

Formulasi Dan Karakterisasi Sistem Niosom Etil Vitamin C

Ratu Nabila Afriandini*, Aulia Fikri Hidayat, Ratih Aryani

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

*ratunabilaafriandini@gmail.com, aulia.fikri.h@gmail.com, ratih.aryani@unisba.ac.id

Abstract. Ethyl ascorbic acid is one of the compounds derived from vitamin C which has better stability compared to other derivatives, which has a function as a whitening agent. However, the ethyl compound of vitamin C is known to be difficult to penetrate into the skin due to its high solubility in water. Niosomes are one of the delivery systems that can increase compounds to penetrate the topical route of delivery. This study aims to obtain the optimum ethyl ascorbic acid niosome formula based on the characterization performed and to compare the penetrating power of ethyl ascorbic acid niosome with pure ethyl ascorbic acid. Three formulas were prepared for the manufacture of niosomes by varying the surfactant composition with a ratio of total cholesterol: span 60, namely (1:1), (1:3), and (1:5) using the thin layer hydration method. Niosomes which have been obtained from the results of the characterization of entrapment efficiency, particle size, polydispersity index, and zeta potential. In F1 (1:1) with an adsorption efficiency value of $75\% \pm 0.010$, a particle size of $1.380 \mu\text{m}$ with a less homogeneous size and a zeta potential of $-49.7 \pm 0.115 \text{ mV}$ was chosen as the best formula. Furthermore, an in vitro penetration test was carried out on the best formula compared to pure ethyl ascorbic acid using the Franz diffusion cell method. The penetration results obtained gave a cumulative amount penetrated by ethyl ascorbic acid niosome $39.8532 \pm 1.174 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ and a flux of $19.9627 \pm 0.587 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{hour}$ while the penetration results of pure ethyl ascorbic acid gave a cumulative amount penetrated $25.0956 \pm 0.542 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ and a flux of $12.5478 \pm 0.271 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{hour}$. So the results of the penetration test showed that niosome ethyl ascorbic acid has a better penetration ability than pure ethyl ascorbic acid.

Keywords: *Ethyl ascorbic acid, Niosom, Penetration test*

Abstrak. Etil vitamin C merupakan salah satu senyawa turunan vitamin C yang memiliki stabilitas yang lebih baik di banding turunan lainnya, yang memiliki fungsi sebagai *whitening agent*. Namun senyawa etil vitamin C diketahui sulit berpenetrasi kedalam kulit yang dikarenakan memiliki kelarutan yang tinggi dalam air. Niosom merupakan salah satu sistem penghantaran yang dapat meningkatkan senyawa untuk berpenetrasi pada penghantaran dengan rute topikal. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula niosom etil vitamin C yang optimum berdasarkan karakterisasi yang dilakukan dan membandingkan daya penetrasi niosom etil vitamin C dengan etil vitamin C murni. Dibuat tiga formula dalam pembuatan niosom dengan memvariasikan komposisi surfaktan dengan perbandingan jumlah kolesterol : span 60 adalah (1:1), (1:3), dan (1:5) dengan metode hidrasi lapis tipis. Niosom yang diperoleh dari hasil karakterisasi efisiensi penjerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta. Pada F1 (1:1) dengan nilai efisiensi penjerapan $75\% \pm 0,010$, ukuran partikel $1,380 \mu\text{m}$ dengan ukuran yang kurang homogen dan potensial zeta $-49,7 \pm 0,115 \text{ mV}$ dipilih sebagai formula terbaik. Selanjutnya dilakukan uji penetrasi secara in vitro pada formula terbaik yang dibandingkan dengan etil vitamin C murni menggunakan metode sel difusi franz. Hasil penetrasi yang didapat memberikan nilai jumlah kumulatif terpenetrasi niosom etil vitamin C $39,8532 \pm 1,174 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan fluks $19,9627 \pm 0,587 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{jam}$ sedangkan hasil penetrasi etil vitamin C murni memberikan nilai jumlah kumulatif terpenetrasi $25,0956 \pm 0,542 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan fluks $12,5478 \pm 0,271 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{jam}$. Sehingga hasil uji penetrasi menunjukkan niosom etil vitamin C memiliki kemampuan penetrasi yang lebih baik dibanding etil vitamin C murni

