

Formulasi sediaan mikroemulsi gel anti jerawat mengandung kombinasi minyak jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan minyak zaitun (*Olea europaea* L.)

Sani Ega Priani, Wulan Kartika Dewi, Amila Gadri

Program Studi Farmasi, Universitas Islam Bandung (UNISBA)

Corresponding author: egapriani@gmail.com

Abstrak

Jerawat adalah penyakit kulit yang paling sering terjadi dan timbul akibat penyumbatan atau inflamasi pada kelenjar pilosebacea. *Propionibacterium acnes* diketahui merupakan bakteri utama pemicu terjadinya inflamasi pada jerawat. Minyak jinten hitam dan minyak zaitun diketahui memiliki aktivitas antibakteri sehingga dapat dikembangkan untuk pengobatan jerawat karena infeksi. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antibakteri kombinasi minyak jinten hitam dan minyak zaitun terhadap *P. acnes* dan memformulasikannya ke dalam bentuk sediaan mikroemulsi gel. Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi agar pada konsentrasi kombinasi minyak 0,25; 0,5; dan 1%. Formulasi sediaan mikroemulsi gel dilakukan dengan menggunakan *cremophor RH 40* sebagai surfaktan, gliserin sebagai kosurfaktan, dan viscolam mac 10 sebagai *gelling agent*. Karakterisasi sediaan meliputi pengujian organoleptis, pH, viskositas, sifat alir, ukuran globul, dan stabilitas termodinamik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi minyak 0,5% sudah memberikan aktivitas antibakteri terhadap *P. acnes* dengan diameter hambat $12,47 \pm 1,07$ mm. Formula optimum mikroemulsi gel adalah formula yang mengandung minyak (6%), *cremophor RH 40* (35%), gliserin (35%), dan gel viskolam 20%. Sediaan mikroemulsi gel memiliki rata-rata ukuran globul 120 nm yang memenuhi persyaratan ukuran globul mikroemulsi. Sediaan mikroemulsi gel stabil berdasarkan hasil uji stabilitas termodinamik dengan tidak terlihat adanya pemisahan fase.

Kata kunci : Minyak jinten hitam, Minyak zaitun, *P. acnes*, Mikroemulsi gel

Formulation of anti acne microemulsion gel containing combination of black seed oil (*Nigella sativa* L.) and olive oil (*Olea europaea* L.)

Abstract

Acne vulgaris is the most common skin disease involving blockage and/or inflammation of pilosebaceous unit. *Propionibacterium acnes* has been recognized as pus-forming bacteria triggering an inflammation in acne. Black seed and olive oil are herbal medicines that known have antibacterial activity, that could be develop for acne treatment. This research was conducted to determine antibacterial activity of black seed and olive oil combination against *P. acnes* and develop the microemulsion gel preparation containing of the oil. Antibacterial activity test was conducted by agar diffusion method at concentration at 0,25; 0,5; and 1% of oil combination. Microemulsion gel was made using *cremophor RH 40* as surfactant, glycerine as cosurfactant, and viscolam mac 10 as gelling agent. Microemulsion gel was evaluated by organoleptic, pH, rheological properties, spreadability, droplet size, and thermodynamic stability test. The result showed that concentration 0,5% of oil combination has antibacterial activity towards *P. acnes* with inhibitory diameter $12,47 \pm 1,069$ mm. Optimum formula microemulsion gel with the finest characteristic, containing the oil combination (6%), *cremophor RH 40* (35%), gliserin (35%), and viscolam gel 20%. The

average of droplet size microemulsion gel is 120 nm and those size are qualify with the droplet size of microemulsion. The microemulsion gel was stabile based on thermodynamic stability tests without phase separation.

Keywords: *black seed oil, olive oil, P. acnes, microemulsion gel*

Pendahuluan

Jerawat adalah penyakit kulit yang paling sering terjadi di dunia yang terjadi pada sekitar 91% pria dan 79% wanita di usia remaja (Semyonov, 2010). Jerawat atau *acne vulgaris* terjadi karena adanya penyumbatan atau inflamasi pada kelenjar minyak/pilosebacea (Trute, 2009). Meskipun jerawat bukan termasuk ke dalam penyakit infeksi, namun beberapa bakteri diketahui tumbuh pada area jerawat dan memicu terjadinya inflamasi. *Propionibacterium acnes* berperan penting dalam munculnya jerawat salah satunya dengan menginduksi munculnya mediator inflamasi seperti interleukin 1 α (IL-1 α) and tumor necrosis factor- α /TNF α (Contassot dkk., 2014).

