

Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Berbasis Minyak Zaitun (*Olea europaea* L.) sebagai Sistem Penghantaran Topikal Potensial untuk Anti-Aging Kulit

*Optimization and Characterization of Olive Oil (*Olea europaea* L.) Based Nanoemulsion as a Potential Topical Delivery System for Skin Anti-Aging Applications*

Benni Iskandar^{1*}, Dina Azahra Fadilah², Rodhia Ulfa³, Lutfi Chabib⁴, Maya Savira⁵

^{1,2,3}Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Indonesia

^{1,3}Departemen Teknologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Indonesia

⁴Fakultas Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

⁵Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Riau, Indonesia

Email: Benniiskandar@stifar-riau.ac.id

Abstrak

Penuaan dini merupakan proses degeneratif pada kulit yang dipengaruhi oleh paparan radikal bebas sehingga menyebabkan penurunan kadar air, elastisitas, serta munculnya pori-pori besar, peningkatan melanin, dan keriput. Minyak zaitun (*Olive oil*) mengandung senyawa antioksidan yang berpotensi sebagai bahan aktif *anti-aging*, namun memiliki keterbatasan penetrasi ke dalam kulit. Oleh karena itu, formulasi dalam bentuk nanoemulsi diharapkan dapat meningkatkan stabilitas dan efektivitas penghantaran zat aktif. Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimasi dan mengarakterisasi nanoemulsi minyak zaitun sebagai kandidat skin *anti-aging*. Optimasi formula dilakukan menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM) dengan perangkat lunak *Design Expert* 13 menggunakan dua faktor, yaitu konsentrasi Tween 80 dan PEG 400, serta dua respon berupa pH dan persen transmittan. Formula optimum selanjutnya dievaluasi meliputi karakteristik fisik, stabilitas, ukuran partikel, indeks polidispersitas, tipe nanoemulsi, serta aktivitas *anti-aging* menggunakan *Skin Analyzer* pada sukarelawan selama empat minggu. Hasil penelitian menunjukkan formula optimum diperoleh pada konsentrasi Tween 80 sebesar 36,188% dan PEG 400 sebesar 14,734%, dengan nilai pH $6,67 \pm 0,06$ dan persen transmittan $96,9 \pm 0,67$. Formula optimum menunjukkan peningkatan kadar air sebesar 84,71%, perbaikan pori 86,15%, penurunan melanin 82,72% dan penurunan keriput 80,77%. Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara formula optimum dan basis pada seluruh parameter uji ($p > 0,05$), meskipun secara deskriptif formula optimum memberikan kecenderungan aktivitas *anti-aging* yang lebih baik. Dengan demikian, nanoemulsi minyak zaitun berpotensi dikembangkan sebagai kandidat sediaan *anti-aging*, meskipun masih diperlukan penelitian lanjutan untuk meningkatkan efektivitasnya.

Kata kunci: Minyak zaitun; Nanoemulsi; *Anti-aging*; *Box-Behnken Design*; *Design Expert*; *Skin Analyzer*

Abstract

Premature aging is a degenerative process in the skin affected by exposure to free radicals, causing a decrease in water content, elasticity, and the appearance of large pores, increased melanin, and wrinkles. Olive oil contains antioxidant compounds that have the potential as active anti-aging ingredients, but have limited penetration into the skin. Therefore, the formulation in the form of nanoemulsions is expected to increase the stability and effectiveness of the delivery of active substances. This study aims to optimize and characterize Olive oil nanoemulsions as candidates for anti-aging skin. Formula optimization was carried out using *Response Surface Methodology* (RSM) with *Design Expert* 13 software using two factors, namely the concentration of Tween 80 and PEG 400, and two responses in the form of pH and percent transmittance. The optimum formula was then evaluated including physical characteristics, stability, particle size, polydispersity index, nanoemulsion type, and anti-aging activity using a *Skin Analyzer* on volunteers for four weeks. The results showed that the

*Corresponding author: Benni Iskandar, Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Indonesia.

E-mail : benniiskandar@stifar-riau.ac.id

Doi : 10.35451/jfm.v9i1.3803

Received : August 08, 2026, Accepted: October 10, 2026, Published: October 30, 2026

Copyright: © 2026 Benni Iskandar (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

optimum formula was obtained at a concentration of Tween 80 of 36.188% and PEG 400 of 14.734%, with a pH value of 6.67 ± 0.06 and a transmittance percentage of 96.9 ± 0.67 . The optimum formula showed an increase in water content of 84.71%, pore improvement of 86.15%, a decrease in melanin of 82.72% and a decrease in wrinkles of 80.77%. Statistical analysis showed no significant difference between the optimum and base formulas in all test parameters ($p > 0.05$), although descriptively the optimum formula tended to have better anti-aging activity. Thus, Olive oil nanoemulsion has the potential to be developed as a candidate for anti-aging preparations, although further research is still needed to improve its effectiveness.

Keywords: Olive oil; Nanoemulsion; Anti-aging; Box-Behnken Design; Design Expert; Skin Analyzer

1. PENDAHULUAN

Penuaan adalah proses biologis alami yang dialami oleh semua manusia, namun beberapa individu menunjukkan tanda-tanda penuaan dini sebelum usia kronologis mereka. Kondisi ini dikenal sebagai penuaan dini. Gejala penuaan dini dapat terlihat pada berbagai organ dalam tubuh manusia, tetapi paling jelas terlihat pada kulit. Tanda-tanda penuaan pada kulit meliputi pembentukan kerutan, kulit kering, dan munculnya bintik-bintik gelap atau noda. Penuaan disebabkan oleh kerusakan pada membran sel dan DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) akibat radikal bebas. Minyak zaitun mempunyai peranan penting dalam industri kosmetik karena diyakini berkhasiat untuk menjaga kelembapan dan kelembutan kulit, sehingga kulit tetap awet muda. Hal ini dikarenakan sebagian besar komposisi minyak zaitun mengandung asam lemak tak jenuh, (oleat, linoleat, dan asam linolenat), mikronutrien vitamin (A, E, dan β -karoten) dan antioksidan fenolik, yaitu *hydroxytyrosol*, *tyrosol*, *oleuropein*, *lignan*, serta *squalene* [1, 2]. Minyak zaitun mengandung senyawa bioaktif, seperti antioksidan dan vitamin E, yang berfungsi mempertahankan kelembapan serta kesehatan kulit, sehingga berpotensi dimanfaatkan sebagai pengobatan topikal untuk beragam masalah kulit. Minyak zaitun bertindak sebagai antioksidan karena kandungan polifenolnya. Pada satu penelitian antioksidan minyak zaitun *extra virgin* sebagian besar berasal dari senyawa fenolik, yang dapat menetralkan radikal bebas. Pada penelitian sebelumnya, minyak zaitun *extra virgin* telah diformulasikan dalam bentuk nanoemulsi, kemudian diuji stabilitas dan aktivitasnya sebagai agen *anti-aging* kulit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nanoemulsi minyak zaitun *extra virgin* stabil hingga 12 minggu penyimpanan dan memiliki aktivitas *anti-aging* yang baik. Pada saat ini, berbagai produk *anti-aging* sedang dikembangkan dalam bentuk nanoemulsi karena sistem ini menawarkan stabilitas tinggi, ukuran tetesan yang sangat kecil, tidak menyebabkan iritasi, dan mudah diaplikasikan pada kulit [3, 4].

