

Review Article

## 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 Afandi<sup>1</sup>, Ferdy Firmansyah<sup>2\*</sup>, Dalifa Ramadhani<sup>3</sup>, M. Wahyu Ariawan<sup>3</sup>, Muh. Deni Kurniawan<sup>3</sup>, Debi Dinha Octora<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Department of Pharmacy, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Riau, Indonesia

<sup>3</sup> Faculty of Pharmacy, Universitas Mulawarman, Samarinda, East Kalimantan, Indonesia

\*Email korespondensi: [ferdyfirmansyah@stifar-riau.ac.id](mailto: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.

### 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,

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 :** © tahun, 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



*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:** *Design of Experiments (DoE), Mangostin, Nanoemulsion, Optimization, Drug Delivery System*

## 1 Pendahuluan

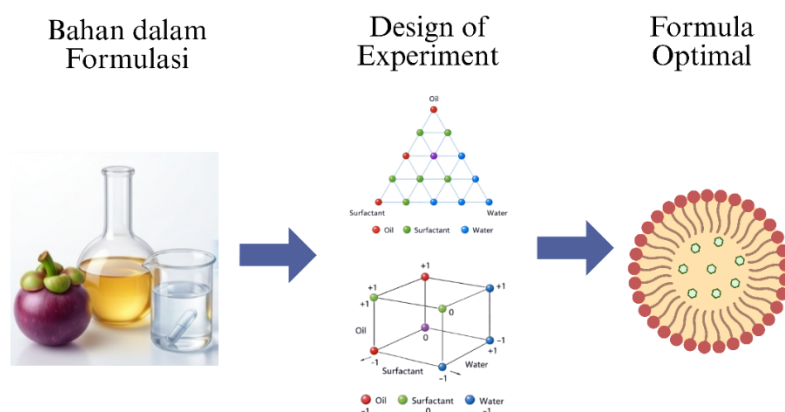
Mangostin merupakan kelompok xanton utama dari *Garcinia mangostana* yang memiliki berbagai aktivitas biologi, termasuk antiinflamasi serta antimikroba dan antibiofilm yang relevan untuk luka, dan pembentukan biofilm oleh bakteri Gram-positif [1]. Aktivitas antimikroba tersebut juga didukung oleh bukti *in vitro* dan model hewan pada infeksi *Staphylococcus*, sehingga membuka peluang aplikatif pada penyakit kulit [2]. 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 [1].

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 [3]. 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 [4]. 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 [5].

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* [6]. Sedangkan Sungpud *et al.* yang mengembangkan nanoemulgel bermuatan ekstrak mangostin melaporkan luaran *techno-biofunctionality* yang memperkuat relevansi nanosistem untuk aplikasi kulit [7]. Transformasi nanoemulsi menjadi nanoemulgel juga dipilih untuk memperpanjang waktu kontak, meningkatkan kenyamanan pemakaian, dan mengarahkan pelepasan obat [8]. 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 [9].

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 [3]. 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 [10]. 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 [11].



**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 [12]. 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 optimum lebih transparan, dapat diuji ulang, dan lebih mudah direplikasi [13]. 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 potensial, efisiensi penjerapan, dan profil pelepasan [14]. Namun, dalam praktiknya DoE masih relatif kurang dimanfaatkan, padahal berpotensi meningkatkan robustness optimasi dan konsistensi mutu [15]. 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 [16].

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 [3], [12]. Kesenjangan ini penting karena stabilitas fisik dan konsistensi CQA menentukan reproduksibilitas serta validitas penarikan kesimpulan terhadap aktivitas biologis pada sistem topikal maupun transdermal [3], [10]. 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 faktor kritis dan dievaluasi bersama CQA kunci sebelum dihubungkan dengan *outcome* biologis [9], [17]. 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 optimum, serta sejauh mana formula optimum 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 [13], [16].

