

Formulasi Sediaan Nanoemulsi Antiselulit Mengandung Kafein dan Minyak Biji Anggur (*Vitis vinifera* L.)

(Formulation of Anticellulite Nanoemulsion Containing Caffeine and Grape Seed Oil (*Vitis vinifera* L.))

SANI EGA PRIANI*, DINNANDA YUSSEPINA WULANSARI, FITRIANTI DARUSMAN

*Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Bandung (UNISBA)

Diterima 7 Januari 2021, Disetujui 19 Oktober 2021

Abstrak: Kafein adalah senyawa turunan metilxantin yang memiliki aktivitas antiselulit dengan mekanisme meningkatkan lipolisis. Minyak biji anggur mengandung senyawa aktif oligoproantosianidin yang juga berfungsi sebagai antiselulit. Sistem nanoemulsi diketahui mampu meningkatkan penetrasi percutan dari senyawa lipofilik ataupun hidrofilik seperti kafein. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan sediaan nanoemulsi kafein mengandung minyak biji anggur dengan sifat fisik yang baik dan mengetahui persen penetrasi percutan kafein dengan pengujian secara *in vitro*. Sediaan nanoemulsi dibuat menggunakan minyak biji anggur sebagai fasa minyak, tween 80 sebagai surfaktan, gliserin sebagai kosurfaktan, dengan variasi konsentrasi kafein sebagai zat aktif (1; 1,5; dan 2%). Sediaan dikarakterisasi dengan pengujian organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, sifat alir, daya sebar, persen transmitan, distribusi ukuran globul, dan uji stabilitas fisik. Uji penetrasi percutan dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel difusi *franz*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi mengandung kafein 1% dengan minyak biji anggur 5% sebagai fasa minyak memiliki karakteristik fisik yang baik dengan penampilan transparan, homogen, sifat alir *Newtonian*, nilai transmitan $99,17 \pm 0,06$ %, dan ukuran globul 101 ± 13 nm. Jumlah kafein terpenetrasi pada menit ke-180 berdasarkan pengujian secara *in vitro* mencapai $88,947 \pm 2,828$ %. Sediaan nanoemulsi kafein memiliki karakteristik dan stabilitas fisik yang baik.

Kata kunci: Nanoemulsi, kafein, minyak biji anggur, penetrasi kulit, selulit.

Abstract: Caffeine is a methylxantin derivative that has anti-cellulite activity by increasing lipolysis. Grape seed oil containing oligoproanthocyanidin which can also act as an anti-cellulite. The nanoemulsion system is known could increase percutaneous penetration of lipophilic or hydrophilic compounds such as caffeine. This study aims to develop caffeine nanoemulsion containing grape seed oil and to determine percent percutaneous penetration of caffeine by *in vitro* test. Nanoemulsion preparations were made using grape seed oil as the oil phase, tween 80 as a surfactant, glycerin as a cosurfactant, with various concentration of caffeine as the active substance (1;1,5;and 2%). The preparations were characterized by organoleptic, homogeneity, pH, viscosity, rheology, spreadability, %transmittance, globule size distribution, and physical stability tests. The percutaneous penetration test was carried out *in vitro* using *franz* diffusion cell. The results showed that the nanoemulsion preparation containing 1% caffeine with 5% of grapeseed oil had good physical characteristics with transparent and homogeneous appearance, Newtonian rheological properties, percent transmittance value of $99.17 \pm 0.06\%$ and globule size of 101 ± 13 nm. The amount of caffeine penetrated in the 180 minute based on *in vitro* test reached $88.947 \pm 2.828\%$. Caffeine's nanoemulsion have good physical characteristic and stability.

Keyword: Nanoemulsion, caffeine, grapeseed oil, skin penetration, cellulite.

