



## Formulation and Evaluation of Silver Nanoparticles Gel

Citra Ariani Edityaningrum<sup>1\*</sup>, Artika Tri Oktafiani<sup>1</sup>, Lina Widiyastuti<sup>1</sup>, Dewa Ayu Arimurni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Bali, Indonesia

Submitted 07 November 2021; Revised 19 November 2021; Accepted 03 Desember 2021; Published 30 Juni 2022

\*Corresponding author: citra.arianie@gmail.com

### Abstract

Silver nanoparticles are known to be able to penetrate the cell membranes of acne-causing bacteria and cause structural damages that result in bacterial cell death. Silver nanoparticles need to be formulated in the form of a gel to make it easier to use. This study was conducted to synthesis the silver nanoparticles and to formulate it in the form of gel. The synthesis of silver nanoparticles was carried out using the chemical reduction method with sodium citrate as a reducing agent and gelatin as a stabilizer solution. The characterization results of silver nanoparticles obtained a maximum wavelength of 430.2 nm, absorbance of 0.297, particle size of  $157.73 \pm 15.03$  nm, polydispersity index of  $0.328 \pm 0.032$ , and spherical morphology. Silver nanoparticles were formulated in gel preparations with variations concentrations of HPMC 7%, 10%, and 15%. Formula 3 with 15% HPMC as novelty of this finding showed the best test and analysis results compared to the other two formulas with physical characteristics in the form of a viscosity value of  $3931.75 \pm 92.383$  cps, a spreading diameter of  $6.41 \pm 0.06$  cm and a spreadability of  $22.78 \pm 0.221$  g.cm /second, adhesion  $59.43 \pm 1.158$  seconds, and the pH value of  $5.81 \pm 0.04$ . This study resulted in a new gel nanoparticle formula that meets the requirements of gel physical properties so that it can help the use of silver nanoparticles as an anti-acne.

**Keywords:** *Gel, HPMC, silver nanoparticles.*

## Formulasi dan Evaluasi Gel Nanopartikel Perak

### Abstrak

Nanopartikel perak diketahui dapat menembus membran sel bakteri penyebab jerawat dan menyebabkan kerusakan struktural yang berakibat pada kematian sel bakteri. Nanopartikel perak perlu diformulasikan dalam bentuk gel agar memudahkan dalam penggunaannya. Penelitian ini dilakukan untuk mensintesis nanopartikel perak dan memformulasikannya dalam bentuk gel. Sintesis nanopartikel perak dilakukan menggunakan metode reduksi kimia dengan reduktor natrium sitrat dan penstabil gelatin. Nanopartikel perak kemudian diformulasikan dalam sediaan gel dengan variasi konsentrasi HPMC 7%, 10%, dan 15%. Hasil karakterisasi menunjukkan telah terbentuk nanopartikel perak berdasarkan panjang gelombang maksimal yang terbentuk yaitu 430,2 nm, absorbansi 0,297, ukuran partikel  $157,73 \pm 15,03$  nm, indeks polidispersitas  $0,328 \pm 0,032$ , dan morfologi bulat. Formula 3 dengan HPMC 15% yang merupakan penemuan baru dalam penelitian ini menunjukkan hasil uji dan analisa terbaik dibandingkan dua formula lainnya dengan karakteristik fisik berupa nilai viskositas  $3931,75 \pm 92,383$  cps, diameter sebar  $6,41 \pm 0,06$  cm dan daya sebar  $22,78 \pm 0,221$  g.cm/detik, daya lekat  $59,43 \pm 1,158$  detik, serta nilai pH  $5,81 \pm 0,04$ . Dari penelitian ini dihasilkan formula sediaan nanopartikel gel baru yang memenuhi persyaratan sifat fisik gel yang baik sehingga dapat membantu penggunaan nanopartikel perak sebagai anti-jerawat.

**Kata Kunci:** Gel, HPMC, nanopartikel perak.

## 1. Pendahuluan

Jerawat merupakan bentuk infeksi bakteri yang terus mengalami peningkatan jumlah penderita dengan prevalensi di Indonesia mencapai 80-85% pada puncak insiden usia 15-18 tahun.<sup>1</sup> Dewasa ini, pengobatan topikal untuk infeksi bakteri menjadi pilihan karena memiliki berbagai keunggulan di antaranya risiko toksisitas dan efek samping yang minimal.<sup>2</sup> *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang dapat menyebabkan jerawat dengan disertai nanah.<sup>3</sup>

Nanopartikel perak merupakan agen antibakteri baru.<sup>4</sup> Nanopartikel perak, Ag<sub>0</sub>, memiliki aktivitas sebagai antimikroba spektrum luas dengan risiko yang sangat rendah terhadap resistensi.<sup>5</sup> Nanopartikel perak dapat membunuh bakteri gram negatif maupun gram positif termasuk *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*.<sup>6-7</sup> Nanopartikel perak dapat terakumulasi pada permukaan sel bakteri dengan menembus membran sel bakteri yang dapat menyebabkan kerusakan struktur intraselular dan biomolekuler. Kerusakan ini berakibat pada toksisitas seluler yang menyebabkan kematian sel bakteri.<sup>8-9</sup> Sintesis nanopartikel perak dilakukan dengan metode reduksi kimia dengan pereduksi natrium sitrat dan penstabil gelatin yang merupakan metode sintesis paling efektif dikarenakan prosedur kerja yang sederhana, murah, cepat, dan temperatur yang digunakan rendah.<sup>10</sup>

Pemilihan sediaan akan menentukan efektivitas suatu zat aktif sebagai obat jerawat. Sediaan untuk kulit yang berjerawat sebaiknya memiliki kemampuan menjaga kelembaban kulit, meminimalkan iritasi, dan tidak merusak fungsi barrier kulit.<sup>11</sup> Oleh karena itu, jenis sediaan untuk pengobatan jerawat dapat dipilih berdasarkan jenis kulit, yakni gel, losion, dan larutan untuk pasien dengan kulit berminyak, serta krim dan salep untuk pasien dengan kulit kering. Sediaan gel dipilih untuk menghantarkan nanopartikel perak pada penelitian ini, karena gel dapat meningkatkan penetrasi obat, akumulasi obat di kulit, menjaga kelembaban dan meningkatkan toleransi obat akibat kandungan humektan di dalamnya, serta mengurangi

inflamasi pada jerawat akibat sensasi dingin yang dihasilkan.<sup>12</sup> Sediaan gel juga terbukti mampu mempertahankan kemampuan nanopartikel perak dalam menembus membran sel bakteri *Staphylococcus aureus* yang berhabitat pada permukaan kulit.<sup>13</sup> Selain itu, jika dibandingkan dengan salep dan krim, pembersihan sediaan gel ketika diaplikasikan pada kulit lebih mudah sehingga tidak memperparah kondisi jerawat.<sup>14</sup>

Komponen paling penting yang mempengaruhi sifat fisik gel adalah gelling agent. HPMC merupakan salah satu polimer yang banyak digunakan sebagai gelling agent dalam penghantaran topikal. HPMC memiliki sifat mudah mengembang dalam air dingin serta dapat membentuk gel yang jernih dan stabil pada rentang pH yang luas (3-11), sehingga pH gel yang dihasilkan dapat diatur agar sesuai dengan tempat pengaplikasian yakni kulit untuk meminimalkan iritasi.<sup>15</sup> Selain itu, gel yang dihasilkan oleh HPMC memiliki daya resistensi yang baik terhadap serangan mikroba.<sup>16</sup> Konsentrasi HPMC sebagai gelling agent umumnya berkisar antara 2-20%.<sup>17</sup> Akan tetapi, beberapa penelitian menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi HPMC akan mempengaruhi sifat fisik gel seperti viskositas, daya sebar, dan daya lekat serta kemampuannya melepaskan zat aktif. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka pada penelitian ini dilakukan sintesis nanopartikel perak dengan agen pereduksi dan penstabil natrium sitrat dan gelatin dan kemudian diformulasikan menjadi sediaan gel dengan variasi konsentrasi gelling agent HPMC untuk mendapatkan formulasi yang memenuhi persyaratan sifat fisik gel yang baik.

