

Studi Literatur Review Sediaan Gel Antiacne Herbal terhadap Bakteri *Propionibacterium Acnes*

Vira Yanuar Ramadhan, Fitrianti Darusman, Uci Ary Lantika

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

email: viraaawr@gmail.com, efit.bien@gmail.com, uci.lantika@yahoo.com

ABSTRACT: Healthy skin refers to skin conditions that look moist, even skin texture and color, and there's no skin health problems such as acne problems. To overcome these problems, topical anti-bacterial preparations are usually used, at this time many skin care preparations are developed using herbal ingredients to minimize side effects and to extend trend Back To Nature. The purpose of this study was to determine anti-acne gel formula made from herbs that have anti-acne activity containing natural extracts that meet pharmaceutical requirements topically. The method used is a systematic literature review (SLR) using international journals and indexed national journals. The results showed that either the single formula or the combination had good inhibitory activity. In this study will review the treatment of acne with herbal medicines that have activity in overcoming the causes of acne using various types of plants.

Keywords: propionibacterium acnes, gel, herbal, formulation.

ABSTRAK: Kulit sehat mengacu pada kondisi kulit yang terlihat lembab, tekstur dan warna kulit yang rata, serta tidak ada gangguan kesehatan kulit seperti masalah jerawat. Untuk mengatasi permasalahan tersebut biasanya digunakan sediaan topikal anti bakteri, pada saat ini banyak dikembangkan sediaan kosmetik dengan menggunakan bahan herbal untuk meminimalisir efek samping dan mengembangkan trend Back To Nature. Tujuan dari penelitian ini mengetahui formula gel anti acne berbahan herbal yang memiliki aktivitas sebagai anti acne mengandung ekstrak alami yang memenuhi syarat farmasetika secara topikal. Metode yang digunakan adalah systematic literature review (SLR) menggunakan jurnal internasional dan jurnal nasional terindeks Hasil menunjukkan bahwa baik formula tunggal ataupun kombinasi memiliki aktivitas daya hambat yang baik. Pada penelitian ini akan mereview pengobatan jerawat dengan obat herbal yang memiliki aktivitas dalam mengatasi penyebab jerawat menggunakan berbagai jenis tanaman.

Kata kunci: propionibacterium acnes, gel, bahan alam, formulasi.

1 PENDAHULUAN

Jerawat merupakan kondisi peradangan kulit dari folikel sebaceous (folikel rambut, pangkal rambut dan kelenjar sebaceous) yang ditandai dengan terjadinya inflamasi pada kulit berupa penumpukan minyak dan bakteri yang menyumbat pori-pori. Penumpukan ini menyebabkan pori-pori tersumbat dan membesar sehingga menjadi jerawat (Masterson, 2018).

Terapi farmakologi yang umum digunakan dalam pengobatan acne adalah penggunaan antibiotic/ komedolitik (Pothitirat et al., 2010). Namun, pada beberapa kasus penggunaan antibiotik menunjukkan efek negatif berupa resistensi. Resistensi antibiotik oleh *P. acnes* telah diteliti oleh Zandi et al. (2011), dimana dalam penelitian tersebut diperoleh data tingkat resistensi *P. acnes* terhadap antibiotik yaitu: kotrimoksazol (22%), eritromisin (12,2%), klindamisin (7,3%), dan tetrasiklin (4,9%). Resistensi terhadap antibiotik menjadi factor dilakukannya pengembangan sediaan antibakteri terhadap *P.*

acne dengan penggunaan bahan yang berasal dari alam/ sediaan herbal.

Faktor utama penyebab utama munculnya jerawat yaitu peningkatan produksi sebum pada kulit, peluruhan keratinosit serta adanya pertumbuhan bakteri di saluran polisebaseus yang secara alami terdapat di dalam kulit normal. Bahan herbal menjadi salah satu solusi untuk menangani permasalahan kulit berjerawat yang memiliki efek yang aman dan bekerja langsung pada tempat terjadinya jerawat.