*Penulis korespondensi
Email: egapriani@gmail.com

PENDAHULUAN

SELULIT atau *gynoid lipodystrophy* adalah suatu kelainan pada jaringan subkutan yang menyebabkan timbulnya parutan-parutan pada permukaan kulit sehingga terlihat seperti kulit jeruk (*orange peel*). Umumnya, selulit ditemui pada area tubuh yang mengandung jaringan adiposa tinggi, seperti paha, lengan atas dan perut⁽¹⁾. Selulit diketahui terjadi pada hampir 80% wanita setelah pubertas. Pada wanita kondisi selulit lebih banyak terjadi akibat tingginya kadar hormon estrogen yang diketahui merangsang lipogenesis dan serta menghambat lipolisis jaringan lemak yang menyebabkan hipertropi adiposit dan pergeseran lemak subkutan ke dermis⁽²⁾.

Saat ini banyak dikembangkan bahan atau metode untuk dapat mengurangi kondisi selulit. Penggunaan sediaan topikal antiselulit umum digunakan diantaranya dengan menggunakan senyawa aktif dari turunan metilxantin⁽³⁾. Senyawa turunan metilxantin yang diketahui paling aman dan efektif sebagai antiselulit adalah kafein⁽⁴⁾. Kafein bekerja sebagai antiselulit dengan dengan meningkatkan lipolisis, melalui penghambatan enzim *phosphodiesterase* dan meningkatkan kadar *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) sehingga mengkatalis reaksi hidrolisis ikatan ester dalam lipid, yaitu trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol larut air sehingga akan lebih mudah termetabolisme⁽⁵⁻⁷⁾.

Kafein bersifat hidrofilik dengan nilai koefisien partisi sebesar -0,07. Hidrofilitas kafein menjadi hambatan pada penetrasi perkutan, untuk menembus stratum korneum dengan sifatnya yang mengandung komponen hidrofil dan lipofil. Pengembangan bentuk sediaan, perlu dilakukan untuk meningkatkan kemampuan kafein berpenetrasi menembus stratum korneum. Salah satu bentuk sediaan yang diketahui mampu meningkatkan penetrasi perkutan adalah sediaan nanoemulsi^(8,9).

Nanoemulsi adalah suatu sistem dispersi minyak dan air dengan globul berukuran nano yang memiliki stabilitas yang baik dengan penambahan surfaktan dan kosurfaktan. Beberapa literatur menyebutkan bahwa nanoemulsi harus memiliki ukuran globul <100 nm, dan beberapa sumber lain menyebutkan batas ukuran <200 nm. Nanoemulsi diketahui mampu meningkatkan penetrasi perkutan dari senyawa aktif baik yang bersifat hidrofil ataupun lipofil^(10,11).

Salah satu komponen dari nanoemulsi adalah fase minyak. Pada penelitian ini digunakan minyak biji anggur sebagai fasa minyak, karena diketahui juga memiliki efek antiselulit, sehingga diharapkan bisa meningkatkan aktivitas dari sediaan akhir. Minyak biji anggur diketahui memiliki berbagai senyawa

aktif seperti oligo proantosianidin dengan aktivitas antioksidan yang tinggi dan akan berperan sebagai antiselulit pada sistem mikrovaskular⁽¹²⁾.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengembangkan sediaan nanoemulsi kafein mengandung minyak biji anggur dengan sifat fisik yang baik dan mengetahui persen penetrasi perkutan kafein dengan pengujian secara *in vitro*.

BAHAN DAN METODE

Bahan. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah kafein (Brataco), minyak biji anggur (Lansida group), tween 80 (Brataco), gliserin (Brataco), kalium Fosfat monobasa/ KH_2PO_4 (merck), natrium hidroksida (merck), membran HT-Tufrin.

