

STABILITAS KIMIA MIKROEMULSI MINYAK BIJI PALA (*Myristica fragrans*) DENGAN TWEEN 80 DAN ETANOL SEBAGAI SURFAKTAN DAN KOSURFAKTAN

Ibrahim Arifin^{1*}, Muhammad Imaa Muddiin², Savio Ricardus Kabur², Ayu Shabrina³

¹ Bidang Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim
Jl. Raya Manyaran Nongkosawit Km. 15, Gunungpati, Kota Semarang.

² Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim
Jl. Raya Manyaran Nongkosawit Km. 15, Gunungpati, Kota Semarang

³ Bagian Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim
Jl. Raya Manyaran Nongkosawit Km. 15, Gunungpati, Kota Semarang

*Email: drs.ibrahimarifin@gmail.com

Abstrak

Minyak biji pala (*Myristica fragrans*) merupakan minyak atsiri yang memiliki stabilitas rendah dalam penyimpanan sehingga perlu diformulasikan dalam mikroemulsi. Kombinasi tween 80 dan etanol dapat meningkatkan stabilitas mikroemulsi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas kimia mikroemulsi minyak biji pala (MMBP) dengan variasi tween 80-etanol. MMBP dibuat dengan konsentrasi minyak biji pala 6,4 % dan variasi konsentrasi tween 80-etanol FI (45 %), FII (50 %), dan FIII (55 %). MMBP diuji stabilitas pada suhu ruangan $25^{\circ}\text{C} \pm 2$ RH 65 % ± 5 % dan suhu dingin $4^{\circ}\text{C} \pm 2$ selama 28 hari penyimpanan. Evaluasi meliputi aktivitas antioksidan (% inhibisi) yang dianalisis secara statistik dan deteksi kandungan menggunakan Gas Chromatography Mass Spectrophotometer (GCMS) yang dijabarkan secara deskriptif. Data % inhibisi menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan MMBP stabil selama 28 hari penyimpanan dengan kisaran $69,55 \pm 2,41$ hingga $76,59 \pm 1,82\%$ penghambatan. GC-MS MMBP murni terdapat 25 senyawa terpena didominasi sabinene; α -Pinene; β -Phellandrene dan terpinene. Hasil GCMS pada seluruh formula menunjukkan komponen dominan dengan % area tertinggi α -Pinene (RT: 3,45-3,66) ; β -Phellandrene (RT: 4,51 dan 4,97) serta myristicine (RT: 7,66-7,98). Minyak biji pala dalam sistem mikroemulsi dengan tween 80 dan etanol (1:1) stabil selama 28 hari penyimpanan pada suhu ruang.

Kata kunci: Mikroemulsi, minyak biji pala, stabilitas kimia

PENDAHULUAN

Minyak biji pala (*Myristica fragrans*) merupakan minyak atsiri yang sering digunakan sebagai antioksidan dan antimikroba (Wibowo *et al.*, 2018). Penggunaan minyak biji pala tersebut tidak terlepas dari kandungan kimia yang terdapat didalamnya yaitu α -Pinene, β -Phellandrene, sabinene, cyclobutane, safrene, γ - terpinene, myrcene, dan myristicin (Sohilait *et al.*, 2013). Kandungan miristisin dalam minyak biji pala menjadi senyawa khas yang tidak ditemukan pada minyak atsiri lainnya dan digunakan sebagai penentu kualitas dari minyak biji pala (Ansory *et al.*, 2020). Miristisin sering digunakan dalam industri kosmetik sebagai pemutih kulit (A'mun, 2013). Minyak biji pala mempunyai sifat mudah menguap, waktu simpan dan absorpsi pada kulit relatif rendah serta tidak stabil selama penyimpanan (Kholodenko, 2013). Minyak biji pala yang dibiarkan di udara terbuka, dapat menyebabkan oksidasi dan resinifikasi sehingga menghasilkan minyak yang lebih kental (Gao *et al.*, 2008; Matulyte *et al.*, 2020). Stabilitas minyak biji pala dapat meningkat dengan bentuk sediaan topikal dalam sistem mikroemulsi (Shaker *et al.*, 2019).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa peningkatan dispersi minyak dalam air dapat membentuk mikroemulsi yang stabil yaitu dengan kombinasi tween 80 dan etanol sebagai surfaktan dan kosurfaktan dapat digunakan sebagai pilihan utama (Elfiyani *et al.*, 2017). Tween 80 sebagai surfaktan non-ionik dipilih karena memiliki HLB 15 yang berfungsi untuk membentuk minyak pada mikroemulsi M/A, tidak beracun dan tidak menyebabkan iritasi (Rahmadany *et al.*, 2021). Etanol digunakan sebagai kosurfaktan untuk melarutkan zat aktif yang memiliki kelarutan rendah dalam air dan dapat menurunkan tegangan antarmuka, kemampuan berpenetrasi pada lapisan surfaktan dan minyak yang mendasari hal tersebut (Wiwiek *et al.*, 2017). Penelitian Changmai *et al.* (2019) melaporkan mikroemulsi minyak cengkeh dan peppermint dengan kombinasi tween 80 sebagai surfaktan dan etanol sebagai kosurfaktan stabil selama 30 hari penyimpanan.

