

Optimasi Proses Pembuatan dan Karakterisasi Fisik Niosom Sinkonin

Optimization Process and Characterization Cinchonine Niosomes

Hariyanti^{1,2*}, Sophi Damayanti², Sasanti Tarini²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl. Raya Dukuwaluh, Dukuwaluh, Kembaran, Purwokerto 53182, Indonesia

²Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesha, Bandung, Indonesia

*Corresponding author email: hariyanti0880@gmail.com

Received 6-11-2019

Accepted 25-11-2019

Available online 30-12-2019

ABSTRAK

Sinkonin praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam kloroform dan alkohol. Hal ini berdampak pada rendahnya penetrasi *transfollicular* sinkonin, karena hanya bahan aktif hidrofilik yang mampu melewati *hair follicle*. Dengan demikian, dibutuhkan satu sistem penghantaran yang mampu menurunkan hidrofobisitas sinkonin untuk meningkatkan penetrasi sinkonin ke *follicle*. Niosom merupakan vesikel ampifilik dengan struktur lapisan rangkap yang terbentuk dari hidrasi kombinasi surfaktan nonionik dan kolesterol yang mampu menurunkan hidrofobisitas sinkonin. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan proses pembuatan niosom sinkonin yang optimum. Pembuatan niosom sinkonin diawali dengan menentukan temperatur gelas (Tg) dari span 60 dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), kemudian dilanjutkan dengan optimasi proses meliputi: optimasi kecepatan rotavapor pembentukan film lapis tipis, temperatur hidrasi, kecepatan rotavapor hidrasi, waktu hidrasi, dan waktu sonikasi. Karakteristik vesikel niosom yang optimal meliputi: ukuran partikel dan indeks polidispersitas dengan menggunakan *Particle Size Analyzed* (PSA) serta efisiensi penjeratan sinkonin dengan menggunakan KCKT. Temperatur gelas (Tg) span 60 45 ± 2 °C, kecepatan rotavapor pembentukan film lapis tipis niosom 210 rpm, temperatur hidrasi 55 ± 2 °C, kecepatan rotavapor hidrasi 210 rpm, waktu hidrasi 20 menit, waktu sonikasi suspensi niosom 1 menit. Ukuran vesikel yang diperoleh adalah 100–200 nm, indeks polidispersitas 0,2–0,4 dan efisiensi penjeratan niosom sinkonin $84,49 \pm 0,0025\%$. Proses pembuatan niosom sinkonin memiliki pengaruh besar terhadap hasil ukuran vesikel dan efisiensi penjeratan niosom sinkonin.

Kata kunci: optimasi proses pembuatan niosom, sinkonin, sinkonin niosom.

ABSTRACT

Cinchonine is practically insoluble in water and slightly soluble in chloroform and alcohol that resulted in low transfollicular penetration. Thus, it requires a delivery system capable of decreasing its hydrophobicity to improve its penetration through the follicles. Niosomes, vesicles with double-layer structure produced from the hydration of combination of nonionic surfactant and cholesterol, are able to decrease cinchonine hydrophobicity. This study aims to determine the optimum cinchonine niosomes manufacturing process. The gel-liquid transition temperature (T_g) of span 60 was analyzed with Differential Scanning Calorimetry (DSC). The process optimization of niosomes manufacturing included rotavapor velocity at the thin-layer film formation, hydration temperature, rotavapor velocity at hydration, hydration time, and sonication time. The optimized niosome vesicles were characterized for their particle size and polydispersity index by Particle Size Analyser (PSA) as well as entrapment efficiency of cinchonine by using HPLC. The T_g of span 60 was $45\pm 2^\circ\text{C}$, while the optimized processes for niosomes manufacturing was as follow: rotavapor velocity at the thin-layer film formation 210 rpm, temperature of hydration $55\pm 2^\circ\text{C}$, rotavapor velocity of hydration was 210 rpm, hydration time was 20 minute, and sonication time of niosomes suspension 1 minute. The size of the particle of the formed niosomes was 100–200 nm with a polydispersity index of 0.2–0.4, while the entrapment efficiency of cinchonine niosomes was $84.49\pm 0.0025\%$. It can be concluded that the process of manufacturing of cinchonine niosomes has a major influence on its vesicle size and the entrapment efficiency of cinchonine niosomes.

