

*CHRISTIN JONATHAN*

**PENGARUH BEBERAPA KOMBINASI ANTIOKSIDAN ASKORBIL  
PALMITAT DAN  $\alpha$  - TOKOFEROL TERHADAP STABILITAS KIMIA  
KETOKONAZOL DALAM KRIM VANISING NONIONIK**



No. INDUK	1575 / 96
TGL	27.5.96
REVISI	
REVISI	FF
REVISI	JCN
REVISI	P-1
KCP. KE	(1 SATU)

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA  
SURABAYA  
1995**

PENGARUH BEBERAPA KOMBINASI ANTIOKSIDAN ASKORBIL  
PALMITAT DAN  $\alpha$  - TOKOFEROL TERHADAP STABILITAS KIMIA  
KETOKONAZOL DALAM KRIM VANISING NONIONIK

SKRIPSI

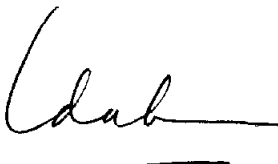
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh  
Gelar Sarjana Farmasi Pada Fakultas Farmasi  
Universitas Katolik Widya Mandala  
Surabaya  
1995

Oleh

CHRISTIN JONATHAN

NRP : 2443089033

Disetujui oleh



(Dra. Idajani, MS., Apt.)

Pembimbing I



(Drs. Soewandhy W., Apt.)

Pembimbing II

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas karunia rahmat-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan skripsi yang sederhana ini. Adapun skripsi ini dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala.

Kami menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini telah banyak mendapat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Ibu Dra. Idajani Hadinoto, MS, Apt. dan Bapak Drs. Soewandhy Widjaja, Apt. selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberikan bimbingan, dorongan, bantuan, saran dan petunjuk sehingga tersusunnya skripsi ini.
2. Ketua Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga beserta staf yang telah memberi bantuan pemeriksaan bahan untuk penelitian.
3. Panitia skripsi yang telah berkenan memeriksa skripsi
4. Kedua orang tua, teman-teman dan semua pihak yang telah membantu menyelesaikan penelitian ini.

Sehingga semua bantuan dari berbagai pihak diatas mendapat imbalan dari Tuhan Yang Maha Kuasa, dan harapan saya semoga penelitian ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu farmasi dimasa yang akan datang.

Surabaya, Juni 1995

Penyusun



## ABSTRAK

Pengujian stabilitas kimia suatu sediaan perlu dilakukan, karena sediaan diharapkan dapat memberikan efek terapeutik yang optimal.

Pada penelitian ini digunakan sediaan ketokonazol dalam krim vanising nonionik pada pH 7 yang mengandung berbagai macam kombinasi antioksidan askorbil palmitat dan  $\alpha$ -tokoferol, yaitu Formula I : sediaan tanpa antioksidan, Formula II : sediaan dengan antioksidan askorbil palmitat 0,2% dan  $\alpha$ -tokoferol 0,05%, Formula III : sediaan dengan antioksidan askorbil palmitat 0,15% dan  $\alpha$ -tokoferol 0,1%, Formula IV : sediaan dengan antioksidan askorbil palmitat 0,175% dan  $\alpha$ -tokoferol 0,75%.

Urutan harga tetapan laju peruraian (k) terkecil dan "shelf-life" ( $t_{90\%}$ ) yang besar adalah formula II, formula IV, formula III dan formula I.

Dengan demikian diketahui bahwa sediaan ketokonazol dalam krim vanising nonionik dan  $\alpha$ -tokoferol yang mempunyai tetapan laju peruraian (k) terkecil adalah formula II.



