

Formulasi Sediaan Nanogel dengan Zat Aktif Asam Salisilat sebagai Sediaan Topikal

Fera Shivanie *, Hanifa Rahma, Arlina Prima Putri

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

feraashivanie@gmail.com, hanifa.rahma@gmail.com, arlina.prima.p@unisba.ac.id

Abstract. Alginate-based nanogels are bicompatible and capable of delivering drugs effectively. Salicylic acid is effective for treating acne, but its use is limited to 2% to prevent skin irritation. This study aims to create a nanogel formula containing salicylic acid, evaluate the preparation and conduct an activity test to reduce salicylic acid irritation to the skin surface. Nanogels with salicylic acid as the active ingredient were made using the Inverse Emulsification method. The formula was made by mixing the oil phase, surfactant, and alginate, followed by the addition of salicylic acid and BaCl₂ and then centrifuged. Identification of the active ingredient of salicylic acid was carried out. Evaluation of the nanogel preparation included organoleptic tests, pH, viscosity, zeta potential, particle size and polydispersity index, and irritation activity tests on male white rabbits. The results showed the identification of salicylic acid, all formulas had a safe pH and low viscosity. The F4 particle size results of 471.43 ± 34.78 nm and a PDI of 0.59 ± 0.16 indicate a fairly homogeneous particle distribution, while the zeta potential of -12.70 ± 0.71 mV is considered low. An irritation test on rabbits showed an irritation index of 0 with no erythema or edema, indicating no irritation and safety for topical use. The drawback of this preparation lies in its low zeta potential value of -12.70 ± 0.71 mV. These results indicate that the resulting nanogel preparation is less stable.

Keywords: *Alginate, Salicylic Acid, Acne.*

Abstrak. Nanogel berbasis alginat memiliki sifat bikompatibel dan mampu menghantarkan obat secara efektif. Asam salisilat efektif untuk mengatasi jerawat, tetapi penggunaannya dibatasi hingga 2% untuk mencegah iritasi kulit. Penelitian ini bertujuan membuat suatu formula nanogel yang mengandung asam salisilat, melakukan evaluasi sediaan dan melakukan uji aktivitas untuk mengurangi iritasi asam salisilat terhadap permukaan kulit. Nanogel dengan zat aktif asam salisilat dibuat dengan metode Inversi Emulsifikasi. Formula dibuat melalui pencampuran fase minyak, surfaktan, dan alginat, dilanjutkan dengan penambahan asam salisilat dan BaCl₂ lalu disentrifugasi. Dilakukan identifikasi zat aktif asam salisilat. Evaluasi sediaan nanogel berupa uji organoleptis, pH, viskositas, zeta potensial, ukuran partikel dan indeks polidispersitas, dan uji aktivitas iritasi terhadap kelinci putih jantan. Hasil penelitian menunjukkan identifikasi asam salisilat, semua formula memiliki pH aman dan viskositas rendah. Hasil ukuran partikel F4 sebesar $471,43 \pm 34,78$ nm dan PDI $0,59 \pm 0,16$ menunjukkan distribusi partikel cukup homogen, sedangkan zeta potensial $-12,70 \pm 0,71$ mV tergolong rendah. Uji iritasi pada kelinci menunjukkan indeks iritasi 0 tanpa eritema dan edema, sehingga menunjukan tidak ada iritasi dan aman untuk penggunaan topikal. Kekurangan dari sediaan ini terletak pada nilai zeta potensial yang rendah, yaitu $-12,70 \pm 0,71$ mV. Hasil tersebut menunjukan bahwa sediaan nanogel yang terbentuk kurang stabil.

