

**STABILITAS FISIKA DAN pH SEDIAAN GEL ANTI JERAWAT
MENGUNAKAN *HYDROXYETHYL CELLULOSE* DAN
POLYACRILAMIDE-C13-14 ISOPARAFFIN-LAURENTH-7 SEBAGAI
BASIS GEL**

Andini Primasari, 2014
Farmasi
Aprimasari11@gmail.com

ABSTRAK - Telah dilakukan penelitian stabilitas fisika dan pH sediaan gel yang mengandung 2% asam salisilat (Formula I), 2% asam salisilat dan 3% *tea tree oil* (Formula II) dan 2% asam salisilat dan 5% asam glikolat (Formula III) yang disimpan dalam alat *climatic chamber* pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\% \pm 5\%$ selama 31 hari. Pengamatan stabilitas fisika dan pH dilakukan pada hari ke-0, 5, 15 dan 30. Data hasil pengamatan stabilitas fisika dan pH sediaan gel selama waktu penyimpanan yang meliputi organoleptis, viskositas, sifat alir, berat jenis dan pH dianalisis dengan *one-way ANOVA* ($\alpha=0,05$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan gel Formula I tidak stabil dalam hal organoleptis, berat jenis dan pH, Formula II tidak stabil dalam hal pH, sedangkan Formula III menunjukkan ketidakstabilan dalam hal organoleptis, berat jenis dan pH. Sediaan Formula I, II dan III menunjukkan tidak stabil secara fisika dan pH. Ketidakstabilan tersebut diduga disebabkan oleh kondisi penyimpanan, peruraian oleh mikroorganisme, sistem yang tidak mampu menahan perubahan pH dan pengadukan yang kurang optimum.

Kata kunci: stabilitas fisika, asam salisilat, asam glikolat, *tea tree oil*, *hydroxyethyl cellulose*, *polyacrilamide* & *C13-14 isoparaffin* & *laureth-7*

ABSTRACT – The study of physical stability and pH of gel contained 2% salicylic acid (Formula I), combination of 2% salicylic acid and 3% *tea tree oil* (Formula II) and combination of 2% salicylic acid and 5% glycolic acid (Formula III) which placed in *climatic chamber* at $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\% \pm 5\%$ for 31th days. The physics stability observation occur in the day 0th, 5th, 15th and 31th. Data of physical stability test and pH during storage time include organoleptics, viscosity, density, flow properties and pH analyzed using *one-way ANOVA* ($\alpha=0,05$). The data result showed that gel Formula I unstable on organoleptics, density and pH, Formula II showed that unstable state at pH and Formula III showed that unstable state at organoleptics, density and pH. Which means that Formula I, II and III showed unstable result on physical stability and pH which can be caused by storage condition, microorganism poliferation, or maybe the system that doesn't have a buffer or can be caused by unoptimizing when mixing.

Key word : physical stability, salicylic acid, glycolic acid, *tea tree oil*, *hydroxyethyl cellulose*, *polyacrilamide* & *C13-14 isoparaffin* & *laureth-7*

PENDAHULUAN

Jerawat adalah masalah kulit utama pada wajah pada saat seseorang mengalami pubertas. Pada masa pubertas terjadi peningkatan hormon androgen yang menstimulasi sekresi sebum sehingga pada folikel terjadi hiperkeratinisasi folikel yang menyebabkan pori folikel tertutup sehingga terbentuk *white comedos* ataupun *black comedos*. Pada saat terbentuk komedo, bakteri *Propionibacterium acne* akan berpoliferasi sehingga terbentuk jerawat (Zaidi, 2009).

Untuk mengatasi jerawat secara efektif, keempat faktor tersebut harus diatasi. Bersamaan dengan berkembangnya teknologi kosmetik dan ilmu yang mempelajari anti jerawat terdapat berbagai macam kosmetik anti jerawat dengan mekanisme yang berbeda (Swanepoel, 2005). Beberapa bahan aktif yang dapat bekerja mengatasi jerawat adalah Asam Salisilat, *Tea Tree Oil* dan Asam glikolat. Menurut penelitian (Swanepoel, 2005) kombinasi Asam Salisilat dan *Tea Tree Oil* dapat memberikan efek anti jerawat yang efektif dimana asam salisilat bersifat keratolitik sedangkan *tea tree oil* bersifat sebagai anti bakteri (Swanepoel, 2005).

Sebagai bahan aktif lain adalah AHA (*Alpha Hydroxy Acid*) salah satunya adalah asam glikolat yang memiliki mekanisme kerja pengelupasan kulit, tingkat pengelupasan kulit tergantung jenis konsentrasi AHA yang digunakan, pH dan bahan lain (FDA, 2014).

