

Review Artikel: Transfersom

by Alifia Syifa

Submission date: 06-Jun-2020 08:53PM (UTC-0700)

Submission ID: 1339153791

File name: Alifia_Syifa_Pebrianti_Draft_Literature_Review_Transfersom.docx (726.25K)

Word count: 3624

Character count: 23595

**REVIEW ARTIKEL: METODE DAN KARAKTERISASI
NANOPARTIKEL TRANSFERSOM SEBAGAI PEMBAWA RUTE
PENGHANTARAN TRANSDERMAL**

Alifia Syifa Pebrianti¹, Eli Halimah²

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang km 21 Sumedang 45363

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas
Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang km 21 Sumedang 45363

ABSTRAK

Transfersom merupakan vesikel yang dapat dibentuk untuk penghantaran obat transdermal. Penggunaan transfersom menawarkan terapi baru baik lokal maupun sistemik bagi zat aktif yang tidak dapat menembus stratum korneum. Terdapat beberapa metode dalam pembuatan transfersom, yaitu: metode hidrasi film tipis, homogenisasi atau ekstruksi, injeksi etanol, *microfluids*, protransfersom – transfersom dimana karakterisasinya dapat dilakukan dengan pengukuran efisiensi penjeratan, pengukuran ukuran partikel, potensial zeta, dan *polydispersity index*, pengukuran permeasi kulit secara in-vitro, uji morfologi, uji *Fourier Transforms Infrared Spectroscopy* (FT-IR), serta *Differential Scanning Calorimetry* (DCS).

Kata kunci: transfersom, transdermal, metode, karakterisasi

ABSTRACT

Transfersomes are vesicles that can be formed to deliver transdermal drugs. Transfersomes is a novel technique for local or systemic therapy that can be used for active substances that cannot penetrate the stratum corneum. Several methods can be used to make a transfersomes, namely: thin film hydration methods, homogenization or extrusion, ethanol injection, microfluidics, and protransfersom - transfersom. Characterization can be done by measuring entrapment efficiency, particle size measurement, zeta potential, and polydispersity index, measurement of skin permeation in vitro, morphology test, Fourier Transforms Infrared Spectroscopy (FT-IR) test, and Differential Scanning Calorimetry (DCS).

Keyword: transfersome, transdermal, method, characterization

PENDAHULUAN

Transfersom atau dikenal juga dengan transferosom merupakan vesikel yang dapat dibentuk untuk penghantaran obat transdermal yang terdiri dari bilayer lipid dengan fosfolipid dan aktivator tepi dan inti etanol atau air (Garcia, et al., 2020). Penggunaan transfersom bertujuan untuk meningkatkan laju penghantaran obat secara transdermal ketika diaplikasikan pada kulit secara non-inklusif (Malakar, et al., 2012).

Transferosom merupakan sebuah istilah yang terdaftar sebagai merek dagang oleh perusahaan Jerman IDEA AG, dan digunakan olehnya untuk merujuk pada teknologi penghantaran obat-obatannya. Transfersom berarti "tubuh pembawa", dan berasal dari kata Latin '*transferre*', yang berarti 'untuk dibawa melintasi', dan kata Yunani '*soma*', untuk 'tubuh' (Kumar, et al., 2013). Konsep transfersom sebagai pembawa untuk rute penghantaran obat secara transdermal pertama kali dikembangkan oleh Cevc dan rekan kerjanya pada tahun 1992 (Rajan, et al., 2011).

Transfersom dikembangkan dengan tujuan untuk memanfaatkan

vesikel fosfolipid sebagai pembawa obat transdermal. Agregat yang dioptimalkan untuk membawa membran ultra fleksibel, mampu mengantarkan obat yang dapat direproduksi ke dalam atau melalui kulit, tergantung pada pilihan pemberian atau aplikasi dengan efisiensi tinggi (Vinod, et al., 2012). Uji in vitro pada transfersom menyatakan bahwa transfersom dapat meningkatkan permeasi kulit pada berbagai macam obat, sedangkan dari hasil uji in vivo didapatkan bahwa transfersom menembus kulit secara utuh sehingga efisien dalam mentransfer sejumlah obat terapeutik (Duangjit, et al., 2011).