Key words: *cinchonine, cinchonine niosomes, optimization process of niosomes.*

Pendahuluan

Sinkonin merupakan senyawa alkaloid dari ekstrak *Cinchona Sp* yang memiliki karakteristik berbentuk kristal berwarna putih atau sebuk bergranul. Sinkonin praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam kloroform dan alkhohol, sehingga hidrofobitas sinkonin sangat tinggi (Mink *et al.*, 2008).

Kulit manusia merupakan *barrier* yang efektif dan selektif terhadap permeasi bahan kimia. Secara umum, epidermis khususnya *stratum corneum* terdiri dari struktur *brick* dan *mortar* yang menjadi *barrier* utama sehingga sangat sedikit senyawa yang mampu berdifusi ke dalam sirkulasi sistemik

melewati *stratum corneum*. Penetrasi obat transdermal dapat melalui 3 mekanisme: melalui kelenjar keringat (*transappendageal*), kelenjar *sebaceous* (*transfollicular*), dan melewati *stratum corneum* melalui *intercellular* dan *transcellular*. Penetrasi suatu senyawa aktif melewati kulit sangat dipengaruhi oleh sifat lipofilisitas dan koefisien partisi (Marwah *et al.*, 2016; Kurmi *et al.*, 2017; Dragicevic dan Maibach, 2015; Ghanbarzadeh *et al.*, 2015; Auda *et al.*, 2016).

Penetrasi *transfollicular* hanya memiliki luas area 0,1% dari seluruh luas permukaan kulit. *Follicle* bersifat lipofilik, netral, dan nonpolar akibat adanya

sebum yang dihasilkan oleh kelenjar *sebaceous* dengan kecepatan ekskresi sebum dari 0,74–1,56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$. Sebum merupakan campuran lipid 43% trigliserida, 12% squalen, 26% sterol dan lemak ester, 1% sterol bebas, dan 16% asam lemak bebas. Dengan kondisi tersebut, dibutuhkan *nanocarrier* seperti liposom, niosom, dan nanopartikel yang mampu menghantarkan sinkonin melewati *follicle* (Kurmi *et al.*, 2017).

Niosom merupakan vesikular generasi ke-2 dengan struktur lapisan rangkap yang terbentuk dari hidrasi kombinasi surfaktan nonionik dan kolesterol. Niosom memiliki struktur dan karakteristik yang sama dengan liposom, keduanya mempunyai bagian hidrofilik dan hidrofobik (amfifilik), yang berpotensi dalam penghantaran obat melalui kulit. Niosom mempunyai kemampuan sebagai enkapsulasi terhadap senyawa hidrofilik dalam inti vasikel maupun penjeratan terhadap senyawa hidrofobik pada lapisan *bilayer* sehingga dapat menurunkan sifat hidrofobitasnya. Di samping itu, niosom juga memiliki kemampuan dalam mengendalikan pelepasan senyawa obat melalui permukaan dengan memodifikasi formula vesikel niosom (Kurmi *et al.*, 2017).

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah: rotavapor Heidolph WB 2000, neraca analitik (Mettler toledo), spektrofotometer UV/Vis (Beckman Coulter DU 720), Delsa TM Nano C

Particle Analyzer (Beckman Coulter), pengaduk magnetik (IKA RW20 Digital), kuvet semimikro, KCKT (Water), nanosep 10K *cut-off* dengan kolom Nova-Pak, C18, dan alat gelas lainnya. Bahan-bahan yang digunakan adalah span 60 (100 μmol) dari Sigma Aldrich, sinkonin 0,03% b/v (PT. Sinkona Lestari Indonesia), kolesterol 15% dari jumlah surfaktan (Sigma Aldrich), kloroform (Merck), asetonitril (J.T. Baker), akuabides steril (Ipha), kalium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4), asam fosfat (H_3PO_4).