Syarat rilisnya kosmetik adalah stabil secara fisik dan kimia (International Council for Harmonisation, 2003). Terjadinya penurunan zat aktif pada suatu sediaan selama penyimpanan dapat menurunkan mutu dan efek suatu sediaan sehingga diperlukan uji stabilitas kimia (Shaker *et al.*, 2019). Penetapan kadar atau komponen kimia minyak atsiri dapat dilakukan dengan GC-MS (Liunokas and Karwur, 2020). Penelitian Amin *et al.* (2015) menyatakan bahwa pengujian analisis komponen minyak atsiri dapat dilakukan menggunakan GC-MS. Menurut data analisis GC-MS Ismiyanto *et al.* (2009) menunjukkan kandungan senyawa minyak biji pala yaitu *α-Pinene* (15,14 %), *β-pinene* (13,08 %), *sabinene* (22,93 %), *limonene* (5,60 %), *safrene* (3,62 %) dan *myristicin* (26,46 %).

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan serangkaian pengujian khususnya stabilitas baik fisika maupun kimia pada produk farmasi dalam hal ini mikroemulsi minyak biji pala. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui stabilitas kimia mikroemulsi minyak biji pala dengan tween 80 dan etanol sebagai surfaktan dan kosurfaktan berdasarkan parameter aktivitas antioksidan dan analisis kandungan kimia dengan GC-MS.

METODE

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah minyak biji pala (*Myristica fragrans*) dengan *cosmetic grade* dari PT Nusaroma Bandung. Bahan tambahan lain yaitu tween 80, etanol 95 %, benzil alkohol dan aquades dari dengan spesifikasi *cosmetic grade* diperoleh dari CV Multi Kimia Raya Semarang. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *magnetic stirrer* (Scilogex), mikropipet (Socorex), dan Gas Chromatography – Mass Spektrometry (GC – MS) (Shimadzu).

Prosedur Penelitian

Pembuatan Mikroemulsi Minyak Biji Pala (MMBP)

MMBP dibuat berdasarkan formula yang ditunjukkan pada tabel I (Rahmadany *et al.*, 2021).

Tabel I. Formula Mikroemulsi Minyak Biji Pala

Bahan	Konsentrasi (%)			Fungsi
	FI (45)	FII (50)	FIII (55)	
Minyak Biji Pala	6,4	6,4	6,4	Zat Aktif
Tween 80	22,5	25	27,5	Surfaktan
Etanol	22,5	25	27,5	Kosurfaktan
Benzil Alkohol	1	1	1	Pengawet
Aquadest	47,6 ml	42,6 ml	37,6 ml	Pelarut

Mikroemulsi minyak biji pala dibuat dengan cara aquadest dipanaskan hingga suhu 30°C kemudian benzil alkohol dilarutkan dalam aquadest yang sudah dipanaskan lalu tambahkan etanol dan tween 80 sambil diaduk dengan *magnetic stirrer* pada suhu 30°C hingga didapatkan campuran yang jernih dan homogen. Minyak biji pala ditambahkan ke dalam sistem tetes demi tetes hingga terbentuk mikroemulsi yang jernih dan transparan. Pengadukan dilakukan pada kecepatan 700 rpm selama 30 menit (Shabrina dkk., 2021). Sampel yang telah diperoleh disimpan dalam *climatic chamber* pada suhu 25 °C ± 2 RH 65 % ± 5 % dan suhu dingin 4°C ± 2 selama 28 hari penyimpanan (International Council for Harmonisation, 2003).

