

OPTIMASI SEDIAAN GEL ASAM SALISILAT DENGAN CAMPURAN KARBOPOL-940, PROPILEN GLIKOL DAN TRIETANOLAMIN MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

*OPTIMIZATION OF SALICYLIC ACID GEL PREPARATION WITH A MIXTURE OF CARBOPOL-940, PROPYLENE GLYCOL AND TRIETHANOLAMINE USING THE *SIMPLEX LATTICE DESIGN METHOD**

Muhammad Iqbal^{1*}, Minda Sari Lubis²

ARTICLE INFO

Submitted: 22-05-2024

Revised: 08-06-2024

Accepted: 29-06-2024

¹Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah, Medan

²Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah, Medan

*Muhammad Iqbal

Email:

muhammadiqbal99@gmail.com

ABSTRAK

Asam Salisilat merupakan salah satu zat yang sering ditambahkan pada produk perawatan kulit yang pada penggunaannya lazim diberikan secara topikal salah satunya sediaan gel. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan formula optimum gel asam salisilat dengan campuran karbopol-940, trietanolamin dan propilen glikol dan mengetahui perbedaan antara karakteristik fisik gel dari hasil prediksi software Design Expert® dengan hasil formula konvensional. Penelitian ini menggunakan metode simplex lattice design dengan software Design Expert® versi 13. Variasi konsentrasi yang digunakan yaitu karbopol 940, Trietanolamin dan propilen glikol. Evaluasi sediaan yang dilakukan yaitu uji pH, uji daya sebar, dan uji viskositas. Analisis metode yang digunakan yaitu menggunakan uji t-one sample pada software SPSS Statistic®. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula optimum gel terdiri dari karbopol-940 0,661%; propilen glikol 5% dan trietanolamin 1,339%. sediaan gel dalam uji karakteristik fisik yang dihasilkan memiliki viskositas 11.203 cPs, daya sebar 5,37 cm dan pH 6,5. Hasil pengujian menggunakan Uji-t one sample pada software SPSS Statistic® didapati bahwa nilai $p > 0,05$ sehingga antara prediksi hasil uji sifat fisik yang dihasilkan dari metode Simplex Lattice Design dan hasil percobaan tidak ada yang berbeda signifikan.

Key words: Asam Salisilat, Karbopol-940, Trietanolamin, Propilen Glikol, *Simplex Lattice Design*

ABSTRACT

Salicylic acid is one of the substances that is often added to skin care products which are commonly used topically, one of which is gel preparations. The purpose of this study was to obtain the optimum formula for salicylic acid gel with a mixture of carbopol-940, triethanolamine and propylene glycol and to determine the difference between the physical characteristics of the gel from the prediction results of Design Expert® software and the results of the conventional formula. This research used the simplex lattice design method with Design Expert® version 13 software. The concentration variations used were carbopol 940, triethanolamine and propylene glycol. The preparation evaluation carried out was the pH test, spreadability test, and viscosity test. The analysis method used is using the t-one sample test in SPSS Statistics® software. The results showed that the optimum gel formula consisted of carbopol- 940 0,661%; propylene glycol 5% and triethanolamine 1,339%. The gel preparation in the physical characteristic test had a viscosity of 11.203 cPs, a spread of 5,37 cm and a pH of 6,5. The results of the test using the one sample t-test on SPSS Statistic® software found that the p value > 0.05 so that there was no significant difference between the predicted physical properties test results from the Simplex Lattice Design method and the experimental result.

Key words: Salicylic Acid, Carbopol-940, Triethanolamine, Propylene Glycol, *Simplex Lattice Design*

1. PENDAHULUAN

Asam salisilat merupakan zat yang bekerja sebagai keratolitik, komedolitik, bakteriostatik, dan membuka pori-pori yang tersumbat. Indikasi asam salisilat yang umum adalah akne vulgaris, akne rosacea, inflamasi, hiperpigmentasi, flek hitam, lentigo, dan tekstur kulit kasar. Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) nomor HK.00.05.42.1018 tahun 2010 tentang daftar bahan yang diizinkan digunakan dalam kosmetik dengan pembatasan dan persyaratan penggunaan asam salisilat yang diizinkan dalam produk kosmetika yaitu tidak lebih dari 2%. Apabila kadar asam salisilat yang terkandung lebih dari 2% akan mengakibatkan iritasi lokal dan peradangan akut (Harahap, 2021).