Dalam formulasi sediaan anti jerawat beberapa hal perlu diperhatikan antara lain kepraktisan dan kemudahan maupun efektifitas sediaan. Dalam teknologi kosmetik sediaan gel merupakan sistem sediaan semi padat yang terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel organik terpenetrasi dalam suatu cairan (Depkes RI, 1995). Bahan tambahan pada sediaan gel hendaknya dapat melekat dengan baik dikulit, mudah digunakan, mudah meresap dan tidak meninggalkan lapisan minyak pada kulit (Herdiana, 2007). Kandungan air yang cukup tinggi pada basis gel dapat menyebabkan terjadinya hidrasi stratum korneum sehingga memudahkan penetrasi bahan aktif kedalam kulit dan cocok untuk kulit berminyak (Voight, 1994). Contoh *gelling agent* yang dapat digunakan adalah turunan selulosa *hydroxyethyl cellulose* (HEC) dan *Polyacrilamide & C13-c14isoparaffin & laureth-7* (Sepigel 305®) yang dapat digunakan pada pH rentang luas yaitu 2 – 12 (Rowe, 2009 ; Seppic, 2014).

Dalam pembuatan suatu kosmetik, perlu diperhatikan aspek mutu sediaan kosmetik. Aspek mutu ini mencakup aman, efektif, stabil dan dapat diterima oleh konsumen (DepKes RI, 1995). Sediaan kosmetika yang stabil adalah suatu sediaan yang masih dapat diterima selama periode waktu penyimpanan dan penggunaan dimana sifat dan karakteristiknya sama dengan masa pembuatan (Djajadisastra, 2004). Stabilitas suatu sediaan meliputi stabilitas fisika, kimia, mikrobiologi dan Toksikologi dengan maksud pengujian adalah memberikan bukti mengenai bagaimana mutu suatu bahan baku atau produk berubah sepanjang waktu (BPOM

RI 2001). Pada prinsipnya ada dua cara pengujian stabilitas yakni pengujian jangka panjang (*long term testing*) dan pengujian dipercepat (*accelerated testing*) dimana waktu yang diperlukan lebih cepat dan ekonomis (Agoes, 2012).

Atas dasar inilah peneliti merancang suatu formula anti jerawat dengan kombinasi 3 bahan aktif yaitu pada formula I hanya mengandung asam salisilat sebagai bahan aktif, pada formula II mengandung bahan aktif asam salisilat – *tea tree oil* sebagai kombinasi asam salisilat dengan bahan alam (*natural product*) dan pada formula III mengandung bahan aktif asam salisilat - asam glikolat sebagai kombinasi asam salisilat dengan bahan sintesis dalam bentuk gel.

Bentuk sediaan yang dipilih adalah gel, karena sediaan gel dapat melekat baik dikulit, mudah digunakan, mudah meresap dan tidak meninggalkan lapisan minyak dikulit karena kandungan air yang cukup tinggi pada basis gel yang akan menyebabkan terjadinya hidrasi stratum korneum yang memudahkan penetrasi bahan aktif kedalam kulit dan cocok untuk kulit yang terkena jerawat (Herdiana, 2007 ; Voight, 1994).

Basis yang digunakan untuk ketiga formula yaitu kombinasi HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*) dengan *Polyacrilamide & C13-14 Isoparaffin & Laureth-7* (Sepigel 305[®]) karena dapat bekerja pada rentang pH yang cukup luas yakni 2 – 13 (Rowe, 2009 ; Seppic, 2014).

Bahan tambahan selain *gelling agent* juga ditambahkan ke dalam sediaan untuk mendapatkan sediaan yang stabil dan *acceptable* sesuai persyaratan Farmakope Indonesia IV (1995). Bahan-bahan tersebut antara lain gliserin, asam sitrat, TEA dan etanol 96%. Gliserin berfungsi sebagai humektan dan emolien yang dapat menambah kelembaban serta kelembutan pada kulit (Rowe, 2009). Asam sitrat ditambahkan untuk membuat pH sediaan menjadi lebih asam, sedangkan TEA ditambahkan untuk membuat pH sediaan menjadi lebih basa (Rowe, 2009). Etanol 96% berfungsi untuk melarutkan asam salisilat karena asam salisilat sukar larut dalam air dan larut dalam etanol (1:4) (Swanepoel, 2005). Digunakan DMDM Hidantoin sebagai pengawet untuk mencegah kemungkinan sediaan tercemar oleh mikroorganisme dan dapat stabil diantara pH 3 – 9 dan stabil hingga suhu mencapai 80⁰C dan larut dalam air (Steinberg, 2012).

METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Asam salisilat (PT.Brataco), *Tea tree Oil* (CV.Tristar chemical), AHA (asam glikolat) (CV.Tristar chemical), Ethanol (PT. Brataco Chemical) *Polyacrylamide & C13-14 isoparaffin & laureth-7*/Sepigel 305[®], *Pharmaceutical grade* (Seppic), HEC (*Hydroxyethyl cellulosa*), Glycerin (CV. Tristar Chemicals), Asam Sitrat (Weifang Ensign Industry CO.,LTD), TEA (Neos Europe AG), Aqua demineralisata (PT. Brataco Chemical), DMDM Hidantoin, *Fragrance Lemon*.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: Neraca Analitik (OHAUS), Waterbath (Mettler), Homogenizer (Multimix speed controller type 75C15-7A), Alat-alat gelas, Viskometer (Brookfield tipe cone and plate seri AT 71362), Piknometer (IWAKI Pyrex), Climatic chamber (KBF 240), pH meter (Schott Lab 850), Magnetic bar, Magnetic stirrer (AREC).

