

Stabilitas Fisik *Transethosome* Kurkumin yang Menggunakan Kombinasi Surfaktan Tween 60 dan Span 60

(Physical Stability of Curcumin *Transethosome* using Combinations Tween 60 and Span 60 as Surfactant)

YUDI SRIFIANA*, ANISA AMALIA, YUSNIA

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR HAMKA

Diterima 15 November 2019, Disetujui 29 Juli 2020

Abstrak: Kurkumin memiliki kelarutan yang rendah di dalam air serta memiliki stabilitas yang rendah sehingga diperlukan suatu sistem penghantaran obat yang dapat mengatasi permasalahan tersebut, salah satunya adalah *transethosome*. *Transethosome* tersusun dari beberapa komponen salah satunya surfaktan. Surfaktan merupakan komponen yang dapat membantu meningkatkan stabilitas sistem *transethosome* sehingga pada penelitian ini dilakukan penelitian mengenai pengaruh penggunaan kombinasi surfaktan (tween 60 dan span 60) terhadap stabilitas fisik *transethosome* kurkumin. Pada penelitian ini digunakan kombinasi tween 60 dan span 60 dengan perbandingan 1:2, 1:1, 2:1 pada konsentrasi 5%. *Transethosome* yang terbentuk kemudian dikarakterisasi meliputi organoleptis, viskositas, ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel, potensial zeta, efisiensi penyerapan dan pH. Pengamatan karakteristik *transethosome* dilakukan selama 8 minggu untuk melihat stabilitas fisik dari *transethosome*. Hasil pada minggu ke 0 menunjukkan bahwa *transethosome* yang terbentuk suspensi dengan warna orange dan berbau khas fosfatidilkolin, dengan viskositas tertinggi pada formula 3, memiliki ukuran partikel 1-1000 nm, polidispersitas 0-0,571, memiliki nilai potensial zeta negatif, memiliki efisiensi penyerapan diatas 80% dan pH 8,5-10,0. Hasil uji stabilitas fisik menunjukkan penggunaan kombinasi tween 60 dan span 60 dengan perbandingan 3:1 (F3) dapat meningkatkan stabilitas fisik *transethosome* kurkumin.

Kata kunci: Kurkumin, span 60, tween 60, *transethosome*, stabilitas.

Abstract: Curcumin has low solubility in water and has low stability so that a drug delivery system is needed that can overcome these problems. One delivery system that can be used to overcome these problems is *transethosome*. *Transethosome* is composed of several component, one of them is surfactant. Surfactant is a component that can help improve the stability of the *transethosome* system so that in this study research was conducted on the effect of the use of a combination of surfactants (tween 60 and span 60) on the physical stability of *transethosome* curcumin. In this study used a combination of tween 60 and span 60 with a ratio of 1: 2, 1: 1, 2: 1 at a concentration of 5%. *Transethosome* formed then characterized include organoleptic, viscosity, particle size and particle size distribution, zeta potential, adsorption efficiency and pH. *Transethosome* characteristics were observed for 8 weeks to see the physical stability of the *transethosome*. The results at week 0 indicate that the *transethosome* formed a suspension with orange color and smelled of phosphatidylcholine with the highest viscosity in formula 3, has a particle size of 1-1000 nm, polydispersity 0-0.571, has a negative zeta potential value, has an absorption efficiency above 80 % and pH 8.5-10.0. Physical stability test results show the use of a combination of tween 60 and span 60 with rasio 3:1 (F3) can improve the physical stability of *transethosome* curcumin.

Keywords: Curcumin, span 60, tween 60, *transethosome*, stability.