**Tabel 1.** Karakteristik studi optimasi nanoemulsi mangostin berbasis DoE

No	Sistem DoE	Faktor	Respons	Formula optimum	Keterbatasan	Referensi
1	<i>Simplex Lattice Design (Design Expert Ver. 7.0.0)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minyak: VCO;</li> <li>Surfaktan: Tween 80;</li> <li>Ko-surfaktan: PEG 400.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transmitansi: 72,74%±1,08%;</li> <li>pH: 6,48±0,03;</li> <li>Waktu emulsifikasi: 4,83±0,95 s.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VCO: 1%;</li> <li>Tween 80: 4,98%;</li> <li>PEG 400: 1,02%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluasi biologis terbatas pada uji <i>in vitro</i> bakteri tunggal;</li> <li>Belum dilaporkan uji iritasi kulit untuk aplikasi topikal.</li> </ul>	[18]
2	<i>Box-Behnken Design (Design Expert, ver.12; State-Ease Inc.)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minyak: Palm oil;</li> <li>Smix: Span 80 &amp; Tween 80;</li> <li>Kosolven: Gliserol.</li> </ul>	Ukuran droplet: 340,9 nm.	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formula optimum tidak dilaporkan secara eksplisit;</li> <li>Pengujian terbatas pada model <i>ex vivo</i>;</li> <li>Ukuran droplet relatif besar (&gt; 300nm).</li> </ul>	[19]
3	<i>Simplex Lattice Design (Design Expert Ver. 7.0.0)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minyak: VCO;</li> <li>Surfaktan: Tween 80;</li> <li>Ko-surfaktan: PEG 400.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transmitansi: 63,233%;</li> <li>Waktu emulsifikasi: 3,98 s;</li> <li>pH: 5,49;</li> <li>Drug loading: 98,92%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VCO: 1,38%;</li> <li>Tween 80: 4,61%;</li> <li>PEG 400: 1%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluasi difokuskan pada karakteristik fisik dan stabilitas formulasi;</li> <li>Tidak dilaporkan data aktivitas biologis.</li> </ul>	[20]
4	<i>Box-Behnken Design (Design Expert, ver.10; State-Ease Inc.)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polimer: PLGA;</li> <li>Surfaktan: PVA;</li> <li>Waktu sonikasi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ukuran droplet: 168.06±17.02 nm;</li> <li>Zeta potensial: -25.3 ± 7.1 mV;</li> <li>EE: 84.26 ± 8.23%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLGA: 3.39%;</li> <li>PVA: 1,82%;</li> <li>Waktu sonikasi: 8.79 menit.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluasi efikasi terbatas pada uji <i>in vitro</i> sel B16F10 dan permeasi <i>ex vivo</i>;</li> <li>Belum dilaporkan uji reduksi tumor <i>in vivo</i> pada model hewan kanker.</li> </ul>	[21]