Beberapa jenis minyak nabati diketahui memiliki aktivitas antibakteri sehingga dapat digunakan untuk pengobatan jerawat karena infeksi, seperti minyak jinten hitam dan minyak zaitun. Minyak jinten hitam diketahui mengandung senyawa yang memiliki aktivitas antibakteri seperti Timokuinon dan α -pinene. Timokuinon mampu menghambat pertumbuhan bakteri dengan menghambat sintesis protein dan RNA (El Tahir dkk., 2006). Minyak jinten hitam diketahui memiliki aktivitas antibakteri terhadap *P. acnes* dengan nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) sebesar 0,5% (Priani dkk., 2016). Pada penelitian ini minyak jinten hitam diformulasi dalam kombinasi bersama minyak zaitun.

Minyak zaitun juga diketahui memiliki aktivitas antibakteri. *Hydroxytyrosol*, *tyrosol*, dan *oleuropein* adalah kandungan dari minyak zaitun yang diketahui memiliki aktivitas antibakteri. Penelitian menunjukkan bahwa minyak zaitun mengandung squalene yang memiliki aktivitas antioksidan dan *moisturizer* yang membuat minyak zaitun

dapat digunakan untuk pengobatan penyakit pada kulit seperti jerawat, psoriasis, dan dermatitis. Kandungan-kandungan dalam minyak zaitun ini diharapkan mampu membantu efek pengobatan jerawat dari minyak jinten hitam. (Cui dkk., 2015; Waterman & Lockwood, 2007).

Mikroemulsi didefinisikan sebagai emulsi yang stabil secara termodinamik dengan ukuran globul 10-200 nm. Kelebihan dari sediaan mikroemulsi diantaranya bersifat stabil, jernih, dan mempunyai tingkat solubilisasi yang tinggi sehingga dapat mempermudah proses masuknya obat ke dalam kulit (Grampurohit dkk., 2011). Mikroemulsi cocok digunakan untuk penghantaran senyawa lipofilik ke kulit seperti senyawa aktif berbentuk minyak. Pembuatan sediaan mikroemulsi sesuai untuk pengobatan jerawat karena mampu meningkatkan penetrasi senyawa aktif ke dalam kelenjar pilosebacea yang bersifat lipofil (Vyas, 2014). Salah satu kekurangan dari sediaan mikroemulsi adalah viskositasnya yang rendah dan waktu kontak yang singkat. Untuk meningkatkan oklusifitas dan waktu kontak sediaan dengan kulit maka ke dalam formula mikroemulsi akan ditambahkan *gelling agent* sehingga membentuk sediaan mikroemulsi gel (Mehta dkk., 2015). Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antibakteri kombinasi minyak jinten hitam dan minyak zaitun terhadap *P. acnes* dan memformulasikannya ke dalam bentuk sediaan mikroemulsi gel. Sediaan akhir akan dikarakterisasi secara fisik untuk memastikan kesesuaian mutu dan stabilitasnya.

Metode

Alat. Alat penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah autoklaf, inkubator, pH meter (Mettler Toledo), stirrer (Ika Lab),

sentrifugator (Genesys 10 UV), GC-MS (Simadzu QP2010), *particle size analyzer* (Beckman Coulter) dan viscometer Brookfield RV (D 220), dan alat-alat gelas laboratorium riset UNISBA.

Bahan. Bahan utama yang digunakan pada penelitian ini adalah minyak jinten hitam (PT. Lantabura Internasional), Minyak zaitun (PT. Lantabura Internasional), Cremophor RH 40, Glyserin, Viscolam Mac 10. Sebagai bakteri uji digunakan *Propionibacterium acnes* ATCC 11827.

Prosedur

Minyak jinten hitam dan minyak zaitun dikarakterisasi secara fisik melalui penentuan nilai bilangan penyabunan, bilangan asam, bilangan Iod, indeks bias, bilangan peroksida, putaran optik dan berat jenis. Selain itu dilakukan karakterisasi kandungan senyawa minyak dengan menggunakan instrument GC-MS yang dilakukan di Universitas Pendidikan Indonesia (UPI).

Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi agar terhadap *P. acnes*. Komposisi minyak jinten hitam dan minyak zaitun adalah 1:1 dan diuji pada konsentrasi 0,25; 0,5; dan 1 %, yang diencerkan dengan pelarut PEG 400 : aquadest (1 :1). Media yang digunakan adalah *Tryptic soy agar* (TSA). Perbandingan yang digunakan adalah antibiotik klindamisin dengan kontrol negatif PEG 400 : aquadest (1 : 1). Pengujian dilakukan dengan mencampurkan 20 mL media TSA yang telah dicairkan (suhu 45-53⁰C) dengan 100 μ L suspensi bakteri. Campuran dihomogenkan dengan cara diputar perlahan lalu didiamkan hingga padat. Setelah memadat dibuat sumur menggunakan perforator. Sebanyak 100 μ L larutan uji dimasukkan kedalam sumur. Cawan petri diinkubasi pada suhu 37 ⁰C selama 24 jam. (Pannu dkk., 2011)

Untuk memilih surfaktan dan kosurfaktan yang sesuai dilakukan uji ketercampuran. Dilakukan pencampuran antara kombinasi minyak dengan surfaktan/kosurfaktan dengan perbandingan 1:1. Kemudian dilihat ketercampuran dan stabilitasnya. Surfaktan

yang digunakan yaitu tween 80 dan *cremophor* RH 40, sedangkan kosurfaktan yang digunakan propilenglikol, PEG 400 dan *transcutol*.

Pada optimasi formula mikroemulsi, dibuat 6 formula dengan variasi konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan. Perbandingan surfaktan dan kosurfaktan adalah 1:1. Mikroemulsi dibuat menggunakan alat *magnetic heater stirrer*. Surfaktan, minyak dan kosurfaktan dicampurkan dalam gelas kimia kemudian dipanaskan pada suhu 40⁰ C dan aquadest ditambahkan pada suhu yang sama. Selanjutnya seluruh campuran dikocok dengan *magnetic heater stirrer* dengan kecepatan 300 rpm selama 10 menit. Hasil optimasi formula mikroemulsi dievaluasi berupa pengamatan organoleptis serta pengukuran nilai persen transmittan (Wani dkk., 2015).

Untuk membuat sediaan mikroemulsi gel, ke dalam formula mikroemulsi ditambahkan gel viskolam, pengawet dan antioksidan. Dibuat stok gel viskolam pada konsentrasi 8%. Selanjutnya gel tersebut dimasukkan ke dalam sistem mikroemulsi pada konsentrasi 20%. Mikroemulsi gel dibuat dengan cara, mencampurkan mikroemulsi dengan *gelling agent* menggunakan *stirrer* dengan kecepatan 300 rpm selama 15 menit. Terhadap sediaan mikroemulsi gel yang dihasilkan dilakukan evaluasi meliputi pengamatan organoleptis, viskositas dan persen transmittan. Penambahan zat-zat tambahan yakni metil paraben (0,18% b/v), propil paraben (0,02% b/v) dilarutkan ke dalam gliserin yang sudah dipanaskan sedangkan alfa tokoferol (0,03% b/v) didispersikan ke dalam fase minyak (Wani dkk., 2015). Selanjutnya Dilakukan evaluasi terhadap sediaan mikroemulsi gel yang meliputi:

1. Pengamatan Organoleptis, meliputi pengamatan terhadap warna, bau, kejernihan dan konsistensi dari mikroemulsi gel yang dibuat.
2. Pengujian Homogenitas, sediaan diletakkan diatas kaca objek kemudian ditekan dengan kaca objek lain hingga

merata, selanjutnya diamati homogenitas sediaan secara visual.

3. Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter pada suhu ruang.
4. Pengukuran Nilai Persen Transmitan. Transparansi mikroemulsi ditentukan dengan cara mengukur persen transmitan pada panjang gelombang 650 nm dengan menggunakan aquadest sebagai blanko menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Tandel dkk., 2015).
5. Pengukuran Daya Sebar. Sebanyak 0,5 g sediaan mikroemulsi gel diletakan diantara dua buah plat yang sudah ditandai dengan diameter lingkaran 1cm kemudian dioleskan mikroemulsi-gel. Lalu diletakkan plat gelas sebagai penutup yang ditambahkan bobot sebesar 500g. Kemudian didiamkan selama 5 menit (Wani dkk., 2015).
6. Pengukuran Viskositas dan sifat alir dilakukan menggunakan viscometer Brookfield RV (D220) dengan spindle no 15 (Wani dkk., 2015).
7. Pengujian Ukuran *Globul*. Pengujian karakteristik mikrostruktur dan morfologi pada sediaan mikroemulsi menggunakan *particle size analyzer* (PSA) (Tandel dkk., 2015).

