

Formulation and Evaluation of Piperine-Containing Microhydrogel Preparations as Anti-Acne Agents

Retty Handayani^{1,2*}, Nurul Auliasari¹, Clarissa F. Khaerunnisa¹, Adith P. Kusumawardhana¹, and Raden M. Febriyanti²

¹Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut, Garut - Indonesia.

²Program Studi Doktor, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang - Indonesia

³Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang - Indonesia

Abstract

Acne is an inflammatory skin condition characterised by the formation of papules, blackheads, pustules, scarring and nodules. Although conventional acne treatment is available with antibiotics, its use has side effects and in long-term use causes antibiotic resistance. This study aims to formulate and evaluate topical micro hydrogels containing piperine as a potential anti-acne drug. Three formulations containing piperine with varying concentrations of 10% (F1A), 20% (F1B), and 30% (F1C) were prepared using chitosan and NaTPP as the micro hydrogel base. The minimum inhibitory concentration (MIC) of piperine against *Propionibacterium acne* was tested by solid dilution method. Characterisation of the physicochemical properties of the microhydrogel was carried out on organoleptic parameters, homogeneity, spreadability, pH, and viscosity. The stability test of the formula was carried out for 28 days. Of the three formulas, F1A showed moderate activity against *P. acne* (inhibition diameter 10.26 ± 0.57 mm) and fulfilled the quality requirements for micro hydrogel preparations.

Keywords: Anti-acne, Micro hydrogel, Piperine, *Propionibacterium acne*

Formulasi dan Evaluasi Sediaan Mikrohdrogel dengan Kandungan Piperin sebagai Anti Jerawat

Abstrak

Jerawat adalah kondisi peradangan kulit yang ditandai dengan pembentukan papula, komedo, pustula, jaringan parut, dan nodul. Meskipun perawatan jerawat secara konvensional telah tersedia yaitu dengan antibiotik, tetapi penggunaannya memiliki efek samping dan dalam penggunaan jangka Panjang menyebabkan resistensi antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan dan mengevaluasi mikro hidrogel topikal yang mengandung piperin sebagai obat anti jerawat yang potensial. Tiga formulasi yang mengandung piperin dengan variasi konsentrasi 10% (F1A), 20% (F1B), dan 30% (F1C) dibuat dengan menggunakan kitosan dan NaTPP sebagai basis mikrohdrogel. Konsentrasi hambat minimum (KHM) piperin terhadap *Propionibacterium acne* diuji dengan metode dilusi padat. Karakterisasi terhadap sifat fisikokimia mikrohdrogel dilakukan terhadap parameter organoleptik, homogenitas, daya sebar, pH, dan viskositas, pH. Uji stabilitas terhadap formula dilakukan selama 28 hari. Dari ketiga formula, F1A menunjukkan aktivitas yang sedang terhadap *Propionibacterium acne* (diameter hambat 10.26 ± 0.57 mm) dan memenuhi persyaratan mutu untuk sediaan mikrohdrogel.

Kata Kunci: Anti jerawat, Mikrohdrogel, Piperin, *Propionibacterium acne*

Article History:

Submitted 11 September 2024

Revised 06 November 2024

Accepted 11 December 2024

Published 17 May 2025

*Corresponding author:

raden.maya@unpad.ac.id

Citation:

Handayani, R.; Auliasari, N.; Khaerunnisa C.F.; Kusumawardhana, A.P.; Febriyanti, R.M. Formulation and Evaluation of Piperine-Containing Microhydrogel Preparations as Anti-Acne Agents. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2025: Vol. 12 Suppl. 2 : 112-118.

