

FORMULASI NANOEMULGEL KOMBINASI EKSTRAK N-BUTANOL PEGAGAN, EKSTRAK N-BUTANOL LERAK DAN MINYAK BIJI MIMBA MENGGUNAKAN DESAIN *FULL FACTORIAL*

NANOEMULGEL FORMULATION COMBINATION OF N-BUTANOL EXTRACT OF PEGAGAN, N-BUTANOL LERAK EXTRACT AND MIMBA SEED OIL USING A FULL FACTORIAL DESIGN

Sukarjati^{1*}, Pungky Slamet Wisnu Kusuma¹, Asti Rahayu²

¹Prodi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas PGRI Adi Buana Surabaya
Jalan Dukuh Menanggal XII/4 Surabaya

²Prodi Farmasi, Fakultas Sains dan Kesehatan Universitas PGRI Adi Buana Surabaya
Jalan Dukuh Menanggal XII/4 Surabaya

*Email Corresponding: sukarjati@unipasby.ac.id

Submitted: 2 December 2022 Revised: 14 December 2022 Accepted: 15 December 2022

ABSTRAK

Gel spermisida yang mengandung bahan aktif *nonoxynol-9* merupakan salah satu kontrasepsi non hormonal berbentuk gel yang banyak digunakan di kalangan masyarakat, namun, senyawa *nonoxynol-9* dapat menyebabkan iritasi dan gatal-gatal pada vagina. Pada penelitian ini dibuat alternatif herbal spermisida dari tanaman pegagan, lerak dan mimba yang diformulasikan dalam sistem penghantaran *nanoemulgel*. Pada penelitian ini dilakukan optimasi dan formulasi *nanoemulgel* berbahan kombinasi dari ekstrak n-butanol Pegagan, ekstrak n-butanol Lerak dan minyak biji Mimba menggunakan *model full factorial design* (2^3). Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa ukuran partikel *nanoemulgel* memiliki rentang $477,5 \pm 0,2$ hingga $781,2 \pm 0,6$ nm. Daya sebar dari *Nanoemulgel* memiliki rentang $5,8 \pm 0,2$ sampai $6,6 \pm 0,1$ cm. Zeta Potensial dari *nanoemulgel* memiliki rentang $-37,1 \pm 0,7$ sampai $-37,1 \pm 0,7$ mV. Rentang pH yang dihasilkan adalah $5,9 \pm 0,1$ hingga $6,6 \pm 0,1$, viskositas yang dihasilkan adalah $768 \pm 0,8$ hingga $833 \pm 0,8$ cps. Variabel konsentrasi ekstrak n-butanol lerak dan interaksi antara ekstrak n-butanol pegagan dan minyak biji mimba berpengaruh signifikan terhadap respon ukuran partikel dilihat dari nilai *p-value* $< 0,05$ dengan nilai masing-masing *p-value* 0,04 dan 0,036. Pada respon zeta potential dan respon daya sebar, semua variabel konsentrasi ekstrak n-butanol lerak, ekstrak n-butanol pegagan, minyak biji mimba, interaksi ekstrak n-butanol lerak dan ekstrak n-butanol pegagan, interaksi antara ekstrak n-butanol pegagan dan minyak biji mimba dan interaksi ekstrak n-butanol lerak dan minyak biji mimba memiliki nilai *p-value* $> 0,05$, sehingga dapat disimpulkan tidak ada berpengaruh signifikan terhadap respon zeta potential dan daya sebar.

Kata kunci : Pegagan, Lerak, Mimba, Nanoemulgel, Spermisida

ABSTRACT

Spermicide gel containing the active ingredient nonoxynol-9 is one of the non-hormonal contraceptives in the form of a gel that is widely used among the public, however, nonoxynol-9 compounds can cause irritation and itching in the vagina. In this study, alternative spermicidal herbs from Centella asiatica, lerak and neem plants were made which were formulated in the nanoemulgel delivery system. In this study, optimization and formulation of

spermicide herbal nanoemulgel made from a combination of *N*-butanol *Centella asiatica* extract, Lerak *n*-butanol extract, and Neem seed oil were carried out using a full factorial design model (2^3). In this study, the results were obtained that the particle size of nanoemulgel had a range of 477.5 ± 0.2 to 781.2 ± 0.6 nm. The spreadability of nanoemulgel had a range of 5.8 ± 0.2 to 6.6 ± 0.1 cm. Zeta Potential of nanoemulgel had a range of -37.1 ± 0.7 to -37.1 ± 0.7 mV. The resulting pH range is 5.9 ± 0.1 to 6.6 ± 0.1 , the resulting viscosity is 768 ± 0.8 to 833 ± 0.8 cps. The variable concentration of *n*-butanol extract and the interaction between *n*-butanol extract of *Centella asiatica* and neem seed oil had a significant effect on the particle size response in terms of the *p*-value of < 0.05 with *p*-values of 0.04 and 0.036, respectively. In the zeta potential response and spreadability response, all variables of *n*-butanol extract concentration, *n*-butanol pegagan extract, neem seed oil, *n*-butanol lerak extract interaction and *Centella asiatica* *n*-butanol extract, interaction between *n*-butanol pegagan extract and neem seed oil and *n*-butanol lerak extract and neem seed oil have a *p*-value of > 0.05 , so it can be concluded that there is no significant effect on zeta potential response and spreadability.