Kata Kunci: *Etil vitamin C, Niosom, Uji Penetrasi.*

A. Pendahuluan

Sebagai bagian terluar dari tubuh manusia, kulit selalu terpapar dengan lingkungan, salah satunya paparan sinar matahari. Hal ini dapat menyebabkan kulit tidak sehat seperti kulit kering dan membuat warna kulit menjadi gelap (1). Setiap individu memiliki warna kulit yang berbeda. Bahkan dengan negara yang berbedapun tentu mempunyai warna kulit yang berbeda. Seperti pada kulit orang Asia khususnya Indonesia memiliki warna kulit sawo matang. Beberapa orang beranggapan bahwa memiliki warna kulit yang putih merupakan warna kulit yang ideal, sehingga beberapa individu yang memiliki kulit gelap dan kusam ingin memiliki kulit yang cerah dengan melakukan berbagai perawatan kulit atau menggunakan produk yang dapat mencerahkan kulit. Warna kulit secara umum dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti genetik (DNA), hormon, kandungan melanin dan faktor lingkungan. Oleh sebab itu, manusia memiliki warna kulit yang beragam.

Banyak senyawa baik dari tumbuhan, hewan dan sintetik digunakan sebagai bahan aktif kosmetikal. Penggunaan produk sintetik yang dapat mengurangi hiperpigmentasi kulit yang memiliki mekanisme kerja dengan mengurangi konsentrasi melanin dikenal dengan *whitening agent*. Salah satu senyawa sintetik *whitening agent* yaitu etil vitamin C yang bekerja memperlambat jalur melanin biosintesis pada kulit (2)

Senyawa etil vitamin C termasuk turunan vitamin C dengan stabilitas yang lebih baik terhadap oksigen dan cahaya dibandingkan turunan askorbat lainnya. Namun etil vitamin C memiliki kendala yaitu sulit berpenetrasi ke dalam kulit karena memiliki kelarutan yang tinggi dalam air (3). Cara dalam mengatasi permasalahan seperti ini yaitu dengan dibuatnya sistem penghantaran obat, salah satunya niosom. Niosom merupakan salah satu sistem penghantaran obat sistem vesikel *multilamellar* dan *unilamellar bilayers* yang tersusun dari surfaktan nonionik dan kolesterol (4). Niosom mempunyai struktur bilayer ampifilik sehingga dapat digunakan sebagai sistem penghantaran untuk obat hidrofilik atau hidrofobik. Sistem penghantaran obat niosom dipilih karena memiliki keunggulan dalam produk kosmetika yaitu kemampuannya menembus kulit yang dapat meningkatkan permeabilitas zat yang dienkapsulasi melalui kulit, memastikan penghantaran dan pelepasan bahan aktif yang efektif ke target serta bersifat *biodegradable*, biokompatibel, tidak beracun, biaya produksinya rendah, mudah ditangani dan disimpan (5,6).

Komponen dalam pembuatan niosom terdiri dari surfaktan nonionik dan kolesterol. Surfaktan nonionik memainkan peran penting yaitu dalam pembentukan vesikel bilayer rapat di dalam media air. Sedangkan penggunaan kolesterol untuk menghindari kebocoran vesikel dimana kolesterol akan membuat vesikel lebih kaku. Surfaktan nonionik yang dapat digunakan dalam pembentukan niosom yaitu surfaktan yang memiliki sifat biokompatibel, *biodegradable* serta tidak imunogenik. Jenis surfaktan nonionik yang dapat digunakan dalam pembentukan niosom yaitu span dan tween. Pada penelitian yang dilakukan oleh (7) pada pembuatan niosom yang menggunakan surfaktan span dan tween diketahui bahwa efisiensi penyerapan tween lebih kecil dibandingkan span, dikarenakan kelarutan tween tinggi dalam air sehingga berdampak pada pembuatan vesikel yang tidak maksimal dan bertahan dalam medium hidrasi obat. Menurut Sanklecha (6) penggunaan surfaktan yang memiliki nilai HLB 4-8 dapat membentuk vesikel niosom yang lebih baik.

Salah satunya yaitu span 60. Kemudian pada penelitian Asthana (8) penggunaan span dalam pembuatan niosom, menghasilkan efisiensi penyerapan paling tinggi. Berdasarkan beberapa hasil penelitian tersebut, maka pada penelitian ini digunakan span 60 dengan nilai HLB 4,7 sebagai surfaktan pada sistem niosom etil vitamin C.