Kata Kunci: *Alginate, Asam Salisilat, Jerawat.*

A. Pendahuluan

Jerawat adalah penyakit kulit inflamasi kronis dengan patogenesis yang kompleks, kelenjar sebaceous, detasemen folikel, dan kelebihan lingkungan bakteri, yang melibatkan respon kekebalan tubuh dan peradangan. Jerawat adalah salah satu penyakit kulit yang paling umum dan mempengaruhi sekitar 85% dari populasi antara usia 11 dan 30 di seluruh dunia. Jerawat dapat menyebabkan bekas luka permanen dan permukaan kulit bisa menjadi tidak rata dan berongga (Wardani, 2020). Jerawat adalah penyakit kulit yang disebabkan oleh penumpukan minyak yang menyebabkan tersumbatnya pori – pori pada kulit wajah sehingga menimbulkan aktivitas bakteri dan peradangan pada kulit (Nurjanah *et al.*, 2018).

Kulit adalah organ manusia terbesar dan paling terlihat, dan bertindak sebagai penghalang untuk melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan, dan pada saat yang sama mencerminkan kesehatan manusia. Kulit memiliki struktur jaringan epitel yang kompleks, elastis dan sensitif, dan tersedia dalam berbagai warna dan jenis. Faktor -faktor seperti iklim, variasi, jenis kelamin, dan usia dapat mempengaruhi penyakit kulit (Haerani *et al.*, 2018).

Kulit memiliki tiga lapisan utama yang saling mendukung fungsi perlingkungannya, yaitu: Epidermis adalah lapisan ekstrem kulit yang terbuat dari epitel skuamosa. Komponen utama adalah keratinosit (sel Corne) dan melanosit (sel pigmen). Epidermis bertindak sebagai penghalang tubuh dari patogen atau bakteri berbahaya, melindungi kulit dari risiko paparan sinar ultraviolet yang berlebihan. Lapisan ini juga berfungsi sebagai mekanisme pertahanan fisik tertentu (Widowati & Rinata, 2020). Dermis atau korium terletak di bawah epidermis dan di atas lapisan subkutan. Lapisan ini terdiri dari jaringan ikat padat di bagian atas (pars papillaris) dan lebih longgar di bagian bawah (pars reticularis). Di lapisan ini terdapat pembuluh darah, saraf, folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar minyak (Sunarto *et al.*, 2019).

Ujung-ujung saraf sensorik di dermis memungkinkan kulit untuk merespons berbagai rangsangan seperti nyeri, sentuhan, tekanan, panas, dan dingin. Dermis juga kaya akan serat elastis dan kolagen yang menjaga kelenturan dan kekeringan kulit, menjadikannya jaringan pendukung yang penting bagi kesehatan kulit (Widowati & Rinata, 2020).

Hipodermis adalah lapisan subkutan di bawah dermis retikularis. Lapisan ini terdiri dari jaringan ikat longgar dengan serat kolagen halus yang umumnya sejajar dengan permukaan kulit, meskipun beberapa serat dicampur dengan dermis. Di daerah -daerah tertentu, seperti bagian belakang tangan, lapisan ini memungkinkan kulit secara bebas di atas struktur yang mendasarinya. Di bagian lain, serat menembus lebih banyak dermis, yang lebih sulit untuk menggerakkan kulit. Lapisan subkutan mengandung lebih banyak adiposit daripada dermis, yang berarti bahwa berbagai bilangan bergantung pada jenis kelamin dan status gizi seseorang (Kalangi, 2013).

Asam salisilat atau asam 2-hidroksibenzoat adalah hubungan fenolik. Asam salisilat sulit dilarutkan dalam air dan benzena, dan dilarutkan dalam air mendidih. Ini larut dengan mudah dalam etanol dan eter. Sangat sulit untuk larut dalam kloroform (Kemkes RI, 2020). Mekanisme aktivitas asam salisilat adalah agen keratinolitik dengan membongkar struktur desosom kornea karena pelepasan ikatan kovalen lipid antar sel yang dikelilingi oleh keratinosit. Secara topikal, asam salisilat dianggap cukup aman dan efektif saat merawat jerawat (Sulistyaningrum *et al.*, 2012).

