

STABILITAS NANOSTRUCTURED LIPID CARRIER COENZYME Q10 DENGAN VARIASI WAKTU PENGADUKAN

Usrifatul Khasanah, M Fatchur Rochman*

Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, Semarang

*Email: rochmanmfatchur@gmail.com

INTISARI

Coenzyme Q10 (Co-Q10) atau Ubiquinone adalah suatu antioksidan yang tidak stabil terhadap cahaya, bersifat sangat lipofilik dan menyebabkan ketidakstabilan selama penyimpanan sehingga diperlukan sistem penghantaran Nanostructured Lipid Carrier (NLC) yang mampu meningkatkan stabilitas. Pembuatan NLC menggunakan metode emulsifikasi dengan peleburan dua jenis lipid yaitu lipid padat setil palmitat dan lipid cair alfa tokoferol dengan bantuan pengadukan menggunakan magnetic stirrer. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui karakteristik dan stabilitas dari NLC Co-Q10 pada variasi waktu pengadukan. Hasil pengujian karakteristik NLC Co-Q10 dengan pengadukan 6 dan 9 menit diperoleh nilai pH 6,64 dan 6,62 dengan ukuran partikel 215,03 nm dan 188,25nm serta nilai efisiensi penjebakan 75,57% dan 77,96%. Peningkatan kecepatan dan lama pengadukan dalam pembuatan sistem NLC Co-Q10 menghasilkan nilai efisiensi penjebakan lebih tinggi dan lebih stabil dalam penyimpanan pada suhu ruang selama 28 hari.

Kata kunci: *coenzyme Q10, emulsifikasi, nanostructured lipid carrier, stabilitas.*

ABSTRACT

Coenzyme Q10 (Co-Q10) or Ubiquinone is an antioxidant that is unstable to light and is highly lipophilic causing instability during storage, so a Nanostructured Lipid Carrier (NLC) delivery system is needed that can improve stability. The manufacture of NLC uses the emulsification method by melting two types of lipids, namely solid lipid cetyl palmitate and liquid lipid alpha tocopherol with the help of stirring using a magnetic stirrer. The purpose of this study was to determine the characteristics and stability of NLC Co-Q10 at various stirring times. The results of testing the characteristics NLC Co-Q10, that stirring for 6 and 9 minutes, obtained pH values of 6,64 and 6,62 with particle sizes of 215.03 nm and 188.25 nm, the entrapment efficiency values were 75.57% and 77.96%, respectively. Increasing the speed and duration of stirring in the manufacture of the NLC Co-Q10 system will obtain high trapping efficiency values and be more stable in storage at room temperature for 28 days.

Keywords: *coenzyme Q10, emulsification, nanostructured lipid carriers, stability.*

Nama : M Fatchur Rochman
Institusi : Universitas Wahid Hasyim
Alamat institusi : Jl. Menoreh Tengah X No 22 Semarang
Email : rochmanmfatchur@gmail.com

PENDAHULUAN

Coenzyme Q10 (Co-Q10) atau *ubiquinone* merupakan molekul lipofilik yang umumnya terdapat pada membran sel, juga molekul yang sangat lipofilik dan praktis tidak larut dalam air atau larut lemak dalam membran mitokondria dari setiap sel tubuh (Naibaho dkk., 2019). Co-Q10 memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Bank dkk., 2010). Pembuatan sediaan dengan zat aktif Co-Q10 membutuhkan sistem penghantaran yang sesuai guna mengatasi permasalahan kurang stabilnya Co-Q10 terhadap cahaya, salah satunya yaitu dengan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) (Muller dkk., 2002 dan Naseri dkk., 2015).

NLC merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari campuran lipid padat dan lipid cair sehingga membentuk matrik inti lipid yang distabilkan oleh surfaktan (Cirri dkk., 2012). Sistem NLC memiliki kemampuan enkapsulasi yang tinggi, pelepasan yang terkontrol, stabil secara termodinamika dan mampu meningkatkan bioavailabilitas senyawa bioaktif (Hung dkk., 2011 dan Tamjidi dkk., 2013).