Berdasarkan beberapa hasil penelitian yang telah dijelaskan, maka pada penelitian ini akan dilakukan formulasi dan karakterisasi niosom etil vitamin C dengan menggunakan span 60 sebagai surfaktan. Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana formulasi optimal niosom etil vitamin C, dan bagaimana kemampuan penetrasi niosom etil vitamin C yang dibandingkan dengan etil vitamin C murni.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui formula optimal dari niosom etil vitamin C, dengan karakterisasi dan daya penetrasinya.

B. Metodologi Penelitian

Formulasi niosom etil vitamin C, digunakan surfaktan non-ionik (span 60) dan kolesterol sebagai bahan penyusun pembuatan niosom. Optimasi formula niosom etil vitamin C dilakukan dengan memvariasikan komposisi surfaktan dengan perbandingan jumlah kolesterol : span adalah (1:1), (1:3), dan (1:5) dengan konsentrasi etil vitamin C 50 mg.

Pembuatan niosom etil vitamin C dilakukan dengan metode hidrasi lapis tipis. Selanjutnya dilakukan karakterisasi niosom meliputi nilai efisiensi penyerapan, ukuran partikel, indeks polidispersitas dengan alat *Particel Size Analyzer* (PSA), nilai potensial zeta dengan alat *Zeta Potensial Analyzer* (ZPA). Kemudian dipilih formula terbaik berdasarkan hasil parameter karakterisasi tersebut. Selanjutnya formula yang optimum dilakukan uji kemampuan penetrasi dengan menggunakan instrumen sel difusi Franz yang dibandingkan dengan etil vitamin C murni.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Formulasi Niosom Etil vitamin C

Formula yang digunakan terdiri dari bahan aktif etil vitamin C, surfaktan (span 60) sebagai komponen pembentuk vesikel, kloroform sebagai pelarut, kolesterol membantu susunan surfaktan pada struktur lipid lapis ganda niosom sehingga tidak akan terjadi kebocoran dan larutan dapat sebagai medium penghidrasi.

Formulasi niosom dengan peningkatan konsentrasi span 60 dengan jumlah etil vitamin C dan kolesterol yang sama tiap formula yaitu dengan perbandingan konsentrasi Span 60 dan kolesterol F1 (1:1), F2 (1:3), F3 (1:5) yang tercantum pada table berikut:

Tabel 1. Formula Niosom Etil vitamin C

| Bahan | Formula | | |
|--------------------------|---------|-----|------|
| | F1 | F2 | F3 |
| Etil Vitamin C (mg) | 50 | 50 | 50 |
| Kolesterol (mg) | 200 | 200 | 200 |
| Span 60 (mg) | 200 | 600 | 1000 |
| Dapar Fosfat pH 7,4 (mL) | 100 | 100 | 100 |

Niosom etil vitamin C dibuat menggunakan metode hidrasi lapis tipis (*thin film hydration*). Metode ini memiliki prinsip kerja yang terdiri dari dua tahap, yang pertama menguapkan pelarut sehingga akan terbentuk lapisan tipis pada dinding labu yang selanjutnya dihidrasi menggunakan fase air berupa larutan dapar fosfat pH 7,4. Metode hidrasi lapis tipis dipilih karena memiliki proses pengerjaan yang lebih mudah dan dapat

menghasilkan vesikel yang stabil serta menghasilkan nilai efisiensi penyerapan yang baik dan menghasilkan partikel dengan ukuran multi lamellar vesicle (MLV) yang seragam (9)

Span 60 dan kolesterol dicampurkan dan dilarutkan dalam 10 mL kloroform. Etil vitamin C dilarutkan dalam aquadest 10 mL. Kemudian bahan dicampurkan disonikasi hingga homogen selama 30 menit. Campuran bahan dimasukkan kedalam labu evaporator untuk dievaporasi menggunakan rotary evaporator pada suhu 55°C dengan kecepatan putaran 210 rpm hingga terbentuk lapisan tipis pada dinding labu. Selanjutnya, lapisan tipis yang terbentuk didiamkan satu malam untuk memastikan seluruh pelarut telah menguap sempurna. Lapis tipis dihidrasi dengan 100 mL larutan dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 55°C menggunakan rotary evaporator kecepatan putaran 210 rpm selama 20 menit. Setelah mencapai suhu ruang, suspensi niosom disonikasi selama 30 menit (8,9)

Karakterisasi Niosom Etil vitamin C

1. Efisiensi Penyerapan

Tujuan karakterisasi ini yaitu untuk menentukan presentase jumlah etil vitamin C yang terjerap dalam pembawa niosom. Penentuan nilai efisiensi penyerapan dilakukan dengan cara tidak langsung, yaitu dengan menganalisis kadar senyawa obat bebas pada supernatan.

