

Pendekatan *Design of Experiments* (DoE) dalam Optimasi Nanoemulsi Mangostin sebagai Sistem Penghantaran Obat

Design of Experiments (DoE) Approach for Optimizing Mangostin Nanoemulsions as Drug Delivery Systems

Fauzan Afandi¹, Ferdy Firmansyah^{2*}, Dalifa Ramadhani³, M. Wahyu Ariawan⁴, Muh. Deni Kurniawan⁵, Debi Dinha Octora⁶

¹ Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Sumedang, West Java, Indonesia

² Department of Pharmacy, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

^{3,4,5,6} Faculty of Pharmacy, Universitas Mulawarman, Samarinda, East Kalimantan, Indonesia

*Email korespondensi: ferdyfirmansyah@stifar-riau.ac.id

Abstrak

Mangostin merupakan senyawa aktif utama dari kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang memiliki potensi farmakologis luas. Namun, pemanfaatannya masih dibatasi oleh kelarutan air yang rendah dan bioavailabilitas yang buruk. Pengembangan sistem penghantaran berbasis nanoemulsi menjadi salah satu strategi untuk mengatasi kendala tersebut. Kompleksitas formulasi menuntut pendekatan optimasi yang efisien, sehingga *Design of Experiments* (DoE) lebih unggul dibandingkan metode trial-and-error konvensional. Penelitian ini bertujuan meninjau secara sistematis penerapan strategi DoE dalam optimasi formulasi penghantaran mangostin, khususnya nanoemulsi, SNEDDS, dan nanoemulgel, untuk memperoleh karakteristik fisikokimia dan stabilitas yang optimal. Penelusuran literatur dilakukan pada database terakreditasi dengan fokus pada studi yang menggunakan rancangan DoE. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa Simplex Lattice Design dan Box-Behnken Design merupakan metode yang paling banyak digunakan. Formula optimum umumnya memanfaatkan Virgin Coconut Oil atau minyak kelapa sawit sebagai fase minyak, serta kombinasi Tween 80 dengan PEG 400 atau Span 80 sebagai surfaktan dan ko-surfaktan. Faktor kritis yang paling memengaruhi respons meliputi konsentrasi minyak, rasio surfaktan campuran, dan waktu sonikasi. Optimasi berbasis DoE terbukti menghasilkan sistem dengan ukuran droplet nanometrik, PDI rendah, efisiensi penjeratan tinggi, dan stabilitas fisik yang baik.

Kata kunci: Design of Experiments (DoE), Mangostin, Nanoemulsi, Optimasi, Sistem Penghantaran Obat.

Diterima: 13 April 2026

Disetujui: 22 Mei 2026

Publikasi : 29 Mei 2026

Sitasi :

F. Afandi, F. Firmansyah, D. Ramadhani, M. W. Ariawan, M. D. Kurniawan, and D. D. Octora, "Pendekatan *Design of Experiments* (DoE) dalam Optimasi Nanoemulsi Mangostin sebagai Sistem Penghantaran Obat", *J. Sains. Kes.*, vol. 7, no. 2, pp.173-196, Mei 2026, doi: 10.30872/jsk.v7i2.1062

Copyright : © 2026, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains.Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License

Abstract

*Mangostin is the main active compound in mangosteen peel (*Garcinia mangostana* L.) and has broad pharmacological potential. However, its application remains limited by poor water solubility and low bioavailability. Nanoemulsion-based delivery systems have emerged as a promising strategy to overcome these constraints. Because formulation development is complex, an efficient optimization approach is needed, making Design of Experiments (DoE) more advantageous than conventional trial-and-error methods. This study systematically reviews the application of DoE strategies in optimizing mangostin delivery systems, particularly nanoemulsions, SNEDDS, and nanoemulgels, to obtain optimal physicochemical properties and stability. The literature search was conducted in accredited databases, focusing on studies that applied DoE. The findings show that Simplex Lattice Design and Box-Behnken Design are the most commonly used methods. Optimal formulations generally use Virgin Coconut Oil or palm oil as the oil phase, combined with Tween 80 and PEG 400 or Span 80 as surfactants and co-surfactants. The most influential factors were oil concentration, surfactant mixture ratio, and sonication time. DoE-based optimization was shown to produce systems with nanometric droplet size, low polydispersity index, high entrapment efficiency, and good physical stability.*

Keywords: *handbody lotion, butterfly pea flower, antioxidant*

1 Pendahuluan

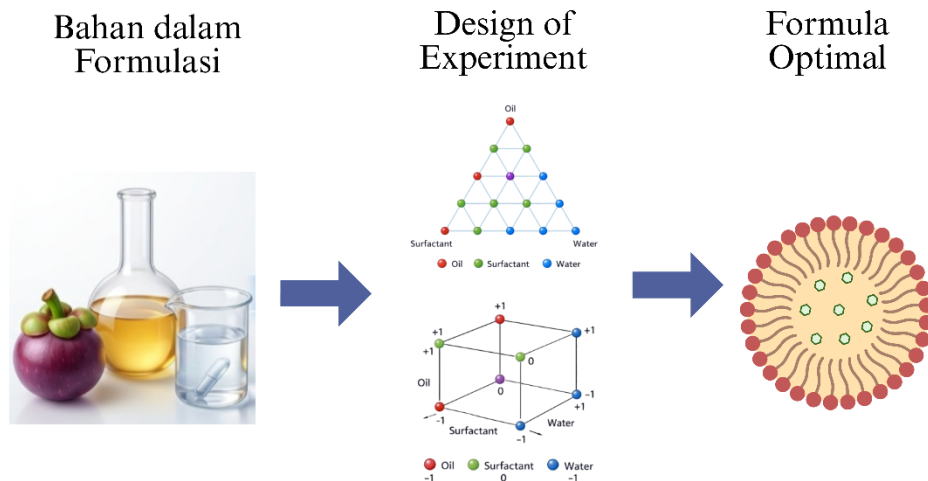
Mangostin merupakan kelompok xanton utama dari *Garcinia mangostana* yang memiliki berbagai aktivitas biologi, termasuk antiinflamasi serta antimikroba dan antibiofilm yang relevan untuk luka, dan pembentukan biofilm oleh bakteri Gram-positif. Aktivitas antimikroba tersebut juga didukung oleh bukti *in vitro* dan model hewan pada infeksi *Staphylococcus*, sehingga membuka peluang aplikatif pada penyakit kulit. Namun, pemanfaatan mangostin dalam sediaan topikal masih dibatasi oleh kelarutan yang rendah dan sifat lipofiliknya, yang dapat mengganggu kestabilan sistem, memicu variasi dosis terantarkan, dan pada akhirnya menurunkan konsistensi aktivitas farmakologis.

Keterbatasan ini mendorong penerapan strategi nano-sizing agar mangostin berada dalam pembawa yang mampu meningkatkan luas permukaan, mempertahankan dispersi, dan meningkatkan peluang kontak efektif dengan jaringan target. Dalam kerangka penghantaran senyawa lipofilik, nanoemulsi dan sistem self-emulsifying (SNEDDS/SMEDDS) dipandang rasional karena membentuk dispersi minyak-dalam-air berukuran kecil setelah pengenceran, sehingga hambatan kelarutan dapat diatasi. Sejalan dengan hal tersebut, nanoemulsi sebagai platform nanoteknologi yang relatif matang tetap menuntut kendali komposisi dan proses yang ketat agar kualitasnya stabil dan dapat direplikasi.

Secara aplikatif, Krisanti et al. menunjukkan bahwa nanoemulsi berbasis minyak dapat menjadi pembawa mangostin dengan ukuran droplet tertentu serta meningkatkan penetrasi/permeasi kulit pada model *in vitro*. Sedangkan Sungpu et al. yang mengembangkan nanoemulgel bermuatan ekstrak mangostin melaporkan luaran techno-biofunctionality yang memperkuat relevansi nanosistem untuk aplikasi kulit. Transformasi nanoemulsi menjadi nanoemulgel juga dipilih untuk memperpanjang waktu kontak, meningkatkan kenyamanan pemakaian, dan mengarahkan pelepasan obat. Sejalan dengan kebutuhan sistem penghantaran topikal/transdermal yang tidak hanya efektif tetapi juga stabil dan aman, Iskandar et al. menyoroti bahwa nanogel dan nanoemulgel berpotensi meningkatkan bioavailabilitas, stabilitas kimia, efektivitas, serta memungkinkan pelepasan terkontrol dan penetrasi kulit yang lebih baik dibanding formulasi konvensional; namun demikian, isu keamanan dan potensi toksisitas jangka panjang tetap menjadi perhatian, sehingga kontrol mutu dan pembuktian stabilitas perlu ditegakkan secara ketat.

Walaupun menjanjikan, nanoemulsi merupakan sistem multivariabel. Perubahan kecil pada rasio minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan maupun parameter proses dapat menggeser ukuran droplet, indeks polidispersitas (PDI), kejernihan, viskositas, serta stabilitas selama penyimpanan. Selain itu, kebutuhan

surfaktan pada kadar relatif tinggi berpotensi memicu iritasi kulit, sehingga terdapat trade-off yang perlu dikelola antara stabilitas dispersi dan aspek keamanan dalam pengembangan produk dermal . Kompleksitas ini semakin meningkat karena perbedaan konseptual dan praktis antara mikroemulsi dan nanoemulsi, termasuk implikasinya terhadap stabilitas, mikrostruktur, serta mekanisme penghantaran transdermal yang pada akhirnya dapat memengaruhi aktivitasnya .



Gambar 1. Skema optimasi formulasi mangostin

Gambar 1 merangkum tahapan konseptual pengembangan formulasi mangostin dari bahan alam hingga terbentuknya sistem penghantar berbasis nanoemulsi melalui optimasi komposisi dan penguatan interaksi molekuler untuk meningkatkan kelarutan. Dalam kerangka formulasi yang kompleks, Design of Experiments (DoE) menjadi instrumen kunci karena memungkinkan evaluasi simultan banyak faktor, menangkap interaksi antarkomponen maupun proses, serta membangun model prediktif untuk menetapkan komposisi/kondisi proses optimum berbasis respons terukur . Integrasi DoE dalam paradigma Quality by Design (QbD) juga menghubungkan critical material attributes dan critical process parameters terhadap critical quality attributes (CQA), sehingga penetapan formula optimal lebih transparan, dapat diuji ulang, dan lebih mudah direplikasi . Desain seperti Central Composite Design (CCD), Box–Behnken Design (BBD), dan mixture design relevan untuk sistem yang sensitif terhadap rasio komponen (misalnya emulsi), dengan respons tipikal meliputi ukuran partikel/droplet, PDI, zeta potential, efisiensi penjerapan, dan profil pelepasan . Namun, dalam praktiknya DoE masih relatif kurang dimanfaatkan, padahal berpotensi meningkatkan robustness optimasi dan konsistensi mutu . Sementara itu, telaah sistematis pada lipid-based nanosystems menempatkan QbD/DoE sebagai fondasi pengendalian risiko dan ketahanan mutu pada sistem yang rentan terhadap variabilitas komponen dan proses .

Meskipun tinjauan tentang nanoemulsi untuk transdermal dan ulasan DoE pada sistem self-emulsifying sudah tersedia, kajian yang secara spesifik mengaitkan DoE dengan stabilitas nanoemulsi mangostin untuk aplikasi topikal/transdermal masih jarang dibuat , . Kesenjangan ini penting karena stabilitas fisik dan konsistensi CQA menentukan reproduksibilitas serta validitas penarikan kesimpulan terhadap aktivitas biologis pada sistem topikal maupun transdermal , . Dalam konteks translasi nanoemulsi/SNEDDS menuju sediaan kulit yang lebih aplikatif, nanoemulgel/emulgel juga relevan sebagai bentuk semipadat yang menggabungkan karakter emulsi dan gel; bukti literatur menunjukkan bahwa variasi konsentrasi bahan aktif serta jenis/kadar gelling agent dapat mengubah sifat fisik, stabilitas, dan performa, sehingga komposisi basis gel perlu diperlakukan sebagai factor kritis dan

dievaluasi bersama CQA kunci sebelum dihubungkan dengan outcome biologis , . Oleh karena itu, review ini bertujuan menyintesis secara sistematis studi yang menerapkan DoE dalam optimasi nanoemulsi, SNEDDS, dan nanoemulgel berbasis mangostin untuk aplikasi topikal/transdermal, dengan penekanan pada hubungan rancangan eksperimen dan stabilitas. Rumusan masalah yang diangkat meliputi desain DoE yang paling sering digunakan beserta rasionalitas pemilihannya, faktor formulasi/proses yang paling dominan, respons yang paling informatif untuk menetapkan formula optimal, serta sejauh mana formula optimal divalidasi melalui uji konfirmasi dan dikaitkan dengan output biologis yang relevan secara topikal/transdermal.