## DAFTAR ISI

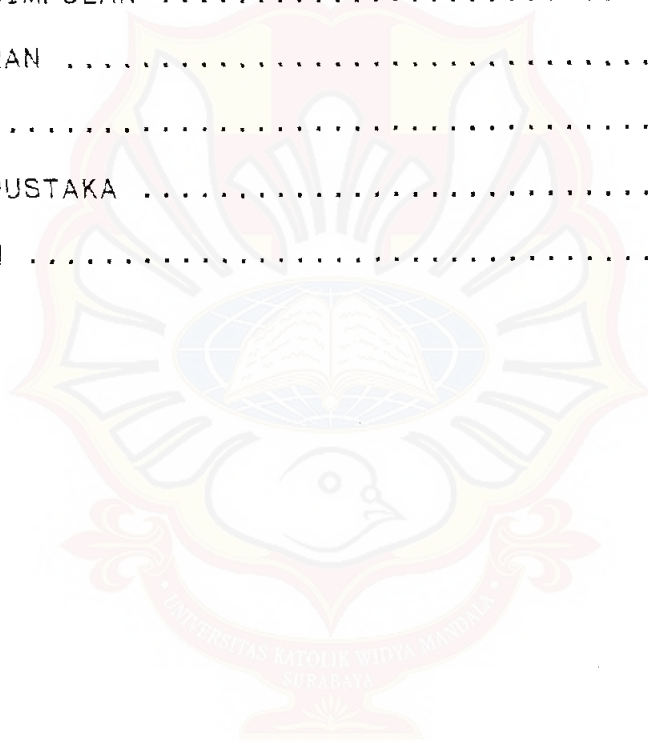
	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
BAB	
I. PENDAHULUAN	
I.1. Latar belakang masalah .....	1
I.2. Permasalahan .....	5
I.3. Tujuan penelitian .....	5
I.4. Perumusan hipotesis .....	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Stabilitas sediaan farmasi .....	8
II.1.1. Jenis stabilitas .....	8
II.1.1.1. Stabilitas kimia .....	8
II.1.1.2. Stabilitas fisika .....	10
II.1.1.3. Stabilitas mikrobiologik .....	11
II.1.1.4. Stabilitas terapeutik .....	11
II.1.1.5. Stabilitas toksikologi .....	12
II.1.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi sta- bilitas sediaan farmasi .....	12
II.1.2.1. Pengaruh fisik .....	12
II.1.2.1.1. Pengaruh suhu .....	12
II.1.2.1.2. Pengaruh kelembaban .....	13
II.1.2.1.3. Pengaruh cahaya .....	14
II.1.2.1.4. Pengaruh radiasi .....	14
II.1.2.2. Pengaruh mekanis .....	15
II.1.2.3. Pengaruh mikroorganismes .....	15
II.1.2.4. Pengaruh kimia .....	16
II.1.2.5. Pengaruh katalisator .....	16

II.1.3. Mekanisme ketidakstabilan kimia .....	16
II.1.3.1. Hidrolisis .....	16
II.1.3.2. Oksidasi .....	17
II.1.3.3. Reaksi lain .....	18
II.1.4. Laju dan order reaksi .....	19
II.1.4.1. Laju reaksi .....	19
II.1.4.2. Order reaksi .....	20
II.1.4.2.1. Order nol .....	20
II.2. Antioksidan .....	23
II.2.1. Tinjauan umum antioksidan .....	23
II.2.2. Penggolongan antioksidan .....	24
II.2.2.1. Penggolongan antioksidan berdasar- kan mekanisme kerja .....	24
II.2.2.1.1. Antioksidan sejati .....	24
II.2.2.1.2. Antioksidan reduktor .....	27
II.2.2.1.3. Antioksidan sinergis .....	27
II.2.2.2. Penggolongan antioksidan berdasar- kan sistem emulsi .....	28
II.3. Ketokonazol .....	28
II.3.1. Sifat fisika dan kimia .....	28
II.3.2. Stabilitas kimia .....	29
II.3.3. Farmakologi .....	29
II.3.4. Dosis .....	30
II.3.5. Efek samping .....	30
II.4. Krim vanising .....	30
II.4.1. Tinjauan umum krim .....	30
II.4.2. Tinjauan krim vanising .....	31
II.4.3. Evaluasi sediaan krim .....	32
II.4.3.1. Evaluasi estetik .....	33
II.4.3.2. Evaluasi fisika-kimia .....	33
II.4.3.3. Evaluasi mikrobiologi .....	34
II.4.3.4. Evaluasi terapeutik .....	34
II.4.3.5. Evaluasi toksikologi .....	35
III. METODE PENELITIAN	
III.1. Bahan dan alat .....	36
III.1.1. Bahan .....	36
III.1.2. Alat .....	37
III.2. Metode kerja .....	37
III.2.1. Rancangan penelitian .....	37
III.2.2. Evaluasi data .....	40
III.2.3. Tahapan penelitian .....	43
III.2.4. Skema kerja .....	43