Asam salisilat yang didekomposisi sudut, asam salisilat melayani konsentrasi 3-6% dan sering diformulasikan dalam bentuk persiapan topikal untuk penggunaan eksternal. Penggunaan asam salisilat tidak boleh melebihi 2% sesuai dengan peraturan BPOM RI (2010) mengenai daftar bahan yang dapat digunakan dalam kosmetik dengan pembatasan dan persyaratan. Kadar asam salisilat di atas 2% produk anti jerawat dapat menyebabkan iritasi lokal, peradangan akut, dan bahkan bisul (Feladita *et al.*, 2019).

Alginate merupakan polimer alami yang berasal dari rumput laut coklat dan telah diteliti secara luas untuk penggunaan potensi di bidang biomedis karena beberapa karakteristik yang menguntungkan, seperti biaya pembuatan yang rendah, sifat yang kompatibel dengan tubuh, rendah toksisitas, dan kemampuan dalam membentuk gel ketika bereaksi dengan kation divalent (Patra *et al.*, 2018). Alginate yang terdapat dalam rumput laut coklat merupakan polisakarida anionik yang terdiri dari asam β -D manuronic (M) dan asam α -L-gluuronic (G).

Parafin cair yang juga dikenal sebagai minyak mineral merupakan senyawa hidrokarbon yang terdiri dari rantai karbon C14 hingga C18. Bahan ini berbentuk cairan kental dan bening, tidak berwarna, berbau, atau berasa. Parafin tidak larut dalam udara dan etanol, tetapi dapat larut dalam minyak atsiri dan sulit larut dalam etanol absolut (Patandung, 2019).

Span 20 atau sorbitan monolaurat merupakan surfaktan nonionik berupa cairan berminyak berwarna kuning, dengan rumus molekul $C_{18}H_{34}O_6$ dan berat molekul 346 g/mol. Bahan ini memiliki nilai HLB (*Hydrophilic-Lipophilic Balance*) sebesar 8,6 yang menunjukkan tingkat keseimbangan antara sifat hidrofilik dan lipofiliknya (Rowe *et al.*, 2017).

Span 20 tidak larut dalam air, tetapi dapat terdispersi dengan baik di dalamnya. Ia larut dalam eter dan parafin cair, dapat dicampur dengan alkohol, tetapi tidak larut dalam aseton atau propilen glikol. Surfaktan ini digunakan dalam formulasi sebagai agen emulsi, agen pendispersi, pelarut, penstabil suspensi, agen pembasah, dan juga sebagai aditif. Bahan ini tetap stabil dalam kondisi asam maupun basa, meskipun dapat menghasilkan busa ketika bereaksi dengan asam atau basa kuat. Untuk menjaga kualitasnya, Span 20 harus disimpan dalam wadah tertutup di tempat yang kering dan sejuk (Shankyan *et al.*, 2012).

Nanogel merupakan partikel berukuran nano yang terbentuk melalui proses ikatan silang dalam struktur polimer tiga dimensi, yang tersusun atas rantai makromolekul hidrofilik atau amfifilik, baik yang bermuatan (ionik) maupun tidak bermuatan (nonionik). Komponen nanogel dapat berasal dari polimer alami, polimer sintetis, atau gabungan keduanya, yang berfungsi untuk membungkus berbagai jenis molekul, seperti senyawa kecil, oligonukleotida, dan protein (Yin *et al.*, 2020). Ukuran nanogel biasanya berkisar antara 20 hingga 200 nm. Nanogel yang ideal untuk penyerapan kulit sekitar 300 nm. Karakteristik utama nanogel meliputi ukurannya yang kecil, luas permukaan yang besar, sifat higroskopis, serta kemampuan untuk mengembang dan terdegradasi.