Untuk menjawab tujuan tersebut, review ini menyajikan dua tabel sintesis yang saling melengkapi. Tabel 1 memetakan aspek metodologis utama (jenis desain eksperimental, faktor formulasi, respons kritis, dan kriteria optimasi) sehingga pola desain dan kualitas optimasi antarstudi dapat dibandingkan secara eksplisit. Tabel 2 merangkum karakteristik sistem penghantaran mangostin berbasis SNEDDS, nanoemulsi, dan nanoemulgel beserta bukti performanya, sehingga evaluasi formulasi tidak berhenti pada pencapaian target fisik seperti ukuran droplet, tetapi juga mencerminkan nilai terapeutik melalui parameter aktivitas biologis dan biokompatibilitas. Dengan kerangka komplementer ini, kebaruan review terletak pada integrasi eksplisit antara pendekatan DoE, hubungan faktor–respons, kriteria optimasi, stabilitas, dan performa biologis yang secara spesifik difokuskan pada sistem nanoemulsi mangostin untuk aplikasi topikal/transdermal, sekaligus memungkinkan identifikasi celah metodologis yang berulang lintas studi dan penerjemahannya menjadi rekomendasi riset yang operasional dan relevan secara translasi , .

Tabel 1 Karakteristik studi optimasi nanoemulsi mangostin berbasis DoE

No	Sistem DoE	Faktor	Respon	Formula Optimal	Keterbatasan	Referensi
1	Simplex Lattice Design	<ul style="list-style-type: none"> Minyak: VCO; Surfaktan: Tween 80; Ko-surfaktan: PEG 400. 	<ul style="list-style-type: none"> Transmitan: $72,74\% \pm 1,08\%$; pH: $6,48 \pm 0,03$; Waktu emulsifikasi: $4,83 \pm 0,95$ s. 	<ul style="list-style-type: none"> VCO: 1%; Tween 80: 4,98%; PEG 400: 1,02%. 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluasi biologis terbatas pada uji <i>in vitro</i> bakteri tunggal; Belum dilaporkan uji iritasi kulit untuk aplikasi topikal. Formula optimal tidak dilaporkan secara eksplisit; Pengujian terbatas pada model <i>ex vivo</i>; Ukuran droplet relatif besar ($> 300\text{nm}$). 	
2	Box- Behnken Design	<ul style="list-style-type: none"> Minyak: Palm oil; Smix: Span 80 & Tween 80; Kosolven: Gliserol. 	Ukuran droplet: 340,9 nm.	NR	<ul style="list-style-type: none"> Evaluasi difokuskan pada karakteristik fisik dan stabilitas formulasi; 	
3	Simplex Lattice Design	<ul style="list-style-type: none"> Minyak: VCO; Surfaktan: Tween 80; Ko-surfaktan: 	<ul style="list-style-type: none"> Transmitan: 63,233%; Waktu emulsifikasi: 3,98 s; pH: 5,49; 	<ul style="list-style-type: none"> VCO: 1,38%; Tween 80: 4,61%; PEG 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluasi difokuskan pada karakteristik fisik dan stabilitas formulasi; 	

4	Box- Behnken Design	PEG 400.	● Drug loading: 98,92%.	400: 1%.	● Tidak dilaporkan data aktivitas biologis.
		● Polimer: PLGA; ● Surfaktan: PVA; ● Waktu sonikasi.	● Ukuran droplet: 168.06±17.02 nm; ● Zeta potensial: -25.3 ± 7.1 mV; ● EE: 84.26 ± 8.23%.	● PLGA: 3.39%; ● PVA: 1,82%; ● Waktu sonikasi: 8.79 menit.	● Evaluasi efikasi terbatas pada uji <i>in vitro</i> sel B16F10 dan permeasi <i>ex vivo</i> ; ● Belum dilaporkan uji reduksi tumor <i>in vivo</i> pada model hewan kanker.

Tabel 2 Karakteristik sistem penghantaran mangostin berbasis SNEDDS, nanoemulsi, dan nanoemulgel

No	Sistem Penghantaran	Komponen Formula	Pengujian	Hasil	Referensi
1	SNEDDS	● Ekstrak kulit manggis; ● Virgin Coconut Oil; ● Tween 80; ● PEG 400.	● Karakterisasi (ukuran droplet, zeta potensial); ● Aktivitas antibakteri (zona hambat) <i>S. epidermidis</i> .	● Ukuran droplet 77.3 ± 0,232 nm, ● Zeta potential -8.29 ± 0,04 mV, ● Zona hambat SNEDDS-EAF 11.13 ± 1.87 mm lebih besar dibanding EAF tanpa SNEDDS 9.43 ± 1.20 mm.	
2	Nanoemulsi	● Alpha-Mangostin; ● Minyak Kelapa Sawit; ● Tween 80/ Span 80; ● Gliserol.	● Karakterisasi (PDI; Zeta potensial); ● Aktivitas antimikroba; ● Keamanan.	● PDI 0.246; Zeta Potensial -27.2 ± 0.7 mV; ● MIC: <i>E. faecalis</i> 0.39; <i>S. epidermidis</i> 0.19; <i>C. albicans</i> 0.78;	● Biokompatibilitas
3	SNEDDS	● Fraksi kulit manggis; ● VCO; ● Tween 80; ● PEG 400.	● Karakterisasi (Transmitan; Ukuran droplet; PDI; Zeta	● Transmittan >60%; ● Ukuran droplet 11,3 nm; ● PDI 0,21; ● Zeta potential	

		potensial);	-5,07 mV;
		● Stabilitas	● Stabil 25°C selama 3 bulan.
	● Alpha-Mangostin;	● PDI;	● PDI 0.201±0.01;
4	Nanoemulgel	● EE;	● Efisiensi Penjeratan (EE) 84.26±8.23%;
	● PLGA;	● TEM;	● Morfologi sferis;
	● PVA;	● Stabilitas	● Stabil selama 3 bulan
	● Aseton.		

2 Hasil dan Pembahasan

2.1 Mangostin

Berdasarkan sintesis studi pada Tabel 1 dan Tabel 2, performa farmasetik mangostin sangat ditentukan oleh sistem penghantaran yang digunakan. Pada formulasi berbasis nanoemulsi dan sistem lipid sejenis, mangostin secara konsisten menunjukkan perbaikan karakteristik fisik yang mendukung penghantaran, terutama melalui pembentukan droplet berskala nano dengan homogenitas sistem yang lebih baik. Ukuran droplet yang kecil meningkatkan luas permukaan antarmuka, sehingga berpotensi memperbaiki kelarutan tampak (apparent solubility) dan meningkatkan peluang penetrasi mangostin melalui barrier biologis, khususnya kulit , ,

Data pada Tabel 2 juga mengindikasikan bahwa perbaikan atribut fisik tersebut tidak hanya bersifat deskriptif, tetapi dapat berkaitan dengan luaran biologis yang lebih baik. Sejumlah sistem SNEDDS dan nanoemulsi yang memuat mangostin atau fraksi kulit manggis dilaporkan menghasilkan aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dibanding bentuk non-terenkapsulasi, yang tercermin dari peningkatan diameter zona hambat pada bakteri uji. Secara konseptual, temuan ini masuk akal karena perbaikan dispersi dan kestabilan dapat meningkatkan ketersediaan senyawa aktif pada antarmuka tempat interaksi dengan target biologis berlangsung, meskipun besaran kontribusi mekanistiknya tetap perlu ditafsirkan hati-hati sesuai desain uji masing-masing studi.

Selain itu, formulasi nanoemulsi dan nanoemulgel dalam studi yang disintesis juga menunjukkan profil stabilitas yang memadai untuk aplikasi topikal, disertai indikator keamanan/biokompatibilitas pada sebagian penelitian. Stabilitas fisik selama penyimpanan serta karakter muatan permukaan (misalnya zeta potential) yang mendukung kestabilan dispersi menunjukkan bahwa sistem mampu mempertahankan mangostin dalam keadaan terdispersi secara relatif konsisten. Secara keseluruhan, sintesis ini menegaskan bahwa tantangan utama mangostin sebagai senyawa lipofilik dengan kelarutan air rendah dapat dikelola melalui sistem penghantaran berbasis nano yang tidak hanya memperbaiki karakteristik fisik, tetapi juga berpotensi memperkuat relevansi biologis dan nilai terapeutiknya pada aplikasi topikal/transdermal , , .

Meskipun berbagai sistem nano telah terbukti meningkatkan karakteristik fisik dan performa biologis mangostin, temuan-temuan tersebut juga memperlihatkan tingginya ketergantungan hasil formulasi terhadap kombinasi komponen dan proporsinya, sehingga pendekatan eksperimental yang sistematis diperlukan untuk memastikan optimasi yang rasional dan reproduibel.

2.2 Design of Experiment (DoE)

DoE merupakan pendekatan yang memungkinkan peneliti memahami pengaruh faktor komposisi, parameter proses, dan kondisi pengolahan terhadap respons fisikokimia serta performa suatu sistem penghantaran , , . Berbeda dari pendekatan trial-and-error, DoE memberi kerangka yang lebih efisien untuk mengeksplorasi beberapa faktor secara simultan, termasuk efek interaksi, sehingga inferensi yang diperoleh lebih informatif dan memiliki dasar statistik yang lebih kuat , . Dalam konteks mangostin, DoE relevan karena tujuan pengembangan umumnya melibatkan optimasi multirespons, misalnya

memperkecil ukuran droplet, menurunkan PDI, meningkatkan efisiensi penjeratan, sekaligus mempertahankan stabilitas yang sulit dicapai melalui perubahan satu faktor pada satu waktu, .

Dengan mengintegrasikan DoE dalam pengembangan formulasi mangostin, penelitian dapat diarahkan untuk menetapkan kombinasi komposisi, pemilihan eksipien/pelarut, serta teknik pengolahan yang paling efektif berdasarkan respons yang terukur. Pendekatan ini juga memungkinkan pemetaan interaksi mangostin dengan eksipien (misalnya kompatibilitas dan pengaruhnya terhadap kelarutan, stabilitas, dan pelepasan), sehingga argumen peningkatan performa tidak hanya bersifat empiris, tetapi ditopang oleh model yang dapat diuji ulang, , . Dengan demikian, DoE berperan sebagai strategi untuk mengatasi keterbatasan mangostin sebagai senyawa lipofilik, terutama ketika target pengembangan menuntut konsistensi mutu dan reproduksibilitas; namun, klaim “standar farmakokinetik” sebaiknya dipahami sebagai keterkaitan ke performa pelepasan/availability yang lebih terkontrol pada tahap preklinik dan bukan jaminan langsung terhadap luaran klinis, .

Secara operasional, DoE dimulai dengan penetapan critical factors yang berasal dari atribut material dan parameter proses (misalnya kadar polimer/surfaktan, komposisi minyak–Smix, atau parameter homogenisasi/sonikasi), diikuti penentuan rentang level yang realistis untuk membangun ruang eksperimen yang representatif. Rancangan percobaan kemudian dipilih sesuai tujuan: desain screening untuk mengidentifikasi faktor dominan, dan desain optimasi berbasis response surface methodology seperti CCD atau BBD untuk menangkap kurvatur dan menentukan kondisi optimum secara lebih presisi, sehingga jumlah percobaan tetap efisien namun informatif. Pada sistem nanoemulsi, faktor komposisi dan proses manufaktur, misalnya konsentrasi emulsifier, rasio Smix, waktu/kecepatan emulsifikasi, serta parameter sonikasi/homogenisasi, umumnya dipetakan terhadap respons kritis seperti ukuran droplet/partikel, PDI, zeta potential, efisiensi enkapsulasi, dan pelepasan in vitro, . Data dianalisis melalui pemodelan regresi dan ANOVA untuk mengkuantifikasi efek utama dan interaksi, disertai evaluasi kecukupan model (misalnya lack-of-fit, koefisien determinasi, dan diagnostik residual) agar keputusan optimasi tidak bias dan dapat dipertanggungjawabkan, . Karena itu, luaran DoE tidak berhenti pada pemilihan formula “terbaik”, tetapi menghasilkan pemahaman kausal mengenai mengapa kombinasi komposisi–proses tertentu memberikan performa spesifik dan seberapa robust performa tersebut terhadap variasi yang masih dapat diterima.

Keunggulan DoE dalam penelitian farmasi terletak pada kemampuannya menjadi fondasi pengembangan formulasi yang robust melalui identifikasi faktor kritis dan critical quality attributes (CQA), sekaligus mendukung estimasi wilayah operasional yang aman dan konsisten yang sejalan dengan paradigma QbD, . Implikasi praktisnya, risiko kegagalan saat scale-up atau ketika terjadi variasi bahan baku dapat ditekan karena keputusan pengembangan tidak hanya bertumpu pada satu titik optimum, melainkan pada pemahaman design space yang menggambarkan rentang kombinasi faktor yang tetap menghasilkan mutu produk sesuai target, , , . Dengan kerangka tersebut, DoE dapat diposisikan sebagai benang merah yang menghubungkan tujuan formulasi, pemilihan faktor, strategi optimasi, hingga pembuktian robustness; namun pemilihan jenis desain harus disesuaikan dengan karakter sistem. Dalam optimasi sistem campuran seperti SNEDDS/nanoemulsi yang sangat ditentukan oleh proporsi komponen, Simplex Lattice Design (SLD) sering menjadi pilihan, sedangkan Box–Behnken Design (BBD) lazim digunakan untuk optimasi multivariat berbasis permukaan respons ketika faktor kontinu dan kurvatur perlu dimodelkan secara kuadrat.