Evaluasi Stabilitas Termodinamik Sediaan

1. Uji *Heating Cooling Cycle*
Formulasi disimpan pada mesin pendingin dengan suhu diantara 4 °C dan 45 °C dengan penyimpanan pada masing-masing suhu tidak kurang dari 48 jam dengan perlakuan siklus sebanyak tiga kali. Formulasi yang stabil pada suhu tersebut digunakan kembali untuk dilakukan pengujian sentrifugasi (Tandel dkk., 2015).
2. Uji Sentrifugasi
Formulasi selanjutnya disentrifugasi pada kecepatan 3500 rpm selama 30 menit. Seluruh formulasi yang tidak menunjukkan adanya pemisahan dilakukan uji *freeze-thaw* (Tandel dkk., 2015).
3. Uji *Freeze-Thaw*
Metode uji *freeze-thaw* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu -21°C

selama 48 jam kemudian dipindahkan ke suhu 25 °C selama 48 jam (1 siklus). Selanjutnya dilakukan sebanyak tiga kali siklus. Setiap satu siklus, dilihat ada tidaknya pemisahan fase (Tandel dkk., 2015).

Hasil dan Pembahasan

Pada tahap awal dilakukan pemeriksaan sifat fisik dan kimia minyak jinten hitam dan minyak zaitun. Hal ini dilakukan untuk memastikan bahwa minyak yang digunakan memenuhi persyaratan. Hasil karakteristik minyak dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Sifat fisik bahan baku minyak

Parameter Uji	Minyak Jinten Hitam	Minyak Zaitun
Warna	Kuning kecoklatan	Kuning kecoklatan
Bau	Khas	Khas
Bentuk	Cairan	Cairan
Berat Jenis	0,9183	0,9108
Indeks Bias	14,721	14,663
B.Penyabunan	197,62	197,59
B. Asam	15,69	1,36
B. Iod	116,29	77,3
B. Peroksida	Negatif	Negatif

Untuk mengetahui kandungan senyawa dilakukan GC-MS. Berdasarkan hasil pengujian diketahui jika minyak jinten hitam mengandung timokuinon sebesar 18,14%, α -pinen sebesar 1,8% dan komposisi minyak lemak didominasi oleh asam linoleat sebesar 37,91%. Minyak jinten hitam telah diketahui memiliki aktivitas antibakteri dari senyawa volatil yaitu α -pinen dan timokuinon. Berdasarkan hasil penelitian senyawa α -pinen diketahui memiliki aktivitas antibakteri bakteri *P. acnes*. Timokuinon juga diketahui memiliki aktivitas antibakteri baik terhadap bakteri gram positif dan gram negatif (Edris dkk., 2015; El-Tahir, 2006). Pada minyak zaitun kandungan asam lemak didominasi oleh asam oleat sebesar 57,17% lalu diikuti dengan asam linoleat sebesar 12,09% sedangkan kandungan *Saturated Fatty Acids* (SFAs) yaitu asam palmitat sebesar 19,93%. Asam linoleat dan asam palmitat diketahui mampu menghambat *P. acnes*. (Lee dkk., 2009).

Tabel 2. Hasil uji antibakteri

Bahan Uji	Diameter Hambat (mm)
Klindamisin 1000 ppm	21,85 ± 1,13
Pembawa	-
Kombinasi minyak 0,25%	-
Kombinasi minyak 0,5%	12,47 ± 1,07
Kombinasi minyak 1%	16,23 ± 0,16