Gel pada umumnya merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih tembus cahaya dan mengandung zat aktif, merupakan dispersi koloid mempunyai kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berkaitan pada fase dispersi (Elmitra, 2017). Pada prinsipnya pembentuk sediaan gel harus terdapat dua unsur yaitu unsur gelling agent dan unsur bahan penambah. Unsur *gelling agent* adalah sejumlah polimer yang diperlukan dalam pembentukan struktur berbentuk jaringan sekaligus merupakan bagian penting dari sistem gel (Lazuardi, 2019). Pada penelitian ini Karbopol dipilih karena merupakan salah satu gelling agent yang sering digunakan. Menurut Rowe, *et al.* (2009) Karbopol adalah polimer sintesis yang stabil, bersifat higroskopis, serta dapat digunakan sebagai bahan pengemulsi dalam sediaan krim, gel, salep, dan lotion. Sejatinya Karbopol memiliki sifat yang asam, maka dibutuhkan Basa penetral seperti trietanolamin (TEA) untuk dapat menetralkan Karbopol agar terbentuk gel pada pH 6. Penambahan TEA juga dapat membentuk karbomer menjadi gel yang mengembang dan transparan (Muntu, *et al.* 2017). Pada penelitian ini humektan yang akan digunakan adalah propilen glikol. Keunggulan lainnya dari propilen glikol yaitu ekonomis dan dapat berperan sebagai co-solven. Secara teoritis penambahan propilen glikol pada sediaan gel dapat menurunkan viskositas serta dapat menaikkan daya sebar dari sediaan. (Ningrum, 2019).

Optimasi adalah usaha untuk mendapatkan hasil paling menguntungkan dengan bahan seminimal mungkin agar diperoleh hasil paling baik. Salah satu metode optimasi adalah metode *Simplex Lattice Design*, metode ini merupakan desain campuran dalam optimasi formulasi dengan syarat jumlah total bahan- bahan yang digunakan dalam formulasi selalu konstan (Akbar, *et al.* 2022). Metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dapat digunakan untuk optimasi formula pada berbagai jumlah komposisi bahan yang berbeda sehingga menghasilkan formula optimum yang memiliki sifat-sifat fisik yang diharapkan (Suryani *et al.*, 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti bermaksud membuat sediaan gel asam salisilat dan melakukan optimasi pada basis gel Karbopol-940, agen penetral trietanolamin dan humektan yaitu propilenglikol untuk mendapatkan formula yang memiliki sifat fisik yang paling optimal. Formula yang optimal diperoleh dari respon tertinggi menggunakan metode *Simplex Lattice Design* menggunakan perangkat lunak Design Expert® versi 13..

2. METODE

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Akuades®(produk dari Brataco), Asam Salisilat®(produk dari Brataco) , Karbopol-940®(produk dari Merck), Metil Paraben®(produk dari Merck), Propil Paraben®(produk dari Merck), Propilen Glikol®(produk dari Merck), dan Trietanolamin®(produk dari Merck).

Alat

Alat-alat penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas (Pyrex®), neraca analitik, stirrer, pemanas listrik, pot plastik, alat uji daya sebar, viskosimeter Brookfield®, pH-Meter Lutron PE-03®.

Pembuatan Sediaan Gel

Tabel 1. Komposisi Gel Asam Salisilat

NO	Komposisi	Jumlah (%)
1	Asam Salisilat	0,5
2	Karbopol-940	0,5-1,5
3	Trietanolamin (TEA)	0,5-1,5
4	Metil Paraben	0,2
5	Propil Paraben	0,02
6	Propilen Glikol	5-6
7	Akuades	ad 100

Optimasi Formula Dengan *Simplex Lattice Design*

Optimasi formula gel dilakukan dengan menggunakan software *Design Expert*® versi 13 dimana nilai lower dan upper limit dari Karbopol-940, Trietanolamin dan Propilen Glikol dimasukkan kedalam software sehingga diperoleh

sebanyak 8 run formula. formula dibuat sesuai variasi yang ditentukan oleh software dan kemudian formula yang didapat dibuat secara konvensional lalu diuji dengan respon uji pH, uji daya sebar dan uji viskositas.