Penelitian diawali dengan pembuatan basis gel menggunakan *Hydroxyethyl Cellulose* (HEC) yang dilarutkan kedalam air suhu 20°C dengan pengadukan selama ± 50 menit hingga terbentuk massa gel yang jernih, kemudian pembuatan basis menggunakan *Polyacrylamide* & *C13-14 isoparaffin* & *laureth-7* yang ditambahkan aquadem sedikit demi sedikit sehingga terbentuk basis gel. Kemudian kedua basis dicampur menggunakan homogenizer (Multimix speed controller type 75C15-7A) pada 10 menit pertama dengan kecepatan 1500rpm kemudian tingkatkan hingga 2000rpm sampai basis tercampur homogen dan halus. Kemudian pada masing masing formula ditambahkan bahan aktifnya yakni untuk formula I ditambahkan asam salisilat, formula II ditambahkan asam salisilat dan *tea tree oil* dan formula III ditambahkan asam salisilat dan asam glikolat. Aduk ad homogen tambahkan DMDM hidantoin dan *fragrance adjust* dengan TEA pada pH 3,50.

Tabel I. Komposisi Formula I,II dan III

FORMULA	FORMULA I	FORMULA II	FORMULA III
<i>Polyacrylamide</i> & <i>C13-14 isoparaffin</i> & <i>laureth-7</i> (Sepigel 305 [®])	0,25 %	0,25 %	0,25 %
HEC (<i>Hydroxyethyl Cellulose</i>)	2%	2%	2%
Etanol	10%	10%	10%
Gliserin	5%	5%	5%
Asam Salisilat	2%	2%	2%
Asam Glikolat	-	-	5%
<i>Tea tree oil</i>	-	3%	-
TEA	Ad pH 3,5	Ad pH 3,5	Ad pH 3,5
DMDM Hidantoin	0,5%	0,5%	0,5%
<i>Fragrance Lemon</i>	qs	-	qs
Aqua demineralisata	Add 100%	Add 100%	Add 100%

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji stabilitas adalah suatu pengujian yang ditujukan untuk mendapatkan informasi mengenai stabilitas produk farmasi dalam rangka menetapkan masa edar dan periode penggunaan dalam kemasan dan kondisi penyimpanan tertentu.

Pada penelitian ini uji stabilitas yang digunakan adalah uji stabilitas dipercepat dimana dilakukan dengan menggunakan *climatic chamber* pada suhu 40°C dengan RH 75% selama 1 bulan (ICH, 2004). Bila ada parameter yang mengalami perubahan bermakna pada uji stabilitas, maka harus dilakukan pengujian semua parameter uji pada semua uji stabilitas dalam keadaan antara (BPOM, 2010). Yang dimaksud uji stabilitas antara adalah pada kondisi penyimpanan 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% selama 6 bulan (ICH, 2004).

Hasil pengamatan organoleptis pada formula I, II dan III meliputi bentuk, warna dan bau dilakukan pada suhu 25°C dan RH 60% dapat dilihat pada **Tabel 2, Tabel 3 dan Tabel 4**.

Tabel 2. Hasil Pengamatan Organoleptis Formula 1

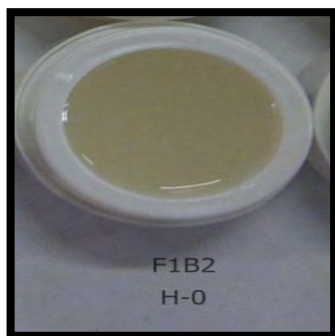
Hari ke-	Parameter	Batch I	Batch II
0	Warna	Putih	Putih
	Bau	Lemon	Lemon
	Bentuk	Gel	Gel
5	Warna	Putih	Putih
	Bau	Lemon	Lemon
	Bentuk	Gel	Gel
15	Warna	Putih	Putih
	Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Bentuk	Gel	Gel
31	Warna	Putih	Putih
	Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Bentuk	Gel	Gel



**Gambar 1.1 Organoleptis
Formula I Batch 1 hari ke 0**



**Gambar 1.2 Organoleptis
Formula I Batch 1 hari ke 31**



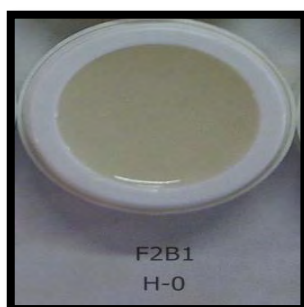
**Gambar 2.1 Organoleptis
Formula I Batch 2 hari ke-0**



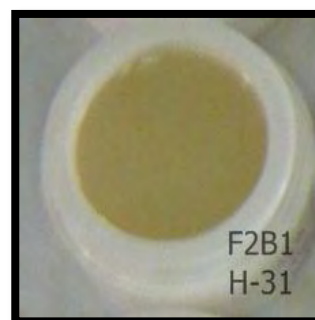
**Gambar 2.2 Organoleptis
Formula 1 Batch 2 hari ke-31**