Simplex Lattice Design (SLD) dalam Optimasi Formula

SLD merupakan salah satu bentuk mixture design dalam DoE yang dirancang untuk mengoptimasi sistem ketika variabel yang diuji adalah proporsi komponen campuran yang jumlah totalnya dijaga konstan. Dengan karakter tersebut, SLD relevan untuk formulasi yang performanya sangat ditentukan oleh keseimbangan komposisi, seperti nanoemulsi dan SNEDDS, karena perubahan satu komponen secara otomatis mengurangi komponen lain dalam campuran. Dalam konteks nanoemulsi/SNEDDS, SLD digunakan untuk memetakan komposisi optimum antara fase minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan, biasanya setelah rentang komposisi layak ditetapkan melalui pre-formulation seperti solubility screening

dan pemetaan pseudoternary phase diagram agar ruang desain yang diuji benar-benar berada pada area yang berpotensi membentuk dispersi isotropik yang stabil .

Keunggulan utama SLD terletak pada efisiensi dan daya jelajahnya terhadap ruang komposisi, karena rancangan ini memungkinkan eksplorasi interaksi campuran dengan jumlah percobaan yang lebih terkendali dibanding pendekatan satu faktor pada satu waktu , . Selain menghemat sumber daya, SLD juga menghasilkan model kuantitatif yang dapat divisualisasikan dalam peta kontur ternary (response surface/contour plot) untuk menunjukkan trade-off antarrespons, dan dapat dilanjutkan dengan overlay plot untuk menentukan wilayah komposisi yang memenuhi kriteria multi-respons. Dalam kerangka QbD, praktik ini membantu menghubungkan critical material attributes (CMA) dan critical process parameters (CPP) terhadap CQA yang relevan, sehingga keputusan optimasi lebih transparan dan dapat diuji ulang , , , .

SLD memfasilitasi peneliti dalam mengidentifikasi kombinasi jumlah dan rasio bahan yang tepat untuk menghasilkan sistem penghantaran obat dengan standar efektivitas dan kualitas yang optimal. Salah satu keuntungan besar dari SLD adalah efisiensinya dalam mengidentifikasi titik optimal tanpa memerlukan banyak percobaan. Misalnya, dalam formulasi SNEDDS, ada banyak faktor yang mempengaruhi hasil akhir, seperti rasio antara minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan. SLD menyediakan pendekatan yang lebih sistematis dan rasional untuk menemukan kombinasi yang menghasilkan produk terbaik, menghindari pengulangan eksperimen yang berlebihan, dan mengurangi waktu yang dibutuhkan untuk pengujian , , , .

Berdasarkan Tabel 1, terdapat dua studi di Journal of Applied Pharmaceutical Science dan International Journal of PharmTech Research yang menerapkan SLD untuk menentukan komposisi optimum SNEDDS dengan tiga komponen utama: fase minyak (VCO), surfaktan (Tween 80), dan ko-surfaktan (PEG 400) , . Dalam mixture design, faktor bukan variabel independen bebas, melainkan proporsi komponen campuran yang saling bergantung, dimana peningkatan satu komponen otomatis menurunkan komponen lain karena jumlah total campuran dijaga konstan . Pendekatan ini relevan untuk SNEDDS karena performa sistem sangat ditentukan oleh keseimbangan oil,surfactant, dan cosurfactant yang mengatur pembentukan droplet, kejernihan, dan kinetika emulsifikasi. Selain menghasilkan model kuantitatif, SLD memberikan peta kontur ternary (response surface/contour plot) untuk memvisualisasikan trade-off antarrespons, kemudian superimposition menjadi overlay plot untuk menentukan design space yang memenuhi kriteria multi respon. Pada kerangka Quality by Design (QbD), strategi ini umum dipakai untuk menghubungkan komposisi (CPP/CMA) dengan critical quality attributes (CQA) sistem nanoemulsi , , ,

Salah satu poin penting yang sering luput dalam pembahasan DoE adalah bahwa ruang desain tidak ditetapkan secara arbitrer. Pada sistem nanoemulsi, pemilihan komponen campuran umumnya didahului oleh tahap rasional seperti solubility screening (untuk memilih fase minyak yang paling kompatibel terhadap zat aktif) dan evaluasi kandidat surfaktan/ko-surfaktan, kemudian pemetaan pseudoternary phase diagram untuk memastikan rentang komposisi yang diuji berada pada area pembentukan campuran isotropik. Secara QbD, langkah ini krusial karena menurunkan risiko menjalankan DoE pada area komposisi yang sejak awal tidak mampu membentuk nanoemulsi stabil. Hal ini sejalan dengan laporan Firmansyah et al. bahwa optimasi berbasis response surface dilakukan pada rentang yang diturunkan dari area isotropik pada pseudoternary phase diagram, sehingga batas konsentrasi yang digunakan dalam SLD maupun BBD memiliki dasar pre-formulation yang jelas , .

Pada studi Pratiwi yang menggunakan SLD (Design-Expert v7.0.0) dengan tiga faktor campuran (VCO, Tween 80, PEG 400), tiga respons utama yang dioptimasi adalah transmittance, pH, dan emulsification time. Kekuatan studi ini terletak pada pelaporan statistik yang relatif lengkap: ANOVA menunjukkan pemilihan model yang sesuai, lack-of-fit tidak signifikan, serta ditampilkan diagnostik residu (normal probability plot) sebagai kontrol asumsi model . Secara konseptual, perbedaan bentuk model memberi pesan penting terhadap interpretasi contour plot. Special cubic pada transmittance mengindikasikan adanya kontribusi interaksi tiga arah (A·B·C) sehingga kejernihan tidak ditentukan oleh satu komponen saja, melainkan oleh keseimbangan ketiganya. Sebaliknya, model linear pada

emulsification time menunjukkan bahwa variasi waktu emulsifikasi dalam ruang desain yang diuji terutama digerakkan oleh efek utama masing-masing komponen, dengan kurvatur interaksi yang tidak dominan. Pada respon transmittance, persamaan yang disajikan menunjukkan koefisien komponen tunggal besar, interaksi biner bernilai negatif (AB, AC, BC), dan interaksi ternary positif (ABC). Secara operasional, pola ini dapat dibaca sebagai berikut: kombinasi dua komponen yang dominan cenderung menurunkan kejernihan (antagonisme), namun ketika ketiga komponen berada dalam rasio yang seimbang, sistem memperoleh kondisi antarmuka yang lebih menguntungkan sehingga kejernihan meningkat. Konsisten dengan itu, penulis melaporkan bahwa pada contour plot transmittance, zona tengah (balanced mixture) merepresentasikan transmittance tertinggi yang ditunjukkan sebagai area kuning.

Untuk pH (quadratic), koefisien menunjukkan kontribusi PEG 400 (B) lebih besar dan penulis menyimpulkan pH meningkat dengan kenaikan PEG 400, sedangkan peningkatan VCO dan Tween 80 cenderung menurunkan pH. Implikasinya, peta kontur pH membentuk gradien yang mengarah ke sudut PEG 400 sebagai zona pH lebih tinggi, yang relevan bila pH diperlakukan sebagai constraint. Pada emulsification time (linear), penulis menyatakan VCO memiliki pengaruh terbesar (memperpanjang waktu emulsifikasi), sedangkan Tween 80 dan PEG 400 mempercepat. Pembacaan contour plot mendukung hal ini dengan area merah (waktu terbesar) muncul pada komposisi dengan VCO tinggi, sedangkan area biru (waktu terkecil) dipengaruhi oleh dominasi surfaktan/ko-surfaktan.

Formula optimum ditentukan melalui desirability function dan overlay plot pada Design-Expert dengan nilai desirability 0,931 dan komposisi Tween 80:PEG 400:VCO sebesar 4,98:1,02:1,00. Studi ini juga menyertakan validasi prediksi: nilai observasi dan prediksi tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) menggunakan one-sample t-test, sehingga model dapat dianggap memadai untuk tujuan optimasi dalam ruang desain tersebut. Dengan kata lain, kontribusi utama artikel ini bukan hanya menetapkan titik optimum, tetapi juga menunjukkan praktik QbD yang baik melalui uji kecukupan model dan verifikasi prediksi.

Sementara itu, Pratiwi et al, juga menggunakan SLD (Design-Expert v7.0.0) dengan tiga faktor campuran Tween 80 (X1), PEG 400 (X2), dan VCO (X3). Perbedaan utamanya adalah cakupan respons yang dioptimasi lebih luas, selain indikator performa emulsifikasi (transmittance, emulsification time, pH), studi ini memasukkan drug loading sebagai respon, sehingga optimasi menangkap dimensi praktis pada bahan alam, yaitu kapasitas sistem untuk mempertahankan obat/ekstrak tetap terlarut dan menurunkan risiko presipitasi. Data run menunjukkan pola yang konsisten dengan prinsip SNEDDS. Transmittance meningkat ketika fraksi surfaktan meningkat, penulis menegaskan tren bahwa transmittance bertambah saat surfaktan meningkat, dan tabel hasil memperlihatkan transmittance lebih tinggi pada komposisi dengan Tween 80 dominan, misalnya X1=5; X2=1; X3=1 dibanding komposisi oil dominan (X3=5) yang transmittance-nya lebih rendah. Secara fisik, oil yang meningkat memperbesar fraksi fase nonpolar sehingga sistem lebih berpotensi tampak keruh jika tidak diimbangi surfaktan yang cukup.

Pada emulsification time, pola lebih tegas dimana komposisi VCO dominan memberikan waktu emulsifikasi terpanjang (sekitar 25.95 s), sedangkan komposisi surfaktan tinggi memberikan waktu yang jauh lebih cepat (sekitar 5.10 s). Penulis juga menekankan peran PEG 400 dalam mempercepat emulsifikasi dan meningkatkan kategori kualitas self-emulsification. Untuk pH, studi 2016 menyebut target pH topikal (sekitar 4–6). Namun, tabel hasil memuat beberapa run dengan pH > 7 (mis. 7.26). Secara kritis, hal ini menguatkan perlunya memperlakukan pH sebagai constraint yang eksplisit dalam overlay plot (atau menjelaskan adanya penyesuaian pH pasca-optimasi), karena optimum statistik tidak otomatis ekuivalen dengan optimum untuk aplikasi topikal.

Tahap optimasi multi respon dilakukan melalui overlay plot/desirability, dengan rentang desirability 0.142–0.850 dan titik optimum pada X1=4.6173; X2=1.0000; X3=1.3827. Pada titik tersebut, prediksi responnya adalah transmittance 63.233, emulsification time 3.97851, pH 5.48972, dan drug loading 98.9165. Formula optimum praktis kemudian dirumuskan sebagai Tween 80 4.61%, PEG 400 1.00%, VCO 1.38%, dengan pelaporan ukuran droplet sekitar 11.3 nm dan stabilitas hingga 3

bulan. Inti interpretasi overlay pada studi 2016 adalah bahwa zona optimum berada pada surfactant-rich region (Tween 80 tinggi), tetapi tetap membutuhkan PEG 400 dan VCO pada proporsi tertentu untuk menyeimbangkan kejernihan, kecepatan emulsifikasi, pH, dan kapasitas muat.

Penggunaan Simplex Lattice Design (SLD) memungkinkan optimasi formulasi dengan berbagai jenis faktor, bergantung pada kompleksitas sistem yang dikaji. Pada penelitian Firmansyah et al. (2022b), SLD diterapkan pada sistem nanoemulsi yang tersusun atas air, minyak, dan Smix (campuran surfaktan dan ko-surfaktan), dengan respon utama berupa transmitansi (>90%) yang dikaitkan dengan karakteristik droplet. Formula optimal yang diperoleh menunjukkan ukuran droplet rata-rata $12,73 \pm 0,81$ nm, nilai polydispersity index (PDI) sebesar $0,325 \pm 0,02$, serta zeta potensial $-26,6 \pm 0,44$ mV, yang mengindikasikan terbentuknya nanoemulsi berukuran sangat kecil dan stabil secara elektrostatis. Sejalan dengan temuan tersebut, penelitian SNEDDS dengan rentang konsentrasi asam oleat, polisorbitat-80, dan PEG-400 masing-masing sebesar 10–20%, 70–80%, dan 10–20% berhasil memperoleh formula optimal dengan waktu emulsifikasi 14,81 detik dan nilai transmitansi 95,32%. Studi optimasi menggunakan SLD menunjukkan bahwa variasi ketiga komponen tersebut berpengaruh signifikan terhadap waktu emulsifikasi dan transmitansi sistem. Evaluasi statistik memperlihatkan nilai koefisien determinasi (R^2) di atas 0,7 serta nilai adequate precision lebih besar dari 4,0, yang mengindikasikan bahwa model SLD mampu menjelaskan hubungan antara komposisi formulasi dan respon secara memadai. Selain itu, nilai desirability sebesar 1,000 menunjukkan kemampuan model dalam memprediksi nilai aktual waktu emulsifikasi dan persentase transmitansi dengan tingkat akurasi yang tinggi. Nilai transmitansi formula optimum SNEDDS yang mendekati 100% mencerminkan terbentuknya nanoemulsi yang jernih dan homogen, sehingga menegaskan efektivitas SLD dalam mengarahkan pemilihan komposisi formulasi yang optimal

Secara umum, seluruh studi yang disintesis memperlihatkan aturan praktis yang konsisten. Peningkatan fraksi surfaktan cenderung menaikkan transmittance dan mempercepat emulsifikasi, sedangkan peningkatan fraksi oil cenderung memperlambat emulsifikasi dan menurunkan kejernihan. Perbedaan yang lebih bermakna dari perspektif QbD adalah bahwa studi yang memasukkan drug loading sebagai respons optimasi menghasilkan design space yang lebih “fungsional” untuk bahan alam, karena mempertimbangkan kemampuan sistem mempertahankan zat aktif tetap terlarut, bukan hanya kemudahan pembentukan nanoemulsi. Dari sisi kualitas pelaporan, artikel Journal of Applied Pharmaceutical Science relatif lebih kuat karena menyertakan ANOVA, uji lack-of-fit, diagnostik residu, dan validasi prediksi. Namun, kedua studi masih membuka ruang penyempurnaan yang sejalan dengan praktik SNEDDS modern, yaitu menjadikan ukuran droplet dan PDI sebagai respons dalam DoE (bukan semata karakterisasi pasca-optimasi), sehingga peta kontur/overlay plot benar-benar merepresentasikan CQA nanoemulsi secara langsung dan memudahkan penetapan ruang desain yang lebih defensible untuk aplikasi topikal/transdermal.