Keywords: *Centella asiatica*, Lerak, Neem, Nanoemulgel, Spermicide

PENDAHULUAN

Salah satu bahan aktif obat spermisida yang masih *import* adalah Nonoxynol-9. Produk spermisida yang beredar di masyarakat mengandung Nonoxynol-9 (N-9). N-9 berpengaruh negatif terhadap sel epitel, flora normal vagina, meningkatkan infeksi vagina, serviks, menyebabkan iritasi dan ulserasi, dan penularan HIV/IMS (*Human Immunodeficiency Virus/Infeksi menular seksual*) (Chakraborty *et al.*, 2014). Spermisida bahan alam merupakan solusi karena Indonesia kaya tanaman obat. Pegagan (*Centella asiatica*) berkhasiat sebagai anti spermatogenik, *anti fungal* dan anti bakteri (Aftab *et al.*, 2017). Ekstrak etanol Pegagan menurunkan sel spermatogenik dan motilitas sperma mencit (Amilah *et al.*, 2019). Lerak (*Sapindus rarak*) banyak mengandung Saponin. Lerak bisa digunakan untuk membunuh semua spermatozoa secara cepat, juga melawan *Sexual Transmitted Disease* yang disebabkan *Trichomonas vaginalis* (Bhosale *et al.*, 2013). Saponin lerak pada dosis 0,5 mg/ml menyebabkan inaktivasi sperma dan erosi pada membran spermatozoa (Leyva-Gómez *et al.*, 2018). Mimba (*Azadirachta indica*) mempunyai aktivitas spermisida. Ekstrak daun Mimba pada konsentrasi 200 mg/ml dapat membunuh sperma (Irais *et al.*, 2020)(Khan *et al.*, 2013).

Nanoemulgel berbasis nanoteknologi merupakan strategi untuk meningkatkan efektivitas penghantaran obat secara intravagina terkait dengan bioadesivitas pada mukus vagina, penetrasi, stabilitasnya lebih baik dan pelepasan bahan aktifnya lebih cepat (Arias, 2014). Rute intravagina digunakan dalam pengembangan spermisida bentuk nanoemulgel (Wong *et al.*, 2014). Nanoemulgel merupakan sediaan yang tidak lengket, mudah dioleskan, dan nyaman digunakan (Chellapa *et al.*, 2015), dengan ukuran 100-1000 nm (Singh *et al.*, 2012). Tujuan dari penelitian ini adalah optimasi dan formulasi nanoemulgel herbal spermisida berbahan kombinasi dari ekstrak *n*-butanol Pegagan, ekstrak *n*-butanol Lerak dan minyak biji Mimba menggunakan *model response surface full factorial design* (2^3), dan melakukan uji ukuran partikel, uji daya sebar, pH, viskositas, dan uji zeta potensial. Nanoemulgel spermisida berbahan alam merupakan solusi dan terobosan baru dibidang spermisida intravagina. Diharapkan nanoemulgel kombinasi ekstrak *n*-butanol Pegagan, ekstrak *n*-butanol Lerak dan minyak biji Mimba terbukti mempunyai aktivitas spermisida, aman, tidak toksik maka formula dapat menggantikan N-9.

METODE PENELITIAN

Metode *full factorial design* digunakan dalam penelitian ini. Pada desain ini, tiga faktor dievaluasi untuk mendapatkan formula yang optimal. Optimasi dan formulasi pada rancangan penelitian ini adalah konsentrasi ekstrak *n*-Butanol Lerak (A), ekstrak *n*-Butanol Pegagan (B) dan minyak biji mimba (C) lihat Tabel I. Optimasi formula ini bertujuan untuk mendapatkan hasil optimal pada variabel bebas yaitu ukuran partikel (Y1), zeta potential (Y2), daya sebar (Y3).

Tabel I. Desain Optimasi Formula *Nanoemulgel* Ekstrak n-Butanol Pegagan, Ekstrak n-Butanol Lerak, Minyak Biji Mimba menggunakan Model *Full Factorial Design 2³*

Variabel Bebas	% (b/v) Konsentrasi		Coded Values	
	Rendah	Tinggi	Rendah	Tinggi
A = Konsentrasi ekstrak n-Butanol Lerak	1,0	2,5	-1	+1
B = Konsentrasi ekstrak n-Butanol Pegagan	6,5	9,5	-1	+1
C = Konsentrasi minyak biji mimba	0,5	2,5	-1	+1

Tabel II. Formula *Nanoemulgel* Ekstrak n-Butanol Pegagan, Ekstrak n-Butanol Lerak, Minyak Biji Mimba dengan Model *Full Factorial Design 2³*

Komponen	Formula (%)							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Ekstrak n-butanol lerak	2,5	2,5	1,0	1,0	1,0	1,0	2,5	2,5
Ekstrak n-butanol pegagan	9,5	9,5	9,5	6,5	6,5	9,5	6,5	6,5
Minyak Biji Mimba	2,5	0,5	0,5	2,5	0,5	2,5	0,5	2,5
Coconut Oil	9	9	9	9	9	9	9	9
Span 80	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
Tween 80	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9
Metil Paraben	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Natrium Metabisulfit	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Carbopol 940	1	1	1	1	1	1	1	1
Trietanolamin	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Aqua	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Alat dan Bahan

Instrumen dan alat yang digunakan dalam riset ini adalah *Spectrophotometer UV-Vis Shimadzu*, *Ultra Turrax Homogenizer*, Neraca Analitik Ohaus, *Malvern Zetasizer*, *Spreadability Tester*, pH Meter *L-AQUA*, Viskometer *Cone and Plate* Tipe CAP 1000 Brookfield.

Bahan yang digunakan dalam riset ini adalah Pegagan, Lerak, Mimba, etanol 96%, dietil eter, n-butanol (*Sinopharm Chemical*), coconut oil (*Sinopharm Chemical*), Tween 80 (*Solvay Chemicals International*), Span 80 (*Solvay Chemicals International*) Metil paraben (Merck), Natrium Metabisulfit (Merck), Trietanolamin (Merck), Carbopol 940 (Merck) dengan kemurnian *pharmaceutical grade*.

