

ANALISIS KANDUNGAN ASAM SALISILAT PADA KRIM WAJAH ANTI ACNE YANG BEREDAR DI KABUPATEN PEKALONGAN MENGGUNAKAN METODE *HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY* (HPLC)

Ida Astuti, Khusna Santika Rahmasari, Wirasti, Slamet

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu kesehatan, Universitas Muhammadiyah Pekajangan
Pekalongan, Jl. Ambokembang No. 8 Kedungwuni, Kabupaten Pekalongan, Indonesia

*Email : khusnasantika@gmail.com

ABSTRAK

Asam salisilat merupakan senyawa yang biasanya ditambahkan dalam krim anti acne karena dapat meredakan peradangan serta membersihkan pori-pori yang tersumbat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis kandungan asam salisilat dalam sampel krim anti acne dan untuk mengetahui kadar asam salisilat tidak sesuai dengan peraturan BPOM No. 23 Tahun 2019 yaitu $< 2\%$. Sampel yang dipilih adalah 10 produk krim anti acne yang beredar dari wilayah Kabupaten Pekalongan. Penelitian ini dilakukan secara kualitatif menggunakan uji warna dengan penambahan FeCl_3 2 M dan kromatografi lapis tipis dengan fase geraknya berupa toluene dan asam asetat glasial (4:1) serta secara kuantitatif menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dengan fase geraknya berupa metanol dan aquabides (6:4). Hasil yang diperoleh pada uji warna terjadi perubahan warna ungu dan kromatografi lapis tipis diperoleh nilai R_f sampel yang tidak jauh berbeda dengan nilai R_f standar sedangkan dengan HPLC diperoleh kadar sampel yang tidak sesuai persyaratan yang dihitung dalam tiap jumlah total berat sediaan yakni pada sampel 3 adalah 2,753% sedangkan sampel 4 adalah 2,045%.

Kata Kunci: analisis, krim, asam salisilat, KLT, HPLC

ABSTRACT

Salicylic acid is a compound that is usually added to anti-acne creams because it can reduce inflammation and clear clogged pores. The purpose of this study was to analyze the content of salicylic acid in samples of anti-acne cream and to determine that obedience with BPOM regulation No. 23 of 2019 in term of the levels of salicylic acid. The 10 anti-acne cream products were randomly selected that circulating in Pekalongan Regency. This study was conducted qualitatively using a color test with the addition of FeCl_3 2 M and thin layer chromatography with the mobile phase in the form of toluene and glacial acetic acid (4:1) and quantitatively using the High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method with the mobile phase in the form of methanol and aquabides (6:4). The results obtained in the color test there was a purple color change and thin layer chromatography obtained sample R_f values that were not much different from the standard R_f values, while with HPLC the sample number 3 and 4 did not meet the requirements of salicylic acid total weight level that were 2,753% and 2,045% respectively.

Keyword: *analysi, cream, salycilic acid, KLT, HPLC*

1. PENDAHULUAN

Kosmetik merupakan kebutuhan yang sering digunakan dalam keseharian. Tujuan penggunaan kosmetik dalam masyarakat adalah untuk membantu orang lebih percaya diri, melindungi bagian kulit dan rambut dari kerusakan sinar ultra violet, adanya polusi udara dan mencegah penuaan. Asam salisilat adalah senyawa yang sering ditambahkan dalam krim anti acne untuk mengobati sejumlah masalah kulit, seperti jerawat dan ketombe. Ketika digunakan untuk anti jerawat, asam salisilat akan meredakan peradangan serta membersihkan pori-pori yang tersumbat. Asam salisilat sangat iritatif, pemakaian dengan kadar tinggi dalam sediaan kosmetik dapat menimbulkan dampak bagi kesehatan tubuh, mulai dari dampak yang ringan hingga berat. Pengetahuan dan informasi akan bahayanya kandungan asam salisilat yang terkandung dalam produk krim tidak sepenuhnya diketahui oleh masyarakat luas, karena itu perlu adanya publikasi mengenai pengujian kadar asam salisilat untuk melindungi masyarakat dari bahaya penggunaan asam salisilat dengan konsentrasi tinggi dalam kosmetik. BPOM telah menetapkan kadar maksimum yang diizinkan terkandung dalam produk kosmetik siap pakai pada produk krim tidak boleh lebih dari 2 % (Feladita dkk., 2019).

