap oleh permukaan kulit. Semakin lama suatu sediaan semisolid menempel pada permukaan kulit, maka penyerapan zat aktif akan semakin maksimal. Kelebihan dari bentuk sediaan semisolid yaitu praktis dalam pemakaian (dioles) dan praktis di bawa kemana mana. Kekurangan dari sediaan semisolid dapat dengan mudah ditumbuhi bakteri maupun fungi.

1.2 Sediaan Salep

1. Definisi Salep



Gambar 1.2. *Salep*

Unguentum atau yang lebih dikenal sebagai salep merupakan salah satu sediaan setengah padat yang paling umum dijumpai. Sediaan ini dibuat untuk pemakaian topikal di mukosa atau permukaan kulit yang mana konsistensi salep

ini lembut dan mudah di oleskan. Selain itu juga, sediaan salep dapat tidak mengandung zat aktif obat atau dapat mengandung zat aktif obat. Jika salep mengandung bahan obat maka bahan obat tersebut harus tercampur homogen dengan basis yang cocok serta memiliki karakteristik aliran plastis (Tungadi, 2020).

2. Kelebihan dan Kekurangan Salep

Berikut merupakan kelebihan dari sediaan salep (Isrofah, 2015):

- a). Dapat berfungsi sebagai pelindung permukaan kulit.
- b). Dalam penyimpanan dan penggunaan sediaan salep stabil.
- c). Mudah dalam penggunaan.
- d). Dapat tersebar merata diatas permukaan kulit.
- e). Memiliki daya lekat dan daya sebar yang tinggi.

Berikut merupakan kekurangan dari sediaan salep (Shinta & Ristiana, 2022):

- a). Dapat berbau tengik karena teroksidasi, terutama yang menggunakan basis hidrokarbon.
- b). Dapat terjadi perubahan warna dari salep.
- c). Dapat terjadi pemisahan antara basis salep dengan komponen zat padat.

3. Klasifikasi Salep

Salep dapat diklasifikan berdasarkan sifat terapeutik dan penetrasinya yaitu sebagai berikut:

- a). Salep Epidermis, salep ini dibuat dengan tujuan untuk melindungi kulit misalnya untuk pelindung antiseptik, astrigensia counter iritan, dan parasitis. Adapun untuk

basis dari salep epidermis yaitu dengan basis hidrokarbon contohnya petrolatum.

- b). Salep Endodermik yaitu salep yang mengandung bahan obat dimana bahan obat tersebut sebagian terabsorpsi masuk kedalam kulit. Salep ini dapat sebagai pelembab, stimulan dan iritan lokal. Basis dari jenis ini yaitu minyak nabati atau lemak alami.
- c). Salep Diadermik merupakan salep yang mengandung zat aktif obat dimana zat aktif obat tersebut diabsorpsi sepenuhnya oleh tubuh melalui kulit dan menghasilkan efek terapeutik. Salep jenis ini kurang umum dan penggunaannya hanya untuk zat aktif obat khusus seperti senyawa merkuri, iodida dan belladonna. Basis yang cocok dari sediaan ini contohnya yaitu lanolin anhidrat, lanolin hidrat dan minyak teobroma.

Selain itu juga salep dapat diklasifikasikan sifat umum farmasetika, yaitu sebagai berikut:

1. Salep Hidrofobik, salep jenis ini akan sulit dicuci dengan air karena salep ini memiliki basis yang berlemak. Basis dari salep ini yaitu mengandung basis lemak, minyak ataupun campuran minyak-lemak.
2. Salep Hidrofilik, salep jenis ini akan dapat dibilas dengan air sebab terbuat dari basis yang memiliki kandungan air yang banyak. Dapat berbentuk emulsi tipe *oil in water* ataupun *water in oil* dengan konsistensinya lebih ringan daripada hidrofobik.

4. Kegunaan Salep

Adapun untuk penggunaan dari salep itu sebagai berikut:

1. Obat jerawat : resorsinol, sulfur.
2. Antibiotik : basitrasin, klortetrasiklin, neomisin.
3. Bahan antifungi : asam benzoat, asam salisilat, zink undecenoat.
4. Bahan antiinflamasi : betametason valerat, flusinolonasetonid, hidrokortison, hidrokortison asetat, triamsinolon asetonid.
5. Antipruritik : benzokain, coal tar.
6. Antiseptik : merkuri amoniakal, ZnO.
7. Astringen : calamin, cairan hamantelis, ZnO.
8. *Counter irritant* : capsicum, oleoresin, iodin, metil salisilat.
9. Pengobatan ketombe: asam salisilat.
10. Keratolitik : resorsinol, asam salisilat, sulfur.
11. Parasitisida : sulfur.
12. Protektif : calamin, ZnO.
13. Pengobatan prosiasis : coal tar, kortikosteroid, dithranol, asam salisilat.

5. Basis Salep

Dasar salep atau basis salep merupakan pembawa dari zat aktif. Basis yang umumnya digunakan dalam sediaan salep dibagi menjadi empat kelompok yaitu basis salep hidrokarbon, basis salep absorpsi, basis yang dapat dicuci dengan air dan basis yang dapat larut dalam air.

a. Dasar Salep Hidrokarbon

Basis hidrokarbon memiliki sifat yang berlemak. Basis salep jenis ini digunakan untuk menghasilkan efek melembabkan. Basis ini dapat melekat di permukaan kulit dalam waktu yang lama dan sukar untuk di cuci. Berikut contoh-contoh basis hidrokarbon:

Parafin Padat (FI III Th. 1979 hal.475)	Hidrokarbon yang padat yang diperoleh dari hasil pemurniaan minyak bumi. Dapat digunakan untuk membuat konsistensi salep menjadi kaku. Berwarna putih, agak licin, tidak mempunyai rasa.
Vaselin Album (FI III Th. 1979 hal.633)	Hasil dari campuran beberapa hidrokarbon minyak mineral semisolid yang sudah di putihkan. Dengan masa lunak, lengket dan putih, tidak berbau dan berasa.
Vaselin Flavum (FI III Th. 1979 hal.633)	Hasil dari campuran beberapa hidrokarbon minyak mineral. Dengan masa lunak, lengket dan kuning muda sampai kuning tidak berbau dan berasa.
Parafin Cair (FI III Th. 1979 hal. 474)	Hasil dari campuran beberapa hidrokarbon minyak mineral. Berbentuk cairan dengan konsistensi yang kental, tidak mempunyai rasa, transparan, hampir tidak berbau.
Adeps Lanae (FI III Th. 1979 hal. 61)	Adeps lanae atau lemak bulu domba merupakan lemak yang di hasilkan dari bulu domba. Memiliki konsistensi yang liat, kuning, memiliki aroma yang khas, lekat.
Cera Alba (FI III Th. 1979 hal. 140)	Cera alba atau malam putih diperoleh dari sarang lebah yang telah di putihkan. Berupa zat padat, memiliki bau khas yang lemah, berwarna putih.

b. Basis Salep Absorpsi

Dasar salep absorpsi itu sendiri diklasifikasikan menjadi dua tipe. Yang pertama yaitu basis yang dapat menghasilkan emulsi air dan minyak contohnya Petrolatum

hidrofilik dan lanolin anhidrida. Kedua, basis sediaan yang sudah berbentuk emulsi contohnya lanolin dan cold cream. Bila dibandingkan dengan basis hidrokarbon, basis absorpsi dapat memiliki sifat sebagai emolien walaupun tidak semaksimal basis hidrokarbon. Basis ini juga agak sukar dicuci dengan air. Berikut contoh-contoh basis absorpsi:

Petrolatum Hidrofilik	Petrolatum hidrofilik terbuat dari beberapa campuran seperti lilin putih, kolesterol, petrolatum putih, dan alkohol stearat. Memiliki karakteristik dapat menyerap air kemudian membentuk emulsi air dalam minyak.
Lanolin Anhidrida	Lanolin memiliki kandungan air $\leq 0,25\%$. Lanolin anhidrida tidak larut dalam air tapi bercampur tanpa berpisah dengan air dua kali beratnya. Jika lanolin dicampurkan dengan air dapat membentuk suatu emulsi dengan tipe <i>water in oil</i> .
Lanolin	Berbentuk semisolid, lanolin merupakan campuran antara air dan bulu domba. Penambahan air dapat dicampurkan kedalam lanolin dengan pengadukan.
Cold Cream	Cold cream yaitu basis berbentuk emulsi (A/M) berbentuk semisolid dapat digunakan untuk melembabkan yang terbuat dari beberapa campuran bahan seperti air, lilin putih, natrium borat, lilin ester putih dan minyak mineral.

c. Basis Salep yang Dapat Dibersihkan dengan Air

Basis salep yang dapat dibersihkan dengan air yaitu basis emulsi minyak dalam air yang dapat diberishkan oleh air. Dasar salep ini memiliki konsistensi seperti krim yang dapat diencerkan dengan aquadest. Basis ini dapat menyerap cairan serosal. Bila dibandingkan dengan basis dasar salep lainnya, basis ini dapat lebih baik diabsorpsi oleh kulit.

Salep Hidrofilik	Basis yang dapat larut dalam air ini mengandung alkohol stearat dan petrolatum putih sebagai fase minyak, natrium lauril sulfat sebagai bahan pengemulsi, serta propilenglikol dan air sebagai fase air.
------------------	--

d. Basis Salep yang Dapat Larut dalam Air

Basis jenis ini dapat dengan mudah larut dalam air. Basis ini sering disebut sebagai *greaseless* yang mana tidak mengandung komponen yang lemak. Memiliki konsistensi yang mudah melunak dengan penambahan dari air.

Salep Polietilen Glikol	Komposisi 400 gram polietilenglikol 3350 (padat) dan 600 gram PEG 400 (cair) maka dihasilkan 1000 gram dasar salep
-------------------------	--

Terdapat beberapa faktor untuk pemilihan basis dari suatu sediaan salep yang kita inginkan. Misalnya efek terapeutik dari sediaan (lama atau tidaknya sediaan menempel dipermukaan kulit), sifat fisika kimia zat aktif yang kita gunakan, dan stabilitas sediaan. Selain itu juga, pemilihan basis harus memperhatikan dari kulit pemakai misalnya kulit kering atau berminyak ataupun jenis luka. Stabilitas salep harus dapat stabil secara fisika dan kimia serta zat aktif dari salep dapat tersebar merata dalam sediaan salep. Viskositas salep juga harus diperhatikan. Hal tersebut dikarenakan salep pada saat pemakaian dapat dikeluarkan dengan mudah dari tube tidak keras dan agar mudah di ratakan di atas permukaan kulit saat digunakan (Tungadi, 2020).

Syarat dari basis salep yang ideal dapat dilihat dari sifat fisika kimia dari dasar salep yaitu sebagai berikut:

- a). Stabil pada suhu ruang
- b). Tidak bereaksi dan bersifat netral
- c). Tidak mengiritasi
- d). Basis tidak memiliki sifat dapat menyerap air di udara (higroskopis)
- e). Dapat menjadi dasar bahan obat lain yang dapat mendispersikan bahan obat dengan baik
- f). Melebur/melembut pada suhu tubuh.

6. Pembuatan Salep

Pembuatan dari sediaan salep terbagi menjadi dua yang pertama yaitu dengan cara pencampuran dari semua bahan yang digunakan, biasanya salep yang dibuat dengan cara ini yaitu dengan basis lemak dan minyak salah satu contohnya yaitu vaslin album atau flavum. Kedua dengan cara peleburan, salep yang dibuat dengan cara ini dengan basis yang berbentuk padat dan perlu pemanasan untuk melelehkan basis karena memiliki titik lebur tinggi salah satu contohnya yaitu stearil alkohol (Tungadi, 2020).

a. Metode Pencampuran

Semua komponen dari salep di triturasi secara bersamaan menggunakan lumpang dan alu sampai sediaan salep homogen. Pencampuran bahan padat dengan basis yaitu dengan cara bahan padat di gerus terlebih dahulu agar ukuran partikel zat aktif (bahan padat) memiliki ukuran yang kecil kemudian di pindahkan sementara kedalam wadah yang lain. Disiapkan basis salep yang telah disiapkan atau digerus kemudian campurkan sedikit demi sedikit bahan padat kedalam basis hingga semua bahan padat tercampur kedalam basis salep hingga homogen.

Pencampuran bahan cairan kedalam basis harus memperhatikan sifat dari basis itu sendiri. Basis hidrofobik akan sulit bercampur dengan larutan berair. Tetapi, sebaliknya untuk basis hidrofilik dapat dicampurkan dengan larutan berair. Larutan alkohol dapat menjadi pelarut pembawa basis yang hidrofobik atau dasar salep emulsi.

b. Metode Peleburan

Metode ini dapat cocok untuk jenis basis yang dalam suhu ruang dalam keadaan padat, maka penting untuk melebur basis salep agar diperoleh suatu sediaan salep yang homogen dan memiliki konsistensi lembut. Adapun untuk metode ini dilakukan dengan cara melebur komponen dari salep atau basis yang perlu di lelehkan kemudian digerus dan dihomogenkan oleh mortir dan stamper dengan pengadukan yang konstan sampai mengental. Untuk bahan yang bersifat volatile maka ditambahkan sesudah campuran memiliki suhu yang dingin atau rendah.

Terdapat beberapa komponen dari salep yang tidak dapat tercampur dengan baik, maka di pilihlah metode peleburan seperti lilin tawon, parrafin, alokhol stearat dan polietelien glikol yang mana komponen tersebut memiliki bobot molekul yang tinggi. Komponen yang memiliki titik lebur tinggi, dileburkan lebih dahulu, kemudian di tambahkan kedalam komponen bahan yang memiliki titik lebur yang lebih rendah, atau dengan cara semua komponen salep dileburkan secara bersama-sama.

7. Pengawetan, Pengemasan dan Penyimpanan Salep

Pengawet sering ditambahkan dalam sediaan salep yang berfungsi sebagai antimikroba atau sebagai antifungi, yang mana penambahan pengawet bertujuan untuk mencegah tumbuhnya mikroorganisme yang dapat merusak kestabilan dari sediaan salep. Adapun pengawet yang dapat digunakan yaitu fenol-fenol, asam sorbat, hidroksibenzoat, asam benzoat, garam ammonium kuarterner dan kombinasi pengawet lainnya.

Selain ditambahkan pengawet, salep juga harus terlindungi dari lingkungan luar yaitu dapat dengan pengemasan salep. Kemasan dapat melindungi suatu sediaan dari kelembaban udara, perubahan panas atau dingin dari temperatur, kontaminasi dari udara sekitar atau dapat juga adanya interaksi secara fisik maupun kimia.

Kemasan dari salep biasanya dikemas dalam tube atau dapat dikemas dalam botol gelas yang transparan, warna hijau, warna biru atau berbahan porselen. Botol salep juga dapat berbahan plastik. Terdapat beberapa bahan obat yang sensitif terhadap cahaya maka dipilih kemasan yang berbahan gelas dan berwarna agar menghindari interaksi dari paparan sinar matahari secara langsung. Sedangkan untuk tube dapat berbahan plastik maupun aluminium. Oculenta biasanya dikemas dalam kemasan yang dapat dilipat dan menampung sediaan salep sebanyak $\pm 3,5$ gram, tube yang cocok yaitu tube berbahan aluminium. Untuk salep topikal memiliki bobot yang berbeda mulai dari 5 gram hingga 30 gram. Berikut cara yang dapat dilakukan untuk pengisian sediaan kedalam tube:

- 1) Disiapkan kertas perkamen, sediaan yang sudah jadi digulung menjadi silinder diatas perkamen dengan

diameter silinder lebih kecil dari tube sehingga sediaan dapat diisikan kedalam tube.

- 2) Tube dibagian ujung bawah dapat diisi dengan sediaan salep yang telah dibuat silinder diatas perkamen.
- 3) Kertas perkamen yang telah berisi sediaan dipegang dengan satu tangan dan tangan lainnya ditekan dengan spatula ke arah tutup tube sampai semua sediaan masuk kedalam tube, lalu tarik perkamen secara perlahan dan ratakan.
- 4) Bagian bawah tube di sisakan sebanyak $2 \times \frac{1}{8}$ inci dan tube di pipihkan serta disegel/dijepit dengan mesin lipat (crimper) agar sediaan tidak keluar. Setelah itu, dibuat lipatan.

Keuntungan dari sediaan salep dalam kemasan yaitu lebih efisien dalam penggunaan, praktis, nyaman saat digunakan, dapat mengurangi tekanan udara di dalam tube, mencegah kontaminasi mikroorganisme baik bakteri maupun jamur, lebih stabil dan tahan lama jika dibandingkan disimpan dalam kemasan botol.

Pada umumnya salep disimpan dalam suhu ruang atau pada temperatur dibawah 30°C dengan tujuan menghindari salep melembek karena suhu panas ataupun mencair.

8. Formula Umum Salep

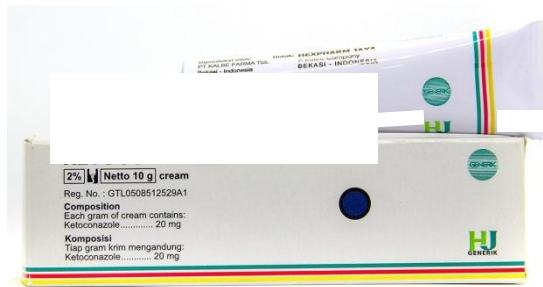
Formula umum dari sediaan salep terdiri dua komponen penyusun. Pertama, zat terpeutik yang dapat menghasilkan aktifitas terapuetik. Kedua, zat eksipien yang dapat melengkapi atau menjadi pembawa dari zat terapuetik. Zat terapeutik yang biasa digunakan yaitu asam salisilat, zinc oxid, kloramfenikol, sulfur, gentamycin, miconazole nitrat,

neomycin, dexamethasone, ketoconazole dan masih banyak lagi.

1. Zat Aktif/ terapeutik
2. Zat Eksiipien/tambahan
 - Basis
 - Humektan
 - Antioksidan
 - Pengawet
 - Pewarna
 - Fragrances/Parfum

1.3 Sediaan Krim

1.3.1 Definisi Sediaan Krim



Gambar 1.3. Krim

Cream yaitu cairan yang memiliki konsistensi kental, dapat berupa semisolid yang terbentuk dari emulsi dengan kandungan air $\leq 60\%$ ditujukan untuk pemakaian topikal (FI III th.1979). Pembentuk dari sediaan krim adalah emulsi.

Emulsi tidak stabil secara termodinamika dan merupakan sitem heterogen yang mana terbentuk dari dua fase yaitu fase

minyak dan fase air yang dibantu dengan zat emulgator yang dapat menghomogenkan atau mendistribusikan kedua fase tersebut secara merata.

Banyak masyarakat yang lebih menyukai sediaan krim dibandingkan dengan salep karena krim memiliki daya sebar yang lebih merata dan mudah di bersihkan oleh air.

1.3.2 Kelebihan dan Kekurangan Krim

Berikut merupakan kelebihan dari sediaan krim (Rezqiyah, 2016):

- 1) Memiliki daya sebar yang lebih baik dibandingkan dengan salep.
- 2) Mudah dicuci dengan air.
- 3) Dengan dibuatnya sediaan krim yang berbasis emulsi, dapat menjadi penghantar sediaan obat yang tidak larut air dapat dilarutkan dalam minyak.
- 4) Memiliki daya pelepasan obat yang baik.
- 5) Tidak menyebabkan penyumbatan pada permukaan.
- 6) Dapat bekerja di permukaan kulit yang dapat menembus ke kulit bagian yang terdalam.

Berikut merupakan kekurangan dari sediaan krim :

- 1) Sediaan krim lebih mudah rusak.
- 2) Formulasi dari sediaan krim sulit karena membutuhkan formulasi yang stabil agar tidak terjadi pemisahan antara fase minyak dengan fase air.
- 3) Sediaan krim mudah kering atau tidak stabil secara termodinamika.

Menurut Farmakope Indonesia Edisi Ketiga, krim mudah rusak jika terganggu sistem campurannya terutama disebabkan

pencampuran dua tipe krim jika zat pengemulsinya tidak tercampurkan satu sama lain atau penambahan salah satu fase secara berlebihan.

1.3.3 Teori Emulsifikasi

Teori emulsifikasi adalah suatu teori yang untuk dapat membuat suatu emulsi yang baik dan dapat terjaga kestabilan dari suatu emulsi (Sufyan, 2021). Teori ini juga dapat terbagi lagi yaitu :

a). Teori Tegangan Permukaan

Tegangan permukaan cairan yaitu jika terdapat dua komponen atau lebih cairan yang bertemu terdapat kecenderungan untuk homogen atau bersatu, yang akan membuat luas permukaan menjadi kecil dan akan terdapat komponen yang lebih besar Tegangan antarmuka yaitu jika terdapat dua komponen atau lebih cairan yang tidak larut jika bertemu yang menyebabkan pecah dan berubah menjadi partikel yang kecil. Jika terjadi pecah dan menjadi partikel kecil maka diperlukan suatu zat yang dapat mencegah atau menurunkan tegangan. Zat tersebut dikenal dengan zat pembasah.

Teori ini berkaitan dengan daya kohesi dan daya adhesi suatu zat. Daya kohesi adalah molekul sejenis yang memiliki daya tarik menarik. Sedangkan, adhesi terjadi pada molekul yang tidak sejenis yang memiliki daya tarik menarik. Daya kohesi suatu zat selalu sama sehingga pada permukaan suatu zat cair akan terjadi perbedaan tegangan karena tidak adanya keseimbangan daya kohesi. *Surface tension* yaitu tegangan pada permukaan. *Interface tension* adalah tegangan yang terjadi pada permukaan antara dua cairan.

Perlu digunakan zat pembasah (pengemulsi atau penstabil) agar dapat menurunkan tegangan antarmuka antara dua cairan yang tidak dapat tercampur dengan mekanisme mengurangi gaya tolak antara cairan cairan tersebut dan mengurangi gaya tarik menarik antar molekul masing-masing cairan. Sehingga, akan membuat dua cairan yang tidak bersatu dapat mempunyai kecenderungan untuk bersatu.

b). Teori Orientasi Bentuk Baji (*Oriented wedge*)

Pada teori ini berkaitan dengan emulgator, yang menjelaskan bahwa emulsi terbentuk jika adanya bagian molekul emulgator yang memiliki kelarutan selektif baik itu bersifat hidrofilik maupun hidrofobik. Emulgator itu terdapat dua jenis ada emulgator yang suka akan minyak atau larut dalam minyak atau dikenal dengan hidrofobik dan terdapat emulgator yang suka akan air atau larut dalam air atau dikenal dengan hidrofilik (Sufyan, 2021).

c). Teori Lapisan Plastis atau Interfarsial Film

Pada teori ini emulgator berada di antarmuka antara air dan minyak yang dapat membungkus partikel fase terdispersi, sehingga akan terbentuk film atau lapisan tipis. Lapisan tipis atau film semakin kuat dan lunak maka akan membuat emulsi stabil. Hal tersebut karena terbugkusnya fase terdispersi dan fase terdispersi menjadi stabil.