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan niosom sinkonin

Span 60, sinkonin, dan kolesterol dilarutkan dalam 15 ml kloroform di dalam *round bottom flask*. Kemudian kloroform dievaporasi dengan *rotary evaporator* pada temperatur gelas sampai terbentuk film lapis tipis yang kering (± 10 menit). Film lapis tipis tersebut diimpan dalam desikator kemudian divakum selama 1 jam dan didiamkan selama semalam pada suhu ruang untuk memastikan sisa kloroform yang digunakan telah hilang. Film lapis tipis kemudian dihidrasi dengan 10 ml akuadeion dengan kecepatan *rotavapor* optimum, pada temperatur optimum, selama waktu optimum untuk menghasilkan suspensi niosom yang homogen. Kemudian suspensi niosom yang dihasilkan disonikasi untuk mendapatkan ukuran vesikel 100-400 nm.

Tabel 1. Formula niosom sinkonin

Komponen (Satuan)	Jumlah
Span 60 (μmol)	100
Sinkonin (%b/v)	0,03
Kolesterol (% dari jumlah surfaktan)	15

2. Penentuan temperatur gelas (T_g)

Span 60 dianalisis dengan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dengan laju pemanasan $2^\circ\text{C}/\text{menit}$ dari rentang temperatur $30\text{--}100^\circ\text{C}$.

3. Optimasi kecepatan rotavapor pembentukan film lapis tipis

Formula dilarutkan dengan 15 ml kloroform kemudian dibuat film lapis tipis dengan variasi kecepatan rotavapor 60, 90, 120, 150, dan 210 rpm pada temperatur T_g . Kecepatan rotavapor yang menghasilkan film lapis tipis merata pada dasar labu yang digunakan pada proses berikutnya.

4. Optimasi temperatur hidrasi film lapis tipis

Film lapis tipis yang terbentuk dihidrasi dengan akuadeion 10 ml dengan kecepatan rotavapor 210 rpm pada variasi temperatur 45, 50, 55, dan 60°C . Temperatur yang menghasilkan suspensi koloid yang homogen digunakan pada proses berikutnya.

5. Optimasi kecepatan rotavapor hidrasi film lapis tipis

Film lapis tipis yang terbentuk dihidrasi dengan akuadeion 10 ml pada suhu optimum dengan variasi kecepatan rotavapor 60, 90, 120, 150, dan 210 rpm. Kecepatan rotavapor

yang menghasilkan suspensi koloid yang homogen digunakan pada proses berikutnya.

6. Optimasi waktu hidrasi film lapis tipis

Film lapis tipis yang terbentuk dihidrasi dengan akuadeion 10 ml pada suhu optimum dengan variasi waktu hidrasi 15, 20, 25, dan 30 menit. Waktu hidrasi yang menghasilkan suspensi niosom dengan ukuran vesikel (optimum: $100\text{--}400\text{ nm}$) dan indeks polidispersitas terkecil digunakan pada proses berikutnya.

7. Optimasi waktu sonikasi

Suspensi niosom sinkonin yang terbentuk disonikasi dengan variasi waktu 1, 2, 3, dan 4 menit (dengan siklus 1 menit *on* dan 10 detik *off*). Selama sonikasi dilakukan pengamatan terhadap perubahan temperatur. Kemudian dilakukan analisis ukuran vesikel dan indeks polidispersitas dengan menggunakan *Particle Size Analyzed* (PSA). Waktu sonikasi yang memberikan ukuran vesikel (optimum $100\text{--}400\text{ nm}$) dan indeks polidispersitas terkecil digunakan pada proses berikutnya.

8. Penetapan efisiensi penjeratan

Efisiensi penjeratan niosom terhadap sinkonin ditentukan dengan menggunakan KCKT pada

panjang gelombang maksimum 288 nm, fase gerak 10% asetonitril dalam 0,1 M buffer fosfat pH 3 (KH₂PO₄-H₃PO₄) dengan detektor UV, volume sample 50 µl, dengan kecepatan 1 ml/menit, dan waktu retensi sinkonin ±4-5 menit.