Tabel 2. Hasil Efisiensi Penyerapan

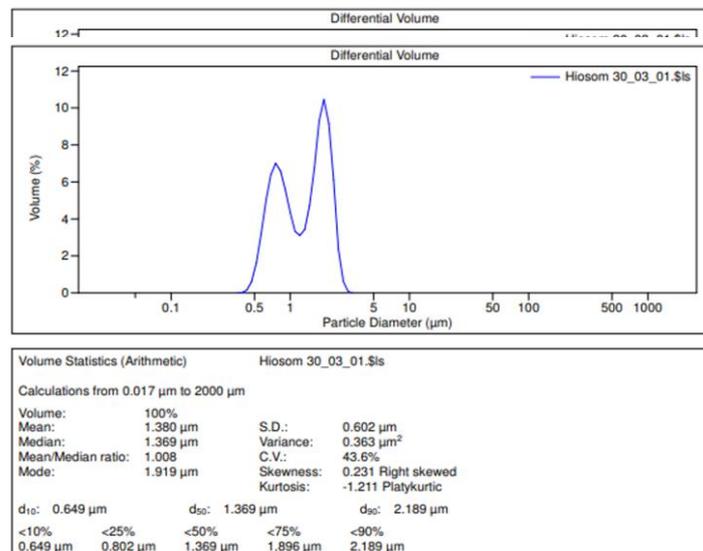
| Formula | Efisiensi Penyerapan (%) |
|----------|--------------------------|
| F1 (1:1) | 75±0,010 |
| F2 (1:3) | 65,1±0,011 |
| F3 (1:5) | 64,6±0,003 |

Hasil ini menunjukkan terdapat perbedaan setiap formula. Efisiensi penyerapan dari F1 dengan perbandingan 1:1 antara kolesterol:surfaktan menghasilkan penyerapan yang paling baik. Besarnya konsentrasi obat yang terjerap tergantung kemampuan obat untuk terdisposisi pada bagian polar dan non polar molekul lipid yang membentuk vesikel dan kemampuan dalam berdifusi ke vesikel saat hidrasi. Perbandingan konsentrasi surfaktan dan kolesterol yang digunakan dapat mempengaruhi nilai efisiensi penyerapan. Yang dimana menurut beberapa penelitian dengan adanya peningkatan surfaktan akan menghasilkan efisiensi penyerapan yang besar.

Namun pada penelitian kali ini dengan adanya penambahan surfaktan mengakibatkan turunnya tingkat efisiensi penyerapan. Menurut penelitian Asthana et al (8) hal ini dikarenakan jumlah kolesterol yang tinggi dibandingkan zat aktif dapat bersaing untuk mengisi ruang pengepakan dalam lapisan ganda sehingga zat aktif tidak terjerap seluruhnya.

2. Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Nilai indeks polidispersitas adalah gambaran tingkat keseragaman ukuran partikel dalam suatu kondisi pada distribusi partikel. Dengan semakin kecil nilainya, maka distribusi partikel semakin homogen (10). Nilai PDI yang <0,5 menunjukkan distribusi ukuran yang homogen sedangkan nilai PDI >0,5 menunjukkan distribusi yang heterogen (11).



Gambar 1. Ukuran Partikel Niosom Etil vitamin C

Pengukuran dilakukan pada formulasi niosom etil vitamin C yang memiliki nilai efisiensi penyerapan yang terbaik, yaitu pada formula perbandingan Kolesterol:Span yaitu 1:1. Rata-rata ukuran partikel yang diperoleh sebesar 1,380 µm. Pada formula satu dengan perbandingan 1:1 menghasilkan ukuran partikel *multilamellar* yang dikarenakan ukuran partikel berada pada rentang 0,5-10 µm.

Berdasarkan hasil yang didapat dari kurva ukuran partikel yang memiliki dua puncak terlihat bahwa niosom perbandingan 1:1 memiliki ukuran yang tidak homogen. Selain itu didapatkan nilai standar deviasi sebesar 0,602 µm yang dimana nilai yang diperoleh hampir mendekati dengan nilai rata-rata ukuran partikel, sementara seharusnya SD memiliki nilai yang lebih kecil karena, SD menunjukkan variasi ukuran partikel. Sehingga menghasilkan ukuran yang tidak seragam yang dikarenakan memiliki simpangan ukuran lebih besar.

