

FORMULASI DAN UJI STABILITAS FISIKA DAN pH KRIM PENCERAH KULIT HIDROKUINON 4% SERTA KOMBINASI HIDROKUINON 4% DAN TRETINOIN 0,1% DENGAN *POLYACRILAMIDE & C13-14 ISOPARAFFIN & LAURETH-7* DAN *CETEARYL ALCOHOL & CETEARYL GLUCOSIDE* SEBAGAI EMULGATOR

ADE WIDYA LESTARI

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS SURABAYA

ade.w.lestari@gmail.com

Abstrak. Telah dilakukan penelitian stabilitas fisika sediaan krim yang mengandung basis krim tanpa bahan aktif (Formula I), 4% Hidrokuinon (Formula II) serta kombinasi 4% Hidrokuinon dan 0,1% Tretinoin (Formula III) dengan bahan pengemulsi kombinasi *polyacrilamide & c13-14 isoparaffin & laureth-7* dan *cetearyl alcohol & cetearyl glucoside* yang disimpan dalam alat climatic chamber pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / RH $75\% \pm 5\%$ selama 30 hari. Pengamatan stabilitas fisika dilakukan pada hari ke-0, 8 dan 30. Data hasil pengamatan stabilitas fisika sediaan krim selama waktu penyimpanan yang meliputi organoleptis, viskositas, sifat alir, tipe emulsi, berat jenis, daya sebar, pH dan ukuran droplet dianalisis dengan one-way ANOVA ($\alpha=0,05$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan krim Formula I tidak stabil dalam hal viskositas, berat jenis, organoleptis dan pH, Formula II tidak stabil dalam hal viskositas, berat jenis, organoleptis, daya sebar, sedangkan Formula III menunjukkan ketidakstabilan dalam hal berat jenis, viskositas, organoleptis, daya sebar dan pH. Sediaan Formula I, II dan III menunjukkan perbedaan karakteristik fisika yang bermakna dalam viskositas, berat jenis, daya sebar dan pH.

Abstract. A research on physical stability of cream stock which contains cream base without active material (Formula I), 4% Hidrokuinon (Formula II) and combinations 4% Hidrokuinon and 0,1% Tretinoin (Formula III) with the emulsifying agents by using *polyacrilamide & c13-14 isoparaffin & laureth-7* dan *cetearyl alcohol & cetearyl glucoside* combinations which have been stored in climatic chamber at $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / RH $75\% \pm 5\%$ for 30 days, has been performed. Physical stability observation was performed on day 0, 8 and 30. Data of observing physical stability of cream during storage phase which included organoleptic, viscosity, flow properties, emulsion type, specific gravity, pH, spreadibility and droplet size was analyzed with one-way ANOVA ($\alpha=0,05$). Study result showed that Formula I cream unstable in viscosity, specific gravity, pH and organoleptics, Formula II was unstable in viscosity, specific gravity, organoleptics and spreadibility while Formula III showed instability in specific gravity, viscosity, organoleptics, spreadibility and pH. Formula I, II and III stocks showed significant physical characteristics differences in viscosity, specific gravity, spreadibility and pH.

Kata kunci : stabilitas fisika, krim, kombinasi Hidrokuinon dan Tretinoin.

PENDAHULUAN

Wajah adalah salah satu bagian yang penting terutama bagi wanita. Semua wanita mendambakan kulit wajah yang bersih, bebas dari jerawat maupun flek hitam. Namun salah satu masalah yang paling sering terjadi pada sebagian besar wanita Asia > 30 tahun adalah timbulnya noda hitam (flek) di wajah. Seiring dengan populasi yang menua datang manifestasi kulit yang tidak hanya mencakup keriput, tapi juga hiperpigmentasi (Amiruddin, MD, 2003).

Pigmentasi kulit atau melasma, bisa terjadi di beberapa bagian tubuh, terutama pada daerah wajah, akibat paparan sinar matahari. Selain sinar matahari, melasma juga dapat terjadi akibat pemakaian obat hormonal, misalnya kontrasepsi. Flek juga dapat timbul akibat bekas adanya jerawat, pemakaian obat antibiotik, antiepilepsi, dan anti peradangan (Kunachak et al., 2001).

Melenyapkan pigmentasi dari permukaan wajah, bukan perkara mudah karena membutuhkan perawatan rutin agar hilang dan tak muncul kembali. Banyak cara yang bisa dilakukan untuk menghilangkan pigmentasi, mulai dari memakai masker hingga pemakaian krim pemutih (*bleaching cream*) yang berfungsi untuk mencerahkan wajah (Amiruddin MD, 2003).

Krim yang mengandung hidrokuinon banyak digunakan untuk menghilangkan bercak-bercak hitam pada wajah. Daya kerja pemucatan hidrokuinon sangat lambat namun akan lebih cepat apabila menggunakan kadar yang lebih tinggi, tetapi kadar yang tinggi akan memberikan efek samping yang tidak diinginkan (Ibrahim et al., 2004).

HIDROKUINON (1,4-dihydroxybenzene, HQ) telah menjadi *gold standart* untuk mengobati hiperpigmentasi selama lebih dari 50 tahun dan telah berhasil digunakan untuk mengobati melanosis (Ebank at all, 2009). Hidrokuinon merupakan penghambat produksi melanin yang kuat (Marcell Dekker, 2000), yang artinya dapat mencegah kulit menjadi hitam dengan menghasilkan unsur yang bertanggung jawab atas warna kulit yakni melanin. Hidrokuinon tidak dapat disebut sebagai bleaching agent/unsur penghilang pigmen dari sel kulit karena tidak dapat menghilangkan

warna kulit. Namun cara bekerjanya dengan mengganggu sintesis dan produksi dari hiperpigmentasi melanin, yang merupakan sifat dasar dari semua bahan pemutih kulit.

