

## OPTIMASI FORMULASI SEDIAAN NANOEMULGEL MINYAK NYAMPLUNG (*Calophyllum inophyllum* L.) SEBAGAI ANTI JERAWAT DENGAN UJI ANTIBAKTERI SECARA *IN VITRO*

## OPTIMIZATION OF NANOEMULGEL FORMULATION OF NYAMPLUNG OIL (*Calophyllum inophyllum* L.) AS AN ANTI-ACNE AGENT THROUGH *IN VITRO* ANTIBACTERIAL TESTING

Fhadilla Aulya<sup>1</sup>, Erindyah Retno Wikantyasning<sup>1</sup>, Juwita Rahmawati<sup>1\*</sup>

Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah  
Surakarta, Sukoharjo, Indonesia.

\*E-mail correspondence : [jr673@ums.ac.id](mailto:jr673@ums.ac.id)

Dikirim 13 November 2025; ; Disetujui : 27 November 2025 ; Diterbitkan : 30 November 2025.

### Abstrak

Minyak nyamplung (*Calophyllum inophyllum* L.) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes* berkat kandungan flavonoid, saponin, steroid, dan triterpenoid. Karena minyak ini lipofilik dan kurang stabil, dibuat nanoemulsi untuk meningkatkan stabilitas dan efektivitas. Penelitian ini memvariasikan Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan, serta mengoptimasi formula nanoemulsi menggunakan *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan *software Design Expert* versi 13. Tujuh formulasi diuji berdasarkan transmitansi, waktu terbentuk emulsi, dan pH. Formula optimum mengandung 50% Tween 80 dan 30% PEG 400 dengan desirability 0,910. Formula ini diformulasikan menjadi nanoemulgel dan dievaluasi organoleptik, homogenitas, viskositas, pH, daya sebar, daya lekat, serta stabilitas fisik melalui tiga siklus freeze-thaw. Nanoemulgel berbentuk semi padat, hijau bening, bau khas minyak nyamplung, tekstur lembut, dan homogen. Semua parameter sesuai karakteristik sediaan topikal. Uji aktivitas antibakteri menunjukkan nanoemulgel efektif menghambat *Propionibacterium acnes* meski dalam kategori irradikal.

**Kata Kunci:** Anti jerawat, Minyak nyamplung, Nanoemulgel, *Propionibacterium acnes*.

### Abstract

*Calophyllum inophyllum* L. oil exhibits antibacterial activity against *Propionibacterium acnes* due to the presence of active compounds such as flavonoids, saponins, steroids, and triterpenoids. However, its lipophilic nature and instability necessitate formulation as a nanoemulsion to enhance stability and efficacy. This study varied Tween 80 as the surfactant and PEG 400 as the cosurfactant, optimizing the nanoemulsion formulation using *Simplex Lattice Design* (SLD) with *Design Expert* version 13 software. Seven formulations were evaluated based on transmittance, emulsion formation time, and pH. The optimal formulation contained 50% Tween 80 and 30% PEG 400 with a desirability value of 0.910. This formulation was then prepared into a nanoemulgel and assessed for organoleptic properties, homogeneity, viscosity, pH, spreadability, adhesiveness, and physical stability through three freeze-thaw cycles. The nanoemulgel was semi-solid, transparent green, possessed a characteristic *Calophyllum inophyllum* oil odor, a soft texture, and uniform consistency. All evaluation parameters met the criteria for topical preparations. Antibacterial testing demonstrated the nanoemulgel effectively inhibited *Propionibacterium acnes*, albeit classified as a mild inhibitor.

**Keywords:** Anti-acne, Nanoemulgel, Nyamplung oil, *Propionibacterium acnes*.

## PENDAHULUAN

Kulit adalah pelindung tubuh yang mengandung mikrobiota *Propionibacterium acnes*, bakteri dominan pada kelenjar sebacea yang menyebabkan jerawat (Amna, 2020). Jerawat timbul akibat produksi berlebih minyak di kelenjar sebacea yang menyumbat saluran folikel rambut dan pori-pori, membentuk komedo yang dapat terinfeksi bakteri menyebabkan peradangan (Wardania *et al.*, 2020). Pengobatan jerawat meliputi terapi topikal untuk kasus ringan dan terapi sistemik untuk berat (Priani *et al.*, 2023). Antibiotik sering digunakan, namun pemakaian tanpa pengawasan dapat menyebabkan resistensi dan iritasi (Hafsari *et al.*, 2015). Oleh karena itu, agen anti jerawat alami dari tumbuhan, termasuk minyak nyamplung (*Calophyllum inophyllum* L.), yang antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes* (IC<sub>50</sub> 11-12 mm at 25%-40% konsentrasi) (Artanti *et al.*, 2020) menjadi alternatif pengobatan. Minyak nyamplung juga berperan dalam penyembuhan luka dan produk kecantikan (Cahaya *et al.*, 2022), mengandung steroid, flavonoid, saponin, dan triterpenoid yang bersifat anti jerawat (Artanti *et al.*, 2020).

Artanti *et al.* (2020) menggunakan minyak nyamplung sebagai *face oil*, yang kurang nyaman untuk kulit berminyak. Penelitian ini memformulasikannya sebagai nanoemulgel yang meningkatkan penetrasi ke folikel rambut dan mengontrol pelepasan bahan aktif, mengurangi iritasi, serta meningkatkan stabilitas dibanding gel konvensional (Ariani & Wulandari, 2022). Tween 80 dan PEG 400 dipilih sebagai surfaktan dan kosurfaktan karena kombinasi ini menghasilkan nanoemulsi jernih dengan ukuran partikel kecil, memperbaiki stabilitas nanoemulsi (Shabrina and Khansa, 2022). Optimasi formula dilakukan dengan *Simplex Lattice Design* menggunakan *software Design Expert* versi 13, diikuti uji antibakteri pada formula nanoemulgel terhadap *Propionibacterium acnes*.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan yaitu *Particle Size Analyzer* (PSA) (HORIBA SZ-100), alat uji daya lekat, alat uji daya sebar, viskosimeter RION (Viskotester VT-06E), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1280), inkubator (Mettler), *hot plate stirrer* (Thermo Scientific Cimarec), *magnetic stirrer* (Thermo Scientific Cimarec), pH meter (Ohaus), alat-alat gelas (Pyrex). Bahan-bahan yang digunakan adalah minyak nyamplung (*Calophyllum inophyllum* L.) *pharmaceutical grade* yang didapatkan dari *online shop* Dening Alam *Pure Oil* kota Banten, Tween 80 (Kimia Jaya Abadi Semarang), PEG 400 (Kimia Jaya Abadi Semarang), akuades (Kimia Jaya Abadi Semarang), Karbopol 940 (Kimia Jaya Abadi Semarang), Nipagin (Kimia Jaya Abadi Semarang), Triethanolamin (Kimia Jaya Abadi Semarang) bakteri *Propionibacterium acnes* (*online shop* By.Lab Official), *Mueller Hinton Agar* (MHA) dan media *McFarland 0,5* dari (Laboratorium Biologi Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta).