Rumusan masalah dari penelitian ini yaitu bagaimana formulasi gel anti acne berbahan herbal dan daya hambatnya terhadap bakteri penyebab jerawat yaitu *Propionibacterium acnes*?

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui formula gel anti acne berbahan herbal yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri mengandung ekstrak alami yang memenuhi syarat farmasetika secara topikal.

Manfaat dari penelitian ini yaitu mengetahui aktivitas anti bakteri penyebab jerawat yaitu *propionibacterium acnes* dari berbagai ekstrak

bahan alam serta dapat menentukan manakah formulasi terbaik yang dapat dijadikan sediaan gel yang berkhasiat sebagai anti acne.

2 METODOLOGI

Jenis penelitian yang dilakukan yaitu Systematic Literature Review (SLR) yang dilakukan secara sistematis untuk mengidentifikasi, menganalisis, mengevaluasi, dan menginterpretasi temuan dari berbagai studi penelitian pada suatu topik penelitian menggunakan diagram alir PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Populasi yang digunakan adalah jurnal internasional dan jurnal nasional yang berkaitan dengan formulasi sediaan gel herbal sebagai anti jerawat. Sampel penelitian yang didapatkan berdasarkan kriteria inklusi dan eklusi yang telah ditentukan. Selanjutnya dilakukan pencarian artikel pada laman dengan naskah yang telah dipublikasi meliputi google scholar, science direct, taylor and francis, garuda, dan sage publication. Pada jurnal nasional kata kunci yang digunakan adalah gel, anti acne, bahan alam, formulasi dan *propionibacterium acnes*. Sedangkan untuk jurnal internasional kata kunci yang digunakan yaitu gel, anti acne, formulation, herbal, dan *propionibacterium acnes*. Setelah tahap tersebut dibuat diagram prisma.

Metode SLR dilakukan secara sistematis dengan mengikuti protokol yang ditetapkan. Data yang dipakai yaitu berupa data sekunder yang diperoleh dari hasil penelitian yang telah dilakukan sebagai berikut:

Identifikasi istilah-istilah kunci

Mengidentifikasi materi/ sumber yang ada yang dipublikasikan meliputi jurnal penelitian ataupun artikel. Kata kunci yang digunakan untuk mengacu artikel atau jurnal yang akan di review. Kata kunci yang digunakan untuk jurnal internasional yaitu

herbal/ nature, gel, formulation, dan *propionibacterium acnes*. Untuk jurnal nasional kata kunci yang digunakan yaitu herbal, gel, formulasi, dan *propionibacterium acnes*.

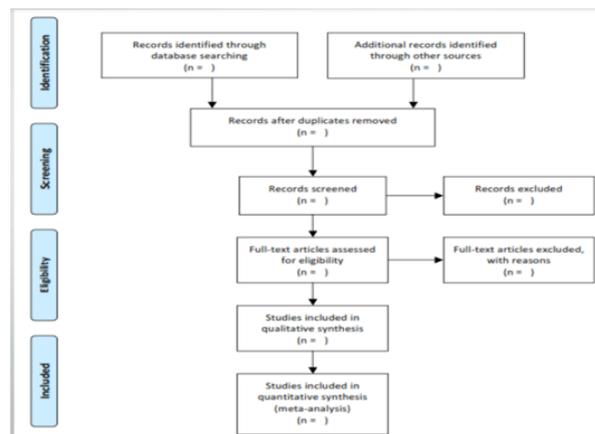
Memilih dan mengevaluasi literatur secara kritis untuk direview

Pada tahap berikutnya dilakukan pengolahan data atau pengutipan referensi untuk ditampilkan sebagai temuan penelitian. Artikel yang

didapatkan haruslah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi lalu diabstraksikan untuk mendapatkan informasi yang lengkap, dan diinterpretasi hingga menghasilkan pengetahuan untuk hingga didapatkan kesimpulan.

Menyusun literatur yang sudah dipilih

Setelah mendapatkan artikel atau jurnal penelitian yang sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan yaitu kriteria inklusi dan eklusi, dibuat diagram prisma dan dibuat kerangka tabel systematic literature review.