2.3 Box-Behnken Design (BBD) dalam Optimasi Formula

BBD merupakan rancangan DoE dalam kerangka Response Surface Methodology (RSM) yang dirancang untuk mengeksplorasi pengaruh beberapa faktor dan interaksinya guna memperoleh kondisi optimum berdasarkan respons yang ditargetkan. Secara umum, BBD menggunakan tiga level faktor (rendah–tengah–tinggi) dan menyusun kombinasi percobaan secara efisien sehingga jumlah run relatif minimal, namun tetap memadai untuk membangun model kuadratik yang menangkap kurvatur dan interaksi antarfaktor. Dalam pengembangan sediaan farmasi, BBD banyak dipakai untuk mengoptimasi parameter yang sensitif terhadap perubahan komposisi maupun proses, misalnya ukuran droplet/partikel, PDI, efisiensi penjerapan, dan stabilitas fisik, karena pendekatan ini memungkinkan perumusan hubungan faktor–respons secara kuantitatif dan dapat diuji ulang.

Keunggulan BBD terutama terletak pada efisiensi dan kapasitasnya memodelkan hubungan non-linear. Pada formulasi nanoemulsi, berbagai variabel seperti komposisi minyak, surfaktan/ko-surfaktan (atau Smix), pH, serta parameter proses dapat secara bersamaan memengaruhi ukuran droplet,

distribusi ukuran, kejernihan, dan ketahanan sistem selama penyimpanan. BBD memungkinkan peneliti menilai efek utama dan interaksi dalam satu kerangka analitik, sehingga proses pencarian titik optimum lebih cepat dan defensibel dibanding pendekatan satu faktor pada satu waktu. Selain itu, model kuadratik yang dihasilkan BBD memberikan dasar untuk menafsirkan fenomena formulasi yang tidak linier, misalnya saat peningkatan surfaktan pada kadar tertentu memperbaiki ukuran droplet, tetapi pada rentang lain justru meningkatkan PDI karena perubahan mikrostruktur, sehingga kompleksitas hubungan bahan-respons dapat dijelaskan secara lebih bermakna. Dalam praktiknya, keluaran BBD tidak hanya berupa titik optimum, tetapi juga visualisasi contour plot dan 3D surface plot untuk menilai trade-off antarrespons, serta uji kecukupan model yang memperkuat kredibilitas interpretasi.

Sebagai contoh implementasi BBD, Sultan et al. merancang BBD tiga faktor-tiga level (17 run) dengan faktor oil (5–10% v/v), Smix (9–21% v/v; Span 80:Tween 80 = 1:2), dan gliserol (10–20% v/v), serta dua respons utama: ukuran droplet (Y1) dan PDI (Y2). Peneliti menegaskan bahwa perangkat lunak menghasilkan perturbation plot, contour plot, 3D surface plot, serta plot predicted dibandingkan secara aktual untuk memvisualisasikan pengaruh faktor dan interaksinya. ANOVA menunjukkan model kuadratik signifikan ($p < 0,0001$), dengan term signifikan mencakup A (oil), B (Smix), AB, AC, BC, A^2 , B^2 , C^2 . Sedangkan C (glycerol) tidak signifikan pada tingkat efek utama. Ketepatan model didukung lack-of-fit tidak signifikan dan adequate precision tinggi (indikasi rasio sinyal noise memadai untuk navigasi ruang desain). Persamaan kuadratik yang dilaporkan memperlihatkan koefisien A positif besar dan B negatif, sehingga secara mekanistik wajar bila peningkatan fraksi minyak menaikkan ukuran droplet (lebih banyak fase terdispersi/viskositas efektif meningkat), sementara peningkatan Smix menurunkan ukuran droplet (penurunan tegangan antarmuka dan stabilisasi droplet lebih efisien). Ini tercermin langsung dalam contour plot, zona minimum droplet size akan terkonsentrasi pada kombinasi oil rendah dengan Smix tinggi, sedangkan maximum droplet size mengarah pada oil tinggi dengan Smix rendah, term interaksi (AB/AC/BC) menjelaskan mengapa gradien kontur tidak selalu linear sederhana, melainkan membentuk lembah/punggungan pada bidang respon. Untuk PDI, model signifikan ($p = 0,0008$), dengan efek bermakna pada A, B, C serta A^2 dan B^2 , sementara interaksi biner tidak dominan. Persamaan PDI menunjukkan B (Smix) bernilai negatif, menandakan peningkatan Smix cenderung menurunkan PDI (distribusi ukuran lebih sempit/lebih monodispersi), sedangkan A (oil) dan C (glycerol) bernilai positif (kecenderungan memperlebar distribusi bila komposisi mendekati kondisi kurang terstabilkan). Dengan demikian, contour plot PDI biasanya akan membentuk gradien yang membaik menuju wilayah Smix lebih tinggi, dan memburuk saat oil/glycerol meningkat tanpa adanya Smix yang memadai. Optimasi menghasilkan formulasi dengan ukuran droplet 340,9 nm, PDI 0,246, dan zeta potential sekitar -27 mV; nilai PDI menunjukkan homogenitas yang baik, meskipun ukuran droplet menempatkan sistem pada spektrum nano-submikro. Secara keseluruhan, BBD pada studi ini berfungsi untuk menurunkan PDI dan menstabilkan ukuran droplet melalui pengaturan rasio Oil-Smix-gliserol yang dapat ditelusuri langsung melalui peta kontur/permukaan respons.

Berdasarkan uraian tersebut kelebihan SLD pada dua studi SNEDDS adalah kemampuannya memetakan geometri campuran yang memang menjadi determinan utama SNEDDS, yakni bagaimana proporsi Tween 80-PEG 400-VCO berinteraksi hingga level tiga arah untuk menghasilkan sistem yang jernih, memiliki pH yang sesuai, dan mudah teremulsifikasi, lalu menyaring wilayah optimum melalui superimposition dan desirability. Dalam konteks mangostin, SLD menjadi sangat informatif pada tahap awal karena membantu mengidentifikasi zona komposisi yang secara fisik feasible (tidak memisah) dan mampu membawa ekstrak pada batas muatan tertentu, sebagaimana ditunjukkan oleh pemilihan muatan 150 mg dan komposisi akhir pada studi 2016. Sedangkan kelebihan BBD pada studi nanoemulsi adalah kemampuan RSM kuadratik untuk mengoptimasi CQA yang terukur langsung (droplet/particle size, PDI, EE) dan untuk menangkap kurvatur/interaksi pada tiga level faktor, sekaligus menyediakan perangkat visual (contour/3D surface) serta menyediakan evaluasi diagnostik melalui perbandingan nilai prediksi dan nilai aktual, sehingga pembaca lebih mudah menilai tingkat ketepatan model. BBD juga terlihat lebih aplikatif (translasional) ketika faktor yang diuji mencakup parameter proses (misalnya

sonikasi) dan ketika keputusan optimasi dirumuskan sebagai trade-off yang dinyatakan secara jelas melalui nilai desirability yang mendekati 1, sebagaimana pada PLGA-NPs.

Dengan demikian, kesimpulan yang dapat diambil yaitu SLD dan BBD bukan dua pendekatan yang bersaing, melainkan komplementer. SLD sangat tepat ketika tujuan utamanya adalah memetakan ruang komposisi ternary SNEDDS dan menemukan zona campuran yang stabil dan seimbang, BBD sangat tepat ketika tujuan utamanya adalah meminimalkan ukuran/PDI dan/atau memaksimalkan EE pada rentang faktor yang dapat diatur secara independen (termasuk faktor proses). Pada pengembangan sistem penghantaran nano untuk mangostin, kombinasi keduanya misalnya SLD untuk menetapkan feasible composition window SNEDDS, lalu BBD/RSM untuk memperhalus CQA dan memasukkan faktor proses dapat diposisikan sebagai strategi DoE yang paling rasional dan dapat dipertahankan secara ilmiah, terutama jika disertai validasi prediksi–observasi sebagaimana dilakukan pada studi 2021 (SLD) dan 2021 (BBD-PLGA) , , , .

2.4 Sistem Penghantaran Obat

Drug delivery system (DDS) atau sistem penghantaran obat merupakan teknologi yang dirancang untuk meningkatkan efektivitas terapi dengan memastikan zat aktif mencapai target biologis pada dosis yang tepat dan waktu yang terkontrol. Tujuan utama pengembangan DDS adalah meningkatkan bioavailabilitas, menurunkan variabilitas paparan obat, meminimalkan efek samping, serta mengoptimalkan pelepasan zat aktif pada lokasi sasaran. Bentuk DDS sangat beragam, mulai dari sediaan konvensional hingga platform lanjut seperti nanopartikel dan liposom yang dikembangkan untuk meningkatkan efisiensi distribusi dan keterarahan penghantaran obat , , , .

Pengembangan DDS yang efektif membutuhkan perhatian khusus terhadap sifat fisikokimia obat, seperti kelarutan, stabilitas, dan kemampuan obat untuk melewati membran biologis , . Dalam konteks ini, pengaturan laju pelepasan merupakan parameter kunci. Untuk zat aktif lipofilik dengan kelarutan rendah, DDS berperan dalam meningkatkan kelarutan tampak di medium biologis dan/atau menyediakan pelepasan bertahap (sustained release) agar kadar terapeutik lebih stabil. Selain itu, pemanfaatan teknologi nano seperti nanopartikel maupun emulsi dapat meningkatkan efisiensi penghantaran melalui peningkatan luas permukaan dan modifikasi mikrostruktur sistem, sehingga peluang distribusi menuju jaringan target menjadi lebih tinggi , , , .

Pada aplikasi dermal, interpretasi luaran biologis (misalnya aktivitas antibakteri) perlu ditautkan dengan mutu fisik dan stabilitas sediaan, karena perubahan pH, ketidakseragaman, atau instabilitas fase dapat memengaruhi pelepasan dan ketersediaan zat aktif di permukaan kulit. Oleh sebab itu, parameter seperti pH, homogenitas, serta uji stabilitas (termasuk freeze–thaw) sebaiknya diposisikan sebagai prasyarat sebelum menyimpulkan performa biologis, sebagaimana dicontohkan pada pengembangan serum topikal yang dievaluasi stabilitas fisiknya sekaligus diuji aktivitas antibakterinya . Pada sistem nano topikal, isu ini menjadi semakin relevan ketika nanoemulsi ditransformasikan menjadi nanoemulgel, karena komponen basis semipadat (misalnya gelling agent) dapat memodulasi CQA dan ketahanan mutu sistem. Studi Firmansyah et al. pada nanoemulgel ekstrak kulit nanas dengan variasi Carbopol 940 (0,5–1,5 g) menunjukkan bahwa perubahan kadar basis gel berkaitan dengan perubahan ukuran partikel dan PDI, peningkatan zeta potential negatif dan viskositas, stabilitas fisik pada uji freeze–thaw, serta peningkatan aktivitas antibakteri; temuan ini menegaskan bahwa basis gel bukan sekadar vehicle, melainkan variabel formulasi yang ikut menentukan performa dan stabilitas nanosistem . Implikasinya untuk review ini, ketika SNEDDS/nanoemulsi diarahkan menjadi nanoemulgel untuk aplikasi kulit, maka jenis/kadar gelling agent perlu diperlakukan sebagai critical factor yang layak dimasukkan ke strategi optimasi (misalnya DoE) agar klaim aktivitas topikal bertumpu pada sistem yang stabil dan reproduibel.

Dalam kerangka tersebut, mangostin menjadi kandidat yang sangat relevan untuk dikembangkan melalui DDS karena memiliki kelarutan air yang rendah dan sifat lipofilik yang berpotensi membatasi bioavailabilitas serta konsistensi efek terapi. Pada pemberian oral, keterbatasan kelarutan dan absorpsi dapat menjadi hambatan utama bagi efektivitasnya , , . Oleh karena itu, sistem penghantaran berbasis

nanoteknologi, seperti SNEDDS, nanoemulsi, dan nanoemulgel dapat diposisikan sebagai strategi rasional untuk meningkatkan kelarutan tampak, menjaga dispersi, dan mengarahkan pelepasan menuju target aplikasi, khususnya pada konteks topikal/transdermal yang menuntut stabilitas dan kenyamanan pemakaian.

