

Formulasi dan Karakterisasi Transfersom Andrografolid

Syafanisa Alifia Rahma*, Aulia Fikri Hidayat, Fitrianti Darusman

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*syafanisaalifia@gmail.com, aulia.fikri.h@gmail.com, efit.bien@gmail.com

Abstract. Andrographolide is the main bioactive compound in the sambiloto plant (*Andrographis paniculata* (Burm. f) Nees). Andrographolide is known to have poor solubility and low oral bioavailability. The transdermal route can be an alternative for the delivery of andrographolide compounds. Transfersome is one of the drug delivery systems that can increase the penetration ability of active substances in the transdermal route. This study aims to obtain the best andrographolide transfersome formula based on the characterization carried out and compare the penetration ability of the andrographolide transfersome and pure andrographolide. Four andrographolide transfersome formulas are made with variations in the ratio of phospholipid and surfactant concentrations, namely F1 (90:10), F2 (80:20), F3 (70:30), and F4 (60:40). Thin-layer hydration method was applied for transfersome preparation. The transfersomes obtained are characterized by the determination of entrapment efficiency, particle size, polydispersity index, and zeta potential. F4 with an entrapment efficiency value of $90.762\% \pm 0.592$, particle size of $626,633 \pm 19,858$ nm, polydispersity index of $0,456 \pm 0,055$, and zeta potential of $-4,067 \pm 1,097$ mV was selected as the best andrographolide transfersome formula. *In vitro* penetration test was performed on the best transfersome andrographolide formula using the Franz diffusion cell method. The results of *in vitro* penetration tests show that andrographolide transfersome have better penetration ability than pure andrographolide. Andrographolide transfersome provide a cumulative amount andrographolide penetrated 108.583 ± 0.918 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ and flux 36.194 ± 0.014 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$, while pure andrographolide provide a cumulative amount andrographolide penetrated $66,930 \pm 1,345$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ and flux $22,301 \pm 0.448$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$.

Keywords: *Andrographolide, Transfersome, Penetration Test, Franz Diffusion Cell.*

Abstrak. Andrografolid merupakan senyawa bioaktif utama yang terkandung dalam tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. f) Nees). Andrografolid diketahui memiliki sifat kelarutan buruk dan bioavailabilitas oral rendah sehingga rute transdermal dapat menjadi alternatif untuk penghantaran senyawa andrografolid. Transfersom merupakan salah satu sistem penghantaran yang dapat meningkatkan kemampuan penetrasi zat aktif pada penghantaran dengan rute transdermal. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh formula transfersom andrografolid terbaik berdasarkan karakterisasi yang dilakukan dan membandingkan kemampuan penetrasi dari transfersom andrografolid dan andrografolid murni. Empat formula transfersom andrografolid dibuat dengan variasi perbandingan konsentrasi fosfolipid dan surfaktan yaitu F1 (90:10), F2 (80:20), F3 (70:30), dan F4 (60:40) menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Transfersom yang diperoleh dikarakterisasi meliputi penentuan nilai persentase efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta. F4 dengan nilai efisiensi penjerapan $90,762\% \pm 0,592$, ukuran partikel $626,633 \pm 19,858$ nm, indeks polidispersitas $0,456 \pm 0,055$, dan potensial zeta $-4,067 \pm 1,097$ mV dipilih sebagai formula transfersom andrografolid terbaik. Terhadap formula transfersom andrografolid terbaik dilakukan uji penetrasi *in vitro* dengan metode sel difusi Franz. Hasil uji penetrasi *in vitro* menunjukkan bahwa transfersom andrografolid memiliki kemampuan penetrasi yang lebih baik dibandingkan andrografolid murni. Transfersom andrografolid memberikan nilai jumlah kumulatif terpenetrasi $108,583 \pm 0,918$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan fluks $36,194 \pm 0,014$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$. Sedangkan andrografolid murni memberikan nilai jumlah kumulatif terpenetrasi $66,930 \pm 1,345$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan fluks $22,301 \pm 0,448$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$.

Kata Kunci: *Andrografolid, Transfersom, Uji Penetrasi, Sel Difusi Franz.*

A. Pendahuluan

Andrografolid merupakan senyawa bioaktif utama yang terkandung dalam herba sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. f) Nees). Andrografolid memiliki aktivitas farmakologis yang sangat luas di antaranya sebagai antiinflamasi, antipiretik, antikanker, antitumor, hepatoprotektor, antihiperlipidemia, dan antidiabetes (1, 2).

