

PENGARUH KONSENTRASI ASAM HIALURONAT TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK COENZYM Q10 DALAM SISTEM *NANOSTRUCTURE LIPID CARRIER* (NLC)

Nurhidayah Sarifuddin¹, Lukman Hardia²

¹Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pendidikan Muhammadiyah Sorong, Indonesia;

²Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pendidikan Muhammadiyah Sorong, Indonesia;

ABSTRAK

Koenzim Q10, sering juga dikenal sebagai ubiquinone, koenzim Q10 atau Q10, larut dalam lipid dan secara alami terdapat pada tumbuhan, hewan, dan mitokondria. Coenzyme Q10 berfungsi sebagai antioksidan yang dapat melindungi tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas. Asam hialuronat dikenal sebagai polimer hidrofilik yang berasal dari polisakarida yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan penetrasi percutan dengan mengubah komposisi sel stratum korneum yang tersusun rapat untuk meningkatkan permeabilitas kulit. Nanostructured Lipid Carrier merupakan modifikasi dari sistem SLN yang terdiri dari campuran lipid padat dan cair (minyak), distabilkan dengan larutan surfaktan berair, merupakan salah satu metode untuk meningkatkan penetrasi obat melalui stratum korneum karena memiliki beberapa keunggulan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh penambahan asam hialuronat terhadap karakteristik Nanostructure Lipid Carrier (NLC) sebagai anti aging. Pemeriksaan karakteristik meliputi organoleptis, pH, ukuran partikel dan indeks polidispersitas dilakukan. Hasil pemeriksaan organoleptik koenzim NLC Q10-HA diperoleh warna jingga tua, konsistensi cair, bau khas lipid dan tekstur lembut. Hasil pengukuran pH sediaan berkisar antara 5,12-5,43. Hasil pengujian ukuran partikel berkisar antara 120-151 nm dan distribusi ukuran partikel berkisar antara 0,205-0,248.

Keyword : [Coenzym Q10](#), [Hyaluronic Acid](#), [Nanostructure Lipid Carrier \(NLC\)](#), [Karakteristik Fisik](#)

ABSTRACT

Coenzyme Q10, often also known as ubiquinone, coenzyme Q10 or Q10, is lipid soluble and occurs naturally in plants, animals, and mitochondria. Coenzyme Q10 functions as an antioxidant that can protect the body from free radical damage. Hyaluronic acid is known as a hydrophilic polymer derived from polysaccharides which has the ability to increase percutaneous penetration by changing the composition of tightly packed stratum corneum cells to increase skin permeability. Nanostructured Lipid Carrier is a modification of the SLN system consisting of a mixture of solid and liquid lipids (oil), stabilized with an aqueous surfactant solution, which is one method to increase drug penetration through the stratum corneum because it has several advantages. The purpose of this study was to examine the effect of adding hyaluronic acid to the characteristics of the Nanostructure Lipid Carrier (NLC) as an anti-aging agent. Examination of characteristics including organoleptis, pH, particle size and polydispersity index was carried out. The results of organoleptic examination of coenzyme NLC Q10-HA obtained dark orange color, liquid consistency, characteristic lipid odor and soft texture. The results of the measurement of the pH of the preparation ranged from 5.12-5.43. The results of the particle size test ranged from 120-151 nm and the particle size distribution ranged from 0.205-0.248.

Keyword : [Coenzym Q10](#), [Hyaluronic Acid](#), [Nanostructure Lipid Carrier \(NLC\)](#), [Physical Characteristics](#)

Korespondensi

Nama Penulis Koresponden	Nurhidayah Sarifuddin
Email Penulis Koresponden	nhsya28@gmail.com
Alamat Penulis Koresponden	JL. KH. Ahmad Dahlan No. 1 RT.004/RW.006, Kelurahan Mariat Pantai Aimas Kabupaten Sorong

PENDAHULUAN

Coenzym Q10 adalah senyawa alami yang terdapat pada membran dalam mitokondria, dengan peran sebagai pembentuk ATP yaitu sebagai carrier elektron dalam siklus respiratori di mitokondria ⁽⁷⁾. Jaringan yang membutuhkan energi yang besar dan tingkat metabolisme tinggi seperti hati, ginjal, jantung dan otot memiliki konsentrasi intrinsik Q10 yang besar dibandingkan jaringan lain. Bentuk reduksi ubiquinol adalah senyawa antioksidan yang poten dan mampu mendaur ulang dan meregenerasi antioksidan lain seperti Isopropil palmitat dan Vitamin C ⁽⁷⁾. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan efektivitas Coenzym Q10 sebagai antiaging melalui mekanisme sebagai antioksidan.