2.5 Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

SNEDDS merupakan sistem penghantaran berbasis lipid yang umumnya diformulasikan sebagai campuran isotropik (tanpa fase air) dari minyak, surfaktan, ko-surfaktan/ko-solven, dan bahan aktif. Ketika bersentuhan dengan media berair dan mendapat agitasi ringan, SNEDDS akan membentuk nanoemulsi minyak-dalam-air secara spontan, . Mekanisme ini relevan untuk senyawa bioaktif kulit manggis, termasuk xanton seperti mangostin, yang bersifat lipofilik dan menghadapi hambatan utama berupa kelarutan air yang rendah. Pembentukan droplet berskala nano memungkinkan fraksi lipofilik terlarut/terjerap dalam fase minyak yang terdispersi halus, sehingga meningkatkan ketersediaan fraksi aktif pada lingkungan berair baik untuk aplikasi oral maupun topikal. Selain itu, karena nanoemulsi terbentuk in situ setelah kontak dengan air, SNEDDS sering dipandang lebih menguntungkan daripada nanoemulsi siap pakai dari sisi stabilitas pra-penggunaan dan kemudahan proses produksi, , .

Dalam sistem SNEDDS yang menggunakan VCO, Tween 80, dan PEG 400, masing-masing komponen memiliki peran fungsional yang saling bergantung. VCO bertindak sebagai fase minyak sekaligus reservoir bagi fraksi aktif lipofilik; jika kadarnya terlalu rendah, kapasitas pelarutan bahan aktif menurun, sedangkan kadar minyak yang terlalu tinggi cenderung memperbesar droplet karena luas antarmuka yang harus distabilkan meningkat. Tween 80 sebagai surfaktan non-ionik dengan HLB tinggi menurunkan tegangan antarmuka dan membentuk lapisan pelindung di permukaan droplet sehingga emulsifikasi spontan lebih mudah terjadi. PEG 400 berperan sebagai ko-surfaktan/ko-solven yang meningkatkan kelarutan fraksi aktif di wilayah antarmuka serta meningkatkan fleksibilitas film antarmuka, sehingga droplet yang terbentuk berpotensi lebih kecil dan distribusinya lebih seragam. Karena hubungan “tarik-menarik” antarproporsi komponen inilah, DoE menjadi relevan bukan semata sebagai alat statistik, melainkan sebagai kerangka ilmiah untuk memetakan trade-off komposisi terhadap CQA sistem, , .

Berdasarkan Tabel 2, SNEDDS berbasis ekstrak/fraksi kulit manggis dengan VCO, Tween 80, dan PEG 400 dilaporkan menghasilkan ukuran droplet $77,3 \pm 0,232$ nm. Ukuran ini menunjukkan terbentuknya nanoemulsi yang efektif dan mengindikasikan bahwa rasio surfaktan/ko-solven cukup untuk menstabilkan antarmuka yang terbentuk. Droplet berskala nano menyediakan luas permukaan tinggi, yang secara farmasetik dapat mempercepat pelepasan fraksi aktif dari fase minyak serta meningkatkan peluang kontak pada uji biologis (misalnya antibakteri) melalui peningkatan area interaksi senyawa aktif dengan membran mikroba. Namun, keunggulan ukuran droplet kecil hanya bermakna bila sistem memiliki distribusi ukuran yang terkendali dan stabil, karena droplet nano yang mudah beragregasi berisiko mengalami penurunan performa. Pada formula ini, nilai zeta potensial $-8,29 \pm 0,04$ mV menandakan kontribusi stabilisasi elektrostatis relatif terbatas; pada SNEDDS dengan surfaktan non-ionik seperti Tween 80, stabilitas sering kali lebih ditopang oleh stabilisasi sterik (lapisan surfaktan sebagai penghalang fisik) daripada repulsi elektrostatis, sehingga zeta potensial yang kecil tidak dapat langsung disetarakan dengan instabilitas tanpa konfirmasi uji stabilitas yang memadai.

Sejalan dengan peningkatan atribut fisik, SNEDDS–EAF (ethyl acetate fraction/EAF) menunjukkan diameter zona hambat yang lebih besar terhadap *Staphylococcus epidermidis* dibanding EAF tanpa SNEDDS ($11,13 \pm 1,87$ mm vs $9,43 \pm 1,20$ mm). Peningkatan ini konsisten dengan beberapa penjelasan yang saling melengkapi: (i) SNEDDS meningkatkan ketersediaan mangostin dalam medium uji karena fraksi lipofilik tidak lagi berada sebagai agregat kasar atau terperangkap dalam matriks ekstrak yang sulit terdispersi; (ii) droplet nano meningkatkan efisiensi kontak senyawa aktif terhadap permukaan sel bakteri; serta (iii) komponen pembawa (minyak/surfaktan) dapat memperbaiki pembasahan permukaan dan pemerataan area kontak, yang pada uji difusi/agar dapat memengaruhi luaran zona hambat.

Selain itu, Tabel 2 juga melaporkan formula SNEDDS lain berbasis fraksi kulit manggis–VCO–Tween 80–PEG 400 dengan persen transmitan >60%, ukuran droplet 11,3 nm, PDI 0,21, zeta potensial $-5,07$ mV, serta stabil pada 25°C selama 3 bulan. Persen transmitan yang relatif tinggi umumnya selaras dengan dispersi yang lebih jernih dan droplet yang sangat kecil, sementara PDI 0,21 menunjukkan distribusi ukuran yang lebih seragam. Pada sistem SNEDDS, PDI menjadi parameter yang sama pentingnya dengan ukuran rata-rata karena ukuran kecil dengan PDI tinggi dapat mencerminkan heterogenitas yang meningkatkan risiko instabilitas. Menariknya, meskipun zeta potensial berada pada kisaran kecil, stabilitas penyimpanan tetap terjaga. Hal ini kembali menguatkan bahwa stabilisasi antarmuka (khususnya sterik) dapat menjadi mekanisme dominan pada sistem berbasis surfaktan non-ionik.

Dengan mempertimbangkan dua profil hasil tersebut, SNEDDS berbasis VCO–Tween 80–PEG 400 mampu menghasilkan sistem dengan droplet sekitar 77 nm yang disertai peningkatan awal aktivitas antibakteri, serta sistem lain dengan droplet sangat kecil (11,3 nm), PDI rendah, transmitansi tinggi, dan stabilitas hingga 3 bulan. Perbedaan ini sangat mungkin dipengaruhi variasi rasio komponen dan/atau variabilitas komposisi fraksi kulit manggis, yang memang lazim pada bahan alam. Dari perspektif pengembangan produk, temuan ini memperkuat urgensi DoE: optimasi sebaiknya tidak berhenti pada “titik optimum”, melainkan mengarah pada wilayah komposisi yang paling tahan terhadap variasi (robust design space). Oleh karena itu, keberhasilan SNEDDS idealnya dievaluasi secara multidimensi-ukuran droplet, PDI, kejernihan/transmitansi, zeta potensial dalam konteks mekanisme stabilisasi, stabilitas dalam rentang waktu tertentu, serta bukti aktivitas biologis yang dikonfirmasi dengan metode yang meminimalkan bias.

2.6 Nanoemulsi

Nanoemulsi merupakan sistem dispersi dua fase yang tidak saling bercampur (umumnya minyak–air) dan distabilkan oleh surfaktan sehingga membentuk droplet berukuran sangat kecil, lazimnya pada skala nano (sering dilaporkan <200 nm). Stabilitas dispersi ditentukan oleh keseimbangan komposisi fase minyak, jenis/kadar surfaktan–ko-surfaktan, serta komponen pendukung seperti ko-solven (misalnya gliserol) yang dapat memodulasi viskositas fase kontinu dan perilaku antarmuka, sekaligus membantu menjaga kelarutan fraksi aktif dalam sistem. Dalam beberapa tahun terakhir, nanoemulsi semakin banyak digunakan untuk meningkatkan penghantaran senyawa lipofilik, termasuk mangostin, karena kemampuannya memperbaiki kelarutan tampak dan mempertahankan dispersi senyawa aktif dalam medium berair, , , .

Keunggulan utama nanoemulsi adalah peningkatan bioavailabilitas senyawa yang sukar larut air melalui peningkatan luas permukaan antarmuka dan distribusi droplet yang lebih halus, sehingga memfasilitasi pelepasan dan kontak zat aktif dengan jaringan target. Selain berpotensi menurunkan kebutuhan dosis efektif, sistem ini juga dapat meningkatkan konsistensi pelepasan dan memperpanjang stabilitas fisik-kimia sediaan bila komposisi dan prosesnya terkontrol. Secara formulatif, nanoemulsi bersifat fleksibel karena dapat membawa senyawa lipofilik maupun (melalui strategi tertentu) senyawa yang lebih hidrofilik, serta dapat diarahkan untuk profil pelepasan yang lebih terkontrol sesuai kebutuhan terapi, , , .

Berdasarkan tabel 2, nanoemulsi yang mengandung mangostin telah dievaluasi melalui serangkaian uji karakterisasi untuk menilai kualitas dan efektivitasnya sebagai sistem penghantaran obat. Salah satu parameter utama yang digunakan untuk mengukur kualitas nanoemulsi adalah Polydispersity Index (PDI), yang menghasilkan nilai 0.246. Nilai PDI yang rendah ini menandakan distribusi ukuran partikel nanoemulsi cukup sempit dan homogen. PDI yang rendah sangat penting untuk stabilitas fisik nanoemulsi, karena distribusi ukuran partikel yang seragam dapat mencegah pengendapan, sehingga meningkatkan efisiensi penghantaran obat. Dengan ukuran partikel yang lebih merata, nanoemulsi dapat tersebar lebih luas dalam tubuh dan meningkatkan tingkat bioavailabilitasnya.

Selain PDI, Zeta Potential juga menjadi indikator penting dalam menilai stabilitas sistem nanoemulsi. Nilai Zeta Potential yang tercatat sebesar -27.2 ± 0.7 mV menunjukkan bahwa nanoemulsi

ini memiliki stabilitas elektrostatis yang baik. Nilai Zeta Potential yang negatif ini menunjukkan adanya gaya tolak-menolak yang kuat antar partikel dalam sistem, yang membantu mencegah aglomerasi dan memastikan partikel tetap terdispersi dalam sistem. Hal ini penting untuk mempertahankan stabilitas jangka panjang nanoemulsi, yang dapat bertahan dalam bentuk cair tanpa risiko penggumpalan. Nanoemulsi yang terbentuk dilakukan uji aktivitas antimikroba menggunakan uji Minimum Inhibitory Concentration (MIC) terhadap beberapa mikroorganisme patogen, seperti *E. faecalis*, *S. epidermidis*, dan *C. albicans*. MIC untuk *E. faecalis* dilaporkan sebesar 0.39 mg/mL, untuk *S. epidermidis* 0.19 mg/mL, dan untuk *C. albicans* 0.78 mg/mL. Hasil ini menunjukkan bahwa nanoemulsi mangostin memiliki aktivitas antibakteri dan antijamur yang sangat baik bahkan pada konsentrasi yang relatif rendah. Penurunan MIC ini sangat penting dalam konteks terapi, karena mangostin dapat bekerja efektif dengan dosis yang lebih rendah, sehingga mengurangi risiko efek samping. Selain itu, uji biokompatibilitas juga dilakukan untuk memastikan bahwa nanoemulsi mangostin aman untuk digunakan dalam tubuh. Hasil uji biokompatibilitas menunjukkan bahwa nanoemulsi ini tidak menyebabkan reaksi toksik yang signifikan pada model sel atau organisme percobaan yang digunakan dalam penelitian ini. Dengan kata lain, nanoemulsi mangostin dapat digunakan tanpa risiko efek samping yang berbahaya, menjadikannya pilihan yang lebih aman dibandingkan dengan beberapa sistem penghantaran obat lain yang mungkin menimbulkan reaksi imun atau toksik.

Secara keseluruhan, sintesis ini menunjukkan bahwa nanoemulsi mangostin dapat mencapai profil mutu yang baik (PDI rendah dan muatan permukaan yang mendukung kestabilan), disertai bukti biofunctionality melalui parameter MIC serta dukungan biokompatibilitas. Meski demikian, untuk memperkuat klaim translasional, hasil tersebut idealnya dikaitkan dengan uji stabilitas yang lebih representatif (misalnya stress test dan stabilitas penyimpanan jangka waktu tertentu) serta evaluasi pelepasan/permeasi yang relevan dengan rute aplikasi, sehingga hubungan antara atribut fisik dan luaran biologis dapat ditafsirkan secara lebih robust.

2.7 Nanoemulgel

Nanoemulgel merupakan sistem penghantaran topikal yang mengintegrasikan nanoemulsi (dispersi minyak–air berukuran sangat kecil) ke dalam basis gel, sehingga menghasilkan sediaan semipadat yang mudah diaplikasikan dan tetap mempertahankan keunggulan nanoemulsi sebagai pembawa senyawa aktif, terutama senyawa yang sukar larut air. Secara konseptual, nanoemulgel dapat dipandang sebagai pendekatan dua lapis: nano-sizing meningkatkan luas permukaan dan peluang kontak/difusi zat aktif, sedangkan basis gel meningkatkan viskositas, daya sebar, serta retensi di permukaan kulit sehingga waktu tinggal (residence time) bertambah dan penggunaan menjadi lebih praktis, , .