Andrografolid merupakan salah satu senyawa alami yang memiliki potensi besar dalam penggunaannya sebagai senyawa obat. Namun, andrografolid memiliki sifat kelarutan yang buruk, sehingga menyebabkan bioavailabilitasnya rendah. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ye *et al* (3), andrografolid memiliki nilai bioavailabilitas oral yang sangat rendah yaitu hanya 2,67%. Selain itu, andrografolid juga tidak stabil dalam suasana pH asam dan basa pada saluran gastrointestinal dan dapat mengalami metabolisme lintas pertama (4, 5).

Rute transdermal dapat menjadi alternatif untuk menghantarkan senyawa dengan sifat kelarutan yang rendah dalam air serta senyawa yang memiliki bioavailabilitas oral yang rendah. Rute transdermal merupakan rute penghantaran obat non-invasif melalui kulit, yaitu melalui epidermis, dermis dan lapisan lainnya sampai ke dalam sirkulasi sistemik (6). Untuk dapat mencapai ke sirkulasi sistemik, maka diperlukan sistem penghantaran yang baik untuk dapat meningkatkan kemampuan penetrasi dari senyawa andrografolid ke dalam lapisan kulit. Salah satu sistem penghantaran yang dapat digunakan adalah transfersom.

Transfersom merupakan salah satu sistem vesikular yang secara struktur terdiri dari inti yang bersifat hidrofili dan dikelilingi oleh lipid bilayer dengan tambahan adanya komponen *edge activator*. Transfersom memiliki sifat elastis dan memiliki kemampuan deformasi sehingga transfersom mampu melewati membran biologis dengan ukuran 5 sampai 10 kali lebih kecil tanpa kehilangan bentuknya (7).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka pada penelitian ini akan dilakukan formulasi serta karakterisasi transfersom andrografolid. Rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana formulasi optimal dalam pembuatan transfersom andrografolid, dan bagaimana kemampuan penetrasi transfersom andrografolid yang dibandingkan dengan andrografolid murni. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana formula terbaik dari transfersom andrografolid, dan untuk mengetahui perbandingan kemampuan penetrasi dari transfersom andrografolid dan andrografolid murni.

B. Metodologi Penelitian

Formulasi transfersom andrografolid dilakukan dengan memvariasikan komposisi konsentrasi fosfolipid dan surfaktan. Empat formula transfersom andrografolid dibuat dengan perbandingan jumlah andrografolid dan fosfatidilkolin-tween 80 adalah 1:2. Variasi komposisi fosfatidilkolin dan tween 80 untuk empat formula tersebut adalah 90:10 (F1), 80:20 (F2), 70:30 (F3) dan 60:40 (F4). Pembuatan transfersom andrografolid dilakukan dengan metode hidrasi lapis tipis.

Selanjutnya, dilakukan karakterisasi pada empat formula transfersom andrografolid berupa penentuan nilai persentase efisiensi penjerapan, penentuan ukuran partikel dan indeks polidispersitas dan penentuan nilai potensial zeta. Formula terbaik dipilih berdasarkan hasil tahap karakterisasi.

Terhadap formula transfersom andrografolid terbaik dan andrografolid murni selanjutnya dilakukan uji kemampuan penetrasi dengan menggunakan metode sel difusi Franz dan dilakukan analisis secara statistik pada data yang diperoleh untuk mengetahui pengaruh pembuatan transfersom terhadap kemampuan penetrasi dari andrografolid.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Formulasi Transfersom Andrografolid

Bahan umum yang digunakan dalam formulasi transfersom adalah fosfolipid sebagai komponen pembentuk vesikel, surfaktan sebagai *edge activator* yang akan memberikan fleksibilitas pada transfersom, alkohol sebagai pelarut, dan larutan dapar sebagai medium penghidrasi (8).