1.3.4 Basis Krim

Krim memiliki basis emulsi. Emulsi terdiri dari tiga dasar komponen yaitu fase kontinyu atau fase pendispersi atau fase eksternal, fase terdispersi atau fase internal dan emulgator atau zat pengemulsi. Fase pendispersi ataupun fase terdispersi dapat

berupa fase minyak atau air. Hal tersebut tergantung pada tipe emulsi apa yang diinginkan. Fase air yang umumnya digunakan yaitu aquades. Aqua destillata merupakan air suling dibuat dengan menyuling air yang dapat diminum yang memiliki ciri berupa cairan jernih, tidak berbau, tidak berwarna dan tidak mempunyai rasa. Berikut merupakan beberapa contoh fase minyak yang umum digunakan yaitu sebagai berikut:

<i>Oleum Oliviae</i> FI III edisi 3 th. 1979 hal.458	Minyak jaitun adalah minyak lemak yang diperoleh dari biji masak <i>Olea ueropaea</i> L, yang memiliki ciri fisik berupa cairan, bau lemah, kuning pucat atau kuning kehijauan, rasa khas, tidak tengik.
<i>Oleum Cacos</i> FI III edisi 3 th. 1979 hal.456	Minyak kelapa adalahh minyak lemak yang diperoleh dengan perasan endosperm kering <i>Cocos nucifera</i> L, yang memiliki ciri berupa cairan jernih atau kuning pucat, tidak tengik, bau khas.
<i>Oleum Iecoris</i> FI III edisi 3 th. 1979 hal.457	Minyak ikan adalah minyak lemak yang diperoleh dari hati segar <i>Gadus callarias</i> L. dan spesies <i>Gadus</i> lainnya. Adapun untuk ciri fisik dari minyak ini yaitu cairan, kuning pucat, tidak tengik, agak manis, rasa khas dan bau khas.
<i>Oleum Ricini</i> FI III edisi 3 th. 1979 hal. 459	Minyak jarak adalah minyak lemak yang diperoleh dari biji <i>Ricinus communis</i> L, dengan ciri fisk cairan kental, kuning pucat atau hampir tidak berwarna, rasa manis kemudian agak pedas, bau lemah.
Parafin Liq FI III edisi 3 th. 1979 hal. 474	Campuran dari beberapa minyak mineral. Memiliki ciri cairan kental, hampir tidak mempunyai rasa, transparan, hampir tidak berbau.

Basis yang ketiga yaitu pengemulsi yang cocok atau emulgator. Emulgator merupakan sautu komponen bahan yang dapat mendispersikan minyak dan air secara merata dengan menurunkan tegangan antarmuka antar kedua fase tersebut (Tungadi, 2020). Zat ini paling penting dalam pembuatan emulsi agar diperoleh emulsi yang stabil. Emulgator dapat menurunkan

tegangan antarmuka dengan membentuk lapisan film di sekitar komponen tetesan zat yang terdispersi dan lapisan film tersebut memiliki fungsi yang penting yaitu untuk menghindari terjadinya ketidakstabilan yaitu koalesen dan berpisahannya tetesan cairan zat terdispersi sebagai fase terpisah.

Adapun untuk syarat ideal dari emulgator yaitu emulgator pada konsentrasi rendah dapat secara efektif menurunkan tegangan antarmuka, emulgator selain dapat menurunkan tegangan antarmuka dapat juga meningkatkan viskositas dari sediaan emulsi, dan emulgator dapat dengan cepat membentuk lapisan film disekitar zat terdispersi sehingga mencegah koalasensi.

Contoh dari bahan yang dapat digunakan untuk emulgator yaitu PGA, PGS, Na-CMC, Carbopol, HPMC, Tragakan, Gelatin, surfaktan seperti Tween dan Span, dan masih banyak lagi.

PGS/PGA/Gom Acaciae FI III edisi 3 th. 1979 hal. 279	Gom akasia dihasilkan dari eksudat gom kering batang dan dahan <i>Acacia senegal</i> Willd. Pemerian gom akasia adalah hampir tidak memiliki aroma, tidak memiliki rasa seperti lendir, warna putih hingga putih kekuningan dan berbentuk serbuk.
Na-CMC FI III edisi 3 th. 1979 hal. 401	Natrium karboksimetilselulosa adalah garam natrium polikarboksimetil eter selulosa, yang berbentuk serbuk atau butiran, berwarna putih atau putih gading, tidak memiliki aroma, dapat dengan mudah menyerap air yang ada di udara.
Tragakan FI III edisi 3 th. 1979 hal. 612	Tragakan dihasilkan eksudat gom kering dengan penorehan batang <i>Astragalus gummifer</i> Labill. Tidak berbau dan hampir tidak berbau.
Tween IMO hal. 142	Tween merupakan senyawa derivat sorbitan. Tween merupakan ester dari sorbitan dengan asam lemak disamping mengandung ikatan eter dengan oksu etilen. Jenis tween: • Tween 20: polioksi etilen sorbitan monolaurat, cairan seperti minyak.

	• Tween 40: polioksi etilen sorbitan monopalmitat, cairan seperti minyak. • Tween 60: polioksi etilen sorbitan monostearat, semipadat seperti minyak. • Tween 65: polioksi etilen sorbitan tristearat, semipadat seperti minyak. • Tween 80: polioksi etilen sorbitan monooleat, cair seperti minyak. • Tween 85: polioksi etilen sorbitan trioleat, cair seperti minyak.
Span IMO hal. 142	Span merupakan ester dari sorbitan dengan asam lemak. Jenis span adalah: • Span 20: sorbitan monolaurat, cair. • Span 40: sorbitan monopalmitat, padat seperti malam. • Span 60: sorbitan monostearat, padat seperti malam. • Span 65: sorbitan tristearat, padat seperti malam. • Span 80: sorbitan monooleat, cair seperti minyak. • Span 85: sorbitan trioleat, cairan encer seperti minyak.

1.3.5 Tipe Krim/Emulsi

Emulsi terdiri dari fase terdispersi dan fase pendispersi. Fase terdispersi merupakan salah satu zat yang mengalami pendispersian atau penyebaran dalam suatu medium pendispersi. Biasanya ukuran diameter partikel dari fase terdispersi ini yaitu sekitar 0,1-100 μ m. Sedangkan, fase pendispersi merupakan komponen yang dapat mendispersikan atau medium yang dapat membuat suatu komponen tersebar merata. Terdapat tiga tipe dari suatu emulsi atau krim yaitu sebagai berikut:

- Tipe minyak dalam air atau yang lebih dikenal dengan singkatan M/A atau O/W yang mana pada tipe ini, fase minyak dalam jumlah kecil yang terdispersi dalam fase air dalam jumlah yang banyak. Fase minyak sebagai fase terdispersi dan fase air sebagai fase pendispersi.
- Tipe air dalam minyak atau yang lebih dikenal dengan singkatan A/M atau W/O yang mana pada tipe ini, fase air dalam jumlah kecil yang terdispersi dalam fase minyak dalam jumlah yang banyak. Fase air sebagai fase terdispersi dan fase minyak sebagai fase pendispersi.
- Tipe air dalam minyak dalam air (A/M/A) atau tipe minyak dalam air dalam minyak (M/A/M) atau yang lebih dikenal dengan emulsi dalam emulsi atau emulsi ganda. Pada tipe ini terdapat 3 fase dalam sediaan maka dari itu disebut sebagai emulsi dalam emulsi.

1.3.6 Metode Pembuatan Krim/Emulsi

Metode pembuatan suatu emulsi untuk krim ada beberapa cara yaitu sebagai berikut:

a). Metode Gom Basah

Penggunaan cara ini cocok bagi emulgator berupa gom, yang tidak larut dan dibuat mucilago. Adapun untuk metode ini dengan cara gom dibuat mucilago kemudian di masukan kedalam mucilago fase minyak sedikit demi sedikit.

b). Metode Gom Kering

Penggunaan cara ini cocok bagi emulgator berupa gom kering. Adapun untuk metode ini dengan caranya yaitu perbandingan gom sebanyak 1:4 gom, gom kering di taburkan di mortir dan masukan minyak lalu gerus dan

tambahkan air sebanyak 1/2 kali dari banyak nya minyak. Setelah itu, digerus dengan kecepatan tinggi dan konstan hingga terbentuk emulsi.

c). Metode Botol

Penggunaan metode ini ditujukan untuk minyak atsiri yang mudah menguap, dengan sediaan emulsi terbentuk karena pengocokan. Adapaun metode ini dengan cara ini dengan minyak atsiri dimasukan kedalam botol kemudian tambahkan gom kering lalu dikocok dan terakhir tambahkan air dan kocok kembali hingga terbentuk sediaan emulsi.

d). Metode Beker

Metode ini umumnya sering digunakan. Penggunaan metode ini ditujukan untuk emulgator surfaktan. Emulgator surfaktan, terdapat yang larut dalam minyak ataupun larut dalam air. Adapun caranya yaitu dengan emulgator surfaktan yang dapat larut air digabungkan dengan komponen emulsi/krim lainnya lalu dipanaskan diatas *waterbath* sampai suhu 80°C. Sedangkan, komponen yang memiliki kelarutan dalam minyak digabungkan dengan emulgator surfaktan yang larut minyak lalu dipanaskan diatas *waterbath* sampai suhu 70°C. Setelah semua emulgator fase minyak dan fase air sudah panas, campurkan kedua surfaktan tersebut lalu gerus kuat-kuat hingga terbentuk sediaan semipadat krim.

1.3.7 Formula Umum Krim

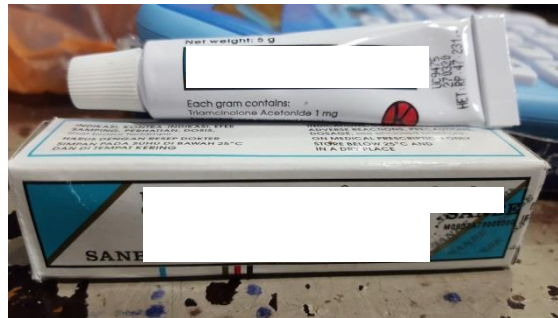
Formula umum dari sediaan krim yaitu terdiri dari zat aktif, zat tambahan dan emulgator. Zat aktif yang biasa digunakan di pasaran untuk krim topikal yaitu dengan kandungan

Betametason Valerat, Deksametason, Fluarandrenolid, Hidrokortison, Triamisolon Asetonid, Gentamisin Sulfat, Iodoklorhidroksikuinolon, Nitrofurazon, Tolnaftat, Fluorourasil, Benzokain, Hidroquinon, Dioksibenzon dan Oksibenzon. Zat emulgator disesuaikan dengan sediaan emulsi yang akan dibuat. Zat tambahan krim yang terpenting yaitu pengawet, antioksidan, dan parfum.

1. Zat Aktif/ terapeutik
2. Emulgator
3. Zat Eksipien/tambahan
 - Basis
 - Humektan
 - Antioksidan
 - Pengawet
 - Pewarna
 - Fragrances/Parfum

1.4 Sediaan Pasta

1.4.1 Definisi Sediaan Pasta



Gambar 1.4. Pasta

Pasta merupakan salah satu sediaan semisolid yang memiliki presentase zat padat dalam jumlah cukup yang cukup besar. Zat padat tersebut dapat berupa bahan obat yang berupa serbuk dan biasanya sediaan ini digunakan sebagai antiseptik atau sebagai pelindung kulit, pasta mampu mengabsorpsi air lebih besar dibandingkan dengan salep dan sebagai astrigen. Konsistensi dari sediaan pasta ini lebih kaku jika dibandingkan sediaan salep karena banyak mengandung zat padat. Jika dibandingkan dengan sediaan salep, daya absorpsi dari pasta lebih besar dan kurang berlemak.

Pada saat setelah pemakaian, pasta akan tetap tinggal ditempat dimana pasta dioleskan dan memiliki sedikit kecenderungan untuk melunak karena sifat yang keras dan absorbtif. Sehingga, pada umumnya pasta digunakan untuk pasta gigi yang dapat mengikat cairan serosal. Sifat pasta yang kaku dan keras, tidak digunakan pada daerah bagian tubuh yang berbulu. Tetapi, pasta biasanya selain digunakan sebagai pasta gigi dapat juga ditujukan untuk luka akut yang cenderung mengeluarkan darah, mengeras, menggelembung atau mengeras.

1.4.2 Kelebihan dan Kekurangan Pasta

Kelebihan dari sediaan pasta yaitu sebagai berikut (Ningsih *et al.*, 2015):

- a). Dapat mengikat cairan sekret lebih baik jika dibandingkan dengan sediaan salep.
- b). Dapat digunakan untuk luka akut.
- c). Memiliki daya kerja lokal yang baik, karena zat aktif dari pasta lebih melekat lebih lama.
- d). Memiliki sifat sedikit berlemak dan memiliki daya absorpsi yang lebih besar.

Kekurangan dari sediaan pasta yaitu sebagai berikut (Sari *et al.*, 2017):

- a). Dapat membuat permukaan yang dioleskan sediaan pasta menjadi kering.
- b). Sifat dari pasta yang kaku dan kering, yang dapat menyebabkan lapisan kulit epidermis menjadi rusak karena sulit untuk ditembus.

1.4.3 Macam-Macam Sediaan Pasta

Pasta dikelompokkan menjadi beberapa jenis yaitu sebagai berikut:

- a). Pasta berlemak: pasta jenis ini memiliki kandungan serbuk zat padat 50%.
- b). Pasta kering: pasta jenis ini memiliki kandungan serbuk zat padat $\pm 60\%$ dan terbebas dari lemak.
- c). Pasta pendingin: pasta jenis ini memiliki kandungan serbuk zat padat, cairan dan minyak lemak.
- d). Pasta dentrificiae: pasta jenis ini lebih dikenal dengan pasta gigi yang dapat mengikat serosal di bagian mulut.

1.4.4 Basis Sediaan Pasta

Basis dari sediaan pasta sama dengan sediaan salep tetapi yang membedakan nya yaitu pada presentase serbuk zat padat pada sediaan pasta lebih banyak. Basis yang umumnya digunakan untuk pasta yaitu vaselin.

Vaselin Album FI III ed. 1979 hal. 633.	Vaselin jenis ini terbuat dari campuran beberaa hidrokarbon minyak mineral dengan konsistensi setengah padat dan memiliki warna putih dan lengket.
Vaselin Flavum FI III ed. 1979 hal. 633.	Hasil dari campuran beberapa hidrokarbon minyak mineral. Dengan masa lunak, lengket dan kuning muda sampai kuning tidak berbau dan berasa.

1.4.5 Metode Pembuatan Sediaan Pasta

Metode pembuatan dari sediaan pasta itu sendiri sama dengan pembuatan sediaan salep, yang membedakan dari sediaan salep yaitu bahan padat serbuk lebih banyak. Zat serbuk padat tersebut harus digerus terlebih dahulu sampai menjadi serbuk yang lembut kemudian dicampurkan kedalam basis dari sediaan pasta.

Adapun salah satu contoh yaitu pembuatan pasta zink oksid. Serbuk zink oksid digerus hingga halus kemudian ditambahkan amilum sedikit demi sedikit hingga semua tercampur. Setelah itu, vaselin putih dimasukan kedalam mortir dan tambahkan zat serbuk kedalam basis vaselin lalu gerus hingga semua tercampur homogen.

1.4.6 Formula Umum Sediaan Pasta

Formula dari sediaan pasta dengan zat aktif yang umum di pasaran yaitu pasta gigi, triamsinolon asetonid, preparat antiinflamasi dipakai secara topikal pada mukosa di selaput mulut dan pasta zink oksida. Adapun untuk zat eksipien dari sediaan pasta yaitu bahan pengikat yang dapat menggunakan amilum ataupun *gelling agent*, humektan, pengawet, *stabilizer* (gom arab) dan antioksidan.

1. Zat Aktif/ terapeutik
2. Zat Eksipien/tambahan
 - Humektan
 - Antioksidan
 - Zat Pengikat
 - Pengawet
 - *Stabilizer*

1.5 Sediaan Gel

1.5.1 Definisi Sediaan Gel



Gambar 1.5. Contoh Sediaan Gel

Sediaan farmasi semisolid selanjutnya yaitu sediaan gel. Gel merupakan salah satu sediaan semisolid yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun baik dari partikel anorganik yang

kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan. Banyak sediaan yang pada saat ini di pasaran dalam bentuk gel, gel banyak dipakai karena dapat membuat nyaman dari pengguna dan dapat meningkatkan efektifitas dari zat yang terkandung dalam gel karena dapat menghantarkan zat aktif dalam sediaan dengan baik (Afianti & Murruckmihadi, 2015).

1.5.2 Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Gel

Adapun kelebihan dari sediaan gel yaitu sebagai berikut (Panjaitan, 2012):

- a). Gel memiliki sifat mudah kering, sehingga banyak sediaan yang memilih bentuk gel (misalnya kosmetik).
- b). Gel memiliki sifat mudah di bilas dengan air.
- c). Gel dapat memberikan rasa nyaman dengan memberikan rasa sejuk setelah di aplikasikan.

Adapun kekurangan dari sediaan gel yaitu sebagai berikut:

- a). Dapat ketidakstabilan secara fisik pada sediaan gel berupa memudarnya warna dari gel atau timbulnya warna, konsistensi dari sediaan gel berubah, sinerisi dan masih banyak lagi (Sayuti, 2015).

1.5.3 Penggolongan Gel

Gel dapat diklasifikasikan dalam beberapa golongan berdasarkan karakteristik dari gel yang dapat dilihat lebih jelasnya sebagai berikut:

- a). Berdasarkan jenis fase terdispersi

Berdasarkan jenis fase terdispersinya gel dibagi menjadi dua yaitu gel fase tunggal dan gel sistem dua fase. Gel fase tunggal yaitu terdiri dari makro molekul sintetik misalnya karbomer atau dapat juga dari gom alam misalnya tragakan, yang dimana makromolekul tersebar secara homogen

dengan tidak terlihat nya dua fasa yang terpisah. Gel sistem dua fase yaitu terdapat partikel yang terlihat tidak menyatu atau homogen. Hal tersebut dikarenakan, besarnya ukuran partikel realtif terdispersi. Jenis gel ini sering disebut sebagai magma atau susu.

b). Berdasarkan sifat koloid

Berdasarkan sifat koloid gel dibagi menjadi gel organik dan gel anorganik. Gel organik adalah gel yang terbuat dari polimer alam atau sintetik sebagai bahan untuk membentuk gel seperti tragakan dan karbopol dan biasanya berupa gel fasa tunggal. Gel anorganik yaitu gel yang berupa sistem dua fase misalnya gel aluminium hidroksida dan bentonit magma.

c). Berdasarkan sifat pelarut

Klasifikasi gel berdasarkan sifat pelarut ada tiga yaitu hidrogel, organogel dan xerogel. Hidrogel adalah gel yang menggunakan pelarut air, yang memiliki karakteristik lembut/lunak, elastis sehingga meminimalkan iritasi karena friksi atau mekanik pada jaringan sekitarnya. Organogel adalah gel yang menggunakan pelarut organik Sedangkan, xerogel adalah gel yang menggunakan pelarut hasil evaporasi.

1.5.4 Basis Sediaan Gel

Basis dari sediaan gel yaitu ada dua, yang pertama yaitu *gelling agent* dan pelarut. *Gelling agent* dibagi menjadi 2 yaitu basis gel liofobik dan basis gel liofilik.

a). Basis Liofobik (Tidak suka akan pelarut)

Basis ini terdiri dari partikel-partikel anorganik. Terdapat interaksi yang sedikit antara basis dengan fase pendispersi atau pelarut. Dibutuhkan prosedur khusus untuk dapat membuat basis ini tersebar secara merata. Berikut merupakan contoh dari basis gel jenis ini yaitu petrolatum,

mineral oil/gel polyethilen, plastibase, aluminium stearat dan carbowax.

b). Basis Liofilik (Suka akan pelarut)

Basis ini terdiri dari partikel-partikel organik yang besar dan dapat larut atau disatukan dengan molekul dari fase pendispersi. Dispersi koloid pada basis ini, terjadi daya tarik menarik antara basis dengan medium pelarutnya. Berikut merupakan contoh dari basis gel jenis ini yaitu bentonit, tragakan, drivat selulosa, karbomer/karbopol, polivinil alkohol dan alginate.

Berikut merupakan beberapa basis gel yang umum digunakan untuk membuat sediaan gel.

Tragakan FI IV th. 2014 hal 1281.	Tragakan adalah eksudat kering gom dari <i>Astragalus gummifer</i> L. atau spesies Asiatic lain dari Astragalus (Familia <i>Leguminosae</i>).
Carbopol atau Carbomer	Polimer sintetik asam akrilat dengan berat molekul besar yang mempunyai ikatan silang dengan alil sukrosa atau sebuah alil eter dari pentaerythritol. Carbopol memiliki kemampuan pengental paling baik pada viskositas yang tinggi, serta pada formulasi gel topikal hidroalkoholik carbopol menghasilkan warna yang jernih (Rowe dkk., 2009).
Na CMC (<i>Carboxymethylcelulosum</i>) IMO halaman 140.	Dalam perdagangan terdapat 3 macam kualitas CMC yang berbeda berdasarkan viskositasnya yaitu sebagai berikut: • CMC high viscosity • CMC medium viscocity • CMC low viscocity Cara melarutkan CMC yang baik adalah ditaburkan dalam air dingin dan dibiarkan beberapa saat lalu diaduk perlahan-lahan sampai larut atau diaduk dengan pengaduk kuat cepat <i>mixer</i>.

HPMC (<i>Hidroxy Propyl Methyl Cellulose</i>) (Setyaningrum, 2013)	Basis yang umum dipakai untuk sediaan kosmetik dan obat. Kelebihannya yaitu dapat larut dengan air, tingkat toksisitas yang rendah dan juga menghasilkan basis gel yang bening, jernih.
---	---

1.5.5 Metode Pembuatan Sediaan Gel

Metode pembuatan sediaan gel itu hampir sama dengan pembuatan sediaan salep. Perlu diperhatikan bahwa basis gel ada yang baik dilarutkan dengan air panas dan ada yang dapat dilarutkan hanya dengan air dengan suhu ruangan. Cara umum yang sering dilakukan yaitu menggunakan mortir dan stamper. Mortir di isi menggunakan pelarut yang sesuai kemudian taburkan kedalam mortir basis gel yang dipilih. Lalu, tunggu beberapa saat lalu gerus hingga terbentuk mucilago yang berwarna bening. Tambahkan zat aktif dan eksipien yang sesuai.