\*NR = not reported

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

No	Sistem Penghantaran	Komponen Formula	Pengujian	Hasil	Referensi
1	SNEDDS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ekstrak kulit manggis;</li> <li>● Virgin Coconut Oil;</li> <li>● Tween 80;</li> <li>● PEG 400.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Karakterisasi (ukuran droplet, zeta potensial);</li> <li>● Aktivitas antibakteri (zona hambat) <i>S. epidermidis</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ukuran droplet <math>77,3 \pm 0,232</math> nm,</li> <li>● Zeta potensial <math>-8,29 \pm 0,04</math> mV,</li> <li>● Zona hambat SNEDDS-EAF <math>11,13 \pm 1,87</math> mm lebih besar dibanding EAF tanpa SNEDDS <math>9.43 \pm 1.20</math> mm.</li> </ul>	[18]
2	Nanoemulsi	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Alpha-Mangostin;</li> <li>● Minyak Kelapa Sawit;</li> <li>● Tween 80/ Span 80;</li> <li>● Gliserol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Karakterisasi (PDI; Zeta potensial);</li> <li>● Aktivitas antimikroba;</li> <li>● Keamanan.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PDI <math>0,246</math>;</li> <li>● Zeta Potensial <math>-27,2 \pm 0,7</math> mV;</li> <li>● MIC: <i>E. faecalis</i> <math>0,39</math>; <i>S. epidermidis</i> <math>0,19</math>; <i>C. albicans</i> <math>0,78</math>;</li> <li>● Biokompatibilitas</li> </ul>	[19]
3	SNEDDS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fraksi kulit manggis;</li> <li>● VCO;</li> <li>● Tween 80;</li> <li>● PEG 400.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Karakterisasi (Transmitansi; Ukuran droplet; PDI; Zeta potensial);</li> <li>● Stabilitas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Transmitansi <math>&gt;60\%</math>;</li> <li>● Ukuran droplet <math>11,3</math> nm;</li> <li>● PDI <math>0,21</math>;</li> <li>● Zeta potensial <math>-5,07</math> mV;</li> <li>● Stabil <math>25</math> °C selama 3 bulan.</li> </ul>	[20]
4	Nanoemulgel	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Alpha-Mangostin;</li> <li>● PLGA;</li> <li>● PVA;</li> <li>● Aseton.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PDI;</li> <li>● EE;</li> <li>● TEM;</li> <li>● Stabilitas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PDI <math>0,201 \pm 0,01</math>;</li> <li>● Efisiensi Penjeratan (EE) <math>84,26 \pm 8,23\%</math>;</li> <li>● Morfologi sferis;</li> <li>● Stabil selama 3 bulan</li> </ul>	[21]

## 2 Hasil dan Pembahasan

Proses penelusuran artikel pada kajian ini dilakukan melalui basis data Scopus dengan menggunakan kombinasi kata kunci ( alpha-mangostin OR "Garcinia mangostana" OR "mangosteen peel" OR mangostin ) AND ( nanoemulsion OR SNEDDS OR "nanoparticle gel" OR "nanoemulsion" OR "self-nanoemulsifying" ) AND ( Characterization OR design OR optimization ). Artikel yang digunakan dibatasi pada penelitian yang secara spesifik memuat mangostin atau ekstrak/fraksi kulit manggis sebagai bahan aktif, menerapkan pendekatan optimasi formulasi seperti Simplex Lattice Design (SLD) atau Box-Behnken Design (BBD), serta mengembangkan sistem penghantaran dalam bentuk nanoemulsi, SNEDDS, nanoparticle gel, atau nanoemulgel.

### 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 [3], [22], [23]

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 potensial) 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 [24], [25], [26].

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 [27], [28], [29]. 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 [30], [31]. 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 [30], [32].

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 [33], [34]. 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 [35], [36].

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 [37]. 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 potensial, efisiensi enkapsulasi, dan pelepasan *in vitro* [38], [39]. 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 [37], [40]. 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 [37].

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 [29], [41]. 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 [42], [43], [44], [45], [46]. 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–Behken Design (BBD) lazim digunakan untuk optimasi multivariat berbasis permukaan respons ketika faktor kontinu dan kurvatur perlu dimodelkan secara kuadratik.

### 2. 3. *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 [47].

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 [31], [47]. 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 [48], [49], [50].

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 [51], [52], [53], [54].

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) [18], [53]. Dalam *mixture design*, faktor bukan variabel independen bebas, melainkan proporsi komponen campuran yang saling bergantung, di mana 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 minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan 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 respons. Pada kerangka *Quality by Design* (QbD), strategi ini umum dipakai untuk menghubungkan komposisi (CPP/CMA) dengan *critical quality attributes* (CQA) sistem nanoemulsi [55], [56], [57]

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 [58].