*Penulis korespondensi
email: yudisrifiana@uhamka.ac.id

PENDAHULUAN

KURKUMIN merupakan senyawa polifenolik yang salah satunya terdapat pada tanaman *rhizome* (*Curcuma longa* Linn). Senyawa ini memiliki aktivitas farmakologi yang luas seperti antiinflamasi, anti mutagenik, antioksidan, dan anti kanker. Kurkumin memiliki sifat kelarutan rendah dalam air dan memiliki stabilitas yang kurang baik⁽²⁾. Oleh karena itu untuk meningkatkan stabilitas pada kurkumin perlu dilakukan pemilihan alternatif sistem penghantaran obat yang salah satunya adalah *transethosome* yang dapat diberikan melalui rute transdermal.

Transethosome merupakan kombinasi *ethosome* dengan *transfersom* yang terdiri dari fosfolipid, surfaktan, dan etanol dengan konsentrasi hingga 30%⁽¹⁾. Surfaktan merupakan komponen yang dapat membantu meningkatkan stabilitas sistem *transethosome*. Nilai *hydrophilic – lipophilic balance* (HLB) surfaktan berhubungan dengan panjang rantai alkil, sehingga nilai HLB memiliki hubungan langsung dengan kelarutan dan stabilitas sistem *transethosome*. Berdasarkan nilai HLB, *soybean lecithin* memiliki nilai HLB butuh 6, untuk mencapai kesetimbangan dari nilai HLB butuh *soybean lecithin* perlu dilakukan kombinasi surfaktan yang memiliki nilai HLB nya diantara HLB butuh *soybean lecithin*. Salah satunya yaitu Span 60 memiliki nilai HLB 4,7 dan tween 60 memiliki nilai HLB 14,9⁽⁶⁾.

Pada penelitian sebelumnya penggunaan tunggal surfaktan tween 60 dan span 60 pada sistem *ethosome* kurang stabil dalam penyimpanan⁽¹⁵⁾. Selain itu konsentrasi surfaktan yang tinggi dapat menimbulkan efek iritasi pada kulit, sehingga perlu kombinasi surfaktan untuk mengurangi iritasi pada kulit. Oleh karena itu pada penelitian digunakan surfaktan non-ionik yang tidak toksis, tidak iritatif yaitu tween 60 dan span 60. Berdasarkan hal tersebut maka pada penelitian ini akan dilakukan penelitian tentang pengaruh penggunaan kombinasi tween 60 dan span 60 sebagai surfaktan terhadap stabilitas fisik *transethosome* kurkumin.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Kurkumin, lesitin kedelai, Tween 60, Span 60, etanol, aquades, dan metanol. Komponen bahan dalam formula *transethosome* kurkumin diperoleh dari PBF dan industri farmasi seperti Bratako, Harum Kimia, PT. MSU dan PT. KAO Indonesia Chemicals.

METODE. Pembuatan *Transethosome Kurkumin*. Penelitian ini merupakan penelitian eks-

perimental yang diawali dengan tahap pembuatan *transethosome* kurkumin dengan variasi konsentrasi surfaktan (tween 60 dan span 60), dan dilanjutkan pengamatan stabilitas fisik sistem *transethosome* selama 8 minggu masa penyimpanan. Rancangan formula *transethosome* kurkumin dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula *transethosome* kurkumin.

No.	Bahan	Formula (%)		
		F1	F2	F3
1.	Kurkumin	1	1	1
2.	Lesitin	10	10	10
3.	Tween 60	-	2,5	3,33
4.	Span 60	5	2,5	1,67
5.	Etanol	30	30	30
6.	Aquadest sampai	100	100	100

Pemeriksaan karakteristik dilakukan terhadap bahan tersebut. Selanjutnya dilakukan pembuatan *transethosome* kurkumin. *Transethosome* kurkumin dibuat dengan menggunakan metode dingin. Lesitin didispersikan dengan etanol pada suhu 30 °C Surfaktan dan kurkumin dimasukan kedalam fase lipid dan di homogenkan dengan pengaduk magnetik pada kecepatan 700 rpm selama 5 menit sampai membentuk sistem koloid. Kemudian tambahkan air kedalam sistem koloidal sedikit demi sedikit dalam aliran yang konstan, diaduk selama 60 menit hingga terbentuk suspensi vesikel *transethosome* kurkumin⁽¹⁾. Sediaan yang telah terbentuk disimpan selama 8 minggu pada suhu kamar dan selama penyimpanan dilakukan evaluasi pada minggu ke-0, 2, 4, 6 dan 8 minggu.

