

EKSPLORASI METODE *TRANSDERMAL* DALAM OPTIMALISASI BIOAVAILABILITAS COENZYME Q10 (CoQ10): *SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW*

Dewa Ngakan Gde Wahyu Mahatma Putra^{1*}, Khrisna Agung Cendekiawan²,
Nafisah Isnawati², Neny Poerwahyuningrum², Dea Maulidi Saputri³

¹Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Jember, Jawa Timur

²Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas dr. Soebandi, Jember Jawa Timur

³STIKes Widya Dharma Husada, Banten

Email Korespondensi: dewawahyu@unej.ac.id

Submitted: 21-05-2026, Reviewer: 01-06-2026, Accepted: 15-06-2026

ABSTRACT

Coenzyme Q10 (CoQ10) is a lipophilic endogenous compound essential for mitochondrial energy production and antioxidant defense. However, its clinical effectiveness is limited by poor oral bioavailability, primarily due to low aqueous solubility, high molecular weight, and extensive first-pass metabolism. This study aimed to systematically evaluate the potential of transdermal drug delivery systems (TDDS) as an alternative strategy to enhance the bioavailability and physicochemical properties of CoQ10. A systematic literature review was conducted following PRISMA 2020 guidelines, using PubMed, Scopus, and Google Scholar databases for studies published between 2021 and 2026. A total of 11 eligible studies were included after screening and selection. The findings indicate that various transdermal formulations, particularly nano- and lipid-based systems such as liposomes, nanostructured lipid carriers, ethosomes, and hydrogel-based systems, significantly improve CoQ10 solubility, stability, and skin permeation. Several studies reported notable enhancements in delivery performance, including up to 4–16-fold increases in transdermal efficiency and skin retention compared to conventional formulations. These improvements are attributed to reduced particle size, increased encapsulation efficiency, and enhanced interaction with the stratum corneum. Additionally, TDDS offers pharmacokinetic advantages such as bypassing first-pass metabolism and enabling controlled drug release. Despite these promising results, most evidence is derived from in vitro and ex vivo studies, with limited clinical validation. Therefore, further pharmacokinetic and clinical investigations are required to confirm the translation of these findings into improved systemic bioavailability. Overall, TDDS represents a promising platform for overcoming the limitations of conventional CoQ10 delivery.

Keywords: Bioavailability; Coenzyme Q10; Nanocarriers; Transdermal Drug Delivery System; Ubiquinone

ABSTRAK

Koenzim Q10 (CoQ10) merupakan senyawa lipofilik endogen yang berperan penting dalam produksi energi mitokondria dan sebagai antioksidan. Namun, efektivitas klinisnya masih terbatas akibat bioavailabilitas *oral* yang rendah, yang disebabkan oleh kelarutan air yang sangat rendah, berat molekul tinggi, serta metabolisme lintas pertama. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi sistem penghantaran obat transdermal (TDDS) dalam meningkatkan bioavailabilitas dan karakteristik fisikokimia CoQ10 melalui pendekatan *systematic literature review* (SLR) berdasarkan pedoman PRISMA 2020. Sebanyak 11 studi yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis dari database PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Hasil kajian menunjukkan bahwa berbagai formulasi transdermal, terutama berbasis *nano* dan lipid seperti liposom, *nanostructured lipid carriers* (NLC), *ethosome*, dan *hidrogel*, mampu meningkatkan kelarutan, stabilitas, serta permeasi CoQ10 melalui kulit. Beberapa studi melaporkan peningkatan efisiensi

penghantaran hingga 4–16 kali dibandingkan formulasi konvensional. Peningkatan ini dipengaruhi oleh ukuran partikel yang lebih kecil, efisiensi enkapsulasi yang tinggi, serta interaksi yang lebih baik dengan stratum korneum. Selain itu, TDDS juga menawarkan keuntungan farmakokinetik seperti menghindari metabolisme lintas pertama dan memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol. Meskipun demikian, sebagian besar bukti masih berasal dari studi *in vitro* dan *ex vivo*, sehingga diperlukan penelitian farmakokinetik dan klinis lebih lanjut untuk memastikan peningkatan bioavailabilitas secara sistemik. Secara keseluruhan, TDDS menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam mengatasi keterbatasan penghantaran CoQ10.

Kata Kunci: *Bioavailabilitas; Coenzyme Q10; Nanocarrier; Sistem Penghantaran Obat Transdermal; Ubiquinone*

PENDAHULUAN

Ubiquinone atau *Coenzyme Q10* (CoQ10; *ubiquinone/ubiquinol*) merupakan molekul lipofilik endogen esensial yang berperan sentral dalam mitochondrial electron transport dan *cellular redox balance*. Senyawa ini berfungsi sebagai pembawa elektron dan proton dalam respiratory chain, sekaligus bertindak sebagai *lipid-phase antioxidant* (Mantle et al., 2023; Zhang et al., 2023). Relevansi terapeutik CoQ10 semakin banyak diperhatikan pada berbagai kondisi, termasuk *cardiovascular diseases*, *neurodegenerative disorders*, dan *age-related decline*, terutama karena defisiensi CoQ10 telah dilaporkan pada konteks gangguan jantung dan neurologis serta dapat ditangani pada beberapa kasus (Salman et al., 2023; Каленикова et al., 2023). Namun demikian, meskipun memiliki peran biologis yang penting, efektivitas klinis suplementasi CoQ10 masih belum konsisten. Variasi respons klinis tersebut banyak dikaitkan dengan perbedaan *absorption*, *tissue distribution*, dan karakteristik formulasi yang digunakan (Duarte-Jurado et al., 2021; Kubo et al., 2023; Maciejewska-Stupska et al., 2024).

Keterbatasan utama formulasi CoQ10 konvensional berkaitan erat dengan profil *physicochemical* yang kurang menguntungkan. CoQ10

memiliki *aqueous solubility* yang sangat rendah, *molecular weight* yang tinggi, *lipophilicity* yang kuat, serta ketidakstabilan terhadap cahaya dan suhu, sehingga proses dissolution dan absorption di saluran pencernaan menjadi terbatas (Duarte-Jurado et al., 2021; Mantle et al., 2023; Mead et al., 2024; Pallotti et al., 2021). CoQ10 dalam bentuk kristal, khususnya, menunjukkan tingkat absorpsi yang sangat rendah dan memerlukan proses *micellization* sebelum dapat diserap. Oleh karena itu, bioavailabilitasnya sangat bergantung pada asupan lipid, kondisi gastrointestinal, serta strategi formulasi yang digunakan (Maciejewska-Stupska et al., 2024; Mantle et al., 2021; Mosallaei et al., 2024). Secara kuantitatif, bioavailabilitas oral CoQ10 dilaporkan hanya sekitar 2–3%, yang menunjukkan bahwa sebagian besar dosis oral tidak berhasil mencapai paparan sistemik yang memadai (Maciejewska-Stupska et al., 2024; Pallotti et al., 2021; Каленикова et al., 2024). Angka ini memperjelas bahwa permasalahan CoQ10 tidak hanya terletak pada rendahnya kelarutan, tetapi juga pada kegagalan formulasi oral dalam menghasilkan konsentrasi terapeutik yang stabil dan dapat diprediksi.