Metode. Proses pembuatan sediaan nanoemulsi kafein. Formula sediaan nanoemulsi kafein merujuk pada penelitian yang telah dilakukan dan dipublikasikan sebelumnya⁽¹³⁾. Selanjutnya dibuat sediaan nanoemulsi dengan variasi konsentrasi kafein yakni 1; 1,5; dan 2%. Formula nanoemulsi kafein dapat dilihat pada Tabel 1. Nanoemulsi dibuat dengan melarutkan kafein dalam air hingga larut, lalu dipanaskan sampai suhu 30-40°C. Minyak biji anggur dicampur dengan tween 80 dan gliserin dan dipanaskan di pada suhu 30-40°C. Setelah kedua fase berada pada suhu yang sama, fase air yang berisi kafein terlarut ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam fasa minyak dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 150 rpm selama 5 menit. Hasil optimasi formula nanoemulsi kafein dievaluasi meliputi kejernihan dan pengukuran nilai persen transmiteman^(14,15).

Evaluasi fisik sediaan nanoemulsi nanoemulsi kafein^(16,17). Evaluasi nanoemulsi meliputi organoleptis, pH, homogenitas, viskositas dan rheologi, daya sebar, persen transmiteman dan distribusi ukuran globul nanoemulsi.

Pengujian organoleptis dilakukan dengan mengamati warna, bau, dan kejernihan dari sediaan. Uji pH dilakukan dengan pH meter yang telah dikalibrasi pH meter (Mettler Toledo, Seven Compact TM S220).

Pengujian homogenitas dilakukan dengan menggunakan kaca objek. Sediaan dioleskan pada

Tabel 1. Formula nanoemulsi kafein

Bahan (%)	F1	F2	F3
Kafein	1	1,5	2
Minyak biji anggur	5	5	5
Tween 80	35	35	35
Gliserin	35	35	35
Aquadest ad	100	100	100

kaca objek dan diratakan dengan kaca objek yang lainnya, lalu diamati. Pengamatan dilakukan dengan melihat ada atau tidaknya partikel yang tidak tercampur homogen.

Pengukuran viskositas dan sifat alir dilakukan dengan menggunakan alat viskometer Brookfield RV (D 220) pada suhu ruang. Pengukuran viskositas dilakukan pada kecepatan 50 rpm dan pengukuran sifat alir dilakukan pada kecepatan 10; 20; 50; dan 100 rpm, lalu dibalik dari 100; 50; 20; 10 rpm. Selanjutnya dibuat plot antara kecepatan geser (rpm) terhadap viskositas (cps).

Pengujian daya sebar dilakukan meletakkan 1 gram sediaan lingkaran berdiameter 1 cm yang telah ditandai di atas kaca, dimana kaca lainnya diletakkan di atasnya. Selanjutnya diberikan beban sebesar 500 gram dan didiamkan 5 menit, kemudian diukur diameter penyebarannya. Kejernihan dari nanoemulsi ditentukan melalui pengukuran persen transmitan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800) pada panjang gelombang 650 nm dengan aquadest sebagai blanko. Pengukuran ukuran globul dilakukan dengan menggunakan *Particle Size Analyzer* (Beckman Coulter LS 13 320).

Uji stabilitas sediaan nanoemulsi. Uji stabilitas sediaan dilakukan dengan tiga tahapan yakni sentrifugasi, *heating cooling*, dan *freeze thaw*. Uji sentrifugasi dilakukan pada kecepatan 3500 rpm selama 30 menit. Uji *heating cooling* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu dua suhu berbeda yaitu $4 \pm 1^\circ\text{C}$ dan $40 \pm 1^\circ\text{C}$ masing-masing selama 48 jam dan dilakukan sebanyak tiga siklus. Uji *freeze thaw* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu -21°C dan 25°C masing-masing selama tidak kurang dari 48 jam dan dilakukan sebanyak tiga siklus. Selanjutnya dilakukan pengamatan terhadap kejernihan, pemisahan fase, dan pengendapan dari sediaan nanoemulsi¹⁸⁾.