Mekanisme kerja hidrokuinon sebagai pencerah kulit dengan cara menghambat oksidasi tirosin secara enzimatik menjadi 3,4-dihydrophenylalanine (DOPA), menghambat aktivitas enzim tironase dalam melanosit dan mengurangi jumlah melanin secara langsung (Zuidhoff, 2000). Pemakaian hidrokuinon dengan konsentrasi tinggi (> 3%) yang dipakai dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan kerusakan kulit yang berat dan menetap berupa okronosis. Setelah penghentian penggunaan hidrokuinon sering terjadi kekambuhan (Lynde CB, 2008).

Dalam literatur medis, Hidrokuinon dianggap sebagai bahan obat topikal yang penting dalam menghambat produksi melanin. Menggunakan kombinasi antara hidrokuinon dengan beberapa pilihan lain yang telah disebutkan dalam bagian ini khususnya tretinoin dapat mengurangi dan bahkan menghilangkan adanya *skin discolorations* (Cutis, 2006).

Untuk itu pada penggunaannya, hidrokuinon menurut Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) berdasarkan *PUBLIC WARNING / PERINGATAN* Nomer KH.00.01.43.2503 tanggal 11 Juni 2009 adalah dilarang pada sediaan kosmetik. Sedangkan untuk pengobatannya, Hidrokuinon termasuk golongan obat keras yang hanya dapat digunakan berdasarkan resep dokter saja.

Hidrokuinon dapat menjadi bahan yang tidak stabil dalam formulasinya sebagai krim. Jika hidrokuinon terpapar dengan udara atau sinar matahari, warnanya berubah menjadi warna coklat yang aneh. Hal ini dapat menyebabkan hidrokuinon mudah teroksidasi menjadi *quinone* dan *semiquinone* (NFPA Pub. 491M, 2001, 385). Dalam ketidakstabilannya dapat disebabkan karena pH dari produk serta bahan logam yang mengkatalisis adanya reaksi oksidasi.

Kombinasi formula yang mengandung Hidrokuinon dan agen yang lain, seperti retinoid dan asam glikolat dapat membuat efektifitasnya menjadi maksimal. Produk-produk tersebut yang digunakan untuk meningkatkan efektifitas suatu agen

depigmentasi tunggal dan mengurangi resiko terjadinya efek samping (Cestari T et al, 2006).

Atas dasar inilah , peneliti merancang formula krim yang dapat digunakan sebagai pencerah kulit dengan kombinasi dua bahan kimia yakni Hidrokuinon 4% dan Tretinoin 0,1% sebagai bahan aktif . Sebagai bahan emulsif yang agent adalah Kombinasi *Polyacrilamide & C13-14 isoparaffin & laureth-7* (Sepigel 305, Seppic) dengan Kombinasi *Cetearyl alcohol* dan *cetearyl glucoside* (Montanov 68, Seppic). Dan yang digunakan sebagai antioksidan Na metabisulfit dan BHT. Serta untuk pengawet yang digunakan adalah Kombinasi *Methyl Paraben / Ethyl Paraben/ Propyl Paraben/ n-ButylParaben / Isobutyl Paraben / Phenoxyethanol*.

Pada Formula I hanya berisikan basis krim yang digunakan, sedangkan pada formula II menggunakan basis krim yang sama, dengan bahan aktif tunggal yakni Hidrokuinon 4%. Lalu pada formula III digunakan basis krim yang sama dengan kombinasi dua bahan aktif yang digunakan yakni Hidrokuinon 4% dan tretinoin 0,1%.

Kemudian dilakukan pengujian stabilitas fisika selama 30 hari untuk mengetahui kemampuan sediaan mempertahankan sifat fisik awal termasuk juga penampilan dan konsistensinya (Depkes RI, 1995). Pengamatan stabilitas fisika sediaan cream dilakukan sebanyak 3 titik (hari ke 0, 8 dan 30) dengan cara uji stabilitas dipercepat pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 2\%$ dengan kelembapan relatif (RH) $75\% \pm 5\%$ (BPOM RI, 2010). Tujuan dari uji stabilitas dipercepat sendiri untuk mendapatkan informasi yang diinginkan pada waktu yang singkat dengan hasil yang akurat dari produk atau sediaan yang dimaksudkan untuk pengembangan suatu produk baru yang telah dibuat (Djajadisastra,2004).

Pengamatan stabilitas secara fisika dalam penelitian ini meliputi organoleptis, ukuran droplet, pH, berat jenis, tipe emulsi, daya sebar serta viskositas dan sifat alir sediaan. Dilakukan pengamatan mengenai kestabilan fisika karena ada dugaan perubahan fisika selama penyimpanan yang mungkin disebabkan oleh beberapa faktor misalnya dengan adanya suhu panas saat sediaan disimpan dalam *Climatic*

chamber. Suhu pada *climatic chamber* $40^{\circ}\text{C} \pm 2\%$ dengan kelembapan relatif (RH) $75\% \pm 5\%$ dimungkinkan terjadinya penguapan air dari sediaan cream sehingga dimungkinkan berpengaruh pada perubahan viskositas dan berat jenis. Diduga adanya perubahan pH yang terjadi selama penguapan air dari sediaan cream dimana penyesuaian pH tersebut masuk rentang pH stabil bahan aktif.