## 2. Metode

### 2.1. Alat

Alat yang digunakan adalah hotplate *magnetic stirrer* (IKA C-MAG HS 7, Malaysia), *stopwatch*, *mixer* (IKA RW Lab Egg Stirrer, Malaysia), *viskosimeter* (Rheosys Merlin VR, USA), alat uji daya sebar, alat uji daya lekat, pH meter (Ohaus, USA), *spektrofotometer* UV-Vis (Shimadzu, Pharmaspec UV-1700, Japan), *Particle Size*

*Analyzer* (Malvern Instruments Nano ZS, United Kingdom), dan *Transmission Electron Microscopy* (JEOL, JEM-1400, Japan).

## 2.2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yang memiliki grade pro analisis adalah AgNO<sub>3</sub> (Merck), natrium sitrat (Merck), dan gelatin (Merck). Bahan-bahan lain yang digunakan yaitu HPMC (SARDA Manufacturing Substance Pharmaceutical, Taiwan), propilen glikol (PT. Brataco), metilparaben (PT. Brataco), propilparaben (PT. Brataco), dan keseluruhan bahan ini merupakan pharmaceutical grade.

## 2.3. Prosedur Penelitian

### 2.3.1. Sintesis dan Karakterisasi Nanopartikel Perak

**Pembuatan Larutan:** Larutan AgNO<sub>3</sub> 10-2 M dibuat dengan cara sebanyak 0,085 gram serbuk AgNO<sub>3</sub> dilarutkan dengan 50 mL akuabides di dalam labu takar hingga homogen. Pembuatan larutan natrium sitrat 3% dilakukan dengan menimbang serbuk natrium sitrat sebanyak 1,5 gram, kemudian dilarutkan dengan 50 mL akuabides di dalam labu takar, ditera, dan dihomogenkan. Selain itu, dilakukan pembuatan larutan gelatin 0,5% dengan menimbang 1,25 gram serbuk gelatin, dilarutkan ke dalam labu takar 250 mL dengan akuabides kemudian ditera dan dihomogenkan.<sup>17</sup>

**Sintesis Nanopartikel Perak:** Sintesis nanopartikel perak dalam penelitian ini berpedoman pada prosedur yang dikembangkan oleh Sulistiawaty (2015)<sup>18</sup> dengan modifikasi. Langkah pertama yang dilakukan yaitu 8 mL AgNO<sub>3</sub> 10-2 M, direaksikan dengan 0,5 mL natrium sitrat 3%, 0,5 mL gelatin 0,5% dan 11 mL akuabides. Larutan AgNO<sub>3</sub> 10-2 M dipanaskan dengan hotplate pada suhu 100°C, kemudian ditambahkan natrium sitrat 3% tetes demi tetes, serta ditambahkan gelatin 0,5% sebagai stabilizer. Campuran larutan dipanaskan selama 1 jam sampai terbentuk warna kuning kecoklatan dengan diaduk menggunakan magnetic stirrer.

### **Karakterisasi Nanopartikel Perak:**

Keberhasilan terbentuknya nanopartikel perak dideteksi melalui pengamatan spektrum absorpsi pada rentang panjang gelombang 200-1100 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis.<sup>19</sup> Sampel suspensi nanopartikel perak, dimasukkan ke dalam kuvet, kemudian dilakukan pengamatan puncak absorbansi dan pengukuran panjang gelombang maksimal. Pengamatan dilakukan pada sampel suspensi nanopartikel perak setelah proses reaksi dan suspensi nanopartikel perak setelah 14 hari penyimpanan pada suhu kamar.

Ukuran partikel dianalisa dengan Particle Size Analyzer (PSA) dengan menggunakan teknik Dynamic Light Scattering (DLS).<sup>20</sup> Sampel berupa nanopartikel perak dimasukkan ke dalam kuvet, dan langsung diukur tanpa pengenceran. Parameter yang dianalisa meliputi diameter partikel rerata dan indeks polidispersitas.

Zeta potensial diukur dengan metode Laser Doppler Electrophoresis (LDE) menggunakan alat Zeta Sizer dalam alat yang sama dengan Particle Size Analyzer. Zeta potensial dapat diukur dengan menentukan kecepatan pergerakan partikel dalam medan listrik dan muatan partikel. Analisis zeta potensial dilakukan dengan cara mengukur langsung sampel nanopartikel perak dalam kuvet, tanpa dilakukan pengenceran.

Karakterisasi morfologi partikel dilakukan menggunakan Transmission Electron Microscopy (TEM) dengan cara meneteskan sampel nanopartikel perak sebanyak 10 µL ke dalam grid kemudian didiamkan selama 1 menit. Volume residu yang terdapat dalam grid diserap menggunakan kertas saring. Grid dikeringkan selama 30 menit hingga akhirnya diobservasi.<sup>21</sup>

### 2.3.2. Pembuatan dan Evaluasi Gel Nanopartikel Perak

**Pembuatan Gel Nanopartikel Perak:** Formula gel nanopartikel perak ditentukan berdasarkan literatur Rowe dkk. (2009)<sup>17</sup> dan penelitian Arikumalasari (2013),<sup>22</sup> dengan variasi konsentrasi gelling agent HPMC seperti yang tertera pada Tabel 1. Pembuatan gel diawali dengan memanaskan sebanyak ±30 mL akuades hingga mencapai suhu ±80-

90°C. Kemudian HPMC yang telah ditimbang, ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam akuades, ditunggu hingga mengembang selama sekitar 15 menit, lalu diaduk hingga tidak ada HPMC yang menggumpal. Metilparaben dan propilparaben dilarutkan dalam propilen glikol, kemudian ke dalamnya ditambahkan nanopartikel perak (Campuran 1). Proses pencampuran Campuran 1 dibantu dengan pengadukan menggunakan mixer kecepatan 200 rpm. Campuran 1 ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam HPMC yang telah mengembang, disertai pengadukan dengan bantuan mixer dengan kecepatan 200 rpm hingga homogen. Bobot gel disesuaikan dengan menambahkan sisa akuades dan diaduk hingga homogen.<sup>17,22-25</sup> Gel yang telah homogen diisikan ke dalam pot-pot plastik dan disimpan untuk selanjutnya dilakukan evaluasi.

### 2.3.3. Evaluasi sediaan gel nanopartikel perak

**Pengamatan Organoleptis:** Pengujian ini dilakukan segera setelah sediaan dihasilkan berupa pengamatan visual terhadap bau, warna, dan konsistensi gel nanopartikel perak.<sup>26</sup>

**Uji Viskositas:** Viskositas gel yang dihasilkan diukur dengan menggunakan viskosimeter Rheosys Merlin VR menggunakan parallel plate spindle 5/30mm. Gel diletakkan pada plate dan dihimpit dengan parallel. Parameter pengukuran diatur sama sehingga semua formula mengalami perlakuan yang sama, lalu dijalankan melalui komputer dengan aplikasi Rheosys micra. Hasil pengukuran viskositas dan profil rheogram akan keluar dari layar monitor dan diambil satu titik dari profil rheogram tersebut sebagai patokan untuk nilai viskositas. Pada aplikasi sebelumnya diatur terlebih dahulu parameter pengujiannya yang meliputi equilibrium pre-shear 30 detik, start speed 1 rpm, end speed 100 rpm, number steps 10, delay time 20 detik, integration time 0,2 detik, dan direction diatur mode up.

**Uji Daya Sebar Gel:** Untuk melakukan uji daya sebar terhadap gel yang dihasilkan mula-mula ditimbang sebanyak 1 gram gel diletakkan di tengah kaca alat uji daya sebar.