Keunggulan nanogel yaitu dapat diangkut dengan lebih efisien karena memiliki luas permukaan yang besar dan energi bebas yang tinggi. Proses seperti penggumpalan, flokulasi, koalesensi, dan sedimentasi terjadi melalui mekanisme internal yang tidak terlihat. Nanogel tersedia dalam berbagai bentuk, seperti krim dan cairan. Nanogel bersifat tidak beracun sehingga aman digunakan pada manusia maupun hewan. Kemampuannya dalam menggabungkan senyawa hidrofilik pada kultur sel juga meningkat. Selain itu, nanogel dapat menjadi alternatif bagi sistem penghantaran obat berbasis vesikel (Srivastava *et al.*, 2023).

Nanopartikel sendiri didefinisikan sebagai partikel tunggal dengan ukuran kurang dari 100 nanometer. Tujuan penggunaan nanopartikel antara lain adalah meningkatkan kelarutan bahan aktif yang sukar larut, meningkatkan ketersediaan hayati, perlindungan terhadap degradasi lingkungan (misalnya oleh enzim, oksidasi, atau hidrolisis), meningkatkan penyerapan obat makromolekul, mengurangi iritasi gastrointestinal, dan memungkinkan pengiriman yang ditargetkan ke lokasi target tertentu (Abdassah, 2017 ; Elzey, 2010).

Mekanismenya melibatkan penjebakan atau enkapsulasi obat ke dalam matriks polimer, yang dapat berasal dari bahan sintetis maupun alami seperti kitosan atau alginat. Tujuan penggunaan nanopartikel antara lain adalah meningkatkan kelarutan bahan aktif yang sukar larut, meningkatkan ketersediaan hayati, perlindungan terhadap degradasi lingkungan (misalnya oleh enzim, oksidasi, atau hidrolisis), meningkatkan penyerapan obat makromolekul, mengurangi iritasi gastrointestinal, dan memungkinkan pengiriman yang ditargetkan ke lokasi target tertentu (Abdassah, 2017 ; Elzey, 2010).

Keunggulan utama sistem nanopartikel terletak pada kemampuannya menembus celah antarsel yang umumnya hanya dapat dilewati oleh partikel koloid. Selain itu dapat dikombinasikan dengan teknologi lain dan luas permukaannya tinggi, sehingga meningkatkan afinitas dan efisiensi meskipun jumlah partikelnya tetap sama. Potensi ini menjadikan nanopartikel sebagai platform yang sangat prospektif untuk berbagai aplikasi dan tujuan terapi tertentu (Abdassah, 2017).

Emulsi adalah campuran yang terdiri atas dua jenis cairan yang secara alami tidak dapat bercampur secara alami, di mana salah satu cairan membentuk tetesan kecil (fase terdispersi) yang tersebar dalam cairan lainnya (fase kontinu). Emulsi ini dikenal sebagai emulsi co-kontinu atau bikontinu. Karena sifat minyak dan air yang tidak bercampur, emulsi cenderung mengalami pemisahan fase dalam kondisi kesetimbangan termodinamika. Pemisahan fase ini dapat disebabkan oleh beberapa fenomena, seperti *creaming* dan sedimentasi akibat perbedaan densitas antar fase, atau koalesensi ketika dua tetesan bergabung menjadi satu (Perazzo & Guido, 2015).

Iritasi kulit merupakan reaksi peradangan yang terjadi akibat paparan zat asing pada permukaan kulit. Gejala yang sering terlihat antara lain rasa terbakar akibat pelebaran pembuluh darah pada area yang terpapar, yang secara klinis ditandai dengan munculnya kemerahan atau eritema, dan pada beberapa kasus disertai dengan edema akibat terkumpulnya plasma beku pada jaringan kulit yang terluka (Ernawati, 2018).

Dalam penelitian ini memiliki rumusan masalah yaitu bagaimana optimasi formulasi sediaan nanogel berbasis alginat sebagai sistem penghantaran obat asam salisilat melalui evaluasi sediaan dan pengujian aktivitas. Penelitian ini bertujuan untuk membuat formulasi nanogel berbasis alginat yang optimal sebagai sistem penghantaran obat asam salisilat dalam sediaan topikal dan mengevaluasi sediaan serta menguji aktivitas iritasi menggunakan kelinci putih jantan. Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dalam menghasilkan formulasi nanogel berbasis alginat dengan sistem penghantaran obat asam salisilat sebagai sediaan topikal yang memiliki optimasi formula yang baik dan tidak menimbulkan iritasi kulit.