METODE PENELITIAN

BAHAN. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Hidrokuinon (didistribusikan oleh PT. Merck), tretinoin (didistribusikan oleh PT. Asia Pasifik), *butylenglycol* (didistribusikan oleh PT. Chemico), *gliserin* (didistribusikan oleh PT. Sumi Asih), *xantan gum* (didistribusikan oleh PT. Sumi Asih), *magnesium aluminium silikat/ veegum* (didistribusikan oleh PT. Vanderblit), *Na metabisulfit* (didistribusikan oleh Aditya Birla Chemical), *cetyl alcohol* (didistribusikan oleh PT. Ecogreen Oleochemical), *asam stearat* (didistribusikan oleh PT. Sumi Asih), *asam sitrat* (didistribusikan oleh PT. Budi Starch), *NaOH/ Natrium Hidroksida* (didistribusikan oleh PT. Merck), *butyl hidroxytoluene/BHT* (didistribusikan oleh PT. Sumi Asih), *glyceril monostearat/ GMS* (didistribusikan oleh PT. Sumi Asih), bahan pengawet *Methyl Paraben/ Ethyl Paraben/ Propyl Parabe/ n-Butyl Paraben Isobutyl Paraben/ Phenoxyethanol* (Phenonip TM didistribusikan oleh PT. Clariant), bahan pengemulsi *Polyacrilamide & C13-14 isoparaffin & laureth-7* (Sepigel 305, Seppic), *Cetearyl alcohol* dan *cetearyl glucoside* (Montanov 68, Seppic), *Rice Bran Oil (Tsuno Rice Fine Chemical)*, aquadest (didistribusikan oleh PT. Brataco).

ALAT. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain, Neraca analitik (OHAUS), W aterbath (Memmert), Homomixer (Multimix), pH meter (SCHOTT 808), alat-alat gelas, Viskometer (Brookfield tipe Cone and Plate seri AT 71362), Mikroskop optik seri 99017420002 dan Fotomikroskop (Zeiss Axioskop 40), Climatic chamber (KBF 240) dan Penampang kaca.

PRINSIP PENELITIAN. Masing-masing sediaan Formula I, Formula II dan Formula III dibuat sebanyak 3 *batch* dan dimasukkan kedalam 27 wadah kemasan yang berbeda (masing-masing wadah berisi krim \pm 50g) dengan titik pengambilan sampel yang berjumlah 3 yang terdiri dari titik 1 (hari ke-0), titik 2 (hari ke-8) dan titik 3 (hari ke-30). Masing-masing sediaan kemudian diuji stabilitas fisika meliputi organoleptis, ukuran droplet, berat jenis, daya sebar, viskositas dan sifat alir, pH, tipe emulsi selama 30 hari dengan pengujian setiap titik dilakukan 3 kali replikasi.

a. Organoleptis

Krim dianalisis melalui pengamatan visual meliputi warna, bau dan bentuk.

b. Ukuran droplet

Pengamatan ukuran droplet sediaan dilakukan dengan mikroskop dengan perbesaran 40x dengan metode diameter terproyeksi. Setiap kali pengamatan diambil 300 data. Data yang diperoleh kemudian dihitung nilai tengah diameter volume permukaan (d_{vs}).

c. Berat Jenis

Pengamatan berat jenis krim dilakukan dengan menggunakan Beaker glass. Perhitungan berat jenis sediaan tanpa pori-pori dan ruang antar partikel dilakukan dengan bantuan bahan berupa *Aquadest*.

d. Viskositas dan sifat alir

Viskositas dan sifat alir sediaan ditentukan dengan *viscometer Brookfield cone and plate* seri AT 71 362 *spindle* CPE 41, yang sebelumnya dilakukan kalibrasi viskometer dengan menggunakan larutan silikon standar. Pengukuran dilakukan pada *rate of shear* pada 0,5 rpm. Sedangkan sifat alir didapat dengan mengplot kurva data viskositas dan *rate of shear* (rpm) yang dimulai dari rpm terendah.

e. Tipe Emulsi

Pengamatan dilakukan diatas kaca obyek yang telah ditetesi oleh Metylen Blue yang kemudian diamati menggunakan fotomikroskop Zeiss Axioskop 40.

f. Perubahan pH

Pengamatan pH sediaan krim dilakukan dengan pH meter SCHOTT 808 dengan electrode (EUTECH Electrode).

g. Uji Daya Sebar

Pengamatan uji daya sebar dilakukan dengan meletakkan 0,5gram sediaan krim ditengah alat kaca bulat. Kaca penutup diletakkan diatas sediaan yang kemudian diberi beban 125gram serta didiamkan selama 1 menit. Diameter penyebaran basis diukur dengan mengambil panjang rata-rata diameter dari beberapa sisi.

h. Uji Stabilitas Dipercepat

Uji stabilitas dipercepat dilakukan pada kondisi berbeda yang ditunjukkan untuk melihat adanya perubahan pada kondisi penyimpanan tersebut. Dalam uji ini sampel disimpan dalam *climatic chamber* pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 2\%$ dengan kelembapan relatif (RH) $75\% \pm 5\%$.

Data hasil pengamatan stabilitas fisika dalam hal viskositas, berat jenis, pH, daya sebar dan ukuran droplet masing-masing sediaan krim selama waktu penyimpanan dianalisis dengan *one-way ANOVA* ($\alpha = 0,05$). Jika hasil analisis statistik didapatkan nilai $P < 0,05$ maka terdapat perbedaan bermakna selama waktu penyimpanan dan sediaan dikatakan tidak stabil selama waktu penyimpanan. Sedangkan pada parameter organoleptis dan tipe emulsi diamati berdasarkan pengamatan visual sebagai data deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Organoleptis

Pengamatan organoleptis meliputi warna, bau dan bentuk dari sediaan krim yang dilakukan pada suhu penyimpanan 25°C dan RH 60% selama waktu penyimpanan.