Formula transfersom andrografolid dibuat dengan jumlah andrografolid yang sama

pada tiap formula, yaitu dengan perbandingan jumlah andrografolid : fosfatidilkolin dan tween 80 adalah 1:2. Formulasi dilakukan dengan memvariasikan rasio perbandingan antara jumlah fosfatidilkolin dan tween 80. yaitu dengan perbandingan konsentrasi fosfatidilkolin dan tween 80 90:10 (F1), 80:20 (F2), 70:30 (F3), dan 60:40 (F4). Jumlah penggunaan dari tiap komponen transersom dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Formula Transersom Andrografolid

| Bahan | Formula | | | |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | F1 (90:10) | F2 (80:20) | F3 (70:30) | F4 (60:40) |
| Andrografolid (gram) | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Fosfatidilkolin (gram) | 1,8 | 1,6 | 1,4 | 1,2 |
| Tween 80 (gram) | 0,2 | 0,4 | 0,6 | 0,8 |
| Dapar Fosfat pH 7,4 (mL) | 100 | 100 | 100 | 100 |

Transersom andrografolid dibuat dengan metode hidrasi lapis tipis (*thin film hydration*). Metode ini dipilih karena pembuatan transersom dengan metode hidrasi lapis tipis dapat menghasilkan nilai efisiensi penyerapan yang lebih tinggi dan karakteristik transersom yang lebih baik dibandingkan dengan metode pembuatan lainnya (9).

Andrografolid, fosfatidilkolin, dan tween 80 dilarutkan dalam metanol. Selanjutnya, campuran dievaporasi dengan menggunakan *rotary vacuum evaporator* pada suhu transisi lipid yaitu 40°C dan kecepatan putaran 60 rpm. Dari proses evaporasi ini, pelarut metanol akan menguap dan terbentuk film tipis (*thin film*) pada dinding labu. Film tipis yang dihasilkan selanjutnya disimpan dalam refrigerator selama satu malam dengan kondisi mulut labu tertutup untuk menghilangkan residu pelarut (9).

Film tipis yang sudah didiamkan selama semalam selanjutnya dihidrasi menggunakan larutan dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 40°C dan kecepatan putaran 60 rpm. Dari proses hidrasi, dihasilkan suspensi transersom yang selanjutnya dilakukan sonikasi dengan tujuan untuk memperkecil ukuran partikel dari transersom (10).

Karakterisasi Transersom Andrografolid

1. Efisiensi Penyerapan

Efisiensi penyerapan merupakan nilai yang menunjukkan jumlah senyawa atau zat aktif yang terjerap dalam formulasi. Penentuan nilai efisiensi penyerapan pada penelitian ini dilakukan dengan metode tidak langsung, yaitu dengan menganalisis kadar senyawa obat bebas pada supernatan hasil sentrifugasi suspensi transersom untuk mengetahui kadar obat yang terjerap (11).

Tabel 2. Data Persentase Efisiensi Penyerapan

| Formula | % Efisiensi Penyerapan |
|------------|------------------------|
| F1 (90:10) | 91,117% ± 0,331 |
| F2 (80:20) | 88,349% ± 1,107 |
| F3 (70:30) | 90,334% ± 0,443 |
| F4 (60:40) | 90,762% ± 0,592 |

Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai efisiensi penyerapan pada setiap formula. F1 menghasilkan penyerapan yang paling baik dan dilanjutkan dengan F4, F3, dan F2. Dari penelitian ini diperoleh bahwa F1 dengan konsentrasi fosfatidilkolin tertinggi dan konsentrasi surfaktan terendah menghasilkan nilai efisiensi penyerapan yang paling baik.

Adanya molekul surfaktan pada lipid bilayer dapat menyebabkan terbentuknya pori-pori pada vesikel yang terbentuk. Sehingga peningkatan konsentrasi surfaktan dapat menyebabkan terjadinya kebocoran dari zat aktif yang sudah terjerap dalam sistem vesikel (11, 12). Surfaktan juga memiliki kecenderungan untuk berinteraksi dengan lipid. Hal tersebut menyebabkan terjadinya penurunan efisiensi penjerapan karena adanya kompetisi antara surfaktan dan zat aktif pada penjerapan di dalam bilayer (12).

2. Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Indeks polidispersitas merupakan parameter yang menunjukkan homogenitas atau keseragaman ukuran partikel dalam suatu sampel. Nilai indeks polidispersitas yang cenderung mendekati nilai 0 menunjukkan bahwa ukuran partikel dari sampel homogen (0 sangat homogen dan 1 sangat heterogen) (10, 13). Nilai indeks polidispersitas $<0,05$ menunjukkan sampel monodispersi dan nilai indeks polidispersitas $>0,7$ menunjukkan sampel polidispersi (14).