1.5.6 Formula Umum Sediaan Gel

Formula umum dari sediaan gel yaitu zat aktif dan zat eksipien. Zat aktif yang umum digunakan di pasaran yaitu neomycin sulfate, piroxicam, clindamycin sulfate, natrium diklofenak dan lain sebagainya. Zat eksipien yang umumnya digunakan pada sediaan gel yaitu *gelling agent*, pelarut, *chelating agent*, pengawet, humektan, *enhancer*, antioksidan dan parfum.

1. Zat Aktif/ terapeutik
2. *Gelling agent*
3. Pelarut
4. Zat Eksipien/tambahan
 - *chleating agent*
 - Humektan
 - Antioksidan
 - Pengawet
 - Pewarna
 - *enhancer*
 - Fragrances/Parfum

1.6 Sediaan Emulgel

1.6.1 Definisi Sediaan Emulgel



Gambar 1.6. Contoh Emulgel

Emulgel adalah sediaan farmasi yang dimana sediaan tersebut merupakan gabungan antara emulsi (minyak dalam air atau air dalam minyak) dan gel. Stabilitas dari emulsi dan *gelling agent* yang baik dapat digabungkan menjadi suatu sediaan yang

memiliki stabilitas yang baik. Zat yang bersifat hidrofob dapat dibuat dalam bentuk sediaan emulgel (Priani *et al.*, 2013). Obat yang memiliki waktu paruh yang pendek dapat di buat menjadi sediaan emulgel dengan pelepasan terkendali (Hyma *et al.*, 2014).

1.6.2 Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Emulgel

Berikut merupakan kelebihan dari sediaan emulgel (Haneefa *et al.*, 2013) :

- a). Memiliki kekentalan yang baik sehingga nyaman digunakan.
- b). Memiliki waktu kontak dengan permukaan kulit yang lama.
- c). Memiliki daya serap dan daya sebar yang baik.
- d). Mudah dapat dihilangkan dengan mudah dengan air.
- e). Memiliki stabilitas yang baik.

Berikut merupakan kekurangan dari sediaan emulgel

- a). Dapat terjadi iritasi di kulit yang disebabkan sensitifitas kulit terhadap zat aktif atau eksipien yang terkandung dalam emulgel.
- b). Ukuran partikel obat yang besar akan sulit diserap oleh permukaan kulit.

1.6.3 Basis Sediaan Emulgel

Basis dari sediaan emulgel sendiri merupakan gabungan dari basis emulsi (terdapat dalam basis sediaan krim) dan basis gel. Basis dari sediaan emulsi yaitu minyak dan air. Sedangkan basis dari sediaan gel yaitu *gelling agent*. Basis dari emulsi dan gel telah di jelaskan pada bagian sebelumnya.

1.6.4 Metode Pembuatan Sediaan Emulgel

Adapun untuk metode pembuatan dari sediaan emulgel yaitu dibuat terlebih dahulu dari sediaan gel. Kemudian dibuat sediaan emulsi, lalu di campurkan sediaan emulsi kedalam sediaan gel.

1. Formula Umum Sediaan Emulgel

Formula umum dari sediaan emulgel terdiri dari dua zat yaitu zat aktif dan zat eksipien. Zat aktif sediaan emulgel yang umum di pasaran yaitu diklofenak diethylamine atau sodium. Zat eksipien dari sediaan emulgel yaitu pengawet, emulgator, basis emulsi (fase minyak dan fase air), gelling agent, pelarut, *chelating agent*, pengawet, humektan, enhancer, antioksidan dan parfum.

1. Zat Aktif/ terapeutik
2. Basis Emulsi
3. Emulgator
4. Basis Gel/ gelling agent
5. Zat Eksipien/tambahan
 - *Chelating agent*
 - Humektan
 - Antioksidan
 - Pengawet
 - Pewarna
 - N-hancer
 - Fragrances/Parfum

BAB II

ZAT AKTIF DAN ZAT EKSIPIEN

Banyak sekali bentuk sediaan obat topikal. Hal tersebut dilakukan untuk mendapatkan suatu sediaan yang cocok dengan zat aktif sehingga dapat memberikan efikasi maksimal zat aktif obat dan sebagai alternatif pengobatan topikal yang nyaman untuk pengguna. Obat topikal biasanya terdiri dari dua macam zat yaitu zat aktif dan zat pembawa atau disebut dengan vehikulum. Zat aktif merupakan suatu zat/bahan yang dapat memberikan efek terapeutik atau efek farmakologis.

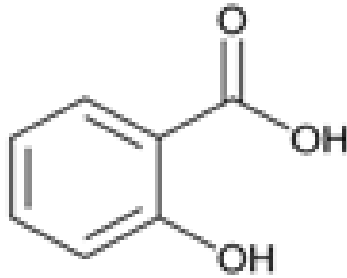
Zat eksipien merupakan suatu zat tambahan yang dapat membantu suatu sediaan menjadi lebih baik baik dalam stabilitas, viskositas, dan lain sebagainya. Selain itu juga, zat eksipien juga dapat membantu kestabilan dari zat aktif itu sendiri atau dapat menghantarkan/sebagai pembawa zat aktif. Eksipien dari suatu zat harus memiliki sifat yang inert, stabil baik secara kimia maupun fisik, terbebas dari mikroba pathogen, dan dapat mendukung bioavibilitas. Pengetahuan mengenai zat eksipien ini penting karena dengan mengetahui berbagai eksipien dapat membantu suatu sediaan menjadi bertambah kualitas dari sediaan hingga pada efek pelepasan obat dalam tubuh serta menghasilkan formula sediaan yang aman, berkualitas dan dapat memberikan efek farmakologi yang di inginkan.

2.1 Zat Aktif dan Eksipien Sediaan Salep

2.1.1 Zat Aktif

Zat aktif yang biasa digunakan pada sediaan salep yaitu asam salisilat, zinc oxid, kloramfenikol, sulfur, gentamycin, miconazole nitrat, neomycin, dexamethasone, ketoconazole, eritromisin, dan nistatin.

1). Asam Salisilat (FI Edisi IV th. 2014 hal. 163)

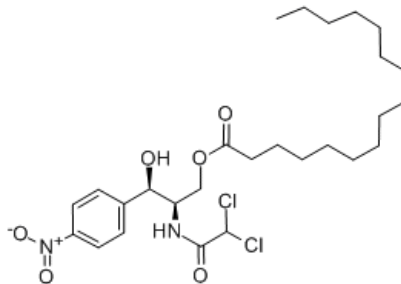


Sinonim	: Salicylic Acid
BM	: 138,12 gr/mol
Rumus Kimia	: $C_7H_6O_3$
Pemerian	: Hablur, biasanya berbentuk jarum halus atau serbuk halus, putih; rasa agak manis, tajam, stabil di udara.
Kelarutan	: Sukar larut dalam air dan dalam benzen, mudah larut larut dalam etanol dan dalam eter; larut dalam air mendidih; agak sukar larut dalam kloroform.
Fungsi/Khasiat	: Keratolitikum, antifungi
Penyimpanan	: Penyimpanan dalam wadah yang tertutup dengan baik.

2). Zink Oksid (FI Edisi IV th. 2014 hal. 1333)

Sinonim	: Zinc Oxide
BM	: 81,38 gr/mol
Rumus Kimia	: ZnO
Pemerian	: Serbuk amorf, sangat halus; putih atau putih kekuningan; tidak berbau; lambat laun menyerap karbon dioksida di udara.
Kelarutan	: Tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam encer.
Fungsi/Khasiat	: Adstrigen
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat.

3). Kloramfenikol Palmitat (FI Edisi IV th. 2014 hal. 690)



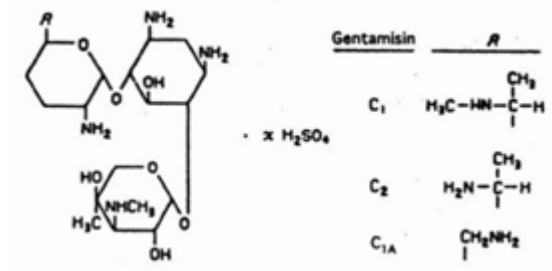
Sinonim	: Chloramphenicol palmitate
BM	: 561,54 gr/mol
Rumus Kimia	: C ₂₇ H ₄₂ Cl ₂ N ₂ O ₆
Pemerian	: Serbuk hablur halus seperti lemak, putih, bau lemah, hampir tidak berasa.
Kelarutan	: Tidak larut dalam air, mudah larut dalam aseton dan dalam kloroform, larut dalam eter, agak sukar larut dalam etanol, sangat sukar larut dalam heksen.

Fungsi/Khasiat : Antibiotikum
 Penyimpanan : Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

4). Sulfur (FI Edisi IV th. 2014 hal. 215)

Sinonim : Sulfur precipitated
 BM : 32,06 gr/mol
 Rumus Kimia : S
 Pemerian : Serbuk amorf atau serbuk hablur renik; sangat halus; warna kuning pucat; tidak berbau dan tidak berasa.
 Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam karbon disulfida; sukar larut dalam minyak zaitun; praktis tidak larut dalam etanol.
 Fungsi/Khasiat : Antiskabies
 Penyimpanan : Dalam wadah ertutup baik.

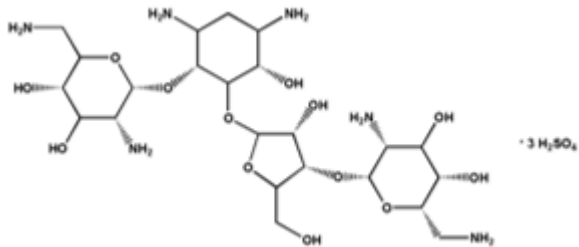
5). Gentamisin Sulfat (FI Edisi IV th. 2014 hal. 491)



Sinonim : Gentamycin sulfate
 BM : -
 Rumus Kimia : -

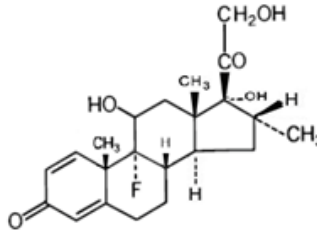
Pemerian	: Serbuk, putih sampai kekuning-kuningan.
Kelarutan	: Larut dalam air; tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzena.
Fungsi/Khasiat	: Antibiotikum
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat.

6). Neomisin Sulfat (FI Edisi IV th. 2014 hal. 928)



Sinonim	: Neomycin Sulfate
BM	: -
Rumus Kimia	: -
Pemerian	: Serbuk; putih sampai agak kuning atau padatan kering mirip es; tidak berbau atau praktis tidak berbau; higroskopik; larutannya memutar bidang polarisasi ke kanan.
Kelarutan	: Mudah larut dalam air, sangat sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam aseton.
Fungsi/Khasiat	: Antifungi
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

7). Dexametason (FI Edisi IV th. 2014 hal. 276)

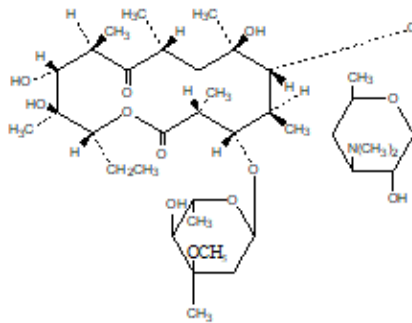


Sinonim	: Dexamethasone
BM	: 392,47 gr/mol
Rumus Kimia	: $C_{22}H_{29}FO_5$
Pemerian	: Serbuk hablur; putih sampai praktis putih; tidak berbau; stabil di udara.
Kelarutan	: Agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sukar larut dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air.
Fungsi/Khasiat	: Adrenoglukokortikodium
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

8). Ketokonazol (FI Edisi IV th. 2014 hal. 636)

Sinonim	: Ketoconazole
BM	: 531,44 gr/mol
Rumus Kimia	: $C_{26}H_{28}Cl_2N_2O_4$
Pemerian	: -
Kelarutan	: -
Fungsi/Khasiat	: Antifungi
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup baik

9). Eritromisin (FI Edisi IV th. 2014 hal. 382)



Sinonim : Erythromycin
 BM : 733,94 gr/mol
 Rumus Kimia : $C_{37}H_{67}NO_{13}$
 Pemerian : Serbuk habur; putih atau agak kuning; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

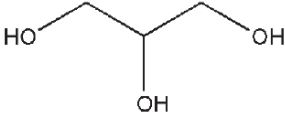
Kelarutan	: Sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.
Fungsi/Khasiat	: Antibiotikum
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat.

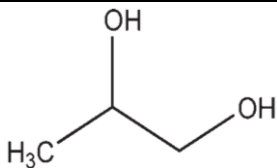
2.1.2 Zat Eksiipien

Zat eksiipien yang umum digunakan pada sediaan salep yaitu humektan, antioksidan, pengawet, pewarna dan parfum. Tetapi, selain dari zat eksiipien tersebut terdapat beberapa zat tambahan yang dapat ditambahkan sesuai dengan kebutuhan.

1). Humektan

Humektan merupakan salah satu zat tambahan berfungsi untuk mengikat air dalam sediaan. Humektan digunakan untuk mempertahankan kestabilan sediaan dalam jangka waktu yang lama, selain itu untuk melindungi komponen-komponen yang terikat kuat didalam bahan termasuk air, lemak, dan komponen lainnya. Berikut merupakan contoh zat humektan.

Gliserin $C_3H_8O_3$  Konsentrasi: $\leq 30\%$	Karteristik dari gliserin yaitu berwarna bening atau tidak berwarna, kental, cairan higroskopik, memiliki rasa yang manis. Didalam sediaan topikal gliserin digunakan sebagai humektan dan emolient. Kelarutan dari gliserin yaitu larut dengan air dan etanol 95% (<i>HOPE 6th edition, page. 283</i>).
Propilen glikol $C_3H_8O_2$	Propilen glikol memiliki ciri berwarna bening atau tidak berwarna, cairan higroskopik, rasa yang manis. Zat ini juga dapat digunakan sebagai pelarut. Pada keadaan terbuka dan pada temperatur panas, propilenglikol akan



Konsentrasi: 15%

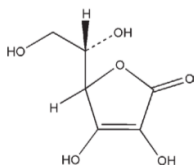
mudah teroksidasi menjadi *propionaldehyde*, *lactic acid*, *pyruvic acid*, and *acetic acid*. Inkompatibilitas dari propilenglikol yaitu dengan kalium permanganat (bahan pengoksidasi) (*HOPE 6th edition*, page. 592).

2). Antioksidan

Antioksidan merupakan salah satu eksipien yang ditambahkan dalam formulasi dengan tujuan untuk mencegah reaksi oksidasi dari suatu sediaan yang dapat membuat sediaan menjadi rusak, misalnya dengan adanya perubahan warna ataupun konsistensi dari suatu sediaan.

Asam Askorbat

$C_6H_8O_6$

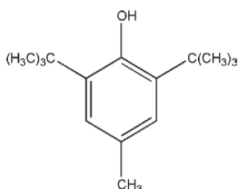


Konsentrasi: 0,01-0,1%

Asam askorbat memiliki warna putih hingga kuning muda, tidak memiliki aroma, bubuk kristal atau kristal, rasa asam. Secara bertahap menjadi gelap warnanya setelah terpapar cahaya (*HOPE*, page. 43).

BHT (Butylated Hydroxytoluene)

$C_{15}H_{24}O$



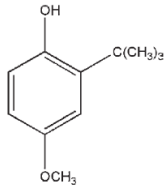
Konsentrasi: 0.0075–0.1 %

BHT memiliki warna putih atau kuning pucat padatan kristal atau bubuk dengan bau fenolik yang khas. Dapat digunakan sebagai antioksidan kosmetik, makanan, dan obat-obatan. Ini terutama digunakan untuk menunda atau mencegah ketengikan oksidatif lemak dan minyak dan untuk mencegah hilangnya aktivitas vitamin yang larut dalam minyak (*HOPE 6th edition*, page. 75).

BHA (Butylated Hydroxyanisole)

$C_{11}H_{16}O_2$

BHA memiliki warna putih atau hampir putih bubuk kristal atau padatan lilin berwarna putih kekuningan dengan warna samar, bau aromatik yang khas. BHA sering digunakan dalam kombinasi dengan antioksidan lain, terutama

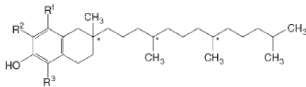


butylated hydroxytoluene dan alkil gallates, dan dengan sequestrants atau dengan asam sitrat (*HOPE*, page. 73).

Konsentrasi: 0.005–0.02%

Vitamin E (Alpha Tokoferol)

$C_{29}H_{50}O_2$



Alfa tokoferol adalah produk alami yang berwarna transparan, tidak berwarna atau coklat kekuningan (*HOPE 6th edition*, page. 31).

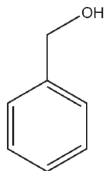
Konsentrasi: 0.001–0.05%

3). Pengawet

Bahan pengawet yaitu zat untuk menghindari mikroorganisme tumbuh di dalam suatu sediaan yang akan menyebabkan sediaan rusak misalnya karena jamur yang tumbuh dalam suatu sediaan. Selain itu juga, penambahan pengawet ditujukan untuk memperpanjang daya simpan dari suatu sediaan.

Benzyl Alkohol

C_7H_8O



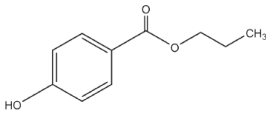
Konsentrasi: $\leq 2\%$

Karakteristik benzyl alkohol yaitu cairan bening, tidak berwarna, berminyak dengan bau aromatik yang samar dan tajam, rasa terbakar. Benzil alkohol bersifat bakteristatik dan digunakan sebagai pengawet antimikroba terhadap bakteri gram positif, kapang, cendawan, dan khamir (*HOPE*, page. 64).

Propyl Paraben

$C_{10}H_{12}O_3$

Propylparaben berwarna putih, kristal, tidak berbau, dan tidak berasa. Propylparaben banyak digunakan sebagai

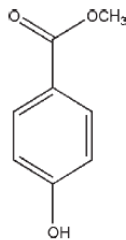


Konsentrasi: 0,01-0,6%

pengawet antimikroba di kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi (*HOPE 6th edition*, page. 596).

Methyl Paraben

$C_8H_8O_3$

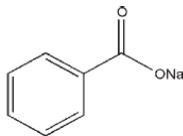


Konsentrasi: 0,02-0,3%

Methylparaben terjadi sebagai kristal tidak berwarna atau kristal putih bubuk. Tidak berbau atau hampir tidak berbau dan rasa sedikit terbakar. Ini dapat digunakan baik sendiri atau dalam kombinasi dengan paraben lainnya atau dengan agen antimikroba lainnya. Dalam kosmetik, methylparaben adalah pengawet antimikroba yang paling sering digunakan (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition*, page. 441).

Sodium Benzoat

$C_7H_5NaO_2$



Konsentrasi: 0.1–0.5%

Natrium benzoat memiliki karakteristik butiran putih atau kristal, sedikit bubuk higroskopis. Tidak berbau, atau dengan bau benzoin yang samar dan memiliki rasa manis dan asin yang tidak enak (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition*, page. 627).

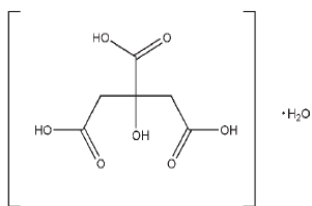
4). Bahan Pengkelat

Bahan pengkelat berfungsi untuk melindungi suatu sediaan dari ion-ion logam yang ada pada suatu sediaan yang dapat menyebabkan reaksi oksidasi yang dapat berakibat pada kerusakan sediaan dan agar dapat lebih tahan lama dan lebih stabil.

Asam Sitrat

$C_6H_8O_7 \cdot H_2O$

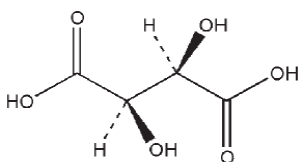
Asam sitrat monohidrat memiliki karakteristik tidak berwarna atau tembus cahaya, atau sebagai kristal putih. Tidak berbau dan memiliki rasa asam yang kuat.



Konsentrasi: 0.3–2%

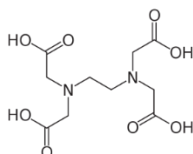
Struktur kristal adalah ortorombik. Asam sitrat (baik sebagai bahan monohidrat atau anhidrat). banyak digunakan dalam formulasi farmasi dan produk makanan, terutama untuk mengatur pH larutan (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition, page. 181*).

Asam Tartarat



Asam tartarat berbentuk kristal monoklinik tidak berwarna, atau putih atau bubuk kristal hampir putih, tidak berbau, dengan sangat rasa asam. Asam tartarat digunakan dalam minuman, kembang gula, produk makanan, dan formulasi farmasi sebagai acidulant. Ini juga dapat digunakan sebagai agen pengkelat dan sebagai sinergis antioksidan (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition, page. 731*).

EDTA



Konsentrasi: 0,025%

EDTA atau etilendiain tetraasetat merupakan suatu zat yang berbentuk serbuk dan berwarna putih. Zat ini dapat berfungsi sebagai agen pengkelat (Hidayat *et al.*, 2020).

5). Pewarna

Pewarna di tambahkan dalam suatu sediaan topikal bertujuan untuk membuat suatu sediaan menjadi lebih menarik. Zat yang berperan sebagai pewarna harus bersifat non toksik atau tidak beracun, non iritan atau tidak menyebabkan iritasi, dan dapat dihomogenkan baik dengan basis, zat aktif maupun bahan tambahan lainnya. Adapun hal yang harus diperhatikan pada saat penggunaan zat pewarna yaitu kestabilan dari zat warna apakah stabil terhadap pH

asam atau basa, stabil terhadap cahaya atau sinar matahari atau tidak. Misalnya zat warna yellow FCF yang stabil terhadap pH asam dan akan terbentuk endapan pada pH basa.

6). Parfum

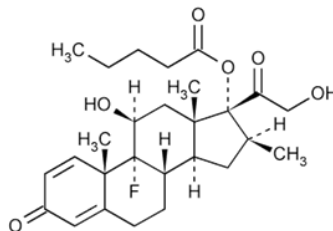
Fungsi penambahan parfum pada sediaan yaitu untuk dapat menutupi aroma khas obat agar pada saat pemakaian terasa nyaman pada saat digunakan.

2.2 Zat Aktif dan Zat Eksipien Sediaan Krim

2.2.1 Zat Aktif

Zat aktif umum digunakan di pasaran untuk krim topikal yaitu dengan kandungan Betametason Valerat, Deksametason, Fluarandrenolid, Hidrokortison, Triamisolon Asetonid, Gentamisin Sulfat, Iodoklorhidroksikuinolon, Nitrofurazon, Tolnaftat, Fluorourasil, Benzokain, Hidroquinon, Dioksibenzon dan Oksibenzon.

1). Betametason Valerat (FI Edisi IV th. 2014 hal. 240)



Sinonim	: Betamethasone Valerate
BM	: 476,59 gr/mol
Rumus Kimia	: $C_{27}H_{37}FO_6$
Pemerian	: Serbuk; putih sampai praktis putih; tidak berbau; melebur pada suhu

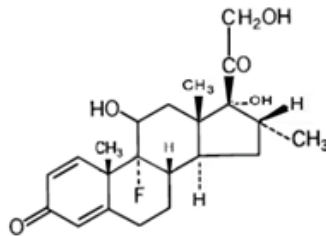
lebih kurang 190°C disertai penguraian.