Beberapa obat sudah sukses dikembangkan dalam bentuk transfersom dan terbukti mencapai pengiriman obat yang ditargetkan pada jaringan tubuh. Obat-obat tersebut diantaranya adalah sebagai berikut: curcumin, indinavir sulfat, ketoprofen, insulin, kapsaikin, kolsikin, vinkristin, interferon- α , norgesterol, tamoxifen, metotreksat, oestradiol, tetrakain, lignokain, kortikosteroid, hidrokortison, triamnisolon asetonida, serum

albumin, stavudin, dan tetanus toksoid (Modi, et al., 2012).

Penggunaan *transfersom* membuka potensi penggunaan terapeutik yang luas. Pembawa ini mungkin akan menawarkan terapi baru baik lokal maupun sistemik canggih bagi zat aktif yang tidak dapat menembus *stratum korneum* secara efisien melalui difusi pasif (Rajan, et al., 2011). Review ini disusun untuk mengetahui lebih lanjut fungsi, peran, kelebihan, dan limitasi *transfersom* dalam sistem penghantaran obat transdermal, mengetahui jenis jenis metode dalam pembuatannya, serta karakterisasi dari produk *transfersom* yang dihasilkan.

POKOK BAHASAN

Metode

Metode yang digunakan pada *review* jurnal dan artikel ini adalah melakukan penelusuran di internet melalui website NCBI (dengan kategori yang dipilih adalah PubMed), *science direct*, dan *google scholar* dengan melakukan filter pada setiap pencariannya berupa *publication dates (10 years)* dengan kata kunci “*transfersome*”, “*transfersome*”, “*transfersome*

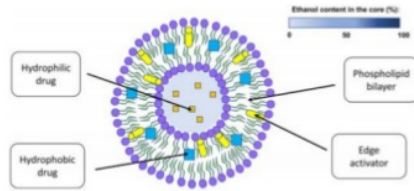
method”, dan “*transfersome characterization*”. Sumber yang dijadikan sebagai acuan merupakan jurnal dan artikel nasional maupun internasional. yang membahas terkait kata kunci tersebut dan telah dipublikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Pencarian dilakukan sejak bulan April 2020 hingga bulan Mei 2020.

Pembahasan

Transfersom Sebagai Sistem Penghantaran Obat

Rute pemberian obat transdermal pada umumnya menghadapi sejumlah tantangan yang menghambat transportasi obat secara optimal melalui kulit. Kendala utama terletak pada sifat penghalang kulit di mana *stratum korneum* merupakan lapisan pembatas utama dan membatasi jalannya sebagian besar obat ketika penetrasi (Khalil, et al., 2019). Formulasi liposomal, terutama *transferom*, adalah sistem penghantaran obat yang cocok untuk senyawa dengan kelarutan air atau permeasi kulit yang rendah (Ramezani, et al., 2017).

Adapun struktur transfersom digambarkan pada Gambar 1 sebagai berikut:



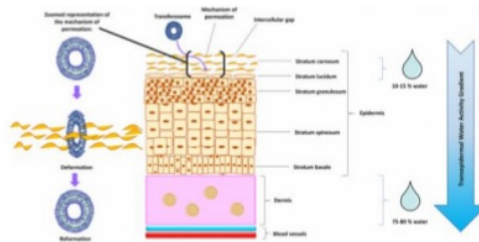
Gambar 1. Struktur Transfersom (Garcia, et al., 2020).

Dalam pendekatan nano-transferom ini, obat lipofilik dilarutkan dalam lapisan ganda lipid vesikular sehingga meningkatkan kelarutan obat dalam lipid stratum korneum dan dapat melintasi penghalang utama sehingga menghasilkan peningkatan transdermal. Fleksibilitas sangat tinggi dari membran transfersol memungkinkan obat untuk melalui pori-pori berukuran kecil yang jauh lebih kecil dari diameternya sendiri dikarenakan setiap nanotransfersom mengandung inti berisi air yang menanamkan hidrofilitas permukaan yang mendorong pencarian lingkungan sekitar aktivitas air tinggi (Chaudhary, et al., 2013).