Variasi waktu dan kecepatan yang digunakan untuk pengadukan dalam pembuatan NLC Co-Q10 dibantu dengan alat *magnetic stirrer* pada kecepatan 1500 rpm memberi pengaruh terhadap hasil ukuran partikel yang semakin kecil dengan meningkatnya kecepatan selama pengadukan berlangsung. Peningkatan kecepatan pengadukan akan memperbesar intensitas molekul pelarut untuk bersentuhan dengan zat aktif sehingga menghasilkan partikel yang semakin kecil. Persyaratan ukuran nanopartikel pada sistem penghantaran obat yaitu 50-300nm (Chang, 2005 dan Gupta, 2006). Penurunan ukuran partikel terjadi seiring dengan meningkatnya kecepatan dan lama pengadukan (Gupta, 2011 dan Dangi, 2013). Peningkatan pengadukan juga dapat mempengaruhi nilai indeks polidispersi (IP) dengan adanya penurunan ukuran partikel tersebut (Taurina dkk., 2017).

Pembuatan NLC Co-Q10 dapat dilakukan menggunakan metode emulsifikasi dengan variasi waktu pengadukan 3, 6, dan 9 menit. Variasi waktu pengadukan memiliki peran dalam pembentukan emulsi dan tingkat kestabilan emulsi (Leung dkk., 2010). Berdasarkan penelitian Putranti dkk (2017) melaporkan bahwa sistem NLC Co-Q10 dengan *cetyl palmitate* dan *alpha tocopherol acetat* sebagai matriks lipid ditandai pada kristalinitas rendah, morfologi bola partikel dan nilai efisiensi penjeratan Co-Q10 sebesar 79-95% sehingga diperlukan uji stabilitas. Penelitian Rosita dkk (2019) melaporkan bahwa sistem SLN dalam membawa Co-Q10 dengan kosurfaktan propilenglikol menghasilkan uji karakteristik fisik dengan nilai ukuran partikel 556,1 nm, pH memperoleh nilai 5 serta efisiensi penjeratan senilai 32,47%.

Uji stabilitas NLC dilakukan untuk mendeteksi kemungkinan adanya perubahan selama penyimpanan. Pengujian dilakukan dengan cara sistem NLC diberi perlakuan sentrifugasi, pemanasan maupun pendinginan (Okonogi dan Riangjanapatee., 2015; Liu dkk., 2014). Pengujian stabilitas dan karakteristik NLC dengan kombinasi lipid sebagai sistem pembawa untuk bioaktif yang lipofilik dengan penstabil Tween 80 menghasilkan stabilitas yang baik selama penyimpanan 30 hari pada suhu ruang (Rohmah dkk.,2019). Uji stabilitas NLC Co-Q10 ini menggunakan stabilitas dipercepat selama 28 hari pada suhu ruang 25°C.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian antara lain: *Coenzyme Q10* (PT. Konimex), *Cetyl Palmitate* (*pharmaceutical grade*), *propylene glycol* (*pharmaceutical grade*), Tween 80 (*food grade*), *alpha tocopherol* (*pharmaceutical grade*), acetonitril p.a (Merck), *isopropyl alcohol* p.a , aquadest (*pharmaceutical grade*). Alat yang digunakan selama penelitian berlangsung diantaranya yaitu timbangan analitik (Ohaus), alat-alat gelas, *magnetic stirrer* (Scilogex MS-H280pro), pH meter (Handy Lab 100), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1800), *Particle Size Analyzer* (Horiba Scientific SZ-100), Viskometer *Cone and Plate* (Rheosys), mikropipet (Soccorex), blue tip, kertas saring, tissue, vortex mixer, sentrifuga (EBA 200).

Pembuatan NLC *Coenzyme Q10*

Formula NLC Co-Q10 (Tabel I) mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Putranti dkk., 2017 yang kemudian dibuat menggunakan variasi pengadukan 3, 6, dan 9 menit.