Tabel 3. Hasil Pengamatan Organoleptis Formula II

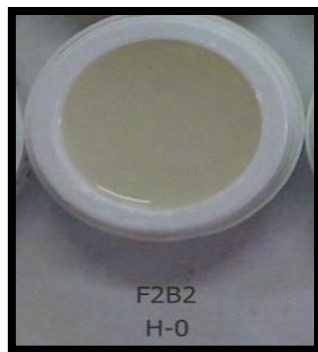
Hari ke-	Parameter	Batch I	Batch II
0	Warna	Putih	Putih
	Bau	<i>Tea tree</i>	<i>Tea tree</i>
	Bentuk	Gel	Gel
5	Warna	Putih	Putih
	Bau	<i>Tea tree</i>	<i>Tea tree</i>
	Bentuk	Gel	Gel
15	Warna	Putih	Putih
	Bau	<i>Tea tree</i>	<i>Tea tree</i>
	Bentuk	Gel	Gel
30	Warna	Putih	Putih
	Bau	<i>Tea tree</i>	<i>Tea tree</i>
	Bentuk	Gel	Gel



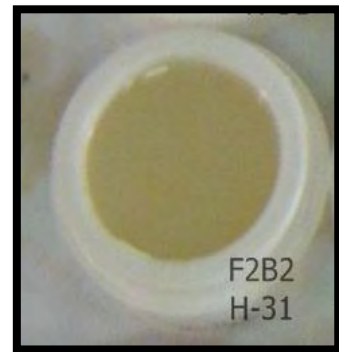
**Gambar 2.1 Organoleptis
Formula II Batch 1 hari ke- 0**



**Gambar 2.2 Organoleptis
Formula II Batch 1 hari ke- 31**



**Gambar 2.1 Organoleptis
Formula II Batch 2 hari ke- 0**



**Gambar 2.2 Organoleptis
Formula II Batch 2 hari ke- 31**

Tabel 4. Hasil Pengamatan Organoleptis Formula III

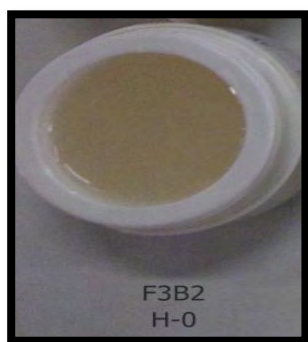
Hari ke-	Parameter	Batch I	Batch II
0	Warna	Merah muda	Merah muda
	Bau	Lemon	Lemon
	Bentuk	Gel	Gel
5	Warna	Merah muda	Merah muda
	Bau	Lemon	Lemon
	Bentuk	Gel	Gel
15	Warna	Merah muda	Merah muda
	Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Bentuk	Gel	Gel
31	Warna	Merah muda	Merah muda
	Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Bentuk	Gel	Gel



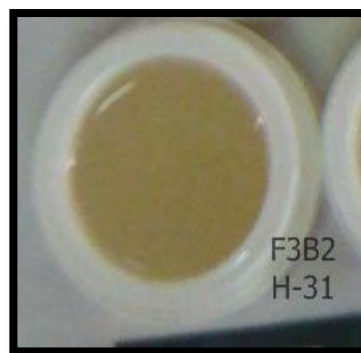
**Gambar 3.1 Organoleptis
Formula III Batch 1 hari ke-0**



**Gambar 3.2 Organoleptis
Formula III Batch 1 hari ke- 31**



**Gambar 3.1 Organoleptis
Formula III Batch 2 hari ke-0**



**Gambar 3.2 Organoleptis
Formula III Batch 2 hari ke- 31**

Hasil pengamatan viskositas gel Formula I, II dan III selama 31 hari pada suhu 25°C dan RH 60% menggunakan Viskometer *Brookfield* tipe *Cone and Plate* dengan *Spindle* CPE 41 dapat dilihat pada **Tabel 5**, **Tabel 6** dan **Tabel 7**. Profil viskositas dapat dilihat pada **Gambar 4**.