Uji difusi perkutan sediaan nanoemulsi secara in vitro. Uji difusi perkutan dilakukan menggunakan sel difusi *Franz* dengan membran difusi berupa membran HT Tuffryn seluas $3,14\text{ cm}^2$. Uji dilakukan terhadap sediaan nanoemulsi dan sebagai pembanding digunakan kafein dalam bentuk gel dengan konsentrasi yang sama. Sebanyak $\pm 0,5$ gram sediaan diaplikasikan pada membran di kompartemen donor. Sebanyak 15 mL larutan dapar fosfat pH 7,4 dimasukkan ke dalam kompartemen reseptor dengan suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$ dan kecepatan pengadukan 600 rpm. Kemudian cuplikan diambil sebanyak 2,0 mL pada menit ke- 30, 45, 60, 90, 120, 150, dan 180 dari kompartemen reseptor. Volume cuplikan yang diambil segera digantikan dengan 2,0 mL larutan dapar Fosfat pH 7,4 yang baru dengan suhu yang sama. Pengukuran kadar kafein

dalam sampel dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum kafein (272,6 nm), yang merujuk pada penelitian sebelumnya⁽¹⁹⁾. Jumlah kumulatif obat yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dihitung dengan rumus:

$$Q = \frac{[C_n \cdot V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S]}{A}$$

Ket:

Q = Jumlah kumulatif obat terpenetrasi per area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Cn = Konsentrasi kafein ($\mu\text{g}/\text{mL}$ pada sampling menit ke-n

V = Volume sel difusi Franz (mL)

S = Volume sampling (mL)

A = Luas area membran (cm^2)

Dari data jumlah kumulatif kafein dilakukan perhitungan persen kafein terpenetrasi. Terhadap data yang diperoleh dilakukan analisis statistik menggunakan uji ANOVA dan uji lanjut LSD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan sediaan nanoemulsi kafein. Pada penelitian ini kafein dibuat dalam bentuk sediaan nanoemulsi dengan tujuan untuk meningkatkan kemampuan penetrasi dari kafein. Formula dasar nanoemulsi kafein mengacu pada penelitian yang sudah kami lakukan sebelumnya. Sebagai surfaktan digunakan tween 80 dan sebagai kosurfaktan digunakan gliserin. Pemilihan tween 80 dan gliserin selain dilihat karena faktor keamanan juga karena memiliki ketercampuran yang baik dengan minyak biji anggur⁽²⁰⁾. Tween 80 berfungsi sebagai surfaktan untuk membentuk lapisan film di sekeliling nanoglobul dan juga menurunkan tegangan permukaan. Gliserin berfungsi sebagai kosurfaktan untuk membantu surfaktan membentuk lapisan film yang lebih rapat dan fleksibel juga menurunkan tegangan permukaan, hingga mendekati nol agar terbentuk sistem dispersi minyak dan air yang stabil⁽²¹⁾. Dibuat 3 formula nanoemulsi dengan variasi konsentrasi kafein. Konsentrasi kafein yang umum digunakan sebagai antiselulit adalah pada konsentrasi 1-2%⁽²²⁾. Hasil evaluasi diperlihatkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil optimasi formula nanoemulsi

Parameter	F1	F2	F3
Organoleptis	Jernih, bau khas lemah	Jernih, bau khas lemah *	Keruh, bau khas lemah
% Transmitan	$99,17 \pm$ 0,06	$98,00 \pm$ 0,78	$1,27 \pm$ 0,45

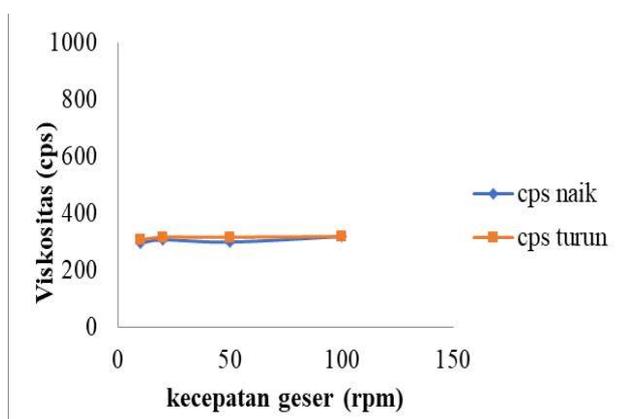
Ket: * terbentuk kristal setelah 3 hari penyimpanan