### Batas Bawah dan Atas dari Minyak Nyamplung, Tween 80 dan PEG 400

Design formula dimulai dengan membuat rancangan untuk mencari batas bawah dan atas minyak nyamplung, Tween 80 dan PEG 400 melalui 3 perbandingan yaitu 1:9, 2:8, 3:7, mengacu pada penelitian yang telah dilakukan oleh (Asyhari *et al.*, 2023). Design formula

menggunakan campuran surfaktan dan kosurfaktan (*S-mix*), minyak nyamplung, Tween 80, PEG 400 digabungkan dalam perbandingan yang berbeda yaitu (1:9; 2:8; dan 3:7) seperti pada Tabel 1. Dibuat dengan cara minyak nyamplung diaduk pada suhu 50 °C dan kecepatan 300 rpm selama 7 menit, lalu Tween 80 dimasukkan dan diaduk menggunakan *stirrer* selama 7 menit, PEG 400 ditambahkan dan diaduk kembali selama 7 menit. Terakhir 25 mL akuades ditambahkan secara titrasi dan diaduk kembali selama 7 menit. Lalu disonikasi selama 60 menit. Setelah itu dilakukan pengenceran dengan mengambil 1 mL nanoemulsi dan ditambahkan akuades hingga 100 mL. Pembacaan nilai transmitan dengan panjang gelombang 650 nm.

**Tabel 1. Komposisi formula nanoemulsi minyak Nyamplung 10–30% dengan variasi perbandingan Tween 80 dan PEG 400 pada rasio minyak:S-mix (surfaktan dan kosurfaktan) yang berbeda**

Minyak Nyamplung:S-mix	Formula	Minyak Nyamplung (%)	Perbandingan Surfaktan : Kosurfaktan	Surfaktan (%)	Kosurfaktan (%)
1:9	1	10	8:1	80	10
	2	10	7:2	70	20
	3	10	2:1	60	30
	4	10	5:4	50	40
2:8	1	20	7:1	70	10
	2	20	3:1	60	20
	3	20	5:3	50	30
	4	20	1:1	40	40
3:7	1	30	6:1	60	10
	2	30	5:2	50	20
	3	30	4:3	40	30
	4	30	3:4	30	40

### Optimasi dan Formulasi Nanoemulsi dengan *Simplex Lattice Design*

Nilai batas bawah dan atas dari minyak nyamplung, surfaktan, dan kosurfaktan ditetapkan berdasarkan perbandingan minyak nyamplung dan *S-mix* (surfaktan dan kosurfaktan) yaitu perbandingan 1:9, minyak 10%, Tween 80 sebesar 50-70% dan PEG 400 sebesar 10-40% sebagaimana tercantum dalam Tabel 2. Variabel terikat (respon) berupa nilai transmitan, waktu emulsi terbentuk, dan pH dievaluasi menggunakan perangkat lunak *Design Expert* versi 13 dengan metode *Simplex Lattice Design*. Rancangan percobaan menghasilkan 7 desain formulasi nanoemulsi sebagaimana ditampilkan pada Tabel 3. Respon transmitan, waktu emulsi terbentuk, dan pH dievaluasi kembali untuk menentukan formulasi optimal untuk nanoemulsi.

**Tabel 2. Rentang konsentrasi Tween 80 dan PEG 400 yang digunakan dalam optimasi formula nanoemulsi minyak nyamplung**

Bahan	Batas Atas (%)	Batas Bawah (%)
Tween 80	80	50
PEG 400	40	10

### Pembuatan Formulasi Nanoemulsi Minyak Nyamplung

Nanoemulsi dibuat dengan cara minyak nyamplung diaduk menggunakan *stirrer* dengan suhu 50 °C dan kecepatan 300 rpm selama 7 menit, lalu Tween 80 dimasukkan dan diaduk

selama 7 menit, PEG 400 dimasukkan dan diaduk kembali selama 7 menit. Akuades ditambahkan secara titrasi sambil diaduk selama 7 menit. Campuran kemudian disonikasi selama 60 menit (Firmansyah *et al.*, 2022). Keadaan fisik campuran diamati secara visual untuk menilai kejernihan atau kekeruhan sediaan.

### Evaluasi Nanoemulsi

Uji nilai transmitan dilakukan dengan mengambil sebanyak 1 mL nanoemulsi dicampurkan dengan 100 mL akuades. Nilai transmitan diukur pada panjang gelombang 650 nm menggunakan Spektrofotometer UV-Vis. Dengan persyaratan rentang nilai transmitan 90-100% (Firmansyah *et al.*, 2022).

**Tabel 3. Rancangan komposisi Tween 80, PEG 400, dan akuades dalam optimasi formula nanoemulsi minyak nyamplung menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD)**

Formula	Perbandingan Tween 80 : PEG 400	Komposisi (%)		
		Tween 80	PEG 400	Akuades
Run 1	1:0	70	10	20
Run 2	1:0	70	10	20
Run 3	0:1	50	30	20
Run 4	0,25:0,75	55	25	20
Run 5	0,50: 0,50	60	20	20
Run 6	0,75: 0,25	65	15	20
Run 7	0:1	50	30	20

Uji waktu emulsi terbentuk dilakukan dengan mengambil nanoemulsi sebanyak 20  $\mu$ L dicampur ke dalam 12,5 mL akuades menggunakan *magnetic stirrer* yang diatur pada kecepatan 150 rpm. Waktu yang dibutuhkan hingga campuran homogen tanpa gumpalan minyak dicatat. Waktu emulsi terbentuk yang baik kurang dari 1 menit (Asyhari *et al.*, 2023).

Uji pH nanoemulsi pada penelitian ini diukur dengan mencelupkan elektroda pH meter. Tepat 100  $\mu$ L campuran dicampur dengan 5 mL akuades. Campurannya dihomogenkan selama 1 menit. Pembacaan pH meter dilakukan setelah interval 5 menit untuk memastikan bahwa nilainya telah mencapai keadaan stabil dan belum berfluktuasi lebih lanjut. pH untuk sediaan topikal harus menyesuaikan pH kulit yaitu 4,5-6,5 (Asyhari *et al.*, 2023). Klarifikasi pada pengukuran pH dengan nanoemulsi yang sudah tercampur dengan akuades tidak perlu ditambahkan akuades kembali pada saat pengujian.

Uji ukuran globul nanoemulsi dilakukan hanya pada satu formula nanoemulsi optimal yaitu Tween 80 sebesar 50% dan PEG 400 sebesar 30%. Pembacaan nanoemulsi tidak dilakukan pengenceran. Nanoemulsi dianalisis menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Ukuran globul nanoemulsi berada pada rentang 20-200 nm untuk nanoemulsi (Asyhari *et al.*, 2023).

### Pembuatan Nanoemulgel Minyak Nyamplung

Nanoemulgel dibuat dengan mencampurkan nanoemulsi optimal Tween 80 sebesar 50% dan PEG 400 sebesar 30% ke dalam basis gel sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 4. Karbopol 940 dilarutkan dalam akuades 70 °C menggunakan mortir sambil dihaluskan hingga merata, kemudian didiamkan selama 24 jam. Setelah itu, pH gel dinetralkan dengan penambahan trietanolamin, dilanjutkan dengan penambahan nipagin dan diaduk hingga

homogen. Basis gel yang telah dibuat kemudian dicampurkan secara bertahap dengan nanoemulsi sambil diaduk hingga merata, kemudian disonikasi selama 1 jam (Indalifiany *et al.*, 2021).

### Evaluasi Nanoemulgel

Uji homogenitas Nanoemulgel dilakukan dengan mengambil 0,25 gram nanoemulgel dioleskan secara merata di atas kaca objek, kaca objek lain diletakkan di atasnya untuk meratakan sediaan. Homogenitas ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar pada sediaan (Suwarni *et al.*, 2022).

Uji organoleptis Nanoemulgel dilakukan dengan mengamati karakteristik fisik sediaan nanoemulgel minyak nyamplung meliputi warna, aroma, homogenitas, serta tekstur atau konsistensi (Indalifiany *et al.*, 2021).