Kemudian ditutup dengan kaca lain yang telah diketahui bobotnya selama 1 menit, dan diameter gel yang menyebar diukur dengan mengambil panjang rata-rata dari 4 sisi. Gel kemudian diberi beban tambahan seberat 150 gram, dan didiamkan selama 1 menit lalu diukur diameter gel yang menyebar. Dihitung daya sebar gel menggunakan Persamaan 1.<sup>2,27</sup>

$$S = m \times l/t \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan:

S = daya sebar (g.cm/detik)

m = berat beban (150 gram + beban kaca penutup)

l = diameter setelah 1 menit (cm)

t = waktu (detik)

**Uji Daya Lekat:** Sediaan gel nanopartikel perak ditimbang sebanyak 0,25 gram dan diletakkan di atas gelas objek yang telah diketahui luasnya. Bagian atas gel yang sudah diratakan kemudian ditutup dengan objek gelas yang lain. Objek gelas diberikan beban seberat 1 kg selama 5 menit. Setelah itu beban diangkat dari gelas obyek, kemudian gelas obyek dipasang pada alat uji daya lekat. Alat uji diberi beban 80 gram dan kemudian dicatat waktu pelepasan gel dari gelas objek.<sup>28</sup>

**Pengukuran pH:** Pengukuran pH menggunakan pH meter dengan prinsip pengukuran arus listrik yang tercatat pada sensor pH akibat suasana ionik di larutan. Uji pH diawali dengan kalibrasi alat menggunakan larutan dapar pH 4,0 dan 7,0 hingga alat menunjukkan harga pH tersebut. Selanjutnya elektroda dibersihkan dengan air dan dikeringkan dengan tisu.<sup>29</sup> Pengukuran pH dilakukan dengan cara elektroda dicelupkan dalam gel, dibiarkan angka bergerak sampai posisi konstan. Angka yang ditunjukkan oleh pH meter merupakan nilai pH sediaan tersebut.<sup>29-30</sup>

### 2.3.4. Analisis Data

Data hasil pengujian sifat fisik gel meliputi pengamatan organoleptik, viskositas, daya sebar, daya lekat, dan pH dievaluasi secara deskriptif dengan membandingkan hasil uji dengan parameter sifat fisik gel yang baik berdasarkan literatur yang relevan maupun penelitian sebelumnya.

Selanjutnya data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan software



**Gambar 1.** (a) Larutan  $\text{AgNO}_3$ , natrium sitrat, dan gelatin, (b) Hasil sintesis nanopartikel perak

SPSS *Statistics* 26 menggunakan *one way Analysis of Variance* (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% untuk menentukan formula gel nanopartikel perak dengan konsentrasi gelling agent HPMC yang memenuhi persyaratan sifat fisik yang baik dari variasi konsentrasi 7%, 10%, dan 15%. Data sebelumnya diuji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu sebelum dilanjutkan ke uji *one way ANOVA*. Uji normalitas dilakukan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dengan persyaratan normal  $p > 0,05$ . *Levene's test* digunakan untuk menguji homogenitas data dengan persyaratan homogen  $p > 0,05$ . Setelah analisa ANOVA, data diuji Post Hoc dengan metode Tukey untuk melihat signifikansi perbedaan rerata sifat fisik gel pada masing-masing formula.

### 3. Hasil

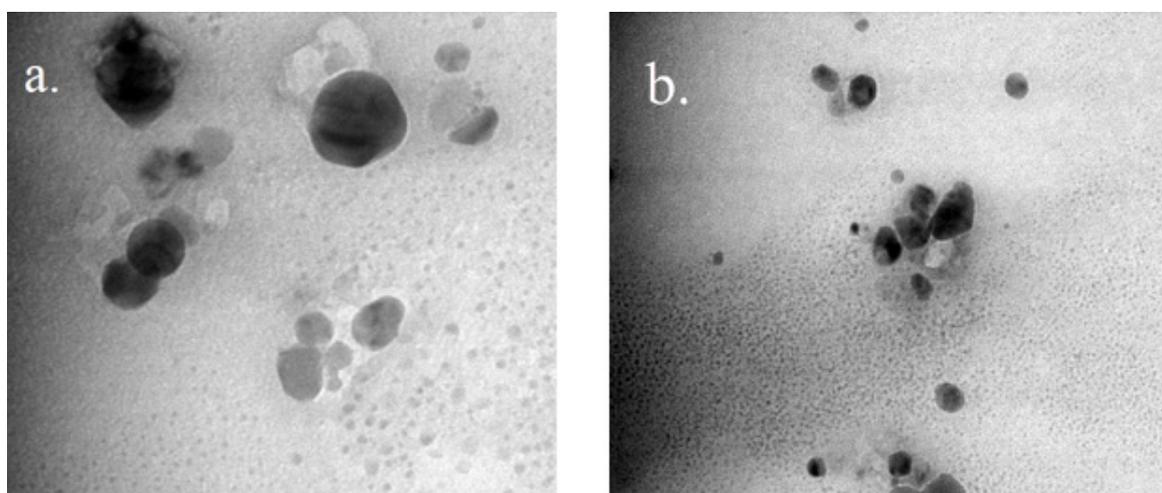
#### 3.1. Hasil Sintesis Nanopartikel Perak

Larutan  $\text{AgNO}_3$ , natrium sitrat, dan gelatin sebelum direaksikan, serta hasil sintesis nanopartikel perak yang berwarna

kuning kecoklatan dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil pembentukan warna dari tidak berwarna menjadi kuning kecoklatan yang merupakan indikasi telah terbentuknya nanopartikel perak.<sup>31-33</sup>

#### 3.2. Hasil Karakterisasi Nanopartikel Perak

Keberhasilan sintesis nanopartikel perak menggunakan agen pereduksi dan penstabil natrium sitrat dan gelatin dapat terlihat dari munculnya puncak absorbansi pada kisaran panjang gelombang 400-530 nm.<sup>34</sup> Berdasarkan hasil, baik larutan  $\text{AgNO}_3$  maupun larutan natrium sitrat tidak memiliki puncak serapan pada panjang gelombang 400-530 nm yang menggambarkan belum terbentuknya nanopartikel perak. Sementara itu, spektrum absorbansi terbentuk pada panjang gelombang 430,2 nm yang menunjukkan terbentuknya komponen baru berupa nanopartikel perak setelah larutan  $\text{AgNO}_3$  dan larutan natrium sitrat direaksikan. Pada penelitian ini juga dilakukan pengamatan terhadap pergeseran panjang gelombang



**Gambar 2.** Hasil pengukuran TEM nanopartikel perak dengan perbesaran a) 150.000x dan b) 80.000x

**Tabel 1.** Formula gel nanopartikel perak dengan variasi konsentrasi gelling agent HPMC

Nama Bahan	Konsentrasi bahan dalam formula gel (%)		
	F1	F2	F3
Nanopartikel Perak	2,5	2,5	2,5
HPMC	7	10	15
Propilen glikol	15	15	15
Metilparaben	0,075	0,075	0,075
Propilparaben	0,025	0,025	0,025
Air suling hingga	100	100	100

maksimal pada nanopartikel perak setelah 14 hari penyimpanan, dan hasilnya dari panjang gelombang maksimal 430,2 nm bergeser menjadi 442,5 nm.

Hasil pengujian ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial nanopartikel perak dilakukan sebanyak 3 kali dan hasil rata-ratanya disajikan pada Tabel 2. Berdasarkan data pengujian PSA diketahui bahwa nanopartikel perak memiliki rerata ukuran partikel  $157,73 \pm 15,03$  nm. Dengan alat yang sama juga dapat dicermati nilai indeks polidispersitas nanopartikel perak. Berdasarkan Tabel 2, diperoleh nilai indeks polidispersitas sebesar  $0,328 \pm 0,032$ . Karakterisasi berikutnya yaitu pengukuran nilai zeta potensial dari nanopartikel perak. Pada penelitian ini diperoleh nilai zeta potensial sebesar  $-6,23 \pm 1,45$  mV.