Meskipun minyak zaitun *extra virgin* memiliki berbagai manfaat biologis, penggunaan minyak dalam sediaan topikal masih menghadapi beberapa tantangan, seperti sifat hidrofobik yang menyebabkan kelarutan rendah dalam fase air, penetrasi kulit yang terbatas, serta stabilitas bahan aktif yang dapat menurun selama penyimpanan. Oleh karena itu, diperlukan suatu sistem penghantaran yang mampu meningkatkan efektivitas dan stabilitas minyak zaitun sebagai bahan aktif kosmetik. Salah satu pendekatan yang banyak dikembangkan adalah teknologi nanoemulsi. Nanoemulsi merupakan sistem dispersi minyak dan air dengan ukuran droplet dalam rentang nanometer yang dapat meningkatkan luas permukaan kontak, memperbaiki distribusi bahan aktif, serta meningkatkan kemampuan penetrasi melalui lapisan kulit. Sistem ini juga diketahui mampu meningkatkan stabilitas fisik dan mempertahankan aktivitas biologis senyawa aktif dibandingkan dengan formulasi minyak konvensional [5, 6].

Dalam pengembangan nanoemulsi, pemilihan komponen formulasi, terutama jenis dan konsentrasi surfaktan serta kosurfaktan, menjadi faktor penting yang menentukan karakteristik akhir sediaan. Surfaktan nonionik seperti Span 80 dan Tween 80 banyak digunakan dalam formulasi nanoemulsi karena memiliki kemampuan membentuk dan menstabilkan sistem emulsi dengan toksisitas rendah serta kompatibilitas yang baik terhadap kulit [7]. Optimasi formulasi menggunakan pendekatan *Design Expert* atau *Response Surface Methodology* (RSM) dapat membantu menentukan komposisi formula terbaik berdasarkan parameter karakteristik fisik seperti ukuran partikel, indeks polidispersitas, stabilitas, pH, dan persen transmansi. Oleh karena itu, pengembangan nanoemulsi minyak zaitun *extra virgin* sebagai sistem penghantaran bahan aktif anti-aging menjadi strategi potensial untuk menghasilkan sediaan kosmetik yang lebih efektif, stabil, dan aman digunakan pada kulit [8-10].

Pada penerapan desain eksperimen statistik dalam formulasi farmasi membantu menganalisis hubungan antarvariabel dan mengoptimalkan pengembangan sediaan. Penggunaan perangkat lunak *Design Expert* memungkinkan perancangan formulasi dan evaluasi parameter dilakukan secara sistematis, efisien, dan akurat. *Response Surface Methodology* (RSM) adalah teknik statistik yang diterapkan untuk memodelkan dan menganalisis sistem di mana responsnya bergantung pada beberapa variabel, dengan tujuan mengidentifikasi kondisi optimal. Desain yang umum digunakan adalah *Box-Behnken Design* (BBD), yang lebih efisien karena tidak memerlukan titik aksial, sehingga memungkinkan jumlah eksperimen yang lebih sedikit namun tetap menghasilkan model yang akurat. Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengoptimalkan konsentrasi surfaktan dan ko-surfaktan untuk menghasilkan sediaan nanoemulsi yang stabil dengan memanfaatkan minyak zaitun (*Olive oil*) sebagai agen *anti-aging*. Proses optimasi dilakukan menggunakan perangkat lunak *Design Expert* 13 Trial, dengan variabel bebas berupa kombinasi Tween 80 dan PEG 400. Adapun variabel terikat meliputi uji pH dan persen transmittan. Aktivitas *anti-aging* akan dievaluasi berdasarkan beberapa parameter, yaitu kadar air (*moisture*), ukuran pori (*pore*), melanin, dan tingkat keriput (*wrinkle*) menggunakan alat *Skin Analyzer*.

2. METODE

Bahan

Bahan meliputi minyak zaitun (*Olive oil*) yang berasal dari PT. Lansida, Yogyakarta, Indonesia, Tween 80 (Matangi, India), PEG 400 (Petronas, Malaysia), dan BHT (*Butylated Hydroxytoluene*) (Lanxess, Jerman), aquadest, larutan standar (buffer) pH 4, pH 7 dan pH 10.

Alat

Alat antara lain timbangan analitik (Shimadzu, Jepang), hot plate (Thermo Scientific, Amerika Serikat), pH meter (Ohaus ST300, Amerika Serikat), spektrofotometer FT-IR (Shimadzu, Jepang), sentrifugator (Gemmy PLC, Taiwan), *Particle Size Analyzer* (HORIBA SZ-100, Jepang), and *Skin Analyzer* (Aramo, Korea Selatan).

Prosedur

Pemeriksaan fisikokimia minyak zaitun

Pemeriksaan fisikokimia minyak zaitun meliputi uji organoleptik, analisis FTIR, indeks bias, pH, kelarutan dan bobot jenis. Uji organoleptik dilakukan secara visual dengan mengamati warna, bau, dan bentuk minyak zaitun. Analisis FTIR dilakukan dengan memasukkan sejumlah minyak zaitun ke dalam wadah sampel pada spektrofotometer FT-IR, kemudian dilakukan pengukuran spektrum pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} . Spektrum yang diperoleh selanjutnya ditampilkan dalam bentuk gambar dan tabel, kemudian diinterpretasikan. Pengukuran indeks bias dilakukan menggunakan refraktometer yang terlebih dahulu dikalibrasi menggunakan larutan standar. Selanjutnya, sampel minyak zaitun ditempatkan pada prisma refraktometer dan diukur pada suhu yang sama dengan suhu kalibrasi. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali untuk memastikan keakuratan dan konsistensi hasil [11, 12].

Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi dengan larutan buffer pH 4, pH 7, dan pH 10. Elektroda dicelupkan ke dalam sampel hingga diperoleh nilai pH yang konstan. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali untuk memastikan keakuratan dan konsistensi hasil. Pemeriksaan kelarutan dilakukan dengan memasukkan 1 g minyak zaitun ke dalam erlenmeyer, kemudian ditambahkan n-heksan sambil mencatat volume pelarut yang digunakan hingga sampel larut. Pengukuran bobot jenis dilakukan menggunakan piknometer pada suhu ruang (25°C). Piknometer yang bersih dan kering terlebih dahulu ditimbang (A), kemudian diisi penuh dengan air dan ditimbang kembali (A1). Setelah air dikosongkan dan piknometer dibersihkan, piknometer diisi penuh dengan minyak zaitun dan ditimbang kembali (A2) [13, 14]. Bobot jenis dihitung menggunakan persamaan:

$$\text{Bobot Jenis: } \frac{A2-A}{A1-A} \quad (1)$$

Rumus (1). Perhitungan Bobot Jenis

Penentuan batas bawah dan batas bawah konsentrasi surfaktan dan ko-surfaktan

Tahap ini dilakukan untuk menentukan rentang konsentrasi yang sesuai dari Tween 80 dan PEG 400, yang berfungsi sebagai sistem surfaktan dan ko-surfaktan untuk formulasi nanoemulsi. Batas atas dan bawah konsentrasi Tween 80 (35%-45%) dan PEG 400 (14%-24%) ditentukan berdasarkan penelitian sebelumnya.