Uji analisis pH Nanoemulgel dilakukan dengan mengkalibrasi pH meter dengan terlebih dahulu menggunakan larutan standar pH 4, pH 7 dan pH 10. Setelah dikalibrasi, pH meter digunakan untuk mengukur pH sediaan. Sediaan yang akan diuji ditempatkan dalam wadah, kemudian elektroda pH meter dicelupkan ke dalam nanoemulgel, lalu nilai pH dicatat. Untuk sediaan topikal, pH ideal harus sesuai dengan pH kulit, yaitu antara 4,5 dan 6,5 (Suwarni *et al.*, 2022).

**Tabel 4. Komposisi formula nanoemulgel minyak nyamplung menggunakan basis gel karbopol 940**

Bahan	%
Nanoemulsi Minyak Nyamplung	20
Karbopol 940	2
Trietanolamin	1
Nipagin	0,2
Akuades	Hingga 100

Uji Viskositas Nanoemulgel dilakukan dengan menggunakan alat viskometer *Brookfield* dengan prosedur 100 mL sampel dimasukkan ke dalam *beaker glass*. Kemudian spindle dimasukkan tegak lurus ke dalam sampel dengan hati-hati agar tidak menyentuh dasar *beaker glass*, pengukuran dilakukan pada kecepatan 100 rpm selama 1 menit (Hanistya *et al.*, 2022). Kisaran viskositas nanoemulgel yang diharapkan adalah antara 500 dan 10.000 cP (Andriani *et al.*, 2023).

Uji Daya Sebar Nanoemulgel dilakukan dengan menempatkan 0,5 gram sediaan pada kaca bening yang dilapisi kertas grafik, kemudian dibiarkan menyebar selama 60 detik. Setelah itu, sediaan ditutup dengan cawan petri dan diberi beban berturut-turut sebesar 50 gram, 100 gram, dan 150 gram selama masing-masing 60 detik. Perubahan diameter sediaan diukur setelah pemberian beban. Rentang daya sebar yang baik untuk seluruh beban yaitu 50 gram, 100 gram dan 150 gram adalah antara 5 hingga 7 cm, yang menunjukkan konsentrasi yang aman untuk digunakan (Suwarni *et al.*, 2022).

Uji Daya Lekat Nanoemulgel dilakukan teknik uji dengan mengoleskan 0,2 gram nanoemulgel ke kaca objek dan ditempelkan pada kaca objek yang lain. Kaca objek dipasang pada alat tes dan dilepaskan beban seberat 80 gram. waktu yang dibutuhkan hingga kedua kaca terlepas dicatat. (Suwarni *et al.*, 2022). Persyaratan daya lekat yang baik untuk sediaan topikal adalah lebih dari 1 detik (Widyastuti *et al.*, 2023)

Uji Stabilitas Fisik Metode *Freeze thaw* dilakukan selama 3 siklus, dalam satu siklus, nanoemulgel disimpan pada suhu 4 °C selama 24 jam hingga membeku lalu dikeluarkan dan ditempatkan pada suhu tinggi (20-40 °C) selama 24 jam hingga kembali ke bentuk nanoemulgel semula. Kondisi fisik sediaan dibandingkan selama percobaan dengan sediaan sebelumnya untuk menganalisis perubahan atau tidak dengan menggunakan parameter pengamatan berupa karakteristik organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat (Dayanto, 2020).

#### Uji Antibakteri Pada Formula Optimal Nanoemulsi Tween 80 50% dan PEG 400 30%

Pembuatan Media Pengujian menggunakan *Mueller Hinton Agar* (MHA) diawali dengan menimbang MHA sebanyak 3,8 gram, kemudian dimasukkan ke dalam labu Erlenmeyer dan dilarutkan dalam 100 mL akuades. Larutan kemudian dihomogenkan dan dipanaskan di atas *hot plate* selama kurang lebih 10 menit hingga MHA larut sempurna. Setelah dihomogenkan, media disterilkan menggunakan autoklaf pada suhu 121 °C selama 15 menit. Setelah proses sterilisasi, media didinginkan hingga suhu sekitar 40 – 45 °C. Selanjutnya, MHA sebanyak 20 mL dituang ke dalam cawan petri dan dibiarkan hingga mengeras. (Alouw *et al.*, 2022).

Pembuatan Suspensi Bakteri Uji dilakukan dengan mengambil bakteri *Propionibacterium acnes* pada agar miring lalu disuspensikan ke dalam tabung reaksi yang berisi 2 mL larutan NaCl 0,9% hingga di peroleh kekeruhan yang sama dengan standar kekeruhan larutan *McFarland* 0,5. Apabila terlalu keruh dapat ditambah larutan NaCl, dan apabila masih terlalu jernih, dapat ditambahkan suspensi bakteri (Alouw *et al.*, 2022).

Pengujian dilakuan dengan mengambil 200 µL larutan suspensi bakteri *Propionibacterium acnes* diletakkan pada MHA yang sudah memadat. Suspensi bakteri diratakan dengan menggunakan *spreader glass* yang sebelumnya telah dipanaskan. Tunggu selama 15 menit agar suspensi bakteri menyerap pada MHA. Pengujian antibakteri ini menggunakan metode sumuran. Dibuat sebanyak 3 sumuran dengan menggunakan *cork borer* no. 4. Diambil tepat 20 mg nanoemulgel minyak nyamplung dengan kandungan sebanyak 2 mL minyak nyamplung, gel klindamisin 1% yang mengandung 0,2 mg klindamisin sebagai kontrol positif dan basis gel sebagai kontrol negatif, dan letakkan pada masing-masing sumuran dan ditandai. Inkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam. Evaluasi dilakukan melalui pengamatan zona hambat, kemudian diinterpretasikan dan mengidentifikasi area jelas yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan bakteri. Aktivitas antibakteri dari zona hambat diukur menggunakan penggaris, dan hasil pengukuran dirata-ratakan (Asyhari *et al.*, 2023). Klasifikasi zona hambat merujuk pada (Morales *et al.*, 2003) sebagaimana tercantum pada Tabel 5.

**Tabel 5. Klasifikasi daya hambat antibakteri berdasarkan diameter zona hambat (Morales *et al.*, 2003)**

Kategori	Zona hambat
Lemah	<5 mm
Sedang	5-10 mm
Kuat	10-20 mm
Sangat kuat	>20-30

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Batas Bawah dan Atas Komponen Nanoemulsi

Rancangan optimasi formula nanoemulsi minyak nyamplung ini dilakukan terlebih dahulu dengan membuat 3 perbandingan minyak:S-mix yaitu 1:9, 2:8, dan 3:7 yang disajikan pada tabel 6. Tujuan perbandingan ini adalah untuk menentukan batas bawah dan batas atas serta mendapatkan formula terbaik yang menghasilkan tampilan jernih secara visual ditandai dengan nilai transmittan lebih dari 90%. Berdasarkan pengamatan yang dilakukan dipilih perbandingan 1:9 dengan fase minyak nyamplung konsentrasi 10% karena memberikan kejernihan paling baik secara visual dengan nilai transmittan lebih dari 90% sebagaimana tercantum pada Tabel 6. Ditentukan batas bawah dan batas atas untuk Tween 80 dan PEG 400 ditunjukkan pada Tabel 2.

