

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

*Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) merupakan sistem penghantaran obat koloidal lipid nanopartikel, pengembangan dari sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dan Nanoemulsi (NE). Komponen lipid pada sistem SLN adalah lipid padat, pada NE adalah lipid cair, sedangkan pada NLC adalah gabungan dari lipid padat dan lipid cair. Pengembangan sistem NLC sebagai sistem penghantaran obat telah menarik banyak perhatian bagi para peneliti karena dapat mengatasi keterbatasan pada sistem NE dan SLN (Kaur *et al.*, 2015). Keterbatasan pada sistem NE adalah dapat terjadi *ostwald ripening* yang menjadi penggabungan droplet menjadi lebih besar yang ditandai dengan terjadi kekeruhan selama penyimpanan. Hal tersebut merupakan tanda stabilitas sistem menurun (Sharma *et al.*, 2010). Sedangkan, sistem SLN memiliki keterbatasan yaitu pada kapasitas penjejakan bahan obat yang rendah karena terjadi eksplusif (pengusiran obat) selama penyimpanan akibat kristalisasi lipid padat ke bentuk modifikasi  $\beta$  yang lebih stabil, dan juga disebabkan karena keterbatasan kelarutan obat dalam lipid padat (Shekawat, 2013; Üner *et al.*, 2014; Kaur *et al.*, 2015).

Untuk mengatasi ketidakstabilan pada sistem SLN dan NE tersebut, maka dikembangkan sistem NLC dengan komponen lipid yang terdiri dari lipid padat dan lipid cair. Sistem NLC memiliki keunggulan yaitu ukuran partikel berkisar 10-1000 nm yang dapat memberi sifat oklusif sehingga dapat meningkatkan hidrasi kulit dengan membentuk film yang rapat di kulit

(Khurana *et al.*, 2012; Mrudula *et al.*, 2017), dapat meningkatkan kapasitas penjebakan bahan aktif karena penggabungan lipid padat dan lipid cair dapat mengurangi pembentukan kristal dalam matriks lipid dan adanya lipid cair dapat meningkatkan kelarutan obat lipofilik lebih baik daripada dalam lipid padat (How *et al.*, 2011; Phatak and Chaudhari, 2013), serta sistem NLC dapat meningkatkan jumlah bahan aktif yang akan berpenetrasi ke dalam kulit (Mrudula *et al.*, 2017).

Penggunaan sistem pembawa NLC dapat diterapkan untuk kosmetik pada sediaan topikal (Pardeike *et al.*, 2009). *Coenzyme Q10* (CoQ10) atau Ubiquinon merupakan senyawa koenzim endogen yang bersifat lipofilik yang terletak di dalam membran mitokondria (De *et al.*, 2019). CoQ10 bekerja sebagai antioksidan melalui pengurangan aktivitas *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat dari paparan sinar UV (Sharma and Sharma, 2012; Rahmah, 2019). CoQ10 digunakan untuk kosmetik *antiaging* yaitu salah satu terapi untuk mengatasi penuaan kulit dengan fungsi utama mengurangi keriput dan *puffiness* (bengkak atau inflamasi) pada kulit (Sahu *et al.*, 2014). Adanya penuaan pada kulit menunjukkan terjadi penurunan kadar CoQ10 dalam tubuh dan penurunan kadar CoQ10 tersebut dipercepat dengan adanya ROS (Bentinger *et al.*, 2010). Dengan demikian, pemberian CoQ10 dari luar tubuh dapat digunakan untuk mengatasi penuaan. Tetapi, CoQ10 memiliki kelarutan yang rendah dalam air (0.7 ng/ml dalam air), berat molekul yang besar (863 g/mol), dan memiliki lipofilitas yang tinggi ( $\log P = 21$ ) (Zaki, 2016). Hal ini menyebabkan CoQ10 banyak tertahan di stratum korneum yaitu penghalang utama bahan aktif untuk menembus kulit yang dapat mengakibatkan penetrasi CoQ10 rendah, sehingga dibutuhkan sistem penghantaran teknologi nano yaitu NLC untuk meningkatkan penetrasi CoQ10 ke dalam kulit. Namun, sistem NLC memiliki penetrasi yang lebih rendah dari NE, sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Shoviantari (2017), menunjukkan bahwa sistem NLC-CoQ10 dengan

komposisi lipid padat Setil Palimitat dan lipid cair minyak zaitun perbandingan 8:3 b/b lebih stabil daripada NE-CoQ10. Tetapi, pada penetrasi NLC-CoQ10 memiliki kemampuan menembus kulit yang lebih rendah dibandingkan NE-CoQ10 (Shoviantari, 2017).

Oleh karena itu, untuk meningkatkan penetrasi pada NLC-CoQ10 tersebut, diperlukan *enhancer*. *Enhancer* adalah zat yang bekerja untuk meningkatkan permeasi zat aktif pada sediaan transdermal dengan mekanisme meningkatkan kelarutan atau fluidisitas stratum korneum sehingga barrier kulit akan menurun dan menjadi lebih permeabel bagi bahan aktif untuk melintasi kulit dengan cepat serta mempengaruhi partisi bahan aktif ke dalam kulit (Lakshmi *et al.*, 2017; Suwalie and Mita, 2017). Salah satu bahan yang dapat berfungsi sebagai *enhancer* adalah *essential oil* atau minyak atsiri. *Essential oil* adalah minyak yang diekstraksi dari tanaman aromatik yang memiliki senyawa volatil berbau harum, terutama terdiri dari senyawa-senyawa seperti terpen, terpenoid, dan fenilpropanoid (Chen *et al.*, 2015). Sebagai *permeation enhancer*, *essential oil* dapat meningkatkan pengiriman bahan aktif ke dalam kulit melalui interaksi dengan lipid antar sel melalui proses fisik meliputi ekstraksi, fluidisasi, peningkatan gangguan, dan pemisahan fase. *Essential oil* dapat dengan mudah menembus kulit ke dalam aliran darah dan mudah dikeluarkan dari tubuh melalui urin dan feses. Oleh karena itu, *essential oil* semakin banyak digunakan karena profil keamanannya yang lebih baik dibandingkan dengan *enhancer* lainnya (Herman and Herman, 2015).