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 *transmitansi*, pH, dan waktu emulsifikasi. 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 [18]. Secara konseptual, perbedaan bentuk model memberi pesan penting terhadap interpretasi *contour plot*. Special cubic pada *transmitansi* 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 waktu emulsifikasi 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 respons *transmitansi*, 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 transmitansi*, zona tengah (*balanced mixture*) merepresentasikan *transmitansi* 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 waktu emulsifikasi (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 [58]. 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 (*transmitansi*, waktu emulsifikasi, pH), studi ini memasukkan *drug loading* sebagai respons, sehingga optimasi menangkap dimensi praktis pada bahan alam, yaitu kapasitas sistem untuk mempertahankan obat/ekstrak tetap terlarut dan menurunkan risiko presipitasi [20]. Data *run* menunjukkan pola yang konsisten dengan prinsip SNEDDS. *Transmitansi* meningkat ketika fraksi surfaktan meningkat, penulis menegaskan tren bahwa *transmitansi* bertambah saat surfaktan meningkat, dan tabel hasil memperlihatkan *transmitansi* lebih tinggi pada komposisi dengan Tween 80 dominan, misalnya X1=5; X2=1; X3=1 dibanding komposisi *oil* dominan (X3=5) yang *transmitansi*-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 waktu emulsifikasi, 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 respons 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 responsnya adalah *transmitansi* 63.233, waktu emulsifikasi 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 respons utama berupa *transmitansi* ( $> 90\%$ ) yang dikaitkan dengan karakteristik droplet. Formula optimum 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, polisorbate-80, dan PEG-400 masing-masing sebesar 10–20%, 70–80%, dan 10–20% berhasil memperoleh formula optimum 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 respons 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 [59]

Secara umum, seluruh studi yang disintesis memperlihatkan aturan praktis yang konsisten. Peningkatan fraksi surfaktan cenderung menaikkan *transmitansi* 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. 4. *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 [60]. 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 kuadrat yang menangkap kurvatur dan interaksi antarfaktor [61], [62]. 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 [63].

Keunggulan BBD terutama terletak pada efisiensi dan kapasitasnya memodelkan hubungan non-linear. Pada formulasi nanoemulsi, berbagai variabel seperti komposisi minyak, surfaktan/kosurfaktan (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 defensible dibanding pendekatan satu faktor pada satu waktu [64], [65]. Selain itu, model kuadrat 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 [60], [66], [67]. 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 kuadrat signifikan ( $p < 0,0001$ ), dengan term signifikan mencakup A (oil), B (Smix), AB, AC, BC, A<sup>2</sup>, B<sup>2</sup>, C<sup>2</sup>. 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 kuadrat 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/punggung pada bidang respons. 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 stabil). 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 potensial 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 (translasiional) 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) [68], [69], [70], [71]

## 2. 5. Sistem Penghantaran Obat

*Drug delivery system* (DDS) atau sistem penghantaran obat secara umum dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas terapi melalui pengaturan distribusi, pelepasan, dan ketersediaan zat aktif pada lokasi target [72], [73], [74], [75], [76]. Namun, dalam konteks literatur yang dikaji, DDS tidak cukup diposisikan sebagai konsep umum untuk meningkatkan bioavailabilitas, melainkan perlu dibaca sebagai strategi formulatif untuk menjawab keterbatasan spesifik mangostin, terutama kelarutan air

yang rendah, sifat lipofilik, serta potensi inkonsistensi performa pada aplikasi topikal/transdermal. Berdasarkan sintesis pada Tabel 2, sistem berbasis SNEDDS, nanoemulsi, dan nanoemulgel menunjukkan kemampuan dalam memperbaiki atribut mutu kritis formulasi, seperti ukuran droplet atau partikel berskala nano, nilai PDI yang rendah, muatan permukaan negatif, efisiensi penjerapan yang baik, serta stabilitas fisik hingga tiga bulan pada beberapa studi [18], [19], [20], [21]. Meski demikian, kekuatan bukti antarstudi belum sepenuhnya sebanding. Beberapa penelitian telah menghubungkan perbaikan karakteristik fisik dengan luaran biologis, seperti peningkatan aktivitas antibakteri, biokompatibilitas, atau efisiensi penjerapan, sedangkan penelitian lain masih terbatas pada karakterisasi fisik dan stabilitas formulasi.