B. Metode

Penelitian ini merupakan studi eksperimental yang dilakukan di Laboratorium Riset Farmasi Universitas Islam Bandung. Penelitian ini bertujuan untuk membuat formulasi nanogel berbasis alginat yang optimal sebagai sistem penghantaran obat asam salisilat dalam sediaan topikal. Asam salisilat yang digunakan diperoleh dari merk yang telah memiliki *Certificated of Analysis* (COA). Penelitian ini menggunakan metode invers emulsifikasi. Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu batang pengaduk, gelas ukur 10 mL dan 100 mL, labu didih 100 mL, beaker glass 50 mL dan 250 mL (Pyrex®), gunting, *magnetik stirrer – hot plate* (Therma Scientific®), pipet tetes (Pyrex®), sentrifuga (Herlem Z206A), spatel (Pyrex®), tabung *eppendorf*, timbangan analitik (Mettler Toledo), termometer.

Sedangkan bahan yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah alginat (PT Cortico), asam salisilat (Kimia Market), aquadest (Bratachem), BaCl₂, etanol 96% (CV Cipta Karya Lazuardi), metanol (Kimia Market), paraffin (PT Brataco), span 20 (Kimia Market), tisu. Tahap selanjutnya dimulai dengan mencampurkan fase minyak, yang terdiri dari minyak parafin, surfaktan Span 20, dan natrium alginat sebagai fase air. Kemudian dilakukan optimasi konsentrasi asam salisilat dalam formula, setelah itu natrium alginat ditambahkan ke fase minyak untuk membentuk basis gel. Larutan asam salisilat dalam etanol 96%, yang telah bereaksi dengan BaCl₂ sebagai agen pengikat silang, kemudian dicampurkan ke dalam emulsi yang telah terbentuk, lalu disentrifugasi untuk memisahkan sediaan nanogel.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Bagian Nanogel dibuat dengan metode invers emulsifikasi adalah metode pembentukan emulsi air dalam minyak (W/O) yang memiliki teknik yang melibatkan pembungkusan senyawa aktif dengan polimer guna membentuk partikel berukuran mikro atau nano. Tujuan dari proses ini adalah untuk menstabilkan zat aktif, mempertahankan karakteristik alaminya (Perazzo & Guido, 2015).

Tabel 1. Konsentrasi Formulasi

Bahan	F1	F2	F3	F4
Asam Salisilat dalam etanol 96%	0% dalam 1 mL etanol 96%	0,5% dalam 1 mL etanol 96%	1% dalam 1 mL etanol 96%	2% dalam 1 mL etanol 96%
Fase Air	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL
Fase Minyak	25 mL	25 mL	25 mL	25 mL
Surfaktan	2 mL	2 mL	2 mL	2 mL
BaCl ₂	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL
TEA	-	-	1 mL	1 mL

Fase minyak dan surfaktan dicampurkan terlebih dahulu dihomogenkan dengan bantuan magnetic stirrer selama 15 menit pada suhu 30°C. Selanjutnya, larutan alginat ditambahkan secara bertahap sambil terus diaduk hingga diperoleh campuran yang homogen.

