



APLIKASI METODE OPTIMASI *CENTRAL COMPOSITE DESIGN* DALAM FORMULASI SEDIAAN GEL NANOPARTIKEL LIPID DENGAN BAHAN AKTIF 4-*n*-BUTILRESORCINOL

Submitted : 29 September 2021

Edited : 23 Mei 2022

Accepted : 30 Mei 2022

Rini Dwiastuti¹, Ni Kadek Dwi Putri Kusuma Dewi²

¹Program Studi Magister Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia

²Program Studi Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia

Email : rini_dwi@usd.ac.id

ABSTRAK

Nanopartikel lipid merupakan salah satu bentuk sediaan nanopartikel yang memiliki ukuran partikel 1-100 nm. Sistem nanopartikel lipid dapat mengalami agregasi yang menyebabkan peningkatan ukuran partikel seiring waktu penyimpanannya sehingga diperlukan suatu pembawa yang dapat mengurangi agregasi tersebut. Sistem nanopartikel lipid yang diformulasikan dalam sediaan gel dapat menambah matriks sehingga mengurangi agregasi tersebut. *Central Composite Design* (CCD) adalah salah satu bagian desain eksperimental dari *Response Surface Methodology* yang dapat digunakan untuk menentukan optimasi *gelling agent* dan humektan dalam formulasi sediaan gel nanopartikel lipid. Tujuan dari penelitian ini yaitu mendapatkan komposisi yang optimum dari karbopol 940 dan propilenglikol dengan bahan aktif 4-*n*-butilresorcinol menggunakan metode optimasi *Central Composite Design*. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan variabel bebas yaitu karbopol 940 dan propilen glikol serta variabel tergantung yaitu sifat fisik dan stabilitas fisik sediaan gel. Hasil dari penelitian ini yaitu karbopol 940 sebesar 0,46 gram dan propilen glikol sebesar 9,23 mL ditetapkan sebagai titik optimum yang diperoleh dari titik terkecil pada area optimum menggunakan metode CCD.

Kata kunci : Nanopartikel lipid, 4-*n*-butilresorcinol, karbopol 940, gel, *Central Composite Design*

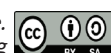
ABSTRACT

*Lipid nanoparticle is one of the nanoparticle dosage forms that have a particle size of 1-100 nm. Lipid nanoparticle systems aggregation causes an increase in particle size with storage time so that a carrier is needed that can reduce the aggregation. The lipid nanoparticle system formulated in gel preparations can add to the matrix thereby reducing the aggregation. Central Composite Design (CCD) is one part of the experimental design of Response Surface Methodology that can be used to determine the optimization of gelling agents and humectants in the formulation of lipid nanoparticle gel preparations. The aim of this study was to obtain the optimum composition of carbopol 940 and propylene glycol with the active ingredient 4-*n*-butylresorcinol using the optimization method of Central Composite Design. This research is an experimental study with independent variables, carbopol 940 and propylene glycol and the dependent variable, the physical properties and physical stability of the gel preparation. The results of this study were carbopol 940 of 0.46 grams and propylene glycol of 9.23 mL were determined as the optimum point obtained from the smallest point in the optimum area using the CCD method.*

Keywords : Lipid nanoparticles, 4-*n*-butylresorcinol, carbopol 940, gel, *Central Composite Design*

This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

Copyright (c) 2022 Jurnal Ilmiah Manuntung



How to Cite (vancouver):

Dwiastuti R, Dewi NKDPK. APLIKASI METODE OPTIMASI *CENTRAL COMPOSITE DESIGN* DALAM FORMULASI SEDIAAN GEL NANOPARTIKEL LIPID DENGAN BAHAN AKTIF 4-*n*-BUTILRESORCINOL. Jurnal Ilmiah Manuntung: Sains Farmasi Dan Kesehatan. 2022;8(1):71-81.

SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN SAMARINDA

PENDAHULUAN

Nanopartikel didefinisikan sebagai partikel yang memiliki rentang ukuran 1 hingga 100 nm⁽¹⁾. Namun, jika ukuran partikel <10 nm maka nanopartikel yang dihasilkan akan lebih mudah terpenetrasi ke dalam rute sistemik dibandingkan dengan partikel yang memiliki ukuran >30 nm⁽²⁾. Nanopartikel mengandung material bahan aktif yang terlarut, terjerat, atau terenkapsulasi. Seiring berkembangnya teknologi, kini nanopartikel mulai dikembangkan dalam bidang kesehatan sebagai sistem penghantaran obat dan terapi⁽³⁾. Nanopartikel memiliki beberapa keunggulan seperti kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh partikel koloid, memiliki kemampuan yang lebih baik dalam menembus dinding sel, dan mempunyai fleksibilitas jika dikembangkan dengan teknologi lain sehingga memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan dalam target obat⁽⁴⁾. Pembuatan nanopartikel dapat dilakukan dengan sistem pembentukan koloidal spesifik, salah satu contohnya adalah pembuatan liposom menggunakan lesitin kedelai.