Tabel 4.1 Hasil pengamatan organoleptis sediaan krim Formula I, Formula II dan Formula III dari Hari Ke-0 hingga hari ke-30

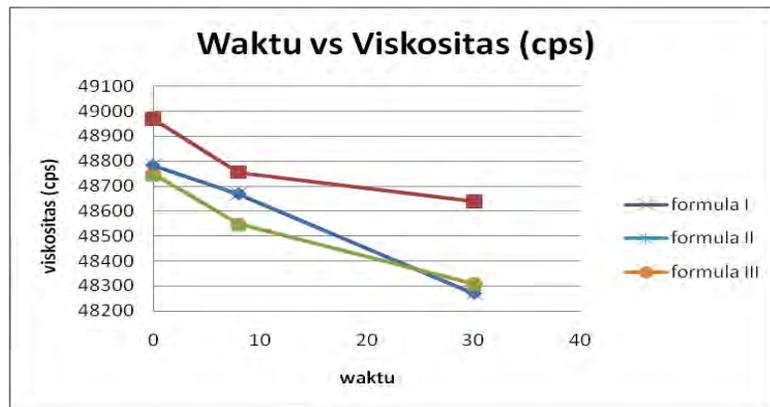
| Hari Ke- | Parameter | Formula I | Formula II | Formula III |
|----------|-----------|--------------|--------------|--------------|
| 0 | Warna | Putih | Putih | Kuning |
| | Bentuk | Krim | Krim | Krim |
| | Bau | Tidak berbau | Tidak berbau | Tidak berbau |
| 8 | Warna | Putih | Coklat | Coklat |
| | Bentuk | Krim | Krim | Krim |
| | Bau | Tidak berbau | Tidak berbau | Tidak berbau |
| 30 | Warna | Putih | Hitam | Coklat |
| | Bentuk | Krim | Krim | Krim |
| | Bau | Tidak berbau | Tidak berbau | Tidak berbau |

b. Viskositas

Pada pengamatan viskositas selama waktu penyimpanan mulai hari ke-0 sampai 30 untuk Formula I didapat nilai $P = 0,003$; sedangkan untuk Formula II nilai P didapat $0,000$ dan untuk Formula III didapat nilai $P 0,045$. Karena nilai P untuk Formula I, II dan III $< 0,05$ maka hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan viskositas yang bermakna selama penyimpanan.

Tabel 4.10 Hasil Pengamatan Viskositas Rata-Rata \pm SD Krim Formula I, II dan III

| Hari Ke- | Formula I | Formula II | Formula III |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 0 | 48782.22 \pm 348.345 | 48968.89 \pm 117.7598 | 48748.89 \pm 378.53 |
| 8 | 48668.33 \pm 347.2751 | 48755.56 \pm 111.1431 | 48547.78 \pm 409.26 |
| 30 | 48270 \pm 104.2833 | 48639.44 \pm 125.5101 | 48308.33 \pm 247.36 |



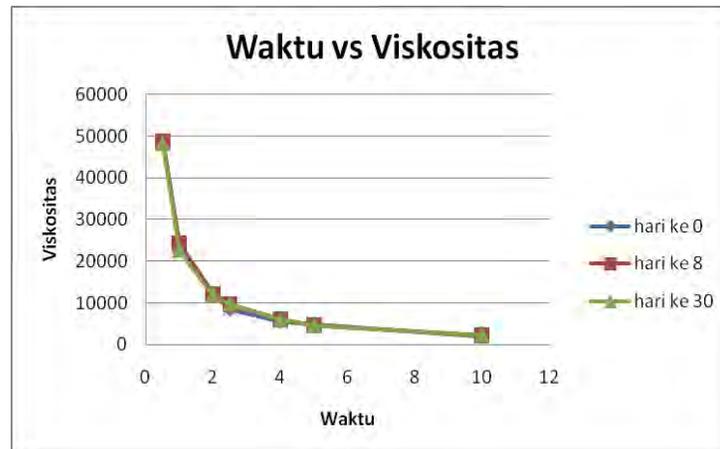
Gambar 4.1 Profil pengamatan Viskositas Krim Formula I,II dan III

c. Sifat Alir

Pada sediaan krim Formula I, Formula II dan Formula III berdasarkan data pengukuran viskositas yang dilakukan pada rpm 0,5 sampai 10 rpm diperoleh hasil sifat alir yang pseudoplastis, dimana setiap kenaikan rpm yang merupakan *shear stress* mengakibatkan terjadinya penurunan viskositas.

Tabel 4.11 Hasil Pengamatan Sifat Alir Rata-rata Krim Formula I

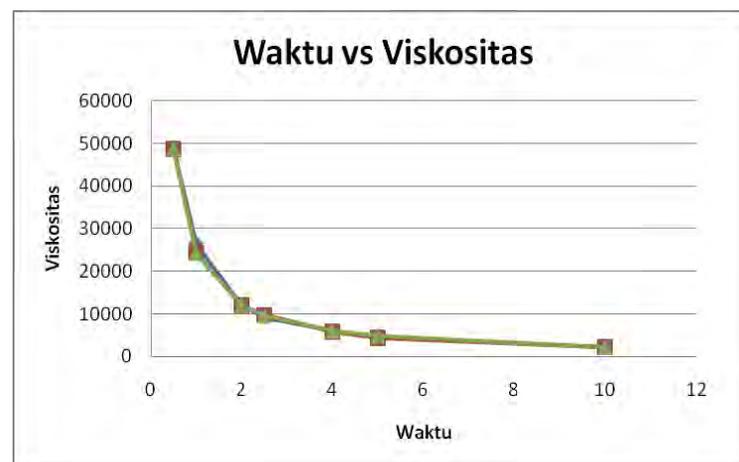
| RPM | Viskositas (cps) hari ke- | | |
|------------|---------------------------|---------|---------|
| | 0 | 15 | 30 |
| 0.5 | 48782.2 | 48668.3 | 48270 |
| 1 | 24017.8 | 24332.2 | 22743.3 |
| 2 | 12211.1 | 12213.3 | 11926.1 |
| 2.5 | 8499.44 | 9676.11 | 9629.44 |
| 4 | 5503.89 | 6026.67 | 6025 |
| 5 | 4817.22 | 4597.78 | 4593.33 |
| 10 | 2032.22 | 2230 | 2293.33 |