Organoleptis. Evaluasi organoleptis berupa warna, bentuk, bau selama 8 minggu penyimpanan pada suhu kamar.

Distribusi ukuran partikel dan potensial zeta.

Distribusi ukuran partikel menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*). Data yang diperoleh kemudian dianalisa.

Viskositas. Viskositas formula *transethosome* ditentukan dengan menggunakan Viscometer Brookfield Digital. Nilai viskositas yang tertera pada alat dibaca dan dicatat dalam satuan Centipoise (Cps).

Pengukuran pH. Pengukuran pH dilakukan menggunakan alat pH meter. Alat dikalibrasi terlebih dahulu menggunakan larutan dapar standar pH 4 dan pH 7. Elektroda dimasukkan ke dalam *transethosome*, kemudian dicatat pHnya.

Efisiensi Penjerapan *Transethosome*.

Efisiensi

penjerapan dilakukan dengan metode ultrasentrifugasi untuk memisahkan zat aktif yang terjerap dan tidak terjerap dalam *transethosome* pada kecepatan 4000 rpm selama 2 jam. Diambil sedimen dan supernatannya untuk mengukur kadar kurkumin yang terjerap dan tidak terjerap dalam vesikel *transethosome*. Sejumlah 1 ml dicukupkan volumenya dengan etanol hingga 10 ml, larutan yang di peroleh diukur absorbansi menggunakan spektrofotometer UV-VIS⁽¹⁴⁾.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Organoleptis. *Transethosome* yang dihasilkan berbentuk suspensi berwarna orange dengan bau khas fosfatidilkoline, seperti yang terlihat pada Gambar 1. Pengamatan stabilitas *transethosome* dilakukan selama 8 minggu masa penyimpanan pada suhu kamar. Hasil pengamatan organoleptis selama masa penyimpanan dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan hasil pengamatan secara organoleptik selama 8 minggu, pada F1, F2 dan F3 tidak mengalami perubahan warna dan bentuk. Hasil berbeda diperoleh pada F4 yang mengalami perubahan bentuk dan warna pada minggu ke-6.

Pada minggu ke-6 terjadi pembentukan dua lapisan yang menunjukkan ketidakstabilan pada *transethosome*. Terjadinya pembentukan dua lapisan pada F4 karena terbentuknya agregat yang semakin besar.

Viskositas. Pengujian viskositas *transethosome* yang dibuat menunjukkan nilai viskositas yang berbeda pada setiap formula. Pada F1 dan F3 memiliki nilai viskositas yang lebih tinggi dibandingkan nilai viskositas pada F2 dan F4. Formula dengan kombinasi span dan tween dengan perbandingan 3:1 menunjukkan nilai viskositas yang tinggi, sedangkan kombinasi span dan tween 1:3 nilai viskositasnya paling kecil dapat terlihat dari bentuk suspensi *transethosome* yang sangat cair dan ukuran partikel yang sangat kecil. Hal ini karena F1 dan F3 mengandung span 60 yang berbentuk semipadat dengan konsentrasi lebih banyak sehingga dapat meningkatkan viskositas *transethosome*. Berdasarkan pengamatan selama 8 minggu seperti yang tertera pada Gambar 2, viskositas pada F1, F2 dan F3 lebih stabil karena terjadi kenaikan nilai viskositas setiap minggunya dibandingkan F4 yang kadang berubah-ubah nilai viskositasnya setiap minggunya. Karena pada F4 terbentuk agregat yang semakin besar setiap minggunya sehingga viskositasnya terus terjadi perubahan.