Dari hasil evaluasi, formula nanoemulsi yang dipilih adalah formula 1 dengan konsentrasi kafein 1%, karena memiliki penampilan yang transparan dengan nilai persen transmitan $99,17 \pm 0,06$ %. Nilai % transmitan yang $\sim 100\%$ mengindikasikan terbentuknya nanoglobul dalam sistem dispersi⁽²³⁾. Pada konsentrasi kafein 1,5%, setelah pembuatan dihasilkan sediaan nanoemulsi yang jernih, namun beberapa hari setelah penyimpanan terlihat adanya pertumbuhan kristal. Hal tersebut menunjukkan bahwa batas maksimal kemampuan nanoemulsi untuk melarutkan kafein menggunakan formula tersebut ada pada konsentrasi sekitar 1%. Pada konsentrasi $> 1\%$ dapat terjadi kondisi jenuh atau lewat jenuh sehingga bisa terbentuk kristal akibat berbagai faktor pada penyimpanan.

Evaluasi fisik sediaan akhir nanoemulsi kafein minyak biji anggur. Sediaan akhir nanoemulsi didasarkan pada formula 1 yang selanjutnya ditambahkan pengawet ke dalamnya yakni metil paraben 0,18% dan propil paraben 0,02%. Terhadap sediaan dilakukan evaluasi lebih lanjut untuk mengetahui karakteristik dari sediaan nanoemulsi yang dihasilkan. Hasil evaluasi ditampilkan pada Tabel 3. Berdasarkan hasil evaluasi tersebut diketahui bila sediaan nanoemulsi memiliki karakteristik fisik yang baik sesuai dengan

Tabel 3. Hasil evaluasi sediaan akhir nanoemulsi

Parameter	F1
Organoleptis	Kuning jernih, bau khas lemah
Homogenitas	Homogen
pH	$7,54 \pm 0,01$
Viskositas	$309,87 \pm 24,99$ cps
Daya sebar	$8,80 \pm 0,15$ cm
Sifat alir	Newtonian
% transmitan	$99,17 \pm 0,06$ %
Diameter globul	101 ± 13 nm
Uji Sentrifugasi	Stabil
Uji <i>heating cooling</i>	Stabil
Uji <i>freeze thaw</i>	Stabil



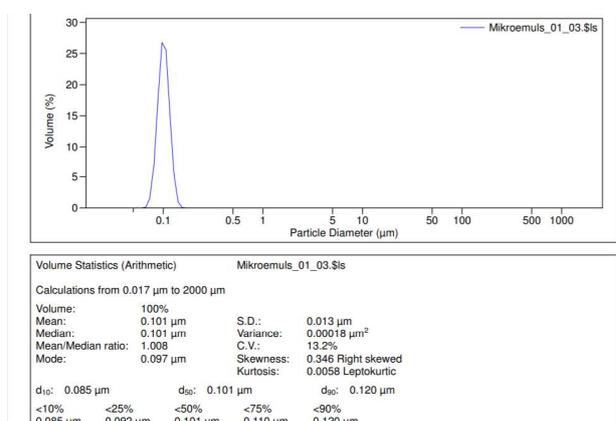
Gambar 1. Grafik sifat alir sediaan nanoemulsi

karakteristik khas sediaan nanoemulsi. Sediaan memiliki penampilan yang transparan, homogen, dengan nilai pH sediaan berada pada rentang pH untuk sediaan topikal 4-8. Sediaan memiliki viskositas yang rendah yang nantinya berefek pada daya sebar sediaan yang tinggi. Rendahnya viskositas sediaan adalah karakteristik khas dari sediaan nanoemulsi. Keuntungan dari rendahnya viskositas adalah dapat mempercepat terjadinya proses penetrasi zat aktif.⁽²⁴⁾

Sediaan nanoemulsi memiliki sifat alir *Newtonian*, yang artinya viskositas relatif konstan pada berbagai nilai kecepatan geser (Gambar 1). Rendahnya viskositas dan tingginya homogenitas sediaan nanoemulsi, membuatnya dapat memiliki sifat alir *Newtonian* yang mirip dengan karakteristik sediaan larutan⁽²⁵⁾.