Penetrasi transfersom utuh melalui stratum korneum terjadi karena gradien osmotik transdermal

yang disebabkan oleh perbedaan kadar air antara permukaan kulit yang relatif dehidrasi (sekitar 15% air) dan epidermis yang berair (hampir 75%) air (Garcia, et al., 2020). Fleksibilitas yang dihasilkan dari membran transferome meminimalkan risiko pecahnya vesikel lengkap pada kulit dan memungkinkan transferom untuk mengikuti gradien air alami pada epidermis ketika diterapkan dalam kondisi non-eksklusif. Transfersom memiliki kemampuan untuk menembus stratum korneum secara spontan di sepanjang dua rute dalam lipid intraseluler yang berbeda dalam sifat bilayerinya (Bhardwaj, et al., 2010).

Mekanisme penetrasi transfersom dengan rute pemberian transdermal digambarkan pada Gambar 2 sebagai berikut:



Gambar 2. Mekanisme Penetrasi Transfersom (Garcia, et al., 2020).

Dalam sistem penghantaran obat, transfersom memiliki keuntungan sebagai berikut:

1. Transfersom memiliki kemampuan untuk berubah bentuk dan melewati pori-pori sempit (5 s.d 10 kali lebih kecil dari diameternya);
2. Memberikan penetrasi yang lebih baik pada vesikel utuh;
3. Memiliki efisiensi jebakan tinggi, seperti dalam kasus lipofilik obat (sekitar 90%);
4. Dapat digunakan sebagai pembawa untuk obat dengan berat molekul rendah maupun tinggi, misalnya, hormone, analgesik insulin, anestesi, kortikosteroid, antikanker, *gap junction protein*, dan albumin;
5. Transfersom memiliki infrastruktur yang terdiri dari gugus hidrofobik dan hidrofilik sehingga dapat mengakomodasi molekul obat dengan berbagai kelarutan.

Meski demikian, transfersom juga tetap memiliki limitasi dalam penggunaannya. Limitasinya adalah sebagai berikut:

1. Transfersom secara kimiawi tidak stabil dikarenakan kondisi

degradasi oksidatif akan menyebabkan predisposisi;

2. Kemurnian fosfolipid alami merupakan salah satu kriteria lain untuk mencapai untuk adopsi transferom sebagai vesikel pengiriman obat;
3. Transfersom mahal untuk dirumuskan.

(Pawar, et al., 2016).

Metode Pembuatan Transfersom

Transfersom merupakan vesikel ultra-fleksibel dari generasi pertama liposom elastis. Elastisitas tersebut didapatkan dengan memasukkan aktivator tepi (EA) berupa surfaktan ke dalam bilayers lipid (Amnuait, et al., 2018). Komponen utama pembentuk transfersom adalah fosfolipid, aktivator tepi (surfaktan) 10 – 25%, serta etanol sebanyak 3 – 10% (Bugaj, 2015). Komponen tersebut bila dijelaskan lebih lanjut adalah sebagai berikut:

1. Fosfolipid, seperti: *soya phosphatidyl choline*, *egg phosphatidyl choline*, *dipalmitolyphosphatidyl choline* yang fungsinya adalah

- sebagai komponen pembentuk vesikel;
2. Surfaktan sebagai aktivator tepi, contohnya natrium kolat, natrium deoksikolat, tween-80, span-80, tween-20 yang fungsinya adalah sebagai komponen pembentuk vesikel;
 3. Pelarut, seperti etanol, metanol, isopropil alkohol, dan kloroform;
 4. Buffer pH, seperti buffer salin fosfat (pH 6.4) dan buffer fosfat pH
 5. Pewarna, yang digunakan untuk penanda fluorensi pada pengujian untuk menginvestigasi penetrasi sediaan transfersom yang dihasilkan ketika sudah melewati membran pada kulit.