Tabel 5. Hasil Pengamatan Viskositas Rata- rata $\pm$ SD gel Formula I

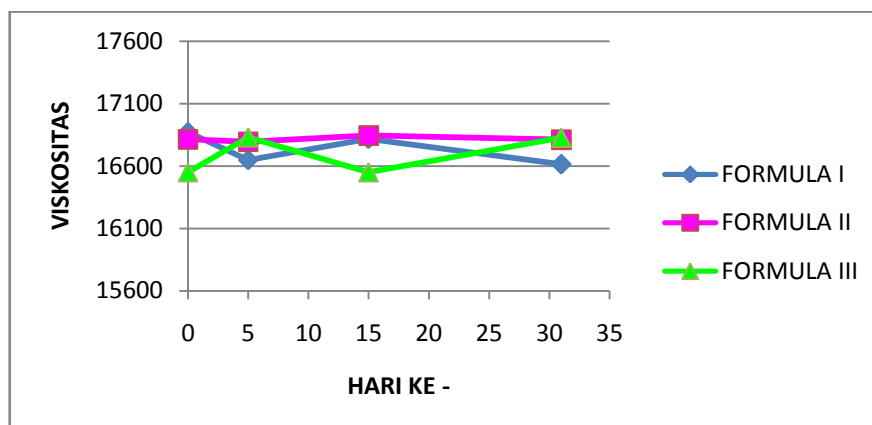
HARI KE	BATCH 1			BATCH 2			Rata- rata	SD
	I	II	III	I	II	III		
0	16600	17090	16700	16550	17240	17040	16870	289
5	16300	16750	16840	16500	16700	16800	16648	207
15	16250	16890	16940	16550	16890	17380	16816	383
31	16750	16160	17240	16700	15690	17140	16613	592

Tabel 6. Hasil Pengamatan Viskositas Rata- rata $\pm$ SD gel Formula II

HARI KE	BATCH 1			BATCH 2			Rata- rata	SD
	I	II	III	I	II	III		
0	16450	16800	17190	16450	16650	16800	16813	277
5	16840	16350	17191	16450	16750	17190	16793	356
15	16400	16940	17192	16400	16800	17340	16844	393
31	16400	16840	17193	16450	16600	16940	16811	308

Tabel 7. Hasil Pengamatan Viskositas Rata- rata $\pm$ SD gel Formula III

HARI KE	BATCH I			BATCH II			Rata- rata	SD
	I	II	III	I	II	III		
0	16110	16700	16840	16500	16800	16600	16550	267
5	16650	17040	16800	16250	16700	16700	16830	256
15	16010	17140	16500	16500	17040	17530	16550	549
31	16300	16800	17380	16600	17040	17530	16826	468

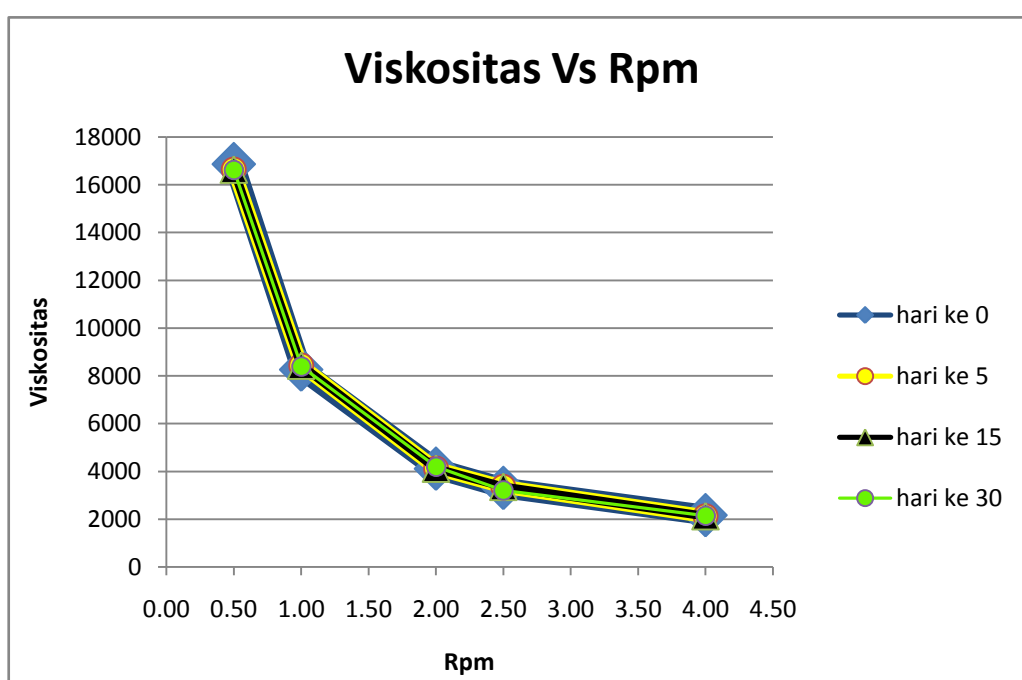


Gambar 4. Profil Viskositas Rata-Rata sediaan gel Formula I, II dan III

Hasil pengamatan sifat alir gel Formula I, II dan III selama 31 hari pada suhu 25°C dan RH 60% menggunakan Viskometer *Brookfield* tipe *Cone and Plate* dengan *Spindle* CPE 41 dapat dilihat pada **Tabel 8**, **Tabel 9** dan **Tabel 10**. Profil viskositas dapat dilihat pada **Gambar 5**, **Gambar 6** dan **Gambar 7**.