Lesitin kedelai (*soy lecithin*) merupakan salah satu bahan dalam pembuatan liposom yang di dalamnya mengandung asam lemak tak jenuh sehingga mempunyai kemampuan untuk terpenetrasi dengan baik dalam tubuh⁽⁵⁾. Pada lesitin kedelai terdapat fosfatidilkolin yang merupakan fosfolipid utama dalam pembentukan lesitin kedelai⁽⁶⁾. Fosfolipid fosfatidilkolin sendiri memiliki sifat amfifilik karena pada strukturnya terdiri dari kepala yang hidrofilik dengan ekor yang hidrofobik sehingga dapat mempermudah dalam pembentukan bilayer konsentris⁽⁷⁾⁽⁸⁾. Pembentukan nanopartikel dapat menggunakan fosfolipid lesitin kedelai dengan metode sonikasi dan pemanasan⁽⁹⁾.

Nanopartikel lipid merupakan nanopartikel yang mengandung komponen-komponen dari molekul lipid (lemak) yang mempunyai beberapa kelebihan, misalnya toksisitas yang rendah secara *in vivo*, memiliki kemampuan untuk meningkatkan sifat fisika suatu zat aktif, efisiensi penyerapan obat, dan memperbaiki potensi pelepasan obat⁽¹⁰⁾. Keunggulan yang dimiliki nanopartikel lipid tersebut menjadikannya potensi dalam pengembangan obat dengan target transdermal yang digunakan untuk mengobati permasalahan kulit, misalnya melasma.

Bahan aktif 4-*n*-butilresorcinol secara signifikan dapat menurunkan kadar melanin dalam 8 minggu tanpa menimbulkan efek samping apapun. Bahan aktif 4-*n*-butilresorcinol memiliki aktivitas hipopigmentasi karena dapat menghambat kerja enzim tirosinase dan *tyrosinase-related protein-1* (TRP-1) dan terbukti efektif untuk mengobati melasma⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Bahan aktif 4-*n*-butilresorcinol memiliki sifat fisik yang kurang stabil yaitu dapat terdiskolorisasi akibat adanya oksidasi sehingga diperlukan solusi untuk mencegah hal tersebut⁽¹³⁾. Oleh karena itu, nanopartikel lipid dapat dipilih untuk menjadi solusi dalam memperbaiki stabilitas bahan aktif 4-*n*-butilresorcinol yang kurang stabil akibat adanya oksidasi⁽¹⁰⁾. Nanopartikel lipid yang memiliki matriks lipid bilayer dapat membantu memperbaiki stabilitas dari bahan aktif yang mudah teroksidasi karena bahan aktif akan terperangkap di dalam matriks lipid bilayer yang terdapat pada nanopartikel lipid⁽¹³⁾. Formulasi dalam nanopartikel lipid menghasilkan ukuran partikel yang kecil dapat menyebabkan adanya kontak antar permukaan partikel sehingga dapat terjadi agregasi yang cepat⁽¹⁵⁾. Pada penelitian ini nanopartikel lipid dengan bahan aktif 4-*n*-butilresorcinol diformulasikan dalam bentuk sediaan gel yang diharapkan dapat

menghambat kontak antar partikel akibat adanya matriks gel sehingga dapat mencegah terjadinya agregasi secara cepat.

Gel tersusun dari beberapa komponen seperti *gelling agent* dan humektan. *Gelling agent* dapat berfungsi untuk menyusun konsistensi sediaan gel⁽¹⁶⁾, contoh dari *gelling agent* adalah karbopol yang dapat dengan mudah terdispersi dalam air dan dapat dengan mudah memberikan kekentalan atau viskositas yang cukup walau dalam konsentrasi kecil⁽¹⁷⁾. Humektan pada sediaan gel dapat berfungsi untuk menjaga kestabilan gel dengan cara mengabsorpsi lembab serta mengurangi penguapan air pada sediaan, contoh dari humektan adalah propilen glikol⁽¹⁷⁾. Komponen *gelling agent* dan humektan pada sediaan gel akan sangat memengaruhi sifat fisik dan stabilitas fisik. *Gelling agent* akan membentuk jaringan struktural pada sistem gel dan humektan berperan untuk menyerap lembab dan mengurangi penguapan air dari sediaan gel sehingga kestabilan sediaan dapat dipertahankan⁽¹⁸⁾. Oleh karena itu, perlu adanya optimasi formula *gelling agent* dan humektan agar dapat menghasilkan sediaan gel yang baik. Terdapat berbagai desain eksperimental yang dapat digunakan untuk proses optimasi, salah satunya ialah *Central Composite Design*⁽¹⁹⁾.

Central Composite Design (CCD) adalah salah satu bagian desain eksperimental dari *Response Surface Methodology*⁽²⁰⁾. Metode CCD dapat digunakan untuk menentukan jumlah percobaan yang kemudian dievaluasi untuk optimasi respon dan variabel⁽²¹⁾. Pada metode CCD mempunyai tiga titik yang berbeda yaitu titik faktorial, titik axial (*star points*), dan titik pusat (*central point*).