Prosedur Pembuatan Sediaan Gel

Pembuatan sediaan gel dengan formula seperti pada Tabel 1. Dibuat basis gel dengan cara melarutkan basis gel Karbopol-940 dengan akuades panas ($\pm 70^{\circ}\text{C}$) didalam beaker glass dan diamkan selama beberapa menit, hal ini dilakukan agar serbuk dari Karbopol-940 dapat larut dalam air dan tidak menggumpal. Kemudian basis yang telah didiamkan dihomogenkan kembali dengan magnetik stirrer diatas hotplate, dihomogenkan hingga terbentuk basis gel yang transparan. (Massa 1). Di lumpang yang berbeda masukkan asam salisilat lalu larutkan dengan propilenglikol, lalu kedalam larutan tersebut dimasukkan juga, propil paraben, dan metil paraben yang telah ditimbang, lalu digerus hingga semua larut (Massa 2). Kemudian (Massa 2) dicampurkan kedalam (Massa 1) sambil dihomogenkan dengan magnetik stirrer di atas hotplate dengan kecepatan putaran dimulai 300 rpm hingga 800 rpm. Kemudian ditambahkan trietanolamin hingga terbentuk konsistensi gel yang baik, dan tambahkan akuades hingga 100 ml. Setelah gel homogen dan terbentuk pindahkan gel tersebut ke dalam pot 100 gram dan lakukan penimbangan. Kemudian dilakukan evaluasi berupa uji fisik pada sediaan gel.

Evaluasi Sediaan Gel

Pengukuran pH dilakukan menggunakan alat pH-Meter. Uji pH dilakukan terhadap formula gel dengan menggunakan pH meter semi padat yang telah dikalibrasi dengan larutan dapar pH 4, pH 7, dan pH 10. Nilai pH pada sediaan gel harus berkisar pada pH yang netral atau sesuai untuk kulit yaitu 4,5-6,5 (Tsabitah *et al*, 2020).

Pengukuran viskositas dilakukan dengan cara sediaan dimasukkan ke dalam beaker glass 100 ml dan dipilih nomor spindle yang sesuai. Pengukuran ini dilakukan dengan 3 kali pengulangan dengan menggunakan viskometer (Harahap, 2021).

Pengukuran daya sebar gel dilakukan dengan gel sebanyak 0,5 gram ditimbang dan diletakkan di tengah kaca bulat. Penutup kaca bulat ditimbang dahulu, lalu diletakkan di atas massa gel dan dibiarkan selama 1 menit. Diameter gel yang menyebar diukur panjangnya, kemudian ditambahkan 50, 100, 150 gram didiamkan 1 menit dan dicatat diameter gel yang menyebar (Arum, 2019).

Verifikasi Hasil Evaluasi Terhadap Gel Asam Salisilat

Prediksi respon yang dihasilkan dari software Design Expert[®] versi 13 kemudian dibandingkan dengan respon hasil percobaan secara konvensional. Untuk memverifikasi hasil evaluasi digunakan metode uji-t one sample. Data sifat fisik diolah menggunakan software SPSS Statistic[®]. Uji-t one sample digunakan untuk menguji signifikansi beda rata-rata antara tiap nilai hasil percobaan yang telah dilakukan dengan nilai teoritis hasil prediksi dari Simplex Lattice Design (Suryani *et al*, 2017).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Formulasi Sediaan

Pada penelitian ini digunakan software Design Expert[®] versi 13 untuk menentukan 8 run formula dengan masing-masing konsentrasi Karbopol-940, propilen glikol dan trietanolamin yang berbeda di setiap run formulanya. Formulasi gel terdiri dari beberapa komponen yaitu asam salisilat sebagai zat aktif, metil paraben dan propil paraben sebagai pengawet, propilen glikol sebagai humektan, karbopol-940 sebagai gelling Agent, dan trietanolamin sebagai agen penetral.

Tabel 2. Hasil Run Formula Gel

Komposisi (%)	Run (%)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Karbopol-940	0,5	0,6667	0,6667	0,8333	1,1667	1,5	1,5	0,5
Propilen Glikol	6	5,6667	5,1667	5,3333	5,1667	5	5	5
Trietanolamin	0,5	0,6667	1,1667	0,8333	0,6667	0,5	0,5	1,5
Metil Paraben	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propil Paraben	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Akuades add	100	100	100	100	100	100	100	100

data tabel diatas dari hasil yang dilakukan software Design

Expert[®] versi 13 dimana komposisi gel yang ada pada Tabel 1. dimana nilai lower dan upper limit dari karbopol-940,

trietanolamin dan propilenglikol dimasukkan kedalam *software* sehingga diperoleh sebanyak 8 *run* formula seperti pada Tabel 2. Pada data Tabel 2 dilakukan pembuatan sediaan gel dan dilakukan uji fisik pada hasil sediaan.