Gambar 4.2 Profil pengamatan Sifat Alir Krim Formula I

Tabel 4.12 Hasil Pengamatan Sifat Alir Rata-rata Krim Formula II

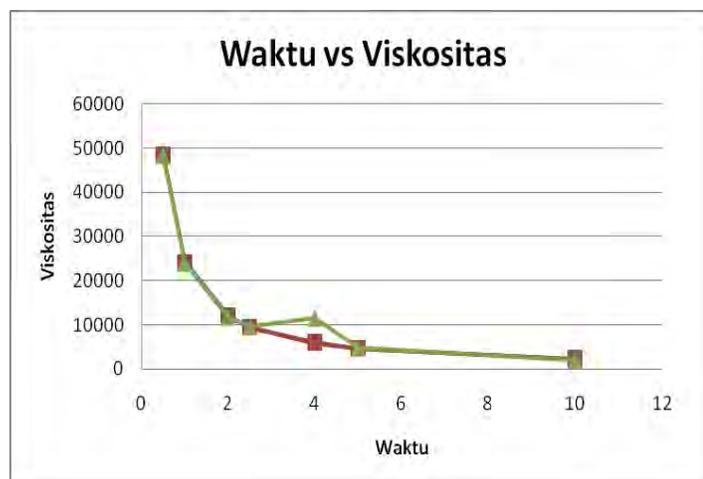
| RPM | Viskositas (cps) hari ke- | | |
|------------|---------------------------|---------|---------|
| | 0 | 15 | 30 |
| 0.5 | 48968.9 | 48755.6 | 48639.4 |
| 1 | 26480 | 24378.9 | 24270 |
| 2 | 11957.2 | 12087.8 | 12073.3 |
| 2.5 | 9139.44 | 9842.22 | 9714.44 |
| 4 | 5808.33 | 5854.44 | 5992.22 |
| 5 | 4596.67 | 4353.33 | 4798.33 |
| 10 | 2081.11 | 2216.11 | 2173.33 |



Gambar 4.3 Profil pengamatan Sifat Alir Krim Formula II

Tabel 4.13 Hasil Pengamatan Sifat Alir Rata-rata Krim Formula III

| RPM | Viskositas (cps) hari ke- | | |
|------------|---------------------------|---------|---------|
| | 0 | 15 | 30 |
| 0.5 | 48748.9 | 48547.8 | 48308.3 |
| 1 | 24368.9 | 24118.9 | 23976.7 |
| 2 | 11925.6 | 12073.9 | 11770.6 |
| 2.5 | 9417.78 | 9452.78 | 9576.67 |
| 4 | 6020.56 | 5914.44 | 11515.6 |
| 5 | 4472.78 | 4631.11 | 4789.44 |
| 10 | 2088.89 | 2272.22 | 2018.33 |



Gambar 4.4 Profil pengamatan Sifat Alir Krim Formula III

d. Tipe Emulsi

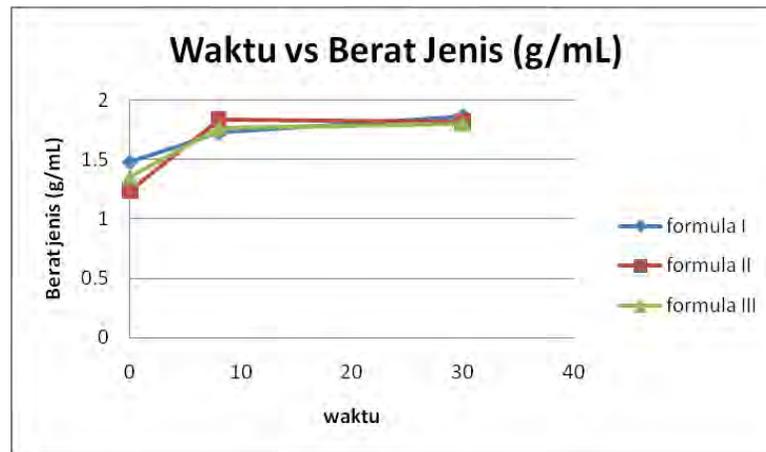
Hasil Pengamatan Tipe Emulsi Krim Formula I,II dan III yang dilakukan pada hari ke-0 sampai dengan hari ke-30 dengan menggunakan Fotomikroskop Zeiss Axioskop 40, didapatkan hasil bahwa seluruh formula memiliki tipe emulsi minyak dalam air (m/a).

e. Berat Jenis

Hasil pengamatan selama waktu penyimpanan pada hari ke-0 sampai 30 untuk Formula I, II dan III masing-masing didapatkan nilai P 0.000. Karena nilai P < 0,05 untuk ke-3 formula, hal ini menunjukkan bahwa berat jenis memiliki nilai yang berbeda bermakna selama waktu penyimpanan dari ke-3 formula tersebut.