Prosedur Penelitian

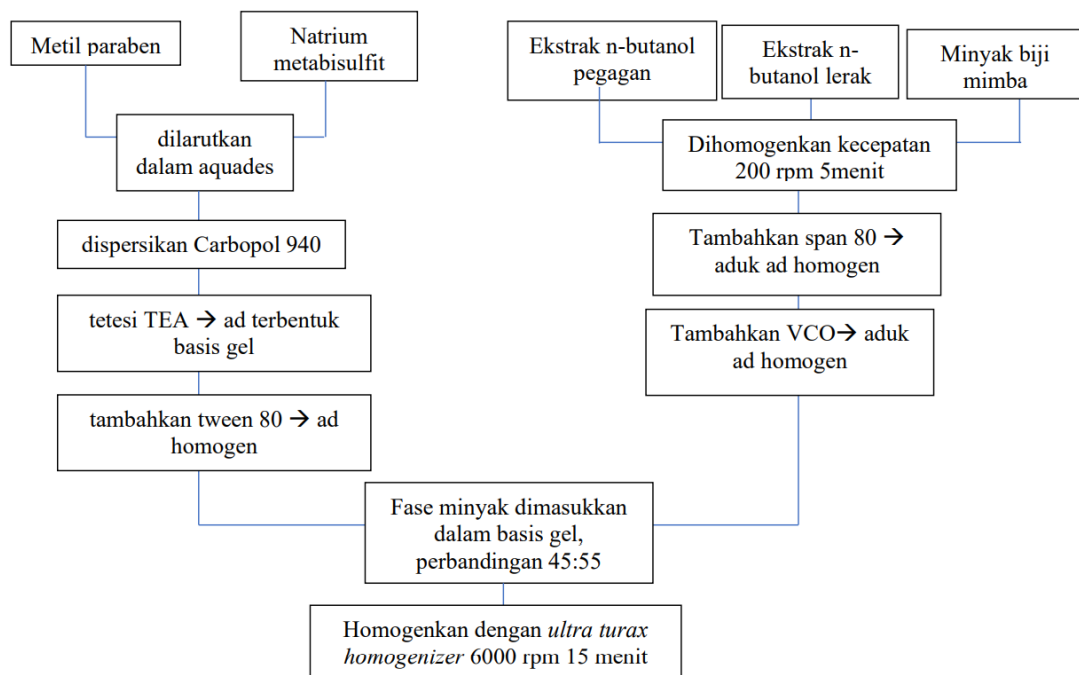
Ekstraksi dan Fraksinasi n Butanol Pegagan, Lerak dan Minyak Biji Mimba

Perikarpium Lerak dan Pegagan (daun dan petiola), masing-masing dikeringkan dengan oven pada suhu 60°C hingga diperoleh berat konstan kemudian dihaluskan sehingga didapatkan serbuk kering. Masing-masing serbuk kering diekstraksi dengan metode maserasi

menggunakan etanol 90%, dilakukan pengocokan setiap 2 jam selama 24 jam. Pemekatan filtrat menggunakan *rotary evaporator vacuum*. Ekstrak pekat dibuat suspensi menggunakan aquades, dilakukan pencucian dengan dietil eter 1:1, dikocok sehingga membentuk 2 fase. Fase air diambil dan diekstraksi dengan n-butanol perbandingan 1:1. Lapisan n-butanol dihilangkan dengan rotavapor. Dilakukan penimbangan fraksi n-butanol pada masing-masing ekstrak lerak dan ekstrak pegagan. Fraksi n-butanol dibuat menggunakan pelarut NaCl 0.9% pada konsentrasi 200, 400, dan 600 g/mL. Biji mimba digiling dikukus 30 menit, dipres hingga dihasilkan *crude oil*. Minyak biji mimba dipanaskan 70°C selama 15 menit, ditambahkan arang aktif 2% kemudian diaduk, disaring. Minyak dipanaskan 99°C kemudian ditambahkan asam fosfat sebanyak 2 tetes. Filtrat dipanaskan selama 15 menit kemudian ditambahkan *bleaching earth* 3%, disaring.

Pembuatan Formula *Nanoemulgel* Ekstrak n-Butanol Pegagan, Ekstrak n-Butanol Pegagan dan Minyak Biji Mimba

Metil paraben dan natrium metabisulfit dilarutkan dalam aquades, kemudian ditaburkan Carbopol 940 hingga terdispersi seluruhnya, selanjutnya ditetesi dengan TEA (Trietanolamin) kemudian diaduk dan terbentuk basis gel. Pada fase minyak, ekstrak n-butanol pegagan, ekstrak n-butanol lerak, minyak biji mimba dihomogenkan. Pada fase ini ditambahkan Span 80, ditambahkan VCO (*virgin coconut oil*). Pada fase air dilarutkan metil paraben dan Na bisulfit dalam aquades, kemudian dipanaskan dan ditambahkan tween 80. Fase air ditambahkan ke dalam fase minyak hingga terbentuk massa emulsi kental. Fase yang terbentuk dimasukkan ke dalam massa 1 (basis *gel*) dengan perbandingan 45:55, dihomogenkan hingga membentuk *nanoemulgel* dengan *ultra turax homogenizer* dengan kecepatan 6000 rpm selama 15 menit.



Gambar 1. Skema Pembuatan *Nanoemulgel* Ekstrak n-Butanol Pegagan, Ekstrak n-Butanol Lerak, Minyak Biji Mimba

Karakteristik Fisikokimia *Nanoemulgel*

Pengukuran ukuran partikel dan zeta potensial dilakukan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) seri *Zetasizer Malvern*. Sampel ditimbang seberat 1 gram, ditambahkan aquades 10 ml, dihomogenkan. Sampel sebanyak 1,5 ml dimasukkan ke dalam kuvet *Particle Size Analyzer* (Lasoñ *et al.*, 2013).

Pengukuran pH menggunakan pH meter yang distandarisasi menggunakan dapar fosfat dengan pH 7,4 menggunakan instrumen pH meter L-AQUA.

Pengukuran viskositas sampel *nanoemulgel* menggunakan viskometer *brookfield cone and plate* tipe CAP 1000 dengan nomor spindle No. 40, *sample cup* dipasang pada *cone viscometer* dengan kecepatan 10 rpm (Kumai *et al.*, 2022).

Uji daya sebar

Sediaan ditimbang sebesar 50 mg kemudian di letakkan di atas lempengan kaca uji daya sebar, dengan durasi selama 1-2 menit. Ukur diameter sebaran dengan menggunakan jangka sorong, dengan replikasi sebanyak 3x (Snow *et al.*, 2019).