Tujuan dari penelitian ini yaitu mendapatkan komposisi yang optimum dari karbopol 940 dan propilenglikol dengan bahan aktif 4-*n*-butilresorcinol menggunakan metode optimasi *Central Composite Design*.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang dilakukan yaitu penelitian eksperimental murni dengan menggunakan *Central Composite Design* (CCD) untuk memperoleh hasil yang optimum dari dua faktor (konsentrasi karbopol 940 dan propilen glikol) dan lima level pada pembuatan gel nanopartikel lipid dengan bahan aktif 4-*n*-butilresorcinol. Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Formulasi Teknologi Sediaan Steril, Laboratorium Formulasi Teknologi Sediaan Padat, Laboratorium Kimia Analisis Instrumen Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta, dan Laboratorium Formulasi Teknologi Sediaan Padat Fakultas Farmasi Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah neraca analitik (OHAUS), blender (Waring Commercial), ultra-turrax (Ystral GmbH D-7801 Dottingen), *bath sonicator* (Elmasonic), viskometer (Rheosys Micro Merlyn VR), *hotplate stirrer* (JLabtech), magnetic stirrer, water purificator (Adrona), alat uji daya sebar, alat uji daya lekat, nampan plastik, wadah pot plastik, thermometer, pH meter pen (OHAUS), oven (Mettler), pipet tetes, *plastic wrap*, gelas beaker (PYREX), gelas ukur (PYREX), batang pengaduk, sudip, mortir dan stamper, cawan porselen, kaca objek, kaca bundar, *software* Minitab 17, dan *Particle Size Analyzer* (PSA) dengan *Particle size: Dynamic Light Scattering* (DLS) Universitas Islam Indonesia.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 4-*n*-butilresorcinol (4nBR) *medicine grade* (Shireej Pharmaceutical), *soy lecithin* serbuk farmasetis (Nacalai Tesque), karbopol 940 (MKR Chemical), propilen glikol (Brataco), metilparaben (Brataco), etanol 70% (Brataco), TEA (MKR Chemical), dan aquabidest yang diperoleh dari Laboratorium Kimia Analisis Instrumen Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.

Pada penelitian ini dilakukan modifikasi formula pada komposisi karbopol 940 dan propilen glikol dengan menggunakan metode *Central Composite Design*. Hasil level yang diperoleh dari

metode *Central Composite Design* setelah memasukkan level rendah dan level tinggi pada setiap faktor yaitu didapatkan lima level.

Tabel 1. Formula gel Nanopartikel Lipid (NL) 4nBR

Run Order	Formula	Faktor (%)		NL 4nBR (mL)	Metilparaben (%)	Etanol 70%
		A	B			
1	F1	0,5	10	100	0,05	qs
2	F2	1,5	10	100	0,05	qs
3	F3	0,5	14	100	0,05	qs
4	F4	1,5	14	100	0,05	qs
5	F5	1	12	100	0,05	qs
6	F6	1	12	100	0,05	qs
7	F7	1	12	100	0,05	qs
8	F8	1	12	100	0,05	qs
9	F9	0,293	12	100	0,05	qs
10	F10	1,707	12	100	0,05	qs
11	F11	1	9,171	100	0,05	qs
12	F12	1	14,828	100	0,05	qs
13	F13	1	12	100	0,05	qs
14	F14	1	12	100	0,05	qs
15	F15	1	12	100	0,05	qs
16	F16	1	12	100	0,05	qs

Tabel 2. Faktor dan Level dalam Penelitian

Faktor	Level (%)				
	- α	-1	0	+1	+ α
Karbopol 940 (A)	0,293	0,5	1,0	1,5	1,708
Propilen glikol (B)	9,172	10	12	14	14,828

Tabel 3. Faktor dan Level dalam Penelitian

Bahan	Formula 1-16 (g)
4nBR (%b/v)	0,1
<i>Soy lecithin</i> (g)	8,7
Etanol PA	qs
<i>Aquabidest</i>	Add 100 mL

Nanopartikel lipid dibuat dengan cara mendispersikan *soy lecithin* sebanyak 8,7 g ke dalam 100 mL air bidestilata pada suhu 60°C. Langkah awal yaitu menimbang *soy lecithin* sebanyak 8,7 g kemudian didispersikan ke dalam air bidestilata yang bersuhu 60°C kemudian dihomogenkan di atas *hotplate stirrer*. Hasil dispersi *soy lecithin* ini disebut dengan liposom. Setelah terdispersi, dikondisikan *soy lecithin* pada suhu 60°C. Lalu dihomogenkan dengan menggunakan blender selama 60 detik pada kecepatan tinggi. Setelah itu dikondisikan lagi pada suhu 60°C kemudian dihomogenkan kembali dengan ultraturax selama 60 detik pada skala 5. Lalu dilakukan sonikasi untuk memperkecil ukuran partikel dengan menggunakan *bath sonicator* selama 30 menit pada suhu 60°C. Pada awal sonikasi ditambahkan 0,1 g zat aktif 4nBR yang telah dilarutkan dengan ethanol 70% secukupnya⁽¹⁰⁾.