Sediaan nanoemulsi yang dihasilkan memiliki penampilan transparan yang juga dapat dilihat dari nilai persen transmitan $\sim 100\%$. Sistem nanoglobul yang terbentuk, membuat sediaan dapat meneruskan hampir semua berkas cahaya yang dilewatkan pada pengujian menggunakan spektrofotometer. Hasil pengujian menunjukkan sediaan nanoemulsi memiliki ukuran globul yang sesuai untuk sediaan nanoemulsi yakni 101 ± 13 nm. Nilai tersebut masih sesuai untuk persyaratan globul sediaan nanoemulsi (< 200 nm)⁽¹¹⁾. Hasil uji penentuan ukuran globul diperlihatkan pada Gambar 2.

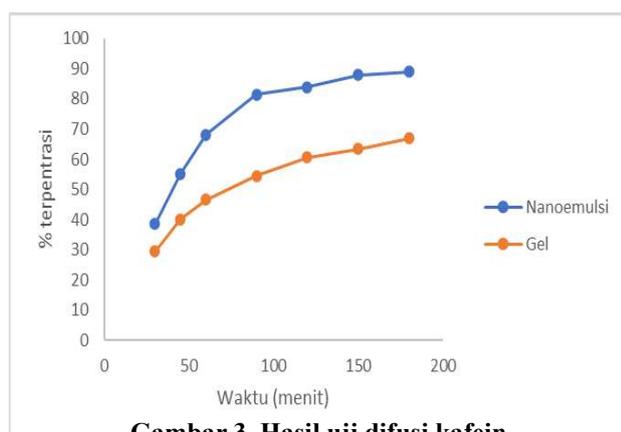
Uji stabilitas sediaan nanoemulsi. Uji stabilitas dilakukan dengan tiga tahapan mulai dari sentrifugasi, *heating cooling*, dan *freeze thaw*. Hasil pengujian menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi stabil setelah melewati ketiga fase pengujian dengan tidak terlihat adanya perubahan organoleptis juga tidak terjadi pemisahan fasa dan pengendapan. Sediaan nanoemulsi yang dihasilkan stabil secara kinetika dilihat dari hasil uji sentrifugasi dan juga stabil secara termodinamika dilihat dari hasil uji *heating cooling*,



Gambar 2. Hasil uji penentuan ukuran globul nanoemulsi

Tabel 4. Hasil uji difusi kafein

Waktu (menit)	Nanoemulsi		Gel	
	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	% Terpenetrasi	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	% Terpenetrasi
30	825,249 \pm 175,373	38,489 \pm 3,467	514,843 \pm 44,612	29,393 \pm 3,119
45	966,313 \pm 68,245	55,149 \pm 0,448	703,527 \pm 40,429	40,165 \pm 2,827
60	1195,140 \pm 111,145	68,156 \pm 2,631	814,668 \pm 45,973	46,510 \pm 3,215
90	1430,400 \pm 141,823	81,535 \pm 3,120	953,768 \pm 35,411	54,452 \pm 2,476
120	1471,105 \pm 154,949	83,836 \pm 3,836	1062,504 \pm 18,576	60,659 \pm 1,299
150	1542,147 \pm 146,346	87,921 \pm 2,979	1110,281 \pm 15,576	63,387 \pm 1,089
180	1556,113 \pm 59,148	88,947 \pm 2,828	1171,568 \pm 37,681	66,886 \pm 2,635



Gambar 3. Hasil uji difusi kafein

dan *freeze thaw*. Hal tersebut bisa menggambarkan stabilitas sediaan pada penyimpanan jangka panjang⁽¹⁸⁾.

Uji difusi perkutan sediaan nanoemulsi kafein.