Pembuatan sediaan nanoemulsi minyak zaitun

Nanoemulsi dibuat menggunakan fase air terdiri dari BHT yang dilarutkan dengan aquadest, kemudian secara manual mengaduk fase air dengan batang pengaduk. Larutan kemudian dipanaskan diatas *hot plate*, didinginkan dan disaring (Campuran a). Selanjutnya minyak zaitun dilarutkan dengan sebagian PEG 400 (Campuran b). Masukkan campuran a kedalam beaker glass yang berisi Tween 80, kemudian aduk menggunakan batang pengaduk. Masukkan campuran b kedalam beaker glass yang berisi Tween 80 dan campuran a, lalu aduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 450 rpm dalam waktu 15 menit [2, 8].

Optimasi sediaan nanoemulsi minyak zaitun

Pengaruh konsentrasi surfaktan dan ko-surfaktan pada formulasi nanoemulsi dievaluasi menggunakan *Box-Behnken* (BBD). Hubungan antara dua faktor yang dioptimalkan (Tween 80 dan PEG 400) dan variabel respon uji transmisi (90%-100%) dan uji pH (4,5-7,0). Pengujian variabel respon dilakukan pada 17 formula, dan hasilnya dianalisis menggunakan perangkat lunak *Design Expert* versi 13. Formula optimum ditentukan berdasarkan nilai desirabilitas tertinggi (1,0) [2, 8].

Verifikasi formula optimum nanoemulsi minyak zaitun

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan menyiapkan nanoemulsi berdasarkan formula hasil optimasi menggunakan perangkat lunak *Design Expert*, kemudian mengukur respon pH dan persen transmittan. Hasil pengujian dibandingkan dengan nilai prediksi dari perangkat lunak untuk menentukan tingkat kesesuaian formula. Formula optimum dipilih berdasarkan nilai *desirability* (1,0) yang berarti memenuhi kriteria. Formula dinyatakan valid apabila memiliki nilai *prediction error* <10% [15].

Evaluasi dan uji aktivitas sediaan nanoemulsi minyak zaitun

Evaluasi sediaan nanoemulsi minyak zaitun dilakukan selama 4 minggu pada suhu ruang 25°C. Adapun evaluasi yang akan dilakukan yaitu uji organoleptis, uji pH, uji sentrifugasi, uji *cycling test*, pemeriksaan persen transmittan, pemeriksaan ukuran partikel dan indeks polidispersitas, analisis tipe emulsi serta analisis data [16].

Uji pH

Pemeriksaan pH dilakukan dengan menggunakan alat pH meter, elektroda dicelupkan kedalam sampel pada suhu ruang (25°C), pada layar pH meter ditunjukkan hasil pengukuran berupa angka. Uji pH untuk menentukan keasaman sediaan nanoemulsi, obat topikal harus memiliki kisaran. Hasil pengukuran pH diharapkan sesuai dengan pH kulit yaitu berkisar 4,5-7,0 [17].

Uji sentrifugasi

Sediaan nanoemulsi dimasukkan kedalam eppendorf sebanyak 1,5 mL, kemudian di sentrifugasi selama 30 menit kecepatannya 3000-4000 rpm dalam waktu 30 menit pada awal pengamatan setelah sediaan dibuat. Persyaratan uji sentrifugasi memastikan sediaan nanoemulsi stabil tanpa pemisahan fase [18].

Uji cycling test

Evaluasi *cycling test* ini bertujuan untuk mengevaluasi *shelf-life* (umur simpan) dari sediaan. Pengujian stabilitas menggunakan metode *cycling test* yaitu dengan menyimpan sediaan pada suhu 4°C selama 48 jam, kemudian dipindahkan ke suhu 45°C selama 48 jam (1 siklus). Setelah itu dilanjutkan sampai enam siklus selesai, dilihat ada tidaknya pemisahan fase yang terjadi [20].

Pemeriksaan persen transmitan

Pengujian persen transmitan dilakukan dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Sebanyak 50 µl sampel nanoemulsi dilarutkan ke dalam 5 ml aquadest hingga homogen. Kemudian, masukkan ke dalam kuvet dan diukur pada panjang gelombang 650 nm. Nilai persen transmitan 90-100% menunjukkan larutan jernih dan stabil [19].

Pemeriksaan ukuran partikel dan indeks polidispersitas

Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *particle size analyzer* (PSA). Sejumlah 10 ml sampel nanoemulsi dimasukkan ke dalam kuvet yang kemudian dilakukan analisis menggunakan menu *particle size* hingga diperoleh nilai ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Ukuran partikel yang memenuhi persyaratan nanoemulsi yaitu 10-200 nm. Sedangkan, Indeks polidispersitas yang baik yaitu 0,5 menunjukkan bahwa distribusi globul tidak seragam. Jika nilai semakin rendah atau mendekati 0, maka ukuran droplet semakin homogen [20].

Analisis tipe emulsi

Pemeriksaan tipe nanoemulsi dilakukan dengan menambahkan zat warna metilen blue, ke permukaan sediaan di atas kaca objek. Jika nanoemulsi merupakan tipe minyak dalam air, metilen blue akan larut dan menyebar merata ke seluruh bagian air. Sebaliknya, jika nanoemulsi termasuk tipe air dalam minyak, partikel-partikel metilen blue akan berkumpul di permukaan [1, 17].

Pengujian aktivitas *anti-aging* nanoemulsi minyak zaitun

Pengujian aktivitas *anti-aging* dilakukan terhadap 3 orang sukarelawan berusia 25-30 tahun yang tidak menggunakan sediaan *anti-aging* lain dan memiliki aktivitas harian yang serupa. Kondisi awal kulit pada bagian punggung tangan diukur menggunakan *Skin Analyzer* meliputi kadar air (*moisture*), ukuran pori (*pore*), melanin, dan kerutan (*wrinkle*). Selanjutnya, nanoemulsi dioleskan secara merata pada punggung tangan sebanyak 2 kali sehari yaitu pada pagi dan malam hari selama 4 minggu. Evaluasi kondisi kulit dilakukan pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan 4 menggunakan alat *Skin Analyzer* untuk menilai perubahan pada setiap parameter [7, 21].

Analisis data

Data uji diolah dengan software *Design Expert* versi 13 untuk mendapatkan formula yang optimum dari optimasi formula berdasarkan parameter uji pH dan persen transmitan. Data disajikan untuk menyimpulkan pengaruh perbedaan konsentrasi pada penggunaan variasi konsentrasi *Smix* (Tween 80 dan PEG 400) dalam sediaan nanoemulsi minyak zaitun. Kemudian formula optimum diuji terhadap aktivitas *anti-aging* dan dianalisis dengan statistik *One Way ANOVA* [22].