Gambar I. Prisma Flow Diagram

Menulis kajian pustaka/ literature review

Merangkum dan menganalisis fenomena pada jurnal yang diteliti.

3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Sediaan gel merupakan sistem semisolid yang terbuat dari suspensi memiliki partikel anorganik kecil atau molekul organik besar, yang berpenetrasi dari suatu cairan (Dirjen POM, 2014). Gel yaitu sediaan semisolid transparan dan tembus cahaya, yang mengandung zat aktif dalam keadaan terlarut.

Gel merupakan sediaan semisolid yang berupa jernih dimana zat aktinya dalam keadaan terlarut yang berpenetrasi oleh suatu cairan (Dirjen POM, 2014). Suatu sediaan gel herbal sebagai antibakteri umumnya harus memenuhi persyaratan farmasetika seperti yang direkomendasikan oleh United States Pharmacopeia (USP) meliputi uji homogenitas, pengujian pH, pengujian viskositas dan rheologi, uji extrudability, pengujian antimikroba, dan pengujian anti iritasi. Bentuk sediaan gel lebih mudah digunakan dan penyebarannya pun pada kulit mudah, sehingga banyak masyarakat yang lebih memilih

menggunakan produk kosmetik dalam bentuk gel dibandingkan sediaan lainnya. Zat aktif dalam sediaan gel masuk ke dalam basis atau pembawa dimana akan membawa obat untuk kontak dengan permukaan kulit. Persyaratan utama gel herbal anti acne yaitu memiliki aktivitas antibakteri yang baik dan aman tidak mengiritasi kulit. Karakteristik gel meliputi swelling, sineresis, efek suhu, efek elektrolit, elastisitas dan rigiditas, rheologi.

Gel biasanya mengandung air, tetapi minyak pun dapat digunakan sebagai fase pembawa. Zat pembentuk gel tersebut antara lain karbomer 940, viskolam dan hidrosimetil selulosa (Lachman; Complete, 2008: 1119-1120). Keunggulan dari sediaan gel adalah dapat dioleskan dengan baik di kulit, tidak menyumbat pori-pori kulit, menimbulkan efek dingin, pelepasan obat yang baik, mudah dicuci dengan air, dan transparan dalam bentuk fisik. Sediaan gel yang baik yaitu sediaan yang memenuhi persyaratan farmasetika meliputi: Uji Organoleptis, Uji Homogenitas, Uji pH, Uji Daya Sebar, Viskositas dan rheology, dan Uji Mikrobiologi.

Uji karakter sediaan gel dilakukan meliputi uji organoleptik, pH, uji viskositas, dan daya sebar. Menurut Djajadisastra et al (2009), uji organoleptik dilakukan dengan warna, bau dan tekstur. Uji homogenitas menggunakan gelas obyek, sediaan gel sebanyak 0,5g dioleskan pada gelas obyek dan dinyatakan homogen kalau tidak terlihat adanya butiran-butiran kasar. Uji pH menggunakan pH-meter yang diawali dengan kalibrasi alat menggunakan larutan dapar pH 4. Nilai pH dibaca pada skala pH-meter yang ditunjukkan oleh angka pada pH-meter digital. Uji viskositas sediaan gel dilakukan berdasarkan SNI 03-6441- 2000 dengan menggunakan viscometer Brookfield dengan spindle nomor 6. Uji daya sebar dilakukan untuk melihat seberapa besar kemampuan menyebar suatu sediaan diatas permukaan kulit saat pemakaian. Sampel sebanyak 0,5g diletakkan di atas plastic transparan kemudian ditutup dengan plastic transparan dan diberi beban selama 60 detik. Beban yang diberikan masing-masing sebesar 50, 100, 150 dan 200 g. Diameter penyebaran formula yang diambil dihitung rata-rata diameter beberapa sisi (Sinaga, 2015). Uji daya sebar dilakukan untuk mengetahui kemampuan menyebarnya suatu sediaan gel pada permukaan kulit. Kemampuan daya sebar gel yang baik adalah 5–7 cm. Semakin besar diameter

sebar, semakin tinggi kecepatan gel menyebar dengan sedikit pengaplikasian sehingga kontak obat dengan permukaan kulit akan meningkat. Sediaan yang memiliki daya sebar yang baik akan lebih disukai karena dapat menyebar dengan mudah di kulit dan nyaman saat digunakan (Wyatt, et al. 2008).