Analisis Data

Analisis statistik dilakukan DOE (*Design of Experiment*) *Full Factorial Design* dengan *software* Minitab versi 16. Variabel bebas pada rancangan penelitian ini adalah ekstrak n-Butanol Lerak (X_A), ekstrak n-Butanol Pegagan (X_B) dan minyak biji mimba (X_C). Variabel tergantung diantaranya yaitu ukuran partikel (Y1), zeta potensial (Y2), daya sebar (Y3). Metode regresi linear berganda digunakan untuk menganalisis pengaruh dan memprediksi variabel bebas, yaitu A dan B terhadap variabel terikat yaitu Y. Untuk menghitung b_0 , b_1 , dan b_2 maka dapat kita gunakan Metode Kuadrat Terkecil (*Least Square Method*) yang menghasilkan persamaan sebagai berikut (Hayes dan Montoya, 2017) :

$$b_0 + b_1 \sum X_A + b_2 \sum X_B + b_3 \sum X_C = \sum Y$$

Keterangan :

b_0 = nilai koefisien variabel bebas

b_1 = nilai koefisien dari X_A

b_2 = nilai koefisien dari X_B

b_3 = nilai koefisien dari X_C

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada pembuatan *nanoemulgel* dengan kombinasi ekstrak n-Butanol Lerak (A), ekstrak n-Butanol Pegagan (B) dan minyak biji mimba (C) didapatkan hasil bahwa ukuran partikel *nanoemulgel* ekstrak n-butanol pegagan, ekstrak n-butanol lerak, minyak biji mimba memiliki rentang $477,5 \pm 0,2$ hingga $781,2 \pm 0,6$ nm. Daya sebar dari *Nanoemulgel* ekstrak n-butanol pegagan, ekstrak n-butanol lerak, minyak biji mimba memiliki rentang $5,8 \pm 0,2$ sampai $6,6 \pm 0,1$ cm. Zeta Potensial dari *nanoemulgel* ekstrak n-butanol pegagan, ekstrak n-butanol lerak, minyak biji mimba memiliki rentang $-37,1 \pm 0,7$ sampai $-45,9 \pm 0,8$ mV. Rentang pH yang dihasilkan adalah $5,9 \pm 0,1$ hingga $6,6 \pm 0,1$, viskositas yang dihasilkan adalah $768 \pm 0,8$ hingga $833 \pm 0,8$ cps, seperti terlihat pada Tabel III di bawah ini.

Tabel III. Hasil Karakteristik Fisikokimia *Nanoemulgel* Ekstrak n-Butanol Pegagan, Ekstrak n-Butanol Lerak, Minyak Biji Mimba

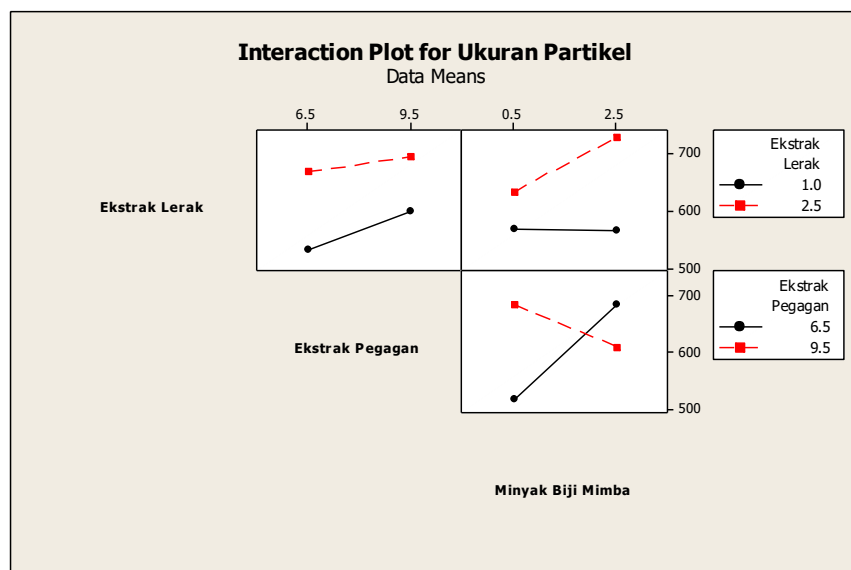
Formula	Ukuran Partikel $\pm$ SD (nm)	Polydispersity Index $\pm$ SD (PDI)	Zeta Potential $\pm$ SD (mV)	Viskositas $\pm$ SD (cps)	Daya Sebar $\pm$ SD (cm)	pH $\pm$ SD
F I	$678,2 \pm 0,2$	$0,289 \pm 0,04$	$-44,7 \pm 0,4$	$768 \pm 0,8$	$6,5 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,1$
F II	$711,3 \pm 0,5$	$0,177 \pm 0,01$	$-39,1 \pm 0,4$	$889 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,1$
F III	$659,1 \pm 0,8$	$0,081 \pm 0,01$	$-39,8 \pm 0,5$	$769 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,2$
F IV	$589,2 \pm 0,1$	$0,154 \pm 0,02$	$-45,9 \pm 0,8$	$811 \pm 0,8$	$6,1 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,1$
F V	$477,5 \pm 0,2$	$0,112 \pm 0,01$	$-37,5 \pm 0,3$	$789 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1$
F VI	$541,3 \pm 0,4$	$0,197 \pm 0,01$	$-37,1 \pm 0,7$	$881 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,2$
F VII	$556,9 \pm 0,5$	$0,164 \pm 0,02$	$-42,8 \pm 0,6$	$783 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,2$
F VIII	$781,2 \pm 0,6$	$0,206 \pm 0,02$	$-45,5 \pm 0,3$	$775 \pm 0,9$	$6,5 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,3$

Ukuran partikel *nanoemulgel* ekstrak n-butanol pegagan, ekstrak n-butanol lerak, minyak biji mimba memenuhi rentang kurang dari 1000 nm. Besar efek masing-masing faktor secara tunggal maupun interaksi dapat dilihat pada **Tabel IV**. Tanda positif (+) atau negatif (-) menunjukkan apakah efek dari faktor tersebut menaikkan (+) atau menurunkan (-) respon. Dari **Tabel IV** dapat diketahui bahwa interaksi ekstrak n-butanol lerak dan minyak biji mimba memiliki efek meningkatkan respon ukuran partikel.

