

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nanostructured Lipid Carriers (NLC) merupakan sistem dispersi koloid nanopartikel berukuran 40 hingga 1000 nm (Pamudji *et al.*, 2016). Sistem NLC merupakan pengembangan lipid *carrier* kombinasi *Nanoemulsion* (NE) yang terdiri dari lipid cair murni dan *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) yang terdiri dari lipid padat murni. *Nanoemulsion* (NE) merupakan sistem emulsi, baik minyak dalam air (O/W) maupun air dalam minyak (W/O), yang distabilkan oleh surfaktan dengan diameter droplet mulai dari 50-1000 nm, umumnya rata-rata 100-500 nm, lebih kecil dari panjang gelombang cahaya tampak sehingga membentuk dispersi transparan (Sharma & Sarangdevot, 2012; Thakur *et al.*, 2013). Keuntungan dari sistem NE adalah kemampuan pelarutan yang tinggi dan meningkatkan efisiensi pengebakan obat (Chime *et al.*, 2014; Khames, 2019). Efisiensi pengebakan NE paling tinggi dibandingkan dengan sistem SLN maupun NLC (Khurana *et al.*, 2012). Namun NE memiliki beberapa kerugian diantaranya adalah stabilitasnya yang rendah akibat pengaruh temperatur, pH, dan peristiwa *ostwald ripening* yang menyebabkan terjadinya penggabungan droplet menjadi lebih besar sehingga membutuhkan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang tinggi untuk menjaga stabilitasnya (Bhosale *et al.*, 2014).

Sedangkan *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) merupakan nanoemulsi generasi baru dengan ukuran partikel 50 hingga 1000 nm dimana ada penggantian lipid cair dengan lipid padat (Kathe *et al.*, 2014; Mukherjee *et al.*, 2009). SLN umumnya mengandung lipid tunggal maupun kombinasi sebagai fase terdispersi yang memadat pada temperatur ruang dan

distabilkan oleh surfaktan sebagai *emulsifier agent* (Kathe *et al.*, 2014; Naseri *et al.*, 2015). Keunggulan SLN dibandingkan *lipid-based nanoparticles* lainnya adalah kemudahan dalam proses preparasi, biaya produksi yang rendah, stabil secara fisik, dapat digunakan untuk pelepasan obat terkontrol, serta sifat lipid yang non toksik, *biocompatible*, dan *biodegradable* (Feng & Mumper, 2013; Pardeshi *et al.*, 2012). Namun kelemahan SLN adalah efisiensi penjebakan molekul obat yang rendah akibat indeks kristalinitas yang tinggi dan struktur *rigid* dari lipid padat menyebabkan terjadinya pengusiran obat keluar dari sistem selama masa penyimpanan (Pamudji *et al.*, 2016). Sehingga dirancang sistem NLC yang terdiri dari kombinasi lipid padat dan lipid cair untuk mengatasi kekurangan dari sistem NE maupun SLN. Adapun faktor yang mempengaruhi karakteristik sistem NLC diantaranya adalah formulasi, yaitu meliputi komposisi lipid padat, lipid cair, serta surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan.

Pada penelitian Shoviantari (2017) telah mengembangkan formula NLC-Ubiquinon dengan lipid padat setil palmitat dan minyak zaitun sebagai lipid cair. Setil palmitat merupakan lipid golongan wax yang memiliki kisi kristal *highly ordered*. Sehingga penggunaan setil palmitat tunggal akan menghasilkan efisiensi penjebakan yang rendah. Sedangkan pada penelitian lain yang dilakukan Rachmawati (2019) telah menggunakan kombinasi *oleum cacao-beeswax* sebagai lipid padat dan minyak zaitun sebagai lipid cair untuk sistem penghantaran APMS. *Oleum cacao* memiliki bentuk polimorfisme sehingga akan menghasilkan efisiensi penjebakan yang tinggi namun kurang stabil dalam penyimpanannya. Sedangkan basis *beeswax* memiliki kisi kristal yang lebih teratur daripada *oleum cacao* (Erawati *et al.*, 2019). Hal tersebut menyebabkan efisiensi penjebakan yang dihasilkan *beeswax* juga lebih rendah daripada *oleum cacao* namun lebih stabil selama

penyimpanan. Kombinasi *oleum cacao-beeswax* mampu meningkatkan efisiensi pengebakan dan kompatibilitas serta menurunkan toksisitas dibandingkan dengan lipid sintesis maupun semi-sintesis (Attama *et al.*, 2006). Kombinasi *oleum cacao-beeswax* menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan pemakaian tunggal kedua lipid tersebut (Erawati *et al.*, 2019). Perbandingan *oleum cacao* dan *beeswax* yang digunakan adalah 75:25 karena menghasilkan indeks kristalinitas yang rendah dibandingkan dengan kombinasi 25:75 maupun 50:50 sehingga akan meningkatkan efisiensi pengebakan (Attama *et al.*, 2006).