Nanopartikel lipid mengandung 4nBR yang telah dibuat sebelumnya kemudian digunakan untuk pembuatan sediaan gel. Sebanyak 100 mL nanopartikel lipid digunakan untuk mengembangkan karbopol 940 (sesuai dengan komposisi formula yang ditentukan). Nanopartikel lipid mula-mula dimasukkan ke dalam wadah plastik kemudian ditambahkan karbopol 940 lalu ditutup dengan *plastic wrap*. Pengembangan karbopol 940 dilakukan selama 24 jam. Setelah karbopol 940 mengembang, basis gel karbopol 940 dimasukkan ke dalam mortir lalu ditambahkan dengan TEA hingga sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5-7,0. Kemudian basis gel tersebut dihomogenkan dengan mixer selama 1 menit. Setelah itu ditambahkan propilen glikol (sesuai dengan komposisi formula yang ditentukan) lalu dihomogenkan dengan *mixer* selama 3 menit. Pada wadah terpisah, dilarutkan metilparaben dengan etanol 70% kemudian metilparaben yang telah larut dicampurkan ke dalam mortir yang berisi campuran basis gel dan

humektan, dilakukan pengadukan hingga terbentuk massa gel yang homogen. Setelah itu gel disimpan dalam wadah pot plastik untuk dilakukan uji sifat fisik dan stabilitasnya.

Uji Ukuran Partikel

Ukuran partikel menjadi parameter penting dalam pembuatan nanopartikel. Nanopartikel lipid yang baik memiliki rentang ukuran partikel antara 1-100 nm. Namun, ketika ukuran partikel berada pada nilai < 10 nm akan lebih mudah terpenetrasi ke dalam rute sistemik maka pada penelitian ini diharapkan rentang ukuran partikel yaitu 30-100 nm. Pengujian ukuran partikel dapat dilakukan dengan menggunakan *Particle Size Analyzer* dengan prinsip *Dynamic Light Scattering*.

Uji Sifat Fisik Sediaan

Uji Organoleptis

Uji ini dilakukan dengan cara pengamatan secara langsung untuk melihat warna, bau, dan konsistensi dari sediaan yang dihasilkan⁽²²⁾.

Uji Homogenitas

Uji ini dilakukan dengan cara mengoleskan sejumlah sediaan (sampel) pada sekeping kaca objek. Kemudian diamati sediaan pada kaca objek tersebut. Sediaan yang homogen tidak akan menampilkan butiran kasar⁽²²⁾.

Uji Viskositas

Pada uji ini diambil sejumlah sediaan kemudian diletakkan pada spindle. Viskositas sediaan gel dapat diukur menggunakan instrumen *viscometer rheosys* dengan spindle 25 mm *concentric cylinders* dengan kecepatan 10 rpm. Nilai viskositas yang diharapkan dalam penelitian ini yaitu dengan rentang 5-100 Pa.s⁽²³⁾. Selain mengukur viskositas, *viscometer rheosys* juga dapat menggambarkan sifat alir sediaan.

Uji pH

Pada uji ini menggunakan instrumen berupa pH meter pen OHAUS. Elektroda dibilas dengan aquabidest lalu dikeringkan⁽²²⁾. Uji pH dilakukan dengan memasukkan elektroda ke dalam sediaan kemudian dilihat pH yang ditunjukkan pada alat. Nilai pH sediaan gel yang baik yaitu sesuai atau mendekati pH kulit berkisar pada rentang 4,5-7,0⁽²⁶⁾.

Uji Daya Sebar

Uji ini dilakukan dengan cara ditimbang sebanyak 0,5 g sediaan lalu diletakkan pada kaca bulat berskala. Kemudian kaca ditutup pada bagian atasnya. Digunakan pemberat 150 g untuk diletakkan di atas kaca penutup. Didiamkan selama 1 menit lalu diukur diameter daya sebar yang dihasilkan. Nilai daya sebar yang diharapkan yaitu dengan rentang 5-7 cm⁽¹⁸⁾.

Uji Stabilitas Fisik dengan *Freeze and Thaw*

Uji stabilitas ini dilakukan hingga 3 (tiga) siklus uji. Pada tiap-tiap siklus, sediaan dibekukan (*freeze*) dalam *freezer* selama 24 jam dengan suhu $4\pm 2^{\circ}\text{C}$. Setelah itu dicairkan (*thaw*) dalam suhu ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 24 jam pula (1 siklus). Pada awal dan akhir tiap siklus dilakukan pengamatan meliputi organoleptis, viskositas, dan pH kemudian hasil pengamatan dicatat⁽²⁴⁾.

Analisis Data

Hasil yang akan diperoleh dalam penelitian ini yaitu hasil uji sifat fisik dan stabilitas fisik gel nanopartikel lipid dengan bahan aktif 4-*n*-butilresorcinol. Area yang optimum diperoleh dengan cara mengolah data menggunakan aplikasi Minitab setelah sebelumnya dilakukan rancangan eksperimen menggunakan *Central Composite Design*. Data yang terdistribusi normal dan homogen dapat dianalisis menggunakan two-way ANOVA dengan tingkat kepercayaan 95%.