Hal ini dapat terjadi karena faktor kecepatan dan waktu rotavapor pada saat hidrasi karena proses ini sangat berperan penting dalam proses pengadukan untuk memaksimalkan proses pembentukan vesikel. Menurut penelitian Hariyanti (12) semakin meningkatkan kecepatan rotavapor, maka semakin cepat terbentuk suspensi yang homogen. Selain itu, waktu hidrasi yang digunakan juga mempengaruhi, karena semakin lama waktu hidrasi, ukuran vesikel semakin besar. Hal ini dapat menyebabkan vesikel pecah dan rusak, sehingga membentuk aglomerat yang lebih besar dan heterogen.

3. Potensial Zeta

Potensial zeta adalah parameter muatan listrik antara partikel koloid, dan merupakan hal yang sangat penting karna akan berkaitan dengan stabilitas dalam penghantaran obat. Semakin tinggi nilai zeta potensial maka akan semakin mencegah terjadinya flokulasi atau peristiwa penggabungan koloid dari yang kecil menjadi besar. Sedangkan semakin rendah nilai potensial zeta maka cenderung untuk terflokulasi yang diakibatkan adanya gaya tarik-menarik antar partikel.

Sistem dispersi stabil ketika memiliki nilai potensial zeta $\pm 30\text{mV}$ (13). Pada formula 1 (1:1) menghasilkan nilai potensial zeta $-49,7\text{ mV}$ yang artinya memiliki kestabilan yang baik. Berikut hasil potensial zeta yang dapat dilihat pada **Tabel 3**

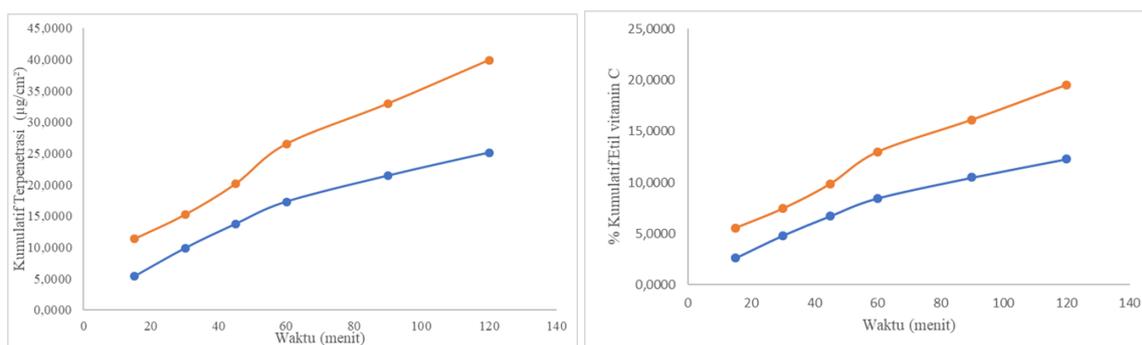
Tabel 3. Hasil Potensial Zeta

| Formula | Potensial Zeta (mV) | Rata-Rata | SD |
|---------|------------------------|-----------|-------|
| 1 | -49,7 | -49,7 | 0,115 |
| | -49,7 | | |
| | -49,9 | | |

4. Uji Penetrasi in vitro

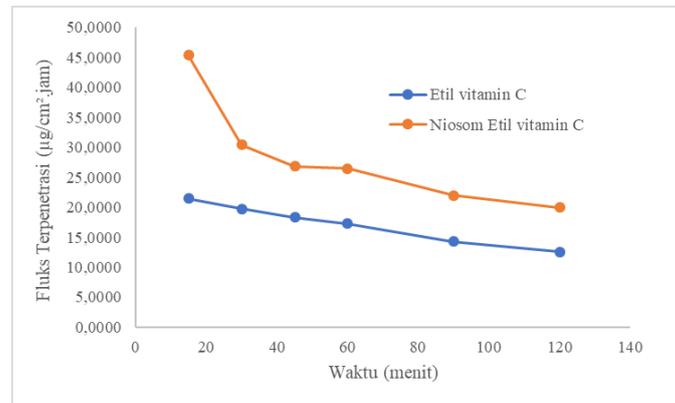
Pengujian penetrasi in vitro dengan menggunakan sel difusi franz dilakukan untuk mengetahui pengaruh formulasi niosom terhadap kemampuan berpenetrasi senyawa etil vitamin C. Prinsip kerja dari sel difusi franz yaitu meletakkan membran diantara kompartemen donor dan kompartemen reseptor, yang kemudian senyawa yang masuk kedalam ciran reseptor diukur kadarnya dengan instrumen analisis (14).