3. HASIL

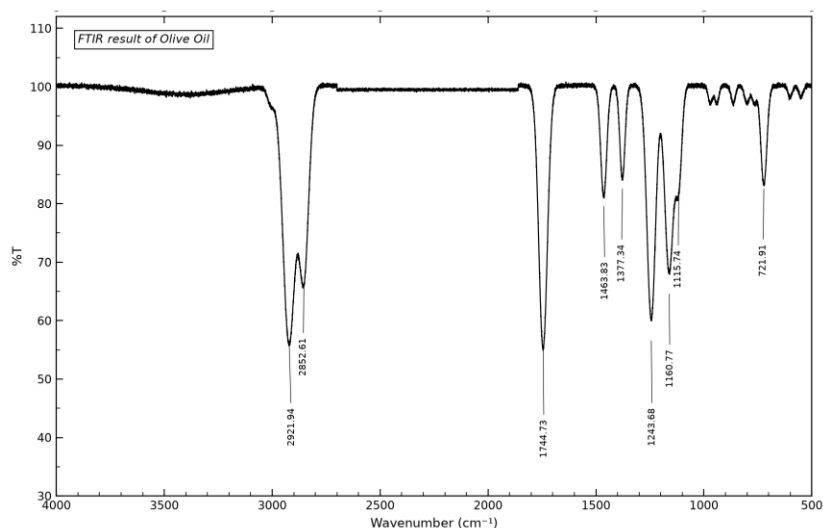
Pemeriksaan fisikokimia minyak zaitun

Pemeriksaan fisikokimia minyak zaitun meliputi uji organoleptik, pH, kelarutan, analisis FT-IR, bobot jenis, dan indeks bias. Hasil pengujian organoleptik menunjukkan bahwa minyak zaitun berbentuk cair, berwarna hijau kekuningan, dan memiliki bau khas minyak. Nilai pH yang diperoleh sebesar 4,66, sedangkan uji kelarutan menunjukkan bahwa minyak zaitun larut dalam *n*-heksan, Tween 80, dan PEG 400. Hasil analisis FT-IR mengidentifikasi gugus fungsi khas penyusun minyak zaitun, yaitu gugus C-H alkana, C=O ester, dan C-O ester yang mengindikasikan keberadaan komponen trigliserida. Selain itu, hasil pengujian bobot jenis berada pada rentang 0,869-0,8969 g/cm³, sedangkan indeks bias sebesar 1,463. Kedua parameter tersebut memenuhi persyaratan mutu minyak zaitun berdasarkan rentang yang telah ditetapkan [12].

Analisis FTIR

Analisis spektroskopi FT-IR minyak zaitun menunjukkan pita serapan yang karakteristik untuk gugus fungsional utama yang diharapkan dalam matriks lipid kaya triasilgliserol. Vibrasi ulur C-H metilen simetris dan asimetris yang kuat pada 2921,94 dan 2852,61 cm⁻¹ konsisten dengan rantai hidrokarbon alifatik panjang dari asam lemak penyusunnya, terutama asam oleat (C18:1) dan asam linoleat (C18:2), yang secara kolektif mendominasi komposisi asam lemak minyak zaitun. Serapan karbonil yang intens pada 1744,73 cm⁻¹ mengkonfirmasi

keberadaan ikatan ester yang khas dari arsitektur gliserol triester (triasilgliserol). Pita pada 1463,83 dan 1377,34 cm^{-1} berturut-turut bersesuaian dengan deformasi gunting CH_2 dan tekuk simetris CH_3 , yang merupakan ciri umum material kaya lipid dengan rangkaian metilen yang panjang. Serapan pada 1243,68 cm^{-1} ditetapkan sebagai vibrasi ulur C–O–C asimetris dari gugus ester, sedangkan pita pada 1160,77 dan 1115,74 cm^{-1} masing-masing dapat diatribusikan pada moda ulur C–O ester dan ulur simetris C–O–C yang secara kolektif membentuk sidik jari sistem ester minyak nabati tak jenuh ganda. Pita pada 721,91 cm^{-1} mencerminkan vibrasi goyang dalam bidang dari rantai metilen yang mengandung empat atau lebih unit $-\text{CH}_2-$ berurutan, yang merupakan ciri khas ester asam lemak rantai panjang. Secara keseluruhan, profil FT-IR ini sepenuhnya sesuai dengan karakteristik spektral yang terdokumentasi untuk minyak zaitun murni ekstra (extra-virgin olive oil) dan mengkonfirmasi integritas kimiawi sampel sebelum dilanjutkan ke tahap formulasi nanoemulsi [23, 24] (Gambar 1).



Gambar 1. Hasil analisis FTIR minyak zaitun (*Olea europaea* L)

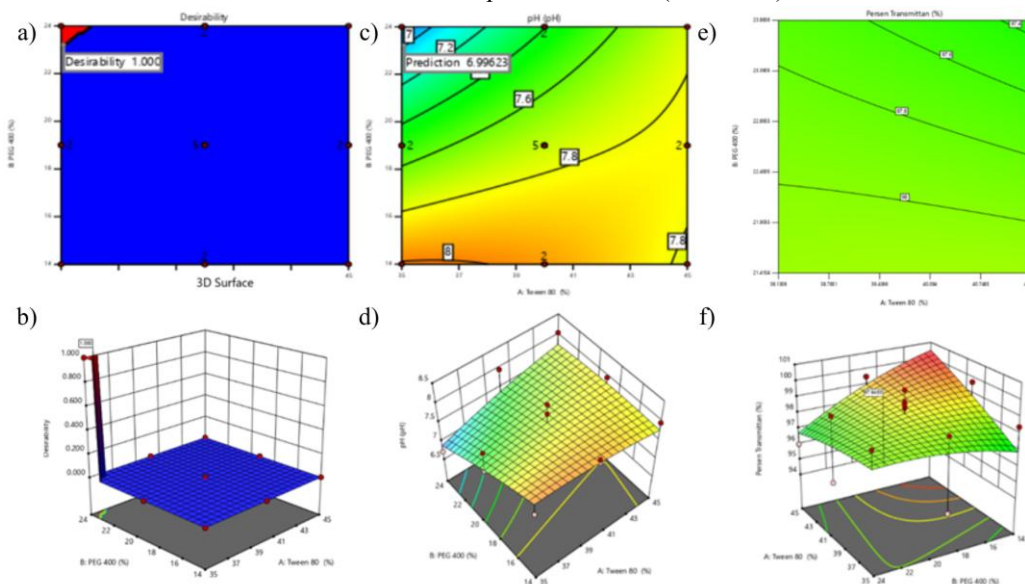
Optimasi sediaan nanoemulsi minyak zaitun

Penentuan batas atas dan batas bawah konsentrasi surfaktan (Tween 80) dan ko-surfaktan (PEG 400) dilakukan berdasarkan hasil *trial and error* untuk memperoleh rentang formulasi yang mampu membentuk nanoemulsi. Rentang konsentrasi tersebut kemudian digunakan sebagai variabel pada proses optimasi menggunakan metode *Box-Behnken Design* (BBD) dalam perangkat lunak *Design Expert*, sehingga dihasilkan 17 formula rekomendasi yang selanjutnya dievaluasi berdasarkan respon pH dan persen transmittan [8] (Tabel 1).