Penambahan asam salisilat yang berlebihan efek yang dihasilkan akan memberikan wajah yang bebas dari jerawat secara cepat namun kondisi wajah akan terkikis yang akan membuat masalah kulit wajah lainnya seperti peradangan kulit, memerah, panas, ruam dan dermatitis (Sulistyaningum dkk., 2012).

Metode analisis yang digunakan secara kualitatif dan kuantitatif. Analisis kualitatif menggunakan uji warna dan kromatografi lapis tipis. Hasil uji warna diperoleh larutan berwarna ungu dan pengujian menggunakan kromatografi lapis tipis diperoleh nilai R_f sampel dan

pembanding yang tidak jauh berbeda, sedangkan analisis secara kuantitatif untuk menganalisis kadar dengan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), metode tersebut dapat menganalisis kadar suatu senyawa dalam sediaan tertentu. Metode HPLC dipilih karena dapat digunakan untuk menganalisis molekul besar dan kecil, memiliki daya pisah yang baik, kepekaan tinggi, waktu analisis yang relatif cepat dan kolom dapat digunakan kembali (Rahmawati, 2019).

Berdasarkan informasi tersebut maka perlu diadakan penelitian lebih lanjut untuk menentukan kadar asam salisilat pada sediaan krim wajah anti acne. Penulis memutuskan untuk mengambil judul penelitian “Analisis Kandungan Asam Salisilat pada Krim Wajah Anti Acne yang Beredar di Kabupaten Pekalongan Menggunakan Metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)”.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya adalah spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-Vis 1280), seperangkat alat HPLC (Shimadzu) fase terbalik dengan detektor UV, kolom C18 (YMC Triart), kuvet (Shimadzu), timbangan analitik (Ohaus), mikrofilter 0,45 μm , mikrofilter 0,22 μm , mikropipet, *blue tip* dan *yellow tip* (lokal), kertas saring, bejana elusi, lempeng silika gel 60 F254 (merck), alat-alat gelas (pyrex).

2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam salisilat p.a, toluena p.a, methanol p.a, asam asetat glasial teknis, HCl teknis, FeCl_3 teknis, etanol 96% teknis, methanol for HPLC dan 10 sampel krim wajah anti acne yang beredar di Kabupaten Pekalongan.

2.3 Prosedur Kerja

Analisis kualitatif meliputi:

2.3.1 Uji Kualitatif

a. Uji Warna

Sejumlah sampel krim anti jerawat dilarutkan dengan etanol 96 %, disaring menggunakan kertas saring lalu tambahkan larutan FeCl_3 2 M sebanyak dua tetes, hasil positif bila terjadi perubahan warna ungu (Depkes RI, 1979).

b. Kromatografi Lapis Tipis

Ditimbang seksama sampel 1 gram dimasukkan dalam gelas beker, dilarutkan dalam 10 mL etanol 96%. Disaring menggunakan kertas saring, didapatkan hasil berupa filtrat (Hadisoebroto dan Budiman, 2019).

Pengujian dengan KLT menggunakan fase gerak toluene dan asam asetat glasial (4:1) sedangkan fase diam berupa lempeng silika gel 60F 254. Larutan uji ditotolkan secara terpisah dan totolkan juga larutan pembanding asam salisilat. Lempeng KLT tersebut dimasukan kedalam bejana yang sudah dijenuhkan, dibiarkan fase bergerak naik sampai mendeteksi batas elusi, lempeng KLT diangkat dan dibiakan kering. Diamati dibawah sinar UV 254 nm, hasil positif apabila berfluoresensi memberikan bercak berwarna gelap (Hadisoebroto dan Senadi, 2019).