Tabel IV. Nilai Efek pada Respon Parameter Ukuran Partikel

Formula	Faktor	Efek
A	Ekstrak n-butanol Lerak	-16,51
B	Ekstrak n-butanol Pegagan	-6,63
C	Minyak Biji Mimba	-6,63
AB	Ekstrak n-butanol Lerak* Ekstrak n-butanol Pegagan	-2,95
AC	Ekstrak n-butanol Lerak* Minyak Biji Mimba	7,07
BC	Ekstrak n-butanol Pegagan* Minyak Biji Mimba	-17,45

Pada **Tabel IV**, dapat disimpulkan bahwa konsentrasi ekstrak n-butanol memberikan efek paling besar dalam menurunkan respon parameter ukuran partikel (-16,51), sedangkan faktor interaksi konsentrasi n-butanol memberikan efek meningkatkan respon parameter ukuran partikel (7,07). Pengaruh dari faktor ekstrak n-butanol lerak, ekstrak n-butanol pegagan dan minyak mimba, maupun interaksi antara satu sama lain dapat dilihat pada grafik berikut.



Gambar 2. Pengaruh Konsentrasi Ekstrak n-Butanol Lerak (A), Ekstrak n-Butanol Pegagan (B), Minyak Biji Mimba (C) terhadap Respon Ukuran Partikel

Berdasarkan **Gambar 2**, dapat dilihat pengaruh peningkatan ekstrak n-butanol lerak konsentrasi 1,0% dan 2,5% dengan ekstrak n-butanol pegagan akan meningkatkan respon ukuran partikel. Pada pengaruh ekstrak n-butanol lerak pada konsentrasi 1,0% dengan minyak biji mimba hampir tidak memiliki pengaruh terhadap ukuran partikel sedangkan peningkatan ekstrak n-butanol lerak konsentrasi 2,5% dengan minyak biji mimba akan meningkatkan respon ukuran partikel. Pada pengaruh peningkatan ekstrak n-butanol pegagan pada konsentrasi 6,5% dan 9,5% dengan minyak biji mimba akan menurunkan respon ukuran partikel. Peningkatan konsentrasi fase cair cenderung dapat memberkecil ukuran partikel

disebabkan karena mobilitas fase lipid meningkat (Gurpreet & Singh, 2018). Ukuran partikel *contraceptive vaginal microemulsion* dengan bahan aktif nonoxynol-9 yang beredar di pasar adalah 30-80 nm (Smoleński et al., 2021). Pada penelitian ini didapatkan ukuran partikel $477,5 \pm 0,2$ hingga $781,2 \pm 0,6$ nm, sehingga diperlukan optimasi formula agar didapatkan ukuran partikel yang lebih kecil.

Tabel V. Koefisien dan P-Value Respon Ukuran Partikel

	Koefisien	P-value
Constant	624,337	0,004
A	-57,562	0,039
B	-23,137	0,095
C	-23,138	0,095
AB	-10,287	0,208
AC	24,663	0,089
BC	-60,863	0,036

Dari **Tabel V** dapat didapatkan persamaan untuk respon ukuran partikel sebagai berikut :

$$Y1 = 624,337 - 57,562X_A - 23,137X_B - 23,138X_C - 10,287X_{AB} + 24,663X_{AC} - 60,863X_{BC}$$

Pada **Tabel V** dapat dilihat signifikansi model persamaan untuk respon ukuran partikel serta signifikansi secara tunggal maupun interaksi antar faktor dalam mempengaruhi respon ukuran partikel. Jika nilai *p-value* kurang dari 0,05 hal ini memiliki arti signifikan, sedangkan jika nilai *p-value* lebih dari 0,05 berarti tidak signifikan. Model persamaan untuk respon ukuran partikel memiliki nilai *p-value* lebih kecil dari 0,05 yaitu 0,004 yang berarti signifikan sehingga model persamaan untuk respon ukuran partikel dapat digunakan untuk memprediksi respon ukuran partikel.

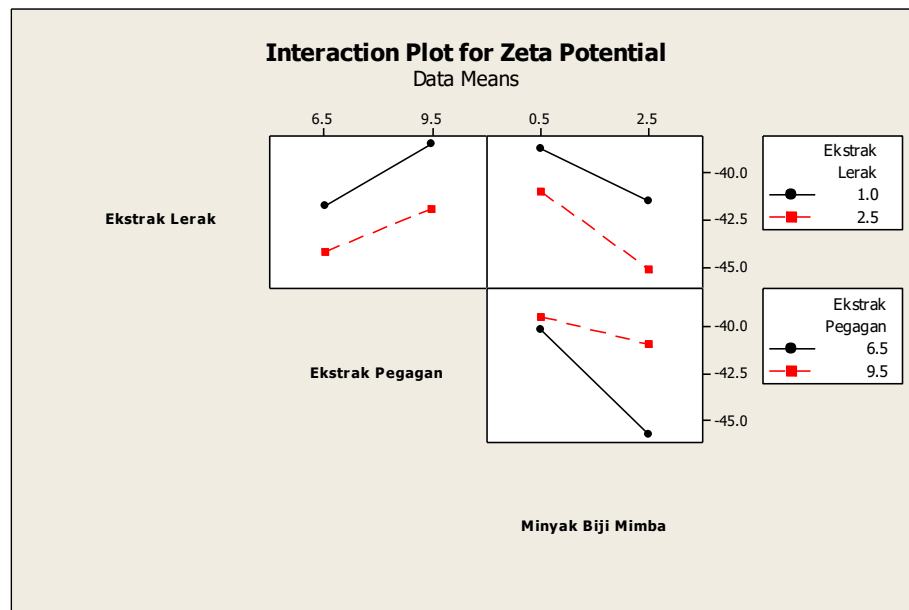
Ekstrak n-butanol lerak (A) dan interaksi antara ekstrak n-butanol pegagan dan minyak biji mimba (BC) berpengaruh signifikan terhadap respon ukuran partikel dilihat dari nilai *p-value* yang lebih kecil dari 0,05. Pada faktor yang memiliki nilai *p-value* lebih besar dari 0,05 seperti ekstrak n-butanol pegagan (B), minyak biji mimba (C), interaksi ekstrak n-butanol lerak dan ekstrak n-butanol pegagan (AB) serta interaksi ekstrak n-butanol lerak dan minyak biji mimba (AC), tidak berpengaruh signifikan terhadap respon ukuran partikel.