Selain lipid padat, lipid cair juga merupakan bahan yang dapat mempengaruhi karakteristik sistem NLC. Pada NLC dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai lipid cair dapat menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan apabila menggunakan minyak lain seperti minyak zaitun. Hal ini disebabkan karena VCO memiliki kandungan asam lemak dengan rantai atom C yang lebih pendek dibandingkan minyak zaitun, sehingga ukuran partikel yang dihasilkan lebih kecil, laju pelepasan dan penetrasi meningkat, maka efektivitas menjadi lebih tinggi (Erawati *et al.*, 2019). VCO memiliki kandungan asam lemak yang tertinggi yaitu asam laurat dengan rantai atom C₁₂. Sedangkan minyak zaitun memiliki 3 komponen asam lemak utama, yaitu asam palmitat dengan rantai C₁₆, asam oleat dengan C_{18:1} dan asam linoleat dengan C_{18:2} (Erawati *et al.*, 2014). Penelitian tersebut menyebutkan bahwa hasil karakterisasi NLC-APMS terbaik diperoleh pada perbandingan lipid padat (*cacao-beeswax*) dan lipid cair (VCO) 60:40 dibandingkan dengan 80:20 dan 70:30. Adapun jumlah total fase lipid yang ditambahkan dalam formula adalah 6,6%. Selain lipid padat dan lipid cair, penambahan surfaktan dan kosurfaktan juga dibutuhkan dalam formulasi sediaan NLC.

Penggunaan surfaktan akan menurunkan tegangan antarmuka antara matriks lipid dan fase air sehingga dapat memengaruhi ukuran dan distribusi partikel menghasilkan sistem yang stabil selama penyimpanan (Pezeshki *et al.*, 2014; Zirak & Pezeshki, 2015). Surfaktan yang digunakan adalah surfaktan non ionik, yaitu kombinasi Span 80 dan Tween 80, karena lebih tidak toksik dan tidak mengiritasi dibandingkan dengan surfaktan ionik (Shah *et al.*, 2015). Selain itu, propilen glikol juga ditambahkan kedalam formula sebagai kosurfaktan untuk menurunkan diameter partikel sehingga dapat meningkatkan molekul obat yang terjebak dalam sistem NLC (Bahari & Hamishehkar, 2016). Perbandingan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang ditambahkan mengacu pada formula Rachmawati (2019). Pembuatan sistem NLC dilakukan sebagai upaya untuk menghantarkan bahan aktif dengan sifat fisikokimia yang tidak menguntungkan, salah satunya adalah Ubiquinon.

Ubiquinon, atau yang juga dikenal sebagai Koenzim Q10 (Co-Q10), merupakan enzim yang ada pada membran mitokondria dari semua sel manusia (Shoviantari *et al.*, 2017; Knott *et al.*, 2015). Hasil metabolisme dari ubiquinon, yaitu ubiquinol, efektif sebagai antioksidan yang dapat menghambat reaksi inisiasi maupun propagasi dari *lipid peroxidation* dan *protein oxidation* (Bentinger *et al.*, 2007; Bentinger *et al.*, 2010). Ubiquinon dapat berfungsi sebagai anti aging yang poten, mencegah kerutan, *moisturizer*, serta mencegah kerusakan pada kolagen dan produksi elastin (Salavkar *et al.*, 2011). Ubiquinon memiliki kelarutan dalam air (25°C) sebesar 0,19 mg/L serta bersifat sangat lipofil dengan nilai log P sebesar 17,16 (www.hmdb.ca, diakses pada tanggal 16 November 2019 pukul 19.30), menyebabkan bahan ini dikategorikan kedalam BCS IV dengan kelarutan dan permeabilitas yang rendah. Ubiquinon juga memiliki berat molekul yang besar (863,36 g/mol) yang membuatnya semakin sulit untuk

menembus kulit dan cenderung terjebak didalam *stratum corneum*. Sistem NLC dapat mengatasi permasalahan dari ubiquinon. Partikel NLC yang berukuran kecil memiliki luas permukaan yang besar sehingga memungkinkan untuk meningkatkan efektivitas transpor pada kulit (Sharma & Sarangdevot, 2012). Enkapsulasi dan pelarutan obat dalam basis lipid dapat menyebabkan peningkatan kelarutan dan penetrasi obat yang bersifat lipofilik (Kalepu *et al.*, 2013). Namun kelemahan dari sistem NLC adalah memiliki penetrasi yang lebih rendah dari sistem NE (Atmaja, 2019). Sehingga perlu ditambahkan *enhancer* kedalam formula NLC untuk meningkatkan penetrasi ubiquinon melewati *stratum corneum*. Salah satu *enhancer* alami yang sedang dikembangkan adalah *Essential Oil*.