Tabel 1. 17 Formula Rekomendasi dan Hasil Evaluasi Terhadap Respon

Run	Minyak zaitun (%)	Faktor 1: Tween 80 (%)	Faktor 2: PEG 400 (%)	Respon 1: Persen transmittan (%)	Respon 2: pH
1	5	40	14	99,7	7,96
2	5	45	19	99,5	7,21
3	5	40	24	95,3	6,71
4	5	40	19	100	7,68
5	5	45	14	100,2	7,96
6	5	35	19	98,8	7,96
7	5	40	24	99,3	7,96
8	5	35	14	98,4	7,74
9	5	40	19	99,3	7,96
10	5	40	19	98,9	7,68
11	5	35	24	99,0	6,71
12	5	35	19	94,2	7,49
13	5	40	14	96,8	8,05
14	5	45	19	99,5	7,96
15	5	45	24	96	8,05
16	5	40	19	97,2	7,21
17	5	40	14	7.85	100.3

Berdasarkan hasil optimasi menggunakan perangkat lunak *Design Expert*, formula optimum diperoleh pada nilai *desirability* tertinggi, yaitu 1,0, dengan komposisi Tween 80 (35%) dan PEG 400 (14%). Formula tersebut diprediksi menghasilkan pH sebesar 6,82 dan persen transmitan sebesar 99,5%, yang keduanya berada dalam rentang yang diharapkan untuk menghasilkan nanoemulsi kosmetik yang stabil dan sesuai untuk aplikasi pada kulit. Pola tersebut divisualisasikan melalui *contour plot* 2D dan 3D (Gambar 2).



Gambar 2. (a,b) *Contour plot* 2D dan 3D desirabilitas; (c,d) *Contour plot* 2D dan 3D pH; dan (e,f) *Contour plot* 2D dan 3D persen transmitan

Verifikasi formula optimum nanoemulsi minyak zaitun

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan membandingkan nilai prediksi dari perangkat lunak *Design Expert* terhadap hasil pengujian pH dan persen transmitan. Hasil menunjukkan bahwa formula optimum memiliki *prediction error* <10%, sehingga dinyatakan valid. Data lengkap hasil verifikasi disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Verifikasi Formula Optimum Nanoemulsi Minyak Zaitun

Variabel Respon	Nilai Prediksi	Evaluasi Formula			Rata-Rata±SD	% Prediksi Error
		Rep 1	Rep 2	Rep 3		
Persen Transmitan (%)	99,2	97,7	96,5	96,6	96,9 ± 0,67	2,31
Uji pH	6,96	6,63	6,65	6,75	6,67 ± 0,06	4,16

Evaluasi sediaan nanoemulsi minyak zaitun

Uji pH

Hasil pengukuran pH nanoemulsi minyak zaitun formula optimum selama 4 minggu penyimpanan pada suhu ruang menunjukkan adanya penurunan nilai pH pada setiap minggu pengamatan. Nilai pH pada minggu pertama sebesar $6,68 \pm 0,06$, kemudian menurun menjadi $6,39 \pm 0,02$ pada minggu kedua, $6,19 \pm 0,03$ pada minggu ketiga, dan $6,00 \pm 0,03$ pada minggu keempat [25].

Uji sentrifugasi

Hasil evaluasi stabilitas sentrifugasi terhadap formula optimum nanoemulsi minyak zaitun menunjukkan bahwa tidak terjadi pemisahan fase baik sebelum maupun sesudah pengujian. Pengamatan dilakukan secara visual setelah proses sentrifugasi untuk melihat adanya perubahan fisik pada sediaan [20].

Uji *cycling test*

Hasil uji *cycling test* terhadap formula optimum nanoemulsi minyak zaitun menunjukkan bahwa karakteristik nanoemulsi dengan bentuk cairan kental, berwarna putih kekuningan, stabil, dengan bau khas minyak zaitun yang tidak mengalami perubahan selama 6 siklus. Nilai persen transmittan mengalami perubahan selama *cycling test*, yaitu sebesar $96,8 \pm 0,81$; $97,9 \pm 0,51$; $96,3 \pm 0,3$; $97,36 \pm 0,77$; $96,43 \pm 0,66$ dan $96,4 \pm 0,55$ pada siklus pertama hingga keenam.

Pemeriksaan persen transmittan

Hasil pengukuran persen transmittan nanoemulsi minyak zaitun dilakukan sebanyak tiga kali dan diperoleh nilai sebesar 97,7%, 96,5%, dan 96,6%, dengan rata-rata persen transmittan sebesar $96,93 \pm 0,67\%$. Data tersebut menunjukkan bahwa nanoemulsi yang dihasilkan memiliki tingkat kejernihan yang tinggi yaitu 90-100% [26].

Pemeriksaan ukuran partikel dan indeks polidispersitas

Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *particle size analyzer* (PSA). Adapun hasil pengukuran ukuran partikel diperoleh nilai rata-rata $13,07 \pm 0,15$ nm. Sementara itu, hasil pengukuran indeks polidispersitas diperoleh nilai rata-rata sebesar $0,155 \pm 0,019$.

Analisis tipe emulsi

Hasil penentuan tipe nanoemulsi menggunakan uji kelarutan metilen biru menunjukkan bahwa formula optimum larut secara homogen tanpa adanya penggumpalan. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa formula optimum nanoemulsi minyak zaitun termasuk dalam tipe minyak dalam air (M/A) [27].

Aktivitas sediaan nanoemulsi minyak zaitun

Pengujian aktivitas *anti-aging* kulit menggunakan *Skin Analyzer* terhadap 3 orang sukarelawan selama 4 minggu menunjukkan bahwa nanoemulsi minyak zaitun memberikan peningkatan pada seluruh parameter yang diamati, yaitu kadar air, pori, melanin, dan keriput. Pada akhir periode pengamatan, formula optimum menunjukkan peningkatan kadar air kulit sebesar 84,71%, lebih tinggi dibandingkan basis nanoemulsi yang mencapai 79,37%. Perbaikan ukuran pori juga lebih besar pada formula optimum dengan nilai 86,15% dibandingkan basis sebesar 81,38%. Pada parameter melanin, formula optimum menunjukkan penurunan sebesar 82,72%, lebih tinggi dibandingkan basis yang mencapai 70,52%. Sementara itu, parameter keriput menunjukkan penurunan sebesar 80,77% pada formula optimum dibandingkan basis nanoemulsi sebesar 73,84%. Hasil lengkap evaluasi aktivitas *anti-aging* kulit terhadap 4 parameter pada basis nanoemulsi dan formula optimum disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Aktivitas *Anti-Aging* Formula Optimum

Parameter	Formula	Persen pemulihan (%)
Kadar Air	Basis	79,37
	Formula Optimum	84,71
Pori	Basis	81,38
	Formula Optimum	86,15
Melanin	Basis	70,52
	Formula Optimum	82,72
Keriput	Basis	73,84
	Formula Optimum	80,77

Analisis data

Hasil uji normalitas dan homogenitas, seluruh data untuk parameter kadar air, pori, melanin, dan keriput menunjukkan sebaran normal serta varians yang homogen, sehingga memenuhi syarat untuk dilakukan analisis *One Way ANOVA*. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara formula optimum dan basis pada masing-masing parameter, ditunjukkan oleh nilai signifikansi ($p > 0,05$) yaitu 0,337 untuk kadar air (*moisture*), 0,405 untuk pori (*pore*), 0,393 untuk melanin, dan 0,381 untuk keriput (*wrinkle*).

4. PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengoptimasi dan mengkarakterisasi nanoemulsi minyak zaitun (*Olive oil*) sebagai kandidat *skin anti-aging*. Minyak zaitun dipilih karena mengandung senyawa bioaktif seperti antioksidan dan vitamin E yang berperan dalam menjaga kelembapan serta kesehatan kulit. Pengembangan minyak zaitun dalam bentuk nanoemulsi bertujuan untuk meningkatkan stabilitas dan mendukung penetrasi senyawa aktif ke dalam kulit sehingga dapat meningkatkan aktivitas *anti-aging* [28]. Sebelum dilakukan formulasi, minyak zaitun terlebih dahulu dikarakterisasi untuk memastikan mutu bahan aktif yang digunakan. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa minyak zaitun memiliki bentuk cair, warna kuning kehijauan, bau khas minyak zaitun, dengan nilai pH 4,66. Hasil kelarutan menunjukkan bahwa minyak zaitun larut dalam *n*-heksan dan Tween 80, namun sukar larut dalam PEG 400. Karakteristik tersebut sesuai dengan sifat minyak zaitun yang bersifat lipofilik [29].

Hasil analisis FT-IR menunjukkan adanya gugus fungsi C–H alifatik, C=O ester, dan C–O ester yang merupakan karakteristik penyusun trigliserida dalam minyak zaitun. Keberadaan gugus tersebut menunjukkan bahwa komponen utama minyak zaitun masih teridentifikasi dengan baik. Karakterisasi fisikokimia juga dilakukan melalui pengujian bobot jenis dan indeks bias. Hasil bobot jenis menunjukkan nilai yang masih memenuhi persyaratan mutu minyak zaitun berdasarkan Farmakope Indonesia edisi VI. Selain itu, nilai indeks bias yang diperoleh juga berada dalam rentang yang sesuai. Hasil tersebut menunjukkan bahwa minyak zaitun yang digunakan memiliki karakteristik mutu yang sesuai untuk diformulasikan sebagai bahan aktif nanoemulsi [23, 24].

Analisis spektroskopi FT-IR minyak zaitun menunjukkan pita serapan yang karakteristik untuk gugus fungsional utama dalam matriks lipid kaya triasilgliserol, meliputi vibrasi ulur C–H metilen simetris dan asimetris pada 2921,94 dan 2852,61 cm^{-1} yang konsisten dengan rantai hidrokarbon alifatik panjang dari asam oleat (C18:1) dan asam linoleat (C18:2) sebagai asam lemak dominan, serapan karbonil intens pada 1744,73 cm^{-1} yang mengkonfirmasi keberadaan ikatan ester triasilgliserol, deformasi CH_2 dan CH_3 pada 1463,83 dan 1377,34 cm^{-1} , vibrasi ulur C–O–C asimetris pada 1243,68 cm^{-1} , serta pita C–O ester dan C–O–C simetris pada 1160,77 dan 1115,74 cm^{-1} yang secara kolektif membentuk sidik jari sistem ester minyak nabati tak jenuh ganda, dan pita goyang metilen pada 721,91 cm^{-1} yang khas untuk ester asam lemak rantai panjang. Ketidadaan pita serapan anomali seperti serapan lebar pada 3200–3600 cm^{-1} yang mengindikasikan oksidasi berlebih atau pergeseran signifikan pada pita karbonil akibat hidrolisis mengkonfirmasi integritas kimiawi sampel sebelum formulasi. Profil FT-IR ini sepenuhnya sesuai dengan karakteristik spektral minyak zaitun berkualitas tinggi dan mendukung penggunaannya sebagai fase minyak dalam nanoemulsi topikal anti-penuaan, mengingat dominansi asam oleat berperan sebagai peningkat penetrasi kulit melalui fluidisasi lipid bilayer stratum korneum, sehingga dapat memfasilitasi pengiriman konstituen aktif antioksidan ke lapisan dermis yang lebih dalam [23, 24].

Optimasi formula nanoemulsi dilakukan menggunakan *Design Expert* versi 13 dengan metode *Box-Behnken Design* (BBD), dimana Tween 80 dan PEG 400 digunakan sebagai variabel bebas dengan respon pH dan persen transmittan. Metode BBD dipilih karena mampu menentukan formula optimum dengan jumlah percobaan yang lebih efisien [11]. Tween 80 digunakan sebagai surfaktan karena memiliki sifat nonionik dan nilai HLB tinggi yang sesuai untuk pembentukan nanoemulsi minyak dalam air (M/A), sedangkan PEG 400 berperan sebagai ko-surfaktan dalam membantu menurunkan tegangan antarmuka dan meningkatkan kestabilan sistem. Nilai pH dan persen transmittan digunakan sebagai parameter optimasi karena berkaitan dengan karakteristik dan kualitas nanoemulsi. Nilai pH menjadi parameter penting untuk memastikan kesesuaian sediaan dengan kondisi kulit, dimana rentang pH 4,5–7,0 dianggap sesuai untuk penggunaan topikal. Sementara itu, persen transmittan digunakan untuk menggambarkan kejernihan sistem, dimana nilai yang tinggi menunjukkan ukuran droplet kecil dan distribusi partikel yang lebih homogen [1, 12].

Hasil optimasi menunjukkan adanya pengaruh kombinasi Tween 80 dan PEG 400 terhadap respon yang diamati. Peningkatan konsentrasi Tween 80 cenderung memengaruhi nilai pH, sedangkan peningkatan PEG 400 berperan terhadap peningkatan persen transmittan. Hubungan antara faktor dan respon terlihat melalui *contour plot* 2D dan *response surface* 3D yang menggambarkan area kombinasi formula dengan karakteristik optimum. Formula

optimum ditentukan berdasarkan nilai *desirability* tertinggi. Formula dengan nilai *desirability* sebesar 1,0 dipilih karena mampu memenuhi kriteria respon yang telah ditetapkan. Hasil verifikasi menunjukkan bahwa nilai aktual pH dan persen transmittan memiliki kesesuaian dengan nilai prediksi dari perangkat lunak dengan *prediction error* kurang dari 10%, sehingga formula optimum dinyatakan valid [18, 19].