Pengembangan DDS untuk mangostin perlu didasarkan pada karakteristik fisikokimia senyawa aktifnya, terutama kelarutan, stabilitas, kemampuan melewati barier biologis, serta pola pelepasannya [77], [78]. Pada senyawa lipofilik dengan kelarutan air yang rendah, penggunaan sistem nano dapat membantu meningkatkan kelarutan tampak, memperbesar luas permukaan kontak, dan mengatur mikrostruktur pembawa sehingga pelepasan serta ketersediaan zat aktif menjadi lebih terkendali [79], [80], [81], [82]. Namun, dalam konteks tinjauan ini, parameter-parameter tersebut tidak cukup dibahas sebagai konsep teoritis. Ukuran droplet, PDI, zeta potensial, efisiensi penjerapan, pH, viskositas, dan stabilitas perlu dipahami sebagai *critical quality attributes* yang menentukan kualitas formulasi sekaligus relevansi biologis sistem penghantaran mangostin. Dengan demikian, keberhasilan DDS tidak hanya diukur dari kemampuan membentuk sistem berukuran nano, tetapi juga dari konsistensi hubungan antara atribut mutu kritis, stabilitas, pelepasan atau permeasi, keamanan, dan aktivitas biologis pada aplikasi dermal.

Pada aplikasi dermal, luaran biologis seperti aktivitas antibakteri tidak dapat dipisahkan dari mutu fisik dan stabilitas sediaan. Perubahan pH, distribusi ukuran yang tidak seragam, ketidakstabilan fase, atau perubahan viskositas dapat memengaruhi pelepasan dan ketersediaan mangostin pada permukaan kulit. Oleh karena itu, parameter seperti pH, homogenitas, dan stabilitas fisik, termasuk uji *freeze-thaw*, sebaiknya ditempatkan sebagai dasar penilaian sebelum menarik kesimpulan mengenai performa biologis formulasi. Hal ini sejalan dengan pengembangan serum topikal yang tidak hanya mengevaluasi stabilitas fisik, tetapi juga menghubungkannya dengan aktivitas antibakteri [83]. Dalam sistem nano topikal, aspek ini menjadi semakin penting ketika nanoemulsi atau SNEDDS dikembangkan menjadi bentuk semipadat seperti nanoemulgel. Penambahan basis gel tidak seharusnya dipandang hanya sebagai bahan pembawa untuk meningkatkan kenyamanan penggunaan, tetapi juga sebagai komponen formulasi yang dapat memengaruhi CQA dan ketahanan mutu sistem.

Studi Firmansyah *et al.* pada nanoemulgel ekstrak kulit nenas dengan variasi Carbopol 940 (0,5–1,5 g) menunjukkan bahwa perubahan kadar basis gel berkaitan dengan perubahan ukuran partikel dan PDI, peningkatan zeta potensial 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 [84]. Meskipun studi tersebut tidak menggunakan mangostin sebagai bahan aktif, hasilnya tetap relevan sebagai pembanding karena menunjukkan bahwa basis gel dapat berperan sebagai faktor kritis dalam performa nanosistem topikal. Oleh sebab itu, ketika SNEDDS atau nanoemulsi mangostin dikembangkan menjadi nanoemulgel, jenis dan kadar *gelling agent* perlu diperlakukan sebagai faktor formulasi penting yang layak dimasukkan dalam strategi optimasi berbasis DoE. Walaupun keterbatasan kelarutan dan absorpsi mangostin juga sering dibahas dalam konteks pemberian oral [33], [85], [86], fokus tinjauan ini lebih diarahkan pada aplikasi topikal/transdermal. 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 dermal yang menuntut stabilitas, keamanan, dan kenyamanan pemakaian.