Dari perspektif penghantaran dermal, nanoemulgel sering dipilih karena droplet/partikel berukuran kecil berpotensi memperbaiki pelarutan senyawa lipofilik dan memfasilitasi pelepasan serta permeasi yang lebih efektif dibanding sediaan topikal konvensional, sementara sifat semipadatnya meningkatkan kenyamanan pemakaian dan dapat mendukung kepatuhan pada terapi yang memerlukan aplikasi berulang, . Keunggulan nanoemulgel dibanding nanoemulsi cair terutama terletak pada aspek praktis dan stabilitas pemakaian: nanoemulsi umumnya memiliki viskositas rendah sehingga mudah mengalir dan kurang retentif di kulit, sedangkan penggabungan ke basis gel mengatasi keterbatasan tersebut tanpa meniadakan manfaat nano-size yang mendukung penetrasi, .

Berdasarkan Tabel 2, formula nanoemulgel yang memuat mangostin dengan komponen polimerik (PLGA, PVA) dan pelarut (aseton) menunjukkan nilai PDI $0,201 \pm 0,01$ yang mengindikasikan distribusi ukuran yang relatif sempit dan homogen. Homogenitas ini penting karena sering berkaitan dengan konsistensi pelepasan dan menurunkan risiko instabilitas fisik yang dipicu oleh heterogenitas ukuran (misalnya agregasi atau koalesensi). Efisiensi penjerapan (EE) sebesar $84,26 \pm 8,23\%$ menunjukkan sebagian besar mangostin berhasil terinkorporasi ke dalam sistem pembawa; temuan ini relevan mengingat sifat lipofilik mangostin, sehingga matriks polimer seperti PLGA berpotensi meningkatkan kapasitas muat dan membantu mempertahankan zat aktif tetap terasosiasi dengan pembawa selama

aplikasi. Hasil TEM yang memperlihatkan morfologi sferis mendukung indikasi terbentuknya partikel yang relatif seragam. Secara umum, morfologi sferis dipandang menguntungkan karena cenderung memberikan perilaku difusi yang lebih terprediksi dan mengurangi kemungkinan ketidakteraturan struktur yang dapat memicu instabilitas. Klaim stabilitas hingga 3 bulan juga menunjukkan bahwa kombinasi komponen dan kondisi proses formulasi cukup memadai untuk mempertahankan integritas sistem dalam jangka menengah, meskipun interpretasi stabilitas idealnya ditopang oleh detail kondisi uji (misalnya suhu/kelembapan, parameter yang dipantau, dan kriteria keberterimaan) agar dapat dibandingkan lintas studi secara lebih ketat.

3 Kesimpulan

Tinjauan sistematis ini menegaskan bahwa penerapan Design of Experiments (DoE), terutama Simplex Lattice Design (SLD) dan Box–Behnken Design (BBD) mendukung optimasi sistem penghantaran berbasis nanoemulsi mangostin (termasuk SNEDDS dan nanoemulgel) melalui identifikasi faktor kritis komposisi (khususnya konsentrasi minyak dan rasio S_{mix}) serta parameter proses yang secara nyata menentukan kualitas produk. Secara keseluruhan, studi yang ditelaah melaporkan capaian ukuran nano (11,3–77,3 nm), PDI rendah (0,201–0,246), zeta potential negatif (–5,07 hingga –27,2 mV), serta stabilitas fisik hingga 3 bulan pada kondisi yang dilaporkan, dan pada sebagian studi juga terlihat peningkatan performa fungsional seperti aktivitas antimikroba dan/atau efisiensi penjeratan yang tinggi. Temuan ini memperkuat bahwa DoE layak direkomendasikan sebagai kerangka optimasi yang terukur untuk menghasilkan sistem nanoemulsi berbasis mangostin dengan karakteristik fisikokimia dan stabilitas yang memadai. Namun, kekuatan bukti menjadi paling robust ketika optimasi ditutup dengan uji konfirmasi dan pengaitan yang jelas antara atribut mutu kritis dengan keluaran biologis yang relevan untuk aplikasi topikal/transdermal, sehingga hasilnya lebih mudah diuji ulang dan direplikasi.

4 Daftar Pustaka

- [1] H. Górecka, M. Guźniczak, I. Buzalewicz, A. Ulatowska-Jarża, K. Korzekwa, and A. Kaczorowska, "Alpha-Mangostin: A Review of Current Research on Its Potential as a Novel Antimicrobial and Anti-Biofilm Agent," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 26, no. 11, p. 5281, May 2025, doi: 10.3390/ijms26115281.
- [2] S. Y. Park, J. H. Lee, S. Y. Ko, N. Kim, S. Y. Kim, and J. C. Lee, "Antimicrobial activity of α -mangostin against *Staphylococcus* species from companion animals in vitro and therapeutic potential of α -mangostin in skin diseases caused by *S. pseudintermedius*," *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 13, May 2023, doi: 10.3389/fcimb.2023.1203663.
- [3] E. B. Souto, A. Cano, C. Martins-Gomes, T. E. Coutinho, A. Zielińska, and A. M. Silva, "Microemulsions and Nanoemulsions in Skin Drug Delivery," *Bioengineering*, vol. 9, no. 4, p. 158, Apr. 2022, doi: 10.3390/bioengineering9040158.
- [4] V. Mishra, P. Nayak, N. Yadav, M. Singh, M. M. Tambuwala, and A. A. Aljabali, "Orally administered self-emulsifying drug delivery system in disease management: advancement and patents," *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 18, no. 3, pp. 315–332, Mar. 2021, doi: 10.1080/17425247.2021.1856073.
- [5] Preeti et al., "Nanoemulsion: An Emerging Novel Technology for Improving the Bioavailability of Drugs," *Scientifica (Cairo)*, vol. 2023, pp. 1–25, Oct. 2023, doi: 10.1155/2023/6640103.
- [6] E. A. Krisanti, D. P. Kirana, and K. Mulia, "Nanoemulsions containing *Garcinia mangostana* L. pericarp extract for topical applications: Development, characterization, and in vitro percutaneous penetration assay," *PLoS One*, vol. 16, no. 12, p. e0261792, Dec. 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0261792.
- [7] C. Sungpud, W. Panpipat, M. Chaijan, and A. Sae Yoon, "Techno-biofunctionality of mangostin extract-loaded virgin coconut oil nanoemulsion and nanoemulgel," *PLoS One*, vol. 15, no. 1, p. e0227979, Jan. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0227979.

- [8] R. Asasutjarit et al., "Formulation optimization of sterilized xanthonces-loaded nanoemulgels and evaluation of their wound healing activities," *Int. J. Pharm.*, vol. 636, p. 122812, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.122812.
- [9] B. Iskandar, "Revolusi Kosmetika Topikal Melalui Formulasi Nanogel dan Nanoemulgel: Review Artikel," *Majalah Farmasetika*, vol. 11, no. 1, Jan. 2026, doi: 10.24198/mfarmasetika.v11i1.68173.
- [10] N. Magrode, W. Poomanee, K. Kiattisin, and C. Ampasavate, "Microemulsions and Nanoemulsions for Topical Delivery of Tripeptide-3: From Design of Experiment to Anti-Sebum Efficacy on Facial Skin," *Pharmaceutics*, vol. 16, no. 4, p. 554, Apr. 2024, doi: 10.3390/pharmaceutics16040554.
- [11] J. Musakhanian and D. W. Osborne, "Understanding Microemulsions and Nanoemulsions in (Trans)Dermal Delivery," *AAPS PharmSciTech*, vol. 26, no. 1, p. 31, Jan. 2025, doi: 10.1208/s12249-024-02997-2.
- [12] C.-M. Hsieh, T.-L. Yang, A. D. Putri, and C.-T. Chen, "Application of Design of Experiments in the Development of Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems," *Pharmaceutics*, vol. 16, no. 2, p. 283, Feb. 2023, doi: 10.3390/ph16020283.
- [13] S. E. Priani, T. M. Fakhri, G. Wilar, A. Y. Chaerunisaa, and I. Sopyan, "Quality by Design and In Silico Approach in SNEDDS Development: A Comprehensive Formulation Framework," *Pharmaceutics*, vol. 17, no. 6, p. 701, May 2025, doi: 10.3390/pharmaceutics17060701.
- [14] M. Tavares Luiz et al., "Design of experiments (DoE) to develop and to optimize nanoparticles as drug delivery systems," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 165, pp. 127–148, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.ejpb.2021.05.011.
- [15] R. Rampado and D. Peer, "Design of experiments in the optimization of nanoparticle-based drug delivery systems," *Journal of Controlled Release*, vol. 358, pp. 398–419, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.jconrel.2023.05.001.
- [16] D. M. Zagalo, B. M. A. Silva, C. Silva, S. Simões, and J. J. Sousa, "A quality by design (QbD) approach in pharmaceutical development of lipid-based nanosystems: A systematic review," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 70, p. 103207, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.jddst.2022.103207.
- [17] R. Ulfah et al., "A LITERATURE REVIEW ON THE FORMULATION, CHARACTERIZATION, AND STABILITY OF CINNAMOMUM BURMANNII EMULGEL EXTRACT AS AN ANTIOXIDANT AND SUNSCREEN," *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK)*, vol. 21, no. 1, pp. 48–55, 2024, [Online]. Available: www.unwahas.ac.id/publikasiilmiah/index.php/ilmufarmasidanfarmasiklinik
- [18] L. Pratiwi, "Novel antimicrobial activities of self-nanoemulsifying drug delivery system ethyl acetate fraction from *Garcinia mangostana* L. peels against *Staphylococcus epidermidis*: Design," *J. Appl. Pharm. Sci.*, vol. 11, no. 3, pp. 162–171, Mar. 2021, doi: 10.7324/JAPS.2021.110313.
- [19] S. Sultan, H. K. A. Kantilal, K. S. Phaik, H. Choudhury, and F. Davamani, "Formulation and Characterization of a Novel Palm-Oil-Based α -Mangostin Nano-Emulsion (PO-AMNE) as an Antimicrobial Endodontic Irrigant: An In Vitro Study," *Processes*, vol. 11, no. 3, Mar. 2023, doi: 10.3390/pr11030798.
- [20] L. Pratiwi, A. Fudholi, R. Martien, and S. Pramono, "Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of ethyl acetate fraction from mangosteen peel (*Garcinia mangostana*, L.)," *Int. J. Pharmtech Res.*, 2016.
- [21] S. Md et al., "Development, Characterization, and Evaluation of α -Mangostin-Loaded Polymeric Nanoparticle Gel for Topical Therapy in Skin Cancer," *Gels*, vol. 7, no. 4, p. 230, Nov. 2021, doi: 10.3390/gels7040230.
- [22] N. Mishra, N. Kaushik, P. K. Sharma, and Md. A. Alam, "Nano Emulsion Drug Delivery System: A Review," *Current Nanomedicine*, vol. 13, no. 1, pp. 2–16, Mar. 2023, doi: 10.2174/2468187313666230213121011.