**Tabel 6. Nilai transmittan sediaan nanoemulsi minyak nyamplung pada rasio minyak:S-mix (surfaktan dan kosurfaktan) 1:9, 2:8, dan 3:7 dengan variasi konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan dengan hasil terbaik nanoemulsi didapatkan pada rasio perbandingan 1:9**

Minyak:S-mix	Formula	Minyak Nyamplung (%)	Surfaktan (%)	Kosurfaktan (%)	Transmittan (%)
1:9	1	10	80	10	98,1 ± 0,15
	2	10	70	20	99,7 ± 0,15
	3	10	60	30	97,6 ± 0,15
	4	10	50	40	97,5 ± 0,12
2:8	1	20	70	10	61,7 ± 0,21
	2	20	60	20	46,8 ± 0,12
	3	20	50	30	20,2 ± 0,1
	4	20	40	40	3,9 ± 0,06
3:7	1	30	60	10	24,1 ± 0,12
	2	30	50	20	6,5 ± 0,12
	3	30	40	30	6,9 ± 0,06
	4	30	30	40	1,5 ± 0,1

### Evaluasi Formula Optimal Nanoemulsi

Formula yang telah dirancang oleh *Design Expert* versi 13 dengan metode *Simplex Lattice Design* menghasilkan 7 formula dengan tampilan visual seperti ditunjukkan pada gambar 1. Formula nanoemulsi menghasilkan nilai transmittan lebih dari 90%, waktu emulsi terbentuk kurang dari 1 menit dan pH dalam rentang 4,5-6,5 sebagaimana tercantum pada tabel 7.



**Gambar 1. Penampakan fisik nanoemulsi minyak nyamplung pada formula run 1 hingga run 7 berdasarkan variasi komposisi Tween 80 dan PEG 400**

Uji transmittan merupakan parameter kejernihan nanoemulsi, dengan nilai ideal 90–100% menghasilkan tampilan jernih dan transparan (Indalifiany *et al.*, 2021). Berdasarkan Tabel 7, nilai transmittan mencapai  $98,2 \pm 0,10\%$  hingga  $99,9 \pm 0,06\%$ , mengindikasikan pembentukan partikel globul kecil. Nilai transmittan tinggi (mendekati 100%) berkorelasi positif dengan kejernihan karena ukuran nanoemulsi kecil memfasilitasi penetrasi cahaya (Ma'arif *et al.*, 2023).

Uji waktu emulsi menentukan durasi pembentukan campuran seragam. Syarat waktu emulsi yang baik adalah <1 menit (Asyhari *et al.*, 2023). Dari 7 percobaan (Tabel 7), waktu emulsi berkisar  $9,5 \pm 0,21$  hingga  $10,2 \pm 0,15$  detik. Hasil ini memenuhi syarat. Pengukuran dilakukan secara visual hingga hilangnya tetesan nanoemulsi. Waktu emulsi yang semakin cepat menandakan kualitas nanoemulsi yang lebih baik.

Uji pH mengukur keasaman nanoemulsi. Rentang pH kulit adalah 4,5–6,5 untuk mencegah iritasi (Asyhari *et al.*, 2023). Tabel 7 menunjukkan pH  $4,6 \pm 0,06$  hingga  $6,1 \pm 0,06$ . Nilai ini aman untuk aplikasi topikal. Terdapat koreksi metode di mana nanoemulsi yang telah tercampur akuades tidak perlu penambahan akuades lagi saat pengukuran pH.

**Tabel 7. Hasil uji transmittan, waktu emulsi terbentuk, dan pH pada sediaan nanoemulsi formula run 1 hingga run 7 dengan metode simplex lattice design**

Run	Tween 80 (%)	PEG 400 (%)	Transmittan (%)	Waktu emulsi terbentuk (detik)	pH
Run 1	70	10	$98,7 \pm 0,21$	$10,2 \pm 0,10$	$4,9 \pm 0,06$
Run 2	70	10	$99,0 \pm 0,21$	$10,2 \pm 0,15$	$5,0 \pm 0,17$
Run 3	50	30	$99,9 \pm 0,06$	$9,5 \pm 0,21$	$5,6 \pm 0,26$
Run 4	55	25	$98,2 \pm 0,10$	$10 \pm 0,06$	$5,8 \pm 0,12$
Run 5	60	20	$99,8 \pm 0,12$	$9,8 \pm 0,21$	$5,0 \pm 0,21$
Run 6	65	15	$98,5 \pm 0,32$	$9,6 \pm 0,15$	$4,6 \pm 0,06$
Run 7	50	30	$99,7 \pm 0,10$	$9,7 \pm 0,21$	$6,1 \pm 0,06$

### Analisis Simplex Lattice Design nanoemulsi

Analisis *Simplex Lattice Design* (SLD) terhadap nilai transmittan ditampilkan pada Gambar 2a, dengan persamaan Scheffe pada Tabel 8 dan hasil ANOVA pada Tabel 9. Model yang diperoleh adalah kuartik (quartic), dengan koefisien PEG 400 (+99,8) lebih besar dibanding Tween 80 (+98,85), menunjukkan bahwa PEG 400 lebih berpengaruh dalam meningkatkan transmittan. Koefisien positif menandakan efek sinergis antar komponen (Handayani *et al.*, 2018).

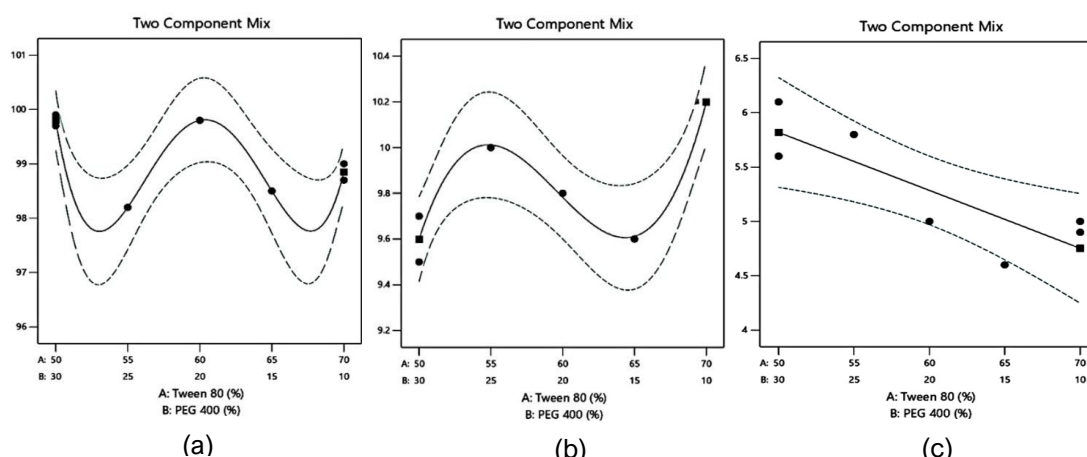
Optimasi transmittan diarahkan pada maximize (Tabel 10) karena mencerminkan kejernihan emulsi yang baik. Nilai transmittan tertinggi diperoleh pada komposisi Tween 80 60% dan PEG 400 20% (Gambar 2a). Interaksi AB(A–B) (+4,13) meningkatkan transmittan pada perbedaan kecil komposisi, sedangkan AB(A–B)<sup>2</sup> (–28,4) menunjukkan penurunan transmittan pada perbedaan proporsi yang besar. Hasil ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan ( $p = 0,0454$ ;  $p < 0,05$ ), tanpa lack of fit, serta nilai Adeq Precision 10,5013 (>4), sehingga model dinyatakan valid. Grafik two component mix mengonfirmasi pengaruh interaksi Tween 80 dan PEG 400 terhadap nilai transmittan, dengan nilai terendah pada perbandingan 55% dan 25%.

Uji waktu emulsi terbentuk disajikan pada Gambar 2b dengan persamaan Scheffe pada Tabel 8, di mana A adalah Tween 80, B adalah PEG 400, dan Y merupakan respon waktu

emulsi terbentuk. Model yang diperoleh adalah kubik (qubic), dengan koefisien Tween 80 (+10,19) lebih besar dibanding PEG 400 (+9,59), menunjukkan bahwa Tween 80 lebih berpengaruh dalam mempercepat homogenisasi dan pembentukan emulsi. Koefisien positif menunjukkan adanya efek sinergis antar komponen (Handayani *et al.*, 2018).