Kelarutan : Mudah larut dalam aseton dan dalam kloroform; larut dalam etanol; sukar larut dalam bezena dan dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Fungsi/Khasiat : Antiinflamasi

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat.

2). Dexametahasone (FI Edisi IV th. 2014 hal. 276)



Sinonim : Dexamethasone

BM : 392,47 gr/mol

Rumus Kimia : C₂₂H₂₉FO₅

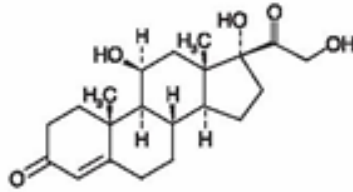
Pemerian : Serbuk hablur; putih sampai praktis putih; tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan : Agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sukar larut dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Fungsi/Khasiat : Adrenoglukokortikodium

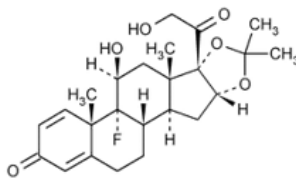
Penyimpanan : Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

3). Hidrokortison Asetat (FI Edisi IV th. 2014 hal. 534)



Sinonim	: Hydrocortisone acetate
BM	: 404,50 gr/mol
Rumus Kimia	: C ₂₃ H ₃₂ O ₆
Pemerian	: Serbuk hablur, putih hingga praktis putih; tidak berbau.
Kelarutan	: Tidak larut dalam air, sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.
Fungsi/Khasiat	: Antinflamasi
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup baik

4). Triamisolon Asetonida (FI Edisi IV th. 2014 hal. 1286)



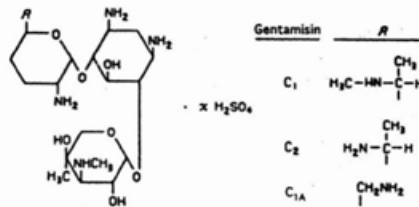
Sinonim	: Triamcinolone acetonide
BM	: 434,51 gr/mol
Rumus Kimia	: C ₂₄ H ₃₁ FO ₆
Pemerian	: Serbuk hblur, putih sampai krem; berbau sangat lemah.

Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol dalam kloroform dan mentanol.

Fungsi/Khasiat : Antiinflamasi

Penyimpanan : Simpan dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25°C, masih diperbolehkan antara 15-30°C.

5). Gentamisin Sulfat (FI Edisi IV th. 2014 hal. 491)



Sinonim : Gentamycin sulfate

BM : -

Rumus Kimia : -

Pemerian : Serbuk; putih sampai kekuning-kuningan.

Kelarutan : Larut dalam air; tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen.

Fungsi/Khasiat : Antibiotikum

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat.

6). Kliokuinol (FI Edisi IV th. 2014 hal. 663)

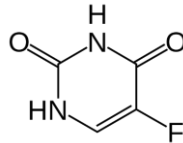
Sinonim : Iodokorhidrosikuinolon, Vioform, Clloquinol.

BM : 305,50 gr/mol

Rumus Kimia : C₉H₅ClNO

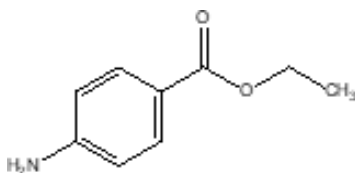
Pemerian	: Serbuk voluminous, mirip spons; putih kekuningan sampai kuning kecoklatan; bau khas lemah, warna menjadi gelap jika terpapar cahaya.
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam etil asetat panas dan dalam asam asetat glasial panas.
Fungsi/Khasiat	: Eksim, dermatosis.
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

7). Fluorourasil (FI Edisi IV th. 2014 hal. 466)



Sinonim	: Fluorouracil
BM	: 130,08 gr/mol
Rumus Kimia	: $C_4H_3FN_2O_2$
Pemerian	: Serbuk hablur, putih hingga hampir putih; praktis tidak berbau; terurai pada suhu 282 derajat.
Kelarutan	: Agak sukar larut dalam air, sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam kloroform dan eter.
Fungsi/Khasiat	: Keratosis
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

8). Benzokain (FI Edisi IV th. 2014 hal. 226)



Sinonim	: Benzocaine
BM	: 165,19 gr/mol
Rumus Kimia	: $C_9H_{11}NO_2$
Pemerian	: Hablur halus atau serbuk hablur; putih; tidak berbau; stabil di udara, memberikan anestetik lokal di lidah.
Kelarutan	: Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam alkohol, dalam kloroform, dan dalam eter; agak sukar larut dalam minyak zaitun; larut dalam asam encer.
Fungsi/Khasiat	: Mengurangi sakit dan gatal karena sengatan, gigitan serangga.
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup baik.

9). Hidrokuinon (FI Edisi IV th. 2014 hal. 529)



Sinonim	: Hydroquinone
BM	: 110,11 gr/mol
Rumus Kimia	: $C_6H_6O_2$

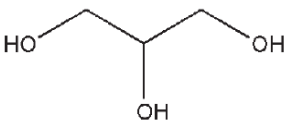
Pemerian	: Berbentuk jarum halus, putih; mudah menjadi gelap jika terpapar cahaya.
Kelarutan	: Mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter.
Fungsi/Khasiat	: Pemutih sementara akibat hiperpigmentasi
Penyimpanan	: Simpan dalam wadah tertutup baik dan tidak tembus cahaya.

2.2.2 Zat Eksipien

Zat tambahan krim yang terpenting yaitu pengawet, antioksidan, dan parfum. Tetapi, selain dari zat eksipien tersebut terdapat beberapa zat tambahan yang dapat ditambahkan sesuai dengan kebutuhan.

1). Humektan

Humektan merupakan salah satu zat tambahan berfungsi untuk mengikat air dalam sediaan. Humektan digunakan untuk mempertahankan kestabilan sediaan dalam jangka waktu yang lama, selain itu untuk melindungi komponen-komponen yang terikat kuat didalam bahan termasuk air, lemak, dan komponen lainnya. Berikut merupakan contoh zat humektan.

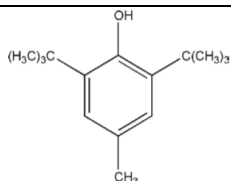
Gliserin $C_3H_8O_3$  Konsentrasi: $\leq 30\%$	Karakteristik dari gliserin yaitu berwarna bening atau tidak berwarna, kental, cairan higroskopik, memiliki rasa yang manis. Didalam sediaan topikal gliserin digunakan sebagai humektan dan emolient. Kelarutan dari gliserin yaitu larut dengan air dan etanol 95% (<i>HOPE 6th edition, page. 283</i>).
---	--

Propilen glikol $C_3H_8O_2$ Konsentrasi: 15%	Propilen glikol memiliki ciri berwarna bening atau tidak berwarna, cairan higroskopik, rasa yang manis. Zat ini juga dapat digunakan sebagai pelarut. Pada keadaan terbuka dan pada temperatur panas, propilenglikol akan mudah teroksidasi menjadi <i>propionaldehyde</i>, <i>lactic acid</i>, <i>pyruvic acid</i>, and <i>acetic acid</i>. Inkompatibilitas dari propilenglikol yaitu dengan kalium permanganat (bahan pengoksidasi) (<i>HOPE 6th edition, page. 592</i>).
---	--

2). Antioksidan

Antioksidan merupakan salah satu eksipien yang ditambahkan dalam formulasi dengan tujuan untuk mencegah reaksi oksidasi dari suatu sediaan yang dapat membuat sediaan menjadi rusak, misalnya dengan adanya perubahan warna ataupun konsistensi dari suatu sediaan.

Asam Askorbat $C_6H_8O_6$ Konsentrasi: 0,01-0,1%	Asam askorbat memiliki warna putih hingga kuning muda, tidak memiliki aroma, bubuk kristal atau kristal, rasa asam. Secara bertahap menjadi gelap warnanya setelah terpapar cahaya (<i>HOPE, page. 43</i>).
BHT (Butylated Hydroxytoluene) $C_{15}H_{24}O$	BHT memiliki warna putih atau kuning pucat padatan kristal atau bubuk dengan bau fenolik yang khas. Dapat digunakan sebagai antioksidan kosmetik, makanan, dan obat-obatan. Ini terutama digunakan untuk menunda atau mencegah ketengikan oksidatif lemak dan minyak

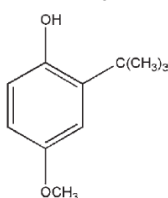


dan untuk mencegah hilangnya aktivitas vitamin yang larut dalam minyak (*HOPE 6th edition, page. 75*).

Konsentrasi: 0.0075–0.1 %

BHA (Butylated Hydroxyanisole)

$C_{11}H_{16}O_2$

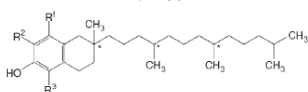


BHA memiliki warna putih atau hampir putih bubuk kristal atau padatan lilin berwarna putih kekuningan dengan warna samar, bau aromatik yang khas. BHA sering digunakan dalam kombinasi dengan antioksidan lain, terutama butylated hydroxytoluene dan alkil gallates, dan dengan sequestrants atau dengan asam sitrat (*HOPE, page. 73*).

Konsentrasi: 0.005–0.02%

Vitamin E (Alpha Tokoferol)

$C_{29}H_{50}O_2$



Alfa tokoferol adalah produk alami yang berwarna transparan, tidak berwarna atau coklat kekuningan (*HOPE 6th edition, page. 31*).

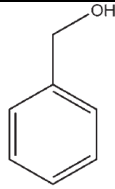
Konsentrasi: 0.001–0.05%

3). Pengawet

Bahan pengawet yaitu zat digunakan untuk melindungi mikroorganisme tumbuh di dalam suatu sediaan yang akan menyebabkan sediaan rusak misalnya karena jamur yang tumbuh dalam suatu sediaan. Selain itu juga, penambahan pengawet ditujukan untuk memperpanjang daya simpan dari suatu sediaan.

Benzyl Alkohol C_7H_8O

Karakteristik benzyl alkohol yaitu cairan bening, tidak berwarna, berminyak dengan bau aromatik yang samar dan tajam, rasa

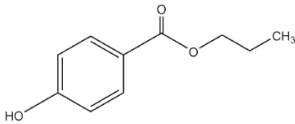


Konsentrasi: $\leq 2\%$

terbakar. Benzil alkohol bersifat bakteriostatik dan digunakan sebagai pengawet antimikroba terhadap bakteri gram positif, kapang, cendawan, dan khamir (*HOPE*, page. 64).

Propyl Paraben

$C_{10}H_{12}O_3$

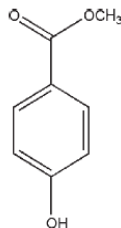


Konsentrasi: 0,01-0,6%

Propylparaben berwarna putih, kristal, tidak berbau, dan tidak berasa. Propylparaben banyak digunakan sebagai pengawet antimikroba di kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi (*HOPE 6th edition*, page. 596).

Methyl Paraben

$C_8H_8O_3$



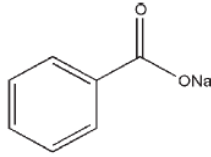
Konsentrasi: 0,02-0,3%

Methylparaben terjadi sebagai kristal tidak berwarna atau kristal putih bubuk. Tidak berbau atau hampir tidak berbau dan rasa sedikit terbakar. Ini dapat digunakan baik sendiri atau dalam kombinasi dengan paraben lainnya atau dengan agen antimikroba lainnya. Dalam kosmetik, methylparaben adalah pengawet antimikroba yang paling sering digunakan (*HOPE 6th edition*, page. 441).

Sodium Benzoat

$C_7H_5NaO_2$

Natrium benzoat memiliki karakteristik butiran putih atau kristal, sedikit bubuk higroskopis. Tidak berbau, atau dengan bau



benzoin yang samar dan memiliki rasa manis dan asin yang tidak enak (*HOPE 6th edition, page. 627*).

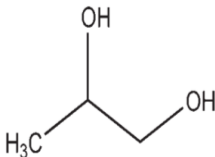
Konsentrasi: 0.1–0.5%

4). Enhancer

Enhancer atau dikenal dengan senyawa peningkat penetrasi merupakan suatu bahan yang dapat membantu suatu zat aktif agar dapat berpenetrasi kedalam kulit. Zat ini bekerja dengan cara meningkatkan permeabilitas kulit dan mengurangi resistensi kulit sehingga penetrasi zat aktif dalam kulit akan meningkat. Adapun contoh dari senyawa peningkat penetrasi adalah propilen glikol.

Propilen glikol

$C_3H_8O_2$

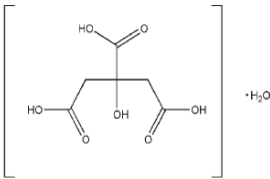
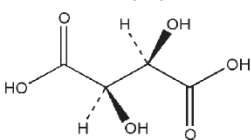
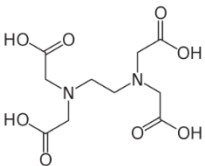


Konsentrasi: 1-10%

Propilen glikol memiliki ciri berwarna bening atau tidak berwarna, kental, cairan higroskopik, memiliki rasa yang manis. Zat ini juga dapat digunakan sebagai pelarut. Pada keadaan terbuka dan pada temperatur panas, propilenglikol akan mudah teroksidasi menjadi *propionaldehyde, lactic acid, pyruvic acid, and acetic acid*. Inkompatibilitas dari propilenglikol yaitu dengan kalium permanganat (bahan pengoksidasi) (Williams dan Barry, 2004).

5). Bahan Pengkelat

Bahan pengkelat berfungsi untuk melindungi suatu sediaan dari ion-ion logam yang ada pada suatu sediaan yang dapat menyebabkan reaksi oksidasi yang dapat berakibat pada kerusakan sediaan dan agar dapat lebih tahan lama dan lebih stabil.

Asam Sitrat $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$  Konsentrasi: 0.3–2%	Asam sitrat monohidrat memiliki karakteristik tidak berwarna atau tembus cahaya, atau sebagai kristal putih. Tidak berbau dan memiliki rasa asam yang kuat. Struktur kristal adalah ortorombik. Asam sitrat (baik sebagai bahan monohidrat atau anhidrat). banyak digunakan dalam formulasi farmasi dan produk makanan, terutama untuk mengatur pH larutan (<i>HOPE 6th edition, page. 181</i>).
Asam Tartat $C_4H_6O_6$ 	Asam tartarat berbentuk kristal monoklinik tidak berwarna, atau putih atau bubuk kristal hampir putih, tidak berbau, dengan sangat rasa asam. Asam tartarat digunakan dalam minuman, kembang gula, produk makanan, dan formulasi farmasi sebagai acidulant. Ini juga dapat digunakan sebagai agen pengkelat dan sebagai sinergis antioksidan (<i>HOPE 6th edition, page. 731</i>).
EDTA $C_{10}H_{16}N_2O_8$  Konsentrasi: 0,025%	EDTA atau etilendiamin tetraasetat merupakan suatu zat yang berbentuk serbuk dan berwarna putih. Zat ini dapat berfungsi sebagai agen pengkelat (Hidayat <i>et al.</i>, 2020).

6). Pewarna

Pewarna di tambahkan dalam suatu sediaan topikal bertujuan untuk membuat suatu sediaan menjadi lebih menarik. Zat yang berperan sebagai pewarna harus bersifat non toksik atau tidak beracun, non iritan atau tidak menyebabkan iritasi, dan dapat dihomogenkan baik dengan basis, zat aktif maupun bahan tambahan lainnya. Adapun hal yang harus diperhatikan pada saat penggunaan zat pewarna yaitu kestabilan dari zat warna apakah stabil terhadap pH

asam atau basa, stabil terhadap cahaya atau sinar matahari atau tidak. Misalnya zat warna yellow FCF yang stabil terhadap pH asam dan akan terbentuk endapan pada pH basa.

7). Parfum

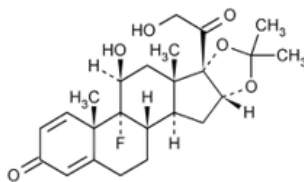
Fungsi penambahan parfum pada sediaan yaitu untuk dapat menutupi aroma khas obat agar pada saat pemakaian terasa nyaman pada saat digunakan.

2.3 Zat Aktif dan Zat Eksipien Sediaan Pasta

2.3.1 Zat Aktif

Zat aktif yang umum di pasaran yaitu pasta gigi, triamsinolon asetonid, preparat antiinflamasi dipakai secara topikal pada mukosa di selaput mulut dan pasta zink oksida.

1). Triamisolon Asetonid (FI Edisi IV th. 2014 hal. 1286)



Sinonim	: Triamicolone acetonide
BM	: 434,51 gr/mol
Rumus Kimia	: $C_{24}H_{31}FO_6$
Pemerian	: Serbuk hblur, putih sampai krem; berbau sangat lemah.
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol dalam kloroform dan mentanol.
Fungsi/Khasiat	: Antiinflamasi

Penyimpanan : Simpan dalam wadah tertutup baik.
Simpan pada suhu 25°C, masih diperbolehkan antara 15-30°C.

2). Zink Oksida (FI Edisi IV th. 2014 hal. 1333)

Sinonim : Zinc Oxide
BM : 81,38 gr/mol
Rumus Kimia : ZnO
Pemerian : Serbuk amorf, sangat halus; putih atau putih kekuningan; tidak berbau; lambat laun menyerap karbon dioksida di udara.
Kelarutan : Tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam encer.
Fungsi/Khasiat : Adstrigen
Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat.

2.3.2 Zat Eksipien

Zat eksipien dari sediaan pasta yaitu bahan pengikat yang dapat menggunakan amilum ataupun *gelling agent*, humektan, pengawet, dan antioksidan. Tetapi, selain dari zat eksipien tersebut terdapat beberapa zat tambahan yang dapat ditambahkan sesuai dengan kebutuhan.

1). Bahan Pengikat

Bahan pengikat atau pengisi pada sediaan pasta berfungsi untuk menambah konsistensi kekentalan dari sediaan pasta dan untuk memudahkan pengeluaran pasta dari tube. Adapun bahan yang dapat digunakan sebagai bahan pengikat/pengisi adalah amilum ataupun dapat menggunakan *gelling agent*.

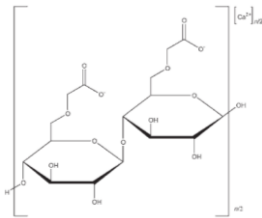
Amilum Manihot



Konsentrasi: 5-10%

Amilum manihot merupakan suatu pati yang dihasilkan dari pohon singkong. Amilum jenis ini sering digunakan sebagai bahan pengikat karena memiliki daya ikat yang baik. Selain itu, amilum juga dapat digunakan sebagai penghancur yang membedakannya yaitu pada konsentrasinya.

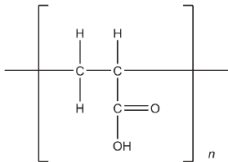
CMC (Carboxymethyl cellulose)



Konsentrasi: 5-15%

CMC berwarna putih sampai putih kekuningan, bubuk higroskopis, tidak berbau. karboksimetilselulosa juga digunakan dalam aplikasi lain misalnya sebagai bahan pensuspensi atau penambah viskositas dalam formulasi farmasi oral dan topikal (*HOPE 6th edition, page. 116*).

Karbomer

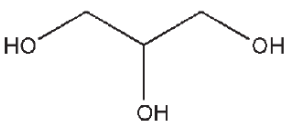
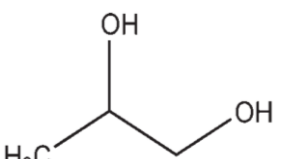


Konsentrasi: 0,75-3%

Karbomer memiliki karakteristik warna putih, rasa asam, memiliki bau yang khas, bubuk higroskopis (*HOPE 6th edition, page. 109*).

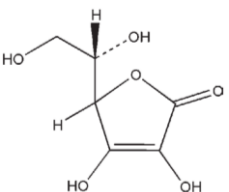
2). Humektan

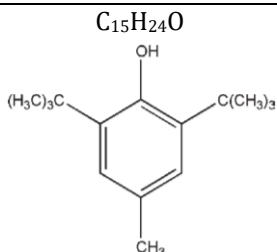
Humektan merupakan salah satu zat tambahan berfungsi untuk mengikat air dalam sediaan. Humektan digunakan untuk mempertahankan kestabilan sediaan dalam jangka waktu yang lama, selain itu untuk melindungi komponen-komponen yang terikat kuat didalam bahan termasuk air, lemak, dan komponen lainnya. Berikut merupakan contoh zat humektan.

Gliserin $C_3H_8O_3$  Konsentrasi: $\leq 30\%$	Karakteristik dari gliserin yaitu berwarna bening atau tidak berwarna, kental, cairan higroskopik, memiliki rasa yang manis. Didalam sediaan topikal gliserin digunakan sebagai humektan dan emolient. Kelarutan dari gliserin yaitu larut dengan air dan etanol 95% (<i>HOPE 6th edition, page. 283</i>).
Propilen glikol $C_3H_8O_2$  Konsentrasi: 15%	Propilen glikol memiliki ciri berwarna bening atau tidak berwarna, cairan higroskopik, rasa yang manis. Zat ini juga dapat digunakan sebagai pelarut. Pada keadaan terbuka dan pada temperatur panas, propilenglikol akan mudah teroksidasi menjadi <i>propionaldehyde</i>, <i>lactic acid</i>, <i>pyruvic acid</i>, and <i>acetic acid</i>. Inkompatibilitas dari propilenglikol yaitu dengan kalium permanganat (bahan pengoksidasi) (<i>HOPE 6th edition, page. 592</i>).

3). Antioksidan

Antioksidan merupakan salah satu eksipien yang ditambahkan dalam formulasi dengan tujuan untuk mencegah reaksi oksidasi dari suatu sediaan yang dapat membuat sediaan menjadi rusak, misalnya dengan adanya perubahan warna ataupun konsistensi dari suatu sediaan.

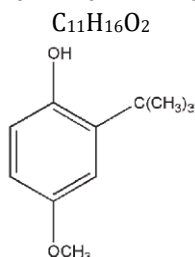
Asam Askorbat $C_6H_8O_6$  Konsentrasi: 0,01-0,1%	Asam askorbat memiliki warna putih hingga kuning muda, tidak memiliki aroma, bubuk kristal atau kristal, rasa asam. Secara bertahap menjadi gelap warnanya setelah terpapar cahaya (<i>HOPE, page. 43</i>).
BHT (Butylated Hydroxytoluene)	BHT memiliki warna putih atau kuning pucat padatan kristal atau bubuk dengan bau fenolik yang khas. Dapat digunakan sebagai antioksidan kosmetik, makanan,



dan obat-obatan. Ini terutama digunakan untuk menunda atau mencegah ketengikan oksidatif lemak dan minyak dan untuk mencegah hilangnya aktivitas vitamin yang larut dalam minyak (*HOPE 6th edition, page. 75*).