Penggunaan *Essential Oil* (EO) menjadi salah satu pertimbangan dalam sediaan kosmetik karena fungsinya yang tidak hanya sebagai *fragrance*, tetapi juga memiliki aktivitas biologis seperti antibakteri, antiviral, antimikotik, antitoksigenik, antiparasit, dan insektisidal (Sakthi, 2017). EO bersifat volatil, lipofilik, serta tidak stabil terhadap kelembapan, pemanasan, oksidasi, dan cahaya (Montenegro *et al.*, 2017). Suatu penelitian terbaru menyebutkan bahwa penggunaan EO dalam sediaan transdermal dapat berfungsi sebagai *enhancer* karena mampu meningkatkan penetrasi obat dan permeasi kulit dengan mengganggu struktur lipid antara *corneocytes* pada *stratum corneum* melalui mekanisme ekstraksi, fluidisasi, dan pemisahan fase (Ma *et al.*, 2013). EO juga merupakan *enhancer* alami yang dapat membantu proses penetrasi bahan aktif dengan berbagai mekanisme seperti mempengaruhi koefisien partisi dan koefisien difusi, ekstraksi lipid, serta meningkatkan kelarutan bahan aktif (Lakshmi *et al.*, 2017). Salah satu EO yang sering digunakan adalah *Peppermint Essential Oil*.

Peppermint Essential Oil (PEO) diklasifikasikan kedalam *Alcohol volatile oil* yang merupakan hasil distilasi uap dari daun, tunas bunga, dan

batang tanaman *Mentha piperita* dari famili Labiatae atau Lamiacaceae (Lakshmi *et al.*, 2017). Kandungan tertinggi PEO adalah menthol yang berkisar antara 35-55% (Keifer *et al.*, 2007). Menthol dapat merubah struktur dari *lipid bilayer stratum corneum* (Chen *et al.*, 2019). Hal ini disebabkan karena menthol mampu berikatan hidrogen dengan *lipid bilayer* pada kulit sehingga jarak antara fosfolipid menjadi lebih besar dan lebih *permeable* untuk dilalui molekul obat (Chen *et al.*, 2019). Penambahan PEO pada konsentrasi 0,1% dan 1,0% (v/v) dalam sistem menunjukkan efek yang signifikan pada penetrasi asam benzoat. Selain itu, pada konsentrasi 3%, PEO juga dapat meningkatkan penetrasi kurkumin pada kulit tikus (Das & Ahmed, 2017). Selain sebagai *enhancer*, PEO juga dapat menimbulkan sensasi dingin saat diaplikasikan pada kulit (Keifer *et al.*, 2007). Sehingga cocok untuk ditambahkan dalam sediaan anti aging yang dapat membantu wanita dalam mengatasi penuaan dini, terutama bila diaplikasikan pada malam hari (Ratnasari & Puspitasari, 2018). PEO merupakan bagian dari lipid cair, sehingga penambahannya ke dalam formula akan merubah konsentrasi lipid cair penyusun sistem dari komposisi awal yang dapat mempengaruhi karakteristik sediaan (Ghodrati *et al.*, 2019).

Peningkatan komposisi lipid cair dalam sistem NLC akan menghasilkan ukuran partikel yang semakin kecil (Khurana *et al.*, 2012). Hal ini disebabkan karena konsistensi PEO yang cenderung rendah akan menyebabkan kebutuhan energi dispersi untuk memecah partikel menjadi berkurang sehingga dengan pemberian kecepatan pengadukan yang sama akan menyebabkan ukuran partikel menjadi lebih rendah dengan adanya peningkatan konsentrasi PEO. Ghodrati *et al* (2019) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa NLC-PEO yang terbentuk menghasilkan ukuran partikel antara 40-250 nm dengan nilai *Polydispersity index* (PI) sebesar <0,4. Selain ukuran partikel, penambahan PEO sebagai lipid cair juga dapat

mempengaruhi nilai zeta potensial partikel terdispersi. Penambahan PEO mampu menurunkan nilai zeta potensial secara signifikan dari -11,52 menjadi -2,82 (Yang *et al.*, 2018). Ukuran partikel maupun zeta potensial akan berpengaruh terhadap stabilitas fisik sediaan selama penyimpanan. Ukuran partikel memiliki pengaruh terhadap stabilitas fisik sistem sesuai dengan Hukum *Stokes* yang menyatakan bahwa laju pengendapan partikel sebanding dengan ukuran partikel. Ukuran partikel yang semakin kecil akan menurunkan laju pengendapan dan sistem akan cenderung lebih stabil selama penyimpanan. Sedangkan zeta potensial merupakan parameter penting untuk menggambarkan kemungkinan adanya dispersi, agregasi atau flokulasi sistem dimana peningkatan nilai zeta potensial mengindikasikan sistem yang semakin stabil (Shah *et al.*, 2015). Dengan demikian, maka adanya perbedaan karakteristik akan berpengaruh terhadap stabilitas fisik dari sistem tersebut.

