

**FORMULASI DAN OPTIMASI GEL SUBMIKRO PARTIKEL
KETOKONAZOL MENGGUNAKAN VARIASI
KONSENTRASI CARBOPOL®934 DAN HPMC 60-SH SERTA
UJI *IN-VIVO* TERHADAP *Trichophyton sp.***

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana
Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh:

APRILI MAZONA

08061381419076

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**


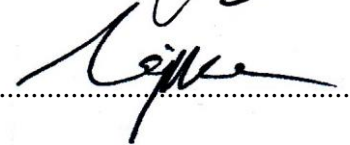
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL

Judul Makalah Hasil : FORMULASI DAN OPTIMASI GEL SUBMIKRO
PARTIKEL KETOKONAZOL MENGGUNAKAN
VARIASI KONSENTRASI CARBOPOL[®]934 DAN
HPMC 60-SH SERTA UJI *IN-VIVO* TERHADAP
Trichophyton sp.
Nama Mahasiswa : APRILI MAZONA
NIM : 08061381419076
Jurusan : FARMASI


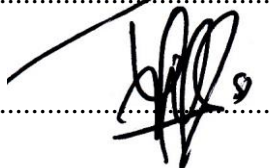

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 September 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 13 September 2018


Pembimbing :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....
NIP. 197103101998021002 
2. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....
NIP. 198803252015042002 

Pembahas :

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. (.....
NIP. 195810261987032002 
2. Annisa Amriani S., M.Farm., Apt. (.....
NIPUS. 198412292014082201 
3. Indah Solihah, M.Sc., Apt. (.....
NIPUS. 19880308201407201 

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : FORMULASI DAN OPTIMASI GEL SUBMIKRO
PARTIKEL KETOKONAZOL MENGGUNAKAN
VARIASI KONSENTRASI CARBOPOL[®]934 DAN
HPMC 60-SH SERTA UJI *IN-VIVO* TERHADAP
Trichophyton sp.
Nama Mahasiswa : APRILI MAZONA
NIM : 08061381419076
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Sarjana Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 05 Oktober 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 08 Oktober 2018

Ketua:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

(.....


Anggota:

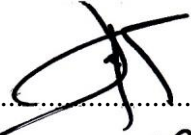
1. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

(.....


2. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.
NIPUS. 198711272013012201

(.....


3. Annisa Amriani S., M.Farm., Apt.
NIPUS. 198412292014082201

(.....


4. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIPUS. 198803082014082201

(.....


Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aprili Mazona
NIM : 08061381419076
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nara sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 23 Oktober 2018
Penulis,



Aprili Mazona
NIM. 08061381419076

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademis Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

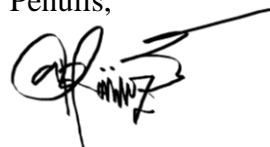
Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : April Mazona
NIM : 08061381419076
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Formulasi dan Optimasi Gel Submikro Partikel Ketokonazol Menggunakan Variasi Konsentrasi Carbopol®934 dan HPMC 60-SH serta Uji *In-Vivo* terhadap *Trichophyton sp.*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 23 Oktober 2018
Penulis,



April Mazona
NIM. 08061381419076

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan untuk Ayahanda dan Ibunda terkasih yang senantiasa menjadi peneduh saat tangis keputusan tak mampu dibendung, menguatkan tekad dikala rasa ketidakadilan memberatkan langkah, dan telah memberikan doa serta kasih sayang dalam setiap helaan nafas ini

“Dan sesungguhnya orang-orang yang membela diri sesudah terzalimi, tidak ada satupun dosa terhadap mereka. Sesungguhnya dosa itu atas orang-orang yang berbuat zalim kepada manusia tanpa memperdulikan kebenarannya dan melampaui batas di muka bumi tanpa hak. Mereka itu akan mendapat azab yang pedih”(Q.S Asy-Syura: 42)

“Hai orang-orang yang beriman, jauhilah kebanyakan dari prasangka, sesungguhnya sebahagian prasangka itu adalah dosa dan janganlah kamu mencari-cari kesalahan orang lain dan janganlah sebahagian kamu menggunjing sebahagian yang lain. Dan bertakwalah kepada Allah. Sesungguhnya Allah Maha Penerima Taubat lagi Maha Penyayang”(Q.S Al-Hujuraat: 12)

Motto:

Hidup ini tak selamanya menongkah langit, awan hitam pun tak selamanya membendung badai, segala yang terjadi atasku adalah kehendak sang Ilahi maka sesungguhnya sholatku, ibadahku, hidupku, dan matiku hanyalah untuk Allah

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warohmatullahi wabarokatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala karunia-Nya yang telah memberikan ketabahan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Optimasi Gel Submikro Partikel Ketokonazol Menggunakan Variasi Konsentrasi Carbopol[®]934 dan HPMC 60-SH serta Uji *In-Vivo* terhadap *Trichophyton sp.*”. Shalawat beserta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu 'alaihi Wasallam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Ayah (Ashab), Ibu (Lailia Mustika), dan Adik (Astiraisa Nabila) terkasih atas seluruh dukungan baik moril maupun materil sehingga penulis bisa mendapatkan gelar sarjana farmasi ini.
2. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Dr. Ishak Iskandar, M.Sc., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah memberikan kemudahan, ketulusan dalam membimbing, dan ilmu yang bermartabat kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
4. Ibu Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing kedua yang telah mengajarkan arti perjuangan dalam keputusan, memberikan kasih sayang, makna kesabaran yang tiada terbatas, dan mendidik *soft skill* serta *life skill* penulis sehingga dapat menjadi bekal dalam dunia kerja.

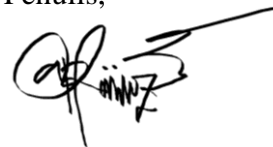
5. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik atas kasih sayang, bimbingan, motivasi, dan saran yang telah diberikan selama 4 tahun ini.
6. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., Ibu Dr. Miksusanti, M.Si., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt., dan Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. selaku dosen pembahas atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Seluruh staf di farmasi UNSRI (Supriadi dan Eka Ria) dan seluruh analis di farmasi UNSRI (Kak Istiqomah, Kak Fithri, Kak Erwin, Kak Putri, dan Kak Tawan) atas segala bantuan dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. *The best soulmate by heart.* Noer Octrianie, Adi Julian Saputra, Ria Hastuti, Rose Mei, Surtina, Indri Yunisari, Dela Arlingga, Meirike Amira, dan Kiki Sundari yang telah memberikan warna-warni kehidupan dan banyak kenangan manis selama masa perkuliahan di tanah rantau.
10. *There are partner in life and as my best friends.* LO Skuadz (Desi Agustina, Tia Yunita, Wigati Taberi, dan Betri Apriani) karena kalian kehidupan di tanah rantau menjadi lebih bermakna.
11. Sahabat-sahabat Isba *Squads* (Rahmat Imam, Tavif Ghozali, Rizqina Firra, Nyimas Aisyah, Dede Pramayuda, dan Mahatir Farhan) yang sudah memberikan cinta layaknya keluarga selama masa perkuliahan di Inderalaya.
12. Wena Amelia yang telah menjadi sahabat terkasih, senasib, dan sepenanggungan dengan senantiasa menemani dikala jatuh bangun selama berkuliah di Farmasi Unsri “*Jangan menjelaskan tentang diri kita kepada siapapun karena yang menyukai kita tidak butuh itu dan yang membenci kita tidak percaya itu*”.