## 2. 6. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

SNEDDS dalam konteks pengembangan mangostin lebih tepat dipahami bukan sekadar sebagai sistem lipid yang secara spontan membentuk nanoemulsi minyak-dalam-air, tetapi sebagai strategi formulatif untuk mengatasi keterbatasan kelarutan dan dispersi senyawa lipofilik dari kulit manggis [87], [88]. Mekanisme pembentukan nanoemulsi *in situ* tetap relevan karena dapat meningkatkan ketersediaan fraksi aktif dalam medium berair dan memberi keuntungan dari sisi stabilitas pra-penggunaan serta kemudahan proses produksi dibanding nanoemulsi siap pakai [89], [90], [91]. Pada formulasi berbasis VCO, Tween 80, dan PEG 400, keberhasilan SNEDDS sangat ditentukan oleh keseimbangan antarkomponen: VCO berperan sebagai fase minyak dan reservoir senyawa lipofilik, Tween 80 membantu menurunkan tegangan antarmuka, sedangkan PEG 400 mendukung kelarutan dan fleksibilitas film antarmuka [92], [93].

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. Temuan ini menunjukkan bahwa kombinasi komponen tersebut mampu membentuk dispersi berskala nano yang secara teoritis mendukung peningkatan luas permukaan kontak dan ketersediaan fraksi aktif dalam medium berair. Namun, ukuran droplet kecil tidak dapat dijadikan satu-satunya dasar untuk menyimpulkan kualitas sistem, karena performa SNEDDS juga ditentukan oleh distribusi ukuran, stabilitas antarmuka, serta konsistensi respons biologis. Pada formula ini, nilai zeta potensial  $-8,29 \pm 0,04$  mV menunjukkan bahwa kontribusi stabilisasi elektrostatik relatif terbatas. Karena sistem menggunakan surfaktan non-ionik seperti Tween 80, stabilitas kemungkinan lebih banyak ditopang oleh mekanisme sterik dibandingkan repulsi elektrostatik. Oleh sebab itu, zeta potensial yang rendah tidak dapat langsung dimaknai sebagai instabilitas, tetapi perlu dikonfirmasi melalui data PDI, stabilitas penyimpanan, dan perubahan ukuran droplet selama waktu pengamatan.

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 transmisi  $>60\%$ , ukuran droplet 11,3 nm, PDI 0,21, zeta potensial  $-5,07$  mV, serta stabil pada  $25^{\circ}\text{C}$  selama 3 bulan. Persen transmisi 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, transmisi 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.

## 2.7. Nanoemulsi

Nanoemulsi relevan dalam pengembangan mangostin karena sistem ini mampu mendispersikan senyawa lipofilik dalam droplet berukuran kecil yang distabilkan oleh surfaktan, sehingga berpotensi memperbaiki kelarutan tampak dan menjaga ketersediaan fraksi aktif dalam medium berair [22],[94], [95], [96]. Namun, dalam konteks review ini, nanoemulsi tidak cukup dipahami hanya sebagai sistem dispersi minyak–air, melainkan sebagai platform formulasi yang kualitasnya sangat ditentukan oleh hubungan antara komposisi fase minyak, surfaktan/ko-surfaktan, ko-solven, dan atribut mutu kritis seperti ukuran droplet, PDI, zeta potensial, stabilitas, serta profil pelepasan [94], [97], [98], [99].

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. Distribusi ukuran yang lebih homogen berpotensi mendukung kestabilan fisik sistem dan konsistensi pelepasan zat aktif. Namun, nilai PDI yang rendah tetap perlu ditafsirkan bersama parameter lain, seperti ukuran droplet, zeta potensial, stabilitas penyimpanan, serta data pelepasan atau permeasi, agar hubungan antara mutu fisik dan performa dermal dapat dinilai secara lebih kuat.

Selain PDI, Zeta potensial juga menjadi indikator penting dalam menilai stabilitas sistem nanoemulsi. Nilai Zeta potensial yang tercatat sebesar  $-27.2 \pm 0.7$  mV menunjukkan bahwa nanoemulsi ini memiliki stabilitas elektrostatik yang baik. Nilai Zeta potensial 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 demikian, data biokompatibilitas tersebut mendukung profil keamanan awal nanoemulsi mangostin pada model yang digunakan, meskipun evaluasi keamanan lanjutan tetap diperlukan sebelum klaim aplikatif pada penggunaan dermal dapat diperkuat.