Konsentrasi: 0.0075–0.1 %

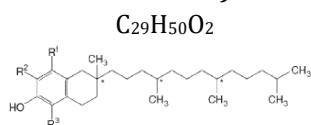
BHA (Butylated Hydroxyanisole)



BHA memiliki warna putih atau hampir putih bubuk kristal atau padatan lilin berwarna putih kekuningan dengan warna samar, bau aromatik yang khas. BHA sering digunakan dalam kombinasi dengan antioksidan lain, terutama butylated hydroxytoluene dan alkil gallates, dan dengan sequestrants atau dengan asam sitrat (*HOPE, page. 73*).

Konsentrasi: 0.005–0.02%

Vitamin E (Alpha Tokoferol)

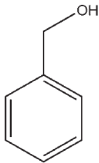
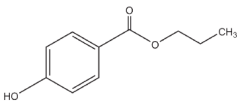
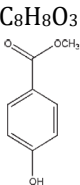
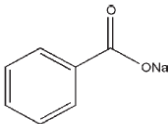


Alfa tokoferol adalah produk alami yang berwarna transparan, tidak berwarna atau coklat kekuningan (*HOPE 6th edition, page. 31*).

Konsentrasi: 0.001–0.05%

4). Pengawet

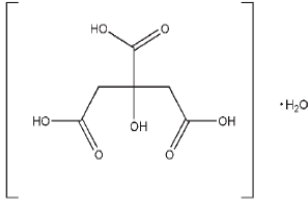
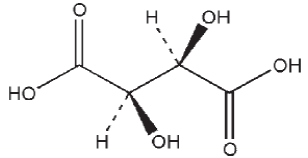
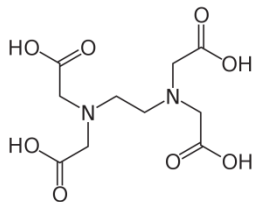
Bahan pengawet merupakan bahan yang digunakan untuk mencegah mikroorganisme tumbuh di dalam suatu sediaan yang akan menyebabkan sediaan rusak misalnya karena jamur yang tumbuh dalam suatu sediaan. Selain itu juga, penambahan pengawet ditujukan untuk memperpanjang daya simpan dari suatu sediaan.

Benzyl Alkohol C_7H_8O  Konsentrasi: $\leq 2\%$	Karakteristik benzyl alkohol yaitu cairan bening, tidak berwarna, berminyak dengan bau aromatik yang samar dan tajam, rasa terbakar. Benzil alkohol bersifat bakteriostatik dan digunakan sebagai pengawet antimikroba terhadap bakteri gram positif, kapang, cendawan, dan khamir (<i>HOPE 6th edition, page. 64</i>).
Propyl Paraben $C_{10}H_{12}O_3$  Konsentrasi: 0,01-0,6%	Propylparaben berwarna putih, kristal, tidak berbau, dan tidak berasa. Propylparaben banyak digunakan sebagai pengawet antimikroba di kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi (<i>HOPE 6th edition, page. 596</i>).
Methyl Paraben $C_8H_8O_3$  Konsentrasi: 0,02-0,3%	Methylparaben terjadi sebagai kristal tidak berwarna atau kristal putih bubuk. Tidak berbau atau hampir tidak berbau dan rasa sedikit terbakar. Ini dapat digunakan baik sendiri atau dalam kombinasi dengan paraben lainnya atau dengan agen antimikroba lainnya. Dalam kosmetik, methylparaben adalah pengawet antimikroba yang paling sering digunakan (<i>HOPE 6th edition, page. 441</i>).
Sodium Benzoat $C_7H_5NaO_2$  Konsentrasi: 0.1-0.5%	Natrium benzoat memiliki karakteristik butiran putih atau kristal, sedikit bubuk higroskopis. Tidak berbau, atau dengan bau benzoin yang samar dan memiliki rasa manis dan asin yang tidak enak (<i>HOPE 6th edition, page. 627</i>).

5). Bahan Pengkelat

Bahan pengkelat berfungsi untuk melindungi suatu sediaan dari ion-ion logam yang ada pada suatu sediaan yang dapat menyebabkan reaksi oksidasi yang dapat berakibat

pada kerusakan sediaan dan agar dapat lebih tahan lama dan lebih stabil.

Asam Sitrat $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$  Konsentrasi: 0.3–2%	Asam sitrat monohidrat memiliki karakteristik tidak berwarna atau tembus cahaya, atau sebagai kristal putih. Tidak berbau dan memiliki rasa asam yang kuat. Struktur kristal adalah ortorombik. Asam sitrat (baik sebagai bahan monohidrat atau anhidrat). banyak digunakan dalam formulasi farmasi dan produk makanan, terutama untuk mengatur pH larutan (<i>HOPE 6th edition, page. 181</i>).
Asam Tartarat $C_4H_6O_6$ 	Asam tartarat berbentuk kristal monoklinik tidak berwarna, atau putih atau bubuk kristal hampir putih, tidak berbau, dengan sangat rasa asam. Asam tartarat digunakan dalam minuman, kembang gula, produk makanan, dan formulasi farmasi sebagai acidulant. Ini juga dapat digunakan sebagai agen pengkelat dan sebagai sinergis antioksidan (<i>HOPE 6th edition, page. 731</i>).
EDTA $C_{10}H_{16}N_2O_8$  Konsentrasi: 0,025%	EDTA atau etilendiamin tetraasetat merupakan suatu zat yang berbentuk serbuk dan berwarna putih. Zat ini dapat berfungsi sebagai agen pengkelat (Hidayat <i>et al.</i>, 2020).

6). Pewarna

Pewarna di tambahkan dalam suatu sediaan topikal bertujuan untuk membuat suatu sediaan menjadi lebih menarik. Zat yang berperan sebagai pewarna harus bersifat non toksik atau tidak beracun, non iritan atau tidak

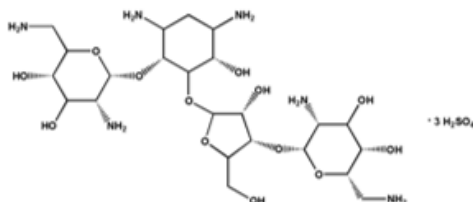
menyebabkan iritasi, dan dapat dihomogenkan baik dengan basis, zat aktif maupun bahan tambahan lainnya. Adapun hal yang harus diperhatikan pada saat penggunaan zat pewarna yaitu kestabilan dari zat warna apakah stabil terhadap pH asam atau basa, stabil terhadap cahaya atau sinar matahari atau tidak. Misalnya zat warna yellow FCF yang stabil terhadap pH asam dan akan terbentuk endapan pada pH basa.

2.4 Zat Aktif dan Zat Eksipien Sediaan Gel

2.4.1 Zat Aktif

Zat aktif yang umum digunakan di pasaran yaitu neomycin sulfate, piroxicam, clindamycin, natrium diklofenak dan lain sebagainya.

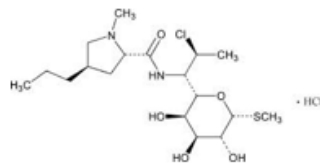
1). Neomisin Sulfat (FI Edisi IV th. 2014 hal. 928)



Sinonim	: Neomycin Sulfate
BM	: -
Rumus Kimia	: -
Pemerian	: Serbuk; putih sampai agak kuning atau padatan kering mirip es; tidak berbau atau praktis tidak berbau; higroskopik; larutannya memutar bidang polarisasi ke kanan.

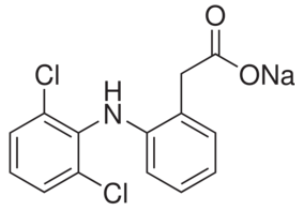
- Kelarutan : Mudah larut dalam air, sangat sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam aseton.
- Fungsi/Khasiat : Antifungi
- Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

2). Klindamisin Hidroklorida (FI Edisi IV th. 2014 hal. 660)



- Sinonim : Clindamycin hydrochloride
- BM : -
- Rumus Kimia : -
- Pemerian : Serbuk hablur, putih atau praktis putih, tidak berbau atau berbau lemah seperti merkptan, stabil di udara dan cahaya.
- Kelarutan : Mudah larut dalam air, dalam dimetilformamida dan dalam metanol, larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam etanol.
- Fungsi/Khasiat : Antibiotikum
- Penyimpanan : Dalam wadah tertutup.

3). Natrium Diklofenak (FI Edisi IV th. 2014 hal. 330)



Sinonim	: Diclofenac Sodium
BM	: 318,13 gr/mol
Rumus Kimia	: $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
Pemerian	: Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; higroskopik.
Kelarutan	: Mudah larut dalam metanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air, praktis tidak larut kloroform dan dalam eter.
Fungsi/Khasiat	: Analgetik
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

2.4.2 Zat Eksipien

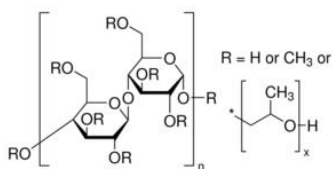
Zat eksipien yang umumnya digunakan pada sediaan gel yaitu *gelling agent*, pelarut, *chelating agent*, pengawet, humektan, *enhancer*, antioksidan dan parfum. Tetapi, selain dari zat eksipien tersebut terdapat beberapa zat tambahan yang dapat ditambahkan sesuai dengan kebutuhan.

1). Gelling Agent

Gelling agent adalah suatu zat untuk membuat masa gel yang memiliki viskositas tinggi. Hal tersebut dikarenakan, bahan pembentuk gel tersebut merupakan suatu zat polimer yang memilki bobot molekul yang besar yang akan

membentuk suatu polimer molekul dan lilitan-lilitan yang akan membentuk suatu viskositas tinggi. Bahan pembentuk gel atau dikenal dengan *gelling agent* ini sangat penting pada sediaan gel yang dimana akan menjadi basis yang mengatur kekentalan dari sediaan gel. Berikut merupakan beberapa contoh *gelling agent* yang umum digunakan.

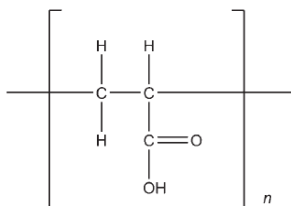
HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Celulose)



Konsentrasi: 5-15%

HPMC merupakan basis yang umum digunakan untuk kosmetik dan obat. Kelebihan basis ini yaitu dapat larut dengan air, tingkat toksisitas yang rendah dan juga menghasilkan basis gel yang bening, jernih. Gelling agent ini memiliki bentuk granul atau bubuk, tidak memiliki rasa dan tidak berbau, berwarna putih hingga krem (*Handbook of Pharmaceutical Excipients 8th by Sheskey*).

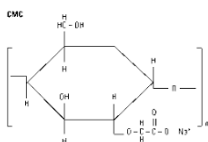
Karbomer



Konsentrasi: 0,5-2%

Karbomer berwarna putih, asam, bubuk higroskopis dengan sedikit bau yang khas. Karbomer digunakan dalam farmasi cair atau semipadat formulasi sebagai pengubah reologi. Formulasi termasuk krim, gel, lotion dan salep untuk digunakan dalam oftalmik (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th, page. 110*).

Na. CMC



Konsentrasi: 3-6%

Natrium karboksi metil selulos ini memiliki karakteristik berupa bentuk padat serbuk maupun granul, berwarna putih, tidak memiliki rasa dan bau (*Handbook of Pharmaceutical Excipients 8th by Sheskey*).

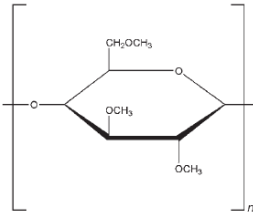
Natrium Alginat

Natrium alginat berbentuk tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih hingga pucat bubuk berwarna coklat kekuningan (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th, page. 622*).



Konsentrasi: 1-5%

Metil Selulosa



Konsentrasi: 1-5%

Metilselulosa terjadi sebagai bubuk atau butiran berserat putih. Zat ini praktis tidak berbau dan tidak berasa. Nilai viskositas tinggi dari metilselulosa digunakan untuk mengentalkan produk yang dioleskan secara topikal seperti krim dan gel (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th, page. 438*).

Gelatin



Konsentrasi: 9-11%

Gelatin berwarna kuning muda hingga agak kuning, seperti kaca, padat rapuh. Praktis tidak berbau dan tidak berasa, dan tersedia sebagai lembaran transparan, serpih, dan butiran, atau sebagai bubuk kasar (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th, page. 278*).

Xanthan Gum



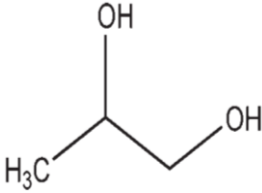
Konsentrasi: 0,2-5%

Xanthan gum memiliki karakteristik warna krim atau berwarna putih, tidak berbau, mengalir bebas, bubuk halus (*Handbook of Pharmaceutical Excipients 8th by Sheskey*).

2). Enhancer

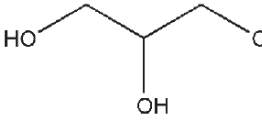
Enhancer atau dikenal dengan senyawa peningkat penetrasi merupakan suatu bahan yang dapat membantu suatu zat aktif agar dapat berpenetrasi kedalam kulit. Zat ini bekerja dengan cara meningkatkan permeabilitas kulit dan mengurangi resistensi kulit sehingga penetrasi zat aktif

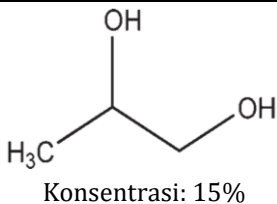
dalam kulit akan meningkat. Adapun contoh dari senyawa peningkat penetrasi adalah propilen glikol.

Propilen glikol $C_3H_8O_2$  Konsentrasi: 1-10%	Propilen glikol memiliki ciri berwarna bening atau tidak berwarna, kental, cairan higroskopik, memiliki rasa yang manis. Zat ini juga dapat digunakan sebagai pelarut. Pada keadaan terbuka dan pada temperatur panas, propilenglikol akan mudah teroksidasi menjadi <i>propionaldehyde</i>, <i>lactic acid</i>, <i>pyruvic acid</i>, and <i>acetic acid</i>. Inkompatibilitas dari propilenglikol yaitu dengan kalium permanganat (bahan pengoksidasi) (Swarbrick dan Boylan, 1995; Williams dan Barry, 2004).
---	--

3). Humektan

Humektan merupakan salah satu zat tambahan berfungsi untuk mengikat air dalam sediaan. Humektan digunakan untuk mempertahankan kestabilan sediaan dalam jangka waktu yang lama, selain itu untuk melindungi komponen-komponen yang terikat kuat didalam bahan termasuk air, lemak, dan komponen lainnya. Berikut merupakan contoh zat humektan.

Gliserin $C_3H_8O_3$  Konsentrasi: $\leq 30\%$	Karakteristik dari gliserin yaitu berwarna bening atau tidak berwarna, kental, cairan higroskopik, memiliki rasa yang manis. Didalam sediaan topikal gliserin digunakan sebagai humektan dan emolient. Kelarutan dari gliserin yaitu larut dengan air dan etanol 95% (<i>HOPE 6th edition</i>, page. 283).
Propilen glikol $C_3H_8O_2$	Propilen glikol memiliki ciri berwarna bening atau tidak berwarna, cairan higroskopik, rasa yang manis. Zat ini juga dapat digunakan

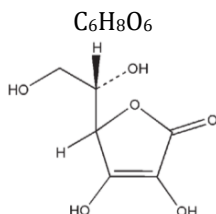


sebagai pelarut. Pada keadaan terbuka dan pada temperatur panas, propilenglikol akan mudah teroksidasi menjadi *propionaldehyde*, *lactic acid*, *pyruvic acid*, and *acetic acid*. Inkompatibilitas dari propilenglikol yaitu dengan kalium permanganat (bahan pengoksidasi) (*HOPE 6th edition, page. 592*).

4). Antioksidan

Antioksidan merupakan salah satu eksipien yang ditambahkan dalam formulasi dengan tujuan untuk mencegah reaksi oksidasi dari suatu sediaan yang dapat membuat sediaan menjadi rusak, misalnya dengan adanya perubahan warna ataupun konsistensi dari suatu sediaan.

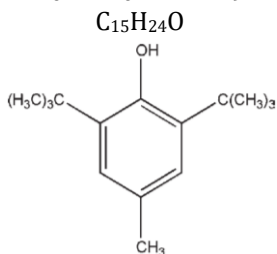
Asam Askorbat



Konsentrasi: 0,01-0,1%

Asam askorbat memiliki warna putih hingga kuning muda, tidak memiliki aroma, bubuk kristal atau kristal, rasa asam. Secara bertahap menjadi gelap warnanya setelah terpapar cahaya (*HOPE, page. 43*).

BHT (Butylated Hydroxytoluene)



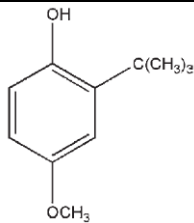
Konsentrasi: 0.0075–0.1 %

BHT memiliki warna putih atau kuning pucat padatan kristal atau bubuk dengan bau fenolik yang khas. Dapat digunakan sebagai antioksidan kosmetik, makanan, dan obat-obatan. Ini terutama digunakan untuk menunda atau mencegah ketengikan oksidatif lemak dan minyak dan untuk mencegah hilangnya aktivitas vitamin yang larut dalam minyak (*HOPE 6th edition, page. 75*).

BHA (Butylated Hydroxyanisole)



BHA memiliki warna putih atau hampir putih bubuk kristal atau padatan lilin berwarna putih kekuningan dengan warna samar, bau aromatik yang khas.

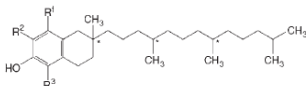


Konsentrasi: 0.005–0.02%

BHA sering digunakan dalam kombinasi dengan antioksidan lain, terutama butylated hydroxytoluene dan alkil gallates, dan dengan sequestrants atau dengan asam sitrat (*HOPE*, page. 73).

Vitamin E (Alpha Tokoferol)

$C_{29}H_{50}O_2$



Konsentrasi: 0.001–0.05%

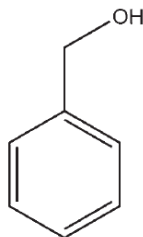
Alfa tokoferol adalah produk alami yang berwarna transparan, tidak berwarna atau coklat kekuningan (*HOPE 6th edition*, page. 31).

5). Pengawet

Bahan pengawet adalah zat digunakan untuk menghindari mikroorganisme tumbuh di dalam suatu sediaan yang akan menyebabkan sediaan rusak misalnya karena jamur yang tumbuh dalam suatu sediaan. Selain itu juga, penambahan pengawet ditujukan untuk memperpanjang daya simpan dari suatu sediaan.

Benzyl Alkohol

C_7H_8O



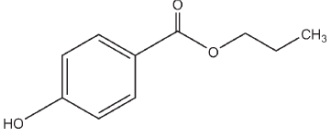
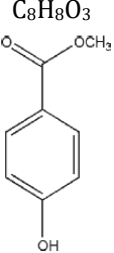
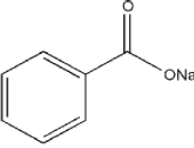
Konsentrasi: $\leq 2\%$

Karakteristik benzyl alkohol yaitu cairan bening, tidak berwarna, berminyak dengan bau aromatik yang samar dan tajam, rasa terbakar. Benzil alkohol bersifat bakteriostatik dan digunakan sebagai pengawet antimikroba terhadap bakteri gram positif, kapang, cendawan, dan khamir (*HOPE 6th edition*, page. 64).

Propil Paraben

$C_{10}H_{12}O_3$

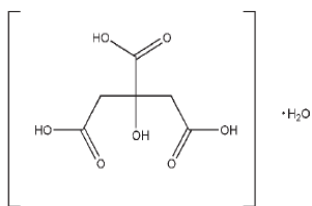
Propylparaben berwarna putih, kristal, tidak berbau, dan tidak berasa.

 Konsentrasi: 0,01-0,6%	Propylparaben banyak digunakan sebagai pengawet antimikroba di kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi (<i>HOPE 6th edition, page. 596</i>).
Methyl Paraben  Konsentrasi: 0,02-0,3%	Methylparaben terjadi sebagai kristal tidak berwarna atau kristal putih bubuk. Tidak berbau atau hampir tidak berbau dan rasa sedikit terbakar. Ini dapat digunakan baik sendiri atau dalam kombinasi dengan paraben lainnya atau dengan agen antimikroba lainnya. Dalam kosmetik, methylparaben adalah pengawet antimikroba yang paling sering digunakan (<i>HOPE 6th edition, page. 441</i>).
Sodium Benzoat $C_7H_5NaO_2$  Konsentrasi: 0.1–0.5%	Natrium benzoat memiliki karakteristik butiran putih atau kristal, sedikit bubuk higroskopis. Tidak berbau, atau dengan bau benzoin yang samar dan memiliki rasa manis dan asin yang tidak enak (<i>HOPE 6th edition, page. 627</i>).

6). Bahan Pengkelat

Bahan pengkelat berfungsi untuk melindungi suatu sediaan dari ion-ion logam yang ada pada suatu sediaan yang dapat menyebabkan reaksi oksidasi yang dapat berakibat pada kerusakan sediaan dan agar dapat lebih tahan lama dan lebih stabil.

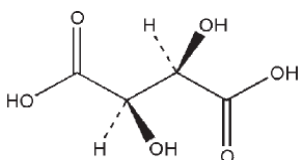
Asam Sitrat $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$	Asam sitrat monohidrat memiliki karakteristik tidak berwarna atau tembus cahaya, atau sebagai kristal putih. Tidak
--	---



Konsentrasi: 0.3–2%

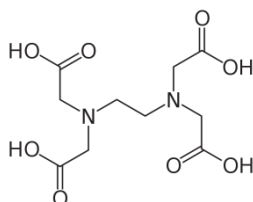
berbau dan memiliki rasa asam yang kuat. Struktur kristal adalah ortorombik. Asam sitrat (baik sebagai bahan monohidrat atau anhidrat). banyak digunakan dalam formulasi farmasi dan produk makanan, terutama untuk mengatur pH larutan (*HOPE 6th edition, page. 181*).

Asam Tartarat



Asam tartarat berbentuk kristal monoklinik tidak berwarna, atau putih atau bubuk kristal hampir putih, tidak berbau, dengan sangat rasa asam. Asam tartarat digunakan dalam minuman, kembang gula, produk makanan, dan formulasi farmasi sebagai acidulant. Ini juga dapat digunakan sebagai agen pengkelat dan sebagai sinergis antioksidan (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition, page. 731*).

EDTA



Konsentrasi: 0,025%

EDTA atau etilendiamin tetraasetat merupakan suatu zat yang berbentuk serbuk dan berwarna putih. Zat ini dapat berfungsi sebagai agen pengkelat (Hidayat *et al.*, 2020).