Tabel I. Formula NLC Co-Q10 variasi waktu pengadukan 3, 6, dan 9 menit

Bahan	Konsentrasi % (b/b)	Fungsi
Coenzyme Q10	2,4	Zat aktif
<i>Cetyl Palmitat</i>	7	Lipid padat
<i>Alpha Tocopherol</i>	3	Lipid cair
Tween 80	21	Surfaktan
Propilen glikol	10	Kosurfaktan
Aquadest	Hingga 100	Pelarut

Pembuatan NLC Co-Q10 dilakukan dengan peleburan fase lipid yaitu (*cetyl palmitate* dan *alpha tocopherol*) pada suhu 65°C dilanjutkan penambahan Co-Q10 dan fase air yaitu surfaktan (Tween 80), kosurfaktan (*propylene glycol*) serta aquadest lalu dihomogenkan pada suhu 65°C kemudian dituangkan ke dalam fase lipid yang sudah melebur dan diaduk hingga homogen dengan *magnetic stirrer* kecepatan 1500 rpm selama 6 jam.

Uji stabilitas NLC Co-Q10

Uji stabilitas sistem NLC dilakukan dengan mengamati karakteristik sistem NLC Co-Q10 sebelum dan setelah disimpan selama 28 hari pada suhu ruang 25°C.

Uji karakteristik NLC Co-Q10

a. pH

Sistem NLC Co-Q10 diambil 10 mL, diukur pHnya menggunakan pH meter setelah dilakukan kalibrasi alat.

b. Viskositas

Sistem NLC Co-Q10 dimasukkan ke dalam cangkir sebanyak 13 mL, lalu diukur viskositasnya menggunakan viskometer *Cone and Plate*.

c. Indeks polidispersi

Sejumlah sampel ditimbang 1 gram dilarutkan dalam 10 ml aquadest dilakukan pengenceran 1000x kemudian dimasukkan ke dalam kuvet. Alat yang digunakan yaitu *Particle Size Analyzer* (PSA) ditunggu selama 10 menit dan dilakukan pencatatan hasil (Listiyana dkk., 2020).

d. Ukuran partikel

Sampel ditimbang 1 gram dilarutkan dalam 10 ml aquadest dilakukan pengenceran 1000x kemudian dimasukkan ke dalam kuvet. Alat yang digunakan yaitu *Particle Size Analyzer* (PSA) ditunggu selama 10 menit dan dilakukan pencatatan hasil (Listiyana dkk., 2020).

e. Efisiensi penjejakan

Uji efisiensi penjejakan digunakan untuk mengetahui kadar obat yang terjebak di dalam sistem NLC. Efisiensi penjejakan dilakukan dengan penimbangan sampel sebanyak 1 gram ditambahkan hingga 10 mL pelarut (*acetone:isopropyl alcohol*) dengan perbandingan (84:16). Co-Q10 yang tidak terjebak di dalam sistem akan terlarut dalam bentuk supernatan. Pengukuran selanjutnya yaitu menghitung konsentrasi obat bebas yang terjebak di dalam pelarut setelah sebelumnya dilakukan pengukuran kurva baku. Pengukuran persen efisiensi penjejakan dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis skema kerja efisiensi (Putranti dkk., 2017).

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan metode *T-test paired* berdasarkan variasi waktu pengadukan dengan membandingkan hasil yang diperoleh dalam uji karakteristik sebelum dan sesudah penyimpanan selama 28 hari pada suhu ruang 25°C.

HASIL DAN PEMBAHASAN

NLC Co-Q10

Komponen sistem NLC terdiri dari lipid padat, lipid cair, surfaktan, dan kosurfaktan. Penggunaan lipid padat bertujuan untuk mengurangi proses difusi molekul pada NLC yang akan mengakibatkan peningkatan retensi dan stabilitas dari komponen bioaktif. Lipid padat yang digunakan pada penelitian ini yaitu *cetyl palmitat*. Lipid cair yang digunakan yaitu *alpha tocopherol* yang memiliki fungsi untuk meningkatkan efisiensi enkapsulasi senyawa bioaktif (Weiss dkk., 2008 dan Shah dkk., 2016). Sistem NLC Co-Q10 yang dihasilkan dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Sistem NLC Co-Q10 yang dibuat dengan variasi pengadukan