- [23] N. Wathoni, A. Rusdin, K. Motoyama, I. M. Joni, R. Lesmana, and M. Muchtaridi, "Nanoparticle Drug Delivery Systems for α -Mangostin," *Nanotechnol. Sci. Appl.*, vol. 13, pp. 23–36, Apr. 2020, doi: 10.2147/NSA.S243017.
- [24] U. D. Thach, K. N. Luu, and K. L. Chung, "Surface Modification of Nanocrystalline Cellulose for Optimized α -Mangostin Loading and Therapeutic Applications," *ChemistrySelect*, vol. 10, no. 36, Sep. 2025, doi: 10.1002/slct.202501372.
- [25] N. Wathoni et al., "The Potential Cytotoxic Activity Enhancement of α -Mangostin in Chitosan-Kappa Carrageenan-Loaded Nanoparticle against MCF-7 Cell Line," *Polymers (Basel)*, vol. 13, no. 11, p. 1681, May 2021, doi: 10.3390/polym13111681.
- [26] N. Wathoni et al., "Formulation and Characterization of α -Mangostin in Chitosan Nanoparticles Coated by Sodium Alginate, Sodium Silicate, and Polyethylene Glycol," *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 11, no. 8, p. 619, 2019, doi: 10.4103/jpbs.JPBS_206_19.
- [27] G. Vyas, J. Shah, and S. Jacob, "DoE Implementation for Telmisartan and Hydrochlorothiazide Drug-Drug Cocrystal Synthesis to Enhance Physicochemical and Pharmacokinetic Properties," *J. Appl. Pharm. Sci.*, 2023, doi: 10.7324/JAPS.2023.90012.
- [28] G. Gujral, D. Kapoor, and M. Jaimini, "An Updated Review on Design of Experiment (DOE) in Pharmaceuticals," *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 8, no. 3, May 2018, doi: 10.22270/jddt.v8i3.1713.
- [29] S. N. Politis, P. Colombo, G. Colombo, and D. M. Rekkas, "Design of Experiments (DoE) in Pharmaceutical Development," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 43, no. 6, pp. 889–901, Jun. 2017, doi: 10.1080/03639045.2017.1291672.
- [30] A. Dar, P. Yadav, A. N, and T. W. A, "Optimizing Processes and Products: The Role of DOE," *Insight - Statistics*, vol. 7, no. 1, p. 644, Nov. 2024, doi: 10.18282/i-s644.
- [31] G. D. Medisetty, "Formulation Development Using Optimization," in *Computer Aided Drug Development*, THINKPLUS PHARMA PUBLICATIONS, 2024, pp. 174–190. doi: 10.69613/tzqh6615.
- [32] G. Naresh Babu, M. M, and H. A. Ahad, "The Factorial Design of Experiments to Check Multiple Factors at Once with a Special Focus on Past Efforts in The Optimization of Gastro Retentive Microcapsules," *International Journal of Food and Nutritional Sciences*, vol. 11, no. 2, p. 22, Oct. 2022, doi: 10.54876/ijfans_57-21.
- [33] Rusdin, M. Muchtaridi, S. Megantara, Y. W. Wardhana, T. M. Fakhri, and A. Budiman, "The Excellent Chemical Interaction Properties of Poloxamer and Pullulan with Alpha Mangostin on Amorphous Solid Dispersion System: Molecular Dynamics Simulation," *Polymers (Basel)*, vol. 16, no. 21, p. 3065, Oct. 2024, doi: 10.3390/polym16213065.
- [34] V. N. Babu et al., "Development, characterization and optimization of solid lipid nanoparticles of alpha-mangostin by central composite design approach," *J. Appl. Pharm. Sci.*, 2023, doi: 10.7324/JAPS.2023.24237.
- [35] G. D. Medisetty, "Formulation Development using Optimization," in *Computer Aided Drug Development*, THINKPLUS PHARMA PUBLICATIONS, 2024, pp. 174–190. doi: 10.69613/tzqh6615.
- [36] M. A. Shaker, E. Alaaeldin, H. Salem, and F. M. Mady, "Enhanced bioactivity and oral bioavailability of α -mangostin through formulation in biodegradable nanoparticles," Sep. 09, 2025. doi: 10.21203/rs.3.rs-7396171/v1.
- [37] Kalidason and T. Kuroiwa, "Nanoencapsulation of α -mangostin using chitosan-oleic acid complexes: Evaluation of storage stability, in vitro release properties in simulated digestive environment, and bioaccessibility," *LWT*, vol. 188, p. 115406, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.lwt.2023.115406.

- [38] M. Fukuda, C. F. F. Pinto, C. dos S. Moreira, A. M. Saviano, and F. R. Lourenço, "Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD)," *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 54, no. spe, Nov. 2018, doi: 10.1590/s2175-97902018000001006.
- [39] S. Cunha, C. P. Costa, J. N. Moreira, J. M. Sousa Lobo, and A. C. Silva, "Using the quality by design (QbD) approach to optimize formulations of lipid nanoparticles and nanoemulsions: A review," *Nanomedicine*, vol. 28, p. 102206, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.nano.2020.102206.
- [40] C. Correia, J. N. Moreira, J. M. Sousa Lobo, and A. C. Silva, "Design of experiment (DoE) as a quality by design (QbD) tool to optimise formulations of lipid nanoparticles for nose-to-brain drug delivery," *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 20, no. 12, pp. 1731–1748, Dec. 2023, doi: 10.1080/17425247.2023.2274902.
- [41] L. Gurba-Bryśkiewicz, W. Maruszak, D. A. Smuga, K. Dubiel, and M. Wiczorek, "Quality by Design (QbD) and Design of Experiments (DOE) as a Strategy for Tuning Lipid Nanoparticle Formulations for RNA Delivery," *Biomedicines*, vol. 11, no. 10, p. 2752, Oct. 2023, doi: 10.3390/biomedicines11102752.
- [42] S. Beg, S. Swain, and B. R. Jena, "Design of Experiments for the Development of Solid Oral Dosage Forms," in *Design of Experiments for Pharmaceutical Product Development*, Singapore: Springer Singapore, 2021, pp. 19–26. doi: 10.1007/978-981-33-4351-1_2.
- [43] S. N. Nunsavathu and K. . Rajaganapathy, "A Review on QbD Approach in Analytical Method Development and Validation .," *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL QUALITY ASSURANCE*, vol. 15, no. 03, pp. 1707–1713, Sep. 2024, doi: 10.25258/ijpqa.15.3.93.
- [44] J. Böhl, J. Schellenberg, J. Bahnemann, B. Hitzmann, T. Scheper, and D. Solle, "Implementation of QbD strategies in the inoculum expansion of a mAb production process," *Eng. Life Sci.*, vol. 21, no. 3–4, pp. 196–207, Mar. 2021, doi: 10.1002/elsc.202000056.
- [45] M. H. Fayed, A. Alalaiwe, Z. S. Almalki, and D. A. Helal, "Design Space Approach for the Optimization of Green Fluidized Bed Granulation Process in the Granulation of a Poorly Water-Soluble Fenofibrate Using Design of Experiment," *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 7, p. 1471, Jul. 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14071471.
- [46] P. Musale and S. D. Mankar, "Quality by Design Approach Based in Analytical Method Validation," *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis*, pp. 190–196, Sep. 2023, doi: 10.52711/2231-5675.2023.00031.
- [47] B. Hadrich, "Design of Experiments Applications Review: Food Processing Engineering as an Example Field," *Contemporary Mathematics*, pp. 3686–3704, Jun. 2025, doi: 10.37256/cm.6320256818.
- [48] N. Nahdhia, M. Agus Syamsur Rijal, Esti Hendradi, and Riyanto Teguh Widodo, "Application of the Simplex Lattice Design Method to Determine the Optimal Formula of Diclofenac Sodium Nanoemulsion," *JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA*, vol. 11, no. 2, pp. 137–146, Aug. 2024, doi: 10.20473/jfiki.v11i22024.137-146.
- [49] V. Supare, K. Wadher, and M. Umekar, "Experimental Design: Approaches and Applications in Development of Pharmaceutical Drug Delivery System," *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 11, no. 4-S, pp. 154–161, Aug. 2021, doi: 10.22270/jddt.v11i4-S.4908.
- [50] SRABANI PODDER and SUDIPTA MUKHERJEE, "RESPONSE SURFACE METHODOLOGY (RSM) AS A TOOL IN PHARMACEUTICAL FORMULATION DEVELOPMENT," *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, pp. 18–25, Nov. 2024, doi: 10.22159/ajpcr.2024v17i11.52149.
- [51] "email": "audinarayana@svcop.in", "affiliation", {"name": "Bhaskar Reddy Kesavan", "email": "audinarayana@svcop.in", "affiliat, {"name": "Audi Narayana Nelavala", and "email": "audinarayana@svcop.in", "affiliation": "S, {"name": "G S Soujanya", "Screening of important factors using factorial design to predict simvastatin loaded solid lipid nanoparticles,"

- Future Journal of Pharmaceuticals and Health Sciences, vol. 4, no. 1, pp. 97–101, Jan. 2024, doi: 10.26452/fjphs.v4i1.581.
- [52] Singh and C. S. Chauhan, “Factorial Designing – An Essential Tool in Pharmaceutical Optimization,” *YMER Digital*, vol. 21, no. 07, pp. 519–525, Jul. 2022, doi: 10.37896/YMER21.07/41.
- [53] Indrati, R. Martien, A. Rohman, and A. K. Nugroho, “Application of Simplex Lattice Design on the Optimization of Andrographolide Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS),” *Indonesian Journal of Pharmacy*, vol. 31, no. 2, p. 124, Jul. 2020, doi: 10.14499/indonesianjpharm31iss2pp124.
- [54] M. Iqbal and M. S. Lubis, “OPTIMASI SEDIAAN GEL ASAM SALISILAT DENGAN CAMPURAN KARBOPOL-940, PROPILEN GLIKOL, DAN TRIETANOLAMIN MENGGUNAKAN METODE SIMPLEX LATTICE DESIGN,” *Jurnal Farmasi Klinik dan Sains*, vol. 4, no. 1, p. 19, Jun. 2024, doi: 10.26753/jfks.v4i1.1349.
- [55] P. D. Pratiwi and D. L. Arnas, “Aplikasi Simplex Lattice Design untuk Optimasi Emulgator dalam Krim Minyak Atsiri Kulit Jeruk Manis,” *Sinteza*, vol. 4, no. 2, pp. 85–93, Aug. 2024, doi: 10.29408/sinteza.v4i2.26539.
- [56] M. S. ZUBAIR, JUSRIANI, E. SULASTRI, A. SYAMSIDI, and ARWANSYAH, “OPTIMIZATION OF SELF NANO-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) FORMULA OF COMBINED 70% ETHANOLIC EXTRACT OF BENALU BATU (*BEGONIA MEDICINALIS*) HERBS AND KELOR (*MORINGA OLEIFERA L.*) LEAVES USING SIMPLEX LATTICE DESIGN METHOD,” *International Journal of Applied Pharmaceutics*, pp. 432–438, Jan. 2025, doi: 10.22159/ijap.2025v17i1.52165.
- [57] Y. Astuti, M. Marchaban, R. Martien, and A. E. Nugroho, “Design and Optimization of Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System Containing a New Anti-inflammatory Agent Pentagamavunon-0,” *Indonesian Journal of Chemistry*, vol. 17, no. 3, p. 365, Nov. 2017, doi: 10.22146/ijc.22640.
- [58] N. A. Choironi, B. Pudyastuti, G. Gumelar, M. S. Fareza, T. H. Wijaya, and J. Setyono, “Optimasi Formula Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Etil-p-metoksisinamat (EPMS),” *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, vol. 18, no. 2, p. 205, Sep. 2022, doi: 10.20961/alchemy.18.2.56847.205-213.
- [59] Anisa Putri Maharani Maha, Hanifa Rahma, and Dina Mulyanti, “Formulasi SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) yang Mengandung Minyak Jagung (*Oleum maydis*),” *Bandung Conference Series: Pharmacy*, vol. 5, no. 2, Aug. 2025, doi: 10.29313/bcsp.v5i2.19686.
- [60] S. E. Priani, T. M. Fakhri, G. Wilar, A. Y. Chaerunisaa, and I. Sopyan, “Quality by Design and In Silico Approach in SNEDDS Development: A Comprehensive Formulation Framework,” *Pharmaceutics*, vol. 17, no. 6, p. 701, May 2025, doi: 10.3390/pharmaceutics17060701.
- [61] F. Firmansyah, W. Wulandari, W. K. Muhtadi, and N. Nofriyanti, “Optimasi Formula Nanoemulsi Antioksidan Minyak Nilam (*Pogostemon cablin Benth.*) dengan Metode Box Behnken Design,” *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, vol. 8, no. 2, pp. 294–306, Dec. 2022, doi: 10.35311/jmpi.v8i2.259.
- [62] F. Firmansyah et al., “Development of novel curcumin nanoemulgel: Optimisation, characterisation, and ex vivo permeation,” *Pharmacy Education*, vol. 22, no. 2, pp. 98–103, Mar. 2022, doi: 10.46542/pe.2022.222.98103.
- [63] F. Firmansyah et al., “Development of novel curcumin nanoemulgel: Optimisation, characterisation, and ex vivo permeation,” *Pharmacy Education*, vol. 22, no. 2, pp. 98–103, Mar. 2022, doi: 10.46542/pe.2022.222.98103.
- [64] N. Ullah et al., “Fabrication and Optimization of Essential-Oil-Loaded Nanoemulsion Using Box–Behnken Design against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* Isolated from