Uji difusi dilakukan dengan metode uji difusi Franz, untuk memprediksi kemampuan kafein berdifusi melewati membran sintesis. Hasil uji difusi ditampilkan dalam bentuk kurva jumlah kumulatif kafein terdifusi dalam setiap interval waktu pengujian (Tabel 4, Gambar 3). Hasil uji difusi menunjukkan bahwa dalam sediaan nanoemulsi, kafein memiliki penetrasi perkutan yang baik berdasarkan pengujian secara *in vitro*, dengan jumlah kafein terpenetrasi diakhir pengujian (menit ke-180) mencapai 88,947 \pm 2,828 %.

Kemampuan nanoemulsi untuk meningkatkan penetrasi perkutan dapat terjadi karena beberapa faktor. Sediaan nanoemulsi diketahui mampu memodifikasi muatan ionik dari senyawa aktif yang hidrofil sehingga meningkatkan permeabilitasnya. Selain itu rendahnya viskositas sediaan juga keberadaan surfaktan dan kosurfaktan yang dapat berfungsi sebagai peningkat penetrasi dapat menjadi penyebab peningkatan penetrasi perkutan kafein dari sediaan nanoemulsi⁽²⁴⁾. Pada penelitian ini penetrasi kafein dari sediaan nanoemulsi baru dibandingkan dengan sediaan gel, menggunakan basis Viscolam Mac 10. Hasilnya menunjukkan bahwa penetrasi kafein dari sediaan nanoemulsi lebih baik dibandingkan dengan

sediaan gel. Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk membandingkan penetrasi kafein dari sediaan nanoemulsi dengan sediaan yang ada di pasaran atau sediaan berbasis nanoteknologi lainnya.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa sediaan nanoemulsi mengandung kafein 1% dengan minyak biji anggur 5%, menggunakan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan gliserin, memiliki karakteristik fisik yang baik dengan penampilan jernih, homogen, sifat alir *Newtonian*, nilai transmitan 99,17 \pm 0,06 %, dan ukuran globul 101 \pm 13 nm. Jumlah kafein terpenetrasi pada menit ke-180 berdasarkan pengujian secara *in vitro* mencapai 88,947 \pm 2,828 %.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami sampaikan kepada pihak LPPM UNISBA yang telah membantu mendukung penelitian ini dengan bantuan dana penelitiannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Lueberding S, Krueger N, Sadick NS. Cellulite: *An Evidence-Based Review. American Journal of Clinical Dermatology*. 2015. 16(4):243-256.
- Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS. *Treatment of cellulite. Part I. Pathophysiology. Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010. 62(3):361-70.
- Sadick N. *Treatment for cellulite. International Journal of Women's Dermatology*. 2019. 5(1): 68-72.
- Turati F, Pelucchi C, Marzatico F, Ferraroni M, Decarli A, Gallus S, et al. *Efficacy of cosmetic products in cellulite reduction: Systematic review and meta-analysis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014. 28(1):1-15.
- Velasco MVR, Tano CTN, Machado-Santelli GM, Consiglieri VO, Kaneko TM, Baby AR. *Effects of*