Tabel 8. Hasil Pengamatan Sifat Alir Rata-rata gel Formula I

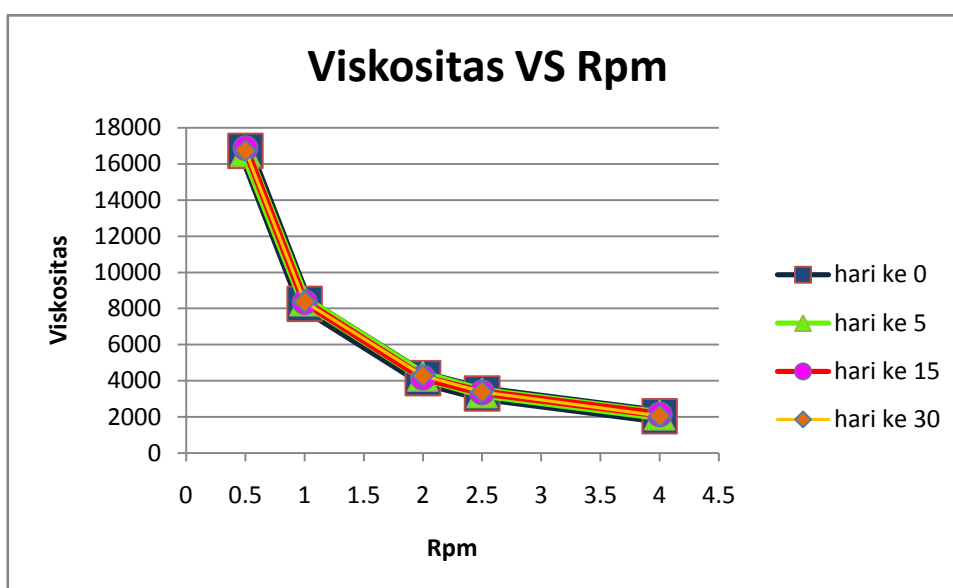
Rpm	Viskositas Hari ke			
	0	5	15	30
0.5	16870	16640	16816	16613
1	8264	8432	8391	8386
2	4113,5	4117	4104	4194
2.5	3307,5	3356	3297	3202
4	2166	2127	2115	2141



Gambar 5. Profil Sifat Alir Gel Formula I

Tabel 9. Hasil Pengamatan Sifat Alir Rata-rata gel Formula II

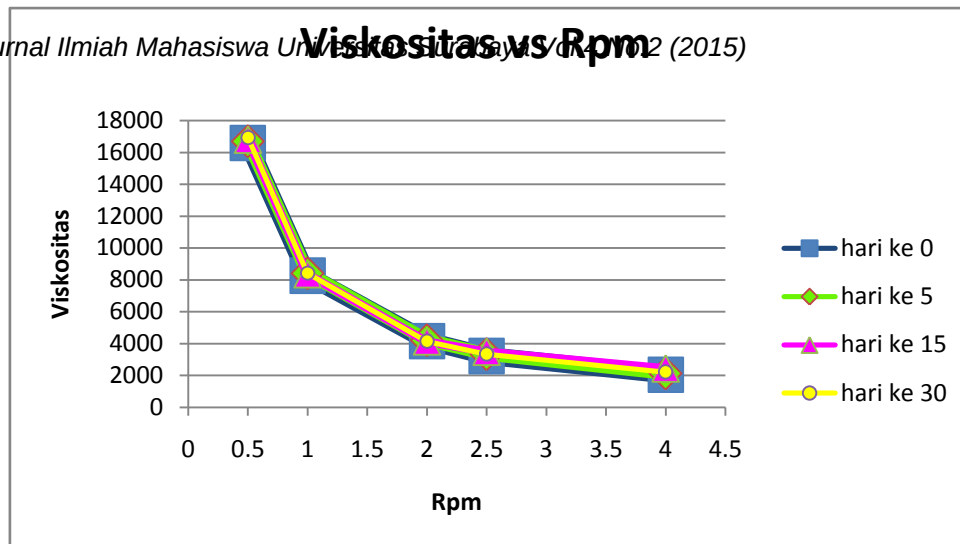
Rpm	Viskositas Hari ke			
	0	5	15	30
0.5	16723	16676	16878	16745
1	8260	8418	8362	8379
2	4148	4255	4177	4289
2.5	3300	3338	3361	3389
4	2042	2105	2139	2049



Gambar 6. Profil Sifat Alir Gel Formula II

Tabel 10. Hasil Pengamatan Rata-rata Sifat Alir Gel Formula III

Rpm	Viskositas Hari ke			
	0	5	15	30
0.5	16592	16690	16787	16942
1	8272	8416	8350	8420
2	4171	4215	4138	4144
2.5	3230	3339	3487	3349
4	2061	2135	2440	2217