2.3.2 Uji Kuantitatif

Prosedur penelitiannya sebagai berikut: (Nofita dkk., 2018).

a. Penyiapan fase gerak dan sampel

Fase gerak yang digunakan berupa campuran

metanol dan aquabides (6:4). Penyiapan sampel dengan melarutkan masing-masing sampel dengan pelarut campuran metanol dan aquabides (6:4) hingga 25 mL dan penambahan H_2SO_4 , dikocok hingga homogen, disaring, di sonikasi selama 15 menit dan di analisis dengan HPLC.

b. Pembuatan larutan baku dan larutan seri konsentrasi asam salisilat

Ditimbang seksama sebanyak 10 mg baku pembanding asam salisilat, masukan dalam gelas ukur 10 mL, dilarutkan dalam campuran pelarut metanol p.a dan aquabides (6:4) sebanyak 10 mL, kocok hingga larut. Diambil sesuai seri konsentrasi yaitu larutan standar dengan konsentrasi 20 $\mu\text{g/mL}$, 40 $\mu\text{g/mL}$, 60 $\mu\text{g/mL}$, 80 $\mu\text{g/mL}$, 100 $\mu\text{g/mL}$ dan 120 $\mu\text{g/mL}$ diencerkan dengan campuran pelarut hingga 10 mL. Ditambahkan 0,5 mL H_2SO_4 2M, lalu dikocok. Kemudian disaring menggunakan kertas saring, hasil filtrat dilakukan penyaringan dengan mikrofilter (Nofita dan Ulfa, 2016).

c. Panjang gelombang asam salisilat

Perlakuan yang dilakukan dengan mengukur serapan asam salisilat menggunakan salah satu seri konsentrasi yang dipilih dan dilakukan analisa dengan spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 200–400 nm, kemudian tentukan panjang gelombang maksimal untuk

pembacaan serapaan asam salisilat.

d. Pengamatan waktu retensi

Pengamatan waktu retensi dilakukan dengan cara larutan baku asam salisilat diinjeksikan pada HPLC dengan volume injeksi 20 μ L dan kecepatan alir fase gerak 1 mL/menit yang sebelumnya sudah disaring terlebih dahulu menggunakan mikrofilter dan disonikator selama 15 menit (Nofita dan Ulfa, 2016).

e. Penetapan kadar

Analisis kadar asam salisilat dengan menyiapkan sampel yang telah dipreparasi diinjeksikan sejumlah 20 μ L dengan fase gerak campuran pelarut metanol for HPLC dan aquabides (6:4) dan kecepatan alir fase gerak 1 mL/menit. Diperoleh hasil berupa kromatogram yang telah dilakukan replikasi tiga kali. Kromatogram tersebut diperoleh nilai AUC (Area Under Curve) yang dapat dimasukkan dalam perhitungan persamaan regresi linier sehingga diperoleh kadar masing-masing sampel (Nofita dan Ulfa, 2016).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

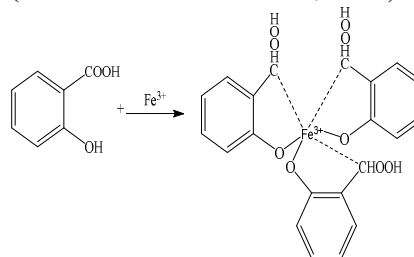
3.1 Analisis kualitatif

Analisis kualitatif meliputi:

3.1.1 Uji warna

Penelitian ini dilakukan dengan menambahkan reagen FeCl_3 2 M untuk menguji ada tidaknya kandungan gugus fenol pada sampel. Hasilnya berupa perubahan warna pada sampel menjadi berwarna ungu atau ungu kecoklatan. Senyawa asam salisilat memiliki gugus fenol,

apabila direaksikan dengan FeCl_3 akan menghasilkan warna ungu (Hadisoebroto dan Senadi, 2019).



Kompleks warna ungu

Gambar 3.1 Reaksi asam salisilat dengan FeCl_3

Analisis uji warna diawali dengan preparasi sampel, dengan melarutkan sampel ke dalam chamber hingga larut kemudian ditambahkan FeCl_3 sehingga terjadi perubahan warna ungu. Hasil dapat dilihat pada Tabel 3.1

Tabel 3.1 Hasil reaksi warna

Sampel	Hasil Reaksi
Asam salisilat	++
1	+++
2	-
3	++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+
8	+++
9	-
10	+++

Keterangan:

+++ : Berwarna ungu pekat (terdapat banyak kandungan senyawa)
 ++ : Berwarna ungu bening (terdapat kandungan senyawa)
 + : Berwarna ungu kecoklatan (terdapat sedikit kandungan senyawa)
 - : Tidak berwarna ungu (tidak terdapat kandungan senyawa)

Berdasarkan data Tabel 3.1 menunjukkan sampel 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 dan 10 terbukti mengandung senyawa asam

salisilat karena bereaksi dengan FeCl_3 sehingga terjadi perubahan warna ungu, sesuai dengan teori reaksi yang terjadi antara asam salisilat dan ion Fe^{3+} , atom oksigen pada gugus hidroksi maupun gugus karboksilat akan berikatan dengan ion Fe^{3+} sehingga membentuk kompleks dan ikatan terkonjugasi sehingga terjadi mempengaruhi warna ungu sedangkan sampel 2 dan 9 tidak mengandung asam salisilat karena tidak terjadi perubahan warna ungu ketika penambahan FeCl_3 (Hadisoebroto dan Senadi, 2019).