13. Teman-teman seperjuangan (Annisa Haryati, Umami Hanik, Desi Romsiah, Risti Indah, dan Yuni Fitriani) bersama kalian suka-duka bertahan dalam suatu pertemanan pada akhirnya dapat termaknai dengan indah.
14. Teman-teman terbaik di Farmasi Unsri (Yulanda Maresta, Jody Adjie, Silvia Anggraini, Hendro David, Dian Adiyatama, Novi Yulianti, Cindy, Yufa Riani, Agustin Mayang, Gladys, Qadruddani, Reza Kintan, Dhea Laraswati, Al Aina, Lita Rizkika Sari, Elan Aptrio, dan teman-teman lainnya yang tidak dapat disebutkan satu persatu) atas ketersediaannya untuk berbagi kesedihan, kebahagiaan, menjadi tempat mengasah jiwa kepemimpinan dalam berorganisasi, dan menghilangkan kepenatan dikala perkuliahan.
15. Semua pihak yang turut membantu, baik terlibat secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Wassalamu'alaikum warohmatullahi wabarokatuh.

Inderalaya, 23 Oktober 2018
Penulis,



April Mazona
NIM. 08061381419076

**Formulation and Optimization of Gel from Submicro Particles Ketoconazole
Using Variation and Concentration Carbopol®934 and HPMC 60-SH with
In-Vivo Testing to *Trichophyton sp.***

**Aprili Mazona
08061381419076**

ABSTRACT

A research regarding formulation and optimization of gel from ketoconazole submicro particles using gelling agent Carbopol®934 and HPMC 60-SH has been conducted. The concentration of Carbopol®934 was used 1% for first formula and 2% for second formula, while HPMC 60-SH was used 3% for third formula and 6% for fourth formula. Based of the observation result showed that Carbopol®934 2% has been produced a gel with highest quality than any other formula. The test result of viscosity, adhesibility, spreadability, washability, pH, and extrudability from formula using Carbopol®934 2% were by 1208 ± 45.43 cP; 24.00 ± 1.00 detik; 6.22 ± 0.05 cm; 6.76 ± 0.25 mL; 4.69 ± 0.01 ; dan 2.63 ± 0.12 cm. Gel of Carbopol®934 2% showed good homogeneity and free of agglomerates. Its stability is good because the organoleptic, pH, and homogeneity remain stable during last cycle of heating cooling. Gel testing evaluation showed there was no irritation on test animal. The effectiveness of gel was observed through in-vivo testing with animal test infected to *Trichophyton sp.* Number of lesions on test animal skin smeared with gel from ketoconazole submicro particles were lost on the 10th day, whereas in the other group of test animals smeared with submicro particles, commercial ketoconazole, placebo, and without treatment still showed the presence of red lesions on the surface of test animal skin on the 15th day. Gel from ketoconazole submicro particles with Carbopol®934 2% showed the greatest and fastest decrease of lesions when compared with other group of test animals.

Keyword(s): ketoconazole, carbopol®934, HPMC 60-SH, gel, *Trichophyton sp.*

Formulasi dan Optimasi Gel Submikro Partikel Ketokonazol Menggunakan Variasi Konsentrasi Carbopol[®]934 dan HPMC 60-SH serta Uji *In-Vivo* terhadap *Trichophyton sp.*

**Aprili Mazona
08061381419076**

ABSTRAK

Penelitian mengenai formulasi dan optimasi gel submikro partikel ketokonazol menggunakan *gelling agent* Carbopol[®]934 dan HPMC 60-SH telah dilakukan. Konsentrasi Carbopol[®]934 yang dipakai yakni sebesar 1% untuk formula satu dan 2% untuk formula dua, sedangkan HPMC 60-SH sebesar 3% pada formula tiga dan 6% pada formula empat. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa Carbopol[®]934 2% menghasilkan gel dengan kualitas sifat fisik yang paling baik dibandingkan dengan formula lainnya. Nilai uji viskositas, daya lekat, daya sebar, daya tercuci, pH, dan *extrudability* pada Carbopol[®]934 2% secara berturut-turut yakni $1208 \pm 45,43$ cP; $24,00 \pm 1,00$ detik; $6,22 \pm 0,05$ cm; $6,76 \pm 0,25$ mL; $4,69 \pm 0,01$; dan $2,63 \pm 0,12$ cm. Pengujian secara visual terhadap homogenitas dan organoleptis dari gel Carbopol[®]934 2% menunjukkan bahwa tidak adanya pemisahan dan butiran kasar, serta warna bening yang tampak merata. Kestabilan fisik pada formula dua dari siklus pertama hingga siklus keenam dapat dikatakan stabil karena tidak adanya sineresis, penurunan pH, dan perubahan warna sediaan. Uji iritasi juga dilakukan terhadap formula Carbopol[®]934 2% dengan hasil yaitu tidak terjadi iritasi pada kulit tikus. Efektivitas dari formula optimum gel submikro partikel ketokonazol diamati melalui penghitungan jumlah lesi pada hewan uji tikus yang diinfeksi dengan jamur *Trichophyton sp.* secara *in-vivo*. Jumlah lesi pada kelompok hewan uji yang diolesi gel submikro partikel ketokonazol sudah hilang pada hari ke-10, sedangkan pada kelompok hewan uji lain yang diolesi dengan sediaan submikro partikel, sediaan di pasaran, sediaan plasebo, dan tanpa perlakuan tetap menunjukkan adanya lesi merah di permukaan kulit tikus pada hari ke-15. Gel submikro partikel ketokonazol yang menggunakan Carbopol[®]934 2% menunjukkan penurunan jumlah lesi yang paling banyak dan cepat jika dibandingkan dengan sediaan lainnya.