Dampak rendahnya bioavailabilitas oral tersebut juga tampak pada hasil klinis yang tidak

konsisten. Pada pasien henti jantung, pemberian CoQ10 oral 300 mg dua kali sehari selama tujuh hari dilaporkan tidak menghasilkan perbaikan bermakna pada parameter neurologis maupun biokimia, meskipun kadar plasma mengalami peningkatan (Каленикова et al., 2023, 2024). Hasil serupa juga dilaporkan pada pemberian oral tunggal sebelum operasi jantung, yang tidak menunjukkan efek terapeutik yang jelas (Каленикова et al., 2024). Dalam konteks penyakit neurodegeneratif, inkonsistensi hasil uji klinis sebagian besar dikaitkan dengan variasi bioavailabilitas antarformulasi (Mantle et al., 2021; Nankivell et al., 2025). Bahkan, pada defisiensi CoQ10 primer, sekitar 50% pasien dilaporkan tidak merespons terapi oral, yang semakin menegaskan bahwa rute dan sistem penghantaran menjadi faktor penting dalam menentukan efektivitas terapi (Paprocka et al., 2022). Dengan demikian, rendahnya bioavailabilitas oral CoQ10 bukan sekadar masalah formulasi, tetapi juga menjadi hambatan klinis yang dapat membatasi pencapaian konsentrasi terapeutik di jaringan target (Balakrishnan et al., 2021; Pallotti et al., 2021).

Sebagai respons terhadap keterbatasan tersebut, berbagai strategi *drug delivery* alternatif telah dikembangkan, termasuk formulasi nanomisel, liposomal, dan penggunaan ubiquinol yang dilaporkan memiliki profil penyerapan lebih baik dibandingkan beberapa bentuk konvensional (Jäger et al., 2025; Mantle et al., 2021; Nankivell et al., 2025; Xu et al., 2022). Di antara berbagai pendekatan tersebut, *transdermal drug delivery system* (TDDS) muncul sebagai strategi yang menjanjikan karena menawarkan keuntungan *pharmacokinetic*, seperti kemampuan untuk melewati lingkungan saluran cerna dan menghindari *hepatic first-pass metabolism*, sekaligus

memungkinkan pelepasan obat yang lebih teratur dan terkendali (Mantle et al., 2023; Каленикова et al., 2023). Namun, penerapan TDDS pada CoQ10 tidak sederhana. Stratum corneum, dengan struktur “*brick-and-mortar*”, merupakan barrier yang sangat selektif dan membatasi penetrasi sebagian besar senyawa, terutama molekul dengan molecular weight tinggi dan lipophilicity kuat (Maciejewska-Stupska et al., 2024). Dengan kata lain, sifat *physicochemical* intrinsik CoQ10 yang menyebabkan rendahnya bioavailabilitas oral juga menjadi tantangan besar dalam penghantaran transdermal yang efektif.

Perkembangan teknologi formulasi terbaru telah mencoba mengatasi tantangan tersebut melalui pengembangan *carrier* khusus, seperti *nanoemulsions*, *liposomes*, *transfersomes*, *ethosomes*, *solid lipid nanoparticles* (SLNs), dan *nanostructured lipid carriers* (NLCs). Sistem-sistem ini dirancang untuk meningkatkan *drug solubilization*, memperbaiki *thermodynamic activity*, meningkatkan stabilitas, serta memfasilitasi penetrasi melalui *skin barrier* melalui mekanisme seperti interaksi dengan *lipid matrix*, efek oklusi, dan deformabilitas vesikel (Duarte-Jurado et al., 2021; Mantle et al., 2023). Sebagai contoh, *nanoemulsions* dapat meningkatkan solubilization dan interaksi antarmuka dengan lipid kulit, sedangkan vesikel yang dapat berubah bentuk seperti *transfersomes* dan *ethosomes* mampu meningkatkan penetrasi dengan menyesuaikan diri terhadap mikrostruktur kulit (Maciejewska-Stupska et al., 2024; Zhang et al., 2023). Selain itu, lipid-based nanoparticles, termasuk SLNs dan NLCs, berkontribusi dalam meningkatkan stabilitas obat, memungkinkan controlled release, serta meningkatkan kapasitas drug loading

(Beaulieu et al., 2022; Mantle et al., 2021). Pendekatan ini penting karena tidak hanya menargetkan peningkatan *permeability*, tetapi juga berupaya memodifikasi karakteristik *physicochemical* utama CoQ10, termasuk *apparent solubility*, stabilitas, dan perilaku distribusinya.

Berdasarkan pertimbangan tersebut, evaluasi kritis terhadap potensi TDDS dalam mengoptimalkan penghantaran CoQ10 menjadi semakin penting. Rendahnya bioavailabilitas oral yang hanya berkisar 2–3%, kegagalan sebagian terapi oral dalam menghasilkan luaran klinis yang konsisten, serta keterbatasan pencapaian konsentrasi terapeutik pada jaringan target menunjukkan bahwa strategi penghantaran alternatif tidak lagi dapat dipandang sebagai isu formulasi semata, tetapi sebagai kebutuhan terapeutik. Oleh karena itu, *systematic literature review* ini bertujuan untuk menilai apakah *transdermal drug delivery systems* dapat meningkatkan bioavailabilitas CoQ10 dibandingkan dengan formulasi konvensional. Selain itu, penelitian ini juga mengevaluasi sejauh mana formulasi *transdermal* dapat memperbaiki karakteristik *physicochemical* CoQ10, khususnya dalam hal *solubility*, *stability*, dan *permeability*. Dengan mengintegrasikan bukti yang tersedia saat ini, tinjauan ini diharapkan dapat memperjelas peran TDDS sebagai strategi yang layak untuk mengatasi keterbatasan utama dalam penghantaran CoQ10.

METODE PENELITIAN

Desain Studi dan Protokol Review

Penelitian ini dilakukan sebagai *systematic literature review* (SLR) untuk mensintesis bukti terkini terkait potensi *transdermal drug delivery systems* (TDDS) dalam meningkatkan *bioavailability* dan karakteristik

physicochemical dari *ubiquinone* (CoQ10). Review ini mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 untuk memastikan transparansi metodologi, reprodutibilitas, dan *rigor* pada seluruh tahapan proses *review* (Page et al., 2021).

Kerangka PRISMA digunakan untuk memandu proses identifikasi, *screening*, penilaian *eligibility*, dan inklusi studi yang relevan. Pendekatan terstruktur ini memungkinkan evaluasi komprehensif terhadap berbagai strategi formulasi transdermal, termasuk sistem berbasis nano dan lipid, serta perannya dalam meningkatkan *delivery performance* CoQ10. Pertanyaan penelitian dirumuskan menggunakan kerangka PICO sebagai berikut:

1. *Population* (P): Studi yang melibatkan *Coenzyme Q10* (CoQ10) dalam aplikasi farmasi atau dermatologi.
2. *Intervention* (I): *Transdermal drug delivery systems*, termasuk *nanoemulsions*, *liposomes*, *ethosomes*, *transethosomes*, *solid lipid nanoparticles*, *nanostructured lipid carriers*, *hydrogels*, dan *microneedle-assisted systems*.
3. *Comparison* (C): Formulasi konvensional, CoQ10 bebas, atau pendekatan penghantaran *non-transdermal*.
4. *Outcome* (O): Peningkatan sifat *physicochemical* (misalnya *solubility*, *stability*, *encapsulation*), *transdermal permeation*, *skin retention*, serta indikator peningkatan *delivery performance* atau *bioavailability*.