3.1.2 Kromatografi Lapis Tipis

Hasil berupa pemisahan berdasarkan perbedaan kepolaran antara sampel dengan eluen yang digunakan (Misfadhila dkk., 2016). Hasil sampel KLT dapat dilihat pada Tabel 3.2

Tabel 3.2 Hasil sampel dengan KLT

Sampel	Tinggi Bercak (cm)	Rf (cm)
Asam salisilat	3,60	0,45
1	3,70	0,46
2	4,80	0,6
3	3,60	0,45
4	3,70	0,46
5	3,70	0,46
6	3,70	0,46
7	3,70	0,46
8	3,60	0,45
9	0	0
10	3,70	0,46

Berdasarkan Tabel 3.2 diketahui bahwa dalam 10 sampel yang dianalisis dengan kromatografi lapis tipis pada sinar UV 254 nm akan menunjukkan lempeng berfluoresensi dan sampel akan tampak berwarna

gelap sedangkan pada sinar UV 366 nm lempeng akan berwarna gelap dan bercak berfluoresensi (Dewi dkk., 2018). 10 sampel tersebut terdapat 8 sampel yakni sampel 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 dan 10 yang positif mengandung asam salisilat ditandai dengan nilai Rf pada sampel tidak jauh berbeda dari nilai baku standar asam salisilat yaitu 0,45 cm sedangkan pada sampel 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 dan 10 secara berturut-turut adalah 0,46 cm; 0,45 cm; 0,46 cm; 0,46 cm; 0,46 cm; 0,46 cm; 0,45 cm dan 0,46 cm sedangkan pada sampel 2 dan 9 diperoleh nilai Rf 0,6 dan 0 dikarenakan pada sampel 9 tidak timbul bercak. Hal tersebut menandakan bahwa kedua sampel tersebut tidak mengandung asam salisilat karena nilai Rf yang terlalu jauh dari rentang Rf sampel dan tidak menunjukkan bercak (Hadisoebroto dan Senadi, 2019). Kandungan anti acne pada sampel 2 dan 9 karena terbukti tidak mengandung asam salisilat berarti menunjukkan mengandung senyawa anti acne lainnya yang memiliki efek dalam membantu mengatasi jerawat.

3.2 Analisis Kuantitatif

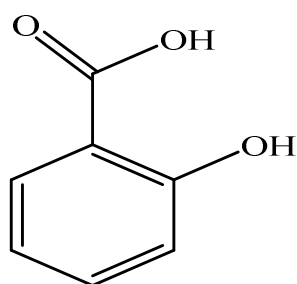
3.2.1 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah produk krim anti acne yang diperoleh di Kabupaten Pekalongan. Sampel yang digunakan sejumlah 8 sampel krim anti acne yang positif mengandung asam salisilat yang sebelumnya sudah dilakukan analisis kualitatif menggunakan uji warna dan kromatografi lapis tipis sebagai uji awal identifikasi kandungan asam salisilat. Sampel tersebut diambil secara *random*

sampling dan dilakukan perlakuan yang sama terhadap masing-masing sampel (Hadisoebroto dan Senadi, 2019).

a. Panjang gelombang maksimal asam salisilat

Analisis sampel menggunakan HPLC diperlukan suatu panjang gelombang maksimal untuk pembacaan serapan asam salisilat pada sistem HPLC. Komponen HPLC yang digunakan untuk mendeteksi adalah detektor UV, sehingga panjang gelombang dalam penelitian ini dideteksi menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Senyawa yang akan dianalisis harus memiliki gugus kromofor dan aoksokrom agar dapat dibaca serapannya dari spektrofotometri UV-Vis. Hal tersebut dikarenakan kedua gugus tersebut dapat bertanggungjawab dalam penyerapan radiasi ultra violet. Senyawa asam salisilat memiliki gugus kromofor dan aoksokrom yang dapat bertanggungjawab dalam penyerapan ultra violet (Fatmawati dan Lina, 2017).