Tabel 3. Data Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas Transfersom Andrografolid

| Formula | Ukuran Partikel (nm) | Indeks Polidispersitas |
|---------|----------------------|------------------------|
| F1 | 1283,567 ± 83,643 | 0,523 ± 0,066 |
| F2 | 1726,000 ± 40,612 | 0,456 ± 0,100 |
| F3 | 1601,800 ± 18,307 | 0,436 ± 0,077 |
| F4 | 626,633 ± 19,858 | 0,456 ± 0,055 |

Dari hasil pengujian ukuran partikel, diperoleh bahwa F4 memiliki ukuran partikel paling kecil, dilanjutkan dengan F1, F3, dan F2. Pada umumnya, peningkatan konsentrasi surfaktan pada formula dapat menurunkan ukuran partikel dari vesikel. (11). Hal ini mungkin terjadi karena pada konsentrasi surfaktan yang tinggi (lebih dari 15% b/b), dapat menyebabkan terbentuknya struktur misel daripada struktur vesikel, yang ukurannya memang relatif lebih kecil (12, 15).

Hasil uji penentuan nilai indeks polidispersitas menunjukkan bahwa formula dengan ukuran partikel paling homogen adalah F3 dengan nilai indeks polidispersitas paling kecil, dilanjutkan dengan F4 dan F2, dan yang terakhir F1. Nilai indeks polidispersitas dapat dipengaruhi oleh konsentrasi surfaktan. Nilai indeks polidispersitas yang kecil dapat diperoleh pada konsentrasi surfaktan yang tinggi (11, 12).

Potensial Zeta

Potensial zeta merupakan parameter muatan listrik antara partikel koloid. Penentuan nilai potensial zeta dilakukan untuk dapat memprediksi kestabilan formula dispersi yang dibuat. Nanopartikel dengan nilai potensial zeta lebih kecil dari -30 mV dan lebih besar dari +30 mV memiliki derajat kestabilan yang lebih tinggi. Hal ini karena partikel dalam sistem dispersi yang memiliki nilai potensial zeta lebih kecil dari -30 mV dan lebih besar dari +30 mV akan memiliki gaya tolak menolak satu sama lain sehingga tidak ada kecenderungan untuk bergabung dan terflokulasi. Sedangkan sistem dispersi dengan nilai potensial zeta yang rendah akan cenderung untuk terflokulasi karena dapat terjadi gaya tarik menarik antarpartikel (Gaya Van der Waals) (10, 16).

Tabel 4. Data Nilai Potensial Zeta Transfersom Andrografolid

| Formula | Potensial Zeta (mV) |
|---------|---------------------|
| F1 | -2,667 ± 0,252 |
| F2 | -2,433 ± 0,153 |
| F3 | -7,000 ± 1,253 |
| F4 | -4,067 ± 1,097 |

Seluruh formula memiliki nilai potensial zeta lebih besar -30 mV dan lebih kecil dari $+30$ mV. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sistem transfersom yang diperoleh tidak stabil dan cenderung terflokulasi. Kemudian, dari hasil pengujian diperoleh bahwa F3 memiliki nilai potensial zeta paling kecil, dilanjutkan dengan F4, F1, dan F2. Artinya, F3 memiliki kestabilan yang paling baik, dilanjutkan dengan F4, F1, dan F2.

Nilai potensial zeta dari formula dapat dipengaruhi oleh komponen lipid dan surfaktan yang digunakan. Fosfatidilkolin merupakan senyawa zwitterionic dengan titik isoelektrik 6-7. Titik isoelektrik adalah pH dimana senyawa bermuatan 0. Dalam penelitian, digunakan dapar fosfat pH 7,4 sebagai medium penghidrasi, dimana pH tersebut lebih tinggi dari titik isoelektrik fosfatidilkolin. Maka dari itu pada penelitian ini fosfatidilkolin cenderung membawa muatan negatif (17).