Metode mikroskop yang digunakan untuk karakterisasi bentuk dan ukuran partikel adalah *Transmission Electron Microscopy* (TEM). Alat ini memuat gambar dua dimensi dan dibentuk dari dua elektron yang ditransmisikan melalui sampel. Hasil pengukuran dengan TEM dapat dilihat pada Gambar 2, diketahui bahwa morfologi nanopartikel perak yang dihasilkan dari

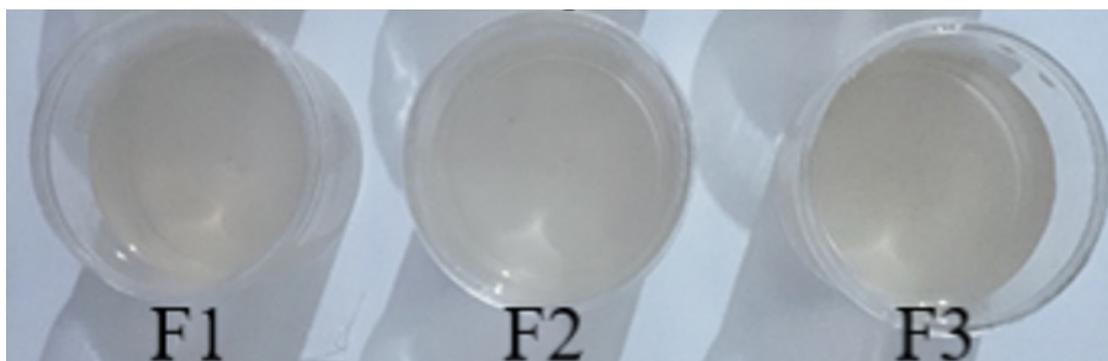
sintesis berbentuk bulat (spherical). Pada alat ini digunakan aplikasi imagej untuk mengetahui ukuran partikel, dan didapatkan hasil ukuran terkecil dari nanopartikel perak adalah 11,85 nm dengan rata-rata ukuran 16,14 nm.

### 3.3. Hasil Evaluasi Sediaan Gel Nanopartikel Perak

**Pengamatan Organoleptis:** Sediaan gel yang dihasilkan hendaknya mempunyai warna, bau, dan transparansi yang baik sehingga dapat memberikan kenyamanan pada saat penggunaan. Pengujian organoleptis gel nanopartikel perak dilakukan sebanyak 3 kali dan hasilnya sama pada setiap formula, yaitu memiliki warna kuning jernih transparan dan tidak berbau yang terlihat pada Gambar 3.

Hasil yang berbeda terletak pada kekentalan sediaan. F1 memiliki bentuk atau konsistensi yang sedikit cair, F2 agak kental, dan F3 kental.

**Viskositas Gel Nanopartikel Perak:** Pengujian viskositas bertujuan untuk mengetahui kemampuan tahanan dari suatu cairan yang mengalir, nilai viskositas berbanding lurus dengan tahanannya.<sup>35</sup> Data hasil penelitian pada Tabel 3 menunjukkan

**Gambar 3.** Hasil gel nanopartikel perak F1, F2, dan F3

**Tabel 2.** Hasil pengujian PSA nanopartikel perak

Pengujian	Hasil (Rerata±SD)
Ukuran Partikel	157,73±15,03 nm
Indeks Polidispersitas	0,328±0,032
Zeta Potensial	-6,23±1,45 mV

adanya peningkatan nilai viskositas seiring penambahan konsentrasi HPMC dari F1 ke F3 ( $p < 0,05$ ).

**Daya Sebar Gel Nanopartikel Perak:** Pengujian terhadap daya sebar gel bertujuan untuk mengetahui kemampuan penyebaran gel pada permukaan kulit. Daya sebar gel diuji pada 48 jam setelah formulasi. Hasil uji daya sebar tersaji pada Tabel 3. Data hasil pengujian daya sebar yang tercantum pada Tabel 3 menunjukkan sebuah pola yakni semakin meningkat konsentrasi HPMC yang digunakan maka nilai daya sebar gel akan semakin menurun ( $p < 0,05$ ).

**Daya Lekat Gel Nanopartikel Perak:** Pengujian daya lekat gel penting dilakukan untuk mengetahui kemampuan melekat gel pada kulit. Hasil pengujian daya lekat dapat dilihat pada Tabel 3. Pada Tabel 3 terlihat daya lekat paling tinggi ditunjukkan oleh F3 dengan konsentrasi HPMC 15%. Semakin tinggi konsentrasi HPMC yang digunakan maka gel akan melekat lebih lama ( $p < 0,05$ ).

**Hasil Pengukuran pH:** Pengukuran pH bertujuan untuk mengetahui kesesuaian pH sediaan gel dengan pH kulit. Hasil pengujian pH gel nanopartikel perak ditampilkan pada Tabel 3. Data hasil pengujian pH menunjukkan hasil pH pada tiap formula cenderung sama pada kisaran pH 5,8 tidak berbeda signifikan antar formula ( $p > 0,05$ ).

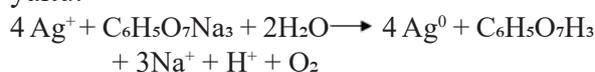
#### 4. Pembahasan

**Tabel 3.** Hasil pengujian viskositas, daya sebar, daya lekat, dan pH gel nanopartikel perak

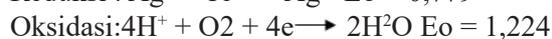
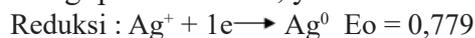
Formula	Viskositas ± SD (cps)	Kemampuan Menyebar		Daya Lekat ± SD (detik)	pH ± SD
		Diameter Sebar ± SD (cm)	Daya Sebar ± SD (g.cm/detik)		
F1	1497,64 ± 20,320	9,28 ± 0,07	32,96 ± 0,270	7,67 ± 0,443	5,82 ± 0,061
F2	2345,17 ± 33,975	8,40 ± 0,06	29,86 ± 0,226	23,07 ± 1,925	5,80 ± 0,055
F3	3931,75 ± 92,383	6,41 ± 0,06	22,78 ± 0,221	59,43 ± 1,158	5,81 ± 0,04

#### 4.1. Sintesis Nanopartikel Perak

Pada Gambar 1, terlihat terjadi perubahan warna, dari masing-masing larutan AgNO<sub>3</sub>, natrium sitrat, dan gelatin yang tidak berwarna, menjadi berwarna kuning kecoklatan yang menandakan telah terbentuk nanopartikel perak.<sup>31-32</sup> Reaksi kimia yang mungkin terjadi pada proses reduksi AgNO<sub>3</sub> menggunakan natrium sitrat sebagai pereduksi yaitu:



Nanopartikel perak (Ag<sup>0</sup>) memiliki nilai absorbansi pada panjang gelombang 400-530 nm, sedangkan ion perak Ag<sup>+</sup> memiliki karakteristik khas yakni adanya absorbansi pada panjang gelombang 300-400 nm.<sup>36</sup> Pembentukan nanopartikel perak terjadi melalui reaksi reduksi oksidasi dari ion Ag<sup>+</sup> pada AgNO<sub>3</sub> menjadi tidak bermuatan (Ag<sup>0</sup>). Untuk mengubah Ag<sup>+</sup> menjadi Ag<sup>0</sup>, diperlukan proses reduksi dengan menerima elektron dari donor.<sup>37</sup> Dalam hal ini, zat reduktor mengubah larutan ion perak Ag<sup>+</sup> menjadi larutan koloidal dari partikel-partikel perak Ag<sup>0</sup>.<sup>38</sup> Reaksi tersebut dapat ditulis berdasarkan harga energi potensialnya sehingga dapat diketahui energi potensial sel<sup>39</sup>, yaitu:



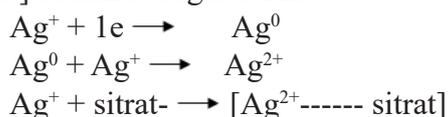
$$E_o \text{ sel} = E_o \text{ reduksi} - E_o \text{ oksidasi}$$

$$E_o \text{ sel} = 0,779 - 1,224$$

$$E_o \text{ sel} = - 0,445$$

Reaksi tersebut seharusnya tidak dapat

berlangsung dikarenakan energi potensial sel yang berharga negatif yang menggambarkan bahwa reaksi tersebut merupakan reaksi yang tidak spontan. Namun, reaksi dapat berlangsung dengan adanya pembentukan kompleks ion  $\text{Ag}^+$  dengan ion  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^-$  yaitu kompleks  $[\text{Ag}^+ \text{---} \text{sitrat}]$  atau  $[\text{Ag}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7]^{n+1}3n^-$ . Kompleks ini memiliki peran yang lebih dominan dalam reduksi  $\text{Ag}^+$  menjadi  $\text{Ag}^0$ .<sup>40</sup> Reaksi terbentuknya kompleks  $[\text{Ag}^+ \text{---} \text{sitrat}]$  adalah sebagai berikut:<sup>41</sup>



#### 4.2. Karakterisasi Nanopartikel Perak

Karakteristik khas terbentuknya nanopartikel perak yaitu terdapat puncak absorbansi pada kisaran panjang gelombang 400-530 nm yang merupakan nilai *Surface Plasmon Resonance* (SPR) dari nanopartikel perak.<sup>34</sup> Nilai panjang gelombang maksimal serapan umumnya merepresentasikan ukuran partikel dari nanopartikel perak yang terbentuk. Semakin kecil nilai panjang gelombang maksimal serapan, maka ukuran partikel perak yang dihasilkan akan semakin kecil.<sup>42</sup> Kondisi dan reagen dalam proses sintesis pada penelitian ini menghasilkan puncak pada panjang gelombang 430,2 nm dengan absorbansi sebesar 0,297 yang berbeda dengan penelitian oleh Sulistiawaty (2015)<sup>18</sup> yakni 428 nm dan absorbansi sebesar 1,892 walaupun reagen yang digunakan sama. Tingginya absorbansi dan lebih kecilnya panjang gelombang maksimum yang dihasilkan oleh nanopartikel perak pada penelitian Sulistiawaty (2015)<sup>18</sup> menandakan bahwa jumlah nanopartikel perak yang dihasilkan lebih banyak dan memiliki ukuran yang lebih kecil. Pengukuran ukuran nanopartikel perak dengan PSA mengkonfirmasi hasil analisis spektra absorbansi. Nanopartikel perak yang dihasilkan pada penelitian Sulistiawaty (2015)<sup>18</sup> memiliki ukuran sebesar 49,76 nm yang lebih kecil dari nanopartikel perak pada penelitian ini yakni  $157,73 \pm 15,03$  nm sehingga serapan maksimum akan muncul di panjang gelombang yang lebih besar. Perbedaan hasil ini, kemungkinan disebabkan

oleh perbedaan metode pembuatan yakni pada penelitian ini dilakukan pemanasan larutan  $\text{AgNO}_3$  terlebih dahulu menggunakan hotplate pada suhu  $100^\circ\text{C}$ , baru dicampurkan dengan agen pereduksi dan penstabil sambil diaduk dan dipanaskan selama 1 jam sedangkan pemanasan dengan sistem refluks selama satu jam digunakan pada penelitian Sulistiawaty (2015)<sup>18</sup>. Proses sintesis nanopartikel menggunakan sistem refluks menghasilkan pemanasan terkontrol dan merata, hal ini tentunya akan mempengaruhi proses reduksi ion perak, sehingga partikel perak yang dihasilkan lebih banyak dan lebih kecil yang tampak pada panjang gelombang maksimal yang lebih kecil dan absorbansi yang lebih tinggi.<sup>43</sup>

Lebar spektra absorbansi, memberikan gambaran bentuk dan keseragaman ukuran partikel, yakni semakin lebar maka partikel perak yang dihasilkan kurang seragam dan tersusundari campuran partikel yang berbentuk nonsferis.<sup>44</sup> Sampel menghasilkan serapan pada rentang panjang gelombang 400–450 nm dengan puncak pada panjang gelombang 430,2 nm yang menggambarkan terbentuknya nanopartikel perak pada penelitian ini. Ketiadaan serapan pada panjang gelombang 355 nm dan 560 nm menunjukkan bahwa proses sintesis nanopartikel perak dengan natrium sitrat sebagai pereduksi dan gelatin sebagai agen penstabil tidak menghasilkan agregasi partikel perak. Puncak yang dihasilkan tidak terlalu lebar menandakan ukuran partikel perak yang dihasilkan cukup seragam dan kemungkinan terbentuknya partikel yang sferis.<sup>45</sup> Hal ini terkonfirmasi oleh pengukuran indeks polidispersitas suspensi nanopartikel perak yang memiliki nilai sebesar  $0,328 \pm 0,032$ . Taurina dkk.<sup>46</sup> menyatakan bahwa suatu partikel dengan indeks polidispersitas yang mendekati nol atau lebih kecil dari 0,5 menggambarkan distribusi ukuran partikel yang homogen atau seragam, sedangkan apabila nilai indeks polidispersitas suatu partikel melebihi 0,5 maka partikel tersebut memiliki distribusi ukuran yang heterogen. Oleh karena itu, nanopartikel perak yang dihasilkan dari sintesis dengan natrium sitrat dan gelatin sebagai agen pereduksi dan

penstabil memiliki ukuran yang seragam atau homogen.

Stabilitas nanopartikel perak yang dihasilkan setelah 14 hari penyimpanan dilakukan dengan mengamati adanya pergeseran panjang gelombang maksimal dibandingkan dengan mula-mula. Panjang gelombang maksimal suspensi nanopartikel perak setelah 14 hari penyimpanan bergeser sebesar 12 nm dari 430,2 nm menjadi 442,5 nm, yang menandakan terdapat perubahan ukuran partikel yang dihasilkan. Namun, pergeseran panjang gelombang maksimum ini masih pada rentang SPR nanopartikel perak yakni 400-530 nm yang menunjukkan tidak terbentuknya aglomerat. Pergeseran panjang gelombang maksimum ini kemungkinan disebabkan oleh adanya proses oksidasi, karena nanopartikel disimpan dalam bentuk suspensi yang terdapat kandungan air. Proses oksidasi menyebabkan nanopartikel perak mengalami perubahan warna menjadi gelap sehingga akan menggeser panjang gelombang ke arah kanan.<sup>47</sup> Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa nanopartikel perak yang dihasilkan cukup stabil sehingga dapat selanjutnya diformulasikan menjadi sediaan gel.

Nanopartikel dikatakan stabil jika memiliki zeta potensial di atas  $\pm 30$  mV.<sup>48</sup> Zeta potensial yang besar dibutuhkan untuk mencegah partikel perak beragregasi akibat adanya gaya tarik menarik sehingga dapat digunakan untuk menggambarkan stabilitas nanopartikel. Nilai positif dan negatif pada nilai zeta potensial menunjukkan jenis muatan pada permukaan nanopartikel.<sup>49</sup> Nilai zeta potensial nanopartikel perak yang diperoleh pada penelitian ini adalah sebesar  $-6,23 \pm 1,45$  mV. Nilai negatif pada zeta potensial menunjukkan adanya pembentukan nanopartikel perak karena ion perak yang semula bermuatan positif kehilangan muatannya dan membentuk partikel perak (Ag<sup>0</sup>) akibat direduksi oleh natrium sitrat. Selain itu, muatan negatif pada nanopartikel perak yang dihasilkan disebabkan oleh penggunaan gelatin sebagai agen penstabil. Gelatin merupakan molekul yang kaya akan gugus karboksilat yang bermuatan negatif.<sup>50</sup>

Gelatin dapat menstabilkan nanopartikel dengan menghasilkan hambatan sterik antar partikel sehingga kedua partikel tidak bertemu dan saling tarik menarik.<sup>51</sup> Akan tetapi, nilai zeta potensial yang dimiliki belum mencapai 30 mV, yang menandakan bahwa gaya tarik antar partikel masih cukup tinggi dan berpotensi menyebabkan ketidakstabilan.<sup>52</sup> Oleh karena itu, penggunaan gelatin 0,5% sejumlah 0,5 mL belum mampu menstabilkan suspensi nanopartikel perak.