Gambar 7. Profil Sifat Alir Gel Formula III

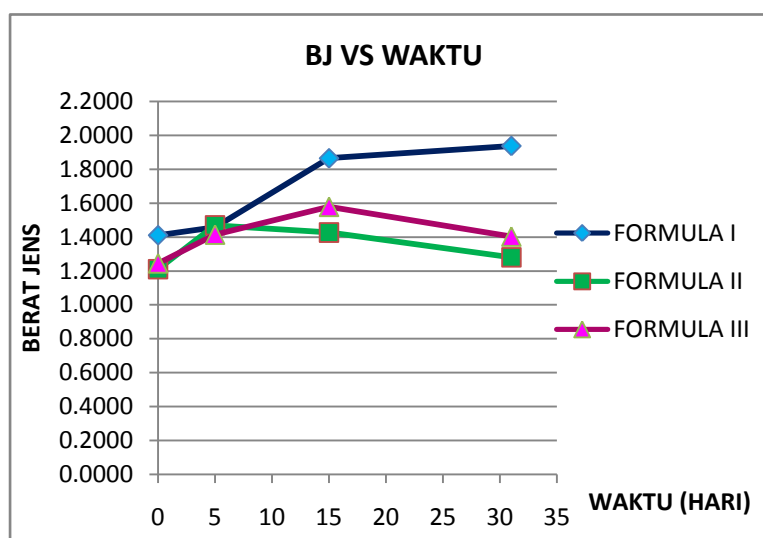
Tabel 11. Sifat Alir Gel Formula I, II dan III dari Hari Ke-0 sampai 30

Hari Ke-	Formula I	Formula II	Formula III
0	Pseudoplastis	Pseudoplastis	Pseudoplastis
5	Pseudoplastis	Pseudoplastis	Pseudoplastis
15	Pseudoplastis	Pseudoplastis	Pseudoplastis
31	Pseudoplastis	Pseudoplastis	Pseudoplastis

Hasil pengamatan berat jenis rata-rata gel formula I, II dan III dari hari ke-0 sampai 31 pada suhu 25°C dan RH 60% menggunakan piknometer dapat dilihat pada Tabel 12.

Tabel 12 Hasil Pengamatan Berat Jenis Rata-rata Gel Formula I,II dan III

HARI KE	FORMULA I	FORMULA II	FORMULA III
0	1,4100 ± 0,2005	1,2112 ± 0,0218	1,2452 ± 0,0270
5	1,4577 ± 0,1712	1,4682 ± 0,4097	1,4148 ± 0,1021
15	1,8646 ± 0,0180	1,4260 ± 0,1181	1,5787 ± 0,0547
31	1,9374 ± 0,1878	1,2806 ± 0,0896	1,4035 ± 0,0414

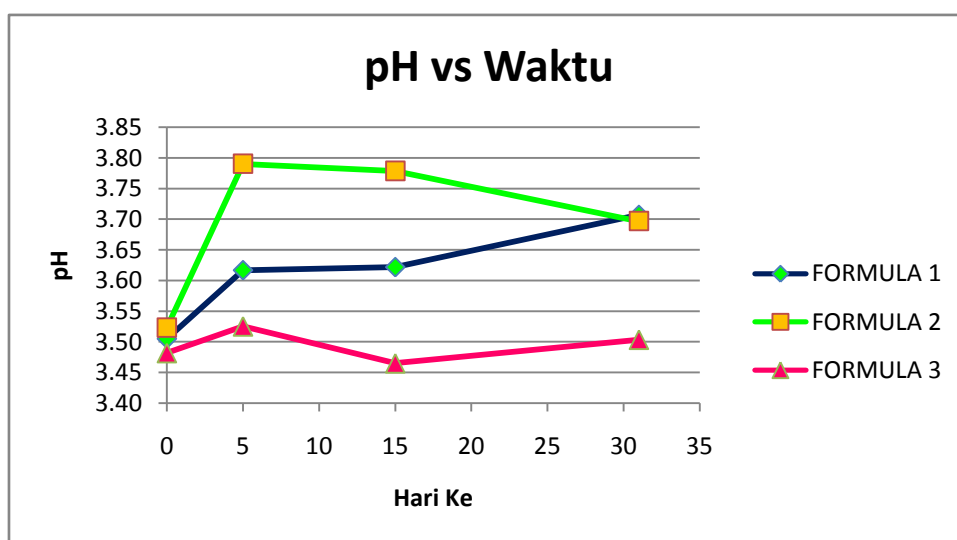


Gambar 8. Profil Berat Jenis Gel Formula I, II dan III

Hasil pengamatan pH rata-rata gel formula I, II dan III dari hari ke-0 sampai 31 pada suhu 25°C dan RH 60% menggunakan pH meter dapat dilihat pada **Tabel 13**.

Tabel 13. Hasil Pengamatan pH Rata-rata Gel Formula I, II dan III

HARI KE	FORMULA		
	1	2	3
0	3,51	3,52	3,48
5	3,62	3,79	3,53
15	3,62	3,78	3,47
31	3,71	3,70	3,50



Gambar 9. Profil pengamatan pH Gel Formula I, II dan III

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian ini, peneliti menyimpulkan bahwa dari ketiga sediaan gel anti jerawat yang disimpan selama 31 hari dalam *Climatic Chamber* pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / RH $75\% \pm 5\%$ dinyatakan tidak stabil. Sediaan gel formula I yang mengandung bahan aktif asam salisilat 2% tidak stabil secara fisika dan pH, karena adanya perubahan organoleptis dan perbedaan yang bermakna pada berat jenis hari ke-5 dan pH hari ke-5. Sediaan gel formula II yang mengandung bahan aktif asam salisilat 2% dan *tea tree oil* 3% tidak stabil secara fisika dan pH,