Formula Transfersom Andrografolid Terbaik

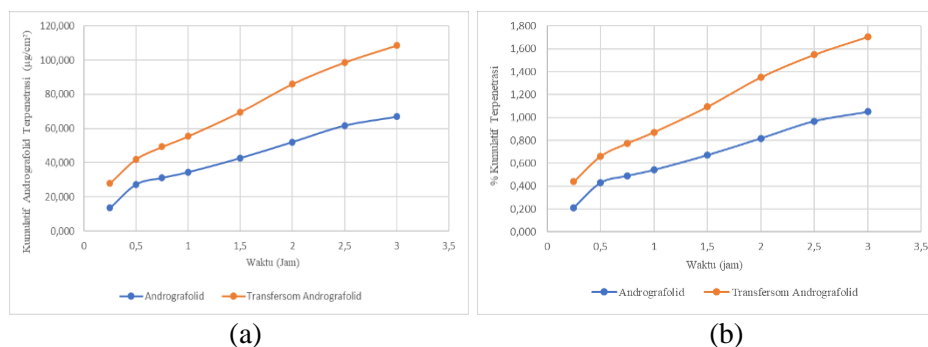
Dari hasil karakterisasi pada keempat formula transfersom andrografolid, formula yang terpilih menjadi formula transfersom andrografolid terbaik dalam penelitian ini adalah F4 dengan perbandingan komposisi fosfatidilkolin dan tween 80 adalah 60:40. F4 dipilih karena memiliki nilai efisiensi penyerapan yang baik dan ukuran partikel terkecil. Walaupun F4 bukan merupakan formula yang paling stabil, namun F4 menunjukkan ukuran partikel yang paling optimal untuk dapat berpenetrasi ke dalam kulit.

Uji Penetrasi Transfersom Andrografolid dan Andrografolid Murni

Pengujian kemampuan penetrasi dari andrografolid murni dan transfersom andrografolid dilakukan dengan menggunakan sel difusi franz. Penentuan kemampuan penetrasi pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh dari formulasi transfersom terhadap kemampuan penetrasi senyawa andrografolid. Pengujian dilakukan dengan membandingkan jumlah kumulatif (Q) dan persen kumulatif (%Q) andrografolid yang dapat berpenetrasi selama interval waktu tertentu, dan juga membandingkan laju andrografolid yang terpenetrasi tiap satuan waktu (fluks) dari dua sampel, yaitu andrografolid murni (andrografolid dalam dapar fosfat pH 7,4) dan transfersom andrografolid (F4).

Membran yang digunakan dalam pengujian adalah membran *HT tuffryn*. Membran *HT tuffryn* merupakan membran polisulfon, yang tersusun dari lapisan polisulfon hidrofilik. Membran *HT tuffryn* ditujukan untuk meniru kondisi kulit (18). Larutan yang digunakan sebagai cairan kompartemen reseptor adalah larutan dapar fosfat pH 7,4 yang menyerupai kondisi cairan biologis tubuh manusia. Pada kompartemen reseptor dilakukan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan putaran 300 rpm. Suhu pengujian dijaga pada 37°C yang menggambarkan suhu tubuh normal manusia. Suhu pengujian harus dipertahankan pada 37°C karena perubahan suhu dapat mempengaruhi penetrasi zat aktif (19).

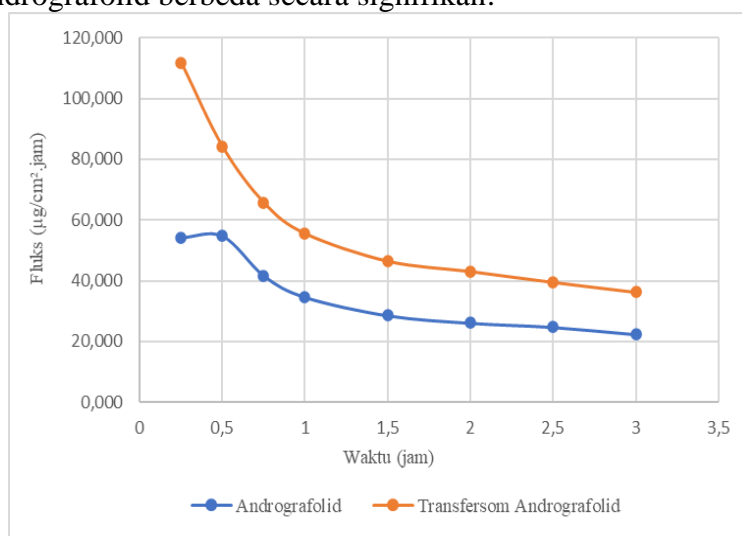
Pengujian dilakukan selama 3 jam dan sampling dilakukan pada delapan waktu tertentu yaitu pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, dan 180. Uji difusi in vitro dengan sel difusi franz memiliki dua parameter utama, yaitu jumlah kumulatif zat terpenetrasi (Q) atau persentase kumulatif zat terpenetrasi (%Q) dan laju penetrasi zat aktif (fluks) (20).