Pengujian Antioksidan Mikroemulsi Minyak Biji Pala (MMBP)

Sebanyak 2 ml MMBP, 1 ml larutan ABTS (2,2-Azinobis 3-ethyl benzothiazoline 6- sulfonic acid), dan 2 ml DMSO dicampur dalam tabung reaksi dan dikocok sampai homogen. Didiamkan ditempat yang terhindar cahaya selama 30 menit kemudian sampel dibaca serapannya pada λ maksimal 729,5 nm. Replikasi 3 kali. Pengujian sampel mikroemulsi dilakukan pada jam ke 0, 2, 5, 10. Besarnya aktivitas antioksidan dihitung % inhibisi dengan membandingkan absorbansi ABTS (yang telah dikurangi absorbansi sampel) dibandingkan dengan absorbansi ABTS (Arnao, 2000; Lee *et al.*, 2006). Sampel diujikan sebanyak 3 kali replikasi.

Pengujian GC-MS Mikroemulsi Minyak Biji Pala (MMBP) (Hidayah *et al.*, 2018)

Sampel yang diperoleh dianalisa dengan Gas Chromatography – Mass Spektrometry (GC – MS) dengan melarutkan 20 μ L sampel ke dalam 1 mL heksan p.a. Sampel dianalisis menggunakan GC-MS dengan kolom Rtx 5 pada suhu 40°C dengan kenaikan 3°C per menit sampai 210°C selama 10 menit menggunakan fasa gerak helium dan laju alir 1,39 mL/menit (Rahmaniyah, 2018 dan Kurniawan, 2013). Data kromatogram dianalisis secara deskriptif untuk membandingkan kandungan kimia produk pada sebelum dan sesudah penyimpanan.

Analisis Data

Data berupa stabilitas antioksidan dianalisis dengan *one way* Anova. Data kromatogram seluruh formula dijabarkan secara deskriptif dan dibandingkan dengan hasil kromatogram minyak pala sebelum diformulasikan ke dalam mikroemulsi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Minyak biji pala dapat diformulasikan dan kompatibel dalam bentuk mikroemulsi. Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan dari Rahmady *et al.* (2021). Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa mikroemulsi minyak biji pala memiliki tampilan jernih, ukuran partikel <50 nm, terbentuk 1 fase dengan bobot jenis tidak berbeda bermakna dengan air murni serta memiliki aktivitas tabir surya dengan nilai SPF $9,3 \pm 0,32$ dan tidak mengiritasi kulit.

Kemampuan penangkapan radikal bebas oleh MMBP disebabkan oleh kandungan antioksidan berupa α -pinene, β -phellandrene dan miristisin (Shanaida *et al.*, 2018). Hal ini juga didukung oleh penelitian Ginting *et al.* (2017) yang menyatakan bahwa aktivitas antioksidan dari pala berdasarkan IC50 adalah 11,559 ppm. Presentase inhibisi dari pengujian aktivitas antioksidan dapat dilihat pada Tabel II. Hasil aktivitas antioksidan MMBP menunjukkan bahwa terdapat aktivitas antioksidan tinggi karena % inhibisi yang diperoleh lebih dari 50%. Hal ini sejalan dengan penelitian Gupta *et al.* (2013) bahwa persentase penangkal yang dihitung lebih besar atau sama dengan 50% maka memiliki aktivitas antioksidan. Hasil uji antioksidan dapat dilihat bahwa terjadi penurunan % inhibisi namun tidak berbeda signifikan selama penyimpanan. Hal ini dimungkinkan karena suhu dan lama waktu penyimpanan dapat memicu reaksi foto-oksidasi sehingga terjadi penurunan kadar antioksidan dalam sediaan mikroemulsi.