1. Pendahuluan

Acne vulgaris atau jerawat adalah kelainan kulit yang terjadi ketika sel-sel kulit mati, minyak, dan bakteri menyumbat folikel rambut yang menyebabkan komedo hitam, komedo putih, nodul, papula, dan pustula pada kulit.^{1,2} Jerawat merupakan salah satu kelainan kulit yang paling umum terjadi pada remaja terutama pada masa pubertas.³

Patogenesis jerawat melibatkan kerusakan pada keratinisasi epidermis, sekresi androgen, fungsi sebacea, pertumbuhan bakteri, inflamasi, dan respon imun. Mikroorganisme utama yang bertanggung jawab atas kondisi ini adalah *Propionibacterium acne* (bakteri anaerob), *Staphylococcus aureus*, dan *Staphylococcus epidermidis* (bakteri aerob).⁴⁻⁶ Mikroorganisme ini berkembang biak dengan cepat yang pada akhirnya menghasilkan pertumbuhan jerawat.^{1,7}

Penggunaan antibiotik secara luas dan dalam jangka panjang untuk pengobatan jerawat telah mengakibatkan penyebaran strain bakteri yang resisten dan kegagalan pengobatan.⁵ Meningkatnya frekuensi penggunaan berbagai antibiotik sebagai pengobatan juga dapat menyebabkan perkembangan resistensi antibiotik dan berbagai efek samping, termasuk eritema, fotosensitivitas, dermatitis alergi, dan iritasi kulit yang berlebihan.^{8,9} Perkembangan resistensi antibiotik bersifat multifaktorial, termasuk sifat spesifik dari hubungan bakteri dengan antibiotik, cara penggunaan antibakteri, karakteristik inang, dan faktor lingkungan.¹ Dengan mempertimbangkan rasio antara risiko dan manfaat dari penggunaan antibiotik jangka panjang, penggunaan antibiotik untuk pengobatan jerawat perlu diminimalisir. Oleh karena itu, diperlukan alternatif yang efektif untuk pengobatan jerawat untuk mengurangi kemungkinan resistensi antibiotik.

Alternatif terapi untuk pengobatan mikroorganisme yang resisten terhadap antibiotik adalah dengan menggunakan ekstrak tanaman. Ada banyak keuntungan dalam menggunakan senyawa antimikroba dari tanaman obat, seperti efek samping yang lebih sedikit, toleransi pasien yang lebih baik, lebih ekonomis, penerimaan yang lebih baik karena sejarah penggunaan yang panjang, dan dapat diperbaharui karena tersedia di alam. Tidak seperti obat sintesis, antimikroba antimikroba yang berasal dari tanaman tidak terkait dengan efek samping dan memiliki potensi terapi yang besar untuk berbagai penyakit infeksi. Saat ini, beberapa studi klinis melaporkan hasil yang baik terkait penggunaan ekstrak tanaman dan sediaan herbal untuk pengobatan jerawat.^{1,6,7,10-12}

Piperine adalah komponen bioaktif utama lada (*Piper*

sp.), yang memberikan rasa pedas dan menggigit. Alkaloid alami ini memiliki banyak efek kesehatan yang telah terbukti dan sifat terapeutik yang bermanfaat termasuk antimikroba, antioksidan, dan anti-inflamasi. Dalam pengobatan tradisional, piperin diperhitungkan karena memiliki aktivitas antiseptik, insektisida, anti bakteri, serta memiliki manfaat untuk pencernaan dan memiliki sifat diuretik, yang menunjukkan keserbagunaannya dalam berbagai aplikasi medis dan kesehatan.¹³⁻¹⁶

Menurut penelitian sebelumnya, piperin memiliki aktivitas antibakteri yang efektif terhadap bakteri penyebab jerawat.^{13,14,17} Namun, tidak praktis untuk menggunakan piperin secara langsung. Formulasi sediaan gel yang ada saat ini masih memiliki bioavailabilitas yang rendah.⁸ Untuk mengatasi masalah ini, piperin diformulasikan menjadi sediaan mikrohidrogel, dengan pembawa nanopartikel kitosan dan NaTPP dan basis gel Carbopol 940, polimer sintesis yang terdiri dari karbomer ikatan silang yang membentuk struktur mikrogel. Gel adalah sediaan setengah padat yang dapat diaplikasikan pada kulit dengan lebih mudah daripada lotion dan krim.^{6,8,18}