Kriteria Kelayakan

Kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan sebelumnya diterapkan untuk memastikan pemilihan studi yang relevan dan berkualitas tinggi. Kriteria

ini diterapkan pada tahap screening judul, abstrak, dan *full-text*.

Tabel 1. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Aspek	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
Jenis studi	Artikel penelitian asli (eksperimental, in vitro, ex vivo, in vivo)	Review, editorial, komentar
Topik	Studi yang mengevaluasi transdermal delivery CoQ10 atau strategi formulasi terkait	Studi yang tidak terkait dengan CoQ10 atau transdermal delivery
Intervensi	Sistem transdermal berbasis nano atau lipid, hydrogel, sistem vesikular, microneedles	Sistem penghantaran non-transdermal saja
Outcome	Sifat physicochemical, skin permeation, retention, delivery efficiency	Studi tanpa outcome penghantaran atau physicochemical yang relevan
Tahun	2021–2026	Studi yang dipublikasikan sebelum 2021
Bahasa	English	Publikasi non-English

Strategi Pencarian Literatur

Pencarian literatur secara sistematis dilakukan pada tiga database elektronik utama: PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Strategi pencarian dirancang untuk mengidentifikasi studi yang meneliti *transdermal drug delivery systems* dan pendekatan formulasi yang bertujuan meningkatkan *bioavailability Coenzyme Q10 (CoQ10)*. Pencarian menggunakan kombinasi kata kunci berikut: “Transdermal Drug Delivery System”, “Ubiquinone”, “CoQ10”, dan “Coenzyme Q10”. Kata kunci tersebut dikombinasikan menggunakan operator Boolean (AND, OR) untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas pencarian. Pencarian dibatasi pada artikel yang dipublikasikan antara tahun 2021 hingga 2026 dan hanya mencakup publikasi berbahasa Inggris.

Seluruh data yang diperoleh diekspor dan dilakukan *screening* untuk menghilangkan duplikasi. Judul dan abstrak terlebih dahulu dievaluasi berdasarkan relevansi, kemudian dilanjutkan dengan evaluasi *full-text* berdasarkan kriteria *eligibility* yang telah ditentukan. Selain itu, daftar referensi dari artikel yang terpilih juga ditelusuri

secara manual untuk mengidentifikasi studi relevan yang mungkin tidak terdeteksi dalam pencarian *database*.

Ekstraksi dan Sintesis Data

Ekstraksi data dilakukan secara terstandarisasi terhadap seluruh artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Informasi yang diekstraksi meliputi nama penulis dan tahun publikasi, tujuan utama penelitian, jumlah sampel atau objek uji, metode penelitian, serta temuan utama (*key findings*) yang berhubungan dengan penggunaan metode *transdermal* dalam optimalisasi *bioavailabilitas Coenzyme Q10 (CoQ10)*. Fokus ekstraksi diarahkan pada hasil yang menunjukkan kemampuan formulasi *transdermal* dalam meningkatkan penghantaran CoQ10, terutama melalui peningkatan permeasi kulit, retensi, stabilitas, kelarutan, efisiensi enkapsulasi, pelepasan obat, dan indikator lain yang mencerminkan perbaikan *delivery performance*.

Data yang telah diekstraksi kemudian disusun dalam bentuk tabel ringkasan untuk memudahkan perbandingan antartudi. Sintesis dilakukan secara deskriptif-naratif

dengan menekankan pola temuan, kecenderungan hasil, serta hubungan antara karakteristik formulasi transdermal dan peningkatan bioavailabilitas CoQ10. Pendekatan ini dipilih karena studi yang dianalisis memiliki variasi yang cukup besar dalam hal desain penelitian, jenis formulasi, sistem carrier, jumlah sampel, model pengujian, serta parameter outcome yang dilaporkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pencarian literatur secara sistematis mengidentifikasi total 977 artikel dari tiga database elektronik, yaitu Scopus ($n = 54$), PubMed ($n = 33$), dan Google Scholar ($n = 890$). Pada tahap identifikasi, sebanyak 918 artikel dieliminasi berdasarkan kriteria yang telah ditentukan, termasuk duplikasi data ($n = 447$), studi yang tidak dipublikasikan dalam rentang tahun 2021–2026 ($n = 412$), artikel non–open access ($n = 38$), serta publikasi yang bukan original research ($n = 21$). Setelah tahap penyaringan awal ini, tersisa 59 artikel yang kemudian dilakukan screening berdasarkan judul dan abstrak. Pada tahap ini, 41 artikel dieliminasi karena tidak relevan dengan transdermal delivery system CoQ10 atau tidak memenuhi kriteria inklusi. Dengan demikian, sebanyak 18 artikel full-text dievaluasi untuk menentukan kelayakan.

Setelah evaluasi full-text, 7 studi kembali dieliminasi karena tidak sesuai dengan tujuan penelitian, pelaporan outcome yang tidak lengkap, atau tidak berfokus pada aspek physicochemical maupun transdermal delivery. Pada akhirnya, sebanyak 11 studi memenuhi seluruh kriteria dan dimasukkan dalam systematic review ini. Studi-studi tersebut sebagian besar terdiri dari penelitian *in vitro*, *in vivo*, serta beberapa studi klinis terbatas yang mengevaluasi berbagai formulasi

transdermal CoQ10 berbasis nano dan lipid, termasuk liposomes, nanostructured lipid carriers, hydrogels, dan sistem vesikular, dengan fokus pada peningkatan sifat physicochemical, skin permeation, dan delivery efficiency. Proses seleksi studi secara keseluruhan ditunjukkan pada Gambar 1.