Evaluasi karakteristik fisik nanoemulsi dilakukan untuk mengetahui kestabilan dan kesesuaian sistem yang telah diperoleh. Hasil uji sentrifugasi menunjukkan bahwa formula optimum tidak mengalami pemisahan fase setelah pengujian. Hal ini menunjukkan bahwa sistem nanoemulsi mampu mempertahankan kestabilan fisiknya terhadap pemberian gaya sentrifugal. Pengujian sentrifugasi digunakan untuk mempercepat kemungkinan terjadinya pemisahan fase akibat perbedaan massa jenis antar komponen dalam sistem. Stabilitas fisik nanoemulsi juga dievaluasi melalui uji *cycling test* dengan pemberian perubahan suhu secara berulang. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa formula optimum tetap mempertahankan karakteristik organoleptik berupa bentuk cairan kental, warna kuning, bau khas minyak zaitun, serta tidak mengalami pemisahan fase selama pengujian. Stabilitas organoleptik yang tetap terjaga menunjukkan bahwa sistem nanoemulsi mampu mempertahankan karakteristik fisiknya selama kondisi penyimpanan dengan perubahan suhu [1, 17].

Penentuan tipe nanoemulsi menggunakan metode metilen biru menunjukkan bahwa formula optimum dapat melarut secara homogen tanpa terbentuknya gumpalan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa nanoemulsi minyak zaitun termasuk dalam tipe minyak dalam air (M/A). Tipe nanoemulsi ini lebih sesuai untuk sediaan topikal karena memiliki karakteristik yang mudah diaplikasikan dan memberikan kenyamanan penggunaan pada kulit. Hasil pengukuran persen transmittan menunjukkan nilai yang tinggi pada formula optimum nanoemulsi minyak zaitun. Nilai transmittan yang tinggi menunjukkan bahwa sistem memiliki kejernihan yang baik akibat terbentuknya droplet berukuran kecil sehingga hamburan cahaya dapat diminimalkan. Karakteristik tersebut merupakan salah satu indikator keberhasilan pembentukan sistem nanoemulsi [30].

Pengujian ukuran partikel menunjukkan bahwa formula optimum memiliki ukuran dalam rentang nano. Ukuran partikel yang kecil menunjukkan bahwa kombinasi Tween 80 dan PEG 400 mampu membentuk sistem dengan droplet berukuran kecil. Tween 80 berperan dalam menurunkan tegangan antarmuka antara fase minyak dan air, sedangkan PEG 400 membantu meningkatkan fleksibilitas lapisan antarmuka sehingga mencegah penggabungan kembali droplet. Hasil ini sesuai dengan penelitian Shabrina dan Khansa (2022) yang melaporkan bahwa kombinasi Tween 80 dan PEG 400 mampu menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran partikel kurang dari 20 nm. Selain ukuran partikel, nilai indeks polidispersitas (PDI) digunakan untuk mengetahui keseragaman distribusi ukuran droplet dalam sistem nanoemulsi. Nilai PDI yang diperoleh menunjukkan bahwa formula optimum memiliki distribusi ukuran partikel yang homogen. Nilai PDI yang rendah menunjukkan distribusi ukuran partikel yang lebih seragam sehingga sistem lebih stabil terhadap kemungkinan terjadinya agregasi maupun perubahan ukuran partikel selama penyimpanan [7, 9, 17].

Aktivitas *anti-aging* nanoemulsi minyak zaitun dievaluasi menggunakan *Skin Analyzer* dengan parameter kadar air (*moisture*), pori (*pore*), melanin, dan keriput (*wrinkle*) selama 4 minggu. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa formula optimum memberikan kecenderungan perbaikan pada seluruh parameter dibandingkan dengan basis nanoemulsi. Pada parameter kadar air (*moisture*), formula optimum menunjukkan peningkatan kelembapan kulit yang lebih tinggi dibandingkan basis. Hal ini menunjukkan bahwa nanoemulsi minyak zaitun mampu membantu mempertahankan hidrasi kulit [31]. Kandungan minyak zaitun yang memiliki sifat emolien serta ukuran partikel nano yang kecil dapat mendukung distribusi bahan aktif pada permukaan kulit sehingga berpotensi meningkatkan efek pelembapan. Pada parameter pori (*pore*), formula optimum menunjukkan kecenderungan perbaikan ukuran pori yang lebih besar dibandingkan basis. Perubahan tersebut berkaitan dengan peningkatan kondisi hidrasi kulit yang dapat membantu memperbaiki tampilan permukaan kulit. Parameter melanin menunjukkan adanya penurunan jumlah noda kulit setelah penggunaan nanoemulsi [3, 13, 14]. Efek tersebut diduga berkaitan dengan kandungan senyawa antioksidan dalam minyak zaitun yang mampu membantu melindungi kulit dari pengaruh radikal bebas. Senyawa polifenol dalam minyak zaitun memiliki aktivitas antioksidan yang berperan dalam mengurangi kerusakan oksidatif pada kulit. Pada parameter keriput (*wrinkle*),

formula optimum juga menunjukkan kecenderungan penurunan tingkat keriput dibandingkan basis. Aktivitas antioksidan dari komponen minyak zaitun berpotensi membantu melindungi komponen struktural kulit dari kerusakan akibat radikal bebas sehingga mendukung proses pencegahan tanda-tanda penuaan [15, 28].