Penelitian ini dirancang untuk memformulasikan mikrohidrogel piperin dengan menggunakan kitosan dan NaTPP. Mikrohidrogel yang dibuat dievaluasi untuk memilih komposisi yang optimal dan kemudian dievaluasi lebih lanjut untuk parameter lainnya. Selanjutnya, dilakukan uji aktivitas antibakteri untuk memeriksa khasiat mikrohidrogel piperin secara *in vitro*.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini Spektrometri Massa (MS), magnetik stirrer (DFN stirrer ST 6), alat sentrifugasi (Dlab, DM0408®), sonikator (GT Sonik®), Particle Size Analyzer (PSA) (HORIBA Scientific®), Spektrofotometer UV-Vis (Thermo Scientific®).

2.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah isolat piperin, aquadest, carbopol 940 (PT. Brataco), trietanolamin (TEA) (PT. DPH), phenoxyethanol, mikropartikel, gliserin, kitosan, natrium tri-polyphosphate (NaTPP), media agar (MHA) (Himedia), NaCl 0.9%. Bakteri uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu bakteri *Propionibacterium acnes* yang diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas MIPA Universitas Garut.

2.3. Prosedur

2.3.1. Identifikasi Piperin

Identifikasi senyawa Piperin secara kimia dilakukan dilaboratorium instrumen Fakultas MIPA Universitas Garut yaitu dengan menggunakan Spektroskopi Massa (MS)

2.3.2. Uji aktivitas antibakteri

Uji zona hambat dilakukan dengan menginokulasi 20 mL medium *Mueller Hinton Agar* (MHA) cair dengan 1×10^8 CFU/mL *Propionibacterium acne* dan dipindahkan ke dalam cawan petri steril dengan diameter dalam 8,5 cm. Media dibiarkan mengeras. Sumuran kemudian dibor dengan penggerek gabus steril berdiameter 6 mm. Selanjutnya sumuran diisi dengan 20 μ L masing-masing sediaan pada konsentrasi uji yang telah ditetapkan. Cawan petri diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Untuk aktivitas antibakteri, diameter zona hambat diukur dalam satuan milimeter menggunakan jangka sorong.^{1,19}

2.3.3. Karakterisasi Mikropartikel Kosong

Optimasi mikropartikel dengan variasi polimer kitosan dan Natrium tripolifosfat. Dapat dilihat pada Tabel 1. Formulasi nanopartikel kitosan NaTPP dibuat dengan 3 variasi konsentrasi kitosan yaitu F1 (kitosan 0.1%), F2 (kitosan 0.2%), dan F3 (kitosan 0.3%). Untuk semua formula digunakan NaTPP 0.1% dengan perbandingan kitosan : NaTPP yaitu 5 : 1.

2.3.4. Pembuatan Nanopartikel Piperin

Piperin ditimbang sebanyak 2 gram dilarutkan dengan 5 ml DMSO untuk mendapatkan konsentrasi 40%, kemudian diambil sebanyak 0.375 ml (konsentrasi 10%), 0.750 ml (konsentrasi 20%) dan 1.125 ml (konsentrasi 30%) masing-masing dilarutkan dalam larutan kitosan 5ml yang berada pada pengaduk magnetik, selanjutnya ditambahkan Natrium Tripolifosfat (NaTPP) 0.1% sebanyak 1ml kedalam larutan campuran tersebut secara terus menerus dibawah putaran pengaduk magnetik selama 50 menit pada suhu ruang. Kemudian larutan disentrifugasi dengan kecepatan 4000rpm selama 50 menit Setelah

hasil sentrifugasi dipisahkan antara supernatan dan endapan. Endapan yang terbentuk diresuspensi dalam 1 ml aquades de-ion selanjutnya diultrasonikasi selama 10 menit pada suhu ruang. Terhadap supernatan yang diperoleh dilakukan karakterisasi.