Tabel 4.16 Hasil Pengamatan Berat Jenis Rata-Rata ± SD Krim Formula I, II, dan III

| Hari ke | Formula I (g/mL) | Formula II (g/mL) | Formula III (g/mL) |
|---------|------------------|-------------------|--------------------|
| 0 | 1.4787 ± 0,0368 | 1.2416 ± 0,0694 | 1.3576 ± 0,2146 |
| 8 | 1.7263 ± 0,0135 | 1.838 ± 0,0169 | 1.7671 ± 0,034 |
| 30 | 1.8656 ± 0,1878 | 1.8184 ± 0,1152 | 1.8034 ± 0,1461 |



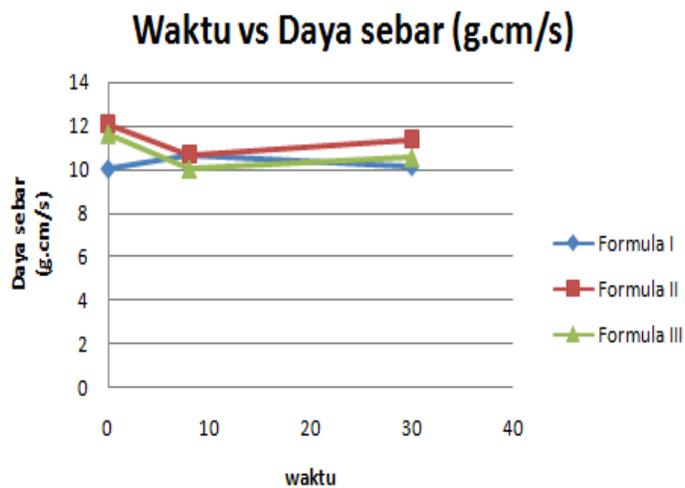
Gambar 4.5 Profil pengamatan Berat Jenis Krim Formula I , II dan III

f. Daya sebar

Hasil pengamatan selama waktu penyimpanan pada hari ke-0 sampai 30 untuk Formula I, II dan III masing-masing didapatkan nilai P 0,260; 0,005 dan 0,000. Karena pada Formula I memiliki nilai $P > 0,05$ maka tidak terdapat perbedaan daya sebar yang bermakna selama penyimpanan. Sedangkan nilai P untuk Formula II dan III $< 0,05$ maka hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan daya sebar yang bermakna selama penyimpanan.

Tabel 4.17 Hasil Pengamatan Daya Sebar Rata-Rata \pm SD Krim Formula I, II, dan III.

| Hari ke | Formula I (g.cm/s) | Formula II (g.cm/s) | Formula III (g.cm/s) |
|---------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 0 | 10 \pm 1,2672 | 12.0602 \pm 0,6067 | 11.5972 \pm 0,1837 |
| 8 | 10,63 \pm 0,7118 | 10.6713 \pm 1.3035 | 10.0232 \pm 0,2122 |
| 30 | 10,1145 \pm 1,1486 | 11.3839 \pm 0,4224 | 10.5324 \pm 0,5304 |



Gambar 4.6 Profil pengamatan Daya Sebar Krim Formula I , II dan III

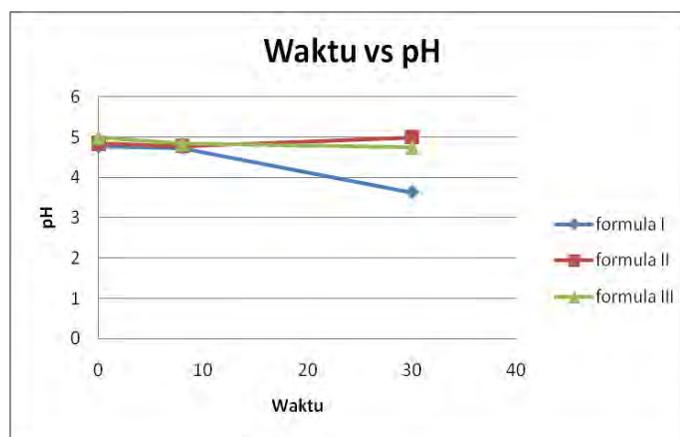
g. pH

Hasil pengamatan selama waktu penyimpanan pada hari ke-0 sampai 30 untuk Formula I, II dan III masing-masing didapatkan nilai P 0,000; 0,105

dan 0,001. Karena pada Formula II memiliki nilai $P > 0,05$ maka tidak terdapat perbedaan pH yang bermakna selama penyimpanan. Sedangkan untuk Formula I dan III nilai $P < 0,05$ maka hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan pH yang bermakna selama penyimpanan.

Tabel 4.18 Hasil Pengamatan pH Rata-Rata \pm SD Krim Formula I, II, dan III.

| Hari ke | Formula I | Formula II | Formula III |
|---------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 0 | 4.7823 \pm 0,1637 | 4.8478 \pm 0,1185 | 4.9867 \pm 0,11 |
| 8 | 4.7356 \pm 0,0767 | 4.7767 \pm 0,3342 | 4.8262 \pm 0,0567 |
| 30 | 3.6312 \pm 0,2244 | 4.9923 \pm 0,0769 | 4.7389 ,1834 |