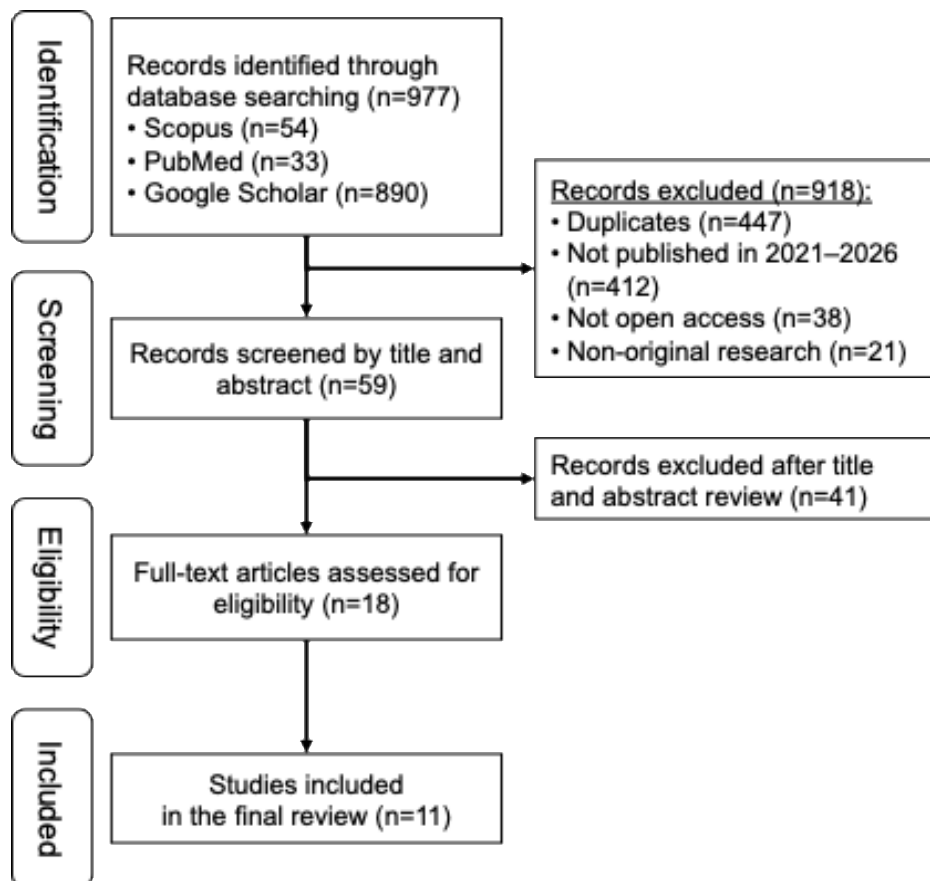
Temuan Penting

Sintesis dari studi yang termasuk menunjukkan bahwa transdermal drug delivery systems (TDDS) secara konsisten meningkatkan delivery performance CoQ10 dengan mengatasi keterbatasan berupa solubility yang rendah, lipophilicity yang tinggi, dan permeability yang terbatas. Carrier berbasis nano dan lipid—seperti liposomes, nanostructured lipid carriers (NLCs), ethosomes, dan transethosomes—memainkan peran utama dengan meningkatkan drug solubilization, stabilitas, serta interaksi dengan stratum corneum, sehingga memfasilitasi transdermal transport yang lebih efisien (Suyuti et al., 2023; Liang et al., 2025; Katari et al., 2025). Di antara sistem tersebut, NLCs menunjukkan entrapment efficiency yang tinggi (hingga 92.73%) dan particle size dalam skala nano, yang berkontribusi terhadap peningkatan permeation, stabilitas, dan drug release (Suyuti et al., 2023). Demikian pula, ultrasmall liposomes meningkatkan skin penetration dan menunjukkan efek biologis yang signifikan, termasuk penurunan oxidative stress serta perbaikan struktur collagen (Liang et al., 2025). Sistem vesikular yang bersifat deformable juga meningkatkan epidermal retention dan aktivitas anti-inflamasi, yang menegaskan efektivitasnya dalam localized delivery (T. Guo et al., 2025).

Sistem yang terintegrasi dengan hydrogel memberikan keuntungan tambahan, di mana formulasi hybrid mampu meningkatkan transdermal

efficiency lebih dari empat kali lipat serta bioavailability hingga 16.6 kali lipat dibandingkan CoQ10 bebas (Lu et al., 2025; L. Guo et al., 2025). Temuan yang berkaitan dengan studi klinis juga mendukung peningkatan ini, dengan beberapa formulasi menunjukkan peningkatan skin absorption hingga 4.6 kali lipat (Yang et al., 2024).

Secara keseluruhan, bukti yang ada menunjukkan bahwa TDDS secara signifikan meningkatkan penghantaran CoQ10 dalam hal permeation, retention, dan aktivitas fungsional. Namun, sebagian besar temuan masih didasarkan pada model preklinis, sehingga diperlukan studi klinis dan pharmacokinetic lebih lanjut untuk mengonfirmasi dampaknya terhadap systemic bioavailability.



Gambar 1. PRISMA Flowchart

Tabel 2. Ekstraksi Data Penelitian

Penulis, Tahun	Tujuan	Sampel	Metode	Temuan Penelitian
(d'Avanzo et al., 2022)	untuk mensintesis efek transdermal anti-inflammatory nanomedicine	10 sampel	In vivo	Aspasomes secara efektif menembus stratum corneum dan viable epidermis, sehingga memungkinkan transdermal delivery obat dengan potensi anti-inflamasi.
(Liang et al., 2025)	Untuk menghasilkan ultrasmall nanoliposomes secara efisien melalui microfluidics untuk transdermal delivery dengan efikasi tinggi dan terapi skin-aging	PBS, CoQ10, NLPUS, dan CoQ10@NLPUS	In vitro dan in vivo	CoQ10@NLPUS menangkap ROS yang diinduksi UVB, mengurangi sel senescent, menurunkan MMP-1, dan meningkatkan Col-I pada HSFs. Secara in vivo, sistem ini memperbaiki lesi kulit, mengurangi ketebalan epidermis dan inflamasi, memulihkan struktur collagen, meningkatkan Col-I, serta menurunkan MMP-1 mendekati level normal.
(T. Guo et al., 2025)	Untuk meningkatkan transdermal delivery curcumin melalui transethosomes yang dimediasi TPGS serta mengevaluasi deformability, stabilitas, dan efek anti-inflamasi	6 mencit per kelompok	In vivo	Sistem transdermal (misalnya Cur-TES) mengurangi inflamasi akut pada model pembengkakan telinga mencit. Transethosomes yang ditingkatkan dengan TPGS meningkatkan drug retention di epidermis, memungkinkan efek lokal dan aktivitas anti-inflamasi yang lebih baik, serta mendukung percutaneous delivery curcumin yang efektif.
(Suyuti et al., 2023)	Untuk mengevaluasi pengaruh rasio lipid yang berbeda terhadap sifat physicochemical, entrapment efficiency, dan stabilitas NLCs yang mengandung CoQ10	Tiga formulasi NLC-CoQ10	In vitro	NLCs meningkatkan transdermal delivery CoQ10 dengan meningkatkan skin permeation dan bioavailability, meningkatkan photostability, serta memfasilitasi drug release. Sistem ini menunjukkan entrapment efficiency tinggi (92.73%) dan particle size kecil (205.2 nm), yang mendukung penetrasi membran dan penghantaran yang efektif.
(Yang et al., 2024)	Untuk meningkatkan efikasi dan percutaneous penetration dari grape seed oil untuk terapi anti-wrinkle	30 sampel	Clinical trial	GSO-ILE secara signifikan meningkatkan transdermal penetration dan pelepasan CoQ10 yang stabil, meningkatkan absorpsi hingga 4.6 kali lipat dibandingkan emulsi konvensional, yang menunjukkan peningkatan bioavailability.
(Sabale et al., 2023)	Untuk meninjau perkembangan terbaru dalam proniosomal transdermal drug delivery dan berbagai aplikasinya	7 formulasi proniosomal gel (PNG1-7)	In vitro dan in vivo	Formulasi proniosomal yang mengandung CoQ10 yang telah dioptimasi dikembangkan dan menunjukkan potensi untuk terapi anti-aging secara transdermal pada mencit.
(Lu et al., 2025)	Untuk meningkatkan localized transdermal drug delivery menggunakan injectable hyaluronic acid hydrogel yang terintegrasi dengan hybrid nanovesicles	4 formulasi berbeda	In vitro	Hybrid-Gel meningkatkan efisiensi transdermal CoQ10 >4 kali lipat dan skin retention sekitar ~3.5 kali lipat (28.46 vs 6.53 µg/g), meningkatkan aktivitas antioksidan (DPPH•, O ₂ •- scavenging), menurunkan kadar IL-6, serta meningkatkan cellular uptake.