Komposisi lipid padat yang digunakan lebih besar dibandingkan dengan lipid cair dalam formula NLC yaitu rasio 7:3 termasuk rasio yang cukup ideal. Lipid padat yang terkandung di dalam sistem akan membuat komponen bioaktif yang dibawa lebih banyak dan juga dapat mengurangi *burst release* pada bioaktif yang dibawa. Selain itu fungsi lipid padat juga dapat memerangkap senyawa bioaktif lebih baik. Rasio lipid padat, lipid cair dan surfaktan tidak berpengaruh secara nyata terhadap stabilitas sistem NLC yang dihasilkan. Penambahan lipid padat yang tinggi dapat berpengaruh terhadap efisiensi penjebakan, selain itu penambahan air dalam sistem NLC dapat membantu sistem lebih stabil saat proses pembuatan (Tamjadi dkk., 2013). Penambahan surfaktan pada konsentrasi dan komposisi formula memberikan pengaruh terhadap stabilitas NLC (Witayaudom dan Klinkasorn., 2017; Karnorachai dkk., 2014).

Formulasi sistem pembawa yang berbasis lipid dapat dengan mudah terbentuk dengan penggunaan konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi (McClements dan Rao., 2011). Penambahan lipid dan surfaktan juga memberikan pengaruh terhadap stabilitas NLC. Penambahan kombinasi surfaktan pada formulasi dapat berpengaruh dalam meningkatkan stabilitas sistem NLC dengan cara menjaga keseimbangan permukaan partikel pengemulsi (Han dkk., 2008). Faktor yang cukup berpengaruh dalam stabilitas sistem NLC diantaranya waktu pengadukan dan kecepatan yang tidak terkontrol dengan baik (Mc Clement., 2004).

Nilai pH

Hasil uji nilai pH NLC Co-Q10 dengan variasi waktu pengadukan 3, 6, dan 9 menit disajikan pada Tabel II. Analisis statistika menggunakan *T-test* berpasangan menunjukkan nilai 0,000 sig <0,05 yang berarti ada perbedaan yang signifikan hasil nilai pH sebelum dan sesudah penyimpanan selama 28 hari pada suhu ruang. Nilai pH pada proses pengadukan 3, 6 dan 9 menit semuanya mendekati 7 yang bersifat netral. Nilai pH mendekati netral lebih sesuai digunakan sebagai sediaan topikal yang seharusnya memiliki nilai pH antara 4 hingga 7 (Lambers dkk., 2006).

Tabel II. Nilai pH NLC *Coenzyme Q10* dengan variasi waktu pengadukan 3, 6, dan 9 menit

Hari	Menit	pH
0	F1	6,76 ± 0,01
	F2	6,73 ± 0,02
	F3	6,67 ± 0,01
28	F1	6,45 ± 0,02
	F2	6,56 ± 0,01
	F3	6,57 ± 0,03

Keterangan :

F1 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 3 menit

F2 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 6 menit

F3 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 9 menit

Efisiensi Penjebakan

Pengujian efisiensi penjebakan dilakukan untuk mengukur kadar zat aktif dalam bentuk supernatan dalam sampel NLC yang dilakukan dengan metode sentrifugasi dan dianalisis dengan spektrofotometri, diukur pada panjang gelombang maksimal yang diperoleh yaitu λ 273,5nm. Secara teoritis panjang gelombang Co-Q10 adalah 275 nm (Eman dkk., 2016). Pergeseran panjang gelombang disebabkan oleh gugus aoksokrom pada Co-Q10 yang terikat pada gugus kromofor menyebabkan pergeseran panjang gelombang (Annisa dkk., 2016).

Efisiensi penjebakan NLC Co-Q10 dengan variasi waktu pengadukan 3, 6, dan 9 menit disajikan pada Tabel III. Analisis statistika menggunakan T Test berpasangan menunjukkan nilai 0,000 sig <0,05 berarti bahwa ada perbedaan yang signifikan hasil sebelum dan sesudah penyimpanan selama 28 hari.

