

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) merupakan lipid nanopartikel untuk penghantaran obat yang bersifat lipofil dan memiliki penetrasi yang rendah. Pada sistem penghantaran NLC, matriks NLC tersusun atas gabungan lipid padat dan lipid cair yang distabilkan dengan surfaktan dan ko-surfaktan (Rochman *et al.*, 2018). Selain untuk penghantaran bahan aktif obat, NLC juga dapat digunakan sebagai sistem penghantaran bahan aktif kosmetik yang bersifat lipofil dan memiliki kemampuan penetrasi rendah ke dalam kulit, sebagai contoh adalah *Ubiquinone* (CoQ10/Coenzym Q10). *Ubiquinone* merupakan antioksidan endogen yang terdapat pada kulit manusia (Bentinger, Tekle, & Dallner, 2010). Apabila dilihat dari strukturnya, *Ubiquinone* memiliki rantai atom C yang panjang (C40) sehingga kelarutannya sangat rendah dalam air yaitu sebesar 0,0007 mol/L pada suhu 25°C (semakin panjang atom C maka sifat hidrofobiknya semakin meningkat). *Ubiquinone* juga memiliki berat molekul yang besar (863,3 g/mol), nilai log Kp (*skin permeability*) sebesar -2,735 serta koefisien partisi yang sangat besar yaitu 19,4. Hal ini menyebabkan *Ubiquinone* memiliki kemampuan penetrasi ke dalam kulit yang buruk. Pada penelitian yang dilakukan oleh Shoviantari (2017), *Ubiquinone* dalam sistem NLC memiliki penetrasi lebih rendah dibandingkan dengan *Ubiquinone* dalam sistem NE. Demikian juga pada penelitian yang dilakukan Üner *et al* (2014), NLC untuk penghantaran Loratadin memiliki kemampuan penetrasi lebih rendah dibandingkan NE Loratadin (1.007 ± 0.011 mcg/ml/h $<$ 1.339 ± 0.026

mcg/ml/h). Oleh karena itu ke dalam sistem NLC perlu ditambahkan *enhancer* untuk meningkatkan penetrasi *Ubiquinone* ke dalam kulit.

Enhancer merupakan bahan yang dapat meningkatkan penetrasi dan absorpsi obat ke dalam kulit (Rochman *et al.*, 2018). Terdapat beberapa jenis *enhancer* untuk sistem penghantaran obat topikal antara lain *enhancer* kimia, fisika, sistem partikulat, vesikel, *Natural Penetration Enhancer* (NPE), dan *enhancer* biokimia (Lakshmi *et al.*, 2017). *Enhancer* yang berasal dari alam (NPE) lebih disukai karena mekanisme kerjanya yang bervariasi, lebih murah, dan memiliki profil keamanan yang lebih baik (Das & Ahmed, 2017). Salah satu contoh NPE adalah *Essential Oil* (EO/minyak esensial) yang merupakan metabolit sekunder dari tanaman, bersifat volatil, dan larut lemak (Bilia *et al.*, 2014). Apabila ditinjau dari karakteristik sistem yang dihasilkan, EO dapat memperkecil ukuran partikel NLC hingga 50-60 nm (Saporito *et al.*, 2018). Miranda *et al.* (2019) juga menyatakan bahwa penambahan EO ke dalam sistem NLC dapat memperkecil ukuran partikel dan menurunkan indeks kristalinitas. Selain itu, terdapat penelitian yang menyatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi *Rosemary Essential Oil* (REO), maka efektivitas natrium diklofenak semakin optimal (Akbari *et al.*, 2015). *Rosemary Essential Oil* (REO) adalah minyak esensial yang diekstraksi dari tanaman *Rosmarinus officinalis* L. dan telah banyak digunakan dalam bidang kosmetik oleh karena aroma yang dimiliki. Sebagai *enhancer*, REO bekerja dengan berpartisipasi ke dalam stratum korneum lalu berinteraksi dengan lipid interseluler secara reversibel dan mengganggu keteraturan susunan lipid sehingga dapat meningkatkan *flux* penetrasi atau jumlah bahan yang masuk ke dalam kulit (Andrade *et al.*, 2018; Das & Ahmed, 2017; Lakshmi *et al.*, 2017).

Berdasarkan berbagai penelitian yang telah dilakukan, penambahan EO ke dalam NLC dapat mempengaruhi karakteristik sistem yang meliputi viskositas dan ukuran partikel, dan indeks kristalinitas sehingga juga

mempengaruhi efisiensi penjebakan. Dengan adanya penambahan EO, ukuran partikel menjadi semakin kecil karena penggunaan EO menambah komposisi lipid cair yang menyebabkan viskositas sediaan menjadi lebih rendah. Viskositas yang rendah dapat menurunkan energi untuk memecah droplet sehingga ukuran partikel yang diperoleh semakin kecil. Viskositas sediaan yang semakin rendah juga memudahkan mobilitas bahan aktif untuk terlepas dari pembawa. Indeks kristalinitas yang rendah menyebabkan partikel lipid tidak mudah membentuk kristal, maka terdapat lebih banyak *Ubiquinone* yang terjebak dalam sistem. Banyaknya *Ubiquinone* yang terjebak dalam matriks dan rendahnya viskositas sediaan dapat meningkatkan kecepatan difusi oleh karena besarnya gradien konsentrasi, sehingga hal ini menyebabkan penetrasi semakin meningkat.