Penulis, Tahun	Tujuan	Sampel	Metode	Temuan Penelitian
(Kriplani & Guarve, 2022)	Untuk membahas pendekatan, formulasi, kelebihan, dan keterbatasan transdermal drug delivery untuk kanker	1694 pasien	randomized trial	CoQ10 topikal menunjukkan efikasi klinis: krim 1.5% memperbaiki superficial basal cell carcinoma pada 25% (n=160), sedangkan krim 3% memperbaiki squamous cell carcinoma pada 50% (n=25) dalam 6 minggu.
(Deng et al., 2022)	Untuk mengembangkan sistem transdermal non-invasif untuk kemoterapi melanoma yang mampu penetrasi dalam dan memodulasi ROS	3–6 sampel	In vitro dan in vivo	C-PNCs meningkatkan permeasi transdermal CoQ10 serta memungkinkan targeting jaringan dalam dan mitokondria. Sistem ini menurunkan ROS, melindungi fungsi mitokondria, menunjukkan efek antitumor sinergis, serta memberikan perlindungan terhadap kerusakan kulit akibat UV.
(L. Guo et al., 2025)	Untuk mengembangkan hydrogel injectable yang cerdas untuk enkapsulasi liposom yang efisien dan peningkatan transdermal drug delivery	Berbagai sampel	In vitro dan ex vivo	Berbagai jenis sampel digunakan, terutama liposomes dan hydrogels, termasuk ≥ 4 varian liposom (blank, CoQ10-loaded pada 3 konsentrasi, RhB-loaded) dan ≥ 3 jenis hydrogel (Gel, Lip-Gel, CoQ10/RhB Lip-Gel), serta kontrol dan sampel uji tambahan. Sistem hydrogel ini meningkatkan bioavailability CoQ10 hingga 16.6 kali lipat, meningkatkan penetrasi transdermal dan akumulasi lokal, menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat, serta meminimalkan absorpsi sistemik.
(Katari et al., 2025)	Untuk mengoptimalkan potensi ethosomes dalam terapi dermatologi	Membran kulit dan model hewan	In vitro dan in vivo	Ethosomes meningkatkan transdermal delivery dengan meningkatkan penetrasi, bioavailability, dan targeted delivery, serta menunjukkan efektivitas dalam mengurangi inflamasi dan rasa gatal, meningkatkan solubility obat, dan meminimalkan efek samping dibandingkan terapi oral.

Peningkatan Bioavailabilitas CoQ10 melalui Transdermal Drug Delivery Systems

Coenzyme Q10 (CoQ10) tetap merupakan molekul yang menantang untuk dihantarkan secara efektif karena profil physicochemical yang tidak menguntungkan, termasuk molecular weight yang tinggi (~863.3 g/mol), lipophilicity yang ekstrem, aqueous solubility yang sangat rendah, serta kerentanan terhadap degradasi akibat paparan cahaya. Karakteristik ini tidak hanya menyulitkan pengembangan formulasi tetapi juga membatasi kemampuannya untuk melewati biological barriers secara efisien. Oleh karena itu, berbagai strategi penghantaran lanjutan telah dikembangkan untuk meningkatkan solubility, stabilitas, dan delivery performance secara keseluruhan, khususnya pada sistem transdermal di mana "bioavailability" sering diartikan sebagai peningkatan permeation dan retention di dalam atau melintasi skin barrier (Domínguez-Delgado et al., 2023; L. Guo et al., 2025; Suyuti et al., 2023).

Salah satu alasan utama eksplorasi rute penghantaran alternatif adalah keterbatasan formulasi oral konvensional. Meskipun data pharmacokinetic langsung yang membandingkan bioavailability CoQ10 oral tidak secara eksplisit tersedia dalam literatur, keterbatasan physicochemical yang mendasari sangat menunjukkan adanya absorpsi yang suboptimal dan bervariasi. Aqueous solubility yang rendah dan instabilitas secara luas diakui sebagai hambatan utama yang memerlukan strategi formulasi untuk meningkatkan parameter terkait bioavailability (Domínguez-Delgado et al., 2023; Suyuti et al., 2023). Dalam konteks yang lebih luas, penghantaran obat secara oral secara inheren berkaitan

dengan first-pass metabolisme dan variabilitas gastrointestinal, yang dapat semakin menurunkan paparan sistemik serta konsistensi outcome terapeutik (Sabale et al., 2023; Taleuzzaman et al., 2022). Oleh karena itu, bahkan tanpa perbandingan kuantitatif langsung, rasional untuk mengembangkan sistem penghantaran alternatif seperti TDDS tetap kuat.

Transdermal drug delivery systems menawarkan keuntungan pharmacokinetic yang jelas yang secara langsung mengatasi keterbatasan tersebut. Salah satu keuntungan utama adalah kemampuan untuk menghindari first-pass metabolisme, sehingga berpotensi meningkatkan ketersediaan obat secara sistemik dan mengurangi kehilangan akibat metabolisme (Kriplani & Guarve, 2022; Taleuzzaman et al., 2022). Selain itu, TDDS memungkinkan pelepasan obat yang bersifat sustained dan controlled, yang dapat mempertahankan kadar obat yang lebih stabil seiring waktu. Fitur ini didukung oleh penggunaan matriks lanjutan seperti hydrogels dan sistem berbasis vesikel, yang dapat direkayasa untuk mengatur release kinetics dan meningkatkan delivery efficiency (T. Guo et al., 2025; Hu et al., 2024; Lu et al., 2025). Strategi yang lebih baru seperti microneedle-assisted delivery semakin meningkatkan kemampuan ini dengan memfasilitasi transport yang terkontrol melintasi skin barrier langsung ke sirkulasi sistemik (Bandiwadkar et al., 2024). Secara keseluruhan, karakteristik ini menempatkan TDDS sebagai platform yang menjanjikan untuk meningkatkan profil pharmacokinetic CoQ10.

Efektivitas TDDS sangat bergantung pada kemampuan sistem formulasi untuk mengatasi stratum corneum, yang merupakan barrier utama dalam transport transdermal. Untuk mengatasi hal ini, berbagai carrier

lanjutan telah dikembangkan, termasuk liposomes, ethosomes, transethosomes, dan lipid-based nanoparticles. Sistem-sistem ini menggunakan berbagai mekanisme untuk meningkatkan permeation, seperti pengurangan particle size, peningkatan fluiditas membran, peningkatan deformability vesikel, serta perubahan organisasi lipid pada stratum corneum (Adnan et al., 2023; Liang et al., 2025; Musielak & Krajka-Kuźniak, 2024). Sebagai contoh, ultrasmall liposomes (<40 nm) telah terbukti meningkatkan skin permeation dan retention CoQ10 sekaligus menghasilkan efek biologis yang terukur pada model kulit (Liang et al., 2025). Demikian pula, vesikel yang mengandung etanol seperti ethosomes meningkatkan penetrasi dengan cara memfluidisasi lipid kulit, sementara sistem berbasis edge activator (transethosomes) lebih lanjut meningkatkan deformability dan delivery efficiency (L. Guo et al., 2025; Katari et al., 2025). Lipid nanoparticles, termasuk nanostructured lipid carriers, juga berkontribusi dengan meningkatkan drug loading, stabilitas, serta interaksi dengan skin barrier, sehingga memfasilitasi transport yang lebih efektif (Suyuti et al., 2023). Pada sistem yang lebih kompleks, integrasi nanocarriers dengan hydrogels memberikan manfaat tambahan seperti peningkatan hidrasi kulit, perpanjangan waktu retensi, serta controlled release, yang semuanya berkontribusi terhadap peningkatan delivery performance (L. Guo et al., 2025; Lu et al., 2025).