7). Parfum

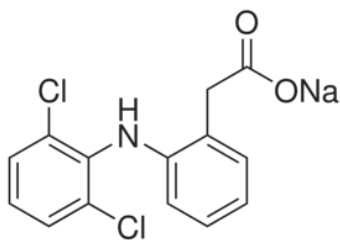
Fungsi penambahan parfum pada sediaan yaitu untuk dapat menutupi aroma khas obat agar pada saat pemakaian terasa nyaman pada saat digunakan.

2.5 Zat Aktif dan Zat Eksipien Sediaan Emulgel

2.5.1 Zat Aktif

Zat aktif sediaan emulgel yang umum di pasaran yaitu diklofenak diethylamine atau sodium.

1). Natrium Diklofenak (FI Edisi IV th. 2014 hal. 330)



Sinonim	: Diclofenac Sodium
BM	: 318,13 gr/mol
Rumus Kimia	: $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
Pemerian	: Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; higroskopik.
Kelarutan	: Mudah larut dalam metanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air, praktis tidak larut kloroform dan dalam eter.
Fungsi/Khasiat	: Analgetik
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

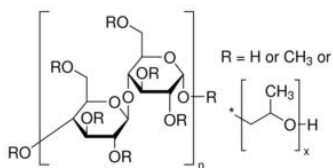
2.5.2 Zat Eksipien

Zat eksipien dari sediaan emulgel yaitu pengawet, *gelling agent*, pelarut, *chelating agent*, pengawet, humektan, enhancer, antioksidan dan parfum. Tetapi, selain dari zat eksipien tersebut terdapat beberapa zat tambahan yang dapat ditambahkan sesuai dengan kebutuhan.

1). Gelling Agent

Gelling agent adalah suatu zat untuk membuat masa gel yang memiliki viskositas tinggi. Hal tersebut dikarenakan, bahan pembentuk gel tersebut merupakan suatu zat polimer yang memiliki bobot molekul yang besar yang akan membentuk suatu polimer molekul dan lilitan-lilitan yang akan membentuk suatu viskositas tinggi. Bahan pembentuk gel atau dikenal dengan *gelling agent* ini sangat penting pada sediaan gel yang dimana akan menjadi basis yang mengatur kekentalan dari sediaan gel. Berikut merupakan beberapa contoh *gelling agent* yang umum digunakan.

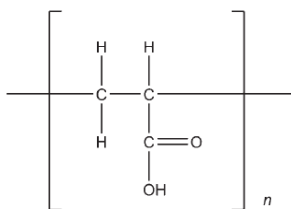
HPMC (Hydroxy Prpyl Methyl Celulose)



Konsentrasi: 5-15%

HPMC merupakan basis yang umum digunakan untuk kosmetik dan obat. Kelebihan basis ini yaitu dapat larut dengan air, tingkat toksisitas yang rendah dan juga menghasilkan basis gel yang bening, jernih. *Gelling agent* ini memiliki bentuk granul atau bubuk, tidak memiliki rasa dan tidak berbau, berwarna putih hingga krem (*Handbook of Pharmaceutical Excipients 8th by Sheskey*).

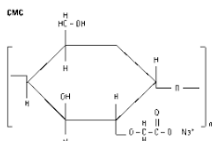
Karbomer



Konsentrasi: 0,5-2%

Karbomer berwarna putih, asam, bubuk higroskopis dengan sedikit bau yang khas. Karbomer digunakan dalam farmasi cair atau semipadat formulasi sebagai pengubah reologi. Formulasi termasuk krim, gel, lotion dan salep untuk digunakan dalam oftalmik (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th, page. 110*).

Na. CMC



Konsentrasi: 3-6%

Natrium karboksi metil selulos ini memiliki karakteristik berupa bentuk padat serbuk maupun granul, berwarna putih, tidak memiliki rasa dan bau (*Handbook of Pharmaceutical Excipients 8th by Sheskey*).

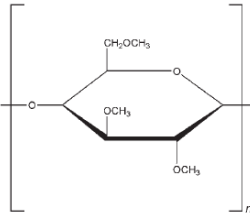
Natrium Alginat



Natrium alginat berbentuk tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih hingga pucat bubuk berwarna coklat kekuningan (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th, page. 622*).

Konsentrasi: 1-5%

Metil Selulosa



Konsentrasi: 1-5%

Metilselulosa terjadi sebagai bubuk atau butiran berserat putih. Zat ini praktis tidak berbau dan tidak berasa. Nilai viskositas tinggi dari metilselulosa digunakan untuk mengentalkan produk yang dioleskan secara topikal seperti krim dan gel (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th, page. 438*).

Gelatin



Konsentrasi: 9-11%

Gelatin berwarna kuning muda hingga agak kuning, seperti kaca, padat rapuh. Praktis tidak berbau dan tidak berasa, dan tersedia sebagai lembaran transparan, serpih, dan butiran, atau sebagai bubuk kasar (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th, page. 278*).

Xanthan Gum



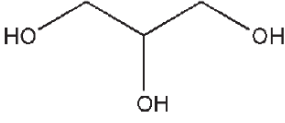
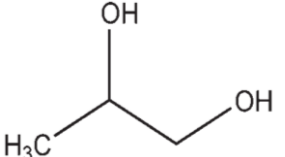
Konsentrasi: 0,2-5%

Xanthan gum memiliki karakteristik warna krim atau berwarna putih, tidak berbau, mengalir bebas, bubuk halus (*Handbook of Pharmaceutical Excipients 8th by Sheskey*).

2). Humektan

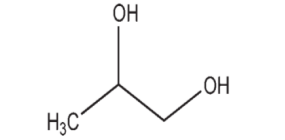
Humektan merupakan salah satu zat tambahan berfungsi untuk mengikat air dalam sediaan. Humektan digunakan untuk mempertahankan kestabilan sediaan dalam jangka waktu yang lama, selain itu untuk

melindungi komponen-komponen yang terikat kuat didalam bahan termasuk air, lemak, dan komponen lainnya. Berikut merupakan contoh zat humektan.

Gliserin $C_3H_8O_3$  Konsentrasi: $\leq 30\%$	Karakteristik dari gliserin yaitu berwarna bening atau tidak berwarna, kental, cairan higroskopik, memiliki rasa yang manis. Didalam sediaan topikal gliserin digunakan sebagai humektan dan emolient. Kelarutan dari gliserin yaitu larut dengan air dan etanol 95% (HOPE 6th edition, page. 283).
Propilen glikol $C_3H_8O_2$  Konsentrasi: 15%	Propilen glikol memiliki ciri berwarna bening atau tidak berwarna, cairan higroskopik, rasa yang manis. Zat ini juga dapat digunakan sebagai pelarut. Pada keadaan terbuka dan pada temperatur panas, propilenglikol akan mudah teroksidasi menjadi <i>propionaldehyde</i>, <i>lactic acid</i>, <i>pyruvic acid</i>, and <i>acetic acid</i>. Inkompatibilitas dari propilenglikol yaitu dengan kalium permanganat (bahan pengoksidasi) (HOPE 6th edition, page. 592).

3). Enhancer

Enhancer atau dikenal dengan senyawa peningkat penetrasi merupakan suatu bahan yang dapat membantu suatu zat aktif agar dapat berpenetrasi kedalam kulit. Zat ini bekerja dengan cara meningkatkan permeabilitas kulit dan mengurangi resistensi kulit sehingga penetrasi zat aktif dalam kulit akan meningkat. Adapun contoh dari senyawa peningkat penetrasi adalah propilen glikol.

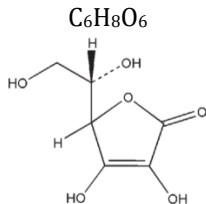
Propilen glikol $C_3H_8O_2$  Konsentrasi: 1-10%	Propilen glikol memiliki ciri berwarna bening atau tidak berwarna, kental, cairan higroskopik, memiliki rasa yang manis. Zat ini juga dapat digunakan sebagai pelarut. Pada keadaan terbuka dan pada temperatur panas, propilenglikol akan mudah teroksidasi menjadi <i>propionaldehyde</i>, <i>lactic acid</i>, <i>pyruvic acid</i>
---	---

acid, and acetic acid. Inkompatibilitas dari propilenglikol yaitu dengan kalium permanganat (bahan pengoksidasi) (Swarbrick dan Boylan, 1995; Williams dan Barry, 2004).

4). Antioksidan

Antioksidan merupakan salah satu eksipien yang ditambahkan dalam formulasi dengan tujuan untuk mencegah reaksi oksidasi dari suatu sediaan yang dapat membuat sediaan menjadi rusak, misalnya dengan adanya perubahan warna ataupun konsistensi dari suatu sediaan.

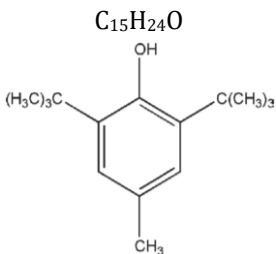
Asam Askorbat



Konsentrasi: 0,01-0,1%

Asam askorbat memiliki warna putih hingga kuning muda, tidak memiliki aroma, bubuk kristal atau kristal, rasa asam. Secara bertahap menjadi gelap warnanya setelah terpapar cahaya (*HOPE*, page. 43).

BHT (Butylated Hydroxytoluene)



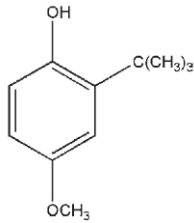
Konsentrasi: 0.0075–0.1 %

BHT memiliki warna putih atau kuning pucat padatan kristal atau bubuk dengan bau fenolik yang khas. Dapat digunakan sebagai antioksidan kosmetik, makanan, dan obat-obatan. Ini terutama digunakan untuk menunda atau mencegah ketengikan oksidatif lemak dan minyak dan untuk mencegah hilangnya aktivitas vitamin yang larut dalam minyak (*HOPE 6th edition*, page. 75).

BHA (Butylated Hydroxyanisole)



BHA memiliki warna putih atau hampir putih bubuk kristal atau padatan lilin berwarna putih kekuningan dengan warna samar, bau aromatik yang khas. BHA sering digunakan dalam kombinasi dengan antioksidan lain, terutama butylated hydroxytoluene dan alkil

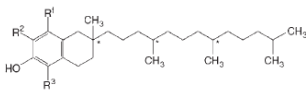


gallates, dan dengan sequestrants atau dengan asam sitrat (*HOPE*, page. 73).

Konsentrasi: 0.005–0.02%

Vitamin E (Alpha Tokoferol)

$C_{29}H_{50}O_2$



Alfa tokoferol adalah produk alami yang berwarna transparan, tidak berwarna atau coklat kekuningan (*HOPE 6th edition*, page. 31).

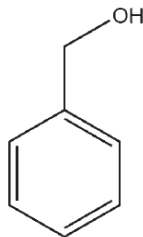
Konsentrasi: 0.001–0.05%

5). Pengawet

Bahan pengawet adalah zat digunakan untuk menghindari mikroorganisme tumbuh di dalam suatu sediaan yang akan menyebabkan sediaan rusak misalnya karena jamur yang tumbuh dalam suatu sediaan. Selain itu juga, penambahan pengawet ditujukan untuk memperpanjang daya simpan dari suatu sediaan.

Benzyl Alkohol

C_7H_8O

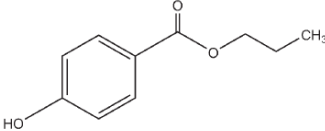
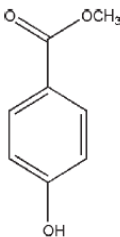
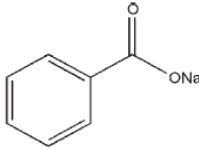


Konsentrasi: $\leq 2\%$

Karakteristik benzyl alkohol yaitu cairan bening, tidak berwarna, berminyak dengan bau aromatik yang samar dan tajam, rasa terbakar. Benzil alkohol bersifat bakteriostatik dan digunakan sebagai pengawet antimikroba terhadap bakteri gram positif, kapang, cendawan, dan khamir (*Handbook of pharmaceutical excipients*, page. 64).

Propil Paraben

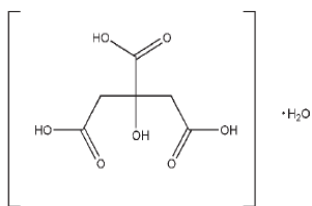
Propylparaben berwarna putih, kristal, tidak berbau, dan tidak berasa. Propylparaben banyak digunakan sebagai pengawet antimikroba di

$C_{10}H_{12}O_3$  Konsentrasi: 0,01-0,6%	kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi (<i>HOPE 6th edition, page. 596</i>).
Methyl Paraben $C_8H_8O_3$  Konsentrasi: 0,02-0,3%	Methylparaben terjadi sebagai kristal tidak berwarna atau kristal putih bubuk. Tidak berbau atau hampir tidak berbau dan rasa sedikit terbakar. Ini dapat digunakan baik sendiri atau dalam kombinasi dengan paraben lainnya atau dengan agen antimikroba lainnya. Dalam kosmetik, methylparaben adalah pengawet antimikroba yang paling sering digunakan (<i>Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition, page. 441</i>).
Sodium Benzoat $C_7H_5NaO_2$  Konsentrasi: 0.1–0.5%	Natrium benzoat memiliki karakteristik butiran putih atau kristal, sedikit bubuk higroskopis. Tidak berbau, atau dengan bau benzoin yang samar dan memiliki rasa manis dan asin yang tidak enak (<i>Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition, page. 627</i>).

6). Chleating Agent

Bahan pengkelat berfungsi untuk melindungi suatu sediaan dari ion-ion logam yang ada pada suatu sediaan yang dapat menyebabkan reaksi oksidasi yang dapat berakibat pada kerusakan sediaan dan agar dapat lebih tahan lama dan lebih stabil.

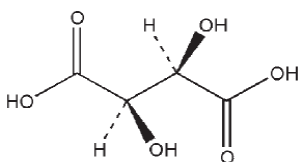
Asam Sitrat $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$	Asam sitrat monohidrat memiliki karakteristik tidak berwarna atau tembus cahaya, atau sebagai kristal putih. Tidak berbau dan memiliki rasa asam yang kuat.
--	---



Konsentrasi: 0.3–2%

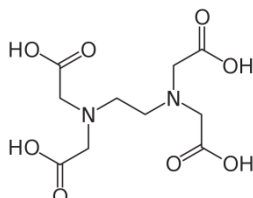
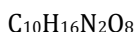
Struktur kristal adalah ortorombik. Asam sitrat (baik sebagai bahan monohidrat atau anhidrat). banyak digunakan dalam formulasi farmasi dan produk makanan, terutama untuk mengatur pH larutan (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition, page. 181*).

Asam Tartarat



Asam tartarat berbentuk kristal monoklinik tidak berwarna, atau putih atau bubuk kristal hampir putih, tidak berbau, dengan sangat rasa asam. Asam tartarat digunakan dalam minuman, kembang gula, produk makanan, dan formulasi farmasi sebagai acidulant. Ini juga dapat digunakan sebagai agen pengkelat dan sebagai sinergis antioksidan (*Handbook of pharmaceutical excipients 6th editio, page. 731*).

EDTA



Konsentrasi: 0,025%

EDTA atau etilendiamin tetraasetat merupakan suatu zat yang berbentuk serbuk dan berwarna putih. Zat ini dapat berfungsi sebagai agen pengkelat (Hidayat *et al.*, 2020).

7). Parfum

Fungsi penambahan parfum pada sediaan yaitu untuk dapat menutupi aroma khas obat agar pada saat pemakaian terasa nyaman pada saat digunakan.

BAB III

EVALUASI SEDIAAN SEMISOLID

Dalam mengembangkan suatu produk sediaan farmasi terdapat satu hal yang penting yang dapat menjadi standar sediaan tersebut berkualitas dan aman digunakan, yaitu parameter kestabilan sediaan. Stabilitas sediaan farmasi dapat didefinisikan sebagai ketahanan dari produk dalam mempertahankan sifat fisik, kimia dan karakteristik dari suatu sediaan yang mana keadaan tersebut sama pada saat pertama kali pembuatan, penyimpanan dan penggunaan sediaan. Parameter stabilitas sediaan farmasi ini sangat penting karena akan mempengaruhi efek farmakologi sediaan farmasi. Selain itu juga, akan mempengaruhi keamanan, efikasi dan kualitas dari sediaan farmasi. Sediaan farmasi dapat dikatakan stabil jika tidak terjadi perubahan seperti warna, bau, tidak terjadi pengurangan kadar zat aktif ataupun tidak terjadi cemaran mikroba seperti jamur. Sediaan farmasi dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu sebagai berikut:

1. Kestabilan zat aktif itu sendiri.
2. Interaksi antara zat yang memiliki efek terapeutik dengan zat tambahan.
3. Metode atau proses pembuatan sediaan farmasi.
4. Proses pengemasan sediaan farmasi.
5. Penyimpanan dan pendistribusian sediaan farmasi.

Ketidakstabilan sediaan farmasi akan merubah sediaan farmasi menjadi toksis, hilangnya efek farmakologi obat yang disebabkan turunya kadar zat aktif atau hilangnya zat yang

memiliki efek terapeutik, perubahan secara fisik dari sediaan farmasi. Hal tersebut dapat merugikan pemakai.

Inkompatibilitas sediaan dapat menjadi salah satu pemicu dari ketidakstabilan suatu sediaan. Ketidakcampuran zat aktif dengan zat eksipien dapat terjadi pada selama proses formulasi atau pencampuran dan pengemasan. Selain itu juga inkompatibilitas dapat terjadi pada saat penyimpanan dan pendistribusian sediaan farmasi. Dalam penyimpanan sediaan farmasi dapat terjadi peristiwa degradasi yang disebabkan oleh cahaya, oksigen dan kelembaban. Maka dari itu, selama proses penyimpanan dan pendistribusian sediaan farmasi harus diperhatikan agar tidak terjadi perubahan yang merugikan dari sediaan farmasi (Ramadhana & Hendriani, 2020).

Oleh karena itu, perlu dilakukan suatu metode evaluasi untuk menentukan kestabilan dari sediaan farmasi. Evaluasi sediaan farmasi terbagi menjadi empat metode evaluasi. Evaluasi secara fisik, evaluasi secara kimia, evaluasi secara mikrobiologi untuk sediaan steril dan evaluasi secara farmakologi. Tujuan dilakukannya evaluasi yaitu untuk mengetahui kualitas sediaan farmasi dapat mempertahankan sifat dan karakteristiknya dalam rentang waktu tertentu. Sehingga, dapat diketahui umur simpan dan kondisi penyimpanan yang baik dari suatu sediaan farmasi. Uji stabilitas terdapat beberapa jenis yaitu sebagai berikut (Megha *et al.*, 2018):

1. Uji stabilitas dipercepat (*accelerated test*) : Pada pengujian ini dilakukan peningkatan laju degradasi kimia dan perubahan fisika yaitu dengan cara menyimpan produk atau sediaan dalam kondisi suhu serta kelembaban yang ditingkatkan dari semestinya.
2. Uji stabilitas jangka panjang (*long term testing atau real time*) : Uji ini biasanya dilakukan hingga masa kadaluarsa

dari sediaan tersebut dan disimpan pada kondisi ruang sesuai dengan zona masing-masing negara.

3. Uji stabilitas intermediet (*intermediat testing*) : Uji stabilitas yang dilakukan dengan kondisi hampir sama dengan keadaan normal atau uji stabilitas jangka panjang tetapi dengan jangka waktu yang lebih singkat yaitu 6 bulan.
4. Uji stabilitas (*stress testing*) : Dilakukan untuk melihat efek ketika suatu obat disimpan pada kondisi stress, biasanya kondisi baik suhu maupun kelembaban yang digunakan jauh dari kondisi semstinya bahkan jauh lebih parah dibandingkan kondisi uji stabilitas dipercepat.

3.1 Evaluasi Fisik Sediaan Semisolid

Ketidakcampuran zat atau adanya interaksi antara zat-zat yang terkandung dalam sediaan yang dapat mempengaruhi stabilitas fisik dari sediaan mulai dari aspek rasa, warna, bau, tingkat keasaman, kekentalan hal itu merupakan cakupan uji fisik dari sediaan farmasi. Adapun untuk parameter dari uji fisik dari sediaan semisolid yaitu pengukuran pengujian kekentalan, pengujian tingkat keasaman, pengujian daya lekat, pengujian daya sebar, pengujian homogenitas dan pengujian organoleptis.

1. Pengujian Viskositas

Pengujian viskositas atau kekentalan dilakukan dengan cara menggunakan alat *Viscometer BrookField*. Alat dipersiapkan terlebih dahulu dengan menyiapkan spindle dan rotor yang sesuai. Sediaan semisolid yang akan diuji dimasukan terlebih dahulu kedalam beaker glass, kemudian setelah itu dinyalakan alat uji, dan hasil pengujian dicatat (Mursyid, 2017).

2. Pengujian pH

Pengujian pH atau tingkat keasaman dilakukan dengan menggunakan alat pH meter atau dapat juga menggunakan pH universal. Sampel dari sediaan semisolid dimasukan kedalam beraker glass atau disimpan diatas kaca arloji pH universal dicelupkan sedikit kedalam sediaan semisolid lalu dilihat perubahan warnanya dengan cara membandingkan warna kertas pH universal dengan pembandinya. Catat hasil pengujian. Adapun tingkat keasaman dari sediaan semisolid yang baik yaitu harus sesuai dengan pH kulit sekitar 4,2 – 6,5 (Mursyid, 2017).

3. Pengujian Organoleptis

Pengujian organoleptis adalah pengujian yang menggunakan panca indra manusia Adapun parameter yang diuji pada sediaan semisolid yaitu aspek bau, warna dan tekstur dari sediaan semisolid, lalu catat hasilnya (Mursyid, 2017).

4. Pengujian Daya Sebar

Pengujian daya sebar perlu dilakukan untuk sediaan semisolid untuk mengetahui daya sebar sediaan ketika dioleskan diatas permukaan kulit. Sediaan yang akan diuji daya sebar nya ditimbang sebanyak 1 gram, lalu disimpan diatas plat kaca yang berwarna bening. Setelah itu, diamkan selama 1 menit dan diukur diameter dari sediaan semisolid. Tambahkan bobot dengan berat 50 gram, kemudian diamkan 1 menit, lalu catat hasilnya (Rahmawati *et al.*,2010)

5. Pengujian Homogenitas

Pengujian homogenitas dilakukan untuk mengetahui terdapat atau tidaknya sediaan semisolid terdapat butir – butir kasar yang belum tercampur dengan baik atau tidak. Sediaan semisolid yang baik tidak boleh mengandung butiran kasar dan zat – zat baik eksipien maupun zat aktif harus tercampur homogen dan memiliki ukuran butiran yang halus. Pengujian ini dapat dilakukan dengan dua cara. Pertama, diambil sediaan semisolid dan oleskan diatas kaca objektif lalu tutup dengan deck glass. Setelah itu, diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran perbesaran 40 x 10. Kedua, diambil sediaan semisolid sebanyak 1 gram dan oleskan diatas plat kaca, diamati secara langsung apakah masih terdapat butir kasar atau zat yang menggumpal (Mursyid, 2017).