(Venkatesh, et al., 2014).

Dikarenakan transfersom merupakan bagian dari liposom, maka metode yang digunakan dalam proses pembuatannya juga dapat merujuk pada metode pembuatan liposom. Berikut merupakan beberapa metode yang dapat digunakan dalam pembuatan sebuah transfersom, yaitu:

1) Metode Hidrasi Film Tipis

Metode hidrasi film tipis merupakan metode pertama yang digunakan dalam pembuatan transfersom. Transfersom dibuat secara sederhana dengan melakukan hidrasi pada film lipid kering yang dilapisi pada permukaan kaca. Hidrasi lalu diikuti dengan pengurangan ukuran agar dihasilkan liposom unilamellar yang kecil. ~~Penelitian mengenai hidrasi~~ dilakukan dengan prosedur ultrasonikasi (Kraft, et al., 2014). Hidrasi film tipis memiliki sejumlah kekurangan. Dikarenakan produksi skala besar akan membutuhkan peralatan ekspansif dengan luas permukaan yang besar untuk melapisi film lipid. Sebaliknya, sebagian besar produk obat liposom adalah partikel yang lebih kecil yang membutuhkan pengurangan ukuran yang signifikan dari beberapa mikron hingga diameter 50-200 nm. (Kraft, et al., 2014).

2) Metode Homogenisasi atau Ekstruksi

Pada metode homogenisasi, pengurangan ukuran partikel berdasarkan pada tumbukan berkecepatan tinggi. Mayhew et al. mengembangkan mikroemulsifier yang membagi sampel partikel lipid besar dan heterogen menjadi dua aliran dan menggabungkannya kembali dalam tabrakan terus menerus, disertai kecepatan tinggi dan gaya geser tinggi sehingga menghasilkan produksi liposom monodispersi yang berdiameter kurang dari 100 nm (Kraft, et al., 2014). Sistem ini biasanya digunakan dalam volume 1 hingga 40 mL dan karenanya tidak cocok untuk produksi skala besar (Wagner, et al., 2011).

3) Metode Injeksi Etanol

Etanol digunakan sebagai pengencer dalam fase air, pengenceran ini akan menyebabkan molekul lipid mengendap dan membentuk fragmen planar bilayer yang

dengan sendirinya sehingga membentuk sistem liposom yang mengandung fase berair. Parameter penting dalam formulasinya adalah laju pengadukan fase berair serta kecepatan injeksi yang berpengaruh terhadap ukuran dan distribusi ukuran liposom. Ukuran liposom dapat dikontrol oleh konsentrasi lipid lokal pada titik injeksi dimana hal tersebut ditentukan oleh konsentrasi lipid dalam etanol, diameter seluruh injeksi, tekanan injeksi, dan laju aliran fase berair. Dengan memvariasikan parameter ini, ukuran liposom yang berbeda sesuai untuk tujuan yang dimaksudkan dapat disiapkan. Metode ini memiliki keuntungan, yaitu teknik ini pada prinsipnya mudah ditingkatkan, dan etanol adalah pelarut yang sangat tidak berbahaya (Wagner, et al., 2011).

4) Metode Protransfersom- Trasnfersom

Pembuatan diawali dengan persiapan

transferosom in situ. Persiapan dapat dilakukan dengan menggunakan metode skala lab. Protransfersome dibuat dengan proses pengeringan beku untuk meningkatkan karakterisasi protransfersome, terutama efisiensi penjeratan, dengan menghapus sistem air di vesikel. Vesikel, suspensi, lalu ditransformasikan menjadi bentuk padat dengan metode beku kering ini (Ajay, et al., 2013). Transisi dari protransfersome ke transfersome terjadi dengan mengencerkan formulasi menggunakan fase air. Metode ini mudah ditingkatkan dan stabilitas formulasi biasanya dapat diterima (Garcia, et al., 2020).