Asam salisilat sebagai zat aktif terlebih dahulu dilarutkan dalam etanol 96% sesuai konsentrasi. Kemudian larutan diinjeksikan ke dalam sistem nanoemulsi yang telah terbentuk. tambahkan BaCl₂ ke dalam campuran untuk membentuk ikatan silang. Campuran diaduk selama 1 jam dengan kecepatan 1000 rpm untuk memisahkan sediaan nanogel menjadi tiga lapisan (Indrawati & Amoryna, 2023). Selain itu, dalam formulasinya juga digunakan TEA (*Triethanolamine*) yang berfungsi sebagai penyeimbang pH untuk menyesuaikan tingkat keasaman sediaan agar sesuai dengan kisaran pH normal kulit. Hasil sediaan nanogel dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Hasil Nanogel

Formulasi	Hasil
Formula 1 (0%)	
Formula 2 (0,5%)	
Formula 3 (1%)	
Formula 4 (2%)	

Pada penelitian ini dilakukan formulasi sediaan nanogel dengan variasi konsentrasi bahan aktif asam salisilat sebesar 0% (F1), 0,5% (F2), 1% (F3), dan 2% (F4). Tujuan variasi ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi bahan aktif terhadap karakteristik fisik dan stabilitas sediaan nanogel yang diformulasikan. Asam salisilat dipilih sebagai bahan aktif karena memiliki aktivitas keratolitik, antibakteri, dan antiinflamasi yang telah banyak digunakan dalam pengobatan topikal jerawat dan gangguan kulit lainnya. Formula 1 (0%) diformulasikan tanpa penambahan asam salisilat dan berfungsi sebagai kontrol. Formula ini digunakan untuk menilai stabilitas dan karakteristik fisik

dari basis nanogel yang digunakan, tanpa adanya pengaruh dari bahan aktif. Formula 2 (0,5%) merupakan formula dengan kadar asam salisilat paling rendah dalam kelompok uji. Konsistensi gel tetap baik dan mudah diaplikasikan pada kulit. Formula 3 (1%) menunjukkan kestabilan fisik yang masih baik meskipun terjadi peningkatan konsentrasi bahan aktif. Formula 4 (2%) mengandung konsentrasi bahan aktif tertinggi. Selain itu, pada beberapa kasus, konsentrasi bahan aktif 2% berpotensi menimbulkan iritasi kulit, sesuai dengan literatur bahwa penggunaan asam salisilat di atas 2% dapat menyebabkan efek samping lokal seperti kemerahan atau gatal (BPOM, 2010). Sehingga sediaan nanogel yang dibuat harus memiliki pH fisiologis kulit (4,5–6,5) (Handayani *et al.*, 2018). Resiko terjadinya iritasi kulit dapat diminimalkan, terutama pada formula dengan konsentrasi tinggi seperti F4. Selain itu, pH yang sesuai juga mendukung penetrasi optimal asam salisilat ke dalam lapisan kulit tanpa merusak integritasnya, sehingga memberikan manfaat terapeutik yang maksimal dengan efek samping yang minimal.

D. Kesimpulan

Penelitian ini berhasil memformulasikan sediaan nanogel berbasis alginat dengan zat aktif asam salisilat menggunakan metode inversi emulsifikasi. Seluruh formula memiliki pH yang aman untuk kulit. Proses formulasi menunjukkan bahwa metode dan bahan yang digunakan dapat menghasilkan sediaan nanogel yang sesuai untuk penggunaan topikal.

Ucapan Terimakasih

Saya ucapkan terimakasih kepada ibu Dr. Arlina Prima Putri, M.Si. dan ibu apt. Hanifa Rahm, M. Si. Selaku dosen pembimbing dan terimakasih juga kepada laboran Lab Unisba dan kepada teman-teman penulis yang telah banyak membantu dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Triandri Permana, & Fitrianti Darusman. (2023). Peranan Metode Desain Eksperimen dalam Formulasi Sediaan Farmasi. *Jurnal Riset Farmasi*, 57–64. <https://doi.org/10.29313/jrf.v3i1.2695>
- Yosi Siti Solihah, & Fikri Hidayat. (2022). Pengaruh Metode Plasma dalam Peningkatan Penyerapan Minyak Kayu Manis (Cinnamon oil) pada Kaos Kaki dan Uji Aktivitas Antibakterinya terhadap *Staphylococcus epidermidis* Penyebab Bau Kaki. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), 124–132. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i2.567>
- Abdassah, M. (2017). Nanopartikel dengan gelasi ionik. *Farmaka*, 15(1), 45-52.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM), (2010). *Petunjuk Operasional Pedoman Cara Pembuatan Kosmetik Yang Baik, Direktorat Standardisasi Obat Tradisional, Kosmetik dan Produk Komplemen*.
- Elzey, S. R. (2010). Applications and Physicochemical Characterization Of Nanomaterials in Environmental , Health and Safety Studies.
- Ernawati, F. (2018). *Dasar-dasar toksikologi kulit*. Jakarta: EGC.
- Feladita, N., Retnaningsih, A., & Susant, P. o. (2019). “07 Determination of Salicylic Acid’S Level in Acne Cream Which Sold in Kemiling Using Spektrofotmetry Uv Vis Penetapan