Penelitian ini bertujuan untuk merancang sistem NLC sebagai sistem penghantaran Ubiquinon (1%) dengan kombinasi *oleum cacao-beeswax* (75:25) sebagai lipid padat dan VCO sebagai lipid cair dalam perbandingan 60:40 serta penambahan PEO dalam berbagai konsentrasi (0; 1,0; 1,5; 2,0%). Adapun metode pembuatan yang dilakukan pada penelitian ini adalah *High Shear Homogenization* (HSH). Kelebihan metode ini adalah dapat digunakan sebagai metode alternatif untuk pembuatan NLC pada skala laboratorium karena tekniknya yang relatif mudah, biaya alat rendah, proses pembuatan cepat dan memungkinkan untuk memperoleh partikel ukuran nano (Thakur *et al.*, 2013). Metode pembuatan sistem NLC-Ubiquinon-PEO mengacu pada penelitian Carbone *et al* (2019) dimana PEO ditambahkan kedalam matriks NLC. Perbedaannya adalah pada penelitian tersebut menggunakan teknik *High Pressure Homogenization* (HPH) yang menambahkan tekanan pada saat proses pembuatan NLC. Setelah dilakukan

proses pembuatan NLC-Ubiquinon-PEO, maka kemudian dilakukan pengujian untuk mengetahui pengaruh penambahan PEO pada berbagai konsentrasi (0; 1,0; 1,5; 2,0%) terhadap karakteristik dan stabilitas fisik dari sistem. Karakterisasi dilakukan untuk mengetahui struktur, mobilitas dan lingkungan disekitar bahan pembentuk sistem sehingga dapat mengonfirmasi kontrol kualitas dan stabilitas sistem NLC. Adapun pemeriksaan karakteristik sediaan meliputi organoleptis (warna, konsistensi, dan bau), pH, ukuran partikel dan *Polydispersity Index* (PI), serta zeta potensial. Selain itu, dilakukan pula uji stabilitas fisik dengan menyimpan sediaan pada suhu $20 \pm 1^\circ\text{C}$ dan RH 65%. Parameter yang digunakan dalam menentukan stabilitas fisik sistem tersebut meliputi perubahan organoleptis (warna, konsistensi, dan pemisahan fase), pH, serta ukuran partikel dan *Polydispersity Index* (PI). Berdasarkan hasil penelitian kemudian akan ditentukan formula yang optimal, yaitu formula dengan karakteristik yang terbaik dan tetap stabil secara fisik selama penyimpanan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penambahan *Peppermint Essential Oil* (PEO) dengan berbagai konsentrasi (0; 1,0; 1,5; dan 2,0%) terhadap karakteristik NLC-Ubiquinon yang meliputi organoleptis (warna, konsistensi, bau), pH, ukuran partikel dan *Polydispersity Index* (PI), serta zeta potensial?
2. Bagaimana pengaruh penambahan *Peppermint Essential Oil* (PEO) dengan berbagai konsentrasi (0; 1,0; 1,5; dan 2,0%) terhadap stabilitas fisik NLC-Ubiquinon pada suhu $20 \pm 1^\circ\text{C}$ dan RH 65%?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh penambahan *Peppermint Essential Oil* (PEO) dengan berbagai konsentrasi (0; 1,0; 1,5; dan 2,0%) terhadap karakteristik NLC-Ubiquinon yang meliputi organoleptis (warna,

konsistensi, bau), pH, ukuran partikel dan *Polydispersity Index* (PI), serta zeta potensial.

2. Menentukan pengaruh penambahan *Peppermint Essential Oil* (PEO) dengan berbagai konsentrasi (0; 1,0; 1,5; dan 2,0%) terhadap stabilitas fisik NLC-Ubiquinon pada suhu $20 \pm 1^\circ\text{C}$ dan RH 65%.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian yang diperoleh diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah mengenai penggunaan *Essential Oil* dalam pengembangan *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) sebagai sistem penghantaran obat dengan kelarutan dan permeabilitas rendah seperti Ubiquinon yang ditujukan untuk penggunaan topikal.