III.2.5. Tahapan kerja .....	43
III.2.5.1. Uji kualitatif ketokonazol .....	43
III.2.5.2. Uji kuantitatif ketokonazol .....	44
III.2.5.3. Uji kualitatif antioksidan askor- bil palmitat .....	44
III.2.5.4. Uji kualitatif antioksidan $\alpha$ -toko- ferol .....	45
III.3. Pembuatan sediaan .....	45
III.3.1. Penyimpanan sediaan .....	47
III.4. Evaluasi sediaan .....	48
III.4.1. Pengujian secara fisika .....	48
III.4.1.1. Pengujian penampilan sediaan.....	48
III.4.1.2. Pengujian pH sediaan .....	48
III.4.1.3. Pengujian tipe emulsi .....	49
III.4.1.4. Pengujian viskositas sediaan.....	49
III.4.1.5. Pengamatan ukuran partikel .....	50
III.4.1.6. Pengujian homogenitas sediaan ....	50
III.4.2. Pengujian secara kimia .....	50
III.4.2.1. Pembuatan larutan baku induk .....	51
III.4.2.2. Pembuatan larutan baku kerja .....	51
III.4.2.3. Penentuan panjang gelombang maksi- mum .....	52
III.4.2.4. Pembentukan kurva baku .....	52
III.4.2.5. Pembuatan larutan baku recovery ..	52
III.4.2.6. Pembentukan kurva baku recovery ..	53
III.4.2.7. Penentuan kadar ketokonazol dalam krim vanising nonionik .....	53
IV. HASIL PENELITIAN	
IV.1. Uji kualitatif ketokonazol .....	55
IV.2. Uji kuantitatif ketokonazol .....	57
IV.3. Uji kualitatif antioksidan askor- bil palmitat .....	57
IV.4. Uji kualitatif antioksidan $\alpha$ -tokoferol.	59
IV.5. Pengujian sediaan secara fisika .....	59
IV.5.1. Pengujian penampilan sediaan .....	59
IV.5.2. Pengujian pH sediaan .....	60
IV.5.3. Pengujian tipe emulsi .....	60
IV.5.4. Pengujian viskositas sediaan .....	61
IV.5.5. Pengujian ukuran partikel .....	62
IV.5.6. Pengujian homogenitas sediaan .....	69



IV.6. Pengujian sediaan secara kimia .....	72
IV.6.1. Pembuatan larutan baku induk .....	72
IV.6.2. Pembuatan larutan baku kerja .....	72
IV.6.3. Penentuan panjang gelombang maksimum.	72
IV.6.4. Pembentukan kurva baku .....	74
IV.6.5. Pembentukan kurva baku recovery .....	74
IV.6.6. Penentuan kadar ketokonazol dalam krim vanising nonionik .....	76
IV.7. Evaluasi Data .....	80
V. PEMBAHASAN .....	82
VI. KESIMPULAN .....	87
VII. SARAN .....	88
ABSTRAK .....	89
DAFTAR PUSTAKA .....	90
LAMPIRAN .....	93



## DAFTAR TABEL

TABEL	Halaman
I. PENENTUAN KADAR (%) .....	39
II. PENENTUAN TETAPAN LAJU PERURAIAN .....	39
III. PENENTUAN "SHELF-LIFE" (T90%) .....	40
IV. RANGKUMAN RUMUS ANAVA ACAK SEMPURNA .....	41
V. RANGKUMAN RUMUS ANAVA BLOK ACAK .....	42
VI. FORMULA SEDIAAN KETOKONAZOL DALAM KRIM VANISING NONIONIK YANG MENGANDUNG ANTI- OKSIDAN ASKORBIL PALMITAT DAN $\alpha$ -TOOFEROL ..	46
VII. PEMBUATAN LARUTAN BAKU KERJA KETOKONAZOL ..	51
VIII. PENGUJIAN PENAMPILAN SEDIAAN KRIM FORMULA I, II, III, IV .....	59
IX. PENGUJIAN pH SEDIAAN KRIM FORMULA I, II, III, IV .....	60
X. PENGUJIAN TIPE EMULSI SEDIAAN KRIM FORMULA I, II, III, IV .....	61
XI. PENGUJIAN VISKOSITAS SDIAAN KRIM FORMULA I, II, III, IV .....	61
XII. LOG DISTRIBUSI NORMAL UKURAN PARTIKEL DALAM SEDIAAN KRIM FORMULA I, II, III, IV .....	63
XIII. DIAMETER UKURAN PARTIKEL DALAM SEDIAAN KRIM FORMULA I, II, III, IV .....	69
XIV. PENGUKURAN HOMOGENITAS SEDIAAN KRIM FORMULA I .....	70
XV. PENGUKURAN HOMOGENITAS SEDIAAN KRIM FORMULA II .....	70
XVI. PENGUKURAN HOMOGENITAS SEDIAAN KRIM FORMULA III .....	71