Gambar 1. *Transethosome* kurkumin.

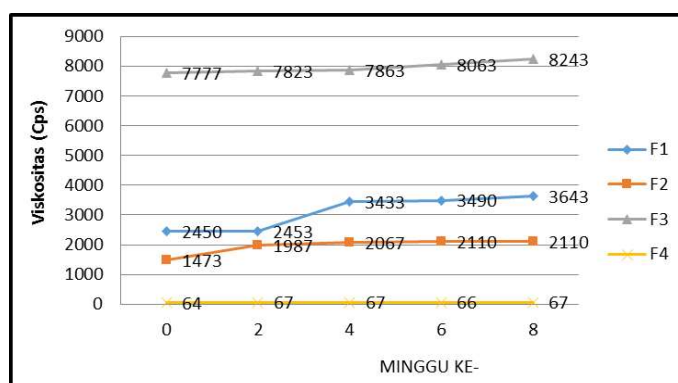
Tabel 2. Pengamatan *transethosome* kurkumin secara organoleptis.

Formula/Minggu ke-	F1		F2		F3		F4	
	Bentuk cair	Warna kuning orange	Bentuk cair	Warna kuning orange	Bentuk cair	Warna kuning orange	Bentuk cair	Warna kuning orange
0	x	x	x	x	x	x	x	x
2	x	x	x	x	x	x	x	x
4	x	x	x	x	x	x	x	x
6	x	x	x	x	x	x	x	o
8	x	x	x	x	x	x	x	o

Keterangan : x = tidak mengalami perubahan, o = terjadi perubahan

Pada analisa statistik menggunakan stastistik nonparametric Kruskal - Wallis menunjukan $p < 0,05$ yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan nilai viskositas antara masing masing formula. Adanya perbedaan nilai viskositas karena adanya perbedaan jumlah perbandingan surfaktan yang digunakan pada masing – masing formula. Sedangkan nilai viskositas terhadap waktu $p > 0,05$ yang artinya nilai viskositas tidak memiliki perbedaan yang signifikan antara waktu. Adanya perbedaan nilai viskositas

terhadap masing masing formula dikarenakan perbandingan antara surfaktan yang menghasilkan nilai HLB yang berbeda. Semakin tinggi nilai HLB, surfaktan semakin bersifat hidrofilik sehingga sistem *transethosome* pada formula dengan nilai HLB yang tinggi viskositasnya akan lebih cair. Pada F4 dengan perbandingan tween 60 dan span 60 (3:1) memiliki nilai HLB yang tinggi di dibandingkan dengan F1, F2 dan F3 sehingga menghasilkan nilai viskositas yang lebih cair dibandingkan dengan formula lainnya.

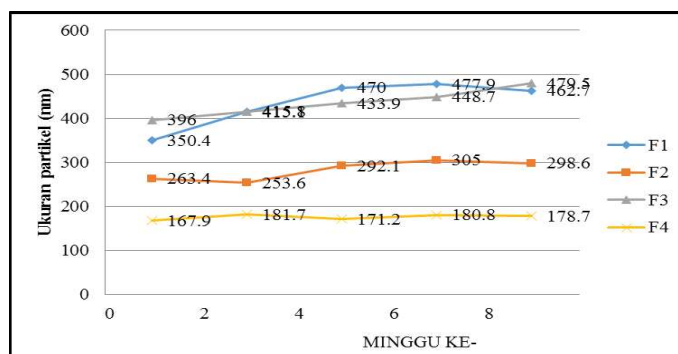


Gambar 2. Grafik nilai viskositas *transethosome* kurkumin.

Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel *Transethosome* Kurkumin. Ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel merupakan salah satu sifat fisik terpenting dari sistem *transethosome*. Ukuran partikel *transethosome* harus berada dalam rentang nanometer, yaitu 1 – 1000 nm⁽⁴⁾. Rata-rata ukuran partikel kurkumin dari masing-masing formula masih masuk kedalam rentang ukuran nanometer, seperti yang terlihat pada Gambar 3. yaitu antara 1 – 1000 nm. Berdasarkan hasil yang diperoleh, formula yang memiliki nilai ukuran partikel *transethosome* yang paling stabil adalah F3. Ukuran partikel dari masing-masing formula ini tergolong dalam

ukuran *transethosome*, mengingat ukuran partikel *transethosome* berada dalam antara nanometer sampai mikrometer.

Pada analisa statistik menggunakan analisa stastistik nonparametric Kruskal-Wallis menunjukan $p < 0,05$ yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan ukuran partikel antara masing masing formula. Adanya perbedaan nilai viskositas karena adanya perbedaan jumlah perbandingan surfaktan yang digunakan pada masing – masing formula. Sedangkan nilai ukuran partikel terhadap waktu $p > 0,05$ yang artinya ukuran partikel tidak memiliki perbedaan atau perubahan yang signifikan terhadap penyimpanan.



Gambar 3. Grafik hasil penentuan ukuran partikel *transethosome* kurkumin.

Distribusi ukuran partikel dinyatakan dalam bentuk indeks polidispersi. Semakin kecil nilai indeks polidispersi, sistem dispersi yang dihasilkan semakin homogen ukuran partikel sistem. Kisaran nilai indeks polidispersi adalah dari 0 - 1, jika nilai indeks < 0,7 maka sistem dikatakan bersifat monodispersi, tetapi jika nilai indeks > 0,7 maka sistem bersifat polidispersi. Nilai indeks polidispersi *transethosome* kurkumin dapat dilihat pada Tabel 3. Indeks polidispersitas dari masing-masing formula *transethosome* mengindikasikan partikel yang terbentuk terdispersi seragam sehingga memiliki kecenderungan stabil secara fisik, tidak terjadi agregasi pada partikel yang menyebab-

kan perbesaran ukuran partikel.

Hasil pengukuran nilai indeks polidispersi *transethosome* kurkumin, seperti yang tertera pada Tabel 3 menunjukkan keempat formula *transethosome* kurkumin dapat dikatakan bersifat monodispers karena nilai indeks polidispersitas < 0,7⁽¹⁾. Sistem dispersi semakin seragam ukuran partikelnya jika nilai indeks polidispersi dari sistem tersebut semakin mendekati 0,000. Semakin seragam ukuran partikel maka akan dapat meningkatkan stabilitas fisik dan kemungkinan terjadinya agregasi pada partikel yang menyebabkan perbesaran ukuran partikel semakin kecil.

Tabel 3. Nilai indeks polidispersi *transethosome* kurkumin.

Minggu ke-	Indeks polidispersi			
	F1	F2	F3	F4
0	0,000	0,571	0,000	0,571
2	0,000	0,571	0,000	0,571
4	0,000	0,571	0,000	0,571
6	0,000	0,571	0,000	0,571
8	0,000	0,571	0,000	0,571

Potensial Zeta. Potensial zeta merupakan parameter muatan listrik antara partikel koloid yang mencerminkan potensi elektrik dari partikel dan dipengaruhi oleh komposisi dari partikel dan media dimana partikel terdispersi. Nanopartikel dengan nilai zeta potensial diatas (+/-) 30 mV telah terbukti stabil karena muatan permukaan mencegah agregasi partikel. Nilai potensial yang didapat dari masing-masing formula lebih besar dari (+/-) 30 mV, seperti yang tertera pada Tabel 4. Hasil pengujian nilai zeta potensial menunjukkan zeta potensial yang didapat dari setiap formula lebih stabil karena nilai yang didapat diatas nilai -30 mV, sehingga kemungkinan terjad-

inya agregasi partikel lebih kecil karena jarak antar partikel berjauhan.