Hasil Evaluasi Sediaan

Pada penelitian ini Formulasi sediaan gel di evaluasi dengan menggunakan uji sifat fisik gel diantaranya adalah uji pH, uji daya sebar dan uji viskositas.

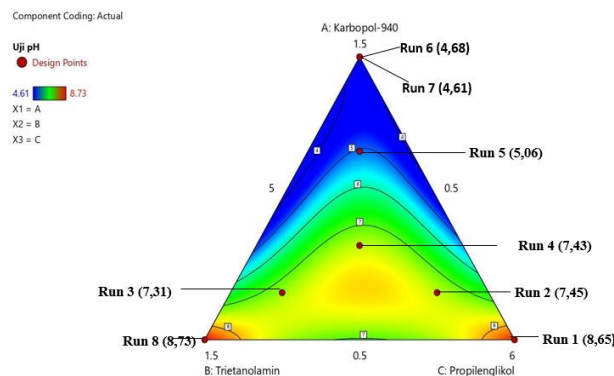
Tabel 3. Hasil Uji Sifat Fisik Gel

Parameter	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Run 7	Run 8
PH	8,65	7,45	7,31	7,43	5,06	4,68	4,61	8,73
Daya Sebar	5,4	4,7	5,3	4,3	4,1	4,1	4,4	5,9
Viskositas	8246	12583	12626	16043	16223	14323	15256	7576

Pada data Tabel 3 di atas diperoleh hasil uji fisik gel yang dilakukan pada 8 *run* formula. kemudian hasil uji sifat fisik ini dimasukkan kedalam *software Design Expert® versi 13* untuk menentukan formula optimum pada sediaan gel tersebut.

Uji pH

Gel yang diperoleh di uji pH nya untuk mengetahui kadar keasaman atau kebasaan dari gel ini. Gel yang sesuai untuk gel adalah pada rentang 4,5-6,5. Gel yang terlalu asam atau terlalu basa dapat menimbulkan iritasi dari pada kulit pada saat gel dioleskan. Grafik yang diperoleh dari metode *Simplex Lattice Design* untuk uji pH dapat dilihat pada Gambar 1.

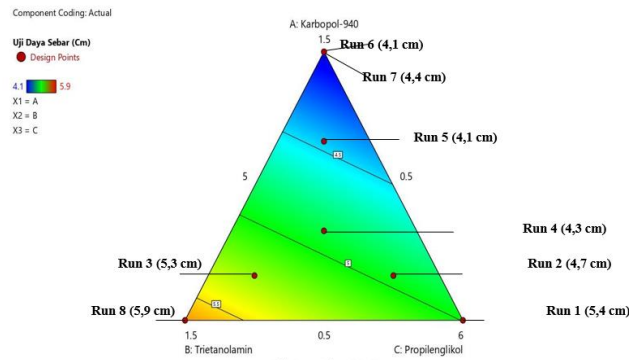


Gambar 1. Grafik Uji pH

Pada uji pH secara *simplex lattice design* dengan *software Design Expert® versi 13* didapatkan model persamaan ANOVA yaitu $Y^1=Y$, untuk *fx Model* yang dipakai adalah model *Special Cubic* dan memiliki nilai *Sequential p-value* yaitu 0,0375. Pada Grafik Gambar 1 dapat dilihat bahwa semakin tinggi jumlah karbopol-940 maka pH nya semakin asam begitu pula apabila semakin tinggi jumlah trietanolamin maka pH nya akan semakin basa. Hal ini disebabkan pada beberapa run formula terjadi tidak seimbang nya antara jumlah karbopol-940 dan trietanolamin dimana jumlah trietanolamin yang terlalu tinggi yang menyebabkan gel menjadi terlalu basa.

Uji Daya Sebar

Gel yang diperoleh kemudian diuji daya sebar untuk mengetahui kemampuan penyebaran gel pada kulit sehingga dapat menimbulkan efek terapi yang sesuai dengan yang diharapkan. Grafik hasil uji daya sebar dapat dilihat pada Gambar 2.