Berdasarkan analisis data menggunakan desain faktorial, faktor ekstrak n-butanol lerak, ekstrak n-butanol pegagan dan minyak mimba, maupun interaksi antara satu sama lain memiliki efek terhadap respon *zeta potential* yang dihasilkan. Dari **Tabel VI** dapat diketahui bahwa faktor konsentrasi ekstrak n-butanol lerak (A), minyak biji mimba (C) dan interaksi antara ekstrak n-butanol pegagan dan minyak biji mimba (BC) memiliki efek meningkatkan respon *zeta potential*.

Tabel VI. Nilai Efek pada Respon Zeta Potential

Formula	Faktor	Efek
A	Ekstrak n-butanol lerak	0,84
B	Ekstrak n-butanol pegagan	-0,79
C	Minyak Biji Mimba	1,00
AB	Ekstrak n-butanol lerak* Ekstrak n-butanol pegagan	-0,14
AC	Ekstrak n-butanol lerak* Minyak Biji Mimba	-0,19
BC	Ekstrak n-butanol pegagan* Minyak Biji Mimba	0,59

Pengaruh dari faktor ekstrak n-butanol lerak, ekstrak n-butanol pegagan dan minyak mimba, maupun interaksi antara satu sama lain dapat dilihat pada grafik berikut.



Gambar 3. Pengaruh Konsentrasi Ekstrak N-Butanol Lerak (A), Ekstrak N-Butanol Pegagan (B), Minyak Biji Mimba (C) terhadap Respon *Zeta Potential*

Berdasarkan **Gambar 3**, dapat dilihat pengaruh peningkatan ekstrak n-butanol lerak dengan ekstrak n-butanol pegagan akan meningkatkan respon *zeta potential*. Pada pengaruh peningkatan ekstrak n-butanol lerak dengan minyak biji mimba akan menurunkan *zeta potential* sedangkan pada pengaruh peningkatan ekstrak n-butanol pegagan pada konsentrasi 6,5% dan 9,5% dengan minyak biji mimba konsentrasi 0,5% dan 2,5% juga akan menurunkan respon *zeta potential*. **Tabel VII** menunjukkan bahwa nilai potensial zeta lebih besar dari -30 mV menunjukkan stabilitas yang baik untuk setiap formulasi *nanoemulgel* ekstrak n-butanol pegagan, ekstrak n-butanol lerak, minyak biji mimba ini. Nilai zeta potensial di bawah ± 10 mV menunjukkan kestabilan sediaan yang rendah, sehingga terjadi tarik-menarik antar partikel yang menyebabkan partikel-partikel tersebut melebur menjadi satu (Algahtani et al., 2020).

Tabel VII. Koefisien dan *P-Value* Respon *Zeta Potential*

	Koefisien	<i>P-value</i>
Constant	-41,550	0,027
A	1,470	0,554
B	-1,375	0,576
C	1,750	0,500
AB	-0,250	0,910
AC	-0,325	0,883
BC	1,025	0,663

Dari **Tabel VII** dapat didapatkan persamaan untuk respon *zeta potential* sebagai berikut :

$$Y2 = -41,550 + 1,470X_A - 1,375 X_B + 1,750X_C - 0,250 X_{AB} - 0,325X_{AC} + 1,025X_{BC}$$

.Pada **Tabel VII** dapat dilihat signifikansi model persamaan untuk respon *zeta potential* serta signifikansi secara tunggal maupun interaksi antar faktor dalam mempengaruhi respon *zeta potential*. Jika nilai *p-value* kurang dari 0,05 hal ini memiliki arti signifikan,

sedangkan jika nilai *p-value* lebih dari 0,05 berarti tidak signifikan. Model persamaan untuk respon *zeta potential* memiliki nilai *p-value* lebih kecil dari 0,05 yaitu 0,027 yang berarti signifikan sehingga model persamaan untuk respon *zeta potential* dapat digunakan untuk memprediksi respon *zeta potential*.

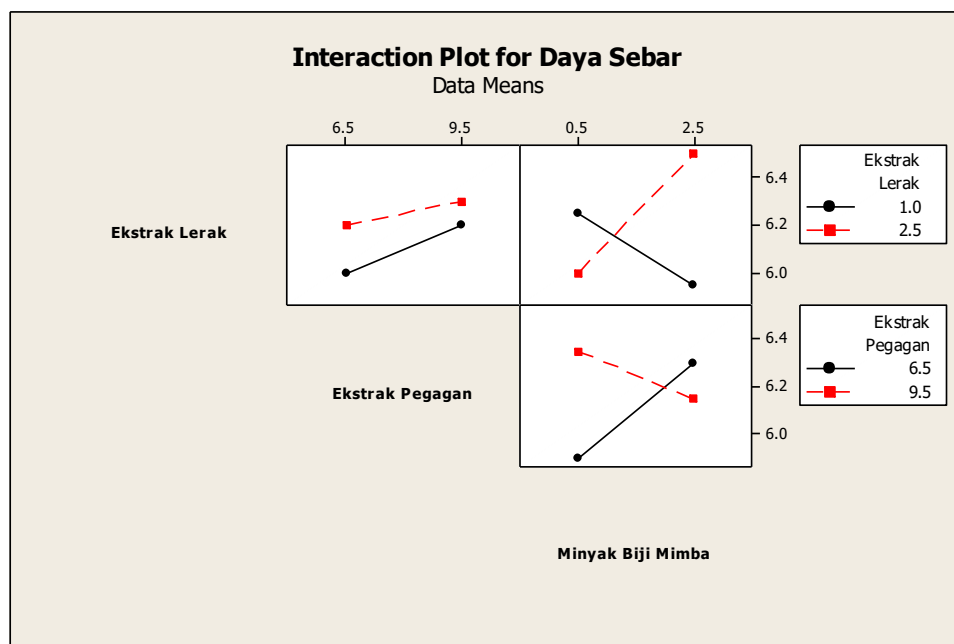
Semua faktor yaitu ekstrak n-butanol lerak (A), ekstrak n-butanol pegagan (B), minyak biji mimba (C), interaksi ekstrak n-butanol lerak dan ekstrak n-butanol pegagan (AB), interaksi antara ekstrak n-butanol pegagan dan minyak biji mimba (BC) dan interaksi ekstrak n-butanol lerak dan minyak biji mimba (AC) memiliki nilai *p-value* lebih besar dari 0,05, sehingga secara individu tidak berpengaruh signifikan terhadap respon *zeta potential*.