2.3.5. Karakterisasi mikropartikel

Karakterisasi mikropartikel dilakukan dengan menentukan ukuran partikel menggunakan PSA dan pengukuran efisiensi penjerapan nanopartikel piperin dengan kitosan dan NaTPP sebagai polimer.

2.3.6. Formulasi Basis Hidrogel

Dibuat tiga variasi formulasi basis gel dengan variasi konsentrasi Carbopol 940 yang ditampilkan pada Tabel 1.

Terhadap formula basis hidrogel terbaik, dilakukan formulasi lanjut dengan menambahkan bahan aktif piperin dengan variasi konsentrasi 10% (F1A), 20% (F1B), dan 30% (F1C.)

2.3.7. Karakterisasi dan Uji Stabilitas Mikro Hidrogel

Karakterisasi mikrohidrogel meliputi pemeriksaan organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, dan daya sebar. Uji stabilitas fisik dilakukan terhadap parameter yang sama selama proses penyimpanan pada suhu ruangan, diamati perubahannya setiap 7 hari selama 28 hari. Pengamatan dilakukan pada hari ke-0, 7, 14, 21 dan 28.

8. Hasil

3.1. Identifikasi piperin

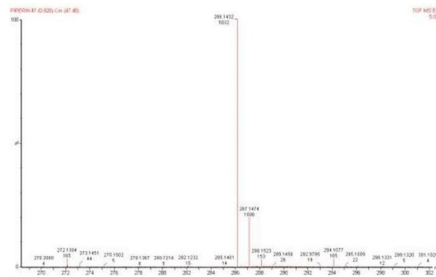
Piperin yang diperoleh diidentifikasi dengan spektroskopi massa (Gambar 1). Piperine memiliki berat molekul 285.35 g/mol.

3.2. Uji aktivitas antibakteri piperin terhadap *Propionibacterium acnes*

Pada penelitian ini dilakukan uji pendahuluan untuk

Tabel 1. Formula Basis Hidrogel

Komponen formula	Bahan	Komposisi (%)		
		F1	F2	F3
Gelling agent	Carbopol 940	0,5	1,0	1.5
Humektan	Gliserin	5	5	5
Pengental	Trietanolamin	1	1	1
Pengawet	Phenoxyethanol	1	1	1
Pelarut	Aquadest	Ad 100	Ad 100	Ad 100



Gambar 1. Hasil spektroskopi massa

mengetahui adanya aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Propionibacterium acne* penyebab jerawat dari isolat *piperin*. Uji aktivitas antibakteri dapat digunakan untuk menentukan nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan untuk melihat aktivitas antibakteri yang dimiliki pada isolat *piperin*. Besarnya diameter hambat yang diberikan menunjukkan potensi aktivitas antibakteri piperin. Perbandingan diameter hambat ditampilkan pada Gambar 2.

Diameter zona hambat meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi piperin dari 10% (10.26 ± 0.57 mm) ke 14% (13.49 ± 2.59 mm). Secara statistik, terdapat perbedaan signifikan ($p < 0.05$) antara F1A (10%) dengan F1C (14%), yang menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi piperin berpengaruh signifikan terhadap daya antibakterinya. Namun, tidak terdapat perbedaan signifikan antara F1A (10%) dan F1B (12%), serta antara F1B (12%) dan F1C (14%). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi dari 10% ke 12% dan dari 12% ke 14% tidak menghasilkan perbedaan yang signifikan pada diameter zona hambat. Klindamisin 0,1% (33.12 ± 0.30 mm) menunjukkan diameter zona hambat yang secara signifikan lebih besar dibandingkan semua kelompok piperin ($p < 0.05$), menunjukkan efektivitas antibakteri yang jauh lebih kuat.