Bukti empiris dari studi yang ditinjau secara konsisten menunjukkan bahwa formulasi berbasis TDDS dapat secara signifikan meningkatkan penghantaran CoQ10 dibandingkan sistem konvensional atau bentuk bebas. Sebagai contoh, sistem hybrid vesicle-hydrogel menunjukkan peningkatan

efisiensi transdermal lebih dari empat kali lipat dibandingkan CoQ10 bebas (Lu et al., 2025). Demikian pula, formulasi hydrogel yang mengandung liposom dilaporkan mampu meningkatkan “bioavailability” hingga 16.6 kali lipat, meskipun parameter ini didasarkan pada performa penghantaran transdermal, bukan pharmacokinetics sistemik (L. Guo et al., 2025). Pendekatan lain, seperti emulsi berbasis ionic liquid, menunjukkan peningkatan skin penetration sebesar 4.63 kali lipat disertai perbaikan parameter klinis kulit (Yang et al., 2024). Temuan-temuan ini secara kolektif menunjukkan bahwa formulasi TDDS yang canggih mampu meningkatkan transport CoQ10 melintasi skin barrier secara signifikan serta meningkatkan efek biologis lokal.

Namun demikian, meskipun hasilnya menjanjikan, beberapa keterbatasan penting perlu diperhatikan. Sebagian besar studi masih bergantung pada model in vitro atau ex vivo, seperti Franz diffusion cells, yang tidak sepenuhnya merepresentasikan kondisi fisiologis manusia dan tidak secara langsung mengukur paparan sistemik (Lu et al., 2025; Wang et al., 2024). Selain itu, sebagian besar outcome yang dilaporkan berfokus pada skin permeation, retention, atau biomarker lokal, bukan parameter pharmacokinetic seperti plasma concentration, AUC, atau C_{max}. Hal ini menyulitkan untuk menyimpulkan secara definitif bahwa TDDS meningkatkan bioavailability sistemik dalam arti pharmacokinetic yang sebenarnya. Selain itu, variasi dalam desain formulasi, jenis carrier, dan metode evaluasi juga menyulitkan perbandingan antar studi dan membatasi standarisasi. Beberapa review juga menekankan perlunya studi pharmacokinetic dan klinis lebih lanjut untuk memvalidasi potensi translasi

sistem ini (Katari et al., 2025; Musielak & Krajka-Kuźniak, 2024).

Secara keseluruhan, bukti yang ada menunjukkan bahwa transdermal drug delivery systems meningkatkan efisiensi penghantaran CoQ10 melintasi skin barrier serta meningkatkan performa fungsionalnya dalam konteks dermatologi. Namun, meskipun peningkatan ini sering diinterpretasikan sebagai peningkatan “bioavailability”, bukti kuat yang menunjukkan peningkatan bioavailability sistemik masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian di masa depan perlu difokuskan pada studi pharmacokinetic dan klinis yang dirancang dengan baik untuk menjembatani kesenjangan antara peningkatan penghantaran transdermal dan outcome sistemik yang relevan secara klinis.

Peningkatan Karakteristik Physicochemical CoQ10 melalui Formulasi Transdermal

Penghantaran transdermal CoQ10 secara intrinsik sulit karena molekul ini tidak sesuai untuk penetrasi kulit secara pasif. CoQ10 praktis tidak larut dalam air, sangat lipofilik, dan memiliki ukuran relatif besar dengan molecular weight sebesar 863.3 g/mol, yang semuanya menyulitkan integrasinya dalam sistem topikal konvensional serta menurunkan kemampuannya untuk berdifusi melintasi stratum corneum (Suyuti et al., 2023). Keterbatasan ini semakin diperparah oleh struktur stratum corneum yang sangat terorganisir, terdiri dari sel keratinisasi yang tertanam dalam matriks lipid, sehingga membatasi pergerakan senyawa berukuran besar dan kurang larut dalam air (Bandiwadekar et al., 2024; Liang et al., 2025). Selain itu, CoQ10 juga bersifat tidak stabil dan rentan terhadap degradasi akibat paparan cahaya, yang dapat semakin menurunkan nilai terapeutiknya ketika

diformulasikan dalam bentuk bebas tanpa perlindungan yang memadai (Suyuti et al., 2023). Secara keseluruhan, karakteristik ini menjelaskan mengapa CoQ10 memerlukan dukungan physicochemical berbasis formulasi sebelum penghantaran transdermal yang efektif dapat dicapai.

Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, sistem transdermal berbasis nano dan lipid dikembangkan untuk meningkatkan apparent solubility dan stabilitas CoQ10. Nanostructured lipid carriers (NLC) sangat relevan karena menyediakan lingkungan lipid yang mampu melarutkan senyawa lipofilik sekaligus melindunginya dari degradasi. Pada sistem NLC yang mengandung CoQ10, perubahan rasio lipid padat dan cair secara signifikan memengaruhi particle size, viskositas, dan entrapment efficiency, yang menunjukkan bahwa perilaku physicochemical CoQ10 dapat dimodulasi melalui desain formulasi yang rasional (Suyuti et al., 2023).

Liposomes dan ultrasmall nanoliposomes juga meningkatkan kompatibilitas dengan menjebak CoQ10 dalam lipid bilayer yang menyerupai lipid kulit, sehingga mendukung solubilization dan interaksi dengan skin barrier (Liang et al., 2025). Namun, karena liposomes konvensional kurang efektif dalam melewati celah antar sel yang sempit, carrier yang lebih deformable seperti ethosomes dan transethosomes dikembangkan. Sistem ini menggunakan etanol dan edge activators untuk meningkatkan fluiditas membran, deformability vesikel, serta kapasitas penetrasi, sehingga memberikan platform yang lebih kuat untuk menstabilkan dan menghantarkan molekul lipofilik seperti CoQ10 (Bandiwadekar et al., 2024; L. Guo et al., 2025; Lu et al., 2025). Demikian pula, sistem hybrid vesicle-hydrogel meningkatkan stabilitas formulasi dan

memungkinkan pelepasan yang lebih berkelanjutan, sementara nanoemulsions berbasis ionic liquid menunjukkan bahwa modifikasi kimia CoQ10 juga dapat meningkatkan kompatibilitas formulasi dan perilaku penghantarannya (d'Avanzo et al., 2022; Deng et al., 2022; Hu et al., 2024).