Bila diperoleh nilai $p < 0,05$ maka dapat dinyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan baik pada sifat fisik maupun stabilitas fisik yang dihasilkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Uji Organoleptik dan Homogenitas

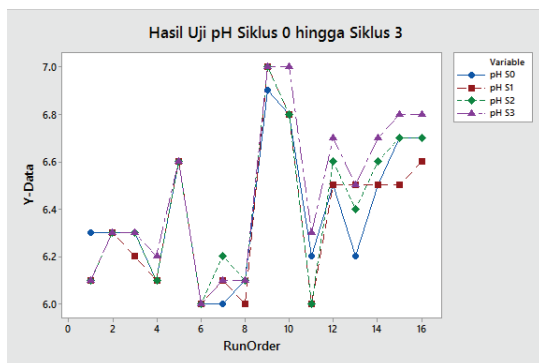
Pada uji organoleptis hal yang diamati yaitu warna, bau, dan bentuk sediaan gel, pengamatan ini dilakukan secara visual. Pada uji homogenitas dilakukan pengamatan pada sediaan gel, pengamatan dilakukan dengan cara mengoleskan sejumlah gel pada kaca objek kemudian bagian atas kaca objek ditumpuk dengan kaca objek yang lain kemudian diamati kaca objek tersebut, sediaan gel yang homogen tidak akan memperlihatkan adanya butiran kasar⁽²²⁾.

Hasil uji organoleptis dan uji homogenitas sediaan gel nanopartikel lipid 4nBR pada siklus 0 dan siklus 3 yaitu berwarna kuning pucat, berbau khas kedelai karena salah satu bahannya adalah *soy lecithin*, bentuk setiap sediaan yaitu semisolid dan tidak terjadi pemisahan pada gel. Namun, pada F9 dengan konsentrasi karbopol 940 yang rendah yaitu 0,293 menghasilkan bentuk gel yang lebih cair, hal ini mungkin disebabkan karena konsentrasi yang ditambahkan berada di bawah konsentrasi *gelling agent* yang dianjurkan yaitu 0,5-2,0% ⁽²⁵⁾ sehingga menyebabkan basis gel tidak terbentuk dengan sempurna dan berakibat pada bentuk gel yang menjadi lebih cair. Hasil uji homogenitas pada sediaan yaitu diperoleh bahwa seluruh sediaan homogen dan tidak terlihat adanya basis gel yang masih menggumpal serta semua gel tidak mengalami pemisahan setelah siklus 3.

Hasil Uji pH

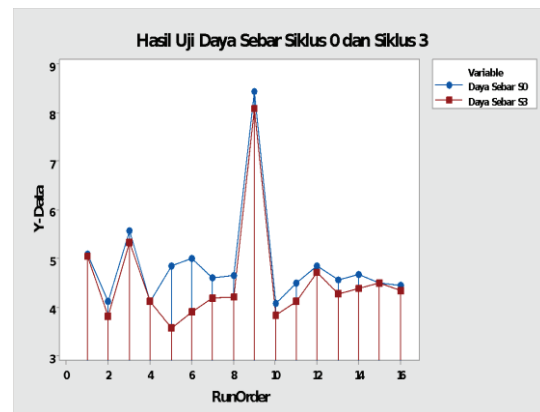
Pada pembuatan sediaan topikal, pengukuran pH penting untuk dilakukan agar dapat melihat tingkat keasaman dari suatu sediaan. Nilai pH yang terlalu tinggi ataupun terlalu rendah dapat menyebabkan iritasi pada kulit. Oleh karena itu, pH sediaan yang diharapkan yaitu sesuai dengan pH kulit dalam rentang 4,5-7,0⁽²⁶⁾ Hasil yang diperoleh dari setiap sediaan mulai siklus 0

hingga siklus 3 menunjukkan bahwa setiap formula berada pada rentang pH yang diharapkan yaitu 4,5-7,0 dan pada penelitian ini diperoleh nilai pH pada rentang 6,0-7,0. Berdasarkan data yang ditampilkan pada Gambar 1, terlihat bahwa pada beberapa formula mengalami perubahan nilai pH. Meskipun demikian, nilai pH pada setiap sediaan masuk ke dalam rentang pH kulit yaitu 4,5-7,0. Nilai pH yang tidak sesuai dengan pH kulit dapat menyebabkan iritasi maupun membuat kulit menjadi kering ⁽¹⁸⁾.



Gambar 1. Hasil Uji pH pada siklus 0 dan 3

tersebar pada kulit ketika diaplikasikan. Nilai daya sebar yang diharapkan pada penelitian ini yaitu pada rentang 5-7 cm. Pemilihan rentang nilai daya sebar ini didasarkan pada pertimbangan bahwa sediaan gel yang dihasilkan memiliki tipe sifat alir pseudoplastis sehingga rentang daya sebar yang dapat diterima adalah 5-7cm. Gambar 2 berikut ini menampilkan hasil pengujian daya sebar pada siklus 0 dan siklus 3 selama perlakuan uji stabilitas *freeze and thaw*.