Efisiensi penjeratan niosom sinkonin (*Entrapment Efficiency, EE*) dalam sistem vesikel dapat ditentukan dari jumlah bahan aktif yang terjerat dalam niosom dibandingkan terhadap jumlah bahan aktif teoritis:

$$EE = \frac{\text{Total zat aktif yang terjerat dari pengukuran}}{\text{Total zat aktif teoritis}} \times 100\%$$

Hasil dan Pembahasan

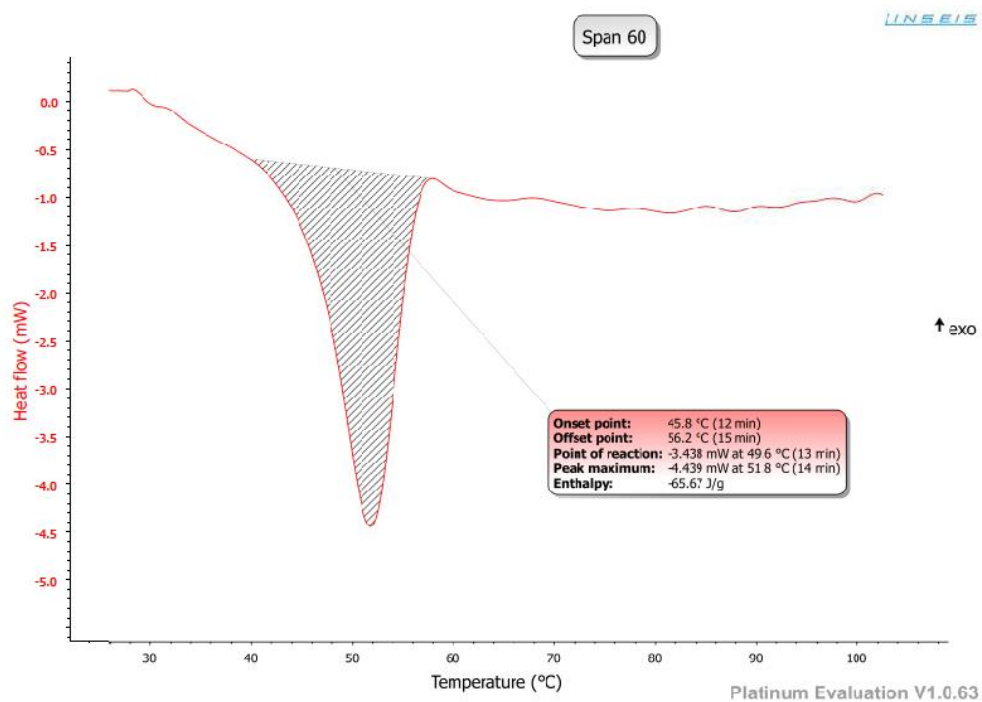
Penentuan temperatur gelas penting karena dapat mempengaruhi proses pembentukan vesikel dan optimasi penjeratan sinkonin di dalam lapisan lipid *bilayer* niosom. Hasil analisis DSC (Gambar 1) menunjukkan bahwa temperatur gelas span 60 adalah 45±2 °C. Pada kondisi ini struktur span 60 masih dalam kondisi baik, ikatan antar molekul tidak terputus dan menjadi renggang sehingga dapat memaksimalkan proses penjeratan sinkonin ke dalam bagian hidrofobiknya (Moghassemi dan Hadjizadeh, 2014).

Pada proses pembentukan film lapis tipis, span 60 dan kolesterol terlarut dalam kloroform secara molekular, kemudian saat kloroform diuapkan maka span 60 dan kolesterol akan membentuk struktur lapisan *bilayer* yang planar, untuk mencapai kondisi stabil, sisi hidrofob akan terlindungi di bagian dalam dan sisi hidrofil berada di lapisan luar. Hasil optimasi kecepatan rotavapor saat pembentukan film lapis tipis adalah 210 rpm. Kecepatan