Berdasarkan analisis data menggunakan desain faktorial, faktor ekstrak n-butanol lerak, ekstrak n-butanol pegagan dan minyak mimba, maupun interaksi antara satu sama lain memiliki efek terhadap respon daya sebar yang dihasilkan. Dari **Tabel VIII** dapat diketahui bahwa faktor interaksi antara ekstrak n-butanol lerak dan minyak biji mimba (AC) memiliki efek meningkatkan respon daya sebar.

Tabel VIII. Nilai Efek pada Respon Daya Sebar

Formula	Faktor	Efek
A	Ekstrak n-butanol lerak	-0.75
B	Ekstrak n-butanol pegagan	-0.75
C	Minyak Biji Mimba	-0.50
AB	Ekstrak n-butanol lerak* Ekstrak n-butanol pegagan	-0.25
AC	Ekstrak n-butanol lerak* Minyak Biji Mimba	2.00
BC	Ekstrak n-butanol pegagan* Minyak Biji Mimba	-1.50

Pengaruh dari faktor ekstrak n-butanol lerak, ekstrak n-butanol pegagan dan minyak mimba, maupun interaksi antara satu sama lain dapat dilihat pada grafik berikut.



Gambar 4. Pengaruh Interaksi terhadap Respon Daya Sebar

Berdasarkan **Gambar 4**, dapat dilihat pengaruh peningkatan ekstrak n-butanol lerak dengan ekstrak n-butanol pegagan akan meningkatkan respon daya sebar. Pada pengaruh peningkatan ekstrak n-butanol lerak konsentrasi 1,0% dengan minyak biji mimba akan

menurunkan respon daya sebar sedangkan ekstrak n-butanol lerak konsentrasi 2,5% dengan minyak biji mimba akan meningkatkan respon daya sebar. Pada pengaruh peningkatan ekstrak n-butanol pegagan pada konsentrasi 6,5% dengan minyak biji mimba cenderung akan menaikkan respon daya sebar sedangkan ekstrak n-butanol pegagan pada konsentrasi 9,5% dengan minyak biji mimba cenderung akan menurunkan respon daya sebar.

Tabel IX. Koefisien dan P-Value Respon Daya Sebar

	Koefisien	P-value
Constant	6,175	0,010
A	-0,075	0,891
B	-0,075	0,590
C	-0,050	0,590
AB	-0,025	0,705
AC	0,200	0,844
BC	-0,150	0,374

Dari **Tabel IX** dapat didapatkan persamaan untuk respon daya sebar adalah sebagai berikut:

$$Y_3 = 6,175 - 0,075X_A - 0,075 X_B - 0,050 X_C - 0,025X_{AB} + 0,200 X_{AC} - 0,150X_{BC}$$

Pada **Tabel IX** dapat dilihat signifikansi model persamaan untuk respon daya sebar serta signifikansi secara tunggal maupun interaksi antar faktor dalam mempengaruhi respon daya sebar. Jika nilai *p-value* kurang dari 0,05 hal ini memiliki arti signifikan, sedangkan jika nilai *p-value* lebih dari 0,05 berarti tidak signifikan. Model persamaan untuk respon daya sebar memiliki nilai *p-value* lebih kecil dari 0,05 yaitu 0,010 yang berarti signifikan sehingga model persamaan untuk respon daya sebar dapat digunakan untuk memprediksi respon daya sebar dari suatu kondisi proses pada batas konsentrasi yang diteliti.

Semua faktor yaitu ekstrak n-butanol lerak (A), ekstrak n-butanol pegagan (B), minyak biji mimba (C), interaksi ekstrak n-butanol lerak dan ekstrak n-butanol pegagan (AB), interaksi antara ekstrak n-butanol pegagan dan minyak biji mimba (BC) dan interaksi ekstrak n-butanol lerak dan minyak biji mimba (AC) memiliki nilai *p-value* lebih besar dari 0,05. Sehingga tidak berpengaruh signifikan terhadap respon daya sebar. Uji daya sebar (*spreadability test*) bertujuan untuk mengukur penyebaran sediaan pada kulit. Penyebaran *nanoemulgel* yang baik adalah 5-7 cm. Jika difusi terlalu rendah, formulasi akan relatif sulit menyebar saat dioleskan ke kulit (Chellapa et al., 2015)

KESIMPULAN

Formula *nanoemulgel* kombinasi ekstrak n-Butanol Pegagan, ekstrak n-Butanol Lerak dan minyak biji mimba telah berhasil dibuat menggunakan desain faktorial. Model persamaan untuk respon ukuran partikel, daya sebar, dan zeta potensial memiliki nilai *p-value* lebih kecil dari 0,05 yang berarti signifikan sehingga model persamaan dapat digunakan untuk memprediksi respon ukuran partikel. Variabel konsentrasi ekstrak n-butanol lerak dan interaksi antara ekstrak n-butanol pegagan dan minyak biji mimba berpengaruh signifikan terhadap respon ukuran partikel dilihat dari nilai *p-value* < 0,05 dengan nilai masing-masing *p-value* 0,04 dan 0,036. Pada respon zeta potensial dan respon daya sebar, semua variabel konsentrasi ekstrak n-butanol lerak, ekstrak n-butanol pegagan, minyak biji mimba, interaksi ekstrak n-butanol lerak dan ekstrak n-butanol pegagan, interaksi antara ekstrak n-butanol pegagan dan minyak biji mimba dan interaksi ekstrak n-butanol lerak dan minyak biji mimba memiliki nilai *p-value* > 0,05, sehingga dapat disimpulkan tidak ada berpengaruh signifikan terhadap respon zeta potensial dan daya sebar.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi yang telah memberikan dana penelitian melalui Skema Hibah Penelitian Penugasan pada tahun 2022.