Gambar 2. Hasil Uji Daya Sebar Siklus 0 dan 3

Hasil Uji Daya Sebar

Pada penelitian ini dilakukan uji daya sebar untuk mengetahui kemampuan gel

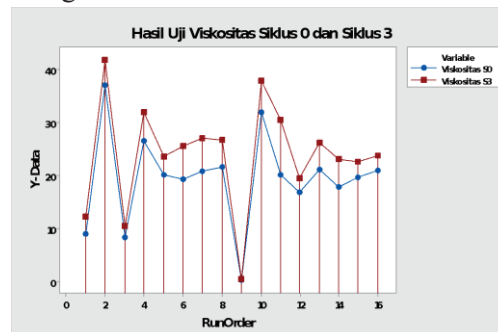
Tabel 4. Hasil Uji Daya Sebar

Formula	Faktor (%)		Siklus 0 (cm)	Siklus 1 (cm)	Siklus 2 (cm)	Siklus 3 (cm)
	A	B				
F1	0,5	10	5.08	5.5	5.22	5.05
F2	1,5	10	4.12	3.75	3.97	3.8
F3	0,5	14	5.58	5.17	5.6	5.32
F4	1,5	14	4.12	3.95	4.25	4.12
F5	1	12	4.85	4.4	4.4	3.57
F6	1	12	5.00	4.15	4.37	3.90
F7	1	12	4.60	4.07	4.55	4.17
F8	1	12	4.65	4.17	4.37	4.20
F9	0,3	12	8.40	8.25	8.47	8.65
F10	1,7	12	4.07	3.72	3.85	3.82
F11	1	9,17	4.50	4.47	4.32	4.12
F12	1	14,83	4.85	4.80	4.40	4.70
F13	1	12	4.55	3.67	4.2	4.27
F14	1	12	4.67	3.67	4.45	4.37
F15	1	12	4.50	4.47	4.40	4.50
F16	1	12	4.45	4.67	4.35	4.32

Hasil Uji Viskositas

Setelah dilakukan uji viskositas dengan menggunakan *Viscometer Rheosys* diperoleh nilai viskositas yang memenuhi kriteria yang diharapkan pada setiap formula yaitu masuk ke dalam rentang 5-100 Pa.s.²³⁾. Namun, pada F9 diperoleh nilai viskositas yang sangat rendah dan tidak masuk ke dalam rentang yang diharapkan karena bentuk sediaan pada F9 yang cair sehingga memiliki nilai viskositas yang rendah. Jumlah konsentrasi karbopol 940 sebesar 0,293 gram pada formula F9 diperoleh dari rancangan CCD yaitu pada level $-\alpha$ (axial point). Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa penambahan konsentrasi karbopol 940 sebagai *gelling agent* berpengaruh terhadap viskositas sediaan. Semakin rendah konsentrasi karbopol 940 maka viskositas sediaan yang dihasilkan juga akan semakin rendah begitu pula sebaliknya, jika karbopol

940 yang ditambahkan semakin banyak maka viskositas sediaan akan semakin tinggi pula. Pengujian viskositas dilakukan dengan tujuan untuk menilai kekentalan gel yang dihasilkan. Nilai viskositas yang diharapkan pada penelitian ini yaitu pada rentang 5-100 Pa.s⁽²²⁾. Hasil uji viskositas sediaan gel nanopartikel lipid ditunjukkan pada tabel 5 dan gambar 3.



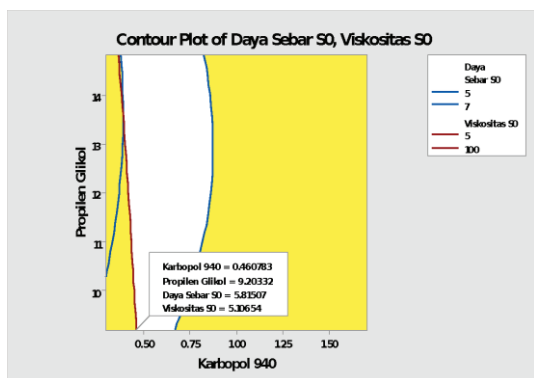
Gambar 3. Hasil Uji Viskositas Siklus 0 dan 3

Tabel 5. Hasil Uji Viskositas

For mula	Faktor (%)		Siklus 0 (Pa.s)	Siklus 1 (Pa.s)	Siklus 2 (Pa.s)	Siklus 3 (Pa.s)
	A	B				
F1	0,5	10	8.88	9.72	11.34	12.25
F2	1,5	10	37.05	35.42	40.25	41.72
F3	0,5	14	8.29	8.45	9.61	10.44
F4	1,5	14	26.39	28.16	30.56	31.9
F5	1	12	20.10	21.48	22.43	23.54
F6	1	12	19.31	22.48	25.58	25.49
F7	1	12	20.65	25.59	25.07	27.04
F8	1	12	21.51	23.96	25.66	26.59
F9	0,29	12	0.21	0.24	0.28	0.32
F10	1,71	12	31.93	36.30	34.43	37.77
F11	1	9,17	20.10	25.69	28.32	30.38
F12	1	14,83	16.85	18.18	18.75	19.46
F13	1	12	21.02	24.08	25.59	26.09
F14	1	12	17.69	20.52	22.22	22.96
F15	1	12	19.56	20.47	22.49	22.46
F16	1	12	20.88	22.16	23.86	23.70