Performa sistem-sistem ini sangat dipengaruhi oleh beberapa karakteristik formulasi utama, terutama particle size, encapsulation efficiency, dan jenis carrier. Particle size sangat penting karena carrier berukuran lebih kecil memberikan kontak yang lebih luas dengan permukaan kulit dan dapat meningkatkan kedalaman penetrasi. Hal ini terlihat jelas pada studi yang menunjukkan bahwa ultrasmall liposomes dengan ukuran di bawah 40 nm memiliki permeation dan retention yang lebih baik, sementara nanopartikel lipid secara umum berkaitan dengan peningkatan penghantaran melalui stratum corneum (Liang et al., 2025; Suyuti et al., 2023). Encapsulation efficiency juga sangat penting karena menentukan seberapa efektif CoQ10 dapat dipertahankan dalam keadaan terlarut, terlindungi, dan siap diantarkan meskipun memiliki aqueous solubility yang rendah. Pada sistem NLC, formulasi yang paling optimal adalah yang menggabungkan entrapment efficiency tertinggi dengan particle size terkecil, yang menekankan pentingnya optimasi kedua parameter ini secara simultan (Suyuti et al., 2023). Komposisi carrier juga memengaruhi performa dengan mengatur stabilitas fisik dan interaksi dengan skin barrier. Pada lipid nanoparticles, rasio lipid secara langsung memengaruhi viskositas dan perilaku enkapsulasi, sedangkan pada sistem ethosomal dan transethosomal, etanol dan edge activators berperan penting dalam meningkatkan permeation melalui mekanisme fluidisasi dan deformabilitas

(Bandiwadekar et al., 2024; Lu et al., 2025). Sifat hydrogel juga memberikan kontribusi signifikan, terutama melalui peningkatan adhesi, controlled release, serta hidrasi stratum corneum, yang dapat memfasilitasi transport obat dan memperpanjang waktu retensi di lokasi aplikasi (d'Avanzo et al., 2022; Deng et al., 2022).

Peningkatan physicochemical ini tidak hanya bersifat observasi pada tingkat formulasi, tetapi juga berkaitan erat dengan peningkatan nyata dalam delivery performance transdermal. Sebuah hydrogel berbasis hyaluronic acid yang mengandung liposom CoQ10 dilaporkan mampu meningkatkan bioavailability hingga 16.6 kali lipat dibandingkan dispersi CoQ10 bebas, yang menunjukkan bahwa stabilisasi, controlled release, dan peningkatan hidrasi dapat secara signifikan meningkatkan efisiensi penghantaran (Deng et al., 2022). Demikian pula, sistem hybrid vesicle-hydrogel menunjukkan peningkatan efisiensi transdermal lebih dari empat kali lipat pada kulit porcine, sementara nanoemulsion berbasis ionic liquid Menthol-CoQ10 menunjukkan peningkatan penetrasi sebesar 4.63 kali lipat dibandingkan emulsi konvensional, disertai perbaikan biomarker terkait photoaging dan parameter skin barrier (d'Avanzo et al., 2022; Hu et al., 2024). Secara mekanistik, peningkatan ini kemungkinan berasal dari kombinasi beberapa efek, termasuk peningkatan kontak antarmuka melalui nanosizing, gangguan dan fluidisasi lipid stratum corneum oleh carrier lipid dan vesikel berbasis etanol, perlindungan terhadap degradasi melalui enkapsulasi, serta ketersediaan obat yang berkelanjutan melalui matriks hydrogel (Bandiwadekar et al., 2024; Deng et al., 2022; Liang et al., 2025; Suyuti et al., 2023). Namun demikian, beberapa keterbatasan tetap

perlu diperhatikan. Liposomes konvensional masih memiliki keterbatasan dalam penetrasi kulit yang dalam, dan beberapa review juga menyoroti isu yang belum terselesaikan terkait stabilitas jangka panjang, keamanan, harmonisasi regulasi, serta translasi klinis skala besar dari sistem dermal berbasis nanocarrier (Adnan et al., 2023; L. Guo et al., 2025). Meskipun demikian, bukti yang tersedia secara konsisten mendukung bahwa peningkatan karakteristik physicochemical CoQ10 melalui rekayasa formulasi transdermal merupakan prasyarat penting untuk meningkatkan delivery dan performa fungsionalnya.

SIMPULAN

Transdermal drug delivery systems (TDDS) menunjukkan potensi yang kuat dalam mengatasi keterbatasan utama yang terkait dengan penghantaran CoQ10. Penggunaan formulasi berbasis nano dan lipid tidak hanya meningkatkan karakteristik physicochemical CoQ10 seperti solubility, stability, dan kompatibilitas dengan kulit, tetapi juga meningkatkan efisiensi transdermal delivery melalui peningkatan permeation dan retention. Kemajuan ini secara konsisten didukung oleh bukti in vitro dan ex vivo yang menunjukkan peningkatan signifikan dibandingkan formulasi konvensional atau bentuk bebas. Namun demikian, meskipun hasil ini menjanjikan, bukti yang tersedia saat ini masih sebagian besar terbatas pada model preklinis, sehingga studi pharmacokinetic dan klinis yang lebih kuat masih diperlukan untuk memastikan apakah peningkatan tersebut benar-benar dapat diterjemahkan menjadi peningkatan systemic bioavailability.

REFERENSI

- Adnan, M., Haider, Md. F., Naseem, N., & Haider, T. (2023). Transethosomes: A Promising Challenge for Topical Delivery Short Title: Transethosomes for Topical Delivery. *Drug Research*, 73(04), 200–212. <https://doi.org/10.1055/a-1974-9078>
- Bandiwadekar, A., Khot, K. B., Gopan, G., & Jose, J. (2024). Microneedles: A Versatile Drug Delivery Carrier for Phytobioactive Compounds as a Therapeutic Modulator for Targeting Mitochondrial Dysfunction in the Management of Neurodegenerative Diseases. *Current Neuropharmacology*, 22(6), 1110–1128. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666221012142247>
- Beaulieu, S., Vachon, A., & Plourde, M. (2022). Women Have Higher Levels of CoQ-10 Than Men When Supplemented With a Single Dose of CoQ-10 With Monoglycerides Omega-3 or Rice Oil and Followed for 48 H: A Crossover Randomised Triple Blind Controlled Study. *Journal of Nutritional Science*, 11. <https://doi.org/10.1017/jns.2021.106>
- d'Avanzo, N., Cristiano, M. C., Marzio, L. D., Bruno, M. C., Paolino, D., Celia, C., & Fresta, M. (2022). Multidrug Idebenone/Naproxen Co-loaded Aspasomes for Significant In vivo Anti-inflammatory Activity. *Chemmedchem*, 17(9). <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200067>
- Deng, C., Zhuang, R., Ying, Z., Tu, J., Xu, X., Sun, C., & Jiang, L. (2022). Non-Invasive Transdermal Delivery Systems With Deep Tissue Penetrating Ability for Local ROS-