Hasil uji aktivitas antibakteri terdapat pada Tabel 2. Hasil uji memperlihatkan adanya aktivitas antibakteri terhadap *P. Acnes* pada konsentrasi 0,5% dan 1%. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada konsentrasi mulai dari 0,5%, kombinasi minyak memiliki aktivitas antibakteri yang kuat terhadap *P. acnes* jika dilihat dari nilai diameter hambatnya. Menurut Davis and Stout tahun 1971 diketahui bahwa suatu sampel dikatakan memiliki aktivitas antibakteri kuat jika memiliki nilai diameter hambat 10-20 mm. Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pengujian aktivitas antibakteri minyak jinten hitam tunggal terhadap *P. acnes*, hasil uji menunjukkan pada konsentrasi 0,5% memberikan nilai diameter hambat 12,50 mm (Priani dkk., 2016). Hal tersebut menunjukkan bahwa kemungkinan efek antibakteri yang ditimbulkan oleh kombinasi minyak jinten hitam dan minyak zaitun adalah efek aditif yaitu efek hambat kombinasi yang bekerja secara independen. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk memastikan efek kombinasi yang terjadi.

Sebelum dilakukan optimasi formula mikroemulsi sebelumnya dilakukan uji ketercampuran minyak dengan surfaktan dan kosurfaktan untuk menjadi dasar pemilihan surfaktan dan kosurfaktan dalam formulasi mikroemulsi. Hasil uji menunjukkan bahwa kombinasi minyak memiliki ketercampuran yang paling baik dengan surfaktan Cremophor RH 40 dan kosurfaktan Gliserin, Sehingga pembawa tersebut dipilih dalam optimasi mikroemulsi.

Dibuat 6 formula mikroemulsi gel dengan variasi konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan pada perbandingan surfaktan dan kosurfaktan 1:1. Evaluasi awal keberhasilan mikroemulsi dilihat dari uji %

transmitan. Nilai % transmitan menggambarkan kejernihan atau transparansi mikroemulsi, semakin besar nilainya kejernihannya semakin baik (Aparna, 2014). Nilai % transmitan lebih dari 90% menggambarkan bahwa sistem memiliki kejernihan yang baik dan memenuhi kriteria mikroemulsi (Thakkar dkk., 2011).

Berdasarkan nilai % transmitan (Tabel 3), formula optimum mikroemulsi yang dipilih adalah F6. Kedalam formula F6 ditambahkan gel viscolam juga pengawet dan antioksidan untuk memperoleh formula akhir mikroemulsi gel (Tabel 4). Terhadap formula mikroemulsi gel yang dihasilkan dilakukan berbagai evaluasi untuk memastikan karakteristik dan stabilitasnya. Hasil uji ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 3. Hasil optimasi formula mikroemulsi

Bahan (%)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
M. jinten hitam	3	3	3	3	3	3
M. zaitun	3	3	3	3	3	3
Cremophor	21	24	27	30	33	35
Gliserin	21	24	27	30	33	35
Aquadest ad	100	100	100	100	100	100
% Transmitan	82,9	85,7	86	85,7	88,2	90,7

Tabel 4. Formula akhir mikroemulsi gel

Bahan	F6S (%)
M. jinten hitam	3
M. zaitun	3
Cremophor RH 40	35
Gliserin	35
Gel Viskolam 8%	20
Metil Paraben	0,18
Propil Paraben	0,02
Alfa tokoferol	0,03
Aquadest ad	100

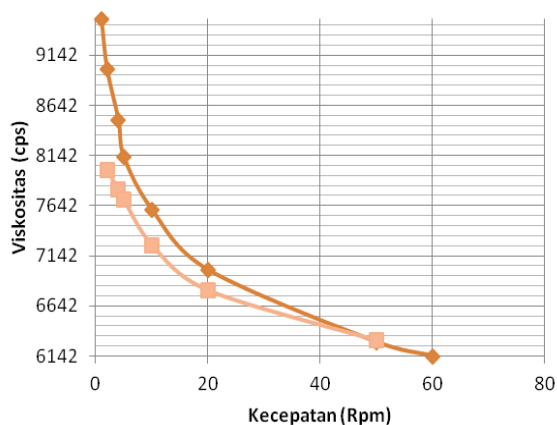
Hasil pengamatan organoleptis menunjukkan bila sediaan berwarna kuning, transparan, dengan bau khas minyak jinten hitam (Gambar 1). Dalam pengujian pH diperoleh nilai 7,14 yang masih dalam kondisi netral dan berada pada pH yang masih bisa ditoleransi oleh kulit. Evaluasi daya sebar dilakukan untuk melihat kemampuan sediaan menyebar saat diaplikasikan di permukaan kulit. Persyaratan daya sebar sediaan topikal

adalah 5-7 cm, dan sediaan mikroemulsi gel yang dihasilkan memenuhi persyaratan tersebut (Garg dkk., 2002).