Nilai potensial zeta dari *transethosome* kurkumin menunjukkan nilai negatif. Nilai negatif pada potensial zeta *transethosome* kurkumin dikarenakan struktur terluar dari *transethosome* terdiri dari etanol dan surfaktan yang memiliki gugus hidroksil. Pada analisa statistik menggunakan analisa statistik non-parametrik Kruskal-Wallis menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan nilai viskositas antara masing-masing formula. Adanya perbedaan nilai zeta potensial karena adanya perbedaan jumlah perbandingan surfaktan yang digunakan pada masing-masing formula.

Tabel 4. Hasil nilai potensial zeta *transethosome* kurkumin.

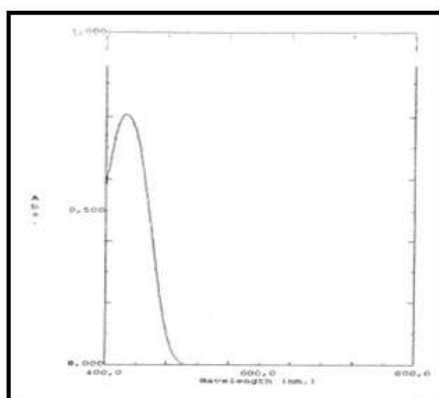
Formula	Nilai potensial zeta (mV) minggu ke-				
	0	2	4	6	8
F1	-52.54	-48.02	-59.53	-53.15	-42.91
F2	-49.54	-32.6	-48.42	-40.95	-55.93
F3	-50.1	-40.95	-51.28	-62.35	-62.18
F4	-59.05	-55.93	-55.5	-60.92	-63.94

Efisiensi Penjerapan Kurkumin dalam Sistem *Transethosome*. Penentuan efisiensi penjerapan dilakukan untuk menentukan jumlah kurkumin yang terjerap dalam sistem *transethosome*. Pada penentuan efisiensi penjerapan kurkumin, pertama-tama dilakukan pemisahan antara kurkumin yang terjerap dan tidak terjerap dengan cara sentrifugasi pada 4000 rpm selama 120 menit sehingga terjadi pemisahan fase. Kurkumin yang tidak terjerap akan mengendap dan berada pada lapisan bawah. Setelah penyaringan, endapan kurkumin kemudian dilarutkan menggunakan etanol kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 435 nm sehingga diperoleh persen kadar kurkumin bebas. Pada lapisan atas dimana terdapat kurkumin yang terjerap, diambil sampel sebanyak 10 ml yang kemudian dilarutkan kedalam etanol dan diukur absorbansinya pada Gambar 4. sehingga diperoleh nilai persen kadar kurkumin yang terjerap.

Terlihat pada Tabel 5. hasil perhitungan nilai efisiensi penjerapan dari masing-masing formula, dimana nilai efisiensi penjerapan kurkumin masih diatas 80% sehingga dapat disimpulkan *transetho-*

some dapat menyerap kurkumin dengan cukup baik. Namun, dari hasil perhitungan efisiensi penjerapan terlihat terjadi pengurangan jumlah kurkumin total. Secara teoritis, jumlah kurkumin yang ditimbang adalah 100 mg, tetapi hasil kurkumin total dari efisiensi penjerapan tidak mencapai 100 mg. Hal ini mungkin disebabkan karena terjadi kerusakan kurkumin karena pemanasan dan cahaya selama proses pembuatan.

Berdasarkan perhitungan yang didapat hasil kurkumin yang terjerap pada F1, F2, F3 dan F4 adalah sebesar 83,76%; 93,75%; 91,20% dan 87,34%. Efisiensi penjerapan dalam *transethosome* yang tidak cukup besar ini kemungkinan di pengaruhi adanya kurkumin yang rusak karena pemanasan dan cahaya, sehingga kurkumin tidak dapat terjerap sempurna. Persentase efisiensi penjerapan pada formula dengan kombinasi span dan tween dengan konsentrasi 1:1 lebih banyak kurkumin yang terjerap dengan persentasi efisiensi penjerapan 93,75, tetapi ukuran partikelnya lebih besar dibandingkan dengan F5. Tingginya konsentrasi etanol dapat ,meningkatkan efisiensi penjerapan selain itu konsentrasi fosfolipid dan surfaktan dapat meningkatkan efisiensi penjerapan *transethosome*⁽¹⁴⁾.