Berdasarkan pengamatan menggunakan TEM (Gambar 2), mayoritas nanopartikel perak yang dihasilkan dari sintesis memiliki morfologi berbentuk bulat (spherical) dan hanya sebagian kecil yang bentuknya nonsferis. Hal ini sejalan dengan spektra absorbansi dengan puncak yang tidak terlalu lebar. Suatu penelitian menyimpulkan bahwa nanopartikel perak yang berbentuk bulat (spherical) memiliki rata-rata ukuran dibawah 20 nm atau sekitar 16,14 nm. Hasil ini berbeda dengan pengukuran menggunakan PSA, yang menghasilkan ukuran yang lebih tinggi. Pengukuran dengan TEM memperlihatkan ukuran partikel yang lebih kecil dibanding dengan PSA. Hal ini dapat disebabkan karena yang terukur oleh PSA adalah distribusi sebarannya partikel dalam larutan beserta reduktornya sehingga radius hidrodinamiknya menjadi lebih besar, sedangkan pengukuran dengan TEM hanya nanopartikel peraknya saja.<sup>18</sup>

#### 4.3. Hasil Evaluasi Sediaan Gel Nanopartikel Perak

**Pengamatan Organoleptis:** Hasil gel semua formula memiliki kesamaan warna yaitu kuning jernih transparan dikarenakan warna kuning berasal dari warna koloid nanopartikel perak dan intensitas warna antar formula serupa karena konsentrasi nanopartikel perak yang digunakan seragam yakni 2,5%. Kekentalan gel pada setiap formula berbeda, di mana semakin tinggi konsentrasi HPMC maka semakin kental basis gel yang diperoleh. Gel tidak berbau karena semua komponen penyusunnya tidak memiliki bau yang khas.

#### Viskositas Gel Nanopartikel

**Perak:** Data hasil penelitian pada Tabel 3 menunjukkan adanya peningkatan nilai viskositas seiring penambahan konsentrasi HPMC dari F1 ke F3 ( $p < 0,05$ ). Hal ini disebabkan karena terbentuknya ikatan hidrogen antara gugus hidroksil dari molekul polimer selulosa pada HPMC dengan molekul air. Pada saat terjadinya dispersi, molekul polimer masuk dalam rongga yang dibentuk molekul air sehingga terjadi proses swelling. Oleh sebab itu, semakin tinggi konsentrasi HPMC maka gugus hidroksil yang berikatan akan semakin banyak, sehingga viskositas semakin tinggi.<sup>53</sup> Nilai viskositas yang baik adalah 2000-4000 cps.<sup>2</sup> Berdasarkan hasil pada Tabel 3, diketahui hanya F2 dan F3 yang memenuhi syarat nilai viskositas yang ideal untuk sediaan gel.

#### **Daya Sebar Gel Nanopartikel**

**Perak:** Data hasil pengujian daya sebar yang tercantum pada Tabel 3 menunjukkan sebuah pola yakni semakin meningkat konsentrasi HPMC yang digunakan dalam suatu formula maka nilai daya sebar gel akan semakin menurun ( $p < 0,05$ ). Hal ini disebabkan karena peningkatan konsentrasi HPMC menyebabkan viskositas gel meningkat sehingga kemampuan tahanan gel untuk menyebar menurun. Nilai diameter sebar gel yang baik berada dalam rentang 5-7 cm.<sup>2</sup> Diameter sebar digunakan untuk menghitung daya sebar gel dalam satuan g.cm/detik. Berdasarkan perhitungan yang disesuaikan dengan berat beban, diameter setelah 1 menit, dan waktu, nilai daya sebar yang baik berada pada rentang 17,75-24,86 g.cm/detik. Berdasarkan Tabel 3, hanya F3 (HPMC 15%) yang masuk dalam rentang persyaratan gel dengan diameter sebar dan daya sebar gel yang baik. Berdasarkan Tabel 3, hanya F3 (HPMC 15%) yang masuk dalam rentang persyaratan gel diameter sebar dan daya sebar gel yang baik. Dengan hasil yang baik ini diharapkan gel dapat mudah menyebar agar mudah dalam pengaplikasian gel sehingga memperluas permukaan gel yang kontak dengan kulit dan menyebabkan distribusi zat aktif yang merata pada kulit.

**Daya Lekat Gel Nanopartikel Perak:** Berdasarkan hasil pengujian daya lekat

pada Tabel 3, ketiga formula menghasilkan daya lekat yang memenuhi syarat yaitu  $> 4$  detik.<sup>54</sup> Pada Tabel 3 terlihat daya lekat paling tinggi ditunjukkan oleh F3 dengan konsentrasi HPMC 15%. Semakin tinggi konsentrasi HPMC yang digunakan maka gel akan melekat lebih lama ( $p < 0,05$ ). Hal ini disebabkan oleh terbentuknya koloid pada saat HPMC ditambahkan air panas.<sup>17</sup> Zat terdispersi mengabsorpsi medium pendispersinya sehingga menjadi kental dan bersifat lengket. Oleh sebab itu, semakin tinggi konsentrasi HPMC maka koloid yang terbentuk akan semakin banyak dan daya lekatnya semakin meningkat. Berdasarkan hasil pengujian daya lekat, F3 merupakan gel yang mampu melekat paling lama sehingga diharapkan dapat melekat paling baik pada kulit dan diharapkan efek terapi yang diberikan lebih optimal.

**Hasil Pengukuran pH:** Data hasil pengujian pH menunjukkan hasil pH pada tiap formula cenderung sama pada kisaran pH 5,8 dan tidak berbeda signifikan antar formula ( $p > 0,05$ ). Nilai pH ini sesuai dengan rentang pH kulit yaitu 4,5-6,5<sup>55</sup>, sehingga sesuai untuk digunakan secara topikal. Iritasi pada kulit dapat terjadi ketika pH gel yang terlalu asam, sebaliknya kelembaban kulit akan hilang dan mengakibatkan kulit menjadi kering apabila gel yang diaplikasikan memiliki pH yang terlalu basa.<sup>56</sup> Peningkatan konsentrasi HPMC tidak berpengaruh pada nilai pH sediaan gel nanopartikel perak. Mengacu pada nilai pH tersebut, maka tiga formula gel dengan konsentrasi HPMC 7%, 10%, dan 15% memenuhi persyaratan nilai pH yang baik.

#### **4.4. Penentuan Formula Gel Nanopartikel Perak Terbaik**

Berdasarkan hasil analisis diketahui peningkatan konsentrasi HPMC menghasilkan peningkatan viskositas dan daya lekat, namun menurunkan daya sebar dengan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ), sementara nilai pH antar formula tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Berdasarkan hasil pengujian viskositas, diketahui hanya F2 dan F3 yang memenuhi syarat nilai viskositas yang ideal

untuk sediaan gel.<sup>2</sup> Sementara, pada uji daya sebar hanya F3 yang masuk dalam rentang persyaratan daya sebar gel yang baik.<sup>2</sup>

Ditinjau dari hasil pengujian daya lekat, ketiga formula menunjukkan daya lekat yang memenuhi syarat yaitu > 4 detik dengan daya lekat paling tinggi ditunjukkan oleh F3. Daya lekat yang semakin tinggi akan menyebabkan gel melekat semakin lama pada kulit sehingga efek terapi yang diberikan semakin optimal.<sup>57</sup> Oleh karena itu, dari hasil pengujian daya lekat, formula terbaik adalah F3. Adapun nilai pH ketiga formula memenuhi persyaratan nilai pH yang baik sesuai dengan rentang pH kulit.