Coenzym Q10 dilaporkan mampu mengurangi produksi ROS dan kerusakan DNA yang dipicu oleh radiasi UVA dikeratosis manusia secara in vitro. Selanjutnya coenzym Q10 telah terbukti mengurangi MMP yang diinduksi oleh UVA dalam fibroses dermal manusia. Dalam sebuah uji klinis ditemukan bahwa penggunaan 1% coenzym Q10 krim selama lima bulan mampu mengurangi kerutan berdasarkan skor diamati oleh dokter kulit. Coenzym Q10 dapat menghambat produksi IL-6 yang merangsang fibroses dermal dengan cara parakrin untuk mengatur produksi MMP, dan berkontribusi untuk melindungi komponen serabut kulit dari degradasi, dan meremajakan kembali kulit yang keriput ⁽⁶⁾. Coenzym Q10 yang diterapkan secara topikal dapat menghambat hilangnya asam hyaluronic dan memperlambat pembelahan sel, keduanya merupakan manifestasi penuaan intrinsik ⁽⁶⁾.

Ada dua jalur utama obat berpenetrasi menembus stratum korneum, antara lain jalur transepidermal dan jalur transapendage ⁽¹¹⁾. Diharapkan Coenzym Q10 dapat melewati jalur transepidermal dan jalur transapendage sehingga dapat meningkatkan efektivitas penggunaan Coenzym Q10 topikal. Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kemampuan penetrasi melalui jalur interseluler dan transeluler adalah harga koefisien partisi ($\log P$). Nilai $\log P$ yang optimal untuk penetrasi zat menembus stratum korneum adalah 2-3 ⁽²⁾. Coenzym Q10 adalah senyawa yang larut lemak dengan $\log P$ sebesar 19,4 sehingga coenzym Q10 memiliki penetrasi yang kurang baik dalam menembus kulit. Selain itu, coenzym Q10 tidak stabil dan mudah terdegradasi ketika terpapar cahaya. Salah satu upaya yang bisa dilakukan untuk mengatasinya adalah menggunakan sistem pembawa yang dapat meningkatkan efektivitas Coenzym Q10. Salah satu sistem penghantaran yang sedang banyak diteliti dan digunakan adalah *Nano Drug Delivery System* (NDDS). Sistem NDDS antara lain terdiri dari nanoemulsi, liposom dan lipid nanopartikel ⁽⁸⁾.

Aging ditandai dengan hilangnya elastisitas dan kelenturan kulit. Salah satu faktor yang menyebabkan hal tersebut adalah berkurangnya asam hialuronat pada kulit. Asam hialuronat (HA) merupakan heteropolisakarida yang terdapat secara alamiah didalam tubuh manusia, di jaringan ikat. Sifat HA menahan air dalam jumlah besar dan mengisi ruangan sehingga menjadi pelumas struktur lain. HA terdiri atas unit rantai disakarida dan mengandung *glucuronic* dan *N-acetylglucosamine*. HA mempunyai hubungan yang sangat erat dengan kolagen pada jaringan ikat. Penelitian Brown & Jones (2005) menunjukkan bahwa HA pada formulasi obat dengan zat aktif diklofenak dapat membantu penetrasi obat melintasi barrier terluar kulit ⁽⁵⁾. HA telah banyak digunakan dalam produk kosmetik karena sifat viskoelastik dan biokompatibilitas yang sangat baik. Aplikasi produk kosmetik yang mengandung HA ke kulit dilaporkan dapat melembabkan dan mengembalikan elastisitas sehingga dapat menghilangkan kerutan. HA, stabil digunakan secara tunggal atau dalam kombinasi dengan polimer lainnya.

Pada penelitian ini akan diteliti tentang pengaruh penambahan HA dalam NLC coenzym Q10 terhadap Stabilitas Fisik. Sebagaimana telah disebutkan dalam penelitian ⁽¹⁰⁾ bahwa NLC coenzym Q10 dengan komposisi lipid setil palmitate dan minyak zaitun dengan perbandingan 8:3 stabil dalam penyimpanan selama 45 hari dibandingkan dengan nanoemulsi coenzym Q10 dengan minyak zaitun, dilihat dari pH, ukuran droplet, dan nilai *polydispersity index*, serta memiliki kemampuan menembus kulit yang lebih rendah dibanding nanoemulsi Coenzym Q10, namun memiliki efektivitas antiaging yang sama. Sebelumnya juga pernah dilaporkan oleh Beama ⁽¹⁾ bahwa NLC dengan komposisi setil palmitate dengan