Berikut formula umum sediaan gel menurut Farmakope Indonesia V, 2014:

1. Zat aktif
zat yang memiliki efek farmakologi
2. Gelling agent
Gelling agent merupakan komponen yang memiliki berat molekul tinggi dan dapat memberikan efek kental pada sediaan misalnya karbomer, hidrosietil selulosa dan hidroksi propil metil selulosa (Kortemeier dkk., 2010). polimer yang digunakan untuk membentuk struktur. Contohnya: tragakan, xanthan.
3. Chelating agent
untuk mencegah zat sensitif/ bereaksi dengan logam berat. Contohnya: EDTA/ TEA.
4. Humektan
Untuk melindungi agar tidak terjadi kekeringan pada kulit selain itu juga dapat berfungsi sebagai protektif kulit. Contohnya: gliserol, propilenglikol
5. Enchancer
untuk mempercepat penetrasi obat. Contohnya: fatty acid, propilenglikol, asam oleat.
6. Pengawet
Untuk menghindari tumbuhnya mikroba karena sediaan gel menggunakan air sebagai media yang rentan ditumbuhi oleh mikroorganisme. Contohnya: metil paraben.

Berdasarkan komposisinya, basis gel dapat dibedakan menjadi basis gel hidrofilik dan gel hidrofobik menurut (Ansel, 1989):

1. Basis Gel hidrofilik
Basis gel hidrofilik umumnya molekul organik besar yang dapat larut atau mengikat molekul dalam fase terdispersi. Istilah hidrofilik berarti suka air (polar). Sistem koloid hidrofilik umumnya lebih mudah dibuat dan lebih stabil (Ansel, 1989) karena pelarut bahan hidrofilik seringkali lebih menarik daripada bahan hidrofobik. Gel hidrofilik sering mengandung bahan pengisi, air, humektan, dan pengawet (Voigt, 1995).
2. Basis gel hidrofobik
Basis hidrofobik terdiri dari partikel anorganik.

Ketika ditambahkan ke fase terdispersi, interaksi antara kedua fase sangat kecil. Tidak seperti bahan hidrofilik, bahan hidrofobik tidak menyebar secara spontan tetapi harus distimulasi dengan metode khusus (Ansel, 1989).

Sifat dan karakteristik gel (disperse system) adalah sebagai berikut :

1. Swelling Gel

Komponen pembentuk gel menyerap larutan sehingga gel dapat menyerap larutan, yang dapat menyebabkan gel membengkak dan volumenya bertambah. Pelarut menembus antara matriks gel dan terjadi interaksi antara pelarut dan gel. Ketika terjadi ikatan silang antar polimer dalam matriks gel, pengembangan gel kurang sempurna dan kelarutan komponen gel dapat berkurang.

2. Sineresis

Proses yang disebabkan oleh kontraksi di dalam massa gel. Cairan yang terperangkap akan keluar dan tetap berada di permukaan gel. Pada saat terjadinya pembentukan gel terjadi tekanan yang elastis sehingga terbentuk massa gel. Mekanisme kontraksi dikaitkan dengan tahap relaksasi akibat adanya tekanan elastis pada saat terbentuknya gel jarak antar matriks berubah karena adanya perubahan pada massa gel. Pada hidrogel maupun organogel dapat terjadi sineresis.

3. Efek Suhu

Gel dapat terbentuk melalui penurunan temperatur tetapi pembentukan gel bisa juga terjadi setelah pemanasan hingga suhu tertentu yang dapat mempengaruhi struktur gel. Polimer seperti HPMC, terlarut hanya pada air yang dingin membentuk larutan yang kental. Fenomena pembentukan gel atau pemisahan fase akibat pemanasan disebut thermogelation.