Kata kunci: ketokonazol, carbopol[®]934, HPMC 60-SH, gel submikro partikel, *Trichophyton sp.*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Ketokonazol	7
2.1.1 Sifat Fisika dan Kimia Ketokonazol	7
2.1.2 Farmakokinetika Ketokonazol	8
2.1.3 Farmakodinamik Ketokonazol	9
2.1.3.1 Sediaan, Penggunaan, dan Dosis Ketokonazol ..	9
2.1.3.2 Indikasi dan Kontraindikasi Ketokonazol	10
2.1.3.3 Efek Samping Ketokonazol	10
2.1.4 Mekanisme Kerja Ketokonazol	11
2.2 Teknologi Partikel	12
2.3 Gel	15
2.4 Komponen Gel	16
2.5 Evaluasi Sediaan Gel	19
2.6 Kulit	21
2.6.1 Definisi Kulit	21
2.6.2 Anatomi Kulit	21
2.6.2.1 Epidermis	23
2.6.2.2 Dermis	25
2.6.2.3 Hipodermis	25
2.7 Absorpsi Perkutan	26
2.7.1 Absorpsi Transepidermal	26
2.7.2 Absorpsi Transappendageal	26
2.8 Jamur <i>Trichophyton sp.</i>	28

BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	31
3.1	Waktu dan Tempat	31
3.2	Alat dan Bahan	31
3.3	Mikroba Uji	32
3.4	Preparasi Bahan	32
3.5	Formula Sediaan Gel	32
3.6	Prosedur Kerja Pembuatan Sediaan Gel	33
3.7	Evaluasi dan Karakterisasi Sediaan Gel	33
3.7.1	Uji Organoleptis dan pH	33
3.7.2	Uji Daya Tercuci	34
3.7.3	Uji Daya Tersebar	34
3.7.4	Uji Daya Lekat	34
3.7.5	Uji Homogenitas	35
3.7.6	Uji Viskositas	35
3.7.7	Uji <i>Extrudability</i>	35
3.7.8	Uji Stabilitas	35
3.7.9	Uji Iritasi	36
3.8	Penentuan Persen <i>Entrapment Efficiency</i> (EE)	37
3.9	Uji <i>In-Vivo</i>	38
3.9.1	Pembuatan Suspensi Jamur <i>Trichophyton sp.</i>	38
3.9.2	Kelompok Hewan Uji	38
3.9.3	Induksi <i>Trichophyton sp.</i> pada Kulit Tikus	39
3.9.4	Penentuan Efektivitas Gel	40
3.10	Optimasi Formula dan Analisis Data	41
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1	Preparasi Bahan	42
4.2	Hasil Formulasi Gel Submikro Partikel Ketokonazol	43
4.3	Evaluasi Gel	45
4.3.1	Uji Organoleptis	45
4.3.2	Uji Homogenitas	46
4.3.3	Uji Viskositas	48
4.3.4	Uji Daya Lekat	52
4.3.5	Uji Daya Sebar	54
4.3.6	Uji Daya Tercuci	57
4.3.7	Uji pH	59
4.3.8	Uji <i>Extrudability</i>	60
4.3.9	Uji Stabilitas	63
4.4	Penentuan Formula Optimum	66
4.5	Uji Iritasi	67
4.6	Penentuan Persen <i>Entrapment Efficiency</i> (EE)	70
4.7	Uji <i>In-Vivo</i> terhadap Jamur <i>Trichophyton sp.</i>	73
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	81
5.1	Kesimpulan	81
5.2	Saran	82
DAFTAR PUSTAKA	83
LAMPIRAN	93
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	128

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Komponen utama gel	17
Tabel 2. Tipe karbomer menurut USP/NF	18
Tabel 3. Bahan formulasi gel	19
Tabel 4. Uji evaluasi sediaan gel	20
Tabel 5. Formula sediaan gel	33
Tabel 6. Reaksi evaluasi dermal metode Draize	37
Tabel 7. Evaluasi primer iritasi indeks (PII)	37
Tabel 8. Bentuk perlakuan terhadap kelompok hewan uji	41
Tabel 9. Karakteristik organoleptis gel	45
Tabel 10. Karakteristik homogenitas gel	47
Table 11. Karakteristik viskositas gel	49
Tabel 12. Karakteristik daya lekat gel	53
Tabel 13. Karakteristik daya sebar gel	55
Tabel 14. Karakteristik daya tercuci gel	57
Tabel 15. Karakteristik pH gel	59
Tabel 16. Karakteristik <i>extrudability</i> gel	61
Tabel 17. Karakteristik stabilitas pH gel	63
Tabel 18. Akumulasi evaluasi gel	66
Tabel 19. Hasil pengamatan uji iritasi	68
Tabel 20. Hasil perhitungan indeks iritasi	69
Tabel 21. Jumlah lesi pada hewan uji	74
Tabel 22. Diameter lesi pada hewan uji	74

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia dari ketokonazol	7
Gambar 2. Struktur karbomer	17
Gambar 3. Struktur HPMC	18
Gambar 4. Tiga lapisan utama pada kulit	22
Gambar 5. Lapisan kulit yang terinfeksi jamur <i>Trichophyton sp.</i>	22
Gambar 6. Lapisan epidermis kulit	23
Gambar 7. Rute penetrasi absorpsi perkutan	26
Gambar 8. Koloni <i>Trichophyton mentagraphytes</i>	29
Gambar 9. Pengamatan organoleptis gel submikro partikel ketokonazol	46
Gambar 10. Uji homogenitas gel submikro partikel ketokonazol	47
Gambar 11. Interaksi HPMC dan air pada suhu 25°C (A ₁), interaksi HPMC dan air pada suhu 90°C (A ₂)	51
Gambar 12. Pengaruh konsentrasi <i>gelling agent</i> terhadap daya sebar gel	55
Gambar 13. Daya tercuci gel berdasarkan prinsip <i>like dissolves like</i>	58
Gambar 14. Pengaruh penambahan basa pada Carbopol [®] 934 terhadap nilai <i>extrudability</i>	62
Gambar 15. Hasil pengujian tes iritasi	69
Gambar 16. Perbandingan antara kulit tikus normal dan terinfeksi jamur	74
Gambar 17. Mekanisme peningkatan penetrasi oleh propilen glikol	77
Gambar 18. Hasil uji <i>in-vivo</i> terhadap pertumbuhan jamur <i>Trichophyton</i>	78

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	93
Lampiran 2. Skema Pembuatan Gel dengan <i>Gelling Agent</i> Carbopol®934	94
Lampiran 3. Skema Pembuatan Gel dengan <i>Gelling Agent</i> HPMC 60-SH	95
Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> Ketokonazol	96
Lampiran 5. <i>Certificate of Analysis</i> Carbopol®934	97
Lampiran 6. <i>Certificate of Analysis</i> HPMC 60-SH	98
Lampiran 7. Evaluasi Gel Submikro Partikel Ketokonazol	99
Lampiran 8. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ketokonazol	101
Lampiran 9. Kurva Kalibrasi Ketokonazol	102
Lampiran 10. Persen EE Submikro Partikel Ketokonazol	103
Lampiran 11. Uji <i>In-Vivo</i>	104
Lampiran 12. Hasil Analisis Statistik dengan Menggunakan SPSS®16	106
Lampiran 13. Kode Etik Pengujian <i>In-Vivo</i>	127