XVII. PENGUKURAN HOMOGENITAS SEDIAAN KRIM FORMULA IV .....	71
XVIII. PENGUKURAN NILAI SERAPAN KADAR LARUTAN KETOKONAZOL PADA KONSENTRASI 150 DAN 250 mcg/ml DALAM HCl 0,1 N .....	73
XIX. PENGUKURAN NILAI SERAPAN LARUTAN BAKU KERJA .....	74
XX. PENGUKURAN NILAI SERAPAN LARUTAN RECOVERY KETOKONAZOL .....	75
XXI. PENENTUAN KADAR KETOKONAZOL DALAM SEDIAAN KRIM FORMULA I DENGAN INTERVAL WAKTU 0 - 90 HARI .....	77
XXII. PENENTUAN KADAR KETOKONAZOL DALAM SEDIAAN KRIM FORMULA II DENGAN INTERVAL WAKTU 0-90 HARI .....	77
XXIII. PENENTUAN KADAR KETOKONAZOL DALAM SEDIAAN KRIM FORMULA III DENGAN INTERVAL WAKTU 0-90 HARI .....	78
XXIV. PENENTUAN KADAR KETOKONAZOL DALAM SEDIAAN KRIM FORMULA IV DENGAN INTERVAL WAKTU 0-90 HARI .....	78
XXV. HARGA TETAPAN LAJU PERURAIAN (K) DAN "SELF-LIFE" (t <sub>90%</sub> ) SEDIAAN KRIM FORMULA I, II, III, IV .....	81

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Spektrum infra merah ketokonazol .....	55
2. Spektrum infra merah ketokonazol hasil percobaan .....	56
3. Termogram DSC ketokonazol .....	57
4. Termogram DSC askorбил palmitat .....	58
5. Kurva hubungan antara % frekuensi vs ukuran partikel ( $\mu$ ) .....	64
6. Kurva hubungan antara % frekuensi kumulatif vs log ukuran partikel ( $\mu$ ) pada formula I .....	65
7. Kurva hubungan antara % frekuensi kumulatif vs log ukuran partikel ( $\mu$ ) pada formula II .....	66
8. Kurva hubungan antara % frekuensi kumulatif vs log ukuran partikel ( $\mu$ ) pada formula III .....	67
9. Kurva hubungan antara % frekuensi kumulatif vs log ukuran partikel ( $\mu$ ) pada formula IV .....	68
10. Kurva hubungan antara nilai serapan vs panjang gelombang (nm) .....	73
11. Kurva hubungan antara nilai serapan vs konsentrasi (mcq/ml) .....	75
12. Kurva kadar ketokonazol (%) vs waktu penyimpanan (hari) pada replikasi 1 .....	79

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	halaman
1. Daftar nilai-nilai bilangan gelombang infra merah ketokonazol pada pelat KBr (hasil pengamatan) .....	92
2. Perhitungan uji homogenitas sediaan krim ketokonazol formula I .....	93
3. Perhitungan uji homogenitas sediaan krim ketokonazol formula II .....	94
4. Perhitungan uji homogenitas sediaan krim ketokonazol formula III .....	95
5. Perhitungan uji homogenitas sediaan krim ketokonazol formula IV .....	96
6. Perhitungan anava blok acak terhadap prosen kadar rata-rata ketokonazol dalam krim formula I, II, III, IV .....	97
7. Uji Tuckey (HSD) terhadap prosen kadar rata-rata ketokonazol dalam krim formula I, II, III, IV .....	99
8. Perhitungan anava acak sempurna terhadap laju peruraian (K) dalam krim formula I, II, III, IV .....	100
9. Uji Tuckey (HSD) terhadap tetapan laju peruraian (K) ketokonazol dalam krim formula I, II, III, IV .....	102
10. Perhitungan anava acak sempurna terhadap "shelf-life" (t <sub>90%</sub> ) ketokonazol dalam krim formula I, II, III, IV .....	103
11. Uji Tuckey (HSD) terhadap "shelf-life" (t <sub>90%</sub> ) ketokonazol dalam krim formula I, II, III, IV .....	105
12. Daftar nilai-nilai X <sup>2</sup> pada taraf kemaknaan 5% dan 1% .....	106

13. Daftar nilai-nilai R ada taraf kemaknaan 5% dan 1% .....	107
14. Daftar nilai-nilai F ada taraf kemaknaan 5% ..	108
15. Tabel nilai-nilai Q ada taraf kemaknaan 5% ...	109
16. Brosur askorбил palmitat .....	110
17. Sertifikat Analisis Ketokonazol .....	111