4. Efek Elektrolit

Konsentrasi elektrolit yang sangat tinggi mempengaruhi gel hidrofilik, ion bersaing secara efektif dengan koloid untuk pelarut, dan koloid digaramkan (terlarut). Gel dengan konsentrasi elektrolit rendah dan hidrofilitas rendah meningkatkan rigiditas gel dan mempersingkat waktu menyusut setelah diberi tegangan geser.

5. Elastisitas dan rigiditas

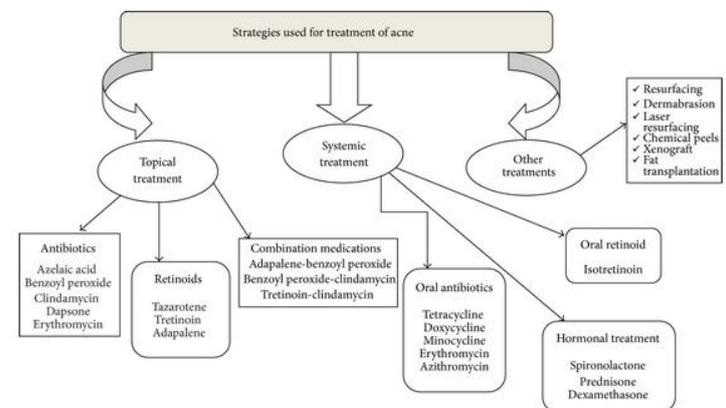
Sifat ini merupakan karakteristik dari gel gelatin agar dan nitroselulosa, selama transformasi dari bentuk sol menjadi gel terjadi peningkatan

elastisitas dengan peningkatan konsentrasi pembentuk gel. Bentuk struktur gel resisten terhadap perubahan atau deformasi dan mempunyai aliran viskoelastik. Struktur gel dapat bermacam-macam tergantung dari komponen pembentuk gel.

6. Rheologi

Larutan pembentuk gel/ gelling agent dan dispersi padatan yang terflokulasi menunjukkan sifat aliran pseudoplastis yang khas dan menunjukkan jalan aliran non-Newton yang ditandai dengan penurunan viskositas dan laju aliran yang lebih tinggi.

Sediaan konvensional pada pengobatan jerawat



Gambar 2. Sediaan gel antiacne yang dipasarkan (vyas et al., 2014)

Bakteri *Propionibacterium acnes*



Gambar 3. Bakteri *Propionibacterium acnes* (Abate, 2013)

Propionibacterium acnes merupakan bakteri anaerob yang biasanya menetap pada kulit normal. Bakteri ini ikut serta dalam patogenesis jerawat dengan menghasilkan lipase, yang memecahkan asam lemak bebas dari lipid kulit

Bakteri *Propionibacterium acnes* termasuk bakteri yang tumbuh relatif lambat dan jenis bakteri anaerob gram positif yang toleran terhadap oksigen (Pelczar, 1988).

Oleh sebab itu sediaan gel topikal efektif untuk mengatasi permasalahan tersebut pengaplikasiannya dengan cara menotolkan sediaan gel pada bagian kulit yang berjerawat hingga meresap. Pada pengujian yang dilakukan pada jurnal digunakan yaitu sediaan gel topical eritromisin dan klindamisin. Aktivitas antibakteri yang diujikan menggunakan metode difusi agar dan melihat diameter konsentrasi hambat minimum pada setiap jurnal.

Tumbuhan yang berpotensi sebagai sediaan gel anti acne herbal

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka tumbuhan yang berpotensi sebagai sediaan gel antiacne meliputi *Berberis aristata*, *Premna oblongata* miq., *Carica papaya* L., *Hibiscus sabdariffa* L., *Acorus calamus*, *Annona squamosa* L., *Chenopodium album*, *Moringa oleifera* lam., *Centella asiatica* (L.) Urb. *Annona muricata* L, dan *Muntingia calabura* L.