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dermatomikosis adalah penyakit pada kulit, kuku, rambut, dan mukosa yang banyak ditemukan di negara tropis yang beriklim panas dan lembab, seperti Indonesia. Penyakit tersebut disebabkan oleh dermatofita atau jamur lain. Dermatofita tersebut meliputi *Microsporum*, *Epidermophyton*, dan *Trichophyton* (Unandar dkk., 2004). Infeksi jamur menjadi salah satu penyakit yang mempunyai prevalensi tinggi di Indonesia hingga saat ini. Angka insidensi dermatomikosis pada tahun 1998 yang tercatat melalui Rumah Sakit Pendidikan Kedokteran di Indonesia sangat bervariasi, dimulai dari persentase terendah sebesar 4,8% di Surabaya hingga persentase tertinggi sebesar 82,6% di Surakarta dari seluruh kasus dermatomikosis (Kanti dan Rahmanisa, 2014).

Jamur *Trichophyton* adalah penyebab utama dermatomikosis di Indonesia. Infeksi yang disebabkan oleh jamur *Trichophyton* bersifat antropofilik sehingga mudah ditularkan, menyebabkan infeksi kronik, sering kambuh, dan sulit disembuhkan. Keadaan tersebut menurunkan kualitas hidup penderita karena rasa gatal yang diakibatkannya dapat mengganggu seseorang dalam beraktivitas, terutama dalam usaha mencari nafkah, dan dapat membuat penampilan penderita menjadi kurang baik. Ketersediaan obat di pasaran yang mampu menyembuhkan dermatomikosis secara efisien dapat menurunkan angka prevalensi penyakit tersebut (Yang *et al.*, 2007).

Ketokonazol merupakan salah satu obat turunan imidazol yang bermanfaat untuk menghilangkan jamur penyebab dermatomikosis, salah satunya jamur

Trichophyton (Shankar *et al.*, 2015). Sediaan ketokonazol yang beredar di pasaran umumnya berbentuk krim, salep, dan gel. Kemampuan untuk menghilangkan infeksi jamur dari sediaan ketokonazol yang beredar di pasaran kurang efisien karena hanya mampu membunuh jamur sampai lapisan epidermis, sedangkan jamur *Trichophyton* dapat menginfeksi sampai ke lapisan dermis (Surber *and* Smith, 2005).

Kekurangan kemampuan ketokonazol pada masalah rendahnya absorpsi dapat diatasi dengan memanfaatkan teknologi partikel seperti pada penelitian Hasbullah (2017) yang menyatakan bahwa submikro partikel ketokonazol memiliki persen terdifusi sebesar 4,241%, sedangkan ketokonazol murni sebesar 2,664% dan sediaan krim ketokonazol di pasaran sebesar 3,102%. Persen terdifusi tersebut menggambarkan bahwa submikro partikel ketokonazol memiliki kemampuan penetrasi yang lebih besar ke dalam kulit dibandingkan sediaan ketokonazol yang sudah beredar di pasaran. Ukuran diameter partikel ketokonazol yang sebelumnya berukuran lebih besar menjadi lebih kecil ketika menjadi submikro partikel yakni sebesar 287,3 nm sehingga akan memudahkan absorpsi dan mencapai titik sasaran pelepasan obat. Berne *and* Pecora (2000) menyatakan bahwa semakin kecil ukuran diameter partikel maka akan menghasilkan luas partikel yang semakin besar sehingga obat akan lebih mudah terlarut dalam tubuh dan terjadi peningkatan bioavailabilitas.

Memperhatikan fakta-fakta yang telah dijabarkan maka ketokonazol dalam bentuk submikro partikel memiliki potensi besar untuk menjadi obat pilihan yang paling efisien dalam mengatasi dermatomikosis namun dalam ruang lingkup industri farmasi ketokonazol dengan bentuk submikro partikel kurang bisa

dipasarkan kepada masyarakat. Submikro partikel ketokonazol tersebut harus dikemas dalam bentuk sediaan farmasi seperti gel agar menjadi sebuah produk yang *acceptable*. Pemilihan gel yang dikemas dengan kandungan submikro partikel ketokonazol didasarkan pada pertimbangan yakni gel konvensional yang zat aktifnya tidak dikemas dengan menggunakan teknologi partikel memiliki daya penetrasi yang lebih rendah ke dalam lapisan kulit dibandingkan dengan gel yang menerapkan teknologi partikel pada zat aktifnya. Sediaan ketokonazol dalam bentuk gel lebih menguntungkan karena mudah kering, memiliki daya lengkat yang tinggi, tidak menyumbat pori kulit, mudah dicuci dengan air, tidak lengket, dan berminyak, serta lebih stabil karena tidak mudah terganggu oleh perubahan suhu (Voight, 1994).

Komponen yang paling penting pada gel adalah basis atau *gelling agent*. Penggunaan karbomer sebagai *gelling agent* telah banyak dilakukan penelitian oleh beberapa ahli, seperti pada penelitian Vyas *et al.* (2013) yang menyatakan bahwa penambahan karbomer dengan tipe Carbopol[®]934 sebagai *gelling agent* pada sediaan gel untuk pemakaian secara topikal memberikan efek yang optimum pada konsentrasi 1% dan menurut penelitian yang dilakukan oleh Guleri (2013) menyatakan bahwa penambahan HPMC 60-SH sebagai *gelling agent* pada sediaan gel aseklofenak untuk pemakaian secara topikal memberikan efek yang optimum pada konsentrasi 6%.

Pemilihan *gelling agent* karbomer dengan tipe Carbopol[®]934 pada formulasi gel merupakan pilihan yang paling tepat jika dibandingkan dengan karbomer tipe lainnya karena Carbopol[®]934 memiliki pelepasan zat aktif yang cepat (Lachman *et al.*, 1994). Perbedaan Carbopol[®]934 dengan tipe karbomer

lain terletak pada nilai viskositasnya seperti Carbopol[®]940 memiliki viskositas 40.000 – 60.000 cP, sedangkan Carbopol[®]934 memiliki viskositas 30.500 – 39.400 cP (Rowe *et al.*, 2006). Semakin besar viskositas gel maka pelepasan obat pada kulit akan semakin lambat (Martin *et al.*, 1993).