Selain mempengaruhi karakteristik, penambahan EO juga dapat mempengaruhi stabilitas sistem NLC. Montenegro *et al* (2017) menyatakan bahwa ukuran partikel paling kecil, PDI (*Polydispersity Index*) paling rendah, dan stabilitas paling baik ditunjukkan oleh NLC dengan konsentrasi REO 3%. Pada konsentrasi lebih dari 3%, ukuran partikel NLC mengalami peningkatan (terjadi agregasi partikel) yang cukup signifikan oleh karena jumlah surfaktan yang terlalu sedikit dan tidak mampu menstabilkan sistem (Montenegro *et al.*, 2017). Selain itu terdapat penelitian yang menyatakan bahwa penambahan REO beresiko menyebabkan sedimentasi/*creaming* yang mengarah pada terjadinya pemisahan sistem oleh karena rendahnya viskositas sediaan (Pamudji *et al.*, 2016).

Pada penelitian ini, bahan aktif yang digunakan adalah *Ubiquinone* 1% (Khurana, Jain, & Bedi, 2013). Total lipid yang digunakan sebesar 6,6 % (mengacu pada penelitian yang dilakukan Shoviantari, 2017) dengan kombinasi lipid padat *beeswax-oleum cacao* (25:75) dan lipid cair VCO dengan perbandingan 60:40. Surfaktan:ko-surfaktan yang terpilih untuk menstabilkan sistem adalah kombinasi span 80-tween 80 : PG dengan

perbandingan 6:1 (Iman, 2018). Konsentrasi REO yang digunakan untuk pembuatan sistem NLC *Ubiquinone* adalah 0; 1,0; dan 2,0%. Pembuatan sistem NLC dilakukan dengan metode *High Shear Homogenization* (HSH) karena metode ini sederhana, mudah, cepat, dan cocok digunakan pada skala laboratorium. Oleh karena terdapat lipid padat sebagai komponen penyusun NLC, maka proses pembuatan sistem melibatkan pemanasan sehingga apabila digunakan untuk bahan yang bersifat termolabil seperti minyak esensial maka minyak esensial perlu dilarutkan terlebih dahulu pada lipid cair. Setelah sistem NLC *Ubiquinone*-REO terbentuk, kemudian dilakukan karakterisasi. Karakterisasi dilakukan karena penambahan REO yang memiliki wujud cair dan volatil dapat menambah komposisi lipid cair pada NLC sehingga karakteristik sistem dapat berubah. Karakterisasi yang dilakukan meliputi organoleptis (konsistensi, warna, bau), pH, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial. Sama halnya dengan karakteristik sistem, penambahan REO juga dapat mempengaruhi stabilitas sistem NLC, oleh karena itu dilakukan uji stabilitas. Uji stabilitas yang akan dilakukan adalah uji stabilitas fisik yang diamati selama 30 hari (pada suhu dan kelembaban ruang) dengan parameter organoleptis (warna, bau, konsistensi, dan pemisahan fase), pemeriksaan ukuran partikel, PDI, dan pemeriksaan pH sediaan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penambahan REO pada berbagai konsentrasi (0; 1,0; 2,0 %) pada sistem NLC dengan kombinasi lipid padat *beeswax*-oleum cacao (25:75) dan lipid cair VCO dengan perbandingan 60:40 terhadap karakteristik fisikokimia yang meliputi organoleptis (konsistensi, warna, bau), pH, ukuran partikel dan PDI, dan zeta potensial pada sistem NLC *Ubiquinone*?

2. Bagaimana pengaruh penambahan REO pada berbagai konsentrasi (0; 1,0; 2,0 %) terhadap stabilitas fisik (suhu 20 ± 1 °C, RH 65%) sistem NLC *Ubiquinone* dengan kombinasi lipid padat *beeswax-oleum cacao* (25:75) dan lipid cair VCO dengan perbandingan 60:40?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh penambahan REO pada berbagai konsentrasi (0; 1,0; 2,0 %) pada sistem NLC dengan kombinasi lipid padat *beeswax-oleum cacao* (25:75) dan lipid cair VCO dengan perbandingan 60:40 terhadap karakteristik fisikokimia yang meliputi organoleptis (konsistensi, warna, bau), pH, ukuran partikel dan PDI, dan zeta potensial pada sistem NLC *Ubiquinone*.
2. Menentukan pengaruh penambahan REO pada berbagai konsentrasi (0; 1,0; 2,0 %) terhadap stabilitas fisik (suhu 20 ± 1 °C, RH 65%) sistem NLC *Ubiquinone* dengan kombinasi lipid padat *beeswax-oleum cacao* (25:75) dan lipid cair VCO dengan perbandingan 60:40.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah dalam pengembangan formulasi *Ubiquinone* untuk penggunaan topikal dengan penambahan *Rosemary Essential Oil* sebagai *enhancer* dalam sistem penghantaran *Nanostructured lipid carrier* (NLC).