Pada jurnal yang didapatkan formulasi gel yang dibuat digunakan gelling agent yang berfungsi menjaga konstituen cairan serta padatan dalam suatu bentuk gel yang halus. Gelling agent yang digunakan yaitu karbopol 934, karbopol 940, dan viskolam. Perbedaan karbopol 934 dan 940 yaitu pada viskositasnya, dimana pada konsentrasi 0,5% karbopol 940 memiliki viskositas 40.000-60.000 mPas, sedangkan karbopol 934 memiliki viskositas 30.500-39.400 mPas (Rowe et al, 2006). Pada semua formula digunakan trietanolamin (TEA) sebagai buffer/ penetral pH agar sesuai dengan pH kulit, dan penggunaannya harus sesuai rentang agar tidak menyebabkan toksik. Pengawet yang digunakan agar sediaan tidak mudah rusak dan biasanya memiliki fungsi lain sebagai antimikroba. Humektan yang digunakan yaitu propilenglikol dimana efektif untuk digunakan pada sediaan gel. Pelarut tambahan yang digunakan yaitu Polietilenglikol (PEG) untuk meningkatkan kelarutan pada zat aktif yang sukar larut dalam air.

Senyawa aktif tumbuhan yang digunakan yaitu flavonoid dan polifenol yaitu senyawa pereduksi yang baik dari alam yang memiliki efek farmakologi sebagai antioksidan dan antibakteri. Flavonoid bekerja sebagai antibakteri yaitu

menghambat sintesis asam nukleat, menghambat fungsi membran sitoplasma dan menghambat metabolisme energi dari bakteri. Mekanisme antibakteri senyawa fenol dalam membunuh mikroorganisme yaitu dengan mendenaturasi protein sel. Ikatan hidrogen yang terbentuk antara fenol dan protein mengakibatkan struktur protein menjadi rusak. Ikatan hidrogen tersebut akan mempengaruhi permeabilitas dinding sel dan membran sitoplasma sebab keduanya tersusun atas protein. Permeabilitas dinding sel dan membran sitoplasma yang terganggu dapat menyebabkan ketidak seimbangan makromolekul dan ion dalam sel, sehingga sel menjadi lisis. Senyawa fenol mampu memutuskan ikatan peptidoglikan pada dinding sel, yaitu dengan cara merusak ikatan hidrofobik komponen membran sel (seperti protein dan fosfolipida) serta larutnya komponen-komponen yang berikatan secara hidrofobik yang akan berakibat meningkatnya permeabilitas membran, hal ini menyebabkan kebocoran sehingga keluarnya isi sel. Terjadinya kerusakan pada membran sel mengakibatkan terhambatnya aktivitas dan biosintesis enzim-enzim spesifik yang diperlukan dalam reaksi metabolisme. (Hendra R, 2011).

4 KESIMPULAN

Formula umum sediaan gel yaitu zat aktif, bahan tambahan yaitu gelling agent, pengawet, chelating agent, enhancer, pendapar pH, humektan, dan pelarut.

Untuk menghasilkan sediaan gel yang baik dan stabil perlu dilakukan evaluasi diantaranya pengujian organoleptis, pengujian homogenitas dimana harus memenuhi syarat dengan tidak ada partikel yang tidak larut, pengukuran pH yang harus dalam rentang 4-8, viskositas dan sifat alir, pengukuran daya sebar yang harus memiliki nilai daya sebar 5-7 cm.

Tumbuhan yang dapat berpotensi sebagai zat aktif sediaan gel antibakteri herbal meliputi Batang barberry, Daun cincau hijau, Daun papaya, Bunga Rosela, Rimpang jeringau, Srikaya, Daun *Chenopodium*, Daun kelor, Herba Pegagan, Daun sirsak, dan, daun kersen.

Aktivitas daya hambat paling kuat yaitu pada sediaan gel antiacne herbal formula kombinasi. Dimana memiliki efek sinergis yaitu saling meningkatkan efek.