## 5. Simpulan

Sintesis nanopartikel perak dari larutan AgNO<sub>3</sub> menggunakan natrium sitrat sebagai pereduksi dan gelatin sebagai agen penstabil telah berhasil membentuk partikel perak berukuran nanometer, yang seragam, bulat, bermuatan negatif namun kurang stabil. Nanopartikel perak telah berhasil diformulasikan menjadi sediaan gel. Variasi konsentrasi HPMC mempengaruhi sifat fisik gel yakni peningkatan konsentrasi HPMC akan menurunkan daya sebar, meningkatkan daya lekat dan viskositas secara signifikan, namun tidak mempengaruhi pH sediaan. Berdasarkan kriteria mutu fisik gel, konsentrasi HPMC terbaik didapatkan pada formula baru F3 dengan konsentrasi HPMC sebesar 15 %. Penelitian lanjutan sangat diperlukan untuk menentukan aktivitas anti bakteri dari formula baru F3 untuk sediaan nanopartikel perak sehingga sediaan ini dapat dikembangkan untuk skala yang lebih besar sebagai gel antijerawat.

## Daftar Pustaka

1. Resti R, Hendra TS. Treatment For Acne Vulgaris. *J Major*. 2015;4(2):87–95.
2. Garg A, Aggarwal D, Garg S, Singla AK. Spreading of semisolid formulations: an update. *Pharm Technol North Am*. 2002;26(9):84–105.
3. Dhillon KS, Varshney KR. Study of microbiological spectrum in acne vulgaris: an in vitro study. *Sch J App Med Sci*. 2013;1(6):724–727.
4. Rizzello L, Pompa PP. Nanosilver-based antibacterial drugs and devices: mechanisms, methodological drawbacks, and guidelines. *Chem Soc Rev*. 2014;43(5):1501–1518. doi:<https://doi.org/10.1039/C3CS60218D>
5. Kosimaningrum WE, Pitaloka AB, Hidayat AS, Aisyah W, Ramadhan S, Rosyid MA. Sintesis Nanopartikel Perak Melalui Reduksi Spontan Menggunakan Reduktor Alami Ekstrak Kulit Lemon Serta Karakterisasinya Sebagai Antifungi Dan Antibakteri. *J Integr Proses*. 2020;9(2):34–43.
6. Kim JS, Kuk E, Yu KN, dkk. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2007;3(1):95–101. doi:[10.1016/J.NANO.2006.12.001](https://doi.org/10.1016/J.NANO.2006.12.001)
7. Mahsa Y, Ahari H, Amir A. Antibacterial activity of silver-nanoparticles against *Staphylococcus aureus*. *African J Microbiol Res*. 2016;10:850–855. doi:[10.5897/AJMR2016.7908](https://doi.org/10.5897/AJMR2016.7908)
8. Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, Yadav V. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Front Microbiol*. 2016;7:1831. doi:<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01831>
9. Septyarin IP. Uji Aktivitas Antibakteri Nanopartikel Perak (Nanosilver) terhadap Mutu Sediaan Farmasi Krim Jerawat. *Unesa J Chem*. 2017;6(1).
10. Ariyanta HA. Silver Nanoparticles Preparation by Reduction Method and Its Application as Antibacterial for Cause of Wound Infection. *Media Kesehat Masy Indones Univ Hasanuddin*. 2014;10(1):36–42.
11. Del Rosso JQ. The role of the vehicle in combination acne therapy. *Cutis*. 2005;76(2 Suppl):15–18.
12. Zagórska-Dziok M, Sobczak M. Hydrogel-based active substance release systems for cosmetology and dermatology application: a review. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):396. doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050396>
13. Noorhamdani SS, Sumarno DSM,

- Roekistiningsih WS. *Bakteriologi Medik, Edisi Kedua*. Malang Lab Mikrobiol FKUB p. 2015;225.
14. Kusuma SAF, Abdassah M, Valas BE. Formulation and evaluation of anti acne gel containing citrus aurantifolia fruit juice using carbopol as gelling agent. *Int J Appl Pharm*. Published online 2018:147–152. doi:<https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i4.26788>
  15. Vlaia L, Coneac G, Olariu I, Vlaia V, Lupuleasa D. Cellulose-derivatives-based hydrogels as vehicles for dermal and transdermal drug delivery. *Emerg concepts Anal Appl hydrogels*. 2016;2:64. doi:10.5772/63953
  16. Dewi CC, Saptarini NM. Hidroksi propil metil selulosa dan karbomer serta sifat fisikokimianya sebagai gelling agent. *farmaka*. 2016;14(3):1–10.
  17. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press; 2009.
  18. Sulistiawaty L, Sugiarti S, Darmawan N. *Sintesis Nanopartikel Perak Terstabilkan Gelatin dan Tween 20 untuk Deteksi Ion Logam Hg<sup>2+</sup>*. Indonesia: Institute Pertanian Bogor Indonesia; 2015.
  19. Yerragopu PS, Hiregoudar S, Nidoni U, Ramappa KT, Sreenivas AG, Doddagoudar SR. Chemical Synthesis of Silver Nanoparticles Using Tri-sodium Citrate, Stability Study and Their Characterization. *Int Res J Pure Appl Chem*. 2020;21(3):37–50. doi:10.9734/IRJPAC/2020/v21i330159
  20. Rasmussen MK, Pedersen JN, Marie R. Size and Surface Charge Characterization of Nanoparticles with a Salt Gradient. *Nat Commun*. 2020;11(1):1–8. doi:<https://doi.org/10.1038/s41467-020-15889-3>
  21. Wulandari SD, Nugroho BH. Preparasi, Karakterisasi Aktivitas dan Stabilitas Nanopartikel Emas Rutin Trihidrat 0.1 % Dengan Pva 2.5 %. *Khazanah J Mhs*. 2020;10(2):1–8.
  22. Arikumalasari J, Dewantara I, Wijayanti N. Optimasi HPMC sebagai gelling agent dalam formula gel ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). *J Farm Udayana*. 2013;2(3):145–152.
  23. Afianti HP, Murruckmihadi M. Pengaruh variasi kadar gelling agent HPMC terhadap sifat fisik dan aktivitas antibakteri sediaan gel ekstrak etanolik daun kemangi (*Ocimum basilicum* L. forma *citratum* Back.). *Maj Farm*. 2015;11(2):307–315.
  24. Chandra D. Formulasi sediaan gel, krim, gel-krim ekstrak biji kopi (*Coffea arabica* L.) sebagai antiselulit. *JIFI (Jurnal Ilm Farm Imelda)*. 2019;2(2):45–50. doi:<https://doi.org/10.33085/jdf.v2i1.4396>
  25. Khairani I, Nuryanti S. Formulasi Sediaan Hidrogel Ekstrak Etil Asetat Bunga Kecombrang (*Nicolaia speciosa*) Dengan Basis HPMC dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Acta Pharm*. 2019;7(1):19–27.
  26. Astuti DP, Husni P, Hartono K. Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan gel antiseptik tangan minyak atsiri bunga lavender (*Lavandula angustifolia* Miller). *Farmaka*. 2017;15(1):176–184.
  27. Astuti IY, Hartanti D, Aminiaty A. Peningkatan Aktivitas Antijamur *Candida Albicans* Salep Minyak Atsiri Daun Sirih (*Piper Bettle* Linn.) melalui Pembentukan Kompleks Inklusi dengan B-siklodekstrin. *Tradit Med J*. 2010;15(3):94–99.
  28. Miranti L. Pengaruh konsentrasi minyak atsiri kencur (*Kaempferia galanga* L.) dengan basis salep larut air terhadap sifat fisik salep dan daya hambat bakteri *Staphylococcus aureus* secara *in vitro*. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Surakarta. Published online 2009.
  29. Erawati E, Pratiwi D, Zaky M. Pengembangan formulasi dan evaluasi fisik sediaan krim ekstrak etanol 70% daun labu siam (*Sechium edule* (Jacq.) Swatz). *J Farmagazine*. 2016;3(1):11–19.
  30. Naibaho OH, Yamlean PVY, Wiyono W. Pengaruh basis salep terhadap formulasi sediaan salep ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) pada kulit punggung kelinci yang dibuat infeksi *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon*. 2013;2(2):27–33.