Gambar 4. Spektrum serapan kurkumin dalam etanol.

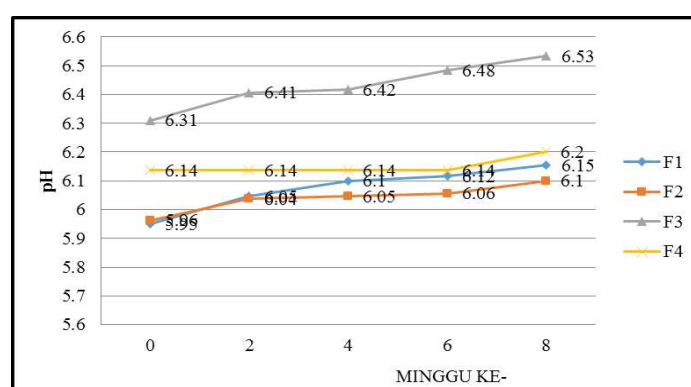
Tabel 5. Hasil efisiensi penjerapan kurkumin dalam *transethosome*.

Formula	F1	F2	F3	F4
Jumlah senyawa kurkumin yang terjerap (mg)	65,31	88,21	84,32	68,96
Jumlah senyawa kurkumin total (mg)	77,97	94,09	92,36	78,96
Persen efisiensi penjerapan (%)	83,76	93,75	91,20	87,34

Pengukuran pH. Hasil yang diperoleh dari penentuan nilai pH menunjukkan nilai pH yang didapat memenuhi persyaratan nilai pH pada penggunaan topikal dengan rentang antara 4.5 – 6,5⁽⁵⁾. Nilai pH pada transethosme dapat mempengaruhi kurkumin karena kurkumin pada suasana basa pH 8,5 - 10,0 dalam waktu yang relatif lama dapat mengalami proses diasosiasi, kurkumin mengalami degradasi asam ferulat dan feruloimetan. Hasil pengukuran nilai pH dapat dilihat pada Gambar 5.

Pada analisa statistik menggunakan statistik nonparametrik Kruskal-Wallis menunjukkan $p < 0,05$

yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan nilai pH antara masing masing formula. Adanya perbedaan nilai viskositas karena adanya perbedaan jumlah perbandingan surfaktan yang digunakan pada masing – masing formula. Sedangkan nilai pH terhadap waktu $p > 0,05$ yang artinya nilai pH tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap waktu penyimpanan. Adanya perbedaan nilai pH terhadap formula dapat dikarenakan perbandingan surfaktan yang digunakan. Sedangkan selama penyimpanan ada peningkatan nilai pH namun tidak terlalu signifikan.



Gambar 5. Grafik hasil penentuan nilai pH transethosme kurkumin.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa perbandingan surfaktan antara span 60 dan tween 60 dapat meningkatkan stabilitas transethosme kurkumin, dimana formula yang paling stabil adalah formula yang menggunakan perbandingan surfaktan 3:1 (F3).