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. 8. Nanoemulgel

Nanoemulgel relevan untuk pengembangan mangostin pada aplikasi topikal karena menggabungkan keunggulan sistem nanoemulsi dan basis gel dalam satu sediaan semipadat. Secara formulatif, sistem ini tidak hanya bertujuan meningkatkan kelarutan dan peluang kontak zat aktif melalui *nano-sizing*, tetapi juga memperbaiki viskositas, daya sebar, retensi di kulit, dan waktu tinggal sediaan pada area aplikasi [100], [101], [102]. Namun, dalam konteks review ini, nanoemulgel tidak cukup dipahami sebagai bentuk gel dari nanoemulsi, melainkan sebagai sistem yang kualitasnya sangat dipengaruhi oleh hubungan antara droplet/partikel nano, basis gel, stabilitas fisik, pelepasan, permeasi, dan kenyamanan penggunaan [103], [104]. Keunggulan nanoemulgel dibanding nanoemulsi cair terutama terletak pada kemampuannya mengatasi keterbatasan viskositas rendah dan retensi kulit yang terbatas, tanpa menghilangkan manfaat ukuran nano yang mendukung penghantaran zat aktif [105], [106].

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 ketidakseragaman 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.

Perspektif ini juga sejalan dengan perkembangan *film-forming gels* (FFGs) sebagai sistem penghantaran topikal yang dirancang untuk membentuk lapisan tipis *in situ* setelah aplikasi pada kulit. Berbeda dari gel konvensional yang terutama berfungsi sebagai vehicle semipadat, FFGs memiliki karakter “*patch-no-patch*”, yaitu membentuk reservoir obat pada permukaan kulit setelah pelarut menguap, sehingga berpotensi meningkatkan waktu tinggal sediaan, mengurangi frekuensi aplikasi, serta memperbaiki keberlanjutan pelepasan obat [107]. Dalam konteks pengembangan mangostin, pendekatan ini relevan karena zat aktif lipofilik yang telah distabilkan dalam sistem nanoemulsi atau SNEDDS dapat diarahkan lebih lanjut ke bentuk film-forming nanoemulgel untuk memperkuat retensi lokal dan mengurangi kehilangan sediaan akibat gesekan atau pencucian. Oleh karena itu, pada tahap pengembangan lanjutan, DoE tidak hanya perlu memasukkan faktor komposisi nanosistem seperti rasio minyak–surfaktan–ko-surfaktan, tetapi juga faktor basis topikal seperti jenis/kadar polimer film-forming, plasticizer, pelarut volatil, dan gelling agent. Respons optimasi juga perlu diperluas dari ukuran droplet, PDI, dan zeta potensial menuju atribut performa kulit seperti drying time, daya sebar, adhesivitas, kekuatan dan fleksibilitas film, pelepasan obat, permeasi, serta retensi kulit.

### 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 Smix) serta parameter proses yang secara nyata menentukan kualitas produk. Secara keseluruhan, studi yang ditelaah melaporkan capaian ukuran nano (11,3–340,9 nm), PDI rendah (0,201–0,246), zeta potensial 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.

Nilai tambah dari tinjauan ini adalah penegasan bahwa SLD dan BBD memiliki kecenderungan penggunaan yang berbeda, namun saling melengkapi. SLD tampak lebih sesuai untuk sistem berbasis campuran karena membantu memetakan rasio minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan terhadap respons formulasi, seperti kejernihan, waktu emulsifikasi, pH, drug loading, dan stabilitas. Sebaliknya, BBD lebih relevan untuk mengevaluasi faktor kontinu dan parameter proses, seperti konsentrasi polimer, surfaktan, gliserol, serta waktu sonikasi, terutama terhadap respons ukuran droplet/partikel, PDI, zeta potensial, efisiensi penjeratan, dan stabilitas. Dengan demikian, keduanya dapat dipandang sebagai pendekatan DoE yang komplementer dalam menghasilkan sistem penghantaran mangostin yang lebih terukur, reproduktibel, dan relevan untuk aplikasi topikal/transdermal, khususnya apabila disertai uji konfirmasi serta pengaitan yang jelas antara atribut mutu kritis dan keluaran biologis.