Gambar 1. (a) Kurva Kumulatif Andrografolid Terpenetrasi dan (b) Kurva Persentase Kumulatif Andrografolid Terpenetrasi

Berdasarkan hasil pengujian, diperoleh andrografolid murni memberikan nilai kumulatif andrografolid terpenetrasi $66,930 \pm 1,345 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan nilai persentase kumulatif andrografolid terpenetrasi $1,050 \pm 0,021\%$. Sedangkan transfersom andrografolid memberikan nilai kumulatif andrografolid terpenetrasi $108,583 \pm 0,918 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan nilai persentase kumulatif andrografolid terpenetrasi $1,705 \pm 0,014\%$. Dari Gambar 1, dapat teramati bahwa transfersom andrografolid memiliki kemampuan penetrasi yang lebih baik dibandingkan dengan andrografolid murni. Hal ini menunjukkan bahwa formulasi transfersom andrografolid mampu meningkatkan kemampuan penetrasi dari senyawa andrografolid murni.

Selanjutnya dilakukan analisis data secara statistik berupa uji anova pada data persentase kumulatif andrografolid terpenetrasi menggunakan *software IBM SPSS Statistic 23*. Hasil pengujian menunjukkan nilai signifikansi $<0,05$ yang dapat diartikan bahwa nilai persentase kumulatif andrografolid dari sampel andrografolid murni dan transfersom andrografolid berbeda secara signifikan.



Gambar 2. Kurva Fluks Transfersom Andrografolid dan Andrografolid Murni

Dari hasil pengujian juga diperoleh nilai fluks dari sampel andrografolid murni yaitu $22,301 \pm 0,448 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{jam}$. Sedangkan transfersom andrografolid memberikan nilai fluks $36,194 \pm 0,014 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula transfersom andrografolid memiliki kecepatan penetrasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan andrografolid murni.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Formula optimal dari transfersom andrografolid berdasarkan penelitian ini adalah F4 dengan perbandingan jumlah fosfolipid dan surfaktan 60:40. Hal ini karena F4 menghasilkan transfersom dengan efisiensi penyerapan yang tinggi dan ukuran partikel yang kecil.
2. Berdasarkan nilai kumulatif andrografolid terpenetrasi (Q), persentase kumulatif andrografolid terpenetrasi (%Q) dan laju penetrasi andrografolid (fluks) yang diperoleh dari uji difusi in vitro menggunakan sel difusi franz, disimpulkan bahwa transfersom andrografolid memiliki kemampuan penetrasi yang lebih baik dibandingkan dengan andrografolid murni.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing bapak Aulia Fikri Hidayat, M. Si. dan Ibu apt. Fitrianti Darusman, M. Si. atas segala bimbingan dan arahan dalam tahap penelitian maupun tahap penulisan.