Gambar 3.2 Struktur Kimia Asam Salisilat

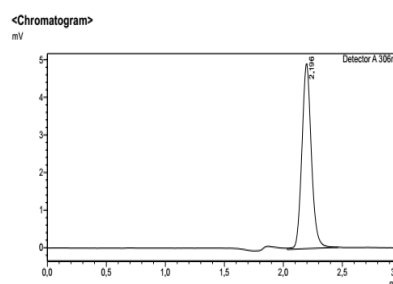
Berdasarkan struktur kimia asam salisilat pada Gambar 3.2 asam salisilat memiliki gugus hidroksi dan ikatan rangkap sehingga dapat dilakukan penentuan panjang gelombang

maksimal menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Gugus aoksokrom pada asam salisilat seperti -OH sedangkan gugus kromofor terdapat pada cincin benzena dan ikatan rangkap terkonjugasi (Feladita dkk., 2019).

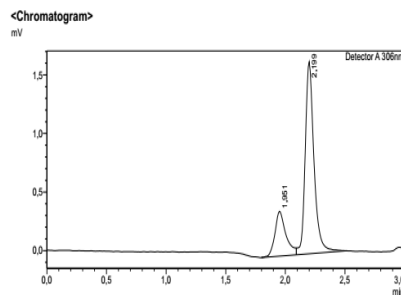
Panjang gelombang yang dihasilkan diperoleh dari standar asam salisilat seri konsentrasi 100 µg/mL. Konsentrasi tersebut dipilih karena dapat memberikan puncak panjang gelombang maksimal. Pembacaan dilakukan dengan spektrofotometer UV diperoleh panjang gelombang maksimal sebesar 306 nm. Panjang gelombang tersebut sesuai dengan teori yaitu panjang gelombang asam salisilat 302 nm (Fatmawati dan Lina, 2017).

b. Waktu retensi

Sistem HPLC dapat digunakan untuk analisis kualitatif berdasarkan pada perbandingan waktu retensi dalam kondisi kromatografi yang sama antara waktu retensi standar asam salisilat dengan waktu retensi sampel yang digunakan (Sukma dan Rahmatul, 2019).



Gambar 3.3 Kromatogram asam salisilat



Gambar 3.4 Kromatogram sampel

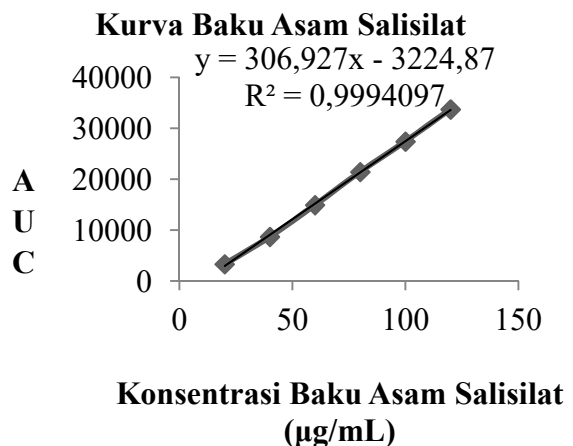
Berdasarkan data waktu retensi standar dan masing-masing sampel yang diperoleh menunjukkan bahwa peak kromatogram yang muncul memiliki waktu retensi yang sama. Pembentukan puncak pada standar asam salisilat pada waktu retensi 2,196 menit dan waktu retensi sampel yakni 2,199 menit. Hal tersebut sesuai dengan variasi waktu retensi yakni ≤ 10 menit (Synder, 1997). Variasi waktu retensi telah memenuhi persyaratan kandungan asam salisilat.

c. Kurva baku asam salisilat

Kurva baku asam salisilat diperoleh dari hubungan antara konsentrasi asam salisilat yang dianalisis dengan nilai AUC (*Area Under Curve*) yang dihasilkan sehingga diperoleh persamaan regresi linier untuk digunakan dalam melakukan perhitungan kadar masing-masing sampel yang dianalisis. Kurva baku dikatakan baik apabila hasil yang diperoleh linier, parameter linieritas dari kurva baku ditentukan dengan adanya nilai koefisien korelasi (R) yang diperoleh yaitu $\geq 0,99$ (AOAC, 2013).