minyak kedelai menghasilkan sistem NLC dengan ukuran partikel yang kecil, serta menghasilkan efisiensi pengebakan yang tinggi yaitu 88,33 %.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain Ultra Turrax High Shear Homogenizer IKA T-25, Fourier Transform Infrared (FTIR) Perkin Elmer Instrument, Neraca analitik CHYO JP-160, *Differential Thermal Analysis* (DTA), Double Beam Spektrofotometer Shimadzu UV-1800, Particle Analyzer DelsaTM Nano Ssubmicron Particle Size, Transmission Electron Microscope (TEM), magnetic stirrer, Hotplate Dragon Lab MS H-Pro, pH meter Schott glass mainz tipe CG 842, viskosimeter cone and plate (CPE 41). Sentrifuse Hettich Rotofix 32 dan alat-alat gelas.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain coenzym Q10 (Kangcare Bioindustri,China), Asam hyaluronic, setil palmitat, span 80, Tween 80, etanol p.a, Nacl p.a, natrium asetat p.a, dan asam asetat glasial p.a (Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini jika tidak dinyatakan lain, memiliki kemurnian *Pharmaceutical grade*).

Formulasi NLC Coenzym Q10 Dengan Penambahan Asam Hialuronat (HA)

Sistem NLC coenzym Q10-HA dibuat dengan metode *High Shear Homogenization*. Pada tahap pertama, fase minyak berupa setil palmitat, minyak zaitun dan bahan aktif coenzym Q10 di lebur pada suhu 60°C. Pada waktu yang bersamaan Tween 80, span 80, HA, etanol dan dapar asetat pH 5,0 ± 0,2 dipanaskan hingga suhu 60°C dalam wadah terpisah. Kemudian Tween 80 dan Span 80 ditambahkan pada campuran fase minyak dan coenzym Q10, diaduk dengan High Shear Homogenizer dengan kecepatan 5000 rpm selama 3 menit. Setelah itu ditambahkan sedikit demi sedikit fase air yaitu campuran HA, etanol dan dapar asetat ke dalam fase minyak dengan suhu, waktu dan kecepatan yang sama. Setelah tetesan terakhir dilakukan peningkatan kecepatan ultraturrax menjadi kecepatan 16.000 rpm selama 5 menit, sebanyak 2 siklus. Tahap selanjutnya adalah tahap pendinginan yang dilakukan dengan cara memindahkan NLC tersebut dan *High Shear Homogenizer* ke atas *hot plate*, kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm hingga rnencapai suhu kamar.

Spektrofotometer FTIR

Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan teknik pellet KBr pada panjang gelombang (λ) 400-4000 cm⁻¹. Sebanyak 1 mg zat digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering kemudian ditekan/dikompresi dengan penekan hidrolik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang ditembus cahaya. Lempeng dipindai pada panjang gelombang 400-4000 cm⁻¹. Spektra inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan spektra inframerah dari pustaka ⁽⁴⁾.

Organoleptik

Pemeriksaan organoleptis dilakukan secara visual meliputi pemeriksaan betuk, warna, dan bau

Tes pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi. Diambil 50 mL sediaan kemudian elektroda dimasukkan ke dalam sediaan lalu dicatat angka yang ditunjukkan dengan pH meter

Ukuran droplet dan *polydispersity indeks* (PI)

Pemeriksaan ukuran dan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan alat *DelsaTM Nano Sub Micron Particle Size Analyzer*. Ditimbang 1,0 gram sediaan, ditambah aquadest hingga volume 10 mL. Sampel dimasukkan ke dalam kuvet kemudian kuvet dimasukkan ke dalam sample holder. Alat dinyalakan dan dipilih menu particle size. Data yang diamati adalah diameter droplet rata-rata dan *polydispersity index* (PI).

Analisis Statistika

Analisis statistika untuk uji penetrasi dan jumlah kolagen menggunakan metode analisis varian (ANOVA) *one way* untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna pada setiap kelompok perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan pemeriksaan organoleptis NLC Coenzym Q10 lebih kurang mempunyai konsistensi, bau dan tekstur yang sama. Tetapi dengan penambahan HA warnanya menjadi lebih gelap.

Hasil pemeriksaan pH pada sistem NLC Coenzym Q10 maupun NLC Coenzym Q10 dengan kombinasi HA diperoleh hasil bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara F1; F2; F3 dan F4. pH yang dihasilkan pada masing-masing formula berkisar antara 5,07 - 5,62 dimana pH tersebut masuk dalam rentang pH kulit yakni 4,0 - 6,5. pH yang terlalu asam dapat menyebabkan rasa perih pada kulit. Sementara itu pH yang terlalu basa dapat merusak mantel asam kulit sehingga memicu terjadinya infeksi jamur dan bakteri.