Berdasarkan Tabel 10, optimasi waktu emulsi diarahkan pada minimize karena waktu pembentukan yang lebih cepat menunjukkan efisiensi dan kestabilan yang lebih baik. Model pada Tabel 8 menunjukkan koefisien interaksi  $AB(A-B)$  dan  $AB(A-B)^2$  bernilai negatif, yang mengindikasikan bahwa kombinasi Tween 80 dan PEG 400 dapat menurunkan waktu pembentukan emulsi. Hal ini diperkuat oleh Gambar 2b, dengan waktu emulsi tercepat pada komposisi Tween 80 50% dan PEG 400 30%, serta terlama pada 70% dan 10%.

Hasil ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan ( $p = 0,0150$ ;  $p < 0,05$ ), tanpa lack of fit (0,8322), dan nilai Adeq Precision 9,5832 ( $>4$ ), sehingga model dinyatakan valid. Grafik two component mix menegaskan adanya interaksi Tween 80 dan PEG 400 terhadap waktu emulsi terbentuk.



**Gambar 2. Grafik model respon optimasi nanoemulsi minyak nyamplung dengan variasi Tween 80 dan PEG 400 menggunakan metode simplex lattice design: (a) uji nilai transmittan, (b) uji waktu Emulsi terbentuk, (c) uji pH**

**Tabel 8. Persamaan model matematika respon transmittan, waktu emulsi terbentuk, dan pH berdasarkan hasil optimasi nanoemulsi dengan simplex lattice design**

Uji	Model Grafik	Persamaan
Nilai transmittan	<i>quartic</i>	$Y = 98,85(A) + 99,8(B) + 4,13(AB(A-B)) - 28,4(AB(A-B)^2)$
Waktu emulsi terbentuk	<i>qubic</i>	$Y = 10,19(A) + 9,59(B) - 0,46(AB) - 3,73(AB(A-B))$
pH	<i>linear</i>	$Y = 4,75(A) + 5,81(B)$

Hasil uji pH disajikan pada Gambar 2c dengan persamaan Scheffe pada Tabel 8, di mana A adalah Tween 80, B adalah PEG 400, dan Y merupakan respon pH yang digunakan sebagai dasar pemilihan formula optimal. Model respon pH yang diperoleh adalah linear. Berdasarkan Tabel 10, arah optimasi ditetapkan in range, yaitu mempertahankan pH dalam kisaran fisiologis kulit (4,5–6,5). Persamaan linear  $Y = 4,75(A) + 5,10(B)$  menunjukkan bahwa PEG 400 cenderung meningkatkan pH, sedangkan Tween 80 menurunkannya.

Meskipun model bersifat linear, Gambar 2c menunjukkan pH terendah pada konsentrasi PEG 400 sebesar 15%, bukan pada komposisi PEG terendah, yang mengindikasikan adanya

fluktuasi ringan pada data eksperimen. Namun demikian, seluruh kombinasi Tween 80 dan PEG 400 menghasilkan pH dalam kisaran optimal untuk aplikasi topikal, sehingga arah optimasi dinyatakan tercapai dan model valid. Koefisien positif menunjukkan adanya efek sinergis antara komponen dan respon (Handayani *et al.*, 2018).

Hasil ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan ( $p$ -value = 0,0177), tanpa lack of fit (0,3452), serta nilai Adeq Precision sebesar 6,1376 ( $>4$ ), sehingga model layak digunakan. Grafik two component mix menunjukkan interaksi Tween 80 dan PEG 400 terhadap pH, dengan nilai tertinggi pada perbandingan 50% dan 30%, serta terendah pada 65% dan 15%.

**Tabel 9. Hasil uji anova terhadap respon nilai transmittan, waktu emulsi terbentuk, dan pH dari formula nanoemulsi minyak nyamplung**

Parameter	Syarat	Nilai Transmittan	Waktu Emulsi Terbentuk	pH
<i>p</i> -value	<0,05 (signifikan)	<0,0454 (signifikan)	<0,0150 (signifikan)	<0,0177 (signifikan)
Linear Mixture		0,0446	0,0108	0,0177
Lack of fit	>0,05 (tidak signifikan)	-	>0,8322 (tidak signifikan)	>0,3452 (tidak signifikan)
$R^2$		0,9770	0,9569	0,7077
Adjusted $R^2$	Selisih <i>adjusted</i>	0,9311	0,9137	0,6493
Predicted $R^2$	dan <i>predicted</i> <0,2	NA <sup>(1)</sup>	0,8219	0,4466
Adeq Precision	>4	10,5013	9,5832	6,1376

### Penentuan Formula Optimal

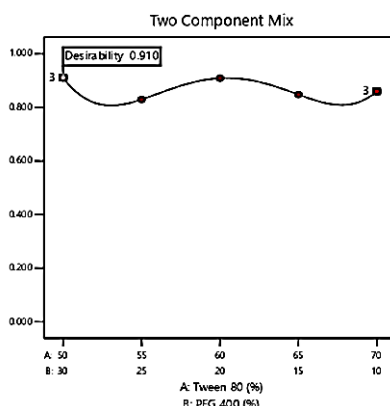
Formula optimal nanoemulsi minyak nyamplung ditentukan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan Tween 80 dan PEG 400 sebagai surfaktan dan kosurfaktan, minyak nyamplung sebagai variabel bebas, serta nilai transmittan, waktu emulsi terbentuk, dan pH sebagai variabel tergantung. Kriteria optimasi disajikan pada Tabel 10, sedangkan grafik prediksi formula optimal ditampilkan pada Gambar 3. Hasil analisis menggunakan Design Expert versi 13 menunjukkan formula optimal dengan komposisi Tween 80 50% dan PEG 400 30%.

**Tabel 10. Kriteria optimasi formula nanoemulsi minyak nyamplung berdasarkan respon fisik**

Respon	Kriteria
Nilai transmittan	<i>maximize</i> (90-99,9)
Waktu emulsi terbentuk	<i>minimize</i> (0-59)
pH	<i>In range</i> (4,5-6,5)

Kriteria optimasi meliputi nilai transmittan yang dimaksimalkan karena mendekati 100% mencerminkan nanoemulsi yang baik dan ukuran globul yang halus (Zubaydah *et al.*, 2023), waktu emulsi yang diminimalkan untuk meningkatkan efisiensi dan kualitas homogenisasi (Asyhari *et al.*, 2023), serta pH dalam rentang 4,5–6,5 agar sesuai dengan pH kulit dan mencegah iritasi pada sediaan topikal (Asyhari *et al.*, 2023). Formula optimal memiliki nilai desirability sebesar 0,910, yang menunjukkan tingkat penerimaan formula yang baik karena mendekati 1,000 (Suryani *et al.*, 2017).

Hasil prediksi respon berturut-turut adalah nilai transmitan 99,8%, waktu emulsi 9,5 detik, dan pH 5,8. Pengujian pada Tabel 11 menunjukkan ukuran globul nanoemulsi sebesar  $123,9 \pm 76,02$  nm, termasuk rentang ukuran nano yang baik (20–200 nm) (Asyhari *et al.*, 2023). Nilai indeks polidispersitas sebesar  $0,632 \pm 0,34$  menunjukkan distribusi partikel monodisperse, di mana nilai PDI yang lebih tinggi mencerminkan meningkatnya ketidakstabilan sistem formulasi (Ariani & Wulandari, 2022).