Penentuan Area Optimum

Pada penelitian ini untuk menentukan area optimum menggunakan aplikasi Minitab 17 dengan cara melihat hasil *contour plot superimposed* yang menunjukkan area optimum dengan memplotkan respon daya sebar dan viskositas karena hanya model daya sebar dan viskositas yang valid pada penelitian ini. Pada Gambar 4 menunjukkan area berwarna putih sebagai area yang optimum (*feasible*) karena memenuhi kriteria penerimaan yang telah ditentukan, sedangkan area yang berwarna kuning menunjukkan area yang tidak optimum (*not feasible*) karena tidak memenuhi kriteria penerimaan yang diharapkan yaitu pada rentang 5-7 cm untuk daya sebar dan 5-100 Pa.s untuk viskositas.



Gambar 4. *Contour Plot Superimposed* Respon Daya Sebar dan Viskositas Sediaan Gel Nanopartikel Lipid 4nBR

Berdasarkan hasil dari *Contour Plot Superimposed* maka dapat ditentukan titik optimum dalam pembuatan gel nanopartikel lipid 4-*n*-butilresorcinol yang dipilih dengan mengambil titik pada area yang berwarna putih. Titik dengan komposisi karbopol 940 yaitu sebesar 0,46 gram dan propilen glikol sebesar 9,23 mL dapat dipilih karena jumlah kedua faktor tersebut diperoleh dari titik terkecil yang dapat menghasilkan nilai daya sebar dan viskositas pada rentang yang diharapkan yaitu 5-7 cm dan 5-100 Pa.s

sehingga dapat membantu dalam meningkatkan efisiensi bahan. Berdasarkan prediksi tersebut, nilai daya sebar yang akan dihasilkan yaitu 5,81 cm dengan nilai viskositas sebesar 5,11 Pa.s.

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari pengujian sifat fisik sediaan yang meliputi organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, dan daya sebar terdapat dua formula yang memenuhi seluruh kriteria penerimaan pada penelitian ini. Formula yang dimaksud adalah formula F1 yang memiliki komposisi karbopol 940 sejumlah 0,5 gram dan propilen glikol sejumlah 10 mL, formula selanjutnya adalah formula F3 yang memiliki komposisi karbopol 940 sejumlah 0,5 gram dan propilen glikol sejumlah 14 mL. Pada aplikasi Minitab 17 juga dapat diperoleh prediksi komposisi yang optimum dengan target penerimaan tertentu melalui menu *response optimizer*.

SIMPULAN

Gel nanopartikel lipid 4-*n*-butilresorcinol F1 dengan karbopol 940 dan propilen glikol sejumlah 0,5 gram dan 10 mL, serta F3 dengan jumlah karbopol 940 dan propilen glikol sebanyak 0,5 gram dan 14 mL memenuhi kriteria penerimaan pada penelitian ini sehingga ditetapkan sebagai titik optimum formula gel nanopartikel lipid 4-*n*-butilresorcinol komposisi karbopol 940 dan propilen glikol dengan metode CCD. Jumlah karbopol 940 sebesar 0,46 gram dan propilen glikol sebesar 9,23 mL ditentukan sebagai titik optimum karena jumlah tersebut merupakan titik terkecil pada area optimum yang diperoleh dari *contour plot superimposed* dan dapat membantu dalam meningkatkan efisiensi bahan serta diprediksikan akan memberikan nilai daya sebar maupun viskositas sesuai dengan kriteria yang diharapkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami menyampaikan terimakasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian

Kepada Masyarakat, Universitas Sanata Dharma atas pendanaan penelitian ini melalui surat kontrak penelitian nomor 013/Penel./LPPM-USD/II/2021.