6. Pengujian Daya Lekat

Pengujian daya lekat dilakukan untuk mengetahui kemampuan suatu sediaan melekat diatas permukaan kulit. Evaluasi ini dilakukan dengan menyiapkan dua buah plat kaca, sediaan semisolid dioleskan sebanyak 0,5 gram diatas salah satu plat kaca. Kemudian, tempelkan plat kaca lalu beri beban seberat 250 gram dan biarkan selama 5 menit. Bobot seberat 250 gram diangkat lalu dilepaskan antara dua plat kaca yang saling menempel, selama pelepasan kedua plat kaca tersebut catat waktu pelepasan kedua plat kaca, pengujian ini dilakukan sebanyak tiga kali, lalu catat hasilnya (Lumentut *et al.*, 2020).

7. Cycling Test

Pengujian *cycling test* ini digunakan untuk mengetahui stabilitas dari sediaan semisolid. Uji stabilitas ini dilakukan dengan cara sediaan semisolid disimpan selama 24 jam pada suhu $\pm 4^{\circ}\text{C}$, lalu disimpan kembali selama 24 jam pada suhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$. Kemudian diamati pada setiap siklusnya yang meliputi aspek homogenitas, daya lekat, daya sebar, organoleptis, tingkat keasaman. Pengujian ini dilakukan sebanyak enam siklus (Suryani *et al.*, 2017).

3.2 Evaluasi Kimia Sediaan Semisolid

Ketidakstabilan suatu sediaan semisolid atau sediaan farmasi dapat ditentukan dengan pengujian kimia. Dimana pengujian kimia ini dilihat pada aspek kadar dari suatu obat, apakah terjadi perubahan penurunan kadar obat selama penyimpanan, derajat degradasi suatu obat dari segi kimia, dan laju penguraian obat melalui hubungan kadar obat dengan waktu.

Stabilitas kimia suatu obat merupakan lamanya suatu obat dapat mempertahankan sifat kimiawi zat aktif dan dapat juga mempertahankan efek terapeutik yang dimiliki. Untuk pengujian kimia yaitu penentuan kadar suatu zat aktif yang dapat menggunakan instrumen modern. Instrumen modern yang dapat digunakan yaitu salah satunya spektrofotometr dengan metode spektrofotometri ataupun penentuan kadar dapat juga menggunakan kromatografi.

1. Spektrofotometri

Dalam penentuan kadar suatu obat diperlukan suatu instrumen yang teliti dan akurat. Spektrofotometri merupakan salah satu instrumen kimia modern yang memnafaatkan sinar radiasi. Terdapat berbagai macam jenis dari spektrofotometer,

ada yang menggunakan sinar visible (Vis), sinar ultra violet (UV), sinar UV-Vis dan sinar infra merah (IR).

Metode spektrofotometri yang umum digunakan yaitu menggunakan sinar UV-Vis. Spektrofotometri UV-Vis merupakan metode yang menggunakan sinar visible dan sinar ultraviolet yang dimana melibatkan energi elektronik yang cukup besar pada molekul yang dianalisa, sehingga dapat digunakan untuk analisa kuantitatif maupun kualitatif. Sampel yang dapat ditentukan dengan metode yaitu dapat berupa gas atau uap dan larutan. Selain itu juga, sampel harus berwarna bening dan jernih. Dalam metode spektrofotometri terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan sebagai berikut.

- a). Sampel yang berupa padatan harus dilarutkan dengan pelarut yang sesuai hingga terbentuk suatu larutan yang jernih dan homogen.
- b). Pelarut yang digunakan untuk melarutkan sampel harus berwarna bening dan tidak menyerap sinar yang seharusnya diserap oleh sampel. Adapun pelarut yang umum digunakan adalah air, metanol, etanol dan n-heksan.
- c). Tidak terjadi interaksi yang tidak diinginkan.
- d). Kemurnian nya harus tinggi.

2. Kromatografi

Kromatografi merupakan suatu proses pemisahan berdasarkan kelarutan dari suatu sampel yang dimana melibatkan dua fase yaitu fase diam dan fase bergerak yang akan berikatan dengan sampel sehingga terjadi perbedaan migrasi dari sampel. Selain aspek kelarutan, sampel dapat berbeda pemisahan migrasinya yang disebabkan oleh perbedaan tekanan uap, partisi, dan ukuran molekul. Kromatografi dapat dibedakan menjadi

beberapa macam berdasarkan aspek yang berbeda seperti berikut (Gandjar & Rohman, 2007).

- a). Berdasarkan mekanisme pemisahan nya dibedakan menjadi enam: kromatografi partisi, kromatografi adsorpsi, kromatografi penukar ion, kromatografi pasangan ion, kromatografi afinitas dan kromatografi eksklusi ukuran.
- b). Berdasarkan alat yang digunakan dibedakan menjadi empat: kromatografi planar atau dikenal dengan lapis tipis, kromatografi kolom, kromatografi kertas, kromatografi gas dan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC).

Pada metode kromatografi ini sampel yang mengandung bermacam-macam komponen senyawa akan dialirkan kedalam sistem kromatografi yang dimana sistem kromatografi tersebut terkandung dua fasa yaitu fasa diam yang akan menyerap komponen yang memiliki karakteristik sama dengan fasa diam, dan fasa bergerak yang berupa cairan yang dialirkan dari atas kolom untuk melarutkan komponen yang tidak diadsorpsi oleh fasa diam. Fasa diam sebelum digunakan harus diaktifkan terlebih dahulu. Adapun untuk contoh dari fasa diam yaitu alumina dan silica gel. Dalam menggunakan metode kromatografi ini perlu diperhatikan pemilihan fasa diam dan fasa bergerak yang cocok agar komponen-komponen yang terkandung dalam sampel dapat bergerak dengan kecepatan yang berbeda-beda sehingga dapat terjadi pemisahan yang akurat (Sudarmaji *et al.*, 2007).

3.3 Evaluasi Mikrobiologi untuk Sediaan Steril

Stabilitas mikrobiologi merupakan suatu kondisi dimana sediaan farmasi terbebas dari cemaran mikroorganisme atau dapat juga memiliki batasan jumlah mikroba yang tidak melebihi syarat batas. Zat – zat yang terkandung dalam sediaan farmasi

dapat terkena kontaminasi mikroorganisme, kondisi tersebut dapat membuat kualitas mutu dari sediaan farmasi menjadi rusak atau dapat menyebabkan penyakit. Selain itu juga dapat membuat suatu sediaan menjadi kehilangan efek terapeutik dan menimbulkan reaksi samping yang bersifat toxic. Pengujian secara mikrobiologi diperlukan untuk menjaga sediaan tetap memiliki mutu yang baik dan aman serta dapat menekan pertumbuhan mikroba sampai jangka waktu tertentu yang diinginkan. Adapun contoh untuk evaluasi biologi yaitu uji sterilitas dan uji efektifitas pengawet.

1. Uji Sterilitas (FI Edisi V Tahun 2014 hal. 1359)

Pengujian ini digunakan untuk bahan, sediaan, alat sesuai dengan farmakope yang dipersyaratkan harus steril. Hasil yang diterima menunjukkan bahwa tidak ada kontaminasi mikroba ditemukan dalam sampel di bawah kondisi pengujian. Pengujian sterilitas dilaksanakan pada kondisi aseptik. Untuk mencapai kondisi tersebut, lingkungan pengujian harus dibuat sama seperti ketika uji sterilitas dilakukan. Tindakan pencegahan untuk mencegah kontaminasi tidak boleh mempengaruhi mikroba yang ada dalam pengujian. Kondisi pengerjaan, ketika uji dilakukan dimonitor secara berkala dengan melakukan sampling yang sesuai pada area kerja dan kontrol yang sesuai.

Kecuali dinyatakan lain pada bab ini atau masing-masing monografi, gunakan jumlah wadah seperti tertera pada Tabel 3.2. Jika isi tiap wadah mencukupi (lihat tabel 3.1) isi wadah dapat dibagi sama banyak dan ditambahkan pada media yang sesuai. Jika isi wadah tidak cukup untuk masing-masing media, gunakan jumlah dua kali dari yang tertera pada Tabel 3.2. Pengujian terhadap contoh uji dapat dilakukan menggunakan teknik penyaringan membran atau

inokulasi langsung kedalam media uji. Gunakan juga kontrol negatif yang sesuai. Teknik penyaringan membran digunakan apabila sifat contoh sesuai, yaitu untuk sediaan yang mengandung air dan dapat disaring, sediaan yang mengandung alkohol atau minyak, dan dalam pelarut air atau minyak, dengan ketentuan bahwa pelarut tidak mempunyai efek antimikroba pada kondisi pengujian.

Tabel 3.1. Jumlah minimum yang digunakan untuk tiap media

Isi per wadah	Jumlah minimum yang digunakan (kecuali dinyatakan lain)
Larutan	
Kurang dari 1 ml	Seluruh isi tiap wadah
1-40 ml	Setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 1ml
Lebih dari 40 ml, tidak lebih dari 100 ml	20 ml
Lebih dari 100 ml	10% isi wadah, tetapi tidak kurang dari 20 ml
Larutan antibiotik	1 ml
Sediaan larut dalam air lainnya atau dalam ispropil miristat	Seluruh isi tiap wadah, sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg
Sediaan yang tidak larut, krim dan salep yang tersuspensi atau teremulsi	Gunakan isi tiap wadah yang sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg
Zat Padat	
Kurang dari 50 mg	Seluruh isi tiap wadah

50 mg atau lebih, tetapi kurang dari 300 mg	Setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 50 mg.
300 mg – 5 gram	150 mg
Lebih besar dari 5 gram	500 mg

Tabel 3.2 Jumlah minimum bahan yang diuji sesuai dengan jumlah bahan dalam Bets

Jumlah wadah dalam bets	Jumlah minimum wadah yang diuji tiap media (kecuali dinyatakan lain)
Sediaan Parenteral	
Tidak lebih dari 100 wadah	10% atau 4 wadah, diambil yang lebih besae
Lebih dari 100 tetapi tidak lebih dari 500 wadah	10 wadah
Lebih dari 500 wadah	2% atau 20 wadah, diambil yang lebih kecil
Untuk sediaan volume besar	2% atau 10 wadah, diambil yang lebih kecil
Zat Padat Antibiotik	
Produk ruahan dalam kemasan <5 gram	20 wadah
Produk ruahan dalam kemasan >5 gram	6 wadah
Produk ruahan dan campuran	Lihat produk ruahan padat
Sediaan mata dan sediaan lain yang disuntikan	

Tidak lebih dari 200 wadah	5% atau 2 wadah, diambil yang lebih besar
Lebih dari 200 wadah	10 wadah
Jika sediaan dalam bentuk wadah dosis tunggal, gunakan skema diatas untuk sediaan parenteral	
Benang bedah dan peralatan bedah lainnya untuk penggunaan dokter hewan	2% atau 5 kemasan, diambil yang lebih besar, sampai total maksimum 20 kemasan
Tidak lebih dari 100 bahan	10% atau 4 bahan, diambil yang lebih besar
Lebih dari 100, tetapi tidak lebih dari 500 bahan	10 bahan
Lebih dari 500 bahan	2% atau 20 bahan, diambil yang lebih kecil
Produk Ruahan Padat	
Sampai 4 wadah	Tiap wadah
Lebih dari 4 wadah, tetapi tidak lebih dari 50 wadah	20% atau 4 wadah, diambil yang lebih besar
Lebih dari 50 wadah	2% atau 10 wadah, diambil yang lebih besar

a). Penyaringan Membran

Gunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari $0,45\mu\text{m}$ yang telah terbukti efektif menahan mikroba. Sebagai contoh, penyaring selulosa nitrat digunakan untuk larutan yang mengandung air, minyak

dan larutan mengandung alkohol berkadar rendah; dan penyaring selulosa asetat digunakan untuk larutan mengandung alkohol berkadar tinggi. Penyaring khusus yang sesuai mungkin diperlukan untuk sediaan tertentu misal untuk antibiotik.

Teknik pengujian di bawah ini menggunakan membran berdiameter lebih kurang 50 mm. Jika digunakan penyaring dengan diameter yang berbeda, volume larutan pengencer dan pembilas harus disesuaikan. Peralatan penyaring dan membran disterilisasi dengan cara yang sesuai. Peralatan dirancang hingga larutan uji dapat dimasukkan dan disaring pada kondisi aseptik, membran dapat dipindahkan secara aseptik kedalam media, atau dapat dilakukan inkubasi setelah media dimasukkan kedalam alat penyaring itu sendiri.

b). Inokulasi langsung ke dalam Media

Pindahkan sejumlah sediaan uji seperti tertera pada tabel 3.1 dan tabel 3.2 langsung kedalam media hingga volume sediaan tidak lebih dari 10% volume media, kecuali dinyatakan lain.

Jika sediaan uji mempunyai aktifitas antimikroba lakukan uji setelah dinetralisasi dengan bahan penetral yang sesuai atau dengan cara mengencerkan dalam sejumlah media yang cukup. Jika diperlukan penggunaan volume besar dari sediaan, maka lebih baik digunakan media yang lebih pekat dan dilakukan pengenceran bertahap. Jika sesuai, media pekat dapat ditambahkan langsung kedalam sediaan dalam wadah.

2. Uji Efektifitas Pengawet (FI Edisi V Tahun 2014 hal. 1354)

Pengawet adalah zat antimikroba yang ditambahkan pada sediaan non-steril untuk melindungi sediaan terhadap pertumbuhan mikroba yang ada atau mikroba yang masuk secara tidak sengaja selama ataupun sesudah proses produksi. Dalam sediaan steril dosis ganda, pengawet ditambahkan untuk menghambat pertumbuhan mikroba yang mungkin masuk pada pengambilan berulang.

Pengawet tidak boleh digunakan sebagai pengganti cara produksi yang baik atau semata-mata untuk menurunkan populasi mikroba "*viabel*" dari produk tidak steril atau mengontrol "*bioburden*" pra-sterilisasi dari formulasi sediaan dosis ganda pada waktu diproduksi. Pengawet sesuai bentuk sediaan dalam farmakope memenuhi syarat untuk bahan tambahan dalam ketentuan umum.

Semua bahan antimikroba yang digunakan pada dasarnya toksik. Untuk melindungi konsumen secara maksimum, kadar pengawet yang efektif dalam kemasan akhir produk hendaknya dibawah tingkat toksik bagi manusia.

Kadar pengawet yang ditambahkan dapat dikurangi apabila bahan aktif dalam formulasi secara intrinsik mempunyai aktifitas antimikroba. Untuk semua produk injeksi dosis ganda atau produk lain yang mengandung pengawet harus menunjukkan efektifitas antimikroba baik sebagai sifat bawaan dalam produk maupun yang dibuat dengan penambahan pengawet. Efektifitas antimikroba juga harus ditujukan untuk semua produk dosis ganda sediaan topikal, oral dan sediaan lain seperti tetes mata, telinga, hidung, irigasi dan cairan dialisis.

Pengujian berikut dimaksudkan untuk menunjukkan efektifitas pengawet. Penambahan pengawet harus dinyatakan pada etiket. Pengujian dan kriteria untuk efektifitas berlaku

hanya pada produk didalam wadah asli belum dibuka yang didistribusikan oleh produsen. Persiapan sebelum pengujian, inokulasikan masing-masing mikroba spesifik dari stok-biakan segar pada permukaan media agar yang sesuai.

3.4 Evaluasi Secara Farmakologi (Uji Praklinik dan Klinik)

Pengujian secara farmakologi merupakan suatu pengujian aktivitas. Pengujian ini merupakan ujian aktivitas terapeutik dan keamanan obat sebelum didistribusikan kepada masyarakat banyak (Mahan, 2014). Perbedaan pengujian praklinik dan uji klinik terletak pada objek penelitiannya, uji praklinik dengan objek penelitian berupa hewan sedangkan pada uji klinik dilakukan pada manusia. Pengujian yang dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efek samping dari suatu obat, khasiat dan efektifitas dari suatu obat serta keamanan suatu obat.

1. Pengujian Praklinik

Uji praklinik atau yang dikenal dengan studi pengembangan atau uji efek farmakologi, tujuan dari pengujian ini yaitu untuk mengetahui keamanan suatu obat. Sebelum melakukan uji klinik maka uji praklinik harus dilakukan terlebih dahulu yang akan menunjukkan bahwa obat tersebut tidak memiliki efek toksisitas pada hewan pengujian (Mahan, 2014).

Data yang diperoleh dari pengujian ini yaitu efek terapeutik dari obat, toksisitas dari suatu obat dan profil farmakokinetik obat. Pengujian praklinik ini dibagi menjadi dua yaitu pengujian *in vitro* dan *in vivo*. Uji *in vitro* merupakan suatu pengujian obat diluar tubuh yang dilakukan pada mikroorganisme. Sedangkan, pada uji *in vivo* dilakukan pada tubuh makhluk hidup yaitu pada hewan. Sebelum dilakukan uji *in*

vivo harus dilakukan terlebih dahulu uji *in vitro*, jika hasil pengujian *in vitro* positif maka dilanjutkan pada uji *in vivo* pada hewan.

Pengujian *in vivo* yang dilakukan pada hewan dapat diketahui sifat farmakokinetik (Absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi) dari suatu obat, mengetahui apakah suatu obat aman untuk dikonsumsi atau tidak, dan mengetahui apakah obat tersebut menimbulkan efek toksik pada saat penggunaan obat. Penelitian toksisitas merupakan cara potensial untuk mengevaluasi: Toksisitas akut atau kronis, kerusakan genetik (genotoksitas, mutagenisitas), pertumbuhan tumor (onkogenisitas atau karsinogenisitas) atau teratogenisitas. Pengujian secara *in vitro* meliputi pengujian aktivitas antioksidan, uji aktivitas enzim, uji antimikroba, uji aktivitas enzim dan lain sebagainya (Thorat *et al.*, 2010).

2. Pengujian Klinik

Pengujian klinik merupakan suatu pengujian lanjutan setelah pengujian praklinik yang dilakukan pada manusia untuk pengujian khasiat suatu obat baru. Selain itu juga, untuk memastikan keamanan, khasiat, keamanan, efek samping dari suatu obat pada manusia. Pentingnya pengujian klinik yaitu untuk memastikan bahwa suatu obat akan benar-benar memiliki khasiat yang lebih besar dibandingkan dengan risikonya karena suatu obat yang ditemukan melalui percobaan secara *in vitro* dan *in vivo* belum dapat menjamin bahwa obat tersebut memiliki khasiat dan keamanan yang besar serta risiko efek samping yang rendah pada manusia. Komponen dari pengujian klinik yaitu seleksi/pemilihan subjek, rancangan, perlakuan pengobatan yang diteliti dan pembandingnya, pengacakan perlakuan, besar sampel, penyamaran (*blinding*), penilaian respons, analisis data,

protokol uji klinik dan etika uji klinik. Adapun untuk pengujian klinik ini terbagi menjadi empat fase, yaitu sebagai berikut.

- a). Pengujian Klinik Fase 1. Pengujian pada fase ini merupakan tahap pertama pemberian obat pada manusia. Peneliti pada fase ini yaitu meliputi keamanan dari suatu obat. Adapun tujuan penelitian pada fase pertama yaitu penentuan dosis tunggal pada suatu obat. Pada penentuan dosis ditingkatkan sedikit demi sedikit sampai diperoleh efek terapeutik sampai timbul efek yang tidak diharapkan. Untuk penentuan dosis toksik dilakukan pemeriksaan faal hati, urin rutin, hematologi dan pemeriksaan lainnya yang lebih khusus. Selain itu juga, dilakukan penelitian mengenai sifat farmakokinetik dan farmakodinamik suatu obat. Adapun untuk jumlah subjek bervariasi antara 20 hingga 50 orang (Santoso *et al.*, 2006).
- b). Pengujian Klinik Fase 2. Pengujian pada fase ini merupakan pemberian obat kepada sekelompok minoritas penderita yang akan diobati. Adapun tujuan penelitian pada fase kedua yaitu untuk mengetahui apakah efek terapeutik dapat bekerja dengan baik pada penderita. Selain itu juga, dilakukan penentuan dosis optimal. Adapun untuk jumlah subjek bervariasi antara 100 hingga 200 penderita.
- c). Pengujian Klinik Fase 3. Pengujian pada fase ini merupakan penelitian untuk memvalidasi bahwa suatu obat benar-benar berkhasiat dengan dibandingkan dengan obat standar. Pada fase ini dilakukan pada sejumlah besar penderita yang tidak melalui seleksi yang ketat. Apabila pada penelitian fase tiga ini menunjukkan obat tervalidasi aman dan efektif, maka

obat dapat dipasarkan. Adapun untuk jumlah subjek bervariasi antara 500 orang.

- d). Pengujian Klinik Fase 4. Fase ini disebut sebagai *post marketing drug surveillance*. Tujuan dari pengujian fase ini yaitu untuk menentukan pola penggunaan obat dan pola efektifitas suatu obat.

BAB IV

PENENTUAN TIPE EMULSI

Emulsi merupakan tipe sediaan dari krim. Tipe dari emulsi terdapat beberapa macam ada minyak dalam air atau *oil in water*, air dalam minyak *water in oil*, dan terdapat beberapa tipe gabungan. Untuk menetapkan tipe suatu sediaan krim (emulsi) terdapat beberapa seperti berikut (Tungadi, 2020).

4.1 Uji Pengenceran

Uji pengenceran ini menggunakan suatu larutan baik itu minyak ataupun air atau aquadest. Tipe emulsi M/A ketika dilarutkan dalam air maka sediaan krim (emulsi) tersebut larut dalam air. Jika tipe emulsi A/M ketika dilarutkan dalam minyak maka sediaan krim (emulsi) tersebut larut dalam minyak. Untuk menentukan hasil yang lebih akurat suatu sediaan tersebut homogen atau tidak ketika ditambahkan pelarut baik minyak ataupun air dapat menggunakan bantuan instrumen yaitu mikroskop.

4.2 Uji Konduktivitas

Uji konduktivitas atau dikenal dengan uji hantaran listrik. Pengujian ini dilakukan dengan bantuan sepasang elektrode yang terhubung dengan lampu dan suatu sumber listrik. Emulsi dengan fase kontinyu cair akan memiliki konduktivitas yang tinggi. Jika dibandingkan dengan fase kontinyu minyak akan memiliki konduktivitas yang rendah. Jika tipe fase M/A (minyak dalam air) maka sediaan memiliki konduktivitas tinggi sehingga

dapat menghantarkan listrik dan lampu akan menyala. Jika tipe fase A/M (air dalam minyak) maka sediaan memiliki konduktivitas rendah sehingga tidak mampu menghantarkan listrik dan lampu tidak menyala.