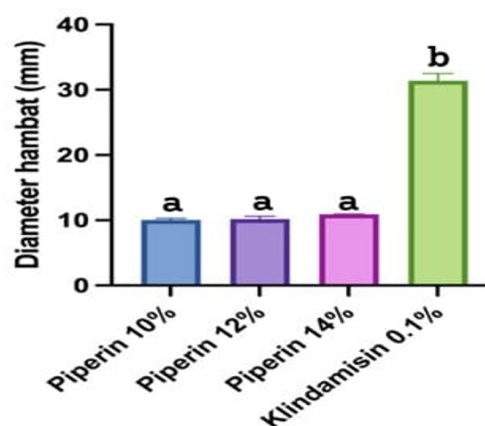
3.3. Hasil Evaluasi Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas Nanopartikel Kitosan NaTPP (Nanopartikel Kosong)

Optimasi nanopartikel kosong dilakukan terhadap tiga variasi konsentrasi polimer kitosan dan satu konsentrasi polimer tripolifosfat. Variasi konsentrasi dibuat untuk mengetahui konsentrasi optimal, tingkat keseragaman ukuran nanopartikel yang terbentuk dengan syarat ukuran nanopartikel dari rentang 1-1000 nm. Sedangkan *Indeks Polidispersitas* (IP) merupakan nilai yang menunjukkan distribusi ukuran partikel. Nilai IP kurang dari 0.5 bersifat monodispersi sedangkan IP dengan nilai lebih dari 0.5 bersifat polidispersitas.

Berdasarkan hasil dari uji karakteristik nanopartikel kosong formulasi 1 dengan konsentrasi kitosan 0.1% dan NaTPP 0.1% yang menunjukkan tingkat keseragaman ukuran partikel yang memiliki ukuran paling kecil oleh sebab itu nanopartikel kosong formulasi 1 digunakan dalam formulasi nanopartikel yang mengandung isolat piperin.

3.4. Hasil Evaluasi Formulasi Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas (PDI) Mikropartikel dengan Isolat Piperin

Tahap selanjutnya adalah pembuatan formulasi nanopartikel menggunakan variasi konsentrasi isolat piperin. Pengujian *Particle Size Analyzer* (PSA) Dilakukan untuk mengetahui distribusi ukuran partikel dan tingkat homogenitas dalam nanopartikel yang diuji. Hasil evaluasi ukuran partikel dan *indeks polidispersitas* (PDI) ditampilkan pada Tabel 2 Gambar 3.



Gambar 2. Perbandingan diameter hambat piperin dan Klindamisin

Tabel 2. Ukuran partikel dan indeks polidispersitas (PDI) formula mikropartikel piperin

Formula	Hasil	
	Ukuran Partikel (nm)	Indeks Polidispersitas (PDI)
F1A	1.779	1,013
F1B	1.855	0,997
F1C	2.055	1,057

3.5. Hasil Evaluasi Persentase Efisiensi Enkapsulasi Formulasi Nanopartikel yang Mengandung Isolat Piperin

Penentuan kadar dari isolat piperin yang tidak terenkapsulasi dilakukan dengan cara sentrifugasi nanopartikel guna untuk memisahkan endapan dan supernatan. Kadar isolat piperin bebas yang tidak terenkapsulasi dalam supernatan kemudian ditetapkan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 341 nm yang dibandingkan terhadap kurva baku piperin. Pengujian persentase efisiensi enkapsulasi yang menunjukkan persentase zat aktif yang berhasil dijerap oleh nanopartikel ditunjukkan pada Tabel 3.

3.6. Evaluasi formulasi mikrohidrogel

Hasil evaluasi formulasi yang meliputi organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, dan uji daya sebar menunjukkan bahwa tidak ada perubahan organoleptik dan homogenitas selama masa penyimpanan 28 hari, memiliki nilai pH sesuai rentang uji 5.69-5.96, viskositas 30.000-43.000, dan nilai daya sebar 5.30-5.70. Selain itu, fungsi utama, yaitu aktivitas antibakteri dari semua formulasi, tetap stabil untuk periode waktu yang diuji.

