

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coenzyme Q10 (CoQ10) merupakan suatu senyawa *benzoquinone* yang berada dalam mitokondria di setiap sel yang berfungsi sebagai antioksidan dan berperan dalam pembentukan adenosin trifosfat (ATP) (Villalba *et al.*, 2010; Uekaji and Terao, 2017). CoQ10 dapat menekan pembentukan kolagenase yang diinduksi oleh *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat memecah kolagen dan membuat ukuran fibroblast menjadi kecil, sehingga tidak terjadi penuaan (Baumann, 2007; Tu and Quan, 2016).

CoQ10 untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan topikal memiliki beberapa kekurangan, diantaranya memiliki berat molekul besar (863,36 g/mol), dan lipofilisitas tinggi ($\log P > 10$) (Lucanglioli and Tripodi, 2012). Pada sediaan yang sebagian besar komponennya adalah air, kelarutan CoQ10 akan sangat kecil. Sehingga diperlukan sistem penghantaran yang dapat mengatasi sifat lipofil serta dapat meningkatkan pelepasan, penetrasi dan efektivitasnya, diantaranya adalah dengan sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) (Loo *et al.*, 2013).

Nanostructured Lipid Carriers (NLC) merupakan sistem penghantaran yang terdiri campuran lipid padat dan lipid cair, membentuk matriks lipid yang distabilkan oleh surfaktan dan memiliki ukuran partikel dengan rentang 50-1000 nm (Suoto and Müller, 2007; Shoviantari, *et al.*, 2017). NLC memiliki jumlah kapasitas muatan bahan aktif yang besar karena adanya campuran lipid padat dan lipid cair menyebabkan terbentuknya matriks lipid yang tidak teratur sehingga mencegah terusirnya bahan aktif keluar dari sistem selama

penyimpanan (Suoto and Müller, 2007). Keuntungan lain yang dimiliki sistem NLC antara lain dapat digunakan untuk meningkatkan stabilitas kimia bahan aktif dan menghantarkan bahan aktif yang bersifat lipofilik. Hal ini berhubungan dengan CoQ10 yang memiliki lipofilitas yang tinggi dan apabila terpapar cahaya warnanya dapat berubah menjadi gelap, dengan adanya sistem NLC, CoQ10 dapat dijebak dalam sistem NLC sehingga tidak terpapar dengan cahaya (Sweetman, 2009). Sistem NLC juga memiliki efek oklusif, efek oklusif ini dipengaruhi oleh ukuran partikel, konsentrasi lipid, dan jenis lipid yang digunakan. Ukuran partikel yang kecil dapat meningkatkan luas permukaan yang dapat meningkatkan kontak bahan aktif dengan stratum korneum (Beama *et al.*, 2019).

Bahan lipid padat yang umum digunakan dalam sistem NLC adalah tristearin, asam stearat, setil palmitat, dan *cholesterol* (Fang *et al.*, 2013). Pada penelitian yang lain, dapat juga menggunakan lipid padat kombinasi, suatu penelitian menggunakan kombinasi lipid padat *beeswax-oleum cacao* (25%:75%), menghasilkan kristalinitas rendah sehingga dapat meningkatkan penjebakan molekul bahan aktif dalam sistem (Attama *et al.*, 2006).

Lipid cair yang umum digunakan dalam formulasi NLC adalah trigliserida, minyak paraffin, asam oleat, squalen, isopropil miristat, vitamin E, dan Miglyol 812 (Fang *et al.*, 2013). Pada penelitian lain, dapat juga menggunakan *Virgin coconut oil* (VCO) sebagai lipid cair yang dikombinasikan dengan lipid padat (Erawati *et al.*, 2019). Pada penelitian tentang NLC-APMS dengan kombinasi *beeswax-oleum cacao* dan VCO 60:40, hasilnya menunjukkan NLC memiliki ukuran partikel ($236,00 \pm 17,15$ nm) yang kecil, viskositas rendah (126,90 cps), indeks kristalinitas rendah (0,326%), efisiensi penjebakan besar ($43,37 \pm 1,10\%$) dan oklusivitas ($41,50 \pm 4,00\%$) lebih tinggi dari formula lain. Adanya peningkatan konsentrasi VCO sebagai lipid cair

NLC-APMS, menyebabkan ukuran partikel lebih kecil, viskositas lebih rendah, dan efisiensi pengebakan lebih besar (Erawati *et al.*, 2019). Penambahan VCO sebagai lipid cair dapat memperkecil ukuran partikel, karena VCO mengandung asam lemak dengan rantai atom C yang lebih pendek dari kandungan asam lemak dalam *corn oil* dan *soybean oil* (Erawati *et al.*, 2014).

Hasil penelitian lain menunjukkan penetrasi NLC-CoQ10 yang menggunakan lipid padat setil palmitat dan lipid cair minyak zaitun dengan kedalaman ($639,34 \pm 17,69 \mu\text{m}$) lebih rendah dibandingkan dengan CoQ10 dalam sistem nanoemulsi dengan minyak zaitun dengan kedalaman ($1258,53 \pm 7,03 \mu\text{m}$) setelah sampel diaplikasikan selama 6 jam (Shoviantari, 2017). Sehingga pada sistem NLC diperlukan bahan tambahan yang dapat meningkatkan penetrasi CoQ10 menembus kulit, salah satunya yaitu *Enhancer*.