rotavapor berperan sebagai pengadukan sehingga mampu menghasilkan film lapis tipis yang merata. Pengamatan pada pembentukan film lapis tipis dilakukan secara visual dengan mengamati film lapis tipis yang terbentuk secara merata pada dasar labu. Kemudian film lapis tipis ini dimasukkan ke dalam desikator, divakum selama 1 jam dan didiamkan selama 1 malam. Hal ini bertujuan untuk menghilangkan sisa kloroform yang digunakan sehingga film lapis tipis benar-benar kering, sehingga saat ditambahkan akuadeion dapat terhidrasi secara maksimal. Hasil optimasi temperatur saat hidrasi adalah 55±2 °C. Temperatur hidrasi berperan penting dalam proses pembentukan, penjeratan zat aktif, dan ukuran dari vesikel yang dihasilkan, dengan cara menginduksi pembentukan, kerapatan susunan rantai hidrofobik dan perubahan bentuk vesikel niosom. Temperatur hidrasi optimum (55±2 °C) ditandai dengan terbentuknya suspensi koloid yang homogen. Temperatur hidrasi dari span 60 (±5 °C di atas titik lelehnya), pada kondisi ini

susunan struktur rantai hidrofobik dan fluiditas vesikel niosom sinkonin dalam kondisi optimum. Temperatur hidrasi yang tinggi disebabkan karena span 60 memiliki rantai alkil (gugus hidrofobik) panjang, yang berpengaruh terhadap

diameter vesikel sehingga volume vesikel menjadi besar dan kemampuan penjeratan terhadap sinkonin juga lebih besar dibandingkan jenis span yang lain (Moghassemi dan Hadjizadeh, 2014).



Gambar 1. Thermogram span 60.

Pada temperatur hidrasi optimum (55 °C), span 60 memiliki permeabilitas yang baik sehingga memungkinkan untuk menggabungkan bahan aktif baik yang bersifat hidrofilik maupun hidrofobik. Hal ini menguntungkan dalam formulasi untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif yang bersifat hidrofobik. Seringkali pada kondisi ini ditandai dengan adanya peningkatan viskositas yang tinggi. Peningkatan viskositas dalam formula

dapat mengurangi terjadinya tumbukan dari gerak acak antar vesikel sehingga dapat menghambat agregasi vesikel dan memudahkan saat aplikasi sediaan (Moghassemi dan Hadjizadeh, 2014).

Optimasi kecepatan rotavapor saat hidrasi penting karena berperan sebagai proses pengadukan untuk memaksimalkan proses pembentukan vesikel sehingga diperoleh suspensi koloid yang homogen (terhidrasi maksimal). Hasil optimasi kecepatan

rotavapor saat hidrasi adalah 210 rpm, menunjukkan semakin tinggi kecepatan rotavapor maka semakin cepat terbentuk suspensi koloid yang homogen. Pengadukan berfungsi untuk meningkatkan frekuensi kontak antara lapisan *bilayer* yang planar dengan akuadeion. Penambahan akuadeion saat hidrasi menyebabkan lapisan *bilayer* yang planar menjadi tidak stabil karena bagian ujung dari bagian hidrofob terjadi kontak dengan akuadeion, sehingga untuk mencapai bentuk stabil maka struktur *bilayer* secara spontan akan melengkung membentuk vesikel MLVs (*Multilamellar Vesicles*), dengan bagian

hidrofilik berada di permukaan (kontak dengan akuadeion) dan bagian hidrofob terlindung di dalam vesikel (Moghassemi *et al.*, 2017).

Optimasi waktu hidrasi film lapis tipis yang optimum adalah 20 menit (Tabel 2) menunjukkan bahwa semakin lama waktu hidrasi ukuran vesikel dan indeks polidispersitas semakin besar. Hal ini berhubungan dengan waktu dan kecepatan rotavapor saat hidrasi yang menyebabkan vesikel pecah dan rusak sehingga membentuk aglomerat dengan ukuran yang lebih besar dan heterogen (Moghassemi dan Hadjizadeh, 2014).

Tabel 2. Optimasi waktu hidrasi film lapis tipis

Parameter	t1	t2	t3	t4
Waktu Hidrasi (menit)	15	20	25	30
Ukuran Vesikel (nm)	371,8±0,3	321,07±0,76	379,0±24,89	558,77±2,42
Indeks Polidispersitas	0,311±0,014	0,222±0,013	0,429±0,005	0,458±0,004