**Gambar 3. Grafik desirability hasil prediksi kombinasi formula optimal nanoemulsi minyak nyamplung**

**Tabel 11. Hasil pengukuran ukuran partikel globul dan indeks polidispersitas (PDI) formula nanoemulsi optimal (perbandingan Tween 80 : PEG 400 = 50 : 30)**

Uji	Hasil
Size (nm)	$123,9 \pm 76,02$
PDI	$0,632 \pm 0,34$

### Verifikasi Formula Optimal

Hasil verifikasi tiap sediaan nanoemulsi minyak nyamplung yang terdiri dari uji nilai transmitan, waktu emulsi terbentuk dan pH kemudian dibandingkan dengan hasil prediksi pada *software Design Expert* versi 13. Hasil verifikasi disajikan pada Tabel 12.

**Tabel 12. Data hasil verifikasi formula optimal nanoemulsi minyak nyamplung berdasarkan respon transmitan, waktu emulsi terbentuk, dan pH**

Respon	Prediksi rata-rata	SE prediksi	95% PI Low	95% PI High	Data rata-rata verifikasi	Keterangan
Nilai Transmitan	$99,8 \pm 0,18$	0,164	99,09	100,50	$99,53 \pm 0,15$	Memenuhi
Waktu Emulsi Terbentuk	$9,59 \pm 0,08$	0,075	9,35	9,83	$9,56 \pm 0,15$	Memenuhi
pH	$5,81 \pm 0,08$	0,271	5,12	6,51	$5,53 \pm 0,25$	Memenuhi

Komposisi Tween 80 dan PEG 400 formula optimal yang diperoleh dari *Design Expert* versi 13 dilakukan pengujian terhadap respon yang sama yaitu uji nilai transmitan, waktu emulsi terbentuk dan pH. Hasil pengujian dibandingkan dengan respon prediksi. Nilai respon berada dalam *Prediction Interval* (PI) 95% dan *Confidence Interval* (CI) 95%. PI digunakan untuk memperkirakan rentang nilai pada respon variabel tertentu pada titik tertentu pada suatu percobaan. Sedangkan CI adalah rentang kepercayaan yang dihitung untuk parameter model

statistik yang dibuat berdasarkan data percobaan. Verifikasi dapat ditentukan dengan target subyektif didapatkan komposisi formula optimal yaitu Tween 80 dan PEG 400. Komposisi tersebut menghasilkan respon nilai transmittan sebesar  $99,53 \pm 0,15\%$  dengan respon prediksi 99,8%; uji waktu emulsi terbentuk sebesar  $9,56 \pm 0,15$  detik dengan respon prediksi 9,59 detik; uji pH sebesar  $5,53 \pm 0,25$  dengan respon prediksi 5,8. Hasil pada Tabel 12. Hasil respon verifikasi formula optimal nanoemulsi minyak nyamplung memenuhi *range* nilai *95% Prediction Interval High*. Hal ini menunjukkan model telah sesuai dengan *design* yang dibuat oleh *Design Expert* versi 13.

### Evaluasi formula nanoemulgel

Hasil pengujian karakteristik fisik nanoemulgel minyak nyamplung sebelum dan sesudah *freeze thaw* disajikan pada Tabel 13 dan Gambar 4.

**Tabel 13. Hasil uji karakteristik nanoemulgel minyak nyamplung sebelum dan setelah uji *freeze thaw*, meliputi evaluasi organoleptis, homogenitas, viskositas, pH, daya lekat, dan daya sebar**

Evaluasi Organoleptis	Hasil sebelum uji <i>Freeze thaw</i>	Hasil setelah uji <i>Freeze thaw</i>
Bentuk	Semi padat	Semi padat
Warna	Hijau Jernih	Hijau Jernih
Tekstur	Lembut	Lembut
Aroma	Khas	Khas
Homogenitas	Homogen	Homogen

Uji *freeze thaw* merupakan pengujian stabilitas dipercepat melalui siklus pembekuan dan pencairan pada suhu ekstrem  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  dan  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  untuk menilai kestabilan nanoemulgel terhadap fluktuasi suhu (Dayanto, 2020). Pengujian dilakukan selama 3 siklus dengan parameter organoleptis, homogenitas, viskositas, pH, daya lekat, dan daya sebar.

Uji organoleptis sebelum dan sesudah *freeze thaw* menunjukkan bahwa nanoemulgel tetap berbentuk semi padat, transparan, bertekstur lembut, dan memiliki bau khas minyak nyamplung, sesuai karakteristik sediaan gel (Indalifiany *et al.*, 2021). Tidak adanya perubahan organoleptis menunjukkan kestabilan fisik sediaan yang baik. Uji homogenitas juga menunjukkan hasil homogen tanpa adanya butiran sebelum dan sesudah *freeze thaw*, yang mendukung pelepasan zat aktif secara optimal (Handayani *et al.*, 2018).

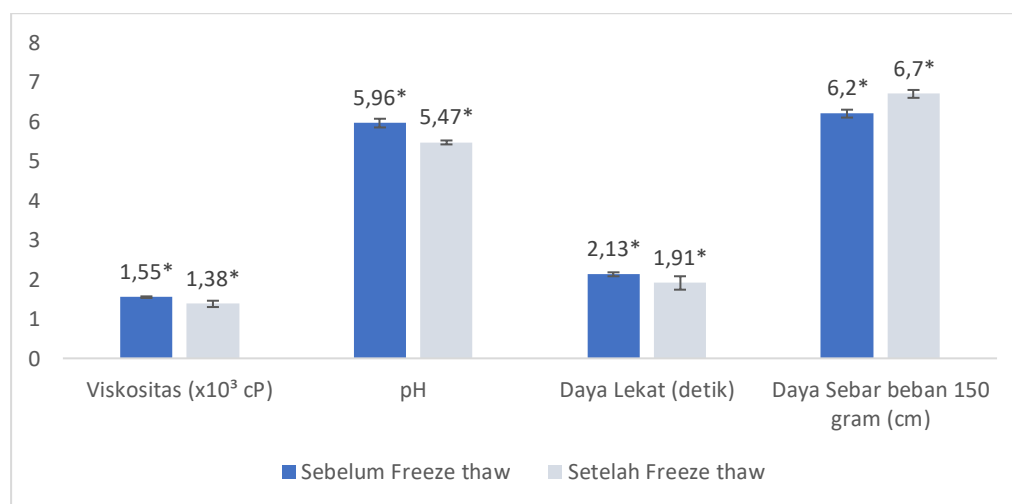
Uji viskositas menunjukkan nilai  $1,55 \times 10^3 \pm 21,38$  cP sebelum *freeze thaw* dan  $1,38 \times 10^3 \pm 88,03$  cP setelah *freeze thaw*, yang masih berada dalam rentang viskositas nanoemulgel yang baik (500–10.000 cP) (Andriani *et al.*, 2023). Penurunan viskositas diduga akibat perubahan suhu selama pengujian (Rizkia *et al.*, 2022). Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan signifikan sebelum dan sesudah *freeze thaw* dengan nilai  $p = 0,039$  ( $p < 0,05$ ).

Uji pH dilakukan untuk memastikan nanoemulgel aman digunakan secara topikal dengan pH sesuai kulit (4,5–6,5) (Asyhari *et al.*, 2023). Nilai pH sebelum *freeze thaw* adalah  $5,96 \pm 0,11$  dan setelah *freeze thaw* menurun menjadi  $5,47 \pm 0,40$ . Penurunan ini diduga akibat degradasi basis gel akibat suhu ekstrem selama pengujian (Rizkia *et al.*, 2022), namun masih berada dalam rentang pH kulit. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan signifikan dengan nilai  $p = 0,009$  ( $p < 0,05$ ).