5) *Microfluids*

Microfluids

merupakan pengembangan dari metode homogenisasi. Dimana liposom mengalami

tabrakan vesikel yang lebih besar pada tekanan tinggi di ruang interaksi *mikrofluidizer*. Volume yang dapat digunakan adalah mulai dari 50 mL lalu tekanan tinggi digunakan untuk gangguan sistem multilamellar. Sistem ini bekerja dalam kisaran tekanan 0-200 bar dan dilengkapi dengan sistem pemanas dan pendingin untuk mengontrol suhu sampel selama pemrosesan. Suspensi liposom melewati lubang yang dapat ditukar beberapa kali (hingga ribuan kali hingga akhirnya terbentuk liposom dalam kisaran ukuran dari 50 hingga 100 nm. Teknik ini cocok untuk produksi skala besar dan persiapan liposom steril (Wagner, et al., 2011).

Jenis metode, prinsip kerja, kelebihan serta kekurangan dari masing-masing metode terangkum pada Tabel 1 di bawah ini:

Tabel 1. Jenis metode, prinsip kerja, kelebihan serta kekurangannya

No	Jenis Metode	Prinsip Kerja	Kelebihan	Kekurangan	Referensi
1.	Hidrasi film tipis	Hidrasi pada lipid film pada kaca yang diikuti dengan pengurangan ukuran partikel	- Metode sederhana - Waktu formulasi yang singkat - Dapat digunakan untuk pengembangan skala lab	- Dibutuhkan prosedur lanjutan untuk pengurangan ukuran - Tidak untuk skala produksi yang besar	(Kraft, et al., 2014).
2.	Homogenisasi atau ekstruksi	Pengurangan ukuran partikel berdasarkan pada tumbukan berkecepatan tinggi	- Metode sederhana	- Tidak dapat digunakan untuk skala yang besar	(Wagner, et al., 2011).
3.	Injeksi Etanol	Pembentukan endapan molekul lipid akibat pengenceran menggunakan etanol	- Mudah untuk di <i>scale-up</i> - Ukuran partikel dapat disesuaikan - Pelarut etanol tidak bersifat berbahaya	- Membutuhkan pelarut untuk pengenceran yang cukup banyak	(Wagner, et al., 2011)
4.	Protransfersom – transfersom	Transisi dari protransfersom (in situ) ke transfersom dengan	- Dapat digunakan untuk skala industri - Stabilitas baik	- Proses membutuhkan waktu yang lama - Dibutuhkan	(Garcia, et al., 2020).

persen efisiensi penjeratan yang terbaik (Neha, et al., 2012).

2. Pengukuran Ukuran Partikel, Potensial Zeta, dan *Polidispersity Index (PDI)*

Ukuran partikel, potensial zeta, dan *polidispersity index* diukur menggunakan teknik *dynamic light scattering system (DLS)* pada suhu 25°C (Akhtar, et al., 2015).

Pengukuran potensial zeta merupakan sebuah analisis untuk mengetahui keadaan elektronik permukaan nanopartikel, dan data yang diperoleh dapat digunakan untuk memprediksi stabilitas formulasi yang mengandung nanopartikel. Jika nilai potensial zeta >30 mV dan <-30 mV maka nanopartikel dinyatakan dalam kondisi stabil (Mania, et al., 2017).

PDI digunakan untuk menggambarkan tingkat ketidakteraturan dari distribusi ukuran partikel. PDI adalah angka yang dihitung dari kecocokan dua parameter

terhadap data korelasi (analisis kumulatif). Nilai PDI $>0,7$ menunjukkan bahwa sampel memiliki distribusi ukuran partikel yang sangat luas (Danaei, et al., 2018).

Pada pengujiannya, transkrip perlu dilarutkan terlebih dahulu dengan air deionasi sebelum dilakukan pengukuran. *Sample* juga perlu dipastikan dalam kondisi stabil dengan disimpan terlebih dahulu pada lemari pendingin selama 2 bulan. Jika ketika penyimpanan, terbentuk *cake* maka transkrip yang dihasilkan kondisinya tidak stabil (Makhmalzadeh, et al., 2018).