Gambar 1. Sediaan mikroemulsi gel

Pengujian viskositas yang disertai dengan uji sifat alir berkaitan dengan konsistensi sediaan saat proses aplikasi di kulit. Berdasarkan hasil uji sifat alir diketahui bahwa sediaan memiliki kriteria cairan non-newton dengan sifat alir tiksotropik (Gambar 2). Sifat alir tiksotropik ditandai dengan adanya penurunan viskositas pada pemberian gaya dan nilai titik baliknya menjadi kecil. Tipe aliran tiksotropik dianggap sebagai sistem yang ideal untuk sediaan topikal karena kemudahan dalam pengaplikasian. (Shinde dkk., 2012).



Gambar 2. Diagram alir sediaan

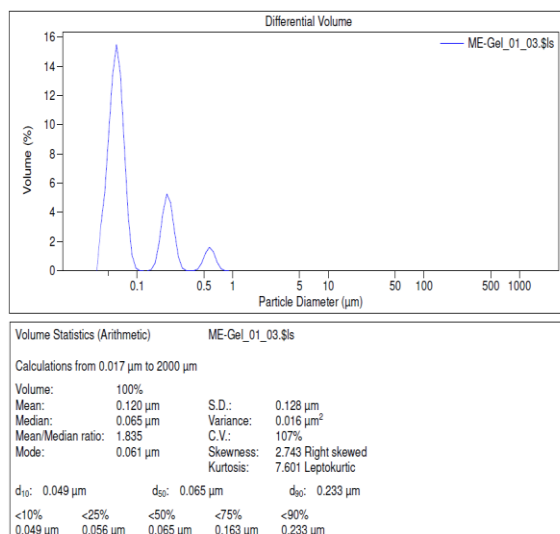
Pengujian juga dilakukan untuk melihat kestabilan sediaan dalam penyimpanan baik karena pengaruh suhu ataupun pengaruh gaya gravitasi. Sediaan diuji dengan tiga pengujian stabilitas yakni *heating cooling*, sentrifugasi, dan *freeze thaw cycle*. Hasilnya menunjukkan bila sediaan stabil pada ketiga

uji dimana tidak terjadi pemisahan fase ataupun *creaming* (Tabel 5). Rendahnya tegangan antarmuka pada sistem dispersi yang terjadi menyebabkan sistem bersifat stabil secara termodinamik (Shinde dkk.,

Tabel 5. Hasil evaluasi sediaan akhir

Jenis Evaluasi	Hasil
Organoleptis	Kuning jernih, dengan bau khas
Homogenitas	Homogen
pH	7,14 ± 0,03
% Transmittan	90,17 ± 0,94
Daya Sebar (cm)	5,6 ± 0,67
Viskositas (cps)	10.967 ± 440,4
Sifat Alir	Tiksotropik
<i>Heating cooling</i>	Stabil
Sentrifugasi	Stabil
<i>Freeze Thaw</i>	Stabil

Sediaan mikroemulsi adalah sistem emulsi dengan ukuran globul 10-200 nm. Untuk memastikan bahwa sediaan berada dalam kisaran tersebut dilakukan uji % transmittan dan penentuan ukuran globul. Hasil pengujian menunjukkan bahwa sediaan memiliki nilai transmittan >90% yang menggambarkan kejernihan mikroemulsi akibat ukuran globul yang berada dalam skala nanometer atau mikrometer. Hasil uji dengan alat *particle size analyzer* juga menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi gel memenuhi persyaratan karena memiliki rata-rata diameter globul 120 nm (Gambar 3).



Gambar 3. Hasil uji PSA

Kesimpulan

Kombinasi minyak biji jinten hitam dan minyak zaitun memiliki aktivitas antibakteri kuat terhadap *P.acnes* dimulai pada konsentrasi 0,5% dengan nilai diameter $12,47 \pm 1,07$ nm. Formula mikroemulsi gel yang mengandung kombinasi minyak biji jinten hitam dan minyak zaitun yang paling baik adalah minyak (6%), surfaktan *cremophor RH 40* (35%), kosurfaktan gliserin (35%), dan gel viskolam (20%). Sediaan mikroemulsi gel memenuhi kriteria sediaan secara farmasetik dengan nilai rata-rata diameter globul 120 nm. Sediaan mikroemulsi gel stabil berdasarkan hasil uji stabilitas termodinamik.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada prodi farmasi UNISBA yang memberikan bantuan dana untuk kegiatan penelitian ini. Dan terimakasih kepada PT. Lantabura Internasional yang telah memberikan bahan baku minyak jinten hitam dan minyak zaitun.