DAFTAR PUSTAKA

1. Abdulbaqi MI, Darwis Y, Khan NA, Assi RA and Arshad A Khan. Ethosomal Nanocarriers : The Impact of Constituents and Formulation Techniques on Ethosomal Properties, In Vivo Studies, and Clinical Trials. *Internasional Journal of Medicine*. 2016.11. 2279 - 2304.
2. Anand P, Nair HB, Sung B, Kunnumakkara AB, Yadav VR, Tekmal RR and Aggarwal BB. Design of Curcumin-loaded PLGA Nanoparticles Formulation with Enhanced Cellular Uptake, and Increased Bioactivity In Vitro and Superior Bioavailability In Vivo. *Biochem Pharmacol*. 2010. 79(3), 330 - 8.
3. Ascenso A, Raposo S, Batista C, Cardoso P, Mendes T, Praca FG, Bentley MVLB and Sandra Simões. Development, Characterization, and Skin Delivery Studies of Related Ultradeformable Vesicles: Transfersomes, Ethosomes, and Transethosomes. *Int J Nanomedicine*. 2015. 10, 5837 - 51.
4. Das S and A Chaudhury. Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulation with Solid Matrix for Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2011. 12 (1), 62 – 76.
5. Goeswin A. Sistem Penghantaran Obat Pelepasan Terkendali, Seri III. Penerbit ITB : Bandung. 2012. Hal : 257 - 66.
6. Jacob L and KR Anoop. A Review on Surfactant as Edge Activator in Ultradeformable Vesicel for Enhanced Skin Delivery. *Int J Pharm Bio Sc*. 2013. 4 (3), 337 - 44.
7. Joe B, Vijaykumar M and BR Lokesh. Biological Properties of Curcumin-Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Journal Critical Review in Food Science and Nutrition*. 2010. 44, 97 - 111
8. Kumar L, Verma S, Singh K, Prasad DN and Amir Kumar Jain. Ethanol Based Vesicular Carriers in Transdermal Drug Delivery: Nanoethosomes and Transethosomes in Focus. *Nano World Journal*. 2016. 2 (3), 41 - 51.
9. Liu W, Zhai Y, Heng X, Che FY, Chen W, Sun D and Guangxi Zhai. Oral Bioavaibility of Curcumin : Problems and Advancements. *Journal of Drug Targetting*. 2016. 24 (8), 694 – 702.
10. Maiti K, Mukherjee K, Gantait A, Saha BP and Pulok K Mukherjee. Curcumin-phospholipid Complex :

- Preparation, Therapeutic Evaluation and Pharmacokinetic Study in Rats. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007. 330 (1 - 2), 155 – 63.
11. Nadhin M, Indumathy R, sreeram KJ and Nair BU. Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles of Narrow Size Distribution on Polysaccharide Template. *Bull Mater Science*. 2008. 31 (1), 93 – 6.
 12. Ratnasari D dan Effionora Anwar. Karakterisasi Nanovesikel Transfersom sebagai Pembawa Rutin dalam Pengembangan Sediaan Transdermal. *Jurnal Farmamedika*. 2016. 1 (1), 1- 7.
 13. Rowe RC, Sheskey PJ and Marian E Quinn (Ed.). *Handbook of Pharmaceutical Exipients*, 6th Ed. London : Pharmaceutical Press. 2009. 17 - 19, 385 - 7, 549 - 53, 675 - 8, 766 - 70.
 14. Shaji J and Sharvari Garude. Transethosomes and Ethosomes for Enhanced Transdermal Delivery of Ketorolac Tromethamine : A Comparative Assessment. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2014. 6 (4), 88 - 93.
 15. Shen S, Liu SZ, Zhang YS, Du MB, Liang AH, Song LH and Zu Guang Ye. Compound Antimalarial Ethosomal Catapasm: Preparation, Evaluation, and Mechanism of Penetration Enhancement. *International Journal of Nanomedicine*. 2015. 10, 4249 - 53
 16. Song CK, Balakrishnan P, Shim CK, Chung SJ, Chong S and Dae Duk Kim. A Novel Vesicular Carrier, Transethosome, for Enhanced Skin Delivery of Voriconazole : Characterization and In Vitro / In Vivo Evaluation. *Colloids and Surface B: Biointerfaces*. 2012. 92, 299 - 304.
 17. Touitou E, Godin B, Weiss C. Enhanced Delivery of Drugs Into and Across The Skin by Ethosomal Carriers. *Drug Development Research*. 50 (3 - 4), 406 - 15.