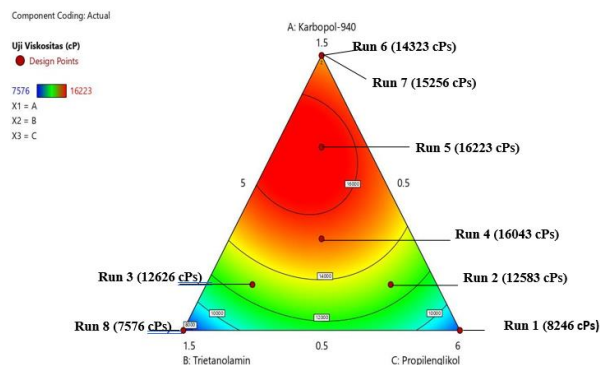


Gambar 2. Grafik Uji Daya Sebar

Pada uji daya sebar secara *simplex lattice design* dengan *software Design Expert®* versi 13 didapatkan model persamaan ANOVA yaitu $Y^1=Y$, untuk f_x Model yang dipakai adalah model *Linear* dan memiliki nilai *Sequential p-value* yaitu 0,0424 dan nilai *lack of fit p-value* yaitu 0.3284. Pada grafik diatas dapat dilihat bahwa semakin tinggi Karbopol yang digunakan maka daya sebar dari gel semakin kecil hal ini disebabkan semakin tinggi konsentrasi dari Karbopol maka viskositasnya akan semakin tinggi dan daya sebar akan semakin rendah dikarenakan viskositas berbanding terbalik dengan daya sebar.

Uji Viskositas

Gel yang diperoleh kemudian diuji viskositas yang bertujuan untuk mengetahui kekentalan dari sediaan gel yang berkaitan dengan kemudahan ketikadoleskannya gel pada kulit. Grafik hasil pengujian viskositas dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Grafik Uji viskositas

4. KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa formula optimum gel asam salisilat yang diperoleh dari metode *Simplex Lattice Design* yaitu Karbopol-940 0,661% Propilen Glikol 5% dan Trietanolamin 1,339%. Selain itu, prediksi hasil uji sifat fisik yang dihasilkan dari metode *Simplex Lattice Design* setelah pengujian menggunakan *Uji-t one sample* pada *software SPSS Statistic* didapati bahwa nilai $p > 0,05$ sehingga antara prediksi dan formula konvensional tidak ada yang berbeda signifikan

5. DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, N. D., Nugroho, A. K. dan Sudibyo, M. (2021). Review Article: Optimization Of Snedds Formulation By Simplex Lattice Design And Box Behnken Design. Fakultas Farmasi: Universitas Gajah Mada. Hal. 91.
- Anggraeni, Y., Ambarwati, T., Miranti, I., dan Genatrika, E. (2019). Citrula Gel Dari Limbah Kulit Buah Semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.) Matsum & Nakai) Sebagai Antijerawat (*Acne Vulgaris*). Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah. Purwokerto. Hal. 82.
- Annisa, L. (2017). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisika-Kimia Sediaan Gel Etil P- Metoksisinamat Dari Rimpang Kencur (*Kaempferia Galanga* Linn.). Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Nusantara Syarif Hidayatullah. Jakarta. Hal. 19, 30-33.