Enhancer merupakan suatu bahan yang dapat membantu meningkatkan penetrasi bahan aktif, mekanisme kerjanya ada berbagai macam, antara lain meningkatkan kelarutan, meningkatkan permeabilitas membran kulit, dan memperbaiki partisi bahan aktif (Haque and Talukder, 2018). *Peppermint essential oil* (PEO) merupakan salah satu minyak esensial yang dapat digunakan sebagai *enhancer*. Mekanisme kerjanya, dengan cara meningkatkan penetrasi bahan aktif dengan cara berpartisi ke dalam kulit dan berinteraksi dengan lipid interselular sehingga terjadi peningkatan permeabilitas pada lapisan *barrier* kulit terhadap bahan aktif (Chen *et al.*, 2015; Lakshmi *et al.*, 2017). Komponen penting dari PEO adalah: *menthone* (12-20%, keton), mentol (34-44%, alkohol fenolik), *1, 8-cineole* (eucalyptol, 2-5%, oksida), *menthofurane* (4-9%, furanoid), *menthyl asetat* (4-10%, ester), dan *pulegon* (2-5%, keton). Pada penelitian terdahulu, PEO dapat meningkatkan penetrasi curcumin melalui kulit tikus pada konsentrasi 3,0% (Lakshmi *et al.*, 2017). Pada penelitian lain, PEO dalam seediaan topikal dengan konsentrasi 1,0%

menunjukkan efek yang signifikan pada penetrasi asam benzoat melalui kulit (Nielson, 2006). Pada penelitian terdahulu, PEO dapat menurunkan nilai zeta potensial dari -11,52 mV menjadi -2,82 mV (Yang *et al.*, 2018). Pada penelitian tentang NLC PEO yang menggunakan lipid padat precinol dan lipid cair miglyol 812, hasilnya diperoleh ukuran partikel yang kecil dengan rentang 40-250 nm, hal ini dikarenakan *peppermint essential oil* dapat menambah komponen dari lipid cair (Ghodrati and Farahpour, 2018). Hal tersebut sesuai dengan penelitian, penambahan lipid cair pada sistem NLC, ukuran partikel lebih kecil, viskositas lebih rendah, indeks kristalinitas lebih rendah dan efisiensi pengebakan lebih besar (Erawati *et al.*, 2019). Disisi lain ukuran partikel dapat mempengaruhi stabilitas fisik, seperti yang dinyatakan oleh hukum Stokes yaitu ukuran partikel yang kecil menyebabkan laju pemisahan menurun (Ansel, 2009). Selain ukuran partikel, viskositas juga dapat mempengaruhi stabilitas fisik sediaan. Pada penelitian terdahulu tentang NLC-AMS oil diperoleh nilai viskositas yang rendah, menyebabkan pemisahan fase pada saat dilakukan uji stabilitas *thermal cycle* (Erawati *et al.*, 2019). Hal ini sesuai dengan yang dinyatakan oleh hukum stokes yaitu viskositas yang rendah menyebabkan laju pemisahan meningkat (Ansel, 2009).

Berdasarkan uraian diatas, dilakukan penelitian untuk menentukan pengaruh penambahan berbagai konsentrasi *peppermint essential oil* (PEO) 1,0%; 1,5%; 2,0% terhadap karakteristik dan stabilitas fisik sistem NLC-CoQ10, yang menggunakan lipid padat *beeswax-oleum cacao* dan lipid cair *Virgin Coconut Oil* (VCO) (60:40). Metode pembuatan NLC pada penelitian ini menggunakan *high shear homogenization* (HSH) yang mengacu pada pembuatan NLC-APMS (Erawati *et al.*, 2019). Uji karakteristik sistem NLC meliputi pengukuran pH, pemeriksaan ukuran, indeks distribusi ukuran partikel, dan zeta potensial (Erawati *et al.*, 2019). Uji stabilitas fisik sistem NLC-CoQ10

dilakukan dengan metode *thermal cycle* pada suhu 40°C selama 48 jam pengamatan, dilanjutkan pada suhu 2-8°C pada suhu 40°C yang menggunakan 3 siklus mengacu pada uji stabilitas *thermal cycle* (Erawati *et al.*, 2019).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penambahan *peppermint essential oil* (PEO) 1,0%; 1,5%; 2,0% terhadap karakteristik (organoleptis, pH, zeta potensial, ukuran partikel dan indeks distribusi ukuran partikel/*polidispersity index* (PI) dari sistem NLC-CoQ10?
2. Bagaimana pengaruh penambahan *peppermint essential oil* (PEO) 1,0%; 1,5%; 2,0% terhadap stabilitas fisik sistem NLC-CoQ10 dengan metode *thermal cycle*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh penambahan *peppermint essential oil* (PEO) 1,0%; 1,5%; 2,0% terhadap karakteristik (organoleptis, pH, zeta potensial, ukuran partikel dan indeks distribusi ukuran partikel/*polidispersity index* (PI) dari sistem NLC-CoQ10.
2. Menentukan pengaruh penambahan *peppermint essential oil* (PEO) 1,0%; 1,5%; 2,0% terhadap stabilitas fisik sistem NLC-CoQ10 dengan metode *thermal cycle*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah dalam pengembangan sistem penghantaran *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dengan bahan aktif CoQ10.