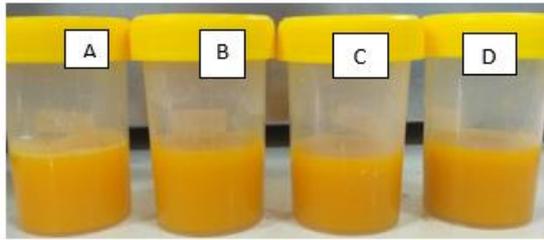
Hasil pengukuran menunjukkan dari keempat formula yang dihasilkan tergolong masuk ke dalam ukuran nanopartikel karena berukuran di bawah 1000 nm. Adapun rata-rata ukuran partikel dari keempat formula untuk F1, F2, F3 dan F4 berturut-turut 151,3 nm; 143,8 nm; 124,0 nm dan 120,5 nm. Ukuran tersebut berbeda bermakna secara statistik. Dengan meningkatnya kadar HA menurunkan ukuran partikel. Ukuran partikel yang kecil memungkinkan masuknya partikel melalui jalur *transappendageal* ⁽⁸⁾. Selain itu ukuran partikel yang kecil menyebabkan struktur antar partikel lebih rapat sehingga dapat meningkatkan oklusifitas kulit.

Hasil dari keempat formula berdasarkan pengukuran menggunakan metode *Particle Size Analyzer* memiliki *Polidispersity Index* (PDI) rendah, berturut-turut adalah F1, F2, F3 dan F4 dengan harga PDI rata-rata sebesar 0,205; 0,276; 0,291 dan 0,248. Rentang indeks polidispersitas berada di antara 0 sampai dengan 1. Nilai indeks polidispersitas mendekati 0 menunjukkan dispersi yang homogen, sedangkan indeks polidispersitas dengan nilai lebih dari 0,5 menunjukkan heterogenitas yang tinggi (Avadi dkk, 2010).

Berdasarkan hasil FTIR diketahui bahwa spektrum IR pada semua rumus NLC koenzim Q10-HA identik dengan NLC (blank). Hal ini menunjukkan tidak adanya ikatan kimia antara sistem NLC (blanko) dengan koenzim Q10 yang dapat mengakibatkan hilangnya aktivitas koenzim Q10 pada sistem NLC.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan organoleptis sistem NLC coenzym Q10-HA

Formula	Pemeriksaan Organoleptis			
	Warna	Bau	Konsistensi	Tekstur
F1 (tanpa HA)	Orange terang	Bau khas lipid	Cair	Lembut
F2 (HA 0,5%)	Orange gelap	Bau khas lipid	Cair	Lembut
F3 (HA 1 %)	Orange gelap	Bau khas lipid	Cair	Lembut
F4 (HA 1,5 %)	Orange gelap	Bau khas lipid	Cair	Lembut



Gambar 1. Formula sediaan NLC Coenzym Q10-HA denganberbagaikonsentrasi(A:Formula 1 coenzym Q10 tanpa HA); (B:Formula 2 coenzym Q10 dengan HA 0,5%); (C: Formula 3 coenzym Q10 dengan HA 1%); (D:Formula 4 coenzym Q10 dengan HA 1,5%).

Tabel 2. Hasil pemeriksaan pH sistem NLC coenzym Q10-HA

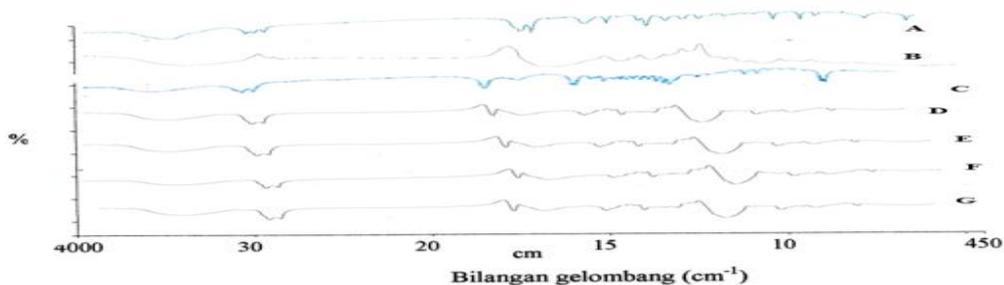
Formula	pH pada Replikasi			Rata-rata ± SD
	I	II	III	
F1 (tanpa HA)	5.1	5.59	5.62	5,43 ± 0,291
F2 (HA 0,5%)	5.23	5.28	5.26	5,25 ± 0,025
F3 (HA 1 %)	5.11	5.12	5.2	5,14 ± 0,049
F4 (HA 1,5 %)	5.11	5.07	5.18	5,12 ± 0,055