Uji daya lekat bertujuan menilai kemampuan sediaan bertahan pada kulit, yang berpengaruh terhadap absorpsi zat aktif (Pambudi *et al.*, 2023). Persyaratan daya lekat nanoemulgel adalah  $>1$  detik (Widyastuti *et al.*, 2023). Hasil menunjukkan daya lekat sebelum

*freeze thaw* sebesar  $2,13 \pm 0,05$  detik dan menurun menjadi  $1,91 \pm 0,20$  detik setelah *freeze thaw*, namun masih memenuhi persyaratan. Penurunan daya lekat diduga akibat penurunan viskositas akibat perubahan suhu. Uji statistik menunjukkan perbedaan signifikan ( $p = 0,039$ ).

Uji daya sebar dilakukan untuk menilai kemudahan aplikasi gel pada kulit, dengan persyaratan 5–7 cm (Suwarni *et al.*, 2022). Sebelum *freeze thaw*, daya sebar berturut-turut pada beban 50, 100, dan 150 gram adalah  $5,41 \pm 0,10$  cm;  $5,78 \pm 0,11$  cm; dan  $6,2 \pm 0,1$  cm. Setelah *freeze thaw*, nilainya meningkat menjadi  $5,78 \pm 0,07$  cm;  $6,13 \pm 0,15$  cm; dan  $6,7 \pm 0,1$  cm. Peningkatan ini diduga akibat perubahan kepadatan nanoemulgel setelah perlakuan suhu (Andini *et al.*, 2023). Seluruh hasil masih memenuhi kriteria, dengan perbedaan signifikan secara statistik pada semua beban ( $p < 0,05$ ).



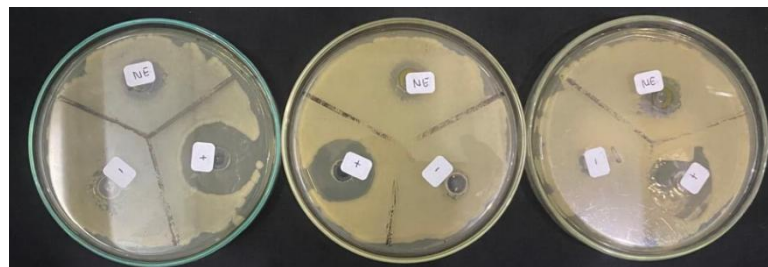
Keterangan:

\* : Terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) terhadap uji sebelum dan setelah *freeze thaw* pada nilai viskositas, pH, daya lekat, daya sebar beban 50 gram, daya sebar beban 100 gram dan daya sebar 150 gram

**Gambar 4. Grafik perbandingan hasil uji viskositas, pH, daya lekat, dan daya sebar nanoemulgel minyak nyamplung sebelum dan setelah uji *freeze thaw*.**

#### Uji Aktivitas Antibakteri *Propionibacterium acnes*

Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode sumuran menggunakan cork borer no. 4 pada media Mueller Hinton Agar (MHA) dengan tiga kali replikasi. Tiga kelompok uji meliputi kontrol negatif (K-) berupa basis gel karbopol 940 dan akuades, kontrol positif (K+) gel clindamycin 1%, serta nanoemulgel minyak nyamplung. Seluruh sampel diinkubasi pada suhu  $37^\circ\text{C}$  selama 24 jam. Hasil visual ditampilkan pada Gambar 6, sedangkan pengukuran zona hambat tercantum pada Tabel 14. Hasil uji menunjukkan bahwa K- menghasilkan zona hambat sebesar 4 mm, sesuai diameter cork borer dan termasuk kategori lemah. K+ menghasilkan zona hambat sebesar  $29 \pm 2,17$  mm yang termasuk kategori sangat kuat. Nanoemulgel minyak nyamplung juga menunjukkan zona hambat sebesar 4 mm, sehingga tergolong irradikal dengan aktivitas antibakteri lemah dan tidak mematikan sebagian koloni *Propionibacterium acnes* (Susanti & Mufadzilah, 2021). Uji Kruskal-Wallis menunjukkan perbedaan daya hambat antibakteri yang signifikan antar kelompok uji dengan nilai  $p = 0,022$  ( $p < 0,05$ ).



**Gambar 5.** Hasil uji antibakteri sediaan nanoemulgel minyak nyamplung yang menunjukkan zona hambat radikal pada kontrol (+), kontrol (-) tidak adanya daya hambat dan irradikal pada nanoemulgel minyak nyamplung terhadap *Propionibacterium acnes*

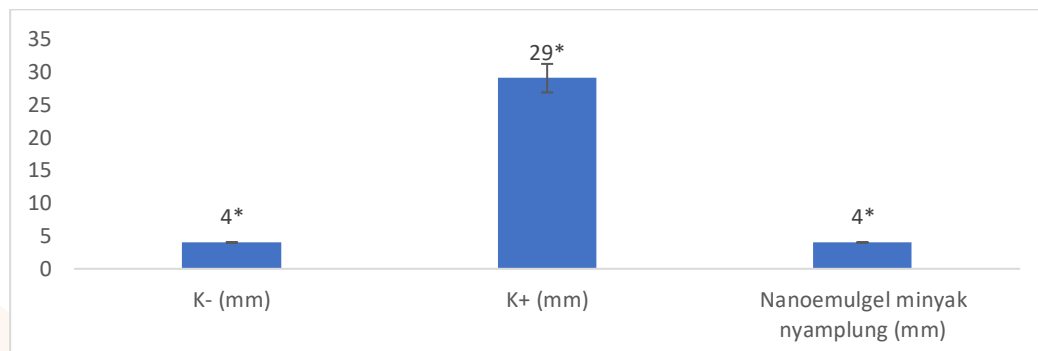
**Tabel 14.** Nilai daya hambat uji antibakteri nanoemulgel minyak nyamplung terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* berdasarkan diameter zona hambat

Sampel	Rerata Diameter Zona Hambat (mm)	Sig. (2-tailed)
K-	4 ± 0	
K+	29 ± 2,17	0,022
Nanoemulgel minyak nyamplung	Irradikal	

Keterangan:

K- : Kontrol negatif menggunakan basis gel karbopol 940 dan akuades

K+ : Kontrol positif menggunakan gel *clindamycin* 1%



Keterangan:

K- : Kontrol negatif menggunakan basis gel karbopol 940 dan akuades

K+ : Kontrol positif menggunakan gel *clindamycin* 1%

\* : Terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) uji antibakteri pada K-, K+ dan nanoemulgel minyak nyamplung

**Gambar 6.** Grafik nilai daya hambat uji antibakteri nanoemulgel minyak nyamplung yang dibandingkan dengan kontrol positif gel *clindamycin* 1% dan kontrol negatif basis gel karbopol 940

## KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan batas komponen nanoemulsi: minyak nyamplung 10%, Tween 80 (50-80%), dan PEG 400 (10-40%). Formula optimal dari *Simplex Lattice Design* adalah Tween 80 50% dan PEG 400 30% dengan desirability 0,910. Formula optimal ini memenuhi 95% Prediction Interval, mengonfirmasi akurasi optimasi. Uji antibakteri nanoemulgel menunjukkan daya hambat irradikal terhadap *Propionibacterium acnes*, di mana

pertumbuhan bakteri tidak sepenuhnya terhambat, menandakan adanya resistensi koloni tertentu.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Alouw, G. E. C., Fatimawali, & Lebang, J. S. (2022). Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* dengan metode difusi sumuran. *Jurnal Farmasi Medica (Pharmacy Medical Journal)*, 5(1), 36. <https://doi.org/10.35799/pmj.v5i1.41430>
- Amna, S. R. (2020). Formulasi dan evaluasi sediaan nanoemul gel minyak atsiri sereh wangi (*Cymbopogon nardus* L.) yang berpotensi sebagai anti jerawat [Skripsi Universitas Islam Indonesia].
- Andini, S., Yulianita, Y., & Febriani, E. N. K. (2023). Formulasi sediaan nanoemulgel ekstrak buah lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan variasi konsentrasi Tween 80 dan PEG 400. *Majalah Farmasetika*, 8(3), 250.
- Andriani, D., Saiful Amin, M., Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, S., & Kunci, K. (2023). Formulasi nanoemulgel minyak atsiri palmarosa (*Cymbopogon martinii*) dan aktivitas antiinflamasi. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 7(2), 150–158. DOI: <https://doi.org/10.31596/cjp.v7i2.236>
- Ariani, L. W., & Wulandari. (2022). Stabilitas fisik nanogel minyak zaitun (*Olea europaeae* L.). *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*, 5(2), 101–108.
- Artanti, A. N., Rahmawati, K. N., Rakhmawati, R., & Prihapsara, F. (2020). Uji aktivitas antibakteri dan antijamur dari kombinasi minyak nyamplung (*Calophyllum inophyllum* L.) dengan virgin coconut oil dan pengembangannya sebagai face antibacterial. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(2), 94–106. DOI: [10.31001/jfi.v17i2.760](https://doi.org/10.31001/jfi.v17i2.760)
- Asyhari, H. F., Cabral, K. B., & Wikantyasning, E. R. (2023). Optimization of soursop (*Annona muricata* L.) leaf extract in nanoemulgel and antiacnes activity test against *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* bacteria. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(2), 216–225. DOI: [10.23917/pharmacon.v20i2.23308](https://doi.org/10.23917/pharmacon.v20i2.23308)
- Cahya, E. R. P., Ekowati, D., & Ningsih, D. (2022). Formulating oil emulgel of nyamplung (*Calophyllum inophyllum* L.) with variations of HPMC and activity testing for incision in rabbit New Zealand. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 2(3), 161–175. DOI: [10.37311/ijpe.v2i3.15455](https://doi.org/10.37311/ijpe.v2i3.15455)
- Dayanto, H. H. (2020). *Formulasi sediaan nanoemulgel ekstrak metanol kayu secang (Caesalpinia sappan L.)* [Skripsi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta].
- Firmansyah, F., Wulandari, W., Muhtadi, W. K., & Nofriyanti. (2022). Optimasi formula nanoemulsi antioksidan minyak nilam (*Pogostemon cablin* Benth.) dengan metode Box Behnken Design. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 8(2), 294–306. DOI : <https://doi.org/10.35311/jmpi.v8i2.259>
- Hafsari, A. R., Tri, C., Toni, S., & Rahayu, I. L. (2015). Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica* (L.) Less.) terhadap *Propionibacterium acnes* penyebab jerawat. *ISSN*, 9(1), 142–161. DOI: [10.13140/RG.2.1.4234.9843](https://doi.org/10.13140/RG.2.1.4234.9843)
- Handayani, F. S., Nugroho, B. H., & Munawiroh, S. Z. (2018). Optimasi formulasi nanoemulsi minyak biji anggur energi rendah dengan D-optimal mixture design (DMD). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1), 17–34. DOI : <https://doi.org/10.20885/jif.vol14.iss1.art03>
- Hanistya, R., Sa'adah, T. F., & Ikhtiyarin, T. A. (2022). Karakteristik fisik dan efektivitas sediaan nanoemulgel berbahan dasar buah tomat (*Solanum lycopersicum*) sebagai sediaan tabir surya [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Surabaya.
- Indalifiany, A., Malaka, M. H., Sahidin, Fristiohady, A., & Andriani, R. (2021). Formulasi dan uji stabilitas fisik nanoemulgel ekstrak etanol spons *Petrosia* sp. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 7(3), 321–331. DOI: [10.31603/pharmacy.v7i3.6080](https://doi.org/10.31603/pharmacy.v7i3.6080)

- Ma'arif, B., Azzahara, R., Rizki, F., Suryadinata, A., Wafi, A., Maulina, N., & Sugihantoro, H. (2023). Formulasi dan karakterisasi nanoemulsi ekstrak etanol 70% daun semanggi (*Marsilea crenata* C. Presl.). *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 8(2), 733–746.
- Morales, G., Loyola, L. A., Parades, A., & Borquez, J. (2003). Secondary metabolites from four medicinal plants from northern Chile: Antimicrobial activity and biotoxicity against *Artemia salina*. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 48(2), 13–18. DOI : <https://doi.org/10.4067/S0717-97072003000200003>
- Pambudi, R. R. K., Ariastuti, R., & Ahwan. (2023). Formulasi nanoemulgel ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora* Pierre) dengan variasi gelling agent sebagai antioksidan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(1), 11–23. DOI:[10.31001/jfi.v20i1.1518](https://doi.org/10.31001/jfi.v20i1.1518)
- Priani, S. E., Nurasyfa, R. F., Darma, E. G. C., Fitraningsih, S. P., Syafnir, L., & Prayitno, R. (2023). Antibacterial activity of rosemary oil against *Propionibacterium acnes* and the formulation into nanoemulsion system. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 10(1), 1–9. DOI: <https://doi.org/10.24198/ijpst.v10i1.35770>
- Rizkia, A. D., Syaputri, F. N., & Tugon, T. D. A. (2022). Pengaruh variasi konsentrasi Na-CMC sebagai gelling agent terhadap stabilitas fisik dan kimia sediaan gel ekstrak daun sereh wangi (*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle). *Farmasis: Jurnal Sains Farmasi*, 3(1), 1–11. DOI:[10.36456/farmasis.v3i1.5295](https://doi.org/10.36456/farmasis.v3i1.5295)
- Shabrina, A., & Khansa, I. S. M. (2022). Physical stability of sea buckthorn oil nanoemulsion with Tween 80 variations. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1(1), 14–21. DOI: <https://doi.org/10.24198/ijpst.v1i1.42809>
- Suryani, S. M. W. O., & Shaliha, A. A. (2017). Optimasi formula matriks patch transdermal nanopartikel teofilin dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD). *Majalah Farmasi*, 3(1), 26–32.
- Susanti, S. F., & Mufadzilah. (2021). Uji aktivitas antimikroba ekstrak buah asam (*Tamarindus indica* L.) dengan variasi konsentrasi dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. *Journal of Ners Community*, 12, 120–130.
- Suwarni, Suwaldi, Martien, R., & Riyanto, S. (2022). Formulasi dan karakteristik fisik nanoemulgel resveratrol sebagai tabir surya dengan basis karbopol 940 dan TEA. *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains dan Kesehatan*, 8(2), 35–38. <https://doi.org/10.33772/>
- Wardania, A. K., Fitriana, Y., & Malfadinata, S. (2020). Uji aktivitas antibakteri penyebab jerawat *Staphylococcus epidermidis* menggunakan ekstrak daun ashitaba (*Angelica keiskei*). *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1), 14. DOI: <https://doi.org/10.31764/lf.v1i1.1206>
- Widyastuti, N. W. W., Hajrin, W., & Ridwam, S. (2023). Optimasi sediaan nanoemulgel ekstrak biji buah makasar (*Brucea javanica* (L.) Merr.) dengan variasi konsentrasi gelling agent
- Zubaydah, W. O. S., Indalifiany, A., Yamin, Suryani, Munasari, D., Sahumena, M. H., & Jannah, S. R. N. (2023). Formulasi dan karakterisasi nanoemulsi ekstrak etanol buah wualae (*Etligeria elatior* (Jack) R. M. Smith). *Lansau: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1), 22–37. DOI: <https://doi.org/10.33772/lansau.v1i1.4>