Tabel III. Hasil uji efisiensi penjebakan NLC Co-Q10

Hari	Menit	Efisiensi (%)
0	F1	85,75 ± 2,05
	F2	85,96 ± 1,05
	F3	84,91 ± 1,12
28	F1	62,33 ± 0,88
	F2	65,86 ± 2,88
	F3	65,69 ± 2,87

Keterangan :

F1 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 3 menit

F2 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 6 menit

F3 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 9 menit

Penurunan nilai efisiensi penjebakan disebabkan oleh adanya perbedaan jenis maupun konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan sehingga mempengaruhi hasil yang diperoleh (Mistry dan Dipak., 2015). Proses pengadukan dalam pembuatan NLC ini mempengaruhi nilai efisiensi penjebakan yang diperoleh. Pengadukan menggunakan waktu yang singkat menyebabkan belum terbentuknya secara sempurna sistem dan zat aktif. Pengadukan yang terlalu lama juga dapat menurunkan nilai efisiensi penjebakan, karena ukuran yang terbentuk dalam sistem terlalu kecil sehingga kemampuannya menjerap bahan aktif lebih rendah (Rathod dkk., 2012)

Nilai efisiensi yang diperoleh sebelum dan sesudah penyimpanan selama 28 hari pada suhu ruang diperoleh nilai efisiensi penjebakan >50%. Nilai efisiensi penjebakan >50% termasuk ke dalam sediaan bersifat lipofilik dan nilai efisiensi penjebakan yang tinggi diakibatkan dari lipid padat yang berfungsi sebagai media penjerap lebih banyak sehingga muatan obat lebih banyak dan

nilai efisiensi yang tinggi menentukan bahwa obat lebih sesuai digolongkan ke dalam sediaan topikal (Rahmawan dkk., 2012).

Indeks Polidispersi

Indeks Polidispersi (IP) menggambarkan tingkat keseragaman pada suatu sistem dispersi. Semakin kecil nilai IP maka distribusi partikel dalam suatu sistem monodispersi lebih seragam. Indeks polidispersi diukur menggunakan metode *Dynamic Light Scattering* (DLS) pada alat *Particle Size Analyzer* (PSA) (Luo dkk., 2013).

Hasil uji indeks polidispersi NLC Co-Q10 dengan variasi waktu pengadukan 3, 6, dan 9 menit disajikan pada Tabel IV. Analisis statistika menggunakan *T-test* berpasangan nilai sig > 0,05 berarti bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan hasil sebelum dan sesudah penyimpanan selama 28 hari. Hasil pengujian indeks polidispersi ketiga variasi waktu pengadukan termasuk <0,5-0,7 (Luo dkk.,2013) yang menunjukkan bahwa sampel berupa monodispersi yang memiliki keseragaman dan distribusi yang baik (Danaei dkk., 2018 dan Nidhin dkk., 2008).

Tabel IV. Hasil uji indeks polidispersi NLC Co-Q10

Hari	Menit	IP
0	F1	0,412 ± 0,055
	F2	0,293 ± 0,041
	F3	0,495 ± 0,060
28	F1	0,475 ± 0,039
	F2	0,547 ± 0,033
	F3	0,380 ± 0,057

Keterangan :

F1 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 3 menit

F2 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 6 menit

F3 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 9 menit

Ukuran Partikel

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) umumnya memiliki ukuran partikel 10-1000 nm (Gardouh., 2018). Komposisi NLC salah satunya lipid padat dan lipid cair, lipid padat (Nidhin dkk., 2008). Lipid padat dan lipid cair dalam formula ini memiliki peran dalam mengecilkan ukuran partikel selain itu lipid padat mampu meningkatkan mobilitas molekul matriks setelah penambahan lipid cair dalam pembuatan NLC. Ukuran partikel yang cenderung kecil akan terdistribusi dengan baik sehingga sistem nanopartikel lebih stabil (Mu dan Feng., 2003).

Tabel V. Hasil uji ukuran partikel NLC Co-Q10

Hari	Menit	Ukuran partikel (nm)
0	F1	282,37 ± 15,68
	F2	270,57 ± 8,70
	F3	241,90 ± 7,62
28	F1	417,50 ± 2,43
	F2	159,50 ± 7,99
	F3	134,60 ± 3,67

Keterangan :

F1 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 3 menit

F2 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 6 menit

F3 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 9 menit

Hasil uji ukuran partikel NLC Co-Q10 dengan variasi waktu pengadukan 3, 6, dan 9 menit disajikan pada Tabel V. Analisis statistika menunjukkan ukuran partikel sebelum dan

Sesudah penyimpanan tidak terdistribusi normal. Uji *Wilcoxon* diperoleh nilai sig >0,05 sehingga dapat diketahui bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan sebelum maupun sesudah penyimpanan selama 28 hari. Faktor yang mempengaruhi ukuran partikel salah satunya kecepatan yang digunakan selama pembuatan NLC. Adanya peningkatan kecepatan mengubah bentuk partikel zat di bawah tekanan. Semakin tinggi kecepatan semakin banyak tekanan yang diperoleh sistem maka menghasilkan ukuran partikel yang kecil (Gardouh., 2018).

Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan untuk mengetahui tingkat kekentalan sistem NLC. Viskositas formulasi sistem NLC biasanya berkisar pada 18-26 cPs (Sinko., 2011). Semakin tinggi viskositas maka semakin tinggi stabilitasnya. Kisaran nilai viskositas yang diperoleh sistem NLC tergantung pada komposisi bahan yang digunakan, terutama jenis lipid dan surfaktan yang digunakan. Jumlah lipid padat yang ditambahkan lebih besar dari lipid cair dalam pembentukan NLC mampu meningkatkan viskositasnya (Muller dkk., 2002).

Hasil uji viskositas NLC Co-Q10 dengan variasi waktu pengadukan 3, 6, dan 9 menit disajikan pada Tabel VI. Analisis statistika menggunakan *T-test* berpasangan memperoleh nilai sig <0,05 sehingga dapat diketahui bahwa ada perbedaan yang signifikan sebelum dan sesudah penyimpanan selama 28 hari.

Tabel VI. Hasil uji viskositas NLC Co-Q10

Hari	Menit	Viskositas (cPs)	SD
0	F1	38,263	2,089
	F2	38,227	0,755
	F3	32,49	2,63
28	F1	78,16	1,78
	F2	93,60	7,55
	F3	69,75	5,10

Keterangan :

F1 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 3 menit

F2 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 6 menit

F3 = NLC dengan variasi waktu pengadukan 9 menit

Faktor yang mempengaruhi nilai viskositas antara lain suhu yang tinggi dan tekanan yang tinggi pada pembuatan NLC. Ukuran partikel juga dapat mempengaruhi viskositas. Ukuran partikel yang semakin kecil akan membuat viskositas menjadi rendah (Müller dkk., 2002). Viskositas sistem NLC dalam penelitian ini memperoleh hasil >30 cPs. Semakin meningkat viskositas sistem maka semakin tinggi stabilitasnya. Penggunaan surfaktan yang meningkat juga menunjukkan bagusnya tingkat kestabilan pada sistem (Van Dijke dkk., 2010).

KESIMPULAN

Evaluasi karakteristik NLC Co-Q10 memperoleh hasil yang baik pada variasi waktu pengadukan 9 menit dibandingkan 3 dan 6 menit yang ditandai pada hasil uji pH, efisiensi pengebakan, indeks polidispersi, ukuran partikel serta viskositas pada hari ke-0. Sistem NLC Co-Q10 tidak stabil selama 28 hari penyimpanan ditandai dengan perubahan signifikan pada seluruh karakteristik fisik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada PT. Konimex yang telah memberikan bantuan berupa bahan baku Coenzyme Q-10.