DAFTAR PUSTAKA

1. Potočník J. Commission Recommendation of 18 October 2011 on the Definition of Nanomaterial. Official Journal of the European Union, 2011. (L275), 30–40.
2. Gautam A, Singh D, Vijayaraghavan R. Dermal Exposure of Nanoparticles: An Understanding. Journal of Cell and Tissue Research, 2011. 11(1), 2703–2708.
3. Cooper DL, Conder CM, Harirforoosh S. Nanoparticles in drug delivery: Mechanism of action, formulation and clinical application towards reduction in drug-associated nephrotoxicity. Expert Opinion on Drug Delivery, 2014. 11(10), 1661–1680.
4. Martien R, Mada UG, Adhyatmika A, Mada UG, Farida V, Sari DP. Perkembangan Teknologi Nanopartikel dalam Sistem Penghantaran Obat. Jurnal Farmaka, 8(August 2015), 2012. 133–144.
5. Kang KC, Lee C. Il, Pyo HB, Jeong NH. Preparation and Characterization of Nano-Liposomes using Phosphatidylcholine. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 2005.
6. Risselada HJ, Marrink SJ. Curvature Effects on Lipid Packing and Dynamics in Liposomes Revealed by Coarse Grained Molecular Dynamics Simulations. Physical Chemistry Chemical Physics, 2009. 11(12), 2056–2067.
7. Dwiastuti R, Noegrohati S, Istyastono EP, Marchaban. Metode Pemanasan Dan Sonikasi Menghasilkan Nanoliposom dari Fosfolipid Lesitin Kedelai (Soy Lecithin). Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas, 2016.13(1), 23–27.
8. Puri A, Loomis K, Smith B, Lee JH, Yavlovich A, Heldman E, et al. Lipid-Based Nanoparticles as Pharmaceutical Drug Carriers: From Concepts to Clinic. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 2009. 26(6), 523–580.
9. Christania FS, Dwiastuti R, Yuliani SH. Lipid and Silver Nanoparticles Gels Formulation of Tempeh Extract. Journal of Pharmaceutical Sciences and Community, 2020.16(2), 56–62.
10. Dwiastuti R, Marchaban, Istyastono EP, Riswanto FDO. Analytical method validation and determination of free drug content of 4-n-butylresorcinol in complex lipid nanoparticles using RP-HPLC method. Indonesian Journal of Chemistry, 2018. 18(3), 496–502.
11. Madan Mohan NT, Gowda A, Jaiswal AK, Sharath Kumar BC, Shilpashree P, Gangaboraiah B, et al. Assessment of efficacy, safety, and tolerability of 4-n-butylresorcinol 0.3% cream: An indian multicentric study on melasma. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2016. 9, 2–21.
12. Shin JW, Park KC. Current clinical use of depigmenting agents. Dermatologica Sinica, 2014. 32(4), 205–210.
13. Love AR, Kerschner JL, Barratt MJ, Zhou Y. Stabilization of Resorcinol Derivatives in Cosmetic Compositions. U.S. Patent, 0180234A1. 2003.
14. Puglia C, Bonina F. Lipid Nanoparticles as Novel Delivery Systems for Cosmetics and Dermal Pharmaceuticals. Expert Opinion on Drug Delivery, 2012. 9(4), 429–441.
15. Hotze EM, Phenrat T, Lowry GV. Nanoparticle Aggregation: Challenges to Understanding Transport and Reactivity in the Environment. Journal of Environmental Quality, 2010. 39(6), 1909–1924.

16. Wijoyo V. Optimasi Formula Sediaan Gel Hand Sanitizer Minyak Atsiri Jeruk Bergamot dengan Gelling Agent Carbopol dan Humektan Propilen Glikol. Universitas Sanata Dharma, Sanata Dharma. 2016.
17. Sari R, Nurbaeti SN, Pratiwi L. Optimasi Kombinasi Karbopol 940 dan HPMC Terhadap Sifat Fisik Gel Ekstrak dan Fraksi Metanol Daun Kesum (*Polygonum minus Huds.*) dengan metode Simplex Lattice Design. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 2016. 3(2), 72–79.
18. Sayuti NA. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata L.*). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 2015. 5(2), 74–82.
19. Riswanto FDO, Rohman A, Pramono S, Martono S. Application of response surface methodology as mathematical and statistical tools in natural product research. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2019. 9(10), 125–133.
20. Polowczyk I, Kozlecki T. Central composite design application in oil agglomeration of talc. *Physicochemical Problems of Mineral Processing*, 2017. 53(2), 1061–1078.
21. Adeleke OA, Aziz A, Latiff A, Saphira MR, Daud Z, Ismail N, et al. Locally Derived Activated Carbon From Domestic, Agricultural and Industrial Wastes for the Treatment of Palm Oil Mill Effluent, *Nanotechnology in Water and Wastewater Treatment*. Elsevier Inc. 2019.
22. Ardana M, Aeyni V, Ibrahim A. Formulasi Dan Optimasi Basis Gel HPMC (Hidroxy Propyl Methyl Cellulose) Dengan Berbagai Variasi Konsentrasi. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 2015. 3(2), 101–108.
23. Nurahmanto D, Mahrifah IR, Azis RFNI, Rosyidi VA. Formulasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : Studi Gelling Agent Dan Senyawa Peningkat Penetrasi. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 2017. 3(1), 96–105.
24. Warnida H, Juliannor A, Sukawaty Y. Formulasi Pasta Gigi Gel Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2016. 3(1), 42–49.
25. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth. ed. Pharmaceutical Press. 2009.
26. Widyaningrum N, Novitasari M, Puspitasary K. Perbedaan Variasi Formula Basis CMC Na terhadap Sifat Fisik Gel Ekstrak Etanol Kulit Kacang Tanah (*Arachis hypogaea L.*). *Avicenna : Journal of Health Research*, 2019. 2(2), 121–134.