Tabel 3. Hasil pemeriksaan ukuran partikel sistem NLC Coenzym Q10

Formula	Ukuran Partikel (nm) pada Replikasi			Rata-rata ± SD
	I	II	III	
F1 (tanpa HA)	160,4	160,5	133,0	151,3 ± 15,84
F2 (HA 0,5%)	131,5	154,7	145,2	143,8 ± 11,66
F3 (HA 1 %)	120,6	119,1	132,4	124,0 ± 7,28
F4 (HA 1,5 %)	115,2	130,6	115,9	120,5 ± 8,69

Tabel 4. Hasil pemeriksaan distribusi ukuran partikel (*polydispersity index*) sistem NCL Coenzym Q10

Formula	Polydispersity Index (PDI) pada Replikasi			Rata-rata ± SD
	I	II	III	
F1 (tanpa HA)	0,231	0,224	0,162	0,205 ± 0,037
F2 (HA 0,5%)	0,257	0,273	0,300	0,276 ± 0,021
F3 (HA 1 %)	0,297	0,300	0,276	0,291 ± 0,013
F4 (HA 1,5 %)	0,276	0,195	0,273	0,248 ± 0,045



Gambar 2. (A) Data spektrum inframerah Coenzym Q10 (B) spektrum inframerah asam hialuronat (C) spektrum inframerah setil palmitat (D) spektrum inframerah formula 1 (E) spektrum inframerah formula 2 (F) spektrum inframerah formula 3 dan (G) spektrum inframerah formula 4.

KESIMPULAN

Formulasi coeznym Q10 dengan kombinasi HA tidak mempengaruhi karakteristik. Peningkatan kadar HA menurunkan pH, tetapi pH sediaan masih dalam kisaran pH kulit, peningkatan kadar HA menurunkan ukuran partikel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Beama C.A., 2017, Pengaruh Rasio (Lipid Padat Setil Palmitat dan Lipid Cair Minyak Kedelai) Terhadap Stabilitas dan Efektivitas Resveratrol (Dalam Sistem NLC) sebagai Anti Aging, "Tesis", Universitas Airlangga, Surabaya.
2. Benson, HAE. 2012. Skin Structure, Function and Permeation. In : Benson HAE., and Watkinson, AC., (Eds). Transdermal and Topical Drug Delivery, New Jersey : Wiley.
3. Brown, M.B., dan Jones, S.A. 2005. Hyaluronic Acid : A Unique Topical Vehicle for Localized Delivery of Drugs To The Skin. *JEA DV* 19 : 308 – 318
4. Depkes RI. 2014. **Farmakope Indonesia** Edisi V. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
5. Djuanda Adhi., 2007. **Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Edisi V**. FKUI. Jakarta
6. Farboud Effat Sadat, Saman Ahmad Nasrollahi, Zahra Tabbakhi., 2011. *Novel Formulation And Evaluation Of A Q10-Loaded Solid Lipid Nanoparticle Cream: In Vitro And In Vivo Studies."* **International Journal of Nanomedicine"**. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences. Hal 611–617
7. Jung HA, *et al .*, Antioxidant xanthones from the pericarp of Garcinia mangostana (Mangosteen), **Agric Food Chem.**, 2009; 54 : 2077-2082
8. Mishra, Raj Khumar., Soni, G.C., and Mishra, R.P. 2016. A Review Article. On Nanoemulsion. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science**, Vol 3 issue 9, p. 258-274.
9. Müller, R. H., Radtke, M., & Wissing, S. A. 2002. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) in Cosmetic and Dermatological Preparation. **Advance Drug Delivery Reviews** , p.S131-S155.
10. Shoviantari Fenita, 2017, Efektivitas, Iritabilitas, dan Stabilitas Fisik Coenzym Q10 dalam Sistem Penghantaran Nanoemulsi dan Nanostructured Lipid Carriers sebagai Kosmetika Antiaging, "Tesis", Universitas Airlangga, Surabaya.
11. Tosato, V. Zamboni, A. Ferrini, M. Cesari, **The aging process and potential interventions to extend life expectancy**, Clin. Interv. Aging;) 2007; 2 (3) pp. 401-412.