- caffeine and siloxanetriol alginate caffeine, as anticellulite agents, on fatty tissue: Histological evaluation. J Cosmet Dermatol.* 2008. 7(1):23-9.
6. Byun SY, Kwon SH, Heo SH, Shim JS, Du MH, Na JI. *Efficacy of slimming cream containing 3.5% water-soluble caffeine and xanthenes for the treatment of cellulite: Clinical study and literature review.* Ann Dermatol. 2015. 27(3):243-9.
 7. Herman A, Herman AP. *Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. Skin Pharmacology and Physiology.* 2012. 26(1):8-14.
 8. Abd E, Namjoshi S, Mohammed YH, Roberts MS, Grice JE. *Synergistic Skin Penetration Enhancer and Nanoemulsion Formulations Promote the Human Epidermal Permeation of Caffeine and Naproxen.* J Pharm Sci. 2016. 105(1):212-20.
 9. Abd E, Roberts MS, Grice JE. *A Comparison of the Penetration and Permeation of Caffeine into and through Human Epidermis after Application in Various Vesicle Formulations.* Skin Pharmacol Physiol. 2016. 29:24-30.
 10. Aboofazeli R. *Nanometric-scaled emulsions (nanoemulsions).* Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2010. 9(4): 325–326.
 11. Jaiswal M, Dudhe R, Sharma PK. *Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system.* 3 Biotech. 2015. 5(2):123-127.
 12. Rawlings A V. *Cellulite and its treatment.* International Journal of Cosmetic Science. 2006. 28(3): 175-190.
 13. Priani SE, Wulansari DY, Darusman F. *In-vitro diffusion study of caffeine from microemulsion gel system containing grape seed oil.* Pharmacia. 2021. 1(1): 81-90.
 14. Apriyani YM, Priani SE, Gadri a. *Aktivitas Antibakteri Minyak Batang Kayu Manis (Cinnamomum burmanii Nees Ex BI.) terhadap Bakteri Propionibacterium acnes.* Pros Penelit Spes Unisba 2015. 2015. 1(2):1-6.
 15. Priani SE, Azhari Abdilla S, Suparnan A. *Pengembangan sediaan mikroemulsi gel antijerawat mengandung minyak kulit batang kayu manis (Cinnamomum burmanni Nees ex BI).* J Ilm Farm Farmasyifa. 2020.3(1):9-17.
 16. Priani SE, Kurniati T, Mulqie L, Mulyanti D. *Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Jinten Hitam (Nigella Sativa Linn.) Terhadap Bakteri Propionibacterium acnes dan Formulasinya Dalam Bentuk Sediaan Mikroemulsi.* Pros SNaPP2016 Kesehat. 2014. 2(1):7-12.
 17. Meta J, Khoirunnissa H, Fransisca P, Nurul P, Ni'matul M, Ronny M, Sylvia UTM. *Formulation of nanoemulsion mouthwash combination of lemongrass oil (cymbopogon citratus) and kaffir lime oil (citrus hystrix) for anticandidiasis against candida albicans.* Majalah obat tradisional. 2017. 2(1):7-15.
 18. Ali MS, Alam MS, Alam N, Siddiqui MR. *Preparation, characterization and stability study of dutasteride loaded nanoemulsion for treatment of benign prostatic hypertrophy.* Iran J Pharm Res. 2014. 13(4): 1125–1140.
 19. Iskandarsyah I, Puteri AW, Ernysagita E. *Penetration test of caffeine in ethosome and desmosome gel using an in vitro method.* Int J Appl Pharm. 2017. 9(1): 120-125.
 20. Munawiroh SZ, Handayani FS, Nugroho BH. *Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Rendah dengan D-Optimal Mixture Design (DMD).* J Ilm Farm. 2018.14(1):17-34.
 21. Rai VK, Mishra N, Yadav KS, Yadav NP. *Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: Formulation development, stability issues, basic considerations and applications.* Journal of Controlled Release. 2018. 270:203-225.
 22. Metelitsa AI, Rao J. *Cellulite pathophysiology and treatment.* In 2011.
 23. Nagi A, Iqbal B, Kumar S, Sharma S, Ali J, Baboota S. *Quality by design based silymarin nanoemulsion for enhancement of oral bioavailability.* J Drug Deliv Sci Technol. 2017. 40: 35-44.
 24. Tsai MJ, Fu YS, Lin YH, Huang Y Bin, Wu PC. *The effect of nanoemulsion as a carrier of hydrophilic compound for transdermal delivery.* PLoS One. 2014. 9(7): 1-10.
 25. Noor El-Din MR, El-Gamal IM, El-Hamouly SH, Mohamed HM, Mishrif MR, Ragab AM. *Rheological behavior of water-in-diesel fuel nanoemulsions stabilized by mixed surfactants.* Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp. 2013; 436: 318-324.