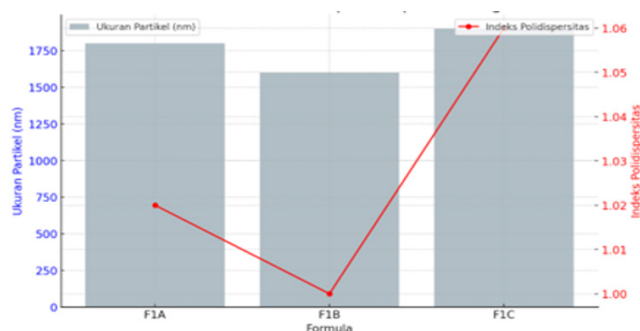
3.7. Uji Aktivitas Antibakteri Formulasi Mikrohidrogel Piperin

Hasil uji aktivitas antibakteri formula menunjukan daya hambat yang berbanding lurus dengan konsentrasi uji, Zona hambat untuk F1A (10.26 ± 0.57), F1B (11.13 ± 0.15) dan F1C (13.49 ± 2.59) sedangkan Kontrol positif klindamisin 0.1% (33.12 ± 0.30), Zona hambat terbesar diberikan oleh formula F1C yaitu 13.49 ± 2.59 mm.

4. Pembahasan

Propionibacterium acnes merupakan bakteri penyebab utama jerawat karena efek imunomodulatornya yang unik yang terutama menginduksi proses inflamasi. Makrofag kulit secara langsung diinduksi oleh *protein heat-shock* dari *Propionibacterium acnes* untuk menghasilkan beberapa sitokin pro-inflamasi termasuk interleukin-6 (IL-6) dan kemoatraktan neutrofil; interleukin-8 (IL-8), terutama menstimulasi migrasi neutrofil yang menyebabkan lesi jerawat dan pembentukan nanah. Neutrofil kemudian menghasilkan radikal bebas oksigen untuk membunuh bakteri. Namun, produksi radikal bebas yang berlebihan, yang dirangsang oleh *Propionibacterium acnes*, menyebabkan kebocoran radikal bebas di dalam ruang ekstraseluler, yang menghancurkan epitel folikel dan mempercepat perkembangan respon inflamasi. Oleh karena itu, *Propionibacterium acnes* telah dikenal sebagai salah satu target utama untuk pengobatan jerawat.²⁰

Piperin diformulasikan dalam bentuk mikrohidrogel dengan Carbopol-940. Penggunaan Carbopol dapat memperpanjang waktu tinggal obat pada kulit dan mempercepat pelepasan zat aktif yang baik. Dalam pembuatan gel yang diformulasikan, eksipien seperti Phenoxyethanol digunakan sebagai pengawet. Hal ini dikarenakan penggunaan media berbasis air yang rentan terhadap pertumbuhan mikroba.¹⁹ Dibandingkan dengan piperin murni, piperin dalam sediaan mikrohidrogel memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik. Aktivitas antibakteri dari semua gel yang diformulasikan lebih tinggi daripada piperin murni, menunjukkan bahwa ekstrak tanaman dalam formulasi gel lebih efisien sebagai anti-jerawat terhadap *Propionibacterium acnes*.



Gambar 3. Grafik Ukuran Partikel dan PDI Mikropartikel piperin

Tabel 3. Efisiensi penyerapan piperin dalam basis mikrohidrogel

Formula	Absorbansi	Kadar	Rata-rata ± SD	Kadar piperin yang tidak terjerap	% Efisiensi
F1A	0.323	9.59	9.31 ± 0.47	0.07	93.13
	0.323	9.59			
	0.304	8.77			
F1B	0.207	4.59	4.61 ± 0.02	0.77	23.07
	0.208	4.63			
	0.208	4.63			
F1C	0.362	11.27	11.15 ± 0.11	0.63	37.17
	0.359	11.14			
	0.357	11.05			

Ket : F1A : konsentrasi piperin 10%; F1B : konsentrasi piperin 20%; F1C : konsentrasi piperin 30%

Berdasarkan data hasil penelitian, peningkatan konsentrasi piperin dalam formula (dari F1A hingga F1C) sejalan dengan peningkatan diameter zona hambat terhadap *Propionibacterium acnes*, menunjukkan efektivitas antimikroba yang meningkat.