Gelling agent yang termasuk ke dalam kelompok derivat selulosa, yakni *hydroxypropylmethyl cellulose* (HPMC) dan *sodium carboxymethyl cellulose* (Na CMC). Penggunaan *sodium carboxymethyl cellulose* sebagai *gelling agent* memiliki kelemahan yakni dapat membentuk larutan koloida dalam air sehingga membuat gel menjadi tidak jernih dengan menghasilkan dispersi koloid dalam air yang ditandai dengan munculnya bintik-bintik dalam gel. *Hydroxypropylmethyl cellulose* memberikan banyak keuntungan sebagai *gelling agent* dibandingkan derivat selulosa yang lainnya yakni mampu menghasilkan penampakan gel yang sangat jernih, dan memiliki daya sebar yang sangat tinggi (Rowe *et al.*, 2006).

Pembuatan sediaan farmasi yang lebih efisien seperti gel submikro partikel ketokonazol dapat menjadi upaya untuk menurunkan angka prevalensi dermatomikosis yang tinggi di Indonesia. Berdasarkan pertimbangan tersebut, peneliti termotivasi untuk melakukan inovasi terhadap submikro partikel ketokonazol yang telah diteliti oleh Hasbullah (2017) menjadi sediaan gel dengan menggunakan variasi konsentrasi *gelling agent* Carbopol[®]934 pada konsentrasi 1% dan 2%, sedangkan *gelling agent* HPMC 60-SH pada konsentrasi 3% dan 6%.

Penelitian kali ini tidak bermaksud untuk membuktikan kembali pernyataan Surber *and* Smith (2005) tentang sediaan ketokonazol yang hanya mampu membunuh jamur *Trichophyton* sampai lapisan epidermis. Pengujian ini lebih memfokuskan pada efektivitas gel submikro partikel dalam menyembuhkan

infeksi jamur pada permukaan kulit tikus yang diinduksi *Trichophyton sp.* secara *in-vivo* dengan ciri-ciri keberhasilan seperti berkurang atau hilangnya lesi merah pada permukaan kulit tikus. Sediaan gel submikro partikel ketokonazol akan dioptimasi agar mendapatkan formula yang optimum.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini, yakni:

1. Apakah variasi konsentrasi *gelling agent* Carbopol[®]934 dan HPMC 60-SH mempengaruhi kualitas sifat fisik gel submikro partikel ketokonazol?
2. Berapa konsentrasi *gelling agent* yang terpilih dari variasi konsentrasi Carbopol[®]934 dan HPMC 60-SH agar mendapatkan kualitas sifat fisik gel yang baik sebagai formula optimum?
3. Bagaimana pengaruh formula optimum gel submikro partikel ketokonazol pada uji *in-vivo* terhadap jamur *Trichophyton*?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

1. Mengetahui variasi konsentrasi *gelling agent* Carbopol[®]934 dan HPMC 60-SH mempengaruhi atau tidak suatu kualitas sifat fisik gel.
2. Mendapatkan konsentrasi *gelling agent* dari Carbopol[®]934 dan HPMC 60-SH yang mampu menghasilkan sifat fisik gel terbaik sebagai formula optimum.
3. Memahami pengaruh formula optimum gel submikro partikel ketokonazol pada uji *in-vivo* terhadap jamur *Trichophyton*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat seperti terciptanya suatu sediaan gel submikro partikel ketokonazol yang lebih efisien dibandingkan sediaan lain yang sudah beredar di pasaran dalam membunuh dermatofita penyebab infeksi kulit sehingga mampu menjadi salah satu upaya untuk menurunkan angka prevalensi dermatomikosis yang tinggi di Indonesia. Formulasi dan optimasi dari gel submikro partikel ketokonazol dapat menghasilkan nilai stabilitas dan sifat fisik yang baik. Data-data yang dihasilkan dari pengujian ini bisa menjadi referensi untuk mengembangkan obat-obat anti jamur dalam bidang kesehatan terutama dibidang kefarmasian baik untuk masa sekarang ataupun masa yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. 2017, Nanopartikel dengan gelasi ionik, *Farmaka*, **5**: 45 – 52.
- Adiguna, M.S. 2007, *Epidemiologi dermatomikosis di Indonesia*, edisi ke-5, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Adila, R., Nurmiati. & Agustien, A. 2013, Uji anti mikroba *Curcuma spp.* terhadap pertumbuhan *Candida Albicans*, *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli*, *Jurnal Biologi Universitas Andalas*, **2(1)**: 2303 – 2162.
- Afianti, H.P. & Murrukumihadi, 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*, **11(2)**: 307 – 315.
- Agnihotri, S.A., Mallikarjuna, N.N. & Aminabhavi, T.M. 2004, Recent advances in chitosan based micro and nanoparticles in drug delivery, *J Control Release*, **100**: 5 – 28.
- Ahmed, T.A. & Aljaeid, B.M. 2017, A potential in situ gel formulation loaded with novel fabricated PLGA nanoparticles for enhancing and sustaining the ophthalmic delivery of ketoconazole, *Journal of Biomedical Sciences*, **6(12)**: 1 – 11.
- Ahsani, D.N. 2014, Respon imun pada infeksi jamur, *JKKI*, **6(2)**: 55 – 66.
- Aparajita, S., Sanjar, A., Shahbaaz, S., Megha, T., Ashu, M. & Chauhan, S. 2014, Formulation and evaluation of antiacne cream containing *Withania somnifera*, *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, **3(4)**: 348 – 352.
- Aprilyan, D.B., Lutfi, M. & Yulianingsih, R. 2015, Analisa pengaruh massa dan air terhadap proses pemblenderan pada uji kelayakan pembuatan saus buah paprika (*Capsicum annuum*), *Jurnal Keteknik Pertanian Tropis dan Biosistem*, **3(2)**: 172 – 178.
- Ardana, M., Aeyni, V. & Ibrahim, A. 2015, Formulasi dan optimasi basis gel HPMC (*Hydroxy Propyl Methyl Cellulose*) dengan berbagai variasi konsentrasi, *J Trop Pharm Chem*, **3(2)**: 101 – 108.
- Arikumalasari, J. 2013, Optimasi HPMC sebagai *gelling agent* dalam formula gel ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.), *Jurnal Farmasi Udayana*, **2(3)**: 1 – 11.
- Bachhav, Y.G. & Vandana, B.P. 2010, Formulation of meloxicam gel for topical application: *in vitro* and *in vivo* evaluation, *Acta Pharm*, **60**: 153 – 163.