karena adanya perbedaan yang bermakna pada pH hari ke- 5. Sediaan gel formula III yang mengandung bahan aktif asam salisilat 2% dan asam glikolat 5% tidak stabil secara fisika dan pH, karena adanya perubahan organoleptis, perbedaan yang bermakna pada berat jenis hari ke-5 dan pH hari ke- 5. Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan stabilitas fisika dan pH pada ketiga formula, karena formula I, II dan III tidak stabil baik secara fisika maupun pH.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah didapat, peneliti memberikan saran yakni dengan melakukan reformulasi formula hingga menemukan formula yang stabil kemudian, modifikasi formula dengan menambahkan *buffer* pada sediaan untuk menjaga stabilitas pH pada sediaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, Goeswin, 2012, *Sediaan Farmasi Likuida-Semisolid*, Unit Bidang Ilmu Teknologi Farmasi Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Anief, M, 1997, *Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktik*, Revisi ed, Yogyakarta, Gajahmada Univeristy-press
- Aulton, Michael E. 2005, *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*, Elsevier, United Kingdom.
- BPOM, 2003, *Keputusan Kepala Pengawasan Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.4.1745 Tentang Kosmetik*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia
- BPOM, 2006, *Petunjuk Teknis Pengawasan Alpha Hydroxy Acid (AHA) Dalam Kosmetik*, Jakarta, Badan POM RI.
- 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.
- COLIPA guidelines, 2004, *Guidelines on Stability Testing of Cosmetic Products*, Brussels, The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1976, *Farmakope Indonesia Edisi III*, Departemen Kesehatan, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan, Jakarta
- Djajadisastra, Joshita, 2004, *Cosmetc Stability*, Makalahdisajikandalam Seminar SetengahHari HIKI, Jakarta, 18 November.
- Herdiana, Y.(2007). *Formulasi Gel Undesilenil Fenilalanin dalam aktivitas sebagai pencerah kulit*. Karya Ilmiah. Fakultas Farmasi Unipad Jatinangor.
- <http://www.fda.gov/cosmetics/productsingredient/s/ingredients/ucm107940.htm> (diakses 25/07/2014)
- <http://www.fda.gov/cosmetics/productsingredient/s/ingredients/ucm388821.htm> (diakses 25/07/2014)
- <http://dermaproved.com/active-ingredients/glycolic-acid> (diakses 12/06/2014)
- ICH, 2003, ICH Topic Q 1 A (R2) : *Stability Testing of new Drug Substances and Products*, European Medicines Agency
- Kustanti, Hemi., 2008, *Tata Kecantikan untuk SMK Jilid 1*, Jakarta
- Mene, R.,et al, 2014, *Combined Chemical Peels*, (<http://www.searivercorp.com/pdf%20files/combined%20peel%20ingles.pdf>)
- National Institutes of Health, 2007, *Study of Glycolic Acid and Salicylic Acid*, USA : Department of Health and Human Services
- Parvez, Shoukat dkk, 2006, *Review Article Survey and Mechanism of Skin Depigmenting and Lightening Agents*, Dipublikasikan online 14 Juli 2006 di Wiley InterScience
- Ribeiro, Helena M Dr.,et al, 2013, *Research Article Rheological Characterisation and Effect of Abiotic Factors on The Antimicrobial Efficacy of Chitosan Based Hydrogel Containing AHA*,World Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical. **2** (5) : 3567-3580
- Rowe, Raymond C, Paul J. Sheskey dan Quinn, Marian E, 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London.
- Steinberg, David.C, 2012, *Preservatives for Cosmetics*, 3rd, Allured Bussiness Media, USA
- Seppic, 2014, *Sepigel 305®* Seppic
- Sinko, Patrick J., 2012, *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*, EGC, Jakarta

- Sulistyaningrum, Sri K., et al, 2012, *Penggunaan Asam Salisilat dalam Dermatologi*, Journal Indonesia Medical Association. **62** (7): 277-284
- Swanepoel, Susanna J., 2005, *Formulation of Cosmetic Products for the Treatment of Acne Containing Tea Tree Oil and Salicylic acid*, Dissertation Submitted in partial fulfillment of requirement for the degree Magister Scientiae in Department Pharmaceutical School, School of Pharmacy, North West University, Potcheffsroom
- Tabor, Aaron; Blair, Robert. 2009. *Nutritional Cosmetics : Beauty from Within*, USA : Elsevier
- Tranggono, Dr. Retno Iswari, SpKK dan Dra Fatma Latifah, 2007, *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Voigt, R, 1994, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi edisi 5, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta
- Wasitaatmadja, S. M., 1997, *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*, UI Press, Jakarta.
- William D.James. ,et al, 2011, *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*, 11th ed, Elsevier, USA
- Zaidi , Z., 2009, *Acne Vulgaris - an update on pathophysiology and treatment*. Journal of Pakistan Medical Association; **59**: 635–63