Hasil analisis statistik menggunakan *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara basis nanoemulsi dan formula optimum pada parameter kadar air, pori, melanin, dan keriput ($p>0,05$). Meskipun demikian, hasil deskriptif menunjukkan bahwa formula optimum memiliki kecenderungan memberikan perbaikan kondisi kulit yang lebih baik dibandingkan basis. Perbedaan yang belum signifikan secara statistik dapat dipengaruhi oleh jumlah sukarelawan yang terbatas, variasi respon individu, serta durasi penggunaan selama empat minggu.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, optimasi nanoemulsi minyak zaitun menggunakan *Response Surface Methodology* dengan bantuan perangkat lunak *Design Expert* menghasilkan formula optimum dengan konsentrasi Tween 80 sebesar 36,188% dan PEG 400 sebesar 14,734%. Formula optimum tersebut menghasilkan karakteristik pH dengan nilai rata-rata $6,67\pm0,06$ dan persen transmittan sebesar $96,9\pm0,67$. Formula optimum menunjukkan potensi aktivitas sebagai *anti-aging* berdasarkan peningkatan rata-rata parameter kadar air sebesar 84,71%, pori sebesar 86,15%, melanin sebesar 82,72%, dan keriput sebesar 80,77%. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara formula optimum dan basis terhadap seluruh parameter *anti-aging* yang diuji ($p>0,05$). Meskipun demikian, secara deskriptif formula optimum menunjukkan kecenderungan memberikan peningkatan aktivitas *anti-aging* yang lebih baik dibandingkan basis pada seluruh parameter pengujian. Oleh karena itu, minyak zaitun (*Olive oil*) tetap memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai bahan aktif kandidat sediaan *anti-aging*, meskipun perbedaan efektivitas dibandingkan basis belum menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing, seluruh dosen, dan staf laboratorium Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFAR) Riau atas bimbingan, dukungan, dan bantuan selama pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shen, X., et al., *Study on Lactobacillus fermentation of jasmine flowers and the anti-aging activities of its fermentation products*. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology, 2026. **75**: p. 104146.
2. Tian, L., et al., *Targeted discovery of anti-skin aging peptides from Camelus bactrianus placenta: Multi-activity screening, network pharmacology, and in vitro validation focusing on MMP-1 inhibition*. Journal of Ethnopharmacology, 2026. **370**: p. 122064.
3. *Anti-Aging Activity Test and Physical Stability Evaluation of NanoCream Containing Ethanolic Extract of Binara Herb (Artemisia vulgaris L.)*. JURNAL FARMASIMED (JFM), 2026. **8**(2): p. 1165-1173.
4. *Testing the Activity of Chitosan Nanohydrogel from Belut Sawah (Monopterus albus) Extract as a Future Anti-Aging Candidate*. JURNAL FARMASIMED (JFM), 2025. **8**(1): p. 331-338.
5. Iskandar, B., et al., *Herbal nanoemulsions in cosmetic science: A comprehensive review of design, preparation, formulation, and characterization*. Journal of Food and Drug Analysis, 2024. **32**(4): p. 428.
6. Priani, S.E., S.Y. Somantri, and R. Aryani, *Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS (Self nanoemulsifying drug delivery system) mengandung minyak jintan hitam dan minyak zaitun*. Jurnal Sains Farmasi & Klinis, 2020. **7**(1): p. 31-38.
7. Kiattisin, K., et al., *Preparation and characterization of ultrasound-assisted nanoemulsions containing natural oil for anti-aging effect*. Journal of Agriculture and Food Research, 2024. **15**: p. 101004.
8. Iskandar, B., et al., *Evaluating the effects of surfactant types on the properties and stability of oil-in-water Rhodiola rosea nanoemulsion*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2024. **234**: p. 113692.
9. Ismail, S., et al., *Anti-aging effect of mustard and flax seed oils based nanoemulsion gel on aged rat skin through antioxidant and anti-inflammatory activity*. Scientific African, 2024. **26**: p. e02369.
10. Inthorn, J., et al., *Biological activities and safety assessment of Teleogryllus mitratus extracts for skin delivery via nanoemulsion-based systems*. International Journal of Pharmaceutics: X, 2026. **11**: p. 100542.
11. Xie, M., et al., *Lung-targeted nanoemulsion repurpose commensal bacteria and tumor cells into in situ*

- vaccines for treating lung cancer*. Journal of Controlled Release, 2026. **399**: p. 115303.
12. Khosinklang, W., et al., *Curcumin- and capsaicin-loaded nanoemulsions improve oxidative stress, intestinal morphology, and feed efficiency in slow-growing Korat chickens under high stocking density*. Poultry Science, 2026. **105**(4): p. 106513.
13. *Evaluation and Characterization of Caryophyllene Nanoemulsion Preparations from Clove Oil (Syzygium aromaticum)*. JURNAL FARMASIMED (JFM), 2025. **8**(1): p. 11-17.
14. *Formulation of Nanoemulgel Preparation from Jernang Resin Extract (Daemonorops draco (Wild.)) for Healing Burn Wounds in Male White Rats (Rattus norvegicus)*. JURNAL FARMASIMED (JFM), 2025. **7**(2): p. 371-380.
15. Iskandar, B., et al., *Optimization and Formulation of Nanoemulsion Ex-tracts Basil Leaves (Ocimum basilicum L.) and Testing of Anti-Acne Activity against Propionibacterium acnes*. Journal of Oleo Science, 2026. **75**(6): p. 713-727.
16. Safaya, M. and Y.C. Rotliwala, *Nanoemulsions: A review on low energy formulation methods, characterization, applications and optimization technique*. Materials Today: Proceedings, 2020. **27**: p. 454-459.
17. Kotta, S., et al., *Formulation of nanoemulsion: a comparison between phase inversion composition method and high-pressure homogenization method*. Drug delivery, 2015. **22**(4): p. 455-466.
18. Shafiq, S., et al., *Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation*. European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics, 2007. **66**(2): p. 227-243.
19. Mustafa, I.F. and M.Z. Hussein, *Synthesis and technology of nanoemulsion-based pesticide formulation*. Nanomaterials, 2020. **10**(8): p. 1608.
20. Shafiq, S., et al., *Design and development of oral oil in water ramipril nanoemulsion formulation: in vitro and in vivo assessment*. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2007. **3**(1): p. 28-44.
21. Han, M., et al., *Butylphthalide nanoemulsion for management of dry age-related macular degeneration via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms*. International Journal of Pharmaceutics, 2026. **693**: p. 126702.
22. Pan, W., et al., *Baicalein nanoemulsion in situ GEL for dry age-related macular degeneration*. International Journal of Pharmaceutics, 2025. **675**: p. 125494.
23. Zhang, X., et al., *Hepatoprotective effect of Olea europaea L. leaf against oxidative stress in hepatocytes and zebrafish embryos*. Natural Product Research, 2026.
24. Zhang, X., et al., *Bioactive constituents of Olea europaea L. leaf extract ameliorate metabolic-associated steatohepatitis via the PPAR γ /AMPK/ACC Axis*. Fitoterapia, 2026. **191**: p. 107221.
25. Ramli, S., et al., *Nanoemulsion based palm olein as vitamin E carrier*. Malaysian Journal of Analytical Sciences, 2017. **21**(6): p. 1399-1408.
26. Ganta, S., H. Devalapally, and M. Amiji, *Curcumin enhances oral bioavailability and anti-tumor therapeutic efficacy of paclitaxel upon administration in nanoemulsion formulation*. Journal of pharmaceutical sciences, 2010. **99**(11): p. 4630-4641.
27. Bali, V., M. Ali, and J. Ali, *Study of surfactant combinations and development of a novel nanoemulsion for minimising variations in bioavailability of ezetimibe*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2010. **76**(2): p. 410-420.
28. Hai, G., et al., *Comprehensive evaluation system for quality characteristics of olive (Olea europaea L.) in Longnan, China*. Scientia Horticulturae, 2025. **351**: p. 114387.
29. Zhang, S., et al., *Preparation and characterization of O/W Nanoemulsions stabilized by covalent complex of ball-milled soy protein isolate and Chlorogenic acid*. Food Chemistry: X, 2026. **39**: p. 104352.
30. Mo, H., et al., *Effects of atmospheric cold plasma voltage on the interfacial properties of soy protein isolate-sodium alginate nanoemulsions co-loaded with curcumin and resveratrol and their application in surimi gels during chilled storage*. Food Research International, 2026. **242**: p. 119858.
31. *Cream Formulation of Ampelas Twig Extract (Tetracera macrophylla Wall. Ex Hook.f. & Thomson) as a Wound Healer*. JURNAL FARMASIMED (JFM), 2026. **8**(2): p. 486-497.