DAFTAR PUSTAKA

- Annisa, R., Hendradi, E., dan Melani, D., 2016, Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Meloxicam dengan lipid Monostearin dan Myglyol 808 Menggunakan metode Emulsifikasi, *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, **3** (3).
- Bank, G., Kagan, D., dan Madhavi, D., 2010, Coenzyme Q10: Clinical Update and Bioavailability, *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, **16** (2), 130-137.
- Chang, R., 2005, Kimia Dasar: Konsep – Konsep Inti jilid 2, Erlangga, Jakarta.
- Cirri, M., Bragagni, M., Mennini, N., dan Mura, P., 2012, Development of a New Delivery System Consisting in Drug in Cyclodextrin in Nanostructured Lipid Carrier for Ketoprofen Topical Delivery. *European Journal Pharmaceutical BiopharmaceuticalI*, **80**, 46-53.
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Mozafari, M., 2018, Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems, *Pharmaceutics*, **10**(2):2-17.
- Dangi, R., dan Shakya, S., 2013, Preparation, Optimization and Characterization of PLGA Nanoparticles, *International Journal of Pharmaceutical and Science*, **4** (7), 2810-2818.
- Eman, S. E., dan Rania, S. A., 2016, validation and application of vierordt's spectrophotometric method for simultaneous estimation of tamoxifen/coenzyme Q10 in their binary mixture and pharmaceutical dosage forms. *Asian Journal of Pharmaceutical Science*, **11**(2), 318-325.
- Gupta, R. B., dan Kompella, U. B., 2006, *Nanoparticle Technology for Drug Delivery*, Taylor and Francis Group, New York USA, **159**.
- Gupta, V., dan Karar, P. K., 2011, Optimization of process variables for the preparation of chitosan – alginate nanoparticle, *International journal of Pharmaceutical and Pharmacogn Science*, **3**(2), 78-80.
- Han, F., Li, S., Yin, R., Liu, H., dan Xu, L., 2008, Effect of surfactants on the formation and characterization of a new type of colloidal drug delivery system: nanostructured lipid carriers, *colloid and surfaces a: physicochem Eng aspect*, **315**, 210-216.
- Hung, L.C., Basri, M., Tejo, B.A., Ismail, R., Nang, H.L.L., Hassan, H.A., dan May, C.Y., 2011, An Improved Method for the Preparations of Nanostructured Lipid Carriers Containing Heat Sensitive Bioactives, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **87** (1), 180-186.
- Karn-orachai, K., Smith, S. M., Phunpee, S., Treethong, A., Puttipipatkachorn, S., Pratontep, S., dan Ruktanonchai, U. R., 2014, The effect of surfactant composition on the chemical and structural properties of nanostructured lipid carriers, *Journal of Microencapsulation*, **31**(6), 609–618.
- Lambers, H., Piessens, S., Bloem, H., Pronk, dan Finked, P., 2006, natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora, *International Journal of Cosmetics Science*, **28**, 359-370.
- Leung, D. Y. C., Wu, X., dan Leung, M. K. H., 2010, a review on production using catalyzed transesterification, *applied energy*, **87**, 1083-1095.
- Listiyana, A., Muti'ah, R., Suryadinata, A., dan Salsabilla, F.R., 2020, pengembangan sistem nanostructured lipid carrier (NLC) daun chrysanthemum cinerariifolium (trev) vis dengan variasi konsentrasi lipid, *Journal of Islamic MedicineI*, **4**(2), 86-94.
- Liu, Y., Wang, L., Zhao, Y., He, M., Zhang, X., Niu, M., dan Feng, N., 2014, Nanostructured Lipid Carriers Versus Microemulsions for Delivery of the Poorly Water Soluble Drug Luteolin, *International Journal of Pharmaceutics*, **476** (1-2), 169-177.
- Luo, Y., Wang, T.T.Y., Teng, Z., Chen, P., Sun, J., dan Wang, Q., 2013, encapsulation of indole-3-carbonil and 3,3-indolymethane in zein/carboxymethyl Chitosan nanoparticles with controlled property and improved stability, *Journal Food Chemistry*, **139**, 224-230.
- McClements, D. J., dan Rao, J., 2011, Food-grade nanoemulsions: formulation, fabrication, properties, performance, biological fate, and potential toxicity, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **51**(4), 285–330.
- McClements, D.J., Saliva Trujillo, L., Zhang, R., Zhang, Z., Zou, L., Yao, M., dan Xiao, H., 2016, Boosting the Bioavailability of Hydrophobic Nutrients, Vitamins, and Nutraceuticals in Natural Product using Excipient Emulsions, *Food Research International*, **88**, 140-152.