Surfaktan dan kosurfaktan sangat berpengaruh pada ukuran partikel mikroemulsi yang terbentuk. Surfaktan akan teradsorpsi di permukaan partikel fase minyak dan membentuk misel. Misel terbentuk apabila konsentrasi surfaktan yang ditambahkan melebihi konsentrasi kritis misel atau critical micelle concentration (CMC) (Habib *et al.*, 2011). Misel dari ikatan antara surfaktan dan kosurfaktan dapat melindungi zat aktif sehingga aktivitasnya dapat dipertahankan (Handa *et al.*, 2021). Kosurfaktan berfungsi untuk mencegah pemisahan fase (Suryani *et al.*, 2020). Penggunaan surfaktan dan kosurfaktan dalam formula mikroemulsi dapat mencegah koalesen antar partikel selama penyimpanan sehingga mikroemulsi menjadi stabil selama penyimpanan (Kusumawardani, 2019).

Tabel II. Hasil stabilitas antioksidan mikroemulsi minyak biji pala dengan tween 80-etanol sebagai surfaktan dan kosurfaktan

Formula	Aktivitas antioksidan (%)*		
	FI (Sebelum penyimpanan)	FI H28 (Ruang)	FI H28 (Dingin)
FI	75,87 \pm 1,42	74,36 \pm 1,56	73,19 \pm 2,11
FII	72,14 \pm 2,19	70,44 \pm 2,07	69,55 \pm 2,41
FIII	76,59 \pm 1,82	75,43 \pm 2,18	73,42 \pm 2,81

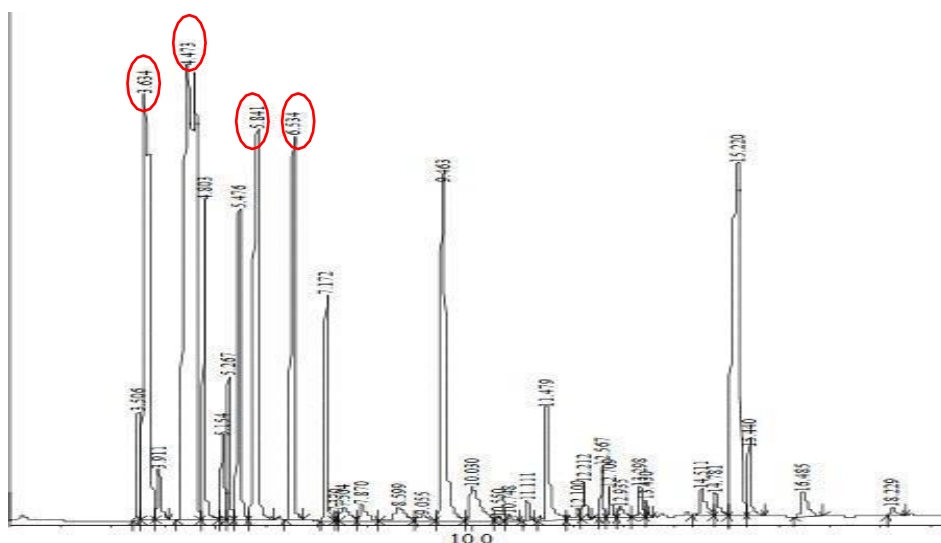
*) Data disajikan berdasarkan hasil replikasi \pm standar deviasi

Komponen utama minyak atsiri yang terdapat pada minyak biji pala antara lain α -Pinene, β -Phellandrene, Sabinene, Myristicin. Ketajaman dari Puncak GC (Peak) dapat menunjukkan senyawa

yang dominan pada minyak biji pala. Senyawa yang terbaca pada detector massa pada GC-MS dapat ditunjukkan dengan waktu retensi (R time). Komponen utama yang terkandung dalam minyak biji pala adalah myristisin (5-10%), β -phellandren (12-16%), β -pinen (13-18%), α -pinen (15-26%) dan sabinen (14-29%)(Matulyte *et al.*, 2020).

Hasil dari GC-MS minyak biji pala menunjukkan senyawa yang terdeteksi adalah 25 senyawa yang terdiri dari golongan terpena. Senyawa yang terdeteksi dipilih 4 senyawa yang paling dominan dengan urutan sebagai berikut : Sabinene pada menit ke 4.473, α -Pinene pada menit ke 3.634, β -Phellandrene pada menit ke 5.841, γ -Terpinene pada menit ke 6.534. Hasil GC dan MS minyak biji pala murni dapat dilihat pada gambar 1.