Salah satu bahan *essential oil* yang bisa digunakan sebagai *enhancer* dalam sistem NLC adalah *Peppermint Essential Oil* (PEO). Selain memiliki fungsi sebagai *enhancer*, *Peppermint Essential Oil* juga dapat memberi sensasi dingin dan sebagai aromaterapi (Shrivastava, 2014). Berdasarkan penelitian, *Peppermint Essential Oil* dapat meningkatkan permeasi

Ketoconazole yang memiliki kelarutan rendah dalam air dan  $\log p = 4,35$  dengan mekanisme memodifikasi *barrier* kulit tanpa mengubah strukturnya (Rajan and Vasudevan, 2012; Najih *et al.*, 2018). *Peppermint Essential Oil* juga terbukti dapat meningkatkan penetrasi Curcumin yang memiliki kelarutan rendah dalam air dan  $\log p = 4,12$  melalui kulit tikus pada konsentrasi 3% (Gao ZS *et al.*, 2012; Hu *et al.*, 2015). Pada penelitian lain, *Peppermint Essential Oil* dengan konsentrasi 0.1% dan 1% (v/v) menunjukkan efek yang signifikan pada penetrasi Asam benzoat yang memiliki  $\log p = 1.8$  dan sedikit larut dalam air melalui penurunan integritas *barrier* kulit dengan meningkatkan permeabilitas terhadap bahan aktif (Nielsen, 2006). Pada penelitian yang dilakukan oleh Ghodrati dan Farahpour (2018), penambahan *Peppermint Essential Oil* pada sistem NLC menghasilkan ukuran partikel yang kecil (40-250 nm), efisiensi penjerapan yang besar ( $93,2 \pm 1,2$  %) karena adanya sifat lipofilik dari *Peppermint Essential Oil* yang menyebabkan partisi bahan aktif lebih tinggi ke dalam matriks lipid. Hal ini dapat mempengaruhi efisiensi penjerapan bahan aktif dalam sistem. Semakin banyak bahan aktif yang terjebak, maka jumlah bahan aktif yang akan berpenetrasi dapat meningkat (Hao *et al.*, 2011). Penambahan *Peppermint Essential Oil* pada sistem NLC kemungkinan dapat meningkatkan jumlah lipid cair dalam sistem NLC yang menyebabkan terjadinya penurunan viskositas. Hal tersebut dapat mempengaruhi stabilitas sistem karena viskositas yang rendah dapat memungkinkan terjadinya *creaming*, *flocculation*, dan *coalescence* (Rohmah *et al.*, 2019). Tetapi, semakin rendah viskositas, pergerakan bahan aktif akan meningkat yang menyebabkan terjadi peningkatan pelepasan bahan aktif dari sistem NLC, sehingga jumlah bahan aktif yang akan berpenetrasi dapat meningkat.

Pada penelitian ini akan dilakukan evaluasi pengaruh penambahan *enhancer Peppermint Essential Oil* pada berbagai konsentrasi (1%, 1,5%, dan 2%) terhadap karakteristik dan stabilitas fisik pada sistem NLC-CoQ10.

Formula NLC yang akan digunakan pada penelitian ini mengacu pada formula penelitian Erawati, 2019 yaitu menggunakan komponen lipid padat *Oleum cacao-beeswax* dengan perbandingan 75:25, serta lipid cair *Virgin Coconut Oil* (VCO) dengan perbandingan lipid padat dan lipid cair adalah 60:40. Selain itu, digunakan surfaktan kombinasi Tween 80 dan Span 80, serta kosurfaktan propilenglikol. Selanjutnya akan dilakukan evaluasi karakteristik meliputi organoleptis, pengukuran pH, zeta potensial, pemeriksaan ukuran, *Polydispersity index*, dan uji stabilitas fisik menggunakan metode uji sentrifugasi pada sistem NLC-CoQ10-PEO.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh penambahan Peppermint Essential Oil pada konsentrasi 1%; 1,5%; dan 2% terhadap karakteristik sistem NLC-CoQ10 (organoleptis, pengukuran pH, ukuran dan *Polydispersity index*, zeta potensial)?
2. Bagaimanakah pengaruh penambahan Peppermint Essential Oil pada konsentrasi 1%; 1,5%; dan 2% terhadap stabilitas fisik sistem NLC-CoQ10 yang dievaluasi dengan metode uji sentrifugasi?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh penambahan *Peppermint Essential Oil* pada konsentrasi 1%; 1,5%; dan 2% terhadap karakteristik (organoleptis, pengukuran pH, ukuran dan *Polydispersity index*, zeta potensial) NLC CoQ10.
2. Menentukan pengaruh penambahan Peppermint Essential Oil pada konsentrasi 1%; 1,5%; dan 2% terhadap stabilitas fisik sistem NLC-CoQ10 yang dievaluasi dengan metode uji sentrifugasi.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah dalam pengembangan formulasi CoQ10 untuk penggunaan topikal dalam sistem penghantaran *Nanostructured Lipid Carrier*.