DAFTAR PUSTAKA

- Abate, M. E. (2013). Shedding New Light on Acne: The Effects of Photodynamic Therapy on "*Propionibacterium acnes*". *Inquiries Journal*, 5 (09).
- Ansel H.C. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi 4. Universitas Indonesia UI-press: Jakarta
- DepKes, R. I. (1995). Farmakope Indonesia edisi IV. *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*. Jakarta.
- DepKes R.I. 2014. Farmakope Indonesia Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Jufri, M., Djajadisastra, J., & Maya, L. (2009). Pembuatan mikroemulsi dari minyak buah merah. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 6(1), 3.
- Lachman L., Herbert, A. L. & Joseph, L. K., 2008, Teori dan Praktek Industri Farmasi Edisi III, 1119-1120, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta.
- Hastuti, N. S., Taurhesia, S., & Wibowo, A. E. (2017). Aktivitas secara in vitro dan in vivo kombinasi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* lam.) dan pegagan (*Centella asiatica* (L). Urb.) sebagai gel anti jerawat. *Majalah Farmasi*.
- Hendra, R et al., 2011, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Cytotoxicity of *Phaleria macrocarpa* (Boerl.) Scheff Fruit, *BMC*, 11:110.
- Masterson, K. N. (2018). Acne basics: pathophysiology, assessment, and standard treatment options. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 10 (1S), S2-S10.
- Nafisa, S., Noviani, Y., Arifin, M. F., & Nathania, C. (2021). Formulasi dan Uji Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Propionibacterium acnes*. *SAINSTECH FARMA*, 14(1), 19-25.
- Pelczar, M. J., Chan, E. C. S., 1988. Dasar-Dasar Mikrobiologi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Pothitirat, W., Chomnawang, M. T., Supabphol, R., & Gritsanapan, W. (2010). Free radical scavenging and anti-acne activities of mangosteen fruit rind extracts prepared by different extraction methods. *Pharmaceutical biology*, 48(2), 182-186.
- Romelli, H. Q. A., Darsono, F. L., & Soegianto, L. (2020). Formulasi Sediaan Antijerawat Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dalam Bentuk Gel. *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan*, 7(1), 43-54.
- Rowe R.C, P.J. Sheskey, S.O. Owen, 2006, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed., Pharmaceutical Press, London.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, ME. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients, Edisi VI. Pharmaceutical Press, USA.
- Setiawan, F. (2018). Pengembangan Produk Sediaan Gel Kombinasi Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L) dengan Daun Kersen (*Muntingia calabura* L) Sebagai Anti Bakteri *Propionibacterium acnes* Penyebab Jerawat. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 17(2), 526-535.
- Sinaga, A. A., Luliana S & Fahrurroji A. 2015. Antioxidant effectivity test of lotion from methanol extract of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus* Britton & Rose). *Pharm Science Res*. 02(1): 11-20.
- Soni, D. S. D., Patel, M. K. P. M. K., Manigauha, A. M. A., & Pandey, A. P. A. (2018). Formulation, development and evaluation of polyherbal gel for topical infection. *International Journal of Indigenous Herbs and Drugs*, 16-22.
- Vyas, A.Sonker, A.K., Gidwani, B., (2014). Carrier-Based Drug Delivery System for Treatment of Acne. *The Scientific World Journal*, 14(1), 1-4.
- Voight, R. 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi (Terjemahan) Noerono, S. Edisi V. UGM press: Yogyakarta.
- Wyatt, E. L., Sutter S. H & Drake L. A. 2008. Dermatology Pharmacology In The Pharmacological Basis of Therapeutics (Hardaman J. G., Limbird, L. E., dan Gilman, A. G. (eds), Gilman's 10th edition). McGraw-Hill. New York.
- Zandi, K., Teoh, B. T., Sam, S. S., Wong, P. F., Mustafa, M. R., & Abu Bakar, S. (2011). Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2. *Virology journal*, 8(1), 1-11.

Nurmilla Ani, Kurniaty Nety, W Hilda Aprillia.
(2021). *Karakteristik Edible Film Berbahan Dasar Ekstrak Karagenan dari Alga Merah (Eucheuma Spinosum)*. Jurnal Riset Farmasi, 1(1), 24-32.