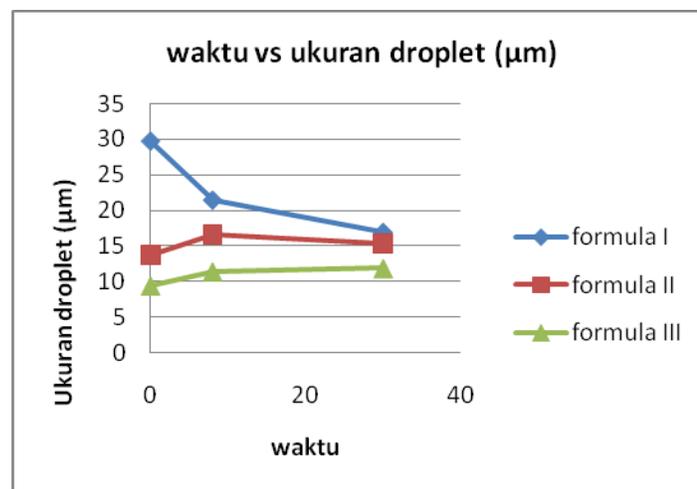
Gambar 4.7 Profil pengamatan pH Krim Formula I , II dan III

h. Ukuran droplet

Pada pengamatan ukuran droplet selama waktu penyimpanan mulai hari ke-0 sampai 30 untuk Formula I didapat $P = 0.529$; Formula II nilai P didapat 0.299 dan Formula III didapat nilai $P = 0.493$. Karena nilai P dari ke-3 Formula tersebut yakni Formula I, II dan III memiliki nilai $P > 0,05$, maka hal ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada ukuran droplet selama penyimpanan.

Tabel 4.19 Hasil Pengamatan Ukuran Droplet Rata-Rata ± SD Krim Formula I, II dan III

| Hari Ke- | Formula I (µm) | Formula II (µm) | Formula III (µm) |
|----------|-------------------|------------------|------------------|
| 0 | 29.7329 ± 18.7644 | 13.7567 ± 0.7004 | 9.4490 ± 3.0936 |
| 8 | 21.423 ± 11.7211 | 16.6576 ± 3.4731 | 11.4645 ± 1.4043 |
| 30 | 16.8975 ± 6.9306 | 15.3326 ± 0.5163 | 11.9134 ± 2.7945 |



Gambar 4.8 Profil pengamatan Ukuran Droplet Krim Formula I , II dan III

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada Formula I yang mengandung basis sediaan krim yang disimpan dalam *climatic chamber* pada suhu 40⁰C ± 2% dengan kelembapan relatif (RH) 75%±5% tidak stabil dalam hal organoleptis, berat jenis, pH dan viskositas sediaan krim selama waktu penyimpanan. Sedangkan pada Formula II tidak stabil dalam hal organoleptis, berat jenis, viskositas dan daya sebar selama waktu penyimpanan. Pada Formula III

dinyatakan tidak stabil dalam hal organoleptis, berat jenis, viskositas, daya sebar dan pH selama waktu penyimpanan.

Penurunan viskositas diakibatkan adanya pengaruh dari suhu selama penyimpanan. Serta penggunaan gliserin sebagai humektan yang bersifat higroskopis sehingga mudah menarik air dari lingkungan sekitar yang secara tidak langsung dapat menyebabkan terjadinya pengenceran pada sediaan krim sehingga terjadi penurunan viskositas (Merck index 14th ed., 2006; Rowe, 2009). Perubahan kenaikan pH yang terjadi disebabkan oleh bahan aktif Hidrokuinon yang terdegradasi menjadi bentuk quinine dan semiquinone. Perbedaan berat jenis antara ke-3 formula ini diakibatkan karena perbedaan bahan aktif serta bahan tambahan yang terdapat dalam formula, dimana bahan-bahan yang digunakan dapat mempengaruhi berat jenis sediaan akhir karena setiap bahan memiliki berat jenis yang berbeda-beda.

Jika dilihat dari spesifikasi yang diinginkan pada Formula I, Formula II dan Formula III terdapat perbedaan karakteristik dari spesifikasi yang telah diinginkan sebelumnya dalam organoleptis, pH, daya sebar dan berat jenis sediaan.

Saran yang dapat kami sampaikan dari penelitian ini, antara lain: Perlunya dilakukan reformulasi terhadap formula krim yang telah dibuat, sehingga didapatkan hasil krim yang stabil dalam penyimpanannya dengan menambahkan *Chelating agent* seperti Na EDTA sebagai katalisator mencegah terjadinya oksidasi sehingga dapat meningkatkan mutu dari stabilitas krim. Perlunya dilakukan penelitian terhadap optimasi jumlah kapasitas dapar yang akan digunakan dalam formulasi sediaan krim. Perlunya dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap konsentrasi emulgator yang

digunakan dalam pembuatan krim, yang kemudian dapat meningkatkan mutu stabilitas krim. Serta perlunya dilakukan penyesuaian terhadap cara pembuatan sediaan krim Hidrokuinon dengan stabilitas bahan dalam penggunaannya, yang kemudian dapat dikembangkan menjadi krim yang stabil selama penyimpanan.

DAFTAR RUJUKAN

Agoes, Guswin. 2012. *Pengembangan Sediaan Farmasi*. Bandung: ITB Press. Hal 195-197.

Amiruddin Md, Editor. 2003. *Ilmu Penyakit Kulit*. Jogjakarta: LKIS. Hal 147-67.

Ansel, Howard C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi Ke Empat Cetakan Pertama. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia Press. Hal 224

Anief, Moh. 1994. *Ilmu Farmasi*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. Hal 61-62

Asean Guideline. 2005. *Asean Guideline On Stability Study Of Drug Product*. Asean Consultative Committee For Standard And Quality, Philipines.

Badan Pom Republik Indonesia. 2009. *Public Warning Tentang Kosmetik Mengandung Bahan Berbahaya/Bahan Dilarang*. Hal 1-2.