Hasil GC-MS pada formula 1 hari ke 0 terdapat 8 senyawa dominan. Hasil data yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa utama yaitu α -Pinene dan β -Phellandrene serta miristisin terdeteksi sebagai senyawa yang dominan. Jumlah komponen yang terdeteksi dan waktu retensi (RT: *Retention Time*) tidak menunjukkan adanya *shifting* baik sebelum penyimpanan maupun pada hari ke 28 di suhu ruang dan suhu dingin. Hasil dari GC-MS FI dapat dilihat pada tabel III.



Gambar 1. Profil kromatogram minyak biji pala sebelum diformulasikan (Kiri ke kanan berturut-turut: sabinene; α -Pinene; β -Phellandrene dan terpinene)

Tabel III. Analisis kualitatif stabilitas senyawa kimia FI MMBP

No,	Nama Senyawa	Waktu Retensi (Menit)					
		FI (Sebelum penyimpanan)		FI H28 (Ruang)		FI H28 (Dingin)	
		RT	% Area	RT	% Area	RT	% Area
1.	α -Tujene	3,21	1,18	3,41	1,15	3,34	1,14
2.	α -Pinene	3,55	28,85	3,54	32,52	3,56	32,72
3.	Camphene	4,69	0,37	4,71	0,44	4,71	0,46
4.	β -Phellandrene	4,82	14,67	4,91	16,23	4,93	16,73
5.	1-Phellandren	5,17	1,31	5,14	1,41	5,18	1,45
6.	γ -Terpinen	5,14	1,54	5,16	1,34	5,13	1,38
7.	α -Terpinolene	5,51	0,69	5,52	1,69	5,55	1,71
8.	Myristicine	7,56	6,52	7,93	8,67	7,67	8,71

Hasil GC-MS FII dan FIII baik pada sebelum penyimpanan maupun setelah penyimpanan terdapat 8 senyawa yang terdeteksi dengan senyawa dominan α -Pinene, β -Phellandrene dan miristisin. Data hasil GCMS FII dan FIII dapat dilihat pada tabel IV dan V. Dari hasil yang diperoleh dari ketiga formula mikroemulsi minyak biji pala pada hari ke 0, hari ke 28 pada suhu ruang dan suhu dingin menunjukkan bahwa senyawa utama yang paling dominan adalah α -Pinene di seluruh formula. Senyawa tersebut memiliki peak tajam dengan persentase area dominan terdeteksi pada GC-MS (Dietz, 1996). Hal tersebut terjadi karena peran surfaktan dan kosurfaktan (Tween 80-Etanol) dapat menjaga stabilitas dari minyak biji pala pada sediaan mikroemulsi (Cho, 2016). Hal ini sejalan

dengan penelitian sebelumnya bahwa pembentukan sistem mikroemulsi mampu mempertahankan kandungan kimia dengan tidak adanya *shifting* pada senyawa dominan dan persentase area yang tetap baik pada sebelum dan sesudah penyimpanan (Shabrina *et al.*, 2022). Penambahan surfaktan (Tween 80) dapat menurunkan tegangan permukaan (Moghimpour *et al.*, 2017). Kosurfaktan (Etanol) membantu menurunkan tegangan permukaan pada fase air dan fase minyak membentuk droplet mikroemulsi (tetesan-tesan kecil) yang dapat meningkatkan kelarutan dari bagian non polar sehingga stabilitas mikroemulsi minyak biji pala juga dapat terjaga (Katiyar *et al.*, 2013; Taher *et al.*, 2022).

Tabel Iv. Analisis kualitatif stabilitas senyawa kimia FII MMBP

No.	Nama Senyawa	Waktu Retensi (Menit)					
		FII (Sebelum penyimpanan)		FII H28 (Ruang)		FII H28 (Dingin)	
		RT	% Area	RT	% Area	RT	% Area
1.	<i>α-Tujene</i>	3,11	1,20	3,41	1,25	3,41	1,15
2.	<i>α-Pinene</i>	3,45	28,75	3,54	32,60	3,61	32,82
3.	<i>Camphene</i>	4,59	0,44	4,71	0,54	4,78	0,54
4.	<i>β-Phellandrene</i>	4,78	14,58	4,91	16,45	4,51	16,55
5.	<i>1-Phellandren</i>	5,16	1,37	5,14	1,37	5,20	1,58
6.	<i>γ-Terpinen</i>	5,21	1,65	5,16	1,55	5,17	1,45
7.	<i>α-Terpinolene</i>	5,61	0,81	5,52	1,72	5,78	1,74
8.	<i>Myristicine</i>	7,66	7,45	7,93	8,84	7,71	8,76