DAFTAR PUSTAKA

- Aftab, A., Khan, Z. D., Yousaf, Z., Aftab, Z.-H., Javad, S., Shamsheer, B., Zahoor, M., Riaz, N., Javed, S., Yasin, H., & Ramzan, H. 2017. Exploration of Ethnopharmacological Potential of Antimicrobial, Antioxidant, Anthelmintic and Phytochemical Analysis of Medicinally Important Plant & Centella asiatica (L.) Urban in Mart. And Eichl. *American Journal of Plant Sciences*, 08(02), 201–211. <https://doi.org/10.4236/ajps.2017.82016>
- Algahtani, M. S., Ahmad, M. Z., & Ahmad, J. 2020. Nanoemulgel for Improved Topical Delivery of Retinyl Palmitate: Formulation Design and Stability Evaluation. *Nanomaterials*, 10(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/nano10050848>
- Amilah, S., Sukarjati, S., Rachmatin, D. P., & Masruroh, M. 2019. Leaf and Petiole Extract of Centella Asiatica are Potential for Antifertility and Antimicrobial Material. *Folia Medica Indonesiana*, 55(3), 188. <https://doi.org/10.20473/fmi.v55i3.15498>
- Arias, J. L. 2014. Nanotechnology and drug delivery: Volume 1: Nanoplatfroms in drug delivery. In *Nanotechnology and Drug Delivery: Volume 1: Nanoplatfroms in Drug Delivery*. <https://doi.org/10.1201/b17271>
- Bhosale, V. V., Asthana, O. P., & Gaur, S. P. S. 2013. Efficacy and safety of herbal spermicidal contraceptive, Consap. *Current Science*, 104(12), 1701–1703. <https://doi.org/10.18520/cs/v104/i12/1701-1703>
- Chakraborty, D., Maity, A., Jha, T., & Mondal, N. B. 2014. Spermicidal and contraceptive potential of desgalactotigonin: A prospective alternative of nonoxynol-9. *PLoS ONE*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107164>
- Chellapa, P., Mohamed, A. T., Keleb, E. I., Eid, A. M., Issa, Y. S., & Elmarzughi, N. A. (2018.). *Nanoemulsion and Nanoemulgel as a Topical Formulation*. 6.
- Chellapa, P., Mohamed, A. T., Keleb, E. I., Elmahgoubi, A., Eid, A. M., Issa, Y. S., & Elmarzughi, N. A. 2015. Nanoemulsion and Nanoemulgel as a Topical Formulation. *IOSR Journal Of Pharmacy*, 5(10), 43–47.
- Gurpreet, K., & Singh, S. K. 2018. Review of Nanoemulsion Formulation and Characterization Techniques. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(5), 781–789. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000422>
- Hayes, A. F., & Montoya, A. K. 2017. A Tutorial on Testing, Visualizing, and Probing an Interaction Involving a Multicategorical Variable in Linear Regression Analysis. *Communication Methods and Measures*, 11(1), 1–30. <https://doi.org/10.1080/19312458.2016.1271116>
- Irais, C.-M., Claudia, B.-R., David, P.-E., Ashutosh, S., Rubén, G.-G., Agustina, R.-M., del Carmen, V.-M. M., Mario-Alberto, R.-G., & Luis-Benjamín, S.-G. 2020. Leaf and Fruit Methanolic Extracts of Azadirachta indica Exhibit Antifertility Activity on Rats' Sperm Quality and Testicular Histology. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 22(3), 400–407. <https://doi.org/10.2174/1389201021666200730145621>
- Khan, A., Begum, Z. A., Khan, M. I., Rahman, H., & Banu, L. A. 2013. Effect of Neem (Azadirachta Indica) on Fertility in Male Rats. *Journal of Shaheed Suhrawardy Medical College*, 5(1), 39–42. <https://doi.org/10.3329/jssmc.v5i1.16206>
- Kumai, Y., Suzuki, I., Tousen, Y., Kondo, T., Kayashita, J., Chiba, T., Furusho, T., & Takebayashi, J. 2022. Reliability in viscosity measurement of thickening agents for dysphagia management: Are results obtained by cone-and-plate rheometers reproducible between laboratories? *Journal of Texture Studies*, 53(2), 315–322. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12672>
- Lasoń, E., Sikora, E., & Ogonowski, J. 2013. Influence of process parameters on properties of Nanostructured Lipid Carriers (NLC) formulation. *Acta Biochimica Polonica*, 60(4), Article 4. https://doi.org/10.18388/abp.2013_2056

- Leyva-Gómez, G., Piñón-Segundo, E., Mendoza-Muñoz, N., Zambrano-Zaragoza, M. L., Mendoza-Elvira, S., & Quintanar-Guerrero, D. 2018. Approaches in polymeric nanoparticles for vaginal drug delivery: A review of the state of the art. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms19061549>
- Singh, B. P., Kumar, B., Jain, S. K., & Shafaat, K. 2012. Development and characterization of a nanoemulsion gel formulation for transdermal delivery of carvedilol. *International Journal of Drug Development and Research*, 4(1), 151–161.
- Smoleński, M., Karolewicz, B., Gołkowska, A. M., Nartowski, K. P., & Małolepsza-Jarmołowska, K. 2021. Emulsion-Based Multicompartment Vaginal Drug Carriers: From Nanoemulsions to Nanoemulgels. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/ijms22126455>
- Snow, Z., Martukanitz, R., & Joshi, S. 2019. On the development of powder spreadability metrics and feedstock requirements for powder bed fusion additive manufacturing. *Additive Manufacturing*, 28, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.04.017>
- Wong, T. W., Dhanawat, M., & Rathbone, M. J. 2014. Vaginal drug delivery: Strategies and concerns in polymeric nanoparticle development. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 11(9), 1419–1434. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.924499>