### 4 Deklarasi/Pernyataan

#### 4.1. Kontribusi Penulis

Fauzan Afandi: Konseptualisasi, metodologi, investigasi, kurasi data, penulisan-peninjauan dan penyuntingan, Ferdy Firmansyah: Supervisi, konseptualisasi, metodologi, investigasi, kurasi data, penulisan-peninjauan dan penyuntingan. Dalifa Ramadhani dan M. Wahyu Ariawan : Investigasi, penulisan-peninjauan dan penyuntingan Muh. Deni Kurniawan, Debi Dinha O: Kurasi data, penulisan-peninjauan dan penyuntingan. Semua penulis telah membaca dan menyetujui versi naskah yang diterbitkan.

#### 4.2. Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan jurnal ini.

### 5 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  $\alpha$ -mangostin against *Staphylococcus* species from companion animals in vitro and therapeutic potential of  $\alpha$ -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. 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 xanthenes-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](http://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] O. S. Sultan, H. K. A. Kantilal, K. S. Phaik, H. Choudhury, and F. Davamani, "Formulation and Characterization of a Novel Palm-Oil-Based  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -Mangostin" *Nanotechnol. Sci. Appl.*, vol. Volume 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  $\alpha$  -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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. 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] A. 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] M. A. Shaker, E. Alaaeldin, H. Salem, and F. M. Mady, “Enhanced bioactivity and oral bioavailability of  $\alpha$ -mangostin through formulation in biodegradable nanoparticles,” Sep. 09, 2025. doi: 10.21203/rs.3.rs-7396171/v1.
- [36] A. Kalidason and T. Kuroiwa, “Nanoencapsulation of  $\alpha$ -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.
- [37] I. 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.
- [38] 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.
- [39] A. 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.
- [40] L. Gurba-Bryśkiewicz, W. Maruszak, D. A. Smuga, K. Dubiel, and M. Wieczorek, “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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] O. 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] B. Hadrlich, “Design of Experiments Applications Review: Food Processing Engineering as an Example Field,” *Contemporary Mathematics*, pp. 3686–3704, Jun. 2025, doi: 10.37256/cm.6320256818.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] A. 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.
- [51] O. 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] I. 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] 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.

- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] X. T. Dam *et al.*, "Optimizing the preparation of nanoemulsions based on sachal 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.
- [65] A. 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.
- [66] A. 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.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] G. P. Yudanti, I. Kuncahyo, and E. D. Ikasari, "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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] A. Sengar, "Advancements in Targeted Drug Delivery: Innovations in Liposomal, Nanoparticle, and Vesicular Systems," Feb. 24, 2025. doi: 10.20944/preprints202502.1830.v1.

- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] A. 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.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] M. Muchtaridi *et al.*, "Chitosan/Alginate Polymeric Nanoparticle-Loaded  $\alpha$ -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.
- [86] I. Suharyani, M. Muchtaridi, A. F. A. Mohammed, K. M. Elamin, N. Wathoni, and M. Abdassah, " $\alpha$ -Mangostin/ $\gamma$ -Cyclodextrin Inclusion Complex: Formation and Thermodynamic Study," *Polymers (Basel)*, vol. 13, no. 17, p. 2890, Aug. 2021, doi: 10.3390/polym13172890.
- [87] A. 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.
- [88] 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.
- [89] A. 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.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] N. Dhupal, 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.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] B. 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.
- [102] D. 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.
- [103] Lakshmi Usha Ayalasomayajula, “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.
- [104] 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.

- [105] A. 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.
- [106] 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.
- [107] F. Firmansyah *et al.*, "Film-Forming Gels for Topical Drug Delivery: A Systematic Review of the Effects of Formulation on Film Performance, Drug Release, and Skin Permeation," *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. Volume 20, pp. 1–27, Apr. 2026, doi: 10.2147/DDDT.S591505.