- Oral Cavity,” *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 8, p. 1640, Aug. 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14081640.
- [65] S. Beg and K. Raza, “Full Factorial and Fractional Factorial Design Applications in Pharmaceutical Product Development,” in *Design of Experiments for Pharmaceutical Product Development*, Singapore: Springer Singapore, 2021, pp. 43–53. doi: 10.1007/978-981-33-4717-5_4.
- [66] M. Taiyeb et al., “Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) formulation and molecular docking of mahogany seed extract (*Swietenia mahagoni*) as anti-hyperglycemic,” *Inform. Med. Unlocked*, vol. 47, p. 101517, 2024, doi: 10.1016/j.imu.2024.101517.
- [67] D. Sharma, A. Sharma, N. Ghosh, R. Singh, P. Singh, and D. K. Mishra, “Application of Box-Behnken Design in Optimization of Clobetasol-loaded Nanostructured Lipid Carrier for Topical Use,” *INTERNATIONAL JOURNAL OF DRUG DELIVERY TECHNOLOGY*, vol. 13, no. 04, pp. 1186–1193, Dec. 2023, doi: 10.25258/ijddt.13.4.11.
- [68] X. T. Dam et al., “Optimizing the preparation of nanoemulsions based on sacha inchi (*Plukenetia volubilis* L.) seed oil by response surface methodology,” *Vietnam J. Sci. Technol.*, vol. 63, no. 4, pp. 768–779, Aug. 2025, doi: 10.15625/2525-2518/19437.
- [69] R. Ramireddy and D. K. Behara, “QbD Based Formulation Development and Optimisation of Ozenoxacin Topical Nano-Emulgel and Efficacy Evaluation Using Impetigo Mice Model,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 25, no. 5, p. 90, Apr. 2024, doi: 10.1208/s12249-024-02805-x.
- [70] H. Aodah et al., “Formulation Development, Optimization by Box–Behnken Design, and In Vitro and Ex Vivo Characterization of Hexatriacontane-Loaded Transethosomal Gel for Antimicrobial Treatment for Skin Infections,” *Gels*, vol. 9, no. 4, p. 322, Apr. 2023, doi: 10.3390/gels9040322.
- [71] R. R. Pereira et al., “Ucuùba (*Virola surinamensis*) Fat-Based Nanostructured Lipid Carriers for Nail Drug Delivery of Ketoconazole: Development and Optimization Using Box-Behnken Design,” *Pharmaceutics*, vol. 11, no. 6, p. 284, Jun. 2019, doi: 10.3390/pharmaceutics11060284.
- [72] S. Valverde Cabeza, P. L. González Rodríguez, and M. L. González Rodríguez, “Optimizing Complex Pharmaceutical Formulations Using Lexicographic Goal Programming: A Case Study on Ultradeformable Liposomes,” *Ars Pharmaceutica (Internet)*, vol. 66, no. 3, pp. 314–322, Jun. 2025, doi: 10.30827/ars.v66i3.33046.
- [73] M. A. Kusumawati, I. Iswandi, and I. Kuncahyo, “Optimization and Characterization of Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Curcumin with D-Optimal Mixture Design Method,” *East Asian Journal of Multidisciplinary Research*, vol. 3, no. 11, pp. 5115–5132, Nov. 2024, doi: 10.55927/eajmr.v3i11.12051.
- [74] Y. H. Kim et al., “Development of 20(S)-Protopanaxadiol-Loaded SNEDDS Preconcentrate Using Comprehensive Phase Diagram for the Enhanced Dissolution and Oral Bioavailability,” *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 4, p. 362, Apr. 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12040362.
- [75] G. P. Yudanti, I. Kuncahyo, and E. D. Iksari, “Optimization of Naringenin Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Formula with D-optimal Mixture Design Method,” *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*, vol. 21, no. 1, pp. 100–108, Jun. 2024, doi: 10.24071/jpsc.004319.
- [76] Z. Zheng, “The application of nanomaterials in drug delivery system,” *Applied and Computational Engineering*, vol. 126, no. 1, pp. 162–168, Jan. 2025, doi: 10.54254/2755-2721/2025.20132.
- [77] S. J. Soni, “Review on advanced drug delivery systems: innovations in formulation and delivery technologies,” *The Journal of Multidisciplinary Research*, pp. 6–13, Nov. 2024, doi: 10.37022/tjmdr.v4i3.635.
- [78] Sengar, “Advancements in Targeted Drug Delivery: Innovations in Liposomal, Nanoparticle, and Vesicular Systems,” Feb. 24, 2025. doi: 10.20944/preprints202502.1830.v1.

- [79] Prathamesh R. Sune, Kajal S. Jumde, Pooja R. Hatwar, Ravindra L. Bakal, and Atharv V. Korde, "Advances in oral controlled release drug delivery systems," *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, vol. 29, no. 3, pp. 286–297, Dec. 2024, doi: 10.30574/gscbps.2024.29.3.0475.
- [80] S. Kumari and Mr. R. R Rajbhar, "Controlled drug delivery systems," *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*, vol. 10, no. 4, pp. 309–316, Apr. 2025, doi: 10.35629/4494-1004309316.
- [81] Dahan, A. Beig, D. Lindley, and J. M. Miller, "The solubility–permeability interplay and oral drug formulation design: Two heads are better than one," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 101, pp. 99–107, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.addr.2016.04.018.
- [82] S. Adepu and S. Ramakrishna, "Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions," *Molecules*, vol. 26, no. 19, p. 5905, Sep. 2021, doi: 10.3390/molecules26195905.
- [83] D. V. Bhalani, B. Nutan, A. Kumar, and A. K. Singh Chandel, "Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics," *Biomedicines*, vol. 10, no. 9, p. 2055, Aug. 2022, doi: 10.3390/biomedicines10092055.
- [84] R. J. Wilson, Y. Li, G. Yang, and C.-X. Zhao, "Nanoemulsions for drug delivery," *Particuology*, vol. 64, pp. 85–97, May 2022, doi: 10.1016/j.partic.2021.05.009.
- [85] Z. Izadiyan et al., "Advancements in Liposomal Nanomedicines: Innovative Formulations, Therapeutic Applications, and Future Directions in Precision Medicine," *Int. J. Nanomedicine*, vol. Volume 20, pp. 1213–1262, Jan. 2025, doi: 10.2147/IJN.S488961.
- [86] Y. Zhuo, Y.-G. Zhao, and Y. Zhang, "Enhancing Drug Solubility, Bioavailability, and Targeted Therapeutic Applications through Magnetic Nanoparticles," *Molecules*, vol. 29, no. 20, p. 4854, Oct. 2024, doi: 10.3390/molecules29204854.
- [87] F. Firmansyah, R. Khairiati, W. K. Muhtadi, and L. Chabib, "UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI SERUM EKSTRAK ETANOL BUAH BELIMBING WULUH TERHADAP *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, dan *Staphylococcus epidermis*," *Original Article MFF*, vol. 26, no. 2, pp. 69–73, 2022, doi: 10.20956/mff.v26i2.18578.
- [88] F. Firmansyah et al., "PENGEMBANGAN FORMULASI NANOEMULGEL EKSTRAK KULIT NANAS (*ANANAS COMOSUS (L) MERR*) DENGAN KARBOPOL 940 DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* FORMULATION DEVELOPMENT OF NANOEMULGEL FROM PINEAPPLE PEEL EXTRACT (*ANANAS COMOSUS (L) MERR*) USING CARBOPOL 940 AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY TEST AGAINST *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*," 2025.
- [89] M. Muchtaridi et al., "Chitosan/Alginate Polymeric Nanoparticle-Loaded α -Mangostin: Characterization, Cytotoxicity, and In Vivo Evaluation against Breast Cancer Cells," *Polymers (Basel)*, vol. 15, no. 18, p. 3658, Sep. 2023, doi: 10.3390/polym15183658.
- [90] Suharyani, M. Muchtaridi, A. F. A. Mohammed, K. M. Elamin, N. Wathoni, and M. Abdassah, " α -Mangostin/ γ -Cyclodextrin Inclusion Complex: Formation and Thermodynamic Study," *Polymers (Basel)*, vol. 13, no. 17, p. 2890, Aug. 2021, doi: 10.3390/polym13172890.
- [91] Chauhan, R. Kamal, R. Mishra, D. Shekho, and A. Awasthi, "A Comprehensive Guide to the Development, Evaluation, and Future Prospects of Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems for Poorly Water-soluble Drugs," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 30, no. 16, pp. 1211–1216, May 2024, doi: 10.2174/0113816128296705240327065131.
- [92] P. NIKAM, A. JAIN, D. SOLANKI, and S. AHER, "REVOLUTIONIZING PHARMACEUTICALS: A DEEP DIVE INTO SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS," *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, pp. 1–9, Jan. 2024, doi: 10.22159/ijcpr.2024v16i1.4019.
- [93] Ravi Smitha, J. Mohanan, A. Kuzhiyil Chalil, and F. N. Karakkunnummal, "Advances in Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems: Mechanistic Insights and Formulation Strategies," *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 15, no. 8, pp. 217–236, Aug. 2025, doi: 10.22270/jddt.v15i8.7303.

- [94] R. ANNISA, R. MUTIAH, M. YUWONO, and E. HENDRADI, "NANOTECHNOLOGY APPROACH-SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)," *International Journal of Applied Pharmaceutics*, pp. 12–19, Jul. 2023, doi: 10.22159/ijap.2023v15i4.47644.
- [95] S. S. Buddhadev and K. C. Garala, "Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System: A Potential Solution to the Challenges of Oral Delivery of Poorly Water-Soluble Drugs," *Res. J. Pharm. Technol.*, pp. 4943–4951, Oct. 2023, doi: 10.52711/0974-360X.2023.00801.
- [96] P. L., S. R., and A. P., "Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) with Enhanced Solubilization of Ethanol Extract from Mangosteen Peels (*Garcinia Mangostana*, L.) for Treatment of Topical Gangrene Foot: Design and Optimization," *International Journal of Drug Delivery Technology*, vol. 7, no. 04, Dec. 2017, doi: 10.25258/ijddt.v7i04.10655.
- [97] M. Mardiyanto, N. A. Fithri, and M. Tandry, "Characterization and Optimization of Capryol-90, Polysorbate-80, And Peg-400 Proportion in Mefenamic Acid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) With Simplex-Lattice-Design," *Science and Technology Indonesia*, vol. 3, no. 4, p. 164, Oct. 2018, doi: 10.26554/sti.2018.3.4.164-172.
- [98] N. A. Choironi, B. Pudyastuti, G. Gumelar, M. S. Fareza, T. H. Wijaya, and J. Setyono, "Optimasi Formula Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Etil-p-metoksissinamat (EPMS)," *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, vol. 18, no. 2, p. 205, Sep. 2022, doi: 10.20961/alchemy.18.2.56847.205-213.
- [99] P. Das, J. R. Panda, C. N. Patro, B. Sahu, and S. S. Patnaik, "A Comprehensive Review of Nanoemulsion Applications and their Recent Advancements," *Current Nanomaterials*, vol. 8, no. 3, pp. 209–223, Sep. 2023, doi: 10.2174/2405461508666221103121439.
- [100] M. Fahim, Dr. A. Verma, and Dr. M. Faizan, "A review on nano emulsions in Novel Drug Delivery Systems (NDDS)," *J. Pharmacogn. Phytochem.*, vol. 13, no. 5, pp. 562–567, Jan. 2024, doi: 10.22271/phyto.2024.v13.i5h.15127.
- [101] N. Dhumal, V. Yadav, and S. Borkar, "Nanoemulsion as Novel Drug Delivery System: Development, Characterization and Application," *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, vol. 10, no. 6, pp. 120–127, Dec. 2022, doi: 10.22270/ajprd.v10i6.1205.
- [102] L. Nagar et al., "Recent Patents and Applications of Nanoemulsion and Nanoemulgel for Topical Drug Delivery," *Current Nanomedicine*, vol. 15, Oct. 2024, doi: 10.2174/0124681873329226241016015442.
- [103] S. Tanuku, D. Velisila, D. Thatraju, and A. kumar Vadaga, "Nanoemulsion Formulation Strategies for Enhanced Drug Delivery," *Journal of Pharma Insights and Research*, vol. 2, no. 4, pp. 125–138, Aug. 2024, doi: 10.69613/3f8m9151.
- [104] S. Kumar et al., "Pharmaceutical Nanoemulsion System: A Strategy to Enhance the Bioavailability of Drugs," *Curr. Drug Metab.*, vol. 23, Jan. 2023, doi: 10.2174/1389200223666220630161615.
- [105] Mrs. S. Suryavanshi, "Overview of Nanoemulsion," *Int. J. Pharm. Sci. Invent.*, vol. 14, no. 3, pp. 95–106, Mar. 2025, doi: 10.35629/6718-140395106.
- [106] M. R. Donthi, S. R. Munnangi, K. V. Krishna, R. N. Saha, G. Singhvi, and S. K. Dubey, "Nanoemulgel: A Novel Nano Carrier as a Tool for Topical Drug Delivery," *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 1, p. 164, Jan. 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15010164.
- [107] Alhasso, M. Ghorri, S. Rout, and B. Conway, "Development of a Nanoemulgel for the Topical Application of Mupirocin," *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 10, p. 2387, Sep. 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15102387.
- [108] S. Shaker, R. A. H. Ishak, A. Ghoneim, and M. A. Elhuoni, "Nanoemulsion: A Review on Mechanisms for the Transdermal Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Drugs," *Sci. Pharm.*, vol. 87, no. 3, p. 17, Jul. 2019, doi: 10.3390/scipharm87030017.

- [109] Lakshmi Usha Ayalasonmayajula, “AN UPDATE ON RECENT ADVANCES IN NANOEMULSION BASED HYDROGELS: NANOEMULGELS,” *J. Pharm. Negat. Results*, pp. 2777–2803, Feb. 2023, doi: 10.47750/pnr.2023.14.02.336.
- [110] L. Nagar et al., “Recent Patents and Applications of Nanoemulsion and Nanoemulgel for Topical Drug Delivery,” *Current Nanomedicine*, vol. 15, Oct. 2024, doi: 10.2174/0124681873329226241016015442.
- [111] Vazir, A. Joshi, K. Kumar, and V. Rajput, “Nanoemulgel: For Promising Topical and Systemic Delivery,” *International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis*, pp. 8–13, Nov. 2023, doi: 10.47957/ijpda.v11i4.561.
- [112] G. C. Aithal, R. Narayan, and U. Y. Nayak, “Nanoemulgel: A Promising Phase in Drug Delivery,” *Curr. Pharm. Des.*, vol. 26, no. 2, pp. 279–291, Mar. 2020, doi: 10.2174/1381612826666191226100241.