- Modulating Chemotherapy.
Advanced Functional Materials,
32(46).
<https://doi.org/10.1002/adfm.202206876>
- Domínguez-Delgado, C. L., Pozos-Nonato, S., Campos-Santander, K. A., Benavides, A. A., Pacheco-Ortín, S. M., Higuera-Piedrahita, R. I., Reséndiz-González, G., & Molina-Trinidad, E. M. (2023). Novel Nanotechnological Strategies for Skin Anti-Aging. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 24(11), 1397–1419. <https://doi.org/10.2174/1389201024666221223095315>
- Duarte-Jurado, A. P., Gopar-Cuevas, Y., Saucedo-Cárdenas, O., Loera-Arias, M. d. J., Montes-de-Oca-Luna, R., García-García, A., & Rodríguez-Rocha, H. (2021). Antioxidant Therapeutics in Parkinson's Disease: Current Challenges and Opportunities. *Antioxidants*, 10(3), 453. <https://doi.org/10.3390/antiox10030453>
- Guo, L., Zhang, J., Li, Y., Cheng, M., Liu, Y., Lu, G., Shen, Y., Shen, H., & Yu, Z. (2025). Hyperbranched Macromonomer-Based Gelation of Hyaluronic Acid for Efficient Liposome Encapsulation and Improved Transdermal Delivery. *Macromolecular Rapid Communications*, 46(16). <https://doi.org/10.1002/marc.202500310>
- Guo, T., Zhang, C., Chen, Y., Wu, Y., Liu, Z., Zhang, Y., & Feng, N. (2025). TPGS-mediated Transethosomes Enhance Transdermal Administration of Curcumin via Effects on Deformability and Stability. *Current Drug Delivery*, 22(4), 479–491. <https://doi.org/10.2174/0115672018279577231208055415>
- Hu, B., Ouyang, Y., Zhao, T., Wang, Z., Yan, Q., Qian, Q., Wang, W., & Wang, S. (2024). Antioxidant Hydrogels: Antioxidant Mechanisms, Design Strategies, and Applications in the Treatment of Oxidative Stress-Related Diseases. *Advanced Healthcare Materials*, 13(11). <https://doi.org/10.1002/adhm.202303817>
- Katari, S., Halder, P., Bhowmick, P., & Bhowmick, M. (2025). Unlocking the Potential of Ethosomes in Dermatological Treatments. *Drug Delivery Letters*, 15(4), 391–408. <https://doi.org/10.2174/0122103031333671250407165403>
- Kriplani, P., & Guarve, K. (2022). Transdermal Drug Delivery: A Step Towards Treatment of Cancer. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 17(3), 253–267. <https://doi.org/10.2174/1574892816666211202154000>
- Kubo, H., Yamamoto, Y., & Fujisawa, A. (2023). Orally Ingested Ubiquinol-10 or Ubiquinone-10 Reaches the Intestinal Tract and Is Absorbed by the Small Intestine of Mice Mostly in Its Original Form. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 72(2), 101–106. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.22-91>
- Liang, X. H., Lü, C., Zheng, F., Lan, Z., Wang, H., Shafiq, M., Pan, X., Chen, H., & Ma, M. (2025). High-Throughput Microfluidic Production of Ultrasmall Lecithin Nanoliposomes for High-Efficacy Transdermal Delivery and Skin-Aging Treatment. *Biomedicines*, 13(2), 322. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020322>

- Lu, G., Zhang, J., Ren, K. J., Cheng, M., Gong, N., Zeng, X., Li, Y., Liu, Y., Zeng, M., & Yu, Z. (2025). Injectable Hyaluronic Acid Hydrogel Integrated With Hybrid Nanovesicles for Synergistic Enhancement of Transdermal Drug Delivery. *Chemistry - A European Journal*, 31(58). <https://doi.org/10.1002/chem.202501465>
- Maciejewska-Stupska, K., Czarnecka, K., & Szymański, P. (2024). Bioavailability Enhancement of Coenzyme Q₁₀: An Update of Novel Approaches. *Archiv Der Pharmazie*, 357(8). <https://doi.org/10.1002/ardp.202300676>
- Mantle, D., Heaton, R. A., & Hargreaves, I. P. (2021). Coenzyme Q10, Ageing and the Nervous System: An Overview. *Antioxidants*, 11(1), 2. <https://doi.org/10.3390/antiox11010002>
- Mantle, D., López-Lluch, G., & Hargreaves, I. P. (2023). Coenzyme Q10 Metabolism: A Review of Unresolved Issues. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2585. <https://doi.org/10.3390/ijms24032585>
- Mosallaei, N., Malaekheh-Nikouei, A., Shirazi, S. S., Behmadi, J., & Malaekheh-Nikouei, B. (2024). A Comprehensive Review on Alpha-Lipoic Acid Delivery by Nanoparticles. *Bioimpacts*, 14(6), 30136. <https://doi.org/10.34172/bi.2024.30136>
- Musielak, E., & Krajka-Kuźniak, V. (2024). Liposomes and Ethosomes: Comparative Potential in Enhancing Skin Permeability for Therapeutic and Cosmetic Applications. *Cosmetics*, 11(6), 191. <https://doi.org/10.3390/cosmetics11060191>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., & Brennan, S. E. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372.
- Sabale, V., Charde, M., Dumore, N. G., & Mahajan, U. (2023). Recent Developments in Proniosomal Transdermal Drug Delivery: An Overview. *Current Drug Delivery*, 20(6), 683–693. <https://doi.org/10.2174/1567201819666220422153059>
- Salman, F., Hussein, A. J., & Kamel, J. H. (2023). Co-Enzyme Q-10 and Its Effect on Periodontal Disease and Oral Cancer: A Systematic Review Article. *Acta Scientific Medical Sciences*, 7(3), 92–103. <https://doi.org/10.31080/asms.2023.07.1480>
- Suyuti, A., Hendradi, E., & Purwanti, T. (2023). Physicochemical Characteristics, Entrapment Efficiency, and Stability of Nanostructured Lipid Carriers Loaded Coenzyme Q10 With Different Lipid Ratios. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(3)(27(3)), 1134–1142. <https://doi.org/10.29228/jrp.404>
- Taleuzzaman, M., Mirza, Mohd. A., Jahangir, M. A., Jain, P., Verma, R., Ahsan, M. J., Chettupalli, A. K., & Muheem, A. (2022). Transdermal Nutraceuticals Delivery System for CNS Disease. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 21(10), 977–993. <https://doi.org/10.2174/1871527321666220112154051>



- Wang, H., Shao, Q., Zhang, Y., Ding, J., Yang, M., Yang, L., Wang, W., Cui, P., Dai, Z., & Ma, L. (2024). Preparation and Evaluation of Liposomes Containing Ethanol and Propylene Glycol as Carriers for Nicotine. *Current Drug Delivery*, 21(2), 249–260. <https://doi.org/10.2174/1567201820666230428122845>
- Yang, B., Zhang, X., Zhang, L., Wu, J., Wang, W., Huang, Q., Wang, Z., Zhang, J., Xu, T., Wu, C., & Zhang, J. (2024). Ionic Liquid-Based Grapeseed Oil Emulsion for Enhanced Anti-Wrinkle Treatment. *Pharmaceuticals*, 17(10), 1273. <https://doi.org/10.3390/ph17101273>
- Zhang, Q., Xia, M., Zheng, C., Yang, Y., Bao, J., Dai, W., & Mei, X. (2023). The Cocrystal of Ubiquinol: Improved Stability and Bioavailability. *Pharmaceutics*, 15(10), 2499. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15102499>
- Каленикова, Е. И., Gorodetskaya, E. A., Поварова, О. В., & Os, M. (2023). Prospects of Intravenous CoenzymeQ10 Administration in Emergency Ischemic Conditions. <https://doi.org/10.20944/preprints202312.1073.v1>