31. Rachmalia N, Mukhlisah I, Sugihartini N, Yuwono T. Daya iritasi dan sifat fisik sediaan salep minyak atsiri bunga cengkih (*Syzygium aromaticum*) pada basis hidrokarbon. *Maj Farm.* 2016;12(1):372–376.
32. Melkamu WW, Bitew LT. Green synthesis of silver nanoparticles using *Hagenia abyssinica* (Bruce) J.F. Gmel plant leaf extract and their antibacterial and anti-oxidant activities. *Heliyon.* 2021 Nov 24;7(11):e08459. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08459.
33. Mendis P, de Silva RM, de Silva KMN, Wijenayaka LA, Jayawardana K, Yan M. Nanosilver rainbow: a rapid and facile method to tune different colours of nanosilver through the controlled synthesis of stable spherical silver nanoparticles. *RSC Adv.* 2016;6(54):48792–48799. doi:https://doi.org/10.1039/C6RA08336F.
34. Taba P, Parmitha NY, Kasim S. Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Sebagai Bioreduktor dan Uji Aktivitasnya Sebagai Antioksidan. *Indones J Chem Res.* 2019;7(1):51–60. doi:https://doi.org/10.30598//ijcr.2019.7-ptb.
35. Sinko P, Singh Y. *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: Physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences: Sixth edition.*; 2013.
36. Handayani W. Pemanfaatan Tumbuhan Tropis untuk Biosintesis Nanopartikel Perak dan Aplikasinya sebagai Indikator Kolorimetri Keberadaan Logam Berat. Published online 2011.
37. Otari S V, Patil RM, Nadaf NH, Ghosh SJ, Pawar SH. Green synthesis of silver nanoparticles by microorganism using organic pollutant: its antimicrobial and catalytic application. *Environ Sci Pollut Res.* 2014;21(2):1503–1513. doi:https://doi.org/10.1007/s11356-013-1764-0
38. Lee SH, Jun B-H. Silver nanoparticles: synthesis and application for nanomedicine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):865. doi:https://doi.org/10.3390/ijms20040865
39. Timberlake KC. *General, organic, and biological chemistry: structure of life.* 3 ed. Prentice Hall; 2010.
40. Jiang XC, Chen CY, Chen WM, Yu AB. Role of citric acid in the formation of silver nanoplates through a synergistic reduction approach. *Langmuir.* 2010;26(6):4400–4408. doi:https://doi.org/10.1021/la903470f
41. Ristian I. *Kajian pengaruh konsentrasi perak nitrat (AgNO<sub>3</sub>) terhadap ukuran nanopartikel perak.* Published online 2013.
42. Mulfinger L, Solomon SD, Bahadory M, Jeyarajasingam A V, Rutkowsky SA, Boritz C. Synthesis and study of silver nanoparticles. *J Chem Educ.* 2007;84(2):322–325. doi:https://doi.org/10.1021/ed084p322
43. Aditha SK, Kurdekar AD, Chunduri LAA, Patnaik S, Kamisetti V. Aqueous based reflux method for green synthesis of nanostructures: Application in CZTS synthesis. *MethodsX.* 2016;3:35–42. doi:https://doi.org/10.1016/j.mex.2015.12.003
44. La Spina R, Mehn D, Fumagalli F, dkk. Synthesis of citrate-stabilized silver nanoparticles modified by thermal and ph preconditioned tannic acid. *Nanomaterials.* 2020;10(10):2031. doi:https://dx.doi.org/10.3390/nano10102031
45. Venkatesham M, Ayodhya D, Madhusudhan A, Babu NV, Veerabhadram G. A novel green one-step synthesis of silver nanoparticles using chitosan: catalytic activity and antimicrobial studies. *Appl Nanosci.* 2014;4(1):113–119. doi:https://doi.org/10.1007/s13204-012-0180-y
46. Taurina W, Sari R, Hafinur UC, Wahdaningsih S, Isnindar I. Optimization of Stirring Speed And Stirring Time Toward Nanoparticle Size of Chitosan-Siam Citrus Peel (*Citrus nobilis* L. var *Microcarpa*) 70% Ethanol Extract. *Maj Obat Tradis.* 2017;22(1):16–20. doi:https://doi.org/10.22146/

- tradmedj.24302
47. Pinto V V, Ferreira MJ, Silva R, Santos HA, Silva F, Pereira CM. Long time effect on the stability of silver nanoparticles in aqueous medium: effect of the synthesis and storage conditions. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp.* 2010;364(1–3):19–25. doi:10.1016/j.colsurfa.2010.04
  48. Akhtar F, Rizvi MMA, Kar SK. Oral delivery of curcumin bound to chitosan nanoparticles cured Plasmodium yoelii infected mice. *Biotechnol Adv.* 2012;30(1):310–320. doi:https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.05.009
  49. González-Garcinuño Á, Masa R, Hernández M, Domínguez Á, Tabernero A, Del Valle EM. Levan-capped silver nanoparticles for bactericidal formulations: Release and activity modelling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1502. doi:https://doi.org/10.3390/ijms20061502
  50. Sivera M, Kvitek L, Soukupova J, dkk. Silver nanoparticles modified by gelatin with extraordinary pH stability and long-term antibacterial activity. *PLoS One.* 2014;9(8):e103675. doi:https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0103675
  51. Likos CN, Vaynberg KA, Löwen H, Wagner NJ. Colloidal stabilization by adsorbed gelatin. *Langmuir.* 2000;16(9):4100–4108. doi:10.1021/la991142d
  52. Prasetiowati AL, Prasetya AT, Wardani S. Sintesis Nanopartikel Perak dengan Bioreduktor Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Uji Aktivitasnya sebagai Antibakteri. *Indones J Chem Sci.* 2018;7(2):160–166.
  53. Ardana M, Aeyni V, Ibrahim A. Formulasi dan optimasi basis gel HPMC (hidroxy propyl methyl cellulose) dengan berbagai variasi konsentrasi. *J Trop Pharm Chem.* 2015;3(2):101–108. doi:https://doi.org/10.25026/jtpc.v3i2.95
  54. Ulaen SPJ, Banne Y, Suatan RA. Pembuatan salep anti jerawat dari ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). *J Ilm Farm.* 2012;3(2):45–49.
  55. Mappa T, Edy HJ, Kojong N. Formulasi gel ekstrak daun sasaladahan (*Peperomia pellucida* (L.) HBK) dan uji efektivitasnya terhadap luka bakar pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Pharmacon.* 2013;2(2):49–55.
  56. Praptiwi P, Iskandarsyah I, Kuncari ES. Evaluasi, uji stabilitas fisik dan sineresis sediaan gel yang mengandung minoksidil, apigenin dan perasan herba seledri (*Apium graveolens* L.). *Indones Bull Heal Res.* 2014;42(4):213–222.
  57. Husnani H, Al Muazham MF. Optimasi Parameter Fisik Viskositas, Daya Sebar dan Daya Lekat Pada Basis Natrium CMC dan Carbopol 940 Pada Gel Madu Dengan Metode Simplex Lattice Design. *J Ilmu Farm dan Farm Klin.* 2017;14(1):11–18.