Membran yang digunakan yaitu HT tuffryn yang mempunyai struktur seperti stratum korneum yang tersusun dari brick (terususun oleh protein, air dan lipid) dan mortar (bersifat hidrofob-hidrofil). Pada kompartemen reseptor diisi dengan 15 mL larutan dapar fosfa pH 7,4 yang meyerupai kondisi cairan biologis yang berada dibawah stratum korneum. Kemudian alat diatur dengan kecepatan 300 rpm dan suhu 37°C dan diaduk secara konstan menggunakan *magnetic stirrer*. *Magnetic stirrer* akan bergerak yang dimana menggambarkan sirkulasi darah dalam tubuh yang terus mengalir dan pengaturan suhu waterbath menunjukkan suhu yang meyerupai suhu normal manusia. Selanjutnya kompartemen donor diisi dengan 2 mL sampel niosom. Sampel diambil 3 mL pada interval waktu 15, 30, 45, 60, 90 dan 120 menit pada kompartemen reseptor. Lalu tambahkan kembali buffer fosfat pH 7,4 kedalam kompartemen reseptor dengan volume yang sama dengan tujuan untuk menjaga volume cairan tetap konstan. Sampel yang sudah diambil diukur absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Uji difusi in vitro dengan sel difusi franz mempunyai dua parameter utama, yaitu jumlah kumulatif zat terpenetrasi (Q) atau persentase kumulatif zat terpenetrasi (%Q) dan laju penentrasi zat aktif (Fluks) (14).



Gambar 2. (a) Kurva kumulatif etil vitamin c terpenetrasi (b) Kurva persentase kumulatif etil vitamin c terpenetrasi

Berdasarkan hasil yang didapat, etil vitamin C murni menghasilkan nilai kumulatif etil vitamin C terpenetrasi $25,0956 \pm 0,542 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan nilai persentase kumulatif etil vitamin C terpenetrasi $12,2968 \pm 0,265\%$. Adapun nilai kumulatif niosom etil vitamin C yang di dapatkan yaitu $39,8532 \pm 1,174 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan nilai persentase kumulatif niosom etil vitamin C $19,5284 \pm 1,174\%$. Berdasarkan kurva dapat disimpulkan bahwa etil vitamin C yang terbungkus oleh niosom memiliki kemampuan berpenetrasi lebih tinggi dibandingkan etil vitamin C tanpa pembungkusan niosom.



Gambar 3. Kurva fluks etil vitamin c dan niosom etil vitamin c

Hasil pengujian penetrasi didapatkan nilai fluks. Fluks menggambarkan kecepatan difusi persatuan waktu dan luas permukaan membran serta jumlah obat terdifusi yang dapat mempengaruhi kecepatan difusi. Jumlah obat yang terdifusi berbanding lurus dengan fluks yang dimana semakin besar jumlah obat terdifusi maka akan semakin cepat pula fluks difusi yang dihasilkan. Nilai fluks etil vitamin C $12,5478 \pm 0,271 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{jam}$ dan untuk nilai fluks niosom etil vitamin C $19,9627 \pm 0,587 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{jam}$. Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat terlihat bahwa niosom etil vitamin C dapat meningkatkan kecepatan kemampuan berpenetrasi lebih baik dibanding dengan etil vitamin C murni

D. Kesimpulan

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

1. Formula optimum dari niosom etil vitamin C yang didapat pada penelitian kali ini yaitu F1 dengan perbandingan surfaktan dan kolesterol (1:1) menghasilkan nilai efisiensi penyerapan $75\% \pm 0,010$ dengan ukuran partikel $1,380 \mu\text{m}^2$.
2. Berdasarkan nilai kumulatif etil vitamin C terpenetrasi (Q), persentase kumulatif etil vitamin C terpenetrasi (%Q) dan laju penetrasi etil vitamin C (fluks) didapatkan hasil uji difusi in vitro dengan metode sel difusi Franz bahwa niosom etil vitamin C memiliki kemampuan berpenetrasi yang lebih baik dibanding etil vitamin C murni.