- Mistry, K. R., dan Dipak, K. S., 2015, SLNs can serve as the new brachytherapy seed: determining influence of surfactants on particle size of solid lipid microparticles and development of hydrophobised copper nanoparticles for potential insertion, *journal of chemical engineering & process technology*, **7**, 1-9.
- Muller, R.H., Radtke, M., dan Wissing, S.A., 2002, Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carrier (NLC) in Cosmetic and Dermatological Preparation, *Advance Drug Delivery Reviews*, **54**, S131S155.
- Naibaho, T.A., dan Sobirin, M.A., 2019, pengaruh Suplementasi Koenzim Q10 terhadap Kualitas Hidup pada Pasien Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, **8** (2), 910-920.
- Naseri, N., Valizadeh, H., Zakeri – Milani Parvin ., 2015, Solid Lipid Nanoparticle and Nanoparticle Lipid Carrier: structure, preparation and application, *adv Pharm Bull*, **5**(3), 305-313.
- Okonogi, S., dan Riangjanapatee, P., 2015, Physicochemical Characterization of Lycopene Loaded Nanostructured Lipid Carrier Formulation for Topical Administration, *International Journal of Pharmaceutics*, **478** (2), 726-735.
- Osol, A., 1980, *Remington's Pharmaceutical Science*, 16th ed, Mack Publishing Company, Easton-pensylvania, 104-135:244-262.
- Putranti, A.R., Primaharinastiti, R., dan Hendradi, E., 2017, Effectivity and physicochemical stability of nanostructured lipid carrier coenzyme Q10 in different ratio of lipid cetyl palmitate and alpha tocopheryl acetate as carrier, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **10** (2), 146-152.
- Rahmawan, T. G., dan Rosita, N.T.E., 2012, characterization of solid lipid nanoparticle p-methoxy cinnamic acid (PMCA) formulated with different lipid component stearic acid and cetyl alcohol, *Pharmaceutical Science*, 2229.
- Rangsinawong, W., Tansathien, K., Nuntharatanapon, N., Jaewjira, S., dan Opanasopit, P., 2017, development of *pueraria mirifica* nanoparticles for hair spray, *Thai Bulletin of Pharmaceutical Science*, **12**(2), 13-20.
- Rathod, U. C., Patel, A. K., dan Shah, D. A., 2012, statistical evaluation and optimization of influence of stirring speed and polymer concentration on hollow microspheres of diltiazem HCl, *School Reserch Library*, **4**(3), 972-978.
- Rohmah, M., Raharjo, S., Hidayat, C., dan Martien, R., 2019, formulasi dan stabilitas nanostructured lipid carrier campuran fraksi stearin dan olein minyak kelapa sawit, *jurnal aplikasi teknologi pangan*, **8**(1), 24-30.
- Shah, N. V., Seth, A. K., Balaraman, R., Aundhia, C. J., Maheshwari, R. A., dan Parmar, G. R., 2016, Nanostructured lipid carriers for oral bioavailability enhancement of raloxifene: Design and in vivo study, *Journal of Advanced Research*, **7**(3):423–434.
- Sinko, P., 2011, *physical Pharmacy and pharmaceutical Science 6th edition*, lippincot williams & wilkins, 355-367;469-473
- Tamjidi, F., Shahedi, M., Varshosaz, J., dan Nasirpour, A., 2013, Nanostructured Lipid Carriers (NLC): A Potential Delivery System for Bioactive Food Molecules, *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, **19**, 29-43.
- Taurina, W., Sari, R., Hafinur, C., Wahdaningsih, S., dan Isnindar., 2017, Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan terhadap Ukuran Nanopartikel Kitosan – Ekstrak Etanol 70% Kulit Jeruk Siam, *Traditional Medicine Journal*, **22** (1), 17-18.
- Van Dijke, K., Kobayashi, I., Schroën, K., Uemura, K., Nakajima, M., dan Boom, R., 2010, Effect of viscosities of dispersed and continuous phases in microchannel oil-in-water emulsification. *Microfluidics and Nanofluidics*, **9**(1), 77–85.
- Weiss, J., Decker, E. A., McClements, D. J., Kristbergsson, K., Helgason, T., dan Awad, T., 2008, Solid Lipid Nanoparticles as delivery systems for bioactive food components. *Food Biophysics*, **3**(2):146–154.
- Witayaudom, P., dan Klinkesorn, U., 2017, Effect of surfactant concentration and solidification temperature on the characteristics and stability of nanostructured lipid carrier (NLC) prepared from rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) kernel fat, *Journal of Colloid and Interface Science*, **505**,1082–1092.