- Benson, H.A.E. 2005, Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques, *curr., Drug Delivery*, **2(1)**: 23 – 33.
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering; with application to chemistry, biology and physic*, Dover Publications, New York, USA.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P. & Robbie, K. 2007, Nanomaterial and nanoparticles: Sources and toxicity, *Biointerphases*, **2**: 170 – 172.
- Chandra, B. 2006, *Pengantar kesehatan lingkungan*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Chikhalikar, K. & Moorkath, S. 2002, *Carbopol polymers: a versatile range of polymers for pharmaceutical applications*, Pharmabiz, India.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope indonesia*, edisi ke-4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dirjen POM. 1995, *Farmakope herbal Indonesia*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Donnelly, R.F. & Singh, T.R. 2015, *Novel delivery system for transdermal and intradermal drug delivery*, John Wiley & Sons, London, United Kingdom.
- Dorland, W.A.N. 2002, *Kamus kedokteran dorland*, Diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Hartanto, H., edisi ke-1. EGC, Jakarta, Indonesia.
- Drugbank. 2017, *Identification ketoconazole DB1026*, diakses pada 18 Juli 2017, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB01026>>.
- Elliot, A.C. & Woodward, W.A. 2007, *Statistical analysis quick reference guidebook with SPSS example*, 1st edition, Sage Publications, London, UK, diakses pada tanggal 23 Juni 2018, <https://books.google.co.id/books?id=SOsX0IbNxeIC&printsec=frontcover&dq=Statistical+analysis+quick+reference+guidebook+with+SPSS+example&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwiF_8Ha2JvOAhUiTI8KHU9XA8MQ6AEIJTAA#v=onepage&q=statistical%20analysis%20quick%20reference%20guidebook%20with%20SPSS%20example&f=false>.
- Erawati, A.C., Rosita, N., Hendroprasetyo, W. & Juwita, D.R. 2005, Pengaruh jenis basis gel dan penambahan NaCl (0,5% - b/b) terhadap intensitas echo gelombang ultrasonik sediaan gel untuk pemeriksaan *acaustic coupling agent*, *Airlangga Journal of Pharmacy*, **5(2)**: 1 – 9.
- Ermawati. 2013, Penggunaan ketokonazol pada pasien *Tinea Corporis*, *Medula*, **1(3)**: 82 – 91.
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S. & Singla, A.K. 2002, Spreading of semisolid formulations: an update, *Pharmaceutical Technology*, **1**: 84 – 102.

- Gaur, Z., Azizi, M., Gan, J., Hansal, P., Harper, K., Mannan, R., *et al.* 2009, *British pharmacopoeia 2009*, The Stationery Office, London, England.
- Guleri, K.T. & Kaur, L.P. 2013, Formulation and evaluation of topical gel of aceclofenac, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **3(6)**: 51 – 53.
- Hakim, A.R. 2009, 'Uji potensi antifungi ekstrak etanol Rimpang Kecombrang (*Nicolaia speciosa* Horan) terhadap *Trichophyton mentagrophytes* dan *Trichophyton rubrum*', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Halim, A., Fitri, M. & Octavia, M.D. 2013, Pengaruh dimetil sulfoksida terhadap penetrasi ketokonazol melalui membran sel difusi Franz, *Jurnal Farmasi Higea*, **5(1)**: 20 – 34.
- Hasbullah, T. 2017, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa ketokonazol dengan metode gelas ionik', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Hazen, K. 2000, Evaluation of *in vitro* susceptibility of dermatophytes to oral anti fungal agents, *J Am Acad Dermatol*, **43**: S125 – 129.
- Hendriana, P.V. 2016, 'Pengaruh konsentrasi CMC-Na sebagai *gelling agent* dan propilen glikol sebagai humektan terhadap sifat fisik dan stabilitas fisik gel ekstrak pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Jahanshahi, M. & Babaei, Z. 2008, Protein nanoparticle: A unique system as drug delivery vehicles, *African Journal of Biotechnology*, **7(25)**: 4926 – 4934.
- Jain, B. 2012, Synthesis of plant mediated silver nanoparticle using papaya fruit extract and evaluation of their antimicrobial activities, *Digest Journal of Nanomaterial and Biostructure*, **4(3)**: 557 – 563.
- Jalestari, D. & Taufikurohmah, T. 2016, Uji aktivitas anti fungi *nanosilver* dalam krim pagi terhadap fungi *Candida albicans*, *Journal of Chemistry*, **7(28)**: 128 – 136.
- Joshi, S.C. 2011, Sol gel behavior of HPMC in ionic media including drug release, *Journal Material*, **4**: 1862 – 1905.
- Kalangi, S.J.R. 2013, Histofisiologi kulit, *Jurnal Biomedik*, **5(3)**: S12 – 20.
- Kanti, E.A.A. & Rahmanisa, S. 2014, Tinea corporis with grade-I obesity in women domestic workers age thirty four years, *Medula*, **2(4)**: 24 – 32.
- Kasim, F. 2013, *Informasi Spesialite Obat Indonesia (ISO)*, Innovative Scientific Futuristic Informative, Jakarta, Indonesia.

- Kim, T.H., Park, I.K., Nah, J.W., Choi, Y.J. & Cho, C.S. 2004, Galactosylated chitosan/DNA nanoparticles prepared using water-soluble chitosan as a gene carrier, *Biomaterials*, **25**: 3783 – 3792.
- Kurniati. 2008, Etiopatogenesis dermatofitosis, *Berkala Ilmu Kesehatan dan Kelamin*, **20(3)**: 243 – 250.
- Kurniawan, E. 2012, ‘Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam gel verampamil hidroklorida’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. 1994, *Teori dan praktek farmasi industri*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Suyatmi, S., Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. 2008, *Teori dan praktek farmasi industri 2*, edisi ke-3, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Laksmintari, P. 2009, *Pengobatan dan pencegahan penyakit kulit dan kelamin*, Sunda Kelapa Pustaka, Jakarta, Indonesia.
- Laverius, M.F. 2011, ‘Optimasi tween 80 dan span 80 sebagai *emulsifying agent* serta carbopol sebagai *gelling agent* dalam sediaan emulgel *photoprotector* ekstrak teh hijau (*Camelia sinensis* L.) dengan desain faktorial’, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Li, P., Dai, Y., Zhang, J.P., Wang, A.Q. & Wei, Q. 2008, Chitosan-alginate nanoparticles as a novel drug delivery system for nifedipin, *International Journal Biomed Sci.*, **4(3)**: 221 – 228.
- Lobatto, M., Fuster, V., Fayad, Z. & Mulder, W. 2011, Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis, *Nat Rev Drug Discov*, **10**: 835 – 852.
- Loden, M. 2009, *Handbook of cosmetic science and technology*, 3rd edition, Informa Healthcare USA, Inc., New York, USA.
- Lu, F.C. 1995, Toksikologi dasar: asas, organ sasaran, dan penilaian resiko, dalam *basic toxicology: fundamentals, target organs, and risk assessment*, Diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Nugroho, E., Bustami, Z.S. & Darmansyah, I., Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Lund, W. 1994, *The pharmaceutical codex*, 12th edition, Pharmaceutical Press, London, England.
- Mardiyanto. 2013, ‘Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle’, *Disertasi*, Dr.rer.nat., Department of Pharmacy, Faculty of Sciene, Saarland University, Saarbruecken, Germany.

- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, I.D.K., Farida, V. & Sari, D.P. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat, *J Pharm*, **8**: 133 – 139.
- Martin, A., Bustamante, P. & Chun, A.H.C. 1993, *Physical pharmacy*, 4th edition, 324 – 361, Lea and Febiger, Philadelphia, London.
- Martin, A.J., Swarbick. & Cammarata, A. 2008, *Farmasi fisik: dasar-dasar farmasi fisik dalam ilmu farmasetik*, edisi ke-3, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Matangi, S.P., Mamidi, S.A., Gulshan, M.D., Raghavamma, S.T.V. & Nadedla, R.R. 2014, Formulation and evaluation of anti aging polyherbal cream, *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*, **24(2)**: 133 – 136.
- Michael & Ash. 2004, *Handbook of preservatives*, Synapes information resources Inc., New York, USA.
- Miranti, L. 2009, 'Pengaruh konsentrasi minyak atsiri kencur (*Kaempferia galangan*) dengan basis salep larut air terhadap sifat fisik salep dan daya hambat bakteri *staphylococcus aureus* secara in vitro', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Universitas Muhammadiyah, Surakarta, Indonesia.
- Morch, Y.A. 2008, *Novel alginate microcapsules for cell therapy*, NTNU, Trondheim, Norwegia.
- Mourya, V.K., Inamdar, N.N. & Tiwari, A. 2010, Carboxymethyl chitosan and its application, *Advance Material Letter*, **1(1)**: 11 – 33.
- Nayak, A.K. & Panigrahi, P. 2012, Solubility enhancement of etoricoxib by cosolvency approach, *ISRN Physical Chemistry*, **1(9)**: 1 – 5.
- Niyogi, P.N.J., Raju, P.G., Reddi & Rao, B.G. 2012, Formulation of antiinflamatory activity of *solanum pubescens* wild extracts gel on albino wistar Rats, *Int J of Pharmacy*, **2(3)**: 484 – 490.
- Odds, F., Ausma, J., Gerven, F.V., Woestenborghs, F., Meerpoel, L., Heeres, J., Bossche, H.V., Borgers, M., *et al.* 2004, In vitro and in vivo activities of the novel azole antifungal agent R126638, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **48(2)**: 388 – 391.
- Parchuri, D.B., Kumar, G.S., Goli, D. & Karki, R. 2013, Formulation and evaluation of nanoparticulate drug delivery system of acyclovir for topical drug delivery, *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2(6)**: 5602 – 5617.
- Partogi, D. 2008, *Kulit kering*, USU e-Repository, Departemen Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.

- Patel, J., Patel, B., Banwait, H., Parmar, K. & Patel, M. 2011, Formulation and evaluation of topical aceclofenac gel using different gelling agent, *International Journal of Drug Development and Research*, **3(1)**: 156 – 164.
- Patil, J.M., Hirlekar, R.S., Glide, P.S. & Kadam, V.J. 2005, Trends in floating drug delivery system, *Journal of Scientific & Industrial Research*, **65**: 11 – 21.
- Pinterest. 2017, *Trichopyton mentagropytes*, diakses pada tanggal 28 November 2017, <<http://www.pinterest.se/leticialoizam/micolog%C3%ADa/>>.
- Prabawati, C.A. 2015, ‘Evaluasi daya penetrasi etil *p*-metoksisinamat hasil isolasi dari rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) pada sediaan salep, krim, dan gel’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Prastianto, B.A. 2016, ‘Optimasi *gelling agent* carbopol 940 dan humektan sorbitol dalam formulasi sediaan gel ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tens.) Steenis)’, *Skripsi*, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Price, S.A. & Wilson, L.M. 2006, *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*, edisi ke-6, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Pubchem. 2017, *Ketoconazole*, diakses pada 18 Juli 2017, <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/456201>>.
- Purwanto, Swastika, A.N.S.P. & Mufrod. 2013, Aktivitas antioksidan krim ekstrak sari tomat (*Solanum lycopersicum* L.), *Traditional Medicine Journal*, **18(3)**: 132 – 140.
- Rakhmaningtyas, W.A. 2012, ‘Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida’, *Skripsi*, S.Farm., Profram Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Robbins & Kumar. 1995, *Buku ajar patologi I*, edisi ke-4, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Rogers, T.L., Rowe, R.C., Paul, J.S. & Marian, E.Q. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, 326 – 329, Pharmaceutical Press, USA.
- Roudhatini, M. 2013, ‘Uji efektivitas sediaan gel anti jerawat minyak atsiri daun jeruk sambal (*Citrofortunella microcarpa* (Bunge) Wijnands) terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*’, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Indonesia.

- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Owen, S.C. 2006, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Owen, S.C. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 5th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Salama, M., Mahmoud, A.M., Amina, M., Aref, T.M., Eseldin, I.K., Assad, A.O., *et al.* 2015, Formulation and evaluation of ketoconazole polymeric films for topical application, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **5(5)**: 28 – 32.
- Sani, E.P., Fitrianti, D. & Haniva, H. 2014, *Formulasi sediaan emulgel antioksidan mengandung ekstrak etanol kulit batang kayu manis (Cinnamomum Burmanni Ness ex.Bl.)*, SNaPP2014 Sains teknologi dan kesehatan, Bandung, Indonesia.
- Santos, D.A., Barros, M.E.S. & Hamdan, J.S. 2006, Establishing a method of inoculums preparation for susceptibility testing of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes*, *JCM*, **44**: 98 – 101.
- Sari, D.K. & Lestari, R.S.D. 2015, Pengaruh waktu dan kecepatan pengadukan terhadap emulsi minyak biji matahari (*Helianthus annuus* L.) dan air, *Jurnal Integrasi Proses*, **5(3)**: 155 – 159.
- Satyam, S.M., Bairy, K.L., Musharraf, S. & Fernandes, D.L. 2014, Safety assessment of topical formulation of nicotinamide gel (2%), (3%) and (4%) on skin of normal healthy new Zealand white albino rabbits, *RJPBCS*, **5(6)**: 815.
- Saville, D.J. 1990, Multiple comparison procedurs: the pratical solution, *J American Statistican*, **44(2)**: 174 – 180.
- Sayuti, N.A. 2015, Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan gel ekstrak daun ketepeng cina (*Cassia alata* L.), *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, **5(2)**: 74 – 82.
- Selvia. 2013, ‘Perbedaan sifat fisik dan stabilitas fisik emulgel minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) sebagai obat jerawat dengan variasi suhu dan lama pencampuran’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Septiani, S., Wathoni, N & Mita, S.R. 2011, Formulasi sediaan masker gel antioksidan dari ekstrak etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* Linn), *Jurnal Universitas Padjajaran*, **1(1)**: 4 – 24.
- Setiabudy, R., Syarif, A., Ascobat, P., Stuningtyas, A., Setiawati, A., Muchtar, H., dkk. 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-5, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