- Aprilianti, N., Hajrah dan Sastyarina, Y. (2020). Optimasi Polivinilalkohol (PVA) Sebagai Basis Sediaan Gel Antijerawat. Fakultas Farmasi. Universitas Mulawarman. Samarinda. Hal. 2-3
- Arifka, M. (2019). Perancangan Dan Perakitan Alat Uji Daya Lekat Sediaan Semisolid. Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Hazanah. Bandung. Hal. 4
- Armilawati, K. F. (2021). Pengaruh Variasi Konsentrasi Trietanolamin Dan Asam Stearat Terhadap Stabilitas Fisik Sediaan Krim Nanopartikel Ekstrak Biji Buah Kapul (*Baccaurea macrocarpa*). Fakultas Kesehatan. Universitas Sari Mulia Banjarmasin. Hal. 20-21
- Arum, D.R. (2019). Uji Efektivitas Formula Gel Ekstrak Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr.& L. M. Perry) Sebagai Anti Jerawat Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. Fakultas Ilmu Kesehatan. Universitas Muhammadiyah. Magelang. Hal. 13-17, 19-20 dan 34.
- Dewi, I. K., Pramono, S., Rohman, A., Martien, R. (2020). Kosmetik Alam: Tongkol Jagung Sebagai Whitening Agent. Gracias Logis Kreatif. Jakarta. Hal. 36.
- Elmitra. (2017). Dasar-Dasar Farmasetika Dan Sediaan Semi Solid. CV Budi Utama. Yogyakarta. Hal. 155.
- Fatmawati, F., Herlina, L. (2017). Validasi Metode Dan Penentuan Kadar Asam Salisilat Bedak Tabur Dari Pasar Majalaya. Fakultas Farmasi. Sekolah Tinggi Farmasi. Bandung. Hal. 142
- Hadisoebroto, G., Budiman, S. (2019). Penetapan Kadar Asam Salisilat pada Krim Anti Jerawat yang Beredar di Kota Bandung dengan Metode Spektrometri Ultra Violet. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Al-Ghifari. Bandung. Hal. 52.
- Harahap, E. (2021). Formulasi Dan Uji Aktifitas Antibakteri Nanogel Asam Salisilat Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* Dan *Staphylococcus epidermidis*. Fakultas Farmasi. Universitas Sumatera Utara. Medan. Hal. 2, 15, 21-22, 27 dan 29.
- Hidayat, I. Y., *ET AL.* (2021). Design-Expert Software Sebagai Alat Optimasi Formula Sediaan Farmasi. Fakultas Farmasi. Universitas Padjadjaran. Yogyakarta. Hal. 100-104
- Indrawati, T. (2011). Formulasi Sediaan Kosmetik Setengah Padat. Edisi 1. ISTN. Jakarta. Hal. 197-200
- Jariyah, B. (2019). Pengaruh Konsentrasi Gelling Agent Kombinasi Karbopol 940 Dan HPMC Terhadap Stabilitas Fisik Dan Kelembabansediaan Gel Moisturizing Minyak Zaitun (Olive Oil). Fakultas Farmasi. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Karya Putra Bangsa. Tulungagung. Hal. 11-13
- Kholisatunnisa, H. (2017). Optimasi Formulasi Salep Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L) Terhadap Bakteri Penyebab Bisul (*Staphylococcus aureus*) Dengan Metode Simplex Lattice Design. Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan. Universitas Muhammadiyah. Yogyakarta. Hal. 16-17
- Lazuardi, M. (2019). Bagian Khusus Ilmu Farmasi Venteriner. Edisi 1. Airlangga University Press. Bandung. Hal. 111.
- Magbool, F. F., Elnima, E. I., Shayoub, M. E., Dan Hameldeniel, E. I. (2018). Design, Formulation, And Evaluation Of Carbopol 940 And Xanthan Gum Gel Bases For Oral Local Drug Delivery For Oral Musocal Infectious Diseases. Faculty Of Pharmacy. University Of Khartoum. Sudan. Hal. 11.
- Muntu, C. M., Wahjuningsih, E dan Sherly, A.S. (2017). Effect Of Carbomer 940 Concentration To Physics And pH Characteristics Of Aloe Vera Soothing Gel. Department of Pharmaceutics. University of Surabaya. Hal. 9.
- Ningrum, F. D. (2019). Optimasi Formulasi Sediaan Antiseptik Hand Sanitizer Dari Minyak Atsiri Daun Cengkeh Menggunakan Desain Faktorial. Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan. Universitas Muhammadiyah. Yogyakarta. Hal. 9-13, 28,
- Nurwulan, A. (2017). Optimasi Sifat Fisis Gel Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L) Berbasis Kombinasi HPMC Dan Karbopol Sebagai Anti Jerawat Menggunakan Aplikasi Faktorial Desain. Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan. Universitas Muhammadiyah. Yogyakarta. Hal. 2 dan 15-16
- Pauzy, A. M. (2018). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Antiseptik Tangan (Hand sanitizer) Ekstrak Kulit Pisang Ambon Lumut (*Musa acuminata* Collsaa). Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam. Jurusan Farmasi. Universitas Al-Ghifari Bandung. Hal. 43.
- Rahmawati, D. A. dan Setiawan, I. (2019). The Formulation and Physical Stability Test Of Gel Fruit Strawberry Extract (*Fragaria x ananassa* Duch.). Department of Pharmaceutical Technology of Solid and Semi-Solid Preparations. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta. Hal. 39.
- Rasyid, A. U. M dan Amody, Z. (2020). Pengujian Efektifitas Formula Gel Ekstrak Daun Beluntas (*Pluchea indica* (L.) Less) Dengan Variasi Konsentrasi Gelling Agent Sebagai Kandidat Sediaan Anti Jerawat. Universitas Indonesia Timur. Hal. 313.
- Rosari, V., Fitriani, N., Prasetya, F. (2021). Optimasi Basis Gel Dan Evaluasi Sediaan Gel Anti Jerawat Ekstrak Daun Sirih Hitam (*Piper betle* L. Var *Nigra*). Fakultas Farmasi. Universitas Mulawarman. Samarinda. Hal. 208.
- Rustiani, E., Andini, S., Apriani, M. (2021). Formulasi Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol 70% Daun Talas (*Colocasia esculenta* (L.) Schott) Dengan Variasi Konsentrasi Karbopol 940. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Pakuan. Pakuan. Hal. 5.
- Safitri, F. I., Nawangsari, D., Febrina, D. (2020). Overview: Application of Carbopol 940 in Gel. Volume 34. Fakultas Kesehatan. Universitas Harapan Bangsa. Purwokerto. Hal. 80.
- Saryanti, D., Nugraheni, D., Astuti, N, S., Pertiwi, N. I. (2019). Optimasi Karbopol Dengan HPMC Dalam Formulasi Gel Antijerawat Nanopartikel Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* Linn). Program Studi D-III Farmasi. Akademi Farmasi. Samarinda. Hal. 193.
- Slamet, S., Anggun, B. D dan Pambudi, D. B. (2020). Uji Stabilitas Fisik Formula Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lamk.). Fakultas Ilmu Kesehatan. Universitas Muhammadiyah Pakajangan Pekalongan. Pekalongan. Hal. 2.