Tabel IV. Analisis kualitatif stabilitas senyawa kimia FIII MMBP

No.	Nama Senyawa	Waktu Retensi (Menit)					
		FIII (Sebelum penyimpanan)		FIII H28 (Ruang)		FIII H28 (Dingin)	
		RT	% Area	RT	% Area	RT	% Area
1.	<i>α-Tujene</i>	3,15	1,20	3,31	1,45	3,65	1,43
2.	<i>α-Pinene</i>	3,55	29,65	3,60	32,71	3,66	32,78
3.	<i>Camphene</i>	4,61	0,64	4,68	0,66	4,87	0,78
4.	<i>β-Phellandrene</i>	4,82	15,62	4,97	16,72	4,92	16,78
5.	<i>1-Phellandren</i>	5,11	1,57	5,18	1,41	5,24	1,67
6.	<i>γ-Terpinen</i>	5,20	1,75	5,22	1,65	5,25	1,55
7.	<i>α-Terpinolene</i>	5,71	0,92	5,64	1,82	5,88	1,78
8.	<i>Myristicine</i>	7,86	7,64	7,98	8,94	7,74	8,84

Senyawa utama minyak biji pala (α -pinen, α -terpinolen dan β -felandren) dapat dipertahankan setelah diformulasikan dalam bentuk mikroemulsi dengan penggunaan tween 80 dan etanol sebagai surfaktan dan kosurfaktan, hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa penggunaan tween 80 dan etanol sebagai surfaktan dan kosurfaktan dalam mikroemulsi minyak cengkeh menunjukkan stabilitas kimia yang baik dengan mempertahankan kandungan eugenol didalamnya (Faradisa, 2019; Rima, 2020). Stabilitas suatu zat aktif obat dalam sistem emulsi dikarenakan zat aktif obat dilapisi dalam fase dispers dan distabilkan oleh molekul surfaktan dan kosurfaktan (Khaira *et al.*, 2022).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa mikroemulsi minyak biji pala memiliki aktivitas antioksidan pada rentang $69,55 \pm 2,41$ hingga $76,59 \pm 1,82\%$ inhibisi. Hasil GCMS pada seluruh formula menunjukkan komponen dominan dengan % area tertinggi *α-Pinene* (RT: 3,45-3,66) ; *β-Phellandrene* (RT: 4,51 dan 4,97) serta *myristicine* (RT: 7,66-7,98). Minyak biji pala dalam sistem mikroemulsi dengan tween 80 dan etanol (1:1) stabil selama 28 hari penyimpanan pada suhu ruang.

DAFTAR PUSTAKA

- A'mun, M. (2013) 'Karakteristik Minyak Dan Isolasi Trimiristin Biji Pala Papua (*Myristica Argentea*)', *Jurnal Litri*, 19(2), pp. 72–77.
- Amin, S., Ruswanto, R. and Negoro, Y.I. (2015) 'Analisis Minyak Atsiri Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* Linn.) Menggunakan Kromatografi Gas Spektrometer Massa', *Jurnal*

- Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 11(1), p. 37. Available at: <https://doi.org/10.36465/jkbth.v11i1.43>.
- Ansory, H.M. *et al.* (2020) 'Sunscreen and Antioxidant Potential of Myristicin in Nutmeg Essential Oils (*Myristica fragrans*)', in *2nd Bakti Tunas Husada-Health Science International Conference (BTH-HSIC 2019)*. Tasikmalaya: Atlantis Press, pp. 138–142. Available at: <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.200523.034>.
- Arnao, M.B. (2000) 'Some methodological problems in the determination of antioxidant activity using chromogen radicals: a practical case', *Trends in Food Science & Technology*, 11(11), pp. 419–421. Available at: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(01\)00027-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0924-2244(01)00027-9).
- Changmai, A., Adhikari, A. and Dey, B.K. (2019) 'Preparation and Evaluation of Microemulsion Containing Clove Oil and Peppermint Oil As Active Compound', *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 8(4), pp. 155–158. Available at: <https://doi.org/10.7897/2277-4572.084145>.
- Cho, W.G. (2016) 'Stability of W/O Nanoemulsions with Low Viscosity Prepared by PIC Method', *Journal of the Society of Cosmetic Scientists of Korea*, 42(2), pp. 127–133. Available at: <https://doi.org/10.15230/scsk.2016.42.2.129>.
- Dietz, E.A. (1996) 'Shifting of Gas Chromatographic Retention Times Due to Solvent Effects - A Study Using Sulfur Chemiluminescence Detection', *HRC Journal of High Resolution Chromatography*, 19(9), pp. 485–491. Available at: <https://doi.org/10.1002/jhrc.1240190903>.
- Elfiyani, R., Amalia, A. and Pratama, S.Y. (2017) 'Effect of Using the Combination of Tween 80 and Ethanol on the Forming and Physical Stability of Microemulsion of Eucalyptus Oil as Antibacterial', *Journal of Young Pharmacists*, 9(2), pp. 230–233. Available at: <https://doi.org/10.5530/jyp.2017>.
- Faradisa, H. (2019) 'Optimasi Tween 80 dan Etanol dalam Nanoemulsi Minyak Atsiri Jahe Gajah (*Zingiber officinale* var. *Officinale*) sebagai Antioksidan', *Skripsi*, Fakultas F(Universitas Jember).
- Gao, X.H. *et al.* (2008) 'Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals', *Clinics in Dermatology*, 26(4), pp. 367–374. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.01.013>.
- Gupta, A.D. *et al.* (2013) 'Chemistry, antioxidant and antimicrobial potential of nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt)', *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 11(1), pp. 25–31. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2012.12.001>.
- Habib, F., El-Mahdy, M. and Maher, S. (2011) 'Microemulsions for ocular delivery: Evaluation and characterization', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 21(6), pp. 485–489. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(11\)50078-4](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(11)50078-4).
- Handa, M. *et al.* (2021) 'Optimization of Surfactant- And Cosurfactant-Aided Pine Oil Nanoemulsions by Isothermal Low-Energy Methods for Anticholinesterase Activity', *ACS Omega*, 6(1), pp. 559–568. Available at: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05033>.
- Hidayah, N. 'Aini *et al.* (2018) 'Analisis Senyawa Minyak Atsiri Fuli Pala Secara GC-MS dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*', *Majalah Farmaseutik*, 13(2), p. 56. Available at: <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v13i2.40915>.
- International Council for Harmonisation (2003) 'International Conference on Harmonisation (ICH). Guidance for industry: Q1A(R2) Stability Testing of New drug Substances and Products', *ICH Harmonised Tripartite Guideline*, 4(February), p. 24.
- Ismiyarto, I., Ngadiwiyana, N. and Mustika, R. (2009) 'Isolasi, Identifikasi Minyak Atsiri Fuli Pala (*Myristica fragrans*) dan Uji Aktivitas Sebagai Larvasida', *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 12(1), pp. 23–30. Available at: <https://doi.org/10.14710/jksa.12.1.23-30>.
- Katiyar, B.S. *et al.* (2013) 'Microemulsions: A novel drug carrier system', *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 20(2), pp. 138–148. Available at: <https://doi.org/10.25258/ijddt.v1i2.8838>.
- Khaira, Z., Monica, E. and Yoedistira, C.D. (2022) 'Formulasi dan Uji Mutu Fisik Sediaan Serum Mikroemulsi Ekstrak Biji Melinjo *Gnemon L*', *Sainsbertek Jurnal Ilmiah Sains & Teknologi*, 3(1), pp. 299–309. Available at: <https://doi.org/10.33479/sb.v3i1.197>.
- Kholodenko, A.L. (2013) 'Applications of contact geometry and topology in physics', *Applications of Contact Geometry and Topology in Physics*, 02(03), pp. 1–475. Available at:

- <https://doi.org/10.1142/8514>.
- Kusumawardani, G.P. (2019) 'Optimasi Dan Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Karika (Lenne K. Koch) Sebagai Kandidat Skin Antiaging', *Skripsi*, pp. 1–101.
- Lee, B.W. *et al.* (2006) 'Selective ABTS radical-scavenging activity of prenylated flavonoids from *Cudrania tricuspidata*', *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 70(2), pp. 427–432. Available at: <https://doi.org/10.1271/bbb.70.427>.
- Liunokas, A.B. and Karwur, F.F. (2020) 'Isolasi Dan Identifikasi Komponen Kimia Minyak Asiri Daging Buah Dan Fuli Berdasarkan Umur Buah Pala (*Myristica Fragrans* Houtt)', *Jurnal Biologi Tropis*, 20(1), pp. 69–77. Available at: <https://doi.org/10.29303/jbt.v20i1.1651>.
- Matulyte, I. *et al.* (2020) 'The Essential Oil and Hydrolats from *Myristica fragrans* Seeds with Magnesium Aluminometasilicate', *Foods*, 9(37), pp. 1–12. Available at: doi.org/10.3390/foods9010037.
- Moghimpour, E., Salimi, A. and Yousefvand, T. (2017) 'Preparation and evaluation of celecoxib nanoemulsion for ocular drug delivery', *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11(3), pp. S543–S550.
- Rahmadany, S.E. *et al.* (2021) 'Uji Iritasi Dan Aktivitas Tabir Surya Secara in Vitro Minyak Biji Pala Dalam Sistem Mikroemulsi Dengan Variasi Tween 80-Etanol', *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 18(2), p. 47. Available at: <https://doi.org/10.31942/jiffk.v18i2.5957>.
- Rima, J.C. (2020) 'Optimasi Formulasi Serum Kosmetik dari Avocado oil (*Persea americana* Mill) sebagai Emolien pada Kulit', *Universitas Andalas*, pp. 2–4.
- Shabrina, A. *et al.* (2022) 'Chemical qualitative analysis and spf value stability of nutmeg seed oil in microemulsions with tween 80 and PEG 400 as surfactants and cosurfactants', *Pharmaciana*, 12(1), p. 106. Available at: <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v12i1.21997>.
- Shaker, D.S. *et al.* (2019) 'Nanoemulsion: A review on mechanisms for the transdermal delivery of hydrophobic and hydrophilic drugs', *Scientia Pharmaceutica*, 87(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/scipharm87030017>.
- Shanaida, M. *et al.* (2018) 'Antioxidant activity of essential oils obtained from aerial part of some Lamiaceae species Mariai', *International Journal of Green Pharmacy*, 12(3), pp. 200–204.
- Sohilait, M.R., Sohilait, H.J. and Fransina, E. (2013) 'SYNTHESIS OF 3,4-METHYLENDIOXY ISOAMYL CINNAMIC AS THE SUNSCREEN COMPOUND FROM CULLILAWANG OIL Sintesis Senyawa Tabir Surya 3,4-Metilendioksi Isoamil Sinamat Dari Minyak Kulit Lawang', *J. Chem. Res*, 1, pp. 1–5.
- Suryani *et al.* (2020) 'Preparation and Evaluation of Physical Characteristics of Vitamin E Nanoemulsion Using Virgin Coconut Oil (VCO) and Olive Oil as Oil Phase with Variation Concentration of Tween 80 Surfactant', *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(7), pp. 3232–3236. Available at: <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00572.7>.
- Taher, S.S. *et al.* (2022) 'Co-surfactant effect of polyethylene glycol 400 on microemulsion using BCS class II model drug', *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*, 12(1), pp. 63–69. Available at: <https://doi.org/10.51847/1H17TZQGYI>.
- Wibowo, D.P. *et al.* (2018) 'Essential Oil Composition, Antioxidant and Antibacterial Activities of Nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt) from Garut West Java', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 5(3), p. 82. Available at: <https://doi.org/10.24198/ijpst.v5i3.16030>.
- Wiwiek, I.A. *et al.* (2017) 'Preparation and In-Vitro characterization of Self-Nano emulsifying system of C- Phenylcalix-[4]-Resorcinaryl Octacinnamate and C-Methylcalix-[4]-Resorcinaryl Octabenzoate as ultraviolet absorbers', *Bali Medical Journal*, 6(3), p. 569. Available at: <https://doi.org/10.15562/bmj.v6i3.699>.