Mekanisme piperin sebagai antibakteri diduga melalui disrupsi membran sel bakteri, yang menyebabkan kebocoran komponen intraseluler esensial, serta inhibisi enzim metabolik yang mengganggu sintesis protein dan asam nukleat. Akibatnya, terjadi kematian sel bakteri dan terbentuk zona hambat yang signifikan pada medium kultur.

Hasil evaluasi formulasi menunjukkan bahwa formula F1C memenuhi syarat untuk semua parameter. Nilai daya sebar lebih dari 5 g.cm/det menunjukkan bahwa formulasi tersebut memiliki raba kulit yang baik. Sedangkan viskositas gel cukup tinggi yaitu lebih dari 30.000 cps diharapkan sediaan dapat menempel lebih lama dikulit dan mencegahnya me dari kulit selama atau setelah aplikasi.²¹ Jumlah Carbopol yang sama digunakan sebagai bahan dasar untuk semua formulasi yang menyebabkan pengukuran daya sebar dan viskositas tetap berada dalam kisaran tersebut.²²

5. Simpulan

Mikrohidrogel mengandung piperin dibuat dengan basis kitosan dan NaTPP memiliki efisiensi penyerapan yang memenuhi syarat. Evaluasi formula dan uji stabilitas mikrohidrogel piperin menunjukkan memenuhi syarat penilaian stabilitas pada kondisi yang diuji. Uji antibakteri menunjukkan bahwa mikrohidrogel yang dibuat memiliki efek antibakteri yang sedang - kuat. Dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa sistem mikrohidrogel piperin yang dibuat merupakan formulasi yang ideal untuk sediaan gel anti jerawat.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa data yang dipublikasikan

pada naskah ini tidak ada konflik kepentingan terhadap pihak manapun.

Daftar Pustaka

1. Borse RR, Premchandani LA, Dhankani AR, Pawar SP. Formulation and Evaluation of Herbal Anti-Acne Gel Containing Neem and Garlic Extract. IJPPR. 2020;17(2):84-94. www.ijppr.humanjournals.com
2. Dragicevic N, Maibach HI. Liposomes and Other Nanocarriers for the Treatment of Acne Vulgaris: Improved Therapeutic Efficacy and Skin Tolerability. *Pharmaceutics*. 2024;16(3). doi:10.3390/pharmaceutics16030309
3. Olutunmbi Y, Paley K, English JC. Adolescent Female Acne: Etiology and Management. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008;21(4):171-176. doi:10.1016/j.jpag.2007.07.004
4. Brown TL, Petrovski S, Dyson ZA, Seviour R, Tucci J. The formulation of bacteriophage in a semi solid preparation for control of propionibacterium acnes growth. *PLoS One*. 2016;11(3). doi:10.1371/journal.pone.0151184
5. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-973.e33. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.037
6. Fitriani L, Afifah, Ismed F, Bakhtiar A. Hydrogel formulation of usnic acid and antibacterial activity test against propionibacterium acne. *Sci Pharm*. 2019;87(1). doi:10.3390/scipharm87010001
7. Ansong JA, Asante E, Johnson R, et al. Formulation and Evaluation of Herbal-Based Antiacne Gel Preparations. *Biomed Res Int*. 2023;2023. doi:10.1155/2023/7838299
8. Hin KF, Yusof YA, Salim N, Mohd Amin NAA. Formulation and characterization of polyherbal anti-acne gel containing Citrus aurantifolia and Aloe barbadensis extracts for the management of acne vulgaris. *Food Res*. 2023;6(Supplementary 3):45-53. doi:10.26656/fr.2017.6(s3).4
9. Nawarathne NW, Wijesekera K, Wijayarathne GB, Napagoda M. Development of novel topical cosmeceutical formulations with antimicrobial activity against acne-causing microorganisms from *Coriandrum sativum* L. *J Sci*. 2023;14(1):1-17. doi:10.4038/jsc.v14i1.60