Berdasarkan hasil data kurva baku asam salisilat telah menunjukkan bahwa nilai koefisien korelasinya adalah 0,9997048. Persamaan regresi linier yang diperoleh adalah

$y = 306,927x - 3224,87$. Kurva hubungan antara AUC masing-masing seri konsentrasi asam salisilat dengan seri konsentrasi asam salisilat dapat dilihat pada Gambar 3.5



Gambar 3.5 Kurva Hubungan Konsentrasi Baku Asam Salisilat dengan AUC masing-masing seri konsentrasi larutan baku asam salisilat

d. Penetapan kadar

Analisis kuantitatif pada asam salisilat menggunakan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), fase yang digunakan adalah fase terbalik dengan fase gerak berupa metanol dan aquabidest (6:4) dan fase diam yaitu kolom C_{18} . Kecepatan alir yang digunakan adalah 1,0 mL/menit dengan volume injeksi 20 μL pada detektor UV 306 nm. Jumlah sampel yang digunakan sebanyak 8 sampel yang sebelumnya sudah dilakukan pengujian kualitatif terbukti mengandung asam salisilat dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali untuk masing-masing sampel (Nofita dkk., 2016). Hasil yang diperoleh dari sistem HPLC berupa kromatogram. Syarat kromatogram yang baik antara

lain membentuk peak yang simetris, waktu retensi < 10 menit (CDER, 1994). Berdasarkan nilai AUC yang diperoleh dapat dilakukan perhitungan kadar asam salisilat yang terdapat dalam sampel. Perhitungan kadar asam salisilat berdasarkan persamaan regresi linier dari kurva baku yang diperoleh. Hasil analisis kadar asam salisilat dalam masing-masing sampel dapat dilihat pada tabel 3.3

Tabel 3.3 Analisis kadar asam salisilat

Sampel	Rata-rata persen bobot @ sediaan (%)
1	0,974 ±0,006
3	2,753 ±0,005
4	2,045 ±0,006
5	1,167 ±0,005
6	1,183 ±0,01
7	0,867 ±0,0006
8	1,788 ±0,001
10	1,086 ±0,0006

Berdasarkan Tabel 3.3 dapat diketahui bahwa, kadar asam salisilat yang dihitung kadar maksimal pemakaian kosmetik siap pakai pada sediaan krim di hitung dari jumlah total berat sediaan diperoleh sampel 1, 5, 6, 7, 8 dan 10 memiliki kadar yang dapat diterima karena telah memenuhi persyaratan pemakaian yaitu tidak melebihi batas yang diizinkan, sedangkan pada sampel 3 dan 4 tidak memenuhi persyaratan karena melebihi batas pemakaian hal tersebut berdasarkan peraturan BPOM No. 23 tahun 2019 mengenai batas kadar maksimum asam salisilat dalam sediaan krim yakni 2% dihitung dari jumlah total berat sediaan tersebut (BPOM RI, 2019).

Berdasarkan data kadar asam salisilat yang telah diperoleh menunjukkan dalam sampel menghasilkan kadar asam salisilat yang berbeda-beda tiap replikasinya dan diperoleh nilai standar deviasi pada tiap sampel menunjukan <2%. Nilai tersebut memenuhi syarat dimana nilai standar deviasi harus <2% yang menunjukkan sistem operasional alat dan analisis memiliki respon yang baik dan konstan (Yusransyah dkk., 2014).

4. SIMPULAN

Berdasarkan dari hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa:

1. Analisis secara kualitatif diperoleh 8 sampel yang positif mengandung asam salisilat
2. Kadar asam salisilat yang diperoleh terdapat 2 sampel yang tidak memenuhi persyaratan peraturan BPOM RI No. 23 tahun 2019 yakni pada sampel 3 adalah 2,753% dan sampel 4 adalah 2,045%