Pada proses sonikasi, yang berperan penting dalam usaha merubah ukuran MLVs menjadi IUVs (*Intermediate Vesicles*) adalah waktu dan temperatur. Semakin lama waktu sonikasi akan menyebabkan temperatur sediaan menjadi meningkat. Hal ini disebabkan karena energi yang digunakan untuk memperkecil ukuran vesikel berubah bentuk menjadi panas. Pada suatu saat ukuran vesikel akan mencapai ukuran terkecil (optimum), pada kondisi ini

vesikel relatif lebih stabil. Namun jika waktu sonikasi ditambah lagi, akan menyebabkan pecah dan rusaknya membran *bilayer* niosom sehingga terbentuk aglomerat yang berukuran lebih besar dan heterogen yang ditandai dengan meningkatnya indeks polidispersitas. Waktu sonikasi yang menghasilkan vesikel dengan ukuran 100–400 nm dengan indeks polidispersitas terkecil adalah 1 menit. Indeks polidispersitas atau distribusi

ukuran vesikel merupakan angka yang menunjukkan keseragaman dari ukuran vesikel. Indeks polidispersitas yang baik berada dalam rentang 0,1–0,5. Sehingga semakin kecil indeks polidispersitas maka ukuran vesikel akan semakin

homogen. Keseragaman ukuran vesikel penting karena akan berpengaruh terhadap stabilitas sediaan selama penyimpanan (Moghassemi dan Hadjizadeh, 2014).

Tabel 3. Optimasi waktu sonikasi suspensi niosom

Parameter (Satuan)	t1	t2	t3	t4
Waktu (menit)	1	2	3	4
Amplitudo (%)	20	20	20	20
Pulse on (menit)	1	1	1	1
Pulse off (detik)	10	10	10	10
Temperatur (°C)	48	53	55	57
Ukuran Vesikel (nm)	127,3±0,2	134,4±1,85	140,9±2,7	188,9±1.31
Indeks Polidispersitas	0,214±0.01	0,359±0.044	0,306±0,003	0,305±0.009

Ukuran vesikel dan indeks polidispersitas niosom menunjukkan kondisi optimum yang diperoleh pada t1 dengan ukuran vesikel 127,1 nm dan indeks polidispersitas 0,203 (Tabel 3). Formula ini dipilih sebagai kondisi optimum karena ukuran vesikel masih masuk dalam rentang 100-400 nm. Dengan ukuran tersebut, vesikel akan mampu melewati *infundibulum* dan mencapai ±69% dari kedalaman folikel (2000–4000 µm). Sedangkan indeks polidispersitas kecil merupakan syarat penting yang menunjukkan bahwa suspensi niosom memiliki keseragaman ukuran vesikel yang baik (Marwah *et al.*, 2016, Moghassemi dan Hadjizadeh, 2014, Wosicka dan Cal, 2009).

Efisiensi penjeratan niosom sinkonin sangat dipengaruhi oleh surfaktan yang digunakan dalam pembentukan vesikel. Hal ini terkait

dengan sifat amfifilik surfaktan yang berhubungan dengan nilai *Hydrophilic–Lipophilic Balance* (HLB), *Critical Packing Parameters* (CPP) dan temperatur gelas (*Tg*). Hubungan antara nilai HLB dan CPP adalah berpengaruh terhadap pembentukan vesikel dan kemampuan penjeratan terhadap zat aktif hidrofobik. Surfaktan nonionik dengan nilai HLB rendah (span) cocok digunakan dalam pembuatan lapisan *bilayer*. Span memiliki rantai hidrofobik yang lebih panjang dari pada rantai hidrofilik. Hal ini membuat span tetap mampu membentuk vesikel walau tanpa penambahan kolesterol. Penambahan kolesterol dalam pembuatan niosom menggunakan span bertujuan untuk membantu proses melengkungkan *lamellar*, membentuk vesikel dengan ukuran yang lebih kecil dan meningkatkan stabilitas niosom dengan

mekanisme *steric repulsion*. Diameter vesikel dipengaruhi oleh panjang rantai alkil (rantai hidrofobik) surfaktan, sehingga surfaktan dengan rantai alkil yang panjang akan menghasilkan vesikel

yang berukuran besar. Hal ini menyebabkan kemampuan penjeratan terhadap zat aktif hidrofobik menjadi lebih tinggi (Manosroi *et al.*, 2003, Kurmi *et al.*, 2017).