10. Wahyuningsih ES, Sumaryono W, Chaidir C. Combination Gel Formulation Extracts of Moringa Leaf and Red Betel Leaf as an Inhibitor of Acne-Causing Bacteria (*Propionibacterium acne* and *Staphylococcus aureus*). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 2021;8(3):18-23. doi:10.33096/jffi.v8i3.727
11. Eka Ermawati D, Ramadhani CI. Formulation of Anti-Acne Gel of Moringa Oleifera L Ethanolic Extract and Antibacterial Test on *Staphylococcus Epidermidis*. Vol 2019. www.journal.ugm.ac.id/v3/JFPS
12. Azrifitria A, Purwaningsih S, Fatmala AR. In vitro antimicrobial activity and formulation of herbal anti-acne gel containing *Rhizophora stylosa* fruits extract. *Pharmaciana*. 2022;12(3):309. doi:10.12928/pharmaciana.v12i3.21942
13. Gorgani L, Mohammadi M, Najafpour GD, Nikzad M. Piperine—The Bioactive Compound of Black Pepper: From Isolation to Medicinal Formulations. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2017;16(1):124-140. doi:10.1111/1541-4337.12246
14. Gopalakrishna PK, Jayaramu RA, Boregowda SS, et al. Piperine-Loaded In Situ Gel: Formulation, In Vitro Characterization, and Clinical Evaluation against Periodontitis. *Gels*. 2023;9(7). doi:10.3390/gels9070577
15. Alshehri S, Bukhari SI, Imam SS, et al. Formulation of Piperine-Loaded Nanoemulsion: In Vitro Characterization, Ex Vivo Evaluation, and Cell Viability Assessment. *ACS Omega*. 2023;8(25):22406-22413. doi:10.1021/acsomega.2c08187
16. Raj Joshi D, Chandra Shrestha A, Adhikari N. A REVIEW ON DIVERSIFIED USE OF THE KING OF SPICES: PIPER NIGRUM (BLACK PEPPER). *Int J Pharm Sci Res*. 2018;9(10):4089. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.9(10).4089-01
17. Stojanović-Radić Z, Pejčić M, Dimitrijević M, et al. Piperine-A Major Principle of Black Pepper: A review of its bioactivity and studies. *Applied Sciences (Switzerland)*. 2019;9(20). doi:10.3390/app9204270
18. Bilal M, Lubis MS, Yuniarti R, Nasution HM. Formulation Of Anti-Acne Extract Aloe Vera (*Aloe Vera (L.) Burm.f.*) In Hibiting The Activity Of *Propionibacterium Acnes*. *International Journal of Health and Pharmaceutical*. 2023. 3(2), 241–248. <https://doi.org/10.51601/ijhp.v3i1.140>
19. Kusuma SAF, Abdassah M, Valas BE. Formulation and evaluation of anti acne gel containing citrus aurantifolia fruit juice using carbopol as gelling agent. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018;10(4):147-152. doi:10.22159/ijap.2018v10i4.26788
20. Rathore C, Gupta N, Kapoor V, Sharma N, Rajput DS. FORMULATION, DEVELOPMENT AND EVALUATION OF POLYHERBAL GEL FOR EFFECTIVE TREATMENT OF ACNE. *Asian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2021;10(2):8-18. doi:10.38164/ajper/10.2.2021.8-18
21. Chen MX, Alexander KS, Baki G. Formulation and Evaluation of Antibacterial Creams and Gels Containing Metal Ions for Topical Application. *J Pharm (Cairo)*. 2016;2016:1-10. doi:10.1155/2016/5754349
22. Kola-Mustapha AT, Yohanna KA, Ghazali YO, Ayotunde HT. Design, formulation and evaluation of *Chasmanthera dependens* Hochst and *Chenopodium ambrosioides* Linn based gel for its analgesic and anti-inflammatory activities. *Heliyon*. 2020;6(9). doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04894