Acknowledge

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

Daftar Pustaka

- [1] Musdalipah, Haisumanti, & Reymon. (2016). Formulasi Body Scrub Sari Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Varietas Ayamurasaki, 5(1), 88–98. *Jurnal Warta Farmasi*, 5(1), 88–98.
- [2] Iliopoulos, F., Sil, B. C., Moore, D. J., Lucas, R. A., & Lane, M. E. (2019). 3-O- ethyl-l-ascorbic acid: Characterisation and investigation of single solvent systems for delivery to the skin. *International Journal of Pharmaceutics*: X, 1(June), 100025. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2019.100025>
- [3] Maione-Silva, L., de Castro, E. G., Nascimento, T. L., Cintra, E. R., Moreira, L. C., Cintra, B. A. S., Valadares, M. C., & Lima, E. M. (2019). Ascorbic acid encapsulated into negatively charged liposomes exhibits increased skin permeation, retention and enhances collagen synthesis by fibroblasts. *Scientific Reports*, 9(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36682-9>.
- [4] Desnita, R., Luliana, S., & Anggraini, S. (2017). In vitro penetration of alpha arbutin niosome span 60 system in gel preparation Penetrasi alpha arbutin sistem niosom span 60 dalam sediaan gel secara in vitro. *Pharmaciana*, 7(2), 249–256.
- [5] Ag Seleci, D., Seleci, M., Walter, J. G., Stahl, F., & Scheper, T. (2016). Niosomes as nanoparticulate drug carriers: Fundamentals and recent applications. *Journal of Nanomaterials*, 2016 (Figure1). <https://doi.org/10.1155/2016/7372306>
- [6] Sanklecha, V., Pande, V., Pawar, S., Pagar, O., & Jadhav, A. (2018). Review on Niosomes. *Austin Pharmacol Pharm*, 3(2), 1–7.
- [7] Ismail, R. (2011). Formulasi Dan Karakterisasi Niosom Vitamin C. In *Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Makassar* (Vol. 4, Issue 1).
- [8] Asthana, G. S., Sharma, P. K., & Asthana, A. (2016). In Vitro and in Vivo Evaluation of Niosomal Formulation for Controlled Delivery of Clarithromycin. *Scientifica*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6492953>
- [9] Puspita, O. E., Farmasi, J., Zulfa, K., Widodo, F., & Eka Puspita, O. (2020). PHARMACEUTICAL JOURNAL OF INDONESIA Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Surfaktan Non Ionik terhadap Karakteristik Niosom Pterostilben. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2020(1), 21–26.
- [10] Ferdiansyah, F., Heriyanto, H., Wijaya, C. H., & Limantara, L. (2017). Pengaruh Metode Nanoenkapsulasi terhadap Stabilitas Pigmen Karotenoid dan Umur Simpan Minyak dari Buah Merah (*Pandanus conoideus* L). *Agritech*, 37(4), 369. <https://doi.org/10.22146/agritech.15467>.
- [11] Khan, D. H., Bashir, S., Khan, M. I., Figueiredo, P., Santos, H. A., & Peltonen, L. (2020). Formulation optimization and in vitro characterization of rifampicin and ceftriaxone dual drug loaded niosomes with high energy probe sonication technique. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 58(April), 101763. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101763>.
- [12] Hariyanti, H., Damayanti, S., & Tarini, S. (2019). Optimasi Proses Pembuatan dan Karakterisasi Fisik Niosom Sinkonin Optimization Process and Characterization Cinchonine Niosomes. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 16(02), 178–187.
- [13] Juliantoni, Y., Hajrin, W., & Subaidah, W. A. (2020). Nanoparticle Formula Optimization of Juwet Seeds Extract (*Syzygium cumini*) using Simplex Lattice Design Method. *Jurnal Biologi Tropis*, 20(3), 416–422. <https://doi.org/10.29303/jbt.v20i3.2124>
- [14] Dewi, L. O., Priani, S. E., Darusman, F., Farmasi, P., Matematika, F., Ilmu, D., & Alam, P. (2014). Pengaruh Berbagai Jenis Peningkat Penetrasi Terhadap Difusi Perkulatan Kafein dalam Sediaan Body Serum. *Prosiding Farmasi*.