- Suryani., Nafisah, A., Mana'an, S. (2017). Optimasi Formula Gel Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Bligo (*Benincasa hispida*) dengan Metode Simplex Lattice Design (SLD). Fakultas Farmasi. Universitas Halu-Oleo. Sulawesi.Hal. 151-152 dan 155
- Tarigan, I. L. dan Latief, M. (2021). Antibakter Potensi Tanaman Jambi.EDU Publisher. Tasikmalaya. Hal. 96
- Taurina, W., Andrie, M., Anjeli, L. (2018). The Gel Formulation Of The Aqueous PHase Of Snakehead Fish (*Channa striata*) Extract With Various Combinations Of HPMC K4M And Carbopol 934. Faculty Of Medicine. University Pontianak. Pontianak.Hal. 98.
- Tsabitah, A, F., Zulkarnain, A, K., Wahyuningsih, M, S, H., Nugrahaningsih, D, A, A. (2019).Optimasi Carbomer, Propilen Glikol, dan Trietanolamin Dalam Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*). Fakultas Farmasi. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.Hal. 112-113 dan 115.
- Tungadi, Robert. (2020). Teknologi nano sediaan Liquida dan semisolida. Sagung Seto. Jakarta. Hal 125.
- Webster, G, F., Rawling, A, F. (2007).Acne And Its Therapy. CRC Press. Boca Raton.Hal.126 dan 129
- Widihati, I, A, G., Diantariani, N, P., Dan Puspawati, N, M. (2017). Sintesis Nanokomposit Lempung Bentoit-Asamsalisilat Dengan XRD Dan IR- FTIR. Program Studi Kimia FMIPA. Universitas Udayana. Bandung.Hal. 146.
- Wiharsari, J.C. Konsep Kecantikan Dan Pemanfaatan Produk Kosmetik Wajah Pada Mahasiswi Surabaya. Fakultas Ilmu Sosial dan Ilmu Politik. Universitas Airlangga. Hal. 1-2
- Wiyono, A, S., Mustofani, D., Efektivitas Gel Ekstrak Kasar Bromelin Kulit Nanas (*Ananus comous L. Merr*) Hasil Optimasi Formulasi Pada Tikus Yang Dibuat Luka Memar. Analis Farmasi Dan Makanan. Instintut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata. Kediri.Hal. 112.
- Yandri, O dan Setyani, W. (2020).Optimization Of Carbopol 940 And Propylene Glycol Concentration On The Characteristic And Inhibitory Effect Of Ethanol Extract Gel OfPapaya (*Carica papaya L.*) Seeds Against *StapHylococcus aureus*.Faculty of PHarmacy, Universitas Sanata Dharma.Hal 16.