3. Pengukuran Permeasi Kulit Secara In-Vitro

Pengujian dilakukan untuk menentukan orde terbaik permeasi obat secara kinetik. Permeasi kulit in vitro dari transkrip dilakukan dengan menggunakan alat sel difusi Franz. Kulit tikus diatur antara kompartemen donor dan reseptor sel difusi. Kulit tikus disesuaikan dengan

lapisan stratum korneum menghadap ke kompartemen donor, sedangkan dermis menghadapi kompartemen reseptor (Qushawy, et al., 2018).

4. Uji Morfologi

Dilakukan untuk mengetahui morfologi dari vesikel transfersom yang sudah dihasilkan. Morfologi ditentukan menggunakan mikroskop elektron transmisi. Penentuan ini dilakukan dengan menerapkan satu tetes suspensi transfersomal yang dioptimalkan ke kisi tembaga berlapis kolodion, yang kemudian dibiarkan sekitar 2 menit untuk memungkinkan pengeringan dan kepatuhan transfersom ke kolodion. Selanjutnya, satu tetes larutan uranyl acetate ditambahkan selama 1 menit pada grid. Sampel dikeringkan, dilanjutkan dengan pemeriksaan visual menggunakan *transmission electron microscope* (TEM) (Ahmed, et al., 2013).

29 5. *Fourier Transforms Infrared Spectroscopy* (FT-IR)

FT-IR digunakan untuk mengkarakterisasi getaran dari nanopartikel yang dihasilkan (Khan, et al., 2019). Selain itu, spektroskopi infra merah juga digunakan untuk memastikan kompatibilitas antara obat dan komponen transfersom (Ahmed, et al., 2013). Pengujian dilakukan dengan mencampurkan sampel dengan kalium bromida, campuran tersebut dikompresi menjadi cakram kemudian dipindai dari 4000cm^{-1} hingga 400cm^{-1} (Ahmed, 2015).

6. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis termal obat dan aditif dilakukan dengan menggunakan DSC. Analisis dilakukan pada produk transfersom murni, campuran dengan Span 80, campuran dengan Tween 80. Pemindaian dilakukan dari mulai suhu 0°C - 250°C dengan kecepatan pemindaian $10^{\circ}\text{C}/\text{menit}$ (Abdallah, 2013). DSC dapat

memberikan informasi tentang titik lebur dinamis dan entalpi leleh yang terkait dengan komposisi lipid yang berbeda (Manaiia, et al., 2017).

SIMPULAN

Transfersom merupakan *nanocarrier* yang digunakan untuk meningkatkan laju penghantaran obat secara transdermal. Terdapat berbagai macam metode yang dapat digunakan untuk pembuatan transfersom bergantung pada kebutuhan skala produksinya. Sebelum digunakan, transfersom penting untuk dikarakterisasi untuk mengetahui sifat fisikokimia dan bagaimana pengaruhnya sebagai pembawa obat. Karakterisasi dilakukan dengan melakukan pengukuran efisiensi penjeratan, ukuran partikel, potensial zeta, dan *polidispersity index*, pengukuran permeasi kulit secara *in-vitro*, uji morfologi, uji *fourier transforms infrared spectroscopy* (FT-IR), serta *differential scanning calorimetry* (DCS).

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada

- 1) Dr. Eli Halimah, M. Si., Apt., sebagai dosen pembimbing yang telah membantu penulis yang telah membantu penulis dalam seluruh rangkaian proses pengerjaan *review* jurnal ini.
- 2) Bapak Rizky Abdullah, Ph.D., Apt sebagai dosen pengampu mata kuliah Metodologi Riset yang telah memberi peluang penulis untuk mempublikasi jurnal ini.
- 3) Semua orang yang terlibat dan mendukung dalam proses pengerjaan *review* jurnal ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

Abdalla, K. F., Elabadawy, A. K., & Gamal, M. E. (2015). Optimization of the Entrapment Efficiency and Release of Ambroxol Hydrochloride Alginate Beads. *Journal of Applied*

Pharmaceutical Sciences. 5 (4), p.013 - 019.