4.3 Uji Kelarutan Warna

Uji kelarutan warna ini dengan menggunakan zat warna. Zat warna memiliki kelarutan yang spesifik misalnya sudan III yang hanya dapat larut dalam pelarut minyak. Hal ini dapat dimanfaatkan untuk menentukan tipe dari krim (emulsi). Jika sediaan krim (emulsi) dilarutkan dalam zat warna yang dapat larut dalam air maka sediaan tersebut tipe minyak dalam air. Jika sediaan emulsi dilarutkan dalam zat warna yang dapat larut dalam minyak maka sediaan tersebut tipe air dalam minyak.

4.4 Uji Fluoresensi

Uji fluoresensi ini menggunakan sinar UV berfluoresensi. Jika sediaan krim (emulsi) tipe A/M (air dalam minyak) ketika di sinari sinar UV berfluoresensi maka sediaan berfluoresensi sepenuhnya. Jika sediaan krim (emulsi) tipe M/A (minyak dalam air) ketika di sinari sinar UV berfluoresensi maka fluoresensi akan berbintik-bintik.

4.5 Uji Arah Creaming

Creaming merupakan suatu kondisi dimana suatu komponen emulsi saling berpisah dan salah satu komponen yang memiliki berat jenis yang rendah akan mengapung pada permukaan komponen lainnya. Jika bobot jenis tinggi dari kedua fase diketahui, maka arah creaming dari fase terdispersi menunjukkan adanya tipe emulsi m/a. Jika cream emulsi menuju

ke bawah berarti emulsi a/m. Hal tersebut disebabkan bahwa bobot jenis minyak lebih kecil dibandingkan dengan bobot jenis air yaitu 1 gr/ml.

BAB V

RHEOLOGI DAN KETIDAKSTABILAN SEDIAAN SEMISOLID

5.1 Rheologi

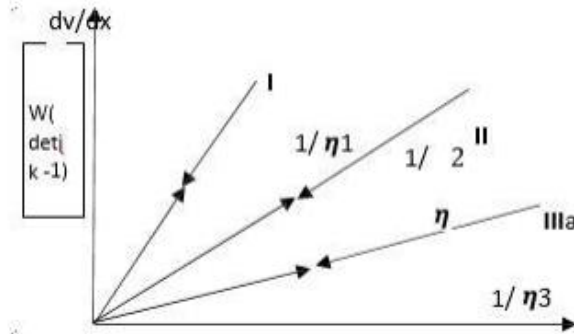
Rheologi merupakan suatu ilmu yang mempelajari mengenai sifat aliran dari suatu zat baik yang bersifat liquid, semisolid, solid dan gas (MacAleese, 2021). Sifat dari daya alir suatu zat baik liquid maupun semisolid sangat berkaitan erat dengan kekentalan suatu zat atau yang dikenal dengan viskositas. Viskositas merupakan sifat dari suatu zat yang mempertahankan kedudukannya untuk mengalir. Adapun kebalikan dari kekentalan yaitu fluiditas. Temperatur menjadi faktor yang berpengaruh terhadap kekentalan dari suatu sediaan, jika terjadi peningkatan dari temperatur maka kekentalan atau viskositas dari suatu sediaan akan berkurang.

Penentuan viskositas dari suatu sediaan farmasi menjadi parameter yang penting. Hal itu berlaku pada sediaan liquid seperti suspensi, emulsi dan larutan. Untuk sediaan semisolid seperti gel, krim, lotion dan pasta. Dengan menerapkan prinsip rheologi akan menjamin keseragaman dari suatu sediaan dan kenyamanan pengguna saat mengkonsumsi suatu sediaan farmasi. Selain itu juga, rheologi akan berperan dalam bioavibilitas dari sediaan dan stabilitas fisik sediaan obat (Suzan, 2016).

Sifat alir umumnya digambarkan melalui hubungan yang ditimbulkan oleh adanya tegangan antar permukaan dari partikel-partikel penyusun sediaan yang kemudian dikenal dengan *shearing stress* (tegangan geser) dan *shearing rate* (laju geser) (Rukmana, 2016). *Shearing rate* merupakan perbedaan kecepatan dua zat atau cairan dari suatu sediaan, sedangkan *shearing stress* dari partikel penyusun sediaan merupakan gaya per satuan luas yang dibutuhkan untuk menghasilkan laju geser tertentu. Hubungan antara *shearing rate* dan *shearing stress* umumnya di gambarkan pada suatu kurva yang disebut rheogram (Rukmana, 2016).

Terdapat dua jenis tipe aliran yaitu cairan newton dan cairan non newton. Cairan newton merupakan tipe aliran yang memiliki hubungan yang linear antara tegangan geser dan laju geser dengan viskositas dan koefesien viskositas. Adapun untuk cairan non newton tidak memiliki hubungan yang linier antara tegangan geser dan laju geser atau dengan kata lain viskositas dari suatu sediaan akan berubah-ubah bergantung pada besarnya tekanan yang diberikan.

Aliran newton merupakan suatu tipe aliran yang memiliki hubunga yang linier antara *shearing stress* dan *shearing rate*. Contoh jenis cairan tipe ini yaitu air, etanol, gliserol, larutan gula dan larutan garam. Adapun untuk rheogram dari tipe aliran ini yaitu sebagai berikut.

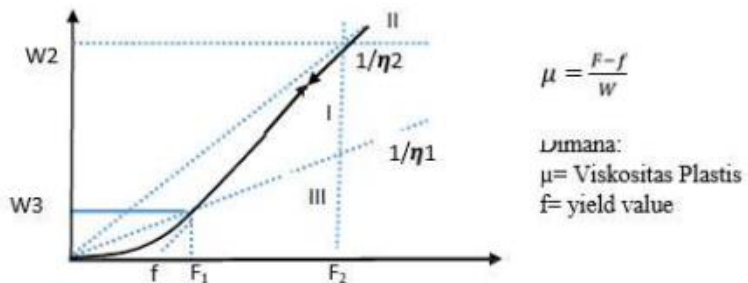


Gambar 5.1 Rheogram aliran newton dengan viskositas yang berbeda (Wijaya *et al.*, 2021)

Tipe aliran non newton dibedakan menjadi tiga tipe berdasarkan viskositas dan perbedaan komponen penyusun sediaan. Cairan tipe ini bergantung pada kekentalan sediaan, gravitasi normal dan tekanan (Fatahian, 2018).

1. Aliran Plastis

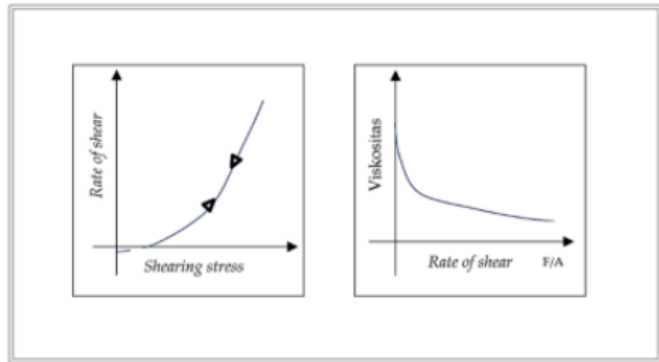
Tipe aliran plastis sering dijumpai pada sediaan suspensi dan gel. Berikut rheogram aliran plastis.



Gambar 5.2 Rheogram aliran plastis (Wijaya *et al.*, 2021)

2. Aliran Pseudoplastis

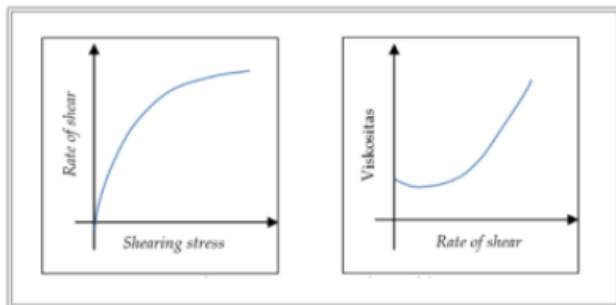
Tipe aliran pseudoplastik sering dijumpai pada sediaan emulsi. Berikut rheogram aliran pseudplastis.



Gambar 5.3 Kurva Aliran Pseudoplastis (Fitriana *et al.*, 2022)

3. Aliran Dilatan

Tipe aliran dilatan sering dijumpai pada sediaan solid dan sediaan emulsi yang memiliki viskositas yang tinggi.



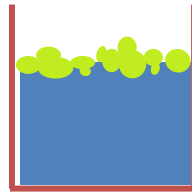
Gambar 5.4 Kurva Aliran Dilatan (Fitriana *et al.*, 2022)

5.3 Ketidakstabilan Sediaan Semisolid

Ketidakstabilan suatu sediaan akan mempengaruhi dari segi kenampakan suatu sediaan, efek terapeutik dan lain sebagainya yang mana akan mempengaruhi mutu dari suatu sediaan. Maka dari itu perlu untuk mengetahui berbagai jenis bentuk ketidakstabilan suatu sediaan. Berikut merupakan bentuk ketidakstabilan dari sediaan krim (emulsi) yaitu sebagai berikut:

1. *Creaming* dan Sedimentasi

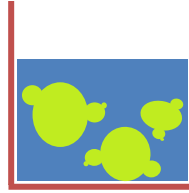
Creaming yaitu kondisi dimana sediaan emulsi terjadi pemisahan antara kedua fase yaitu fase terdispersi dan fase pendispersi. Tetapi, kedua fase tersebut dapat menjadi menyatu homogen kembali dengan adanya perlakuan pengocokan. Perbedaan antara *creaming* dan sedimentasi yaitu pada arah Bergeraknya fase terdispersi. Pada *creaming* fase terdispersi menjadi Bergerak ke atas. Sedangkan, pada sedimentasi fase terdispersi Bergerak ke posisi bawah. Adapun upaya untuk mengatasi *creaming* dengan memilih fase terdispersi dan fase pendispersi yang memiliki kerapatan yang kecil atau tidak terlalu besar (Wahyuningsih & Setianto, 2021).



Gambar 5.5. *Creaming* dan Sedimentasi

2. Agregasi dan Koalesensi

Kondisi agregasi dan koalesensi merupakan suatu kondisi dimana fase terdispersi dalam sediaan emulsi berpisah dengan fase lainnya kemudian membentuk agregat lalu agregat tersebut bergabung menjadi suatu fase yang terpisah dalam sediaan emulsi. Agregasi dapat mempercepat kondisi emulsi menjadi *creaming* ataupun sedimentasi. Sedangkan pada kondisi Koalesensi dapat menyebabkan pecahnya emulsi. Jika sediaan emulsi mengalami kondisi agregasi maka akan menyebabkan sediaan menjadi koalesensi. Tetapi jika sediaan mengalami kondisi koalesensi tidak akan menyebabkan sediaan menjadi agregasi.



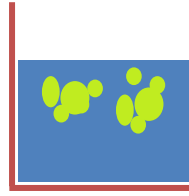
Gambar 5.6. Agregasi dan Koalesensi

3. Fase Inversi

Fase inversi merupakan suatu kondisi dimana tipe dari sediaan emulsi menjadi terbalik misalnya tipe *oil in water* berubah menjadi tipe *water in oil*. Kondisi tersebut disebabkan oleh berubahnya rasio fase volume atau dengan ditambahkannya suatu elektrolit. Konsentrasi fase terdispersi dapat mempengaruhi terjadinya fase inversi. Pada konsentrasi fase terdispersi yang akan menyebabkan terjadinya fase inversi pada konsentrasi 74%. Untuk mengatasi hal tersebut dapat dilakukan dengan konsentrasi dari fase terdispersi tidak lebih dari 60 % (Wahyuningsih & Setianto, 2021).

4. Flokulasi

Flokulasi merupakan suatu kondisi yang disebabkan oleh lemahnya gaya tolak menolak antara droplet yang terdistribusi dalam emulsi. Hal tersebut mengakibatkan droplet akan saling berdekatan. Untuk mengatasi ketidakstabilan ini dapat dilakukan dengan cara pengocokan, namun untuk mencegah terjadinya pelekatan yang kuat, maka diperlukan penambahan “pelindung”. Pelindung tersebut dapat diperoleh dengan penambahan musilago. Mucilago dapat melindungi permukaan droplet terdispersi, sehingga akan mudah terlepas saat dikocok (Martin *et.al*, 2008).



Gambar 5.7 Flokulasi

5. Pemecahan Emulsi

Pemecahan sediaan emulsi ketidakstabilan ini dapat timbul disebabkan lapisan pelindung droplet yang sudah rusak. Pada ketidakstabilan emulsi ini, pengocokan tidak dapat menjadi solusi untuk dapat mendispersikan kembali pelindung droplet, karena lapisan yang mengelilingi droplet telah rusak dan droplet cenderung untuk bergabung (Ansel, 2008; Martin, *et al.*, 2008). Dengan pemilihan dengan cermat jenis pelindung atau biasa disebut dengan emulgator dan penentuan jumlah konsentrasi emulgator dapat menjadi solusi untuk mencegah terjadinya ketidakstabilan emulsi tipe tersebut (Wahyuningsih & Setianto, 2021).

Selain sediaan emulsi, sediaan semisolid seperti gel dapat mengalami ketidakstabilan yaitu sinerisis dan *swelling*. Sinerisis atau dikenal dengan pengerutan merupakan suatu kondisi dimana sediaan gel mengeluarkan air atau dengan kata lain kondisi dimana air keluar dari sediaan gel. Kondisi ini dapat terjadi pada gel tipe hidrogel dan organogel (Kuncari *et al.*, 2014). *Swelling* atau pengembangan merupakan suatu kondisi dimana gel dapat menyerap air. Hal tersebut disebabkan oleh basis gel atau gelling agent dapat menyerap air dari udara sehingga gel akan bertambah volume air nya (Hakim & Zaini, 2013).

DAFTAR PUSTAKA

- Afianti, H. P., & Murrukmiyadi, M. 2015. Pengaruh variasi kadar gelling agent HPMC terhadap sifat fisik dan aktivitas antibakteri sediaan gel ekstrak etanolik daun kemangi (*Ocimum basilicum* L. *forma citratum* Back.). *Majalah Farmaseutik*. Vol. 11(2), 307-315.
- Anggun, B. D., & Pambudi, D. B. 2020. Uji Stabilitas Fisik Formula Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lamk.). *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. Vol. 13(2), 115-122. <https://doi.org/10.48144/jiks.v13i2.260>
- Annisa, L. 2017. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisika-Kimia Sediaan Gel Etil p-Metoksisinamat dari Rimpang Kencur (*Kaempferia galanga* Linn.) (*Bachelor's thesis*, FKIK UIN JAKARTA).
- Ardana, M., Aeyni, V., & Ibrahim, A. 2015. Formulasi dan optimasi basis gel HPMC (*hidroxy propyl methyl cellulose*) dengan berbagai variasi konsentrasi. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*. Vol. 3(2), 101-108. <https://doi.org/10.25026/jtpc.v3i2.95>
- Aryani, R. 2015. Formulasi dan Uji Stabilitas Krim Kombinasi Alfa Tokoferol Asetat dan Etil Vitamin C sebagai Pelembab Kulit. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*. Vol. 14(1), 38-46. <http://dx.doi.org/10.36465/jkbth.v14i1.110>
- Dewi, Y. N., Mulyanti, D., & Maulana, I. T. 2015. Optimasi formulasi basis sediaan emulgel dengan variasi konsentrasi surfaktan. *Prosiding Farmasi*, hh. 287-291. <http://dx.doi.org/10.29313/.v0i0.1890>

- Hidayah, R. N., Gozali, D., Hendriani, R., & Mustarichie, R. 2020. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Hair Tonic Anti Alopesia. *Majalah Farmasetika*. Vol. 5(5), 218-232.
- Hidayat, I. R., Zuhrotun, A., & Sopyan, I. 2021. *Design-Expert Software* sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*. Vol. 6(1), 99-120. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842>
- Howard C. Ansel. 2011. Pengantar Betuk Sediaan Farmasi. Jakarta: Universitas Indonesia (UI-Press).
- Isrofah, I. 2015. Efektifitas Salep Ekstrak Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten) Steenis) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Bakar Derajat 2 Termal pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*). *IJNP (Indonesian Journal of Nursing Practices)*. Vol. 2(1), 27-39. <https://doi.org/10.18196/ijnnp.v2i1.667>
- Kemenkes RI. 2014. Farmakope Indonesia Edisi V tahun 2014. Jakarta: Kemenkes RI.
- Lumentut, N., Edi, H. J., & Rumondor, E. M. 2020. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim Ekstrak Etanol Kulit Buah Pisang Goroho (*Musa acuminata* L.) Konsentrasi 12.5% Sebagai Tabir Surya. *Jurnal Mipa*. Vol. 9(2), 42-46. <https://doi.org/10.35799/jmuo.9.2.2020.28248>
- Maesaroh, I., & Silviani, S. 2019. Formulasi Sediaan Pasta Gigi Karbon Aktif dengan Basis *Virgin Coconut Oil* (VCO). *Jurnal Ilmiah Manuntung*. Vol. 5(1), 8-17.
- MAHANANI, R. M. A. P. 2009. Efek Penambahan Berbagai Peningkat Penetrasi Terhadap Penetrasi Perkutaneal Gel Natrium Diklofenak Secara In Vitro (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta).
- Munawiroh, S. Z., & SF, P. D. 2019. Formulasi Sediaan Pasta Gigi Bubuk Siwak (*Salvadora Persica*) Dengan Carbopol 940 sebagai *Gelling Agent* Dan Uji Aktivitas Antibakteri

<http://hdl.handle.net/123456789/15865>

- Mursyid, A. M. 2017. Evaluasi Stabilitas Fisik Dan Profil Difusi Sediaan Gel (Minyak Zaitun). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. Vol. 4(1), 205-211.
- Nurdianti, L., Annissya, W. F., Pamela, Y. M., Novianti, E., Audina, M., & Kurniasari, E. 2016. Formulasi sediaan pasta gigi herbal kombinasi ekstrak daun sirih (*Piper betle*) dan kulit buah jeruk lemon (*Citrus limon burm f.*) sebagai pemutih dan antiseptik pada gigi. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*. Vol. 16(1), 177-187.
<http://dx.doi.org/10.36465/jkbth.v16i1.181>
- Pratasik, M. C., Yamlean, P. V., & Wiyono, W. I. 2019. Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan krim ekstrak etanol daun sesewanua (*Clerodendron squamatum* Vahl.). *Pharmacon*. Vol. 8(2), 261-267.
<https://doi.org/10.35799/pha.8.2019.29289>
- Priani, S. E., Darijanto, S. T., Suciati, T., & Iwo, M. I. 2013. Formulasi sediaan emulgel untuk penghantaran transdermal ketoprofen. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. Vol. 38(1), 37-42.
- Qomara, W. F. 2023. Evaluasi Stabilitas dan Inkompatibilitas Sediaan Oral Liquid. *Majalah Farmasetika*. Vol. 8(3).
<https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v8i3.44346>
- Rahayu, N., & Mita, S. R. 2016. Efek Penggunaan Tunggal dan Kombinasi Asam Oleat sebagai Peningkat Penetrasi pada Sediaan Transdermal. *Farmaka*. Vol. 14(1), 82-92.
<https://doi.org/10.24198/jf.v14i1.8616.g4154>
- Rahayu, W. S., Utami, P. I., & Fajar, S. I. 2016. Penetapan Kadar Tablet Ranitidin Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-Vis dengan Pelarut Metanol. *PHARMACY: Jurnal*

- Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, Vol. 6(03). <http://dx.doi.org/10.30595/pji.v6i3.881>
- Rahmatini, R. 2015. Evaluasi Khasiat Dan Keamanan Obat (Uji Klinik). *Majalah Kedokteran Andalas*. Vol. 34(1), 31-38. <https://doi.org/10.22338/mka.v34.i1.p31-38.2010>
- Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Mariam E Quinin. 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition . UK: Pharmaceutical Press.
- Robert, Tungadi. 2020. *Teknologi Nano Sediaan Liquida dan Semisolida*. Jakarta: Sagung Seto.
- Sayuti, N. A. 2015. Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan gel ekstrak daun ketepeng cina (*Cassia alata* l.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. hh. 74-82. <https://doi.org/10.22435/jki.v5i2.3500>
- Setiawan, A., Niswantari, N., & Rusli, N. 2019. Penggunaan Emulgator VCO (*Virgin Coconut Oil*) Dalam Sediaan Krim transdermal Asetosal. *Warta Farmasi*. Vol. 8(2), 81-90. <https://doi.org/10.46356/wfarmasi.v8i2.120>
- SHINTA ANGGI, R. I. S. T. I. A. N. A. 2022. Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) Sebagai Antibakteri *Staphylococcus aureus* (Doctoral dissertation, Universitas Al-Irsyad Cilacap). <http://repository.universitalirsyad.ac.id/id/eprint/221>
- Simatupang, E. J. 2018. Formulasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Dari Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium Aqueum* (Burm. F.) Alston) (Doctoral dissertation, INSTITUT KESEHATAN HELVETIA MEDAN).
- SUFYAN, A. 2021. Pemanfaatan Limbah Kulit Pisang Kepok (*Musa paradisiaca*) Menjadi Sabun Sanitizer Dengan Penambahan Ampas Kopi Sebagai Scrubbing Agent (Doctoral dissertation, Politeknik Negeri Sriwijaya).

- Sugiharta, S., & Ningsih, W. 2021. Evaluasi Stabilitas Sifat Fisika Kimia Sediaan Krim Ketoconazole dengan Metode Stabilitas Penyimpanan Jangka Panjang. *Majalah Farmasetika*, Vol. 6, 162-175. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i0.36707>
- Suhery, W. N., Fernando, A., & Has, N. 2016. Uji aktivitas antioksidan dari ekstrak bekatul padi ketan merah dan hitam (*Oryza sativa* L. var. *Glutinosa*) dan formulasinya dalam sediaan krim. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*. Vol. 13(1), 101-115.
- Sukmawati, A., Laeha, M. N. A., & Suprpto, S. 2019. Efek Gliserin sebagai Humectan Terhadap Sifat Fisik dan Stabilitas Vitamin C dalam Sabun Padat. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol. 14(2), 40-47. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v14i2.5937>
- Syurgana, M. U., Febrina, L., & Ramadhan, A. M. 2017, November. Formulasi pasta gigi dari limbah cangkang telur bebek. *In Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. Vol. 6, pp. 127-140. <https://doi.org/10.25026/mpc.v6i1.275>
- Trisnayanti, N. K. A., Dewantara, I. G. N. A., & Prasetya, I. G. N. J. A. 2015. Uji iritasi gelling agent semi sintetik HPMC pada kelinci. *Jurnal farmasi udayana*. Vol. 4(1).
- Yanhendri, S. W. Y. 2012. Berbagai bentuk sediaan topikal dalam dermatologi. *Cermin Dunia Kedokteran*, 194(39), 6.