- Shankar, R., Visnu, T., Chandra, P.M., Chandra, K.S., Dharampal, S. & Sandhya, J. 2015, Formulation and evaluation of nanoemulsion for solubility enhancement of ketokonazole, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, **4(6)**: 365 – 378.
- Shin, S. & Kang, C.A. 2003, Antifungal activity of the essential oil of *Agastache rugosa Kuntze* and its synergism with ketoconazole, *Letters in Applied Microbiology*, **36**: 111 – 115.
- Shu, M. 2013, Formulasi sediaan gel hand sanitizer dengan bahan aktif triklosan 0, 5% dan 1%, *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, **2(1)**: 19 – 31.
- Sinko, P.J. 2011, *Farmasi fisik dan ilmu farmasetika*, edisi ke-5, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Smeden, V.J., Hankemeije, R.T., Vreeken, R.J. & Bouwstra, J. 2010, The detailed lipid composition in human stratum corneum, *J Pharm Pharmacol*, **62(6)**: 807 – 811.
- Soeroso, A. 2007, Sitokin, *Jurnal Oftalmologi Indonesia*, **5(3)**: 171 – 180.
- Suardi, M., Armenia & Maryawati, A. 2008, Formulasi dan uji klinik gel anti jerawat benzoil-peroksida HPMC, *Karya ilmiah*, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.
- Sudjono, T.A., Mimin, H. & Yunita, R.P. 2012, Pengaruh konsentrasi *gelling agent* carbopol 934[®] dan HPMC dalam formulasi gel lender bekicot (*Achatina fulica*) terhadap kecepatan penyembuhan luka bakar pada punggung kelinci, *Pharmacon*, **13(1)**: 6 – 11.
- Suhaime, I.H.B., Tripathy, M., Mohamed, M.S. & Majeed, A.B.A. 2012. The pharmaceutical applications of carbomer, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **2(2)**: 1 – 12.
- Sujarweni, V.W. 2012, *SPSS untuk penelitian*, Pustaka Baru, Yogyakarta, Indonesia.
- Sunartatie, T. 2010, *Trichophyton mentagrophytes* sebagai agen penyebab dermatofitosis pada kambing, *J Sain Vet*, **28(1)**: 48 – 54.
- Surber, C. & Smith, E.W. 2005, The mystical effects of dermatological vehicles, *Dermatology*, **210**: 157 – 68.
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale The Complete Drug Reference*, 36th edition, Pharmaceutical Press, New York, USA.
- Syamsuni. 2006, *Ilmu resep*, EGC, Jakarta, Indonesia.

- Thwala, L.N. 2010, 'Preparation and characterization of chitosan-alginate nanoparticle as a novel drug delivery system for lipophilic compounds', *Disertasi*, M.Sc., Chemistry, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.
- Tranggono, R.I.S. & Latifah, F. 2007, *Buku pegangan ilmu pengetahuan kosmetik*, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Ulfa, M & Hardianti, B. 2017, *Eyeshadow* dari liofilisat mesokarp buah naga merah dan mesokarp buah manggis, *Jurnal Farmasi Fakultas Ilmu Kedokteran UINAM*, **5(4)**: 258 – 269.
- Unandar, B.K., Kusmarinah B., Sri L.M., Pia D. & Sandra W. 2004, *Dermatomikosis superfisialis*, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Utarini, A. & Trisnantoro, L. 2000, *Catatan kuliah metode penelitian*, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Vauthier, C. & Bouchemal, K. 2009, Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles, *Pharmaceutical Research*, **26(5)**: 1025 – 1058.
- Voight, R. 1994, *Buku pelajaran teknologi farmasi*, edisi ke-5, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Soewandhini, S.N. & Widiyanto, M.B., Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Vyas, K.L., Tapar, K.K., Nema, R.K. & Parashar, A.K. 2013, Development and characterization of topical liposomal gel formulation for anti-cellulite activity, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **5(3)**: 512 – 516.
- Wade, A. & Paul, J.W. 1994, *Handbook of Pharmaceutical Recipients*, 2nd edition, American Pharmaceutical Association, Washington, AS.
- Waghule, N.S., Jain, P.D., Patani, J.C. & Patani, C.A. 2013, Method development and validation of HPLC method for determination of azithromycin, *J Der Pharma Chemica*, **5(4)**: 166 – 172.
- Warsito, Suciyati, S.W. & Andriyanto. 2009, Analisis pemanfaatan mikrokontroler AT89C51 sebagai pemroses sistem pencacah putaran objek berputar: Prospektif sebagai alat uji kelelahan oli, *Prosiding Seminar Nasional Sains MIPA dan Aplikasinya*, **1**: 453 – 462.
- Wasitaatmadja, S.M. 1997, *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Wijayanti, N.P.A.D., Astuti, K.W., Dewantara, I.G.N.A., Prasetya, I.G.N.J.A., Nesa, P.N.P.D. & Adhiningrat, D.N.P. 2015, Optimasi waktu

pengembangan *gelling agent* HPMC dan stabilitas fisika gel ekstrak manggis (*Garcinia mangostana* L.), *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi*, **1**: 1320 – 1326.

World Health Organization. 2005, *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the two model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms*, 40th edition, Geneva, Switzerland.

Wulandari, P. 2015, 'Formulasi dan evaluasi sifat fisik sediaan gel ekstrak pegagan (*Centela asiatica* L. Urban) dengan *gelling agent* karbopol 940 dan humektan propilen glikol', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.

Yang, J., Chen, L., Wang, L., Zhang, W., Liu, T. & Jin, Q. 2007, The *Trichophyton rubrum* Expression Database, *BMC Genomics*, **8**: 250 – 254.

Zats, J.L. & Gregory, P.K. 1996, Gel, in Lieberman, H.A., Rieger., Banker, M., *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Vol 2*, Marcell Dekker Inc, New York, USA.

Zats, J.L. & Kushla, G.P. 1996, Gels, in Lieberman, H.A., Lachman, L. & Schwatz, J.B. (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Form: Dysperse System Vol. 22*, 2nd edition, Marcell Dekker Inc, New York, AS.

Zulkoni, A. 2010, *Parasitologi*, Siska Medika, Yogyakarta, Indonesia.