5. SARAN

Disarankan bagi masyarakat agar lebih berhati-hati dalam memilih produk kosmetik terutama pada sediaan krim anti acne, lebih memperhatikan lagi komposisi bahan yang terkandung dalam krim anti acne yaitu kadar asam salisilat yang tidak boleh lebih dari 2%. Bagi peneliti selanjutnya, dapat meneliti mengenai bahan aktif lainnya yang terkandung dalam krim anti acne seperti benzoyl peroksida, clindamycin maupun sulfur.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- AOAC. (2013). *Guideline for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals, Appendix K*. AOAC Int. 1-3, 5-11.
- BPOM RI. (2019). *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 2019 Tentang Persyaratan Teknis Bahan Kosmetika*. Jakarta: BPOM RI.
- Dewi, N. L. A., Adnyani, L. P. S., Pratama, R. B. R., Yanti, N. N. D., Manibuy, J. I. & Warditiani N. K. (2018). Pemisahan, Isolasi dan Identifikasi Senyawa Saponin dari Herba Pegagan (*Centella asiatica* L., Urban). *Jurnal Farmasi Udayana*. 7(2), 68-76.
- Fatmawati, F., & Lina, H. (2017). Validasi Metode dan Penentuan Kadar Asam Salisilat Bedak Tabur dari Pasar Majalaya. *EduChemia (Jurnal Kimia Dan Pendidikan)*, 2(2), 141.
- FDA. (1994). *Reviewer Guidance Validation of Chromatographic Methods*. Cent Drug Eval Res (CDER). Food Drug Adm. 21-6.
- Feladita, N., Retnaningsih, A., & Susanto, P. (2019). Penetapan Kadar Asam Salisilat Pada Krim Wajah Anti Jerawat Yang Dijual Bebas Di Daerah Kemiling Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-VIS. *Jurnal Analisis Farmasi*. 4(2), 101–107.
- Hadisoebroto, G., & Senadi, B. (2019). Penetapan Kadar Asam Salisilat pada Krim Anti Jerawat yang Beredar di Kota Bandung dengan Metode Spektrofotometri Ultra Violet. *Jurnal Kartika Kimia*, 2(1), 51–56.
- Misfadhila, S., Zulharmita. Deni H. S.. (2016). Pembuatan Kafein Salisilat secara Semisintesis dari Bubuk Kopi Olahan Tradisional Kerinci. *Jurnal Farmasi Higea*. 8(2).
- Munir, A., Adil K., Kiran, S. Abdul S., Rahim U., Gowhar A., Zaman A., Ehsan U. M., Muhammad S.J., Umer R., Izhar H., Amara M. (2020). Synthesis, In Vitro Anti-Inflammatory Activities and Molecular Docking Studies of Acyl and Salicylic Acid Hydrazide Derivatives. *Journal Bioorganic Chemistry*, (104), 104168.
- Nofita & Ulfa, Maria Ade. (2016). Penetapan Kadar Asam Salisilat Pada Obat Panu Sediaan Salep yang Dijual di Apotek Wilayah Kecamatan Raja Basa Bandar Lampung Secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). *Jurnal Analis Farmasi*, 1(4), 220–225.
- Nofita, S, G. A. R. & Septiani, A. (2018). Penetapan Kadar Asam Salisilat Pada Pembersih Wajah (Facial Foam) Yang Di Jual Di Pasar Tengah Bandar Lampung Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Visible. *Jurnal Analis Farmasi*, 2(1), 212–214.
- Rahmawati, A. I. (2019). Analisis Kadar Kafein Pada Produk Bubuk Kopi Murni Yang Dihasilkan Di Kabupaten Pekalongan Menggunakan Metode High Performance Liquid Chromatography (HPLC). *Skripsi*, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Pekalongan.
- Sulistyaningrum, S. K., Hanny N. Evita H.E.. (2012). Penggunaan Asam Salisilat Dalam Dermatologi. Pengembangan Pendidikan Keprofesian Berkelanjutan. 62(7). Jakarta.

Sukma, F. F. dan Rahmatul, A. (2019). Identifikasi Asam Dehidroasetat dalam Produk Kosmetika dengan Menggunakan HPLC (High Performance Liquid Chromatography). *Jurnal Kimia Sains dan Terapan*. 1(2), 101–107.

Snyder, R. L., Joseph j., Kirkland & Joseph L. (1997). *Practical HPLC Method. Development* edisi ke-2. New Yort: John & Sons Inc.

Yusransyah., Roi, C. M. & Agus R.

(2014). Uji Kesesuaian Sistem Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Fase Terbalik pada Bahan Baku Parasetamol. *Jurnal Farmagazine*. 1(2), 1900.