BPOM. 2010. *Petunjuk Operasional Pedoman Cara Pembuatan Kosmetik Yang Baik, Direktorat Standardisasi Obat Tradisional, Kosmetik Dan Produk Komplemen Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia*.

Cestari T, Hexsel D, Viegas M, Et Al: *Validation Of A Melasma Quality Of Life Questionnaire For Brazilian Portuguese Language: The Melasqol-Bp Study And Improvement Of Qol Of Melasma Patients After Triple Combination Therapy*. Br J Dermatol 156:13-20, 2006 , (Online), ([Http://Www.Obgynnews.Com](http://www.obgynnews.com) Diakses 10-09-2015)

Clariant. 2005. Phenonip™ *Preservative For Cosmetic Industry*. Clariant. Switzerland.

Dirjen POM. 1995. *Farmaskope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal 4, 6, 1083.

Djajadisastra, Joshita. 2004. *Cosmetic Stability* Disampaikan Pada “Seminar Setengah Hari Hiki” 18 November 2004.

Djuanda Adhi. 2007. *Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin*. Edisi Kelima. Balai Penerbit FKUI. Jakarta

Drug Stability Guidelines. 2008 U.S. *Dept. of Health And Human Services Food And Drug Administration Center for Veterinary Medicine (CVM)*. (240) 276-8268

Ebanks, Jody P., R. Randall Wickett Dan Raymond E. Boissy. 2009. *Review Mechanism Regulating Skin Pigmentation: The Rise And Fall Of Complexion Coloration*. *International Journal Of Molecular Science*. 10: 4066-4087 September 2009.

Gennaro, A.R., Marderasian, A.H.D., Hanson, G.R., Medwick, T. 2006 Remington: *The Science And Practice Of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Usa, Hal 828.

Gladstone HB, Nguyen SI, Williams R, Et Al: *Efficacy Of Hydroquinone Cream (Usp 4%) Used Alone Or In Combination With Salicylic Acid Peels In Improving Photodamage On The Neck And Upper Chest*. *Dermatol Surg* 26:333-337. 2000. (Online), ([Http://Www.Obgynnews.Com](http://www.obgynnews.com) Diakses 10-09-2015)

Grimes PE. *Managment Of Hyperpigmentation In Darker Racial Ethnic Groups*. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28: 77–85, (Online), ([Http://Www.Jcadonline.Com](http://www.jcadonline.com) Diakses 11-09-2015).

Guevara II, Pandya Ag: *Safety And Efficacy Of 4% Hydroquinone Combined With 10% Glycolic Acid Antioxidants, And Sunscreen In The Treatment Of Melasma*. *Int J*

Dermato L42:966-972, 2003, (Online), ([Http://Www.Obgynnews.Com](http://Www.Obgynnews.Com) Diakses 10-09-2015)

Guidelines On Stability Testing Of Cosmetics Products. 2004. *Cosmetic, Toiletry And Fragnance Association (Ctfa) Dan The Ueropean Cosmetic Toiletry And Perfumery Association (COLIPA)*. (Online). (Diakses 02 Agustus 2015)

Kunachak S, Leelaudomlipi P, Wongwaisayawan S. Dermabrasion: *A Curative Treatment For Melasma*. *Aesthetic Plast Surg* 2001;25(2):114-7

Lynde Cb Et Al. *Novel Agents For Intractable Itch*. *Skin Therapy Lett*. 2008. 13 : 6

Manurung. Juli 2006. *Pemastian Mutu Obat: Kompendium Pedoman Dan Bahan-Bahan Terkait*, Vol 1, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran Egc.

National Health Surveillance Agency. 2005. *Cosmetic Products Stability Guide, Brasillia*, Anvisa Publishing House

Rowe, R.C., Sheskey P.J., Owen, S.C. 2009. *Handbook Of Pharmaceutic Exipients 5th Edition*. London: Pharmaceutical Press And American Pharmacist Association.

Seppic, 2011. MontanovTM 68: *An Emulsifier In Harmony With Nature*, Seppic, France (Online), ([Http://Www.Seppic.Com](http://Www.Seppic.Com) Diakses Pada Tanggal 20-08-2015)

Sinko, Patrick J. 2012. *Farmasi Fisika Dan Ilmu Farmasetika Ed 5*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC

Soepardiman L. Kelainan Pigmen. Dalam: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, Editor. *Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin Edisi Ke 4*. Jakarta: Balai Penerbit Fkui; 2005. H. 289-92.

Stability Testing Of New Drug Substance And Products. 2003. *International Conferences On Humanisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use*. Q1a(R2)

Stability Testing Of Active Pharmaceutical Ingridients And Finished Pharmaceutical Products. 2009. World Health Organization Technical Report Series. No 953.

Syamsuni, H. A. 2006. *Ilmu Resep*. Penerbit Buku Kedokteran Egc, Jakarta. Hal 166-171.

Taylor Sc, Torok H, Jones T, Et Al: *Efficacy And Safety Of A New Triplecombination Agent For The Treatment Of Facial Melasma*. *Cutis* 72:67-72, 2003. (Online), ([Http://Www.Skinmedjournal.Com](http://www.skinmedjournal.com) Diakses Pada 17 Juni 2015)

Voigt, R., 1994, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, Yogyakarta: Gajah Mada University Press. Hal 370, 398-434.

Wibowo DS. 2005. *Anatomi Tubuh Manusia*. Grasindo. Jakarta. Hal 15-25.

Zuidhoff HW. 2000. *The Whitening Properties Of Lactic Acid And Lactates* Dalam Personal Care Ingridients Asia: Conferences Proceeding. Maret 2000. England. Hal 85-87