Daftar Pustaka

- Contassot, E. & French, L. (2014). New Insight into Acne Pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, 134, 310-313.
- Cui, Z., Xin, M., Yin, H., Zhang, J., Han, F., 2015, Topical use of olive oil preparation to prevent radiodermatitis: results of a prospective study in nasopharyngeal carcinoma patients, *Int J Clin Exp Med.*, 8(7), 11000–11006.
- Edris, A. E., Hamdy, A. S., Zainab, S., Amal, S. H., 2015, Analysis and Antibacterial Activity of *Nigella Sativa* Essential Oil Formulated in Microemulsion System, *Journal of Olea Science*, 64(2), 223-228.
- El-Tahir, K. E. & Bakeet, D.M., 2006, The Black Seed *Nigella Sativa* Linnaeus - A Mine For Multi Cures: A Plea For Urgent Clinical Evaluation Of Its Volatile Oil, *Journal Med Science*, 1(1), 1-19.
- Garg A, Aggarwal, D, Garg, S, Singla, AK., 2002, Spreading of semisolid formulations An update, *Pharm Tech*, 2002, 84 -104.
- Grampurohit, N., Ravikumar, P., & Mallya R, 2011, Microemulsions For Topical Use— A Review, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 45, 100-107.
- Lee, K.M; Moon, S.S., 2009, Antibacterial effect of naturally occurring unsaturated fatty acids from *Prunus japonica* against *Propionibacterium acnes*, *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 9(1):90-96.
- Mehta, D.P., Hemendrasinh, J.R., Dhiren, P.S., Chainsesh, N.S., 2015, A Review of Microemulsion Based Gel, *Research J. Pharm and Tech*, 8(2), 118-126.
- Pannu, J., McCarthy, A., Martin, A., Hamouda, T., Ciotti, S., Sutcliffe, J., 2011, In Vitro Antibacterial Activity of NB-003 against *Propionibacterium acnes*, *Antimicrob agent and Chemother*, 55(9), 4211–4217.
- Priani, S. E., Kurniati, T, Mulqie, L., Mulyanti, D, 2016, Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Jinten Hitam (*Nigella Sativa* Linn.) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* Dan Formulasinya Dalam Bentuk Sediaan Mikroemulsi, *Prosiding Seminar Nasional Penelitian dan PKM Kesehatan*, 2(1), 7-13.
- Semyonov, L., 2010, Acne as a public health problem, *Italian Journal of Public Health*, 7 (2), 112-114.
- Shinde, U., Phokahar, S., and Modani, S., 2012, Design and Evaluation of Microemulsion Gel System of Nadifloxacin, *Indian J Pharm Sci.*, 74(3), 237–247.
- Thakkar, H., Nangesh, J., Parmar, M., & Patel, D., 2011, Formulation and characterization of lipid-based drug delivery system of raloxifene-microemulsion and self-microemulsifying drug delivery system, *J Pharm Bioallied Sci.*, 3(3), 442–448.
- Tandel, H., Patel, P., & Jani, P., 2015, Preparation And Study Of Efavirenz Microemulsion Drug Delivery System For Enhancement Of Bioavailability,

- European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 2(5), 1156-117.
- Truter, I., 2009, EBPP: Acne Vulgaris, *SA Pharmaceutical Journal*, 4, 12-19.
- Vyas, A. Sonker, A.K., Gidwani, B. (2014). Carrier-Based Drug Delivery System for Treatment of Acne. *The Scientific World Journal*, 14, 1-14.
- Wani, RR, Patil, M.P., Dhurjad, P, Chaudhari, C.A., Kshirsagar, S.J., 2015, Microemulsion Based Gel: A Novel Approach In Delivery of Hydrophobic Drugs, *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*, 5(4), 597-604.
- Waterman, E. and Lockwood., 2007, Review Article: Avtive Component And Clinical Application Of Olive Oil, *Altern Med Rev.*, 12(4), 331-42.