- Kadar Asam Salisilat Pada Krim Wajah Anti Jerawat Yang Dijual Bebas Di Daerah Kemiling Menggunakan Metode Spektrofotometri Uv-Vis,”. *J. Anal. Farm*, 4(2).
- Haerani, A., Chaerunisa, A. Y., & Subarnas, A. (2018). Artikel Tinjauan: Antioksidan Untuk Kulit. *Farmaka*, 16(2), 135-151.
- Indrawati, Y., & Amoryna, D. (2023). Inovasi Centrifuge Alternatif dari Motor Kipas Angin untuk Preparasi Pengujian Berbagai Sampel di Laboratorium. *Indonesian Journal of Laboratory*, 1(2), 106. <https://doi.org/10.22146/ijl.v1i2.84988>
- Kalangi, S. J. (2013). Histofisiologi kulit. *Jurnal Biomedik: JBM*, 5(3).
- Kumar, R., & Singh, R. (2016). Role of pH modifiers in topical formulations: A review. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 10(2), S192–S200.
- Nurjanah, N., Aprilia, BE, Fransiskayana, A., Rahmawati, M., & Nurhayati, T. (2018). Senyawa bioaktif rumput laut dan ampas teh sebagai antibakteri dalam formula masker wajah. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia* , 21 (2), 304-316.
- Patandung, P. (2019). Pengaruh Suhu Parafin Cair Terhadap Waktu Penyimpanan Rimpang Jahe. *Jurnal Penelitian Teknologi Industri*, 10(2), 45-50.
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., ... & Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of nanobiotechnology*, 16, 1-33.
- Perazzo, A., & Guido, S. (2015). *Emulsions: Structure, stability and rheology*. Springer.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (Eds.). (2017). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (8th ed.). London: Pharmaceutical Press.
- Srivastava, S., Saha, S., & Jakhmola, V. (2023). Nanogel: Types, Methods of Preparation, Limitation, Evaluation and Application-A Systematic Review. In *International Journal of Drug Delivery Technology* (Vol. 13, Issue 4, pp. 1631–1639). Dr. Yashwant Research Labs Pvt. Ltd. <https://doi.org/10.25258/ijddt.13.4.77>.
- Sulistyaningrum, S. K., Nilasari, H., & Effendi, E.H. (2012). Penggunaan Asam Salisilat dalam Dermatologi. *Journal Indonesia Medical Association, Jakarta*, 62(7).
- Sunarto, S., Nurweningtyas Wisnu, N. W., & Ayesha Hendriana Ngestiningrum, A. H. N. (2019). Modul Ajar Anatomi Fisiologi.
- Wardani, H. N. (2020). Potensi ekstrak daun sirsak dalam mengatasi kulit wajah berjerawat. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(4), 563-570.

Widowati, H., & Rinata, E. (2020). Buku Ajar Anatomi. *Umsida Press*, 1-230.

Yin, Y., Hu, B., Yuan, X., Cai, L., Gao, H., & Yang, Q. (2020). Nanogel: A versatile nano-delivery system for biomedical applications. *Pharmaceutics*, *12*(3), 290.