Tabel 4. Efisiensi penjeratan niosom sinkonin

Sampel	AUC	C' (ppm)	FP	C _H (ppm)	C _T (ppm)	EE(%)	EE±SD(%)
1	56827	4,652	10	46,516	300	84,49	84,49 ±0,0025
2	56792	4,650	10	46,504	300	84,50	
3	56830	4,652	10	46,517	300	84,49	
Total						253,49	
SD						0,0025	

Hasil efisiensi penjeratan niosom sinkonin adalah 84,49% (Tabel 4). Hal ini disebabkan karena penggunaan kolesterol sebagai *stabilizer* dalam formulasi niosom. Keduanya memiliki sifat yang sama yaitu hidrofobik, sehingga kolesterol dan sinkonin akan berkompetisi dalam menduduki bagian hidrofobik dari surfaktan dalam proses pembentukan vesikel niosom. Proses kompetisi yang terjadi akan menyebabkan vesikel niosom cepat mencapai titik jenuh, sehingga tidak mampu lagi menjerat sinkonin dalam jumlah yang lebih besar (Marianecci *et al.*, 2014).

Simpulan

Hasil optimasi proses niosom sinkonin: temperatur gelas span 60 45±2 °C, kecepatan rotavapor pembentukan film lapis tipis 210 rpm, temperatur hidrasi 55±2 °C, kecepatan rotavapor

hidrasi 210 rpm, waktu hidrasi film lapis tipis 20 menit dan waktu sonikasi suspensi niosom 1 menit. Diperoleh Formula niosom sinkonin dengan ukuran vesikel niosom sinkonin dalam rentang 100–200 nm dengan indeks polidispersitas 0,2–0,4 dan efisiensi penjeratan niosom sinkonin 84,49±0,0025%.

Daftar Pustaka

- Auda, S.H., Fathalla, D., Fetih., G., El-Badry, M., Shakeel, F. 2016. Niosomes as transdermal drug delivery system for celecoxib: in vitro and in vivo studies. *Polymer Bulletin*, 73:1229–1245.
- Dragicevic, N., Maibach, H.I. (ed). 2015. Maibach, H.I. 2015. Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Modification of the stratum corneum. Heidelberg: Springer-Verlag.

- Ghanbarzadeh, S., Khorrami, A., Arami, S. 2015. Nonionic surfactant-based vesicular system for transdermal drug delivery. *Drug Delivery*, 22(8):1071-1077.
- Kurmi, B.D., Tekchandani, P., Paliwal, R., Paliwal, S.R. 2017. Transdermal drug delivery: opportunities and challenges for controlled delivery of therapeutic agents using nanocarriers. *Current Drug Metabolism*, 18(5):481-495.
- Marianecchi, C., Marzio, L.D., Rinaldi, F., Celia, C., Paolino, D., Alhaique, F., Esposito, S., Carafa, M. 2013. Niosomes from 80s to present: The state of the art. *Advances in Colloid and Interface Sciences*, 205:187–206.
- Manosroi, A., Wongtrakul, P., Manosroi, J., Sakai, H., Sugawara, F., Yuasa, M., Abe M. 2003. Characterization of Vesicles Prepared With Various Non-ionic Surfactants Mixed with Cholesterol. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 30:129-138.
- Marwah, H., Grag, T., Goyal, A.K., Rath, G. 2016. Permeation enhancer strategies in transdermal. *Drug Delivery*, 23(2):564-578.
- Mink, L., Ma, Z., Olsen, R.A., James, J.N., Sholl, D.S., Mueller, L.J., dan Zaera, F. 2008. The physico-chemical properties of cinchona alkaloids responsible for their unique performance in chiral catalysis. *Topics in Catalysis*, 48:120–127.
- Moghassemi, S., Hadjizadeh, A. 2014. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review. *Journal of Controlled Release*, 185:22–36.
- Moghassemi, S., Hadjizadeh, A., Omidar, K. 2017. Formulation and characterization of bovine serum albumin-loaded niosome. *AAPS PharmSciTech*, 18(1):27-33.
- Wosicka, H., Cal, K. 2009. Targeting to the hair follicles : current status and potential. *Journal of Dermatological Sciences*, 57:83-89.