² Abdallah, M. (2013). Transfersomes as a Transdermal Drug Delivery System for Enhancement the Antifungal Activity of Nystatin. *Int. J. Pharm. Sci.* 5, 560 - 567.

² Ahmed, A., Ghourab, M., Gad, S., & Qushawy, M. (2013). The Application of Plackett-Burman Design and Response Surface Methodology for Optimization of Formulation Variables to Produce Piroxicam Niosomes. *Int. J. Drug Dev. Res.* 5, 121 - 130.

²¹ Ahmed, A., Ghourab, M., Shedid, S., & Qushawy, M. (2013). Optimization of Piroxicam Niosomes Using Central Composite Design. *International Journal Pharmaceutical-Science*. 5, 229 - 236.

⁷ Ahmed, T. (2015). Preparation of Transfersomes Encapsulating Sildenafil Aimed for Transdermal Drug Delivery: Plackett–Burman Design and

Characterization. *J. Liposome Res.* 25 (1), 1 - 10.

³ Ajay, G., & Mittal, K. V. (2013). Formulation and Evaluation of Ketoprofen Loaded Protransfersome by Using Sodium Deoxycholate and Brij 35. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*. 4 (3), 80 - 87.

¹² Akhtar, N., Verma, A., & Parhak, K. (2015). Topical Delivery of Drugs for The Effective Treatment of Fungal Infections of Skin. *Curr. Pharm. Design*. 21 (20), 2892–2913.

Amnuaikit, T., Tunyaluk, L., Pasarat, K., & Prapaporn, B. (2018). Vesicular Carriers Containing Phenylethyl Resorcinol for Topical Delivery System; Liposomes, Transfersomes and Invasomes. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 13 (5), 1 - 13.

²⁶ Bhardwaj, V., Vikesh, S., Anju, S., Rishaba, M., & Sharma, P. (2010). Transfersomes Ultra Flexible Vesicles for

Transdermal Delivery.
*International Journal of
Pharmaceutical Sciences
and Research.* 1 (3).

²⁷ Bugaj, A. M. (2015). Intradermal
Delivery of Active
Cosmeceutical Ingredients.
In R. F. Donnelly, & R. R.
Thakur, Novel Delivery
Systems for Transdermal and
Intradermal Drug Delivery
(p. 2017). London: John
Wiley & Sons, Ltd.

Chaudhary, H., Kanchan, K., &
Vikash, K. (2013). Nano-
Transfersomes as a Novel
Carrier for Transdermal
²⁴ Delivery. *International
Journal of Pharmaceutics.*
454 (1), 367 - 380.

Danaei, M., Dehghankhold, S. A.,
¹⁶ Hasanzadeh, D., Javanmard,
R., Dokhani, A., Khorasani,
S., et al. (2018). Impact of
Particle Size and
Polydispersity Index on the
Clinical Applications of
Lipidic Nanocarrier Systems.
Pharmaceutics. 10 (2), 57.

⁴¹ Duangjit, S., Pranee, O., Theerasak,
R., & Tanasait, N. (2011).
Characterization and In Vitro

Skin Permeation of
Meloxicam-Loaded
Liposomes versus
Transfersomes. *Journal of
Drug Delivery.* 2011:
418316.

Garcia, R. F., Aikaterini, L., Larry, S.,
⁶ Francisco, B. F., M. Paloma,
B., & Dolores, R. S. (2020).
Transferosomes as
Nanocarriers for Drugs
Across the Skin: Quality by
Design from Lab to
Industrial Scale.
*International Journal of
Pharmaceutics.* 573: 118817.

Khalil, R., Abdelbary, A., Kecova, E.
A., Basha, M., & El-
³² Hashhenny, H. (2019).
Evaluation of Bilosomes as
Nanocarriers for
Transdermal Delivery of
Tizanidine Hydrochloride:
In-Vitro and Ex-Vivo
Optimization. *J. Liposome
Res.* 29 (2), 171-182.

³⁷ Khan, I., Khalid, S., & Idrees, K.
(2019). Nanoparticles:
Properties, Applications and
Toxicities. *Arabian Journal
of Chemistry.* 12 (7), 908 