Daftar Pustaka

- [1] Yunita E. Mekanisme Kerja Andrografolida Dari Sambiloto Sebagai Senyawa Antioksidan. *Herb-Medicine J.* 2021;4(1).
- [2] Zhang H, Li S, Si Y, Xu H. Andrographolide And Its Derivatives: Current Achievements And Future Perspectives. Vol. 224, *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2021.
- [3] Ye L, Wang T, Tang L, Liu W, Yang Z, Zhou J. Poor Oral Bioavailability Of A Promising Anticancer Agent Andrographolide Is Due To Extensive Metabolism And Efflux By P-Glycoprotein. *J Pharm Sci.* 2011;100(11).
- [4] Casamonti M, Risaliti L, Vanti G, Piazzini V, Bergonzi MC, Bilia AR. Andrographolide Loaded in Micro- and Nano-Formulations: Improved Bioavailability, Target-Tissue Distribution, and Efficacy of the “King of Bitters.” Vol. 5, *Engineering.* 2019.
- [5] Sridharan B, Lee MJ. Current Developments In Nano/Micro-Formulations For Enhanced Delivery And Bioactivity Of Andrographolide. In: *Materials Today: Proceedings.* 2021.
- [6] Akhtar N, Singh V, Yusuf M, Khan RA. Non-Invasive Drug Delivery Technology: Development And Current Status Of Transdermal Drug Delivery Devices, Techniques And Biomedical Applications. Vol. 65, *Biomedizinische Technik.* 2020.
- [7] Walve JR, Bakliwal SR, Rane BR, Pawar SP. Transfersomes: A Surrogated Carrier For Transdermal Drug Delivery System. *Int J Appl Biol Pharm Technol.* 2011;2(1).
- [8] Pawar A, Jadhav KR, Chaudhari LH. Transfersome : A Novel Technique Which Improve Transdermal Permeability. *Asian J Pharm.* 2016;10(4):425–36.
- [9] Pebrianti, Alifia S., Halimah, eli., Chaerunisaa AY. Review Artikel: Metode Pembuatan Transfersom Sebagai Nanocarrier. *Farmaka.* 2018;19(2):29–35.
- [10] Ratnasari D, Anwar E. Karakterisasi Nanovesikel Transfersom Sebagai Pembawa “Rutin” Dalam Pengembangan Sediaan Transdermal. *J Farmamedika (Pharmamedica Journal).* 2016;1(1):12–8.
- [11] Opatha SAT, Titapiwatanakun V, Chutoprapat R. Transfersomes: A Promising Nanoencapsulation Technique For Transdermal Drug Delivery. *Pharmaceutics.* 2020;12(9):1–23.
- [12] Bnyan R, Khan I, Ehtezazi T, Saleem I, Gordon S, O’Neill F, et al. Surfactant Effects on Lipid-Based Vesicles Properties. Vol. 107, *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018.
- [13] Kuncahyo I, Resmi JK, Muchalal M. Pengaruh Perbandingan Tween 80 dan Fosfatidilkolin Pada Formulasi Transfersom Naringenin dan Kajian Permeasi Berbasis Hidrojel. *JPSCR J Pharm Sci Clin Res.* 2021;6(3).
- [14] Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, Hasanzadeh Davarani F, Javanmard R, Dokhani A, et al. Impact Of Particle Size And Polydispersity Index On The Clinical Applications Of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics.* 2018;10(2):1–17.
- [15] Jain S, Jain P, Umamaheshwari RB, Jain NK. Transfersomes - A Novel Vesicular Carrier for Enhanced Transdermal Delivery: Development, Characterization, and Performance Evaluation. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003;29(9):1013–26.
- [16] Juliantoni Y, Hajrin W, Subaidah WA. Nanoparticle Formula Optimization of Juwet Seeds Extract (*Syzygium cumini*) using Simplex Lattice Design Method. *J Biol Trop.* 2020;20(3).
- [17] Duangjit S, Opanasopit P, Rojanarata T, Ngawhirunpat T. Evaluation Of Meloxicam-Loaded Cationic Transfersomes As Transdermal Drug Delivery Carriers. *AAPS PharmSciTech.* 2013;14(1).
- [18] Rodriguez SC da SV. Glcnac As A Therapeutic And Cosmetic Agent : Topical Formulation Delivery Design [Disertasi]. *Universidade de Lisboa.* 2017.

- [19] Andini S, Jufri M, Djajadisastra J. Formulasi dan Uji Penetrasi Sediaan Gel Transfersom yang Mengandung Kojyl 3 Amino Propil Fosfat sebagai Pencerah Kulit. *J Kefarmasian Indones*. 2017;6(2):129–36.
- [20] El Zaafarany GM, Awad GAS, Holayel SM, Mortada ND. Role Of Edge Activators And Surface Charge In Developing Ultradeformable Vesicles With Enhanced Skin Delivery. *Int J Pharm*. 2010; 397(1–2):164–72.
- [21] R, Fathan Said, Darma, Gita cahya Eka. (2021). *Formulasi Sediaan Cuka Buah Kopi Menggunakan Ragi (Saccharomyces cerevisiae) dan Bakteri (Acetobacter aceti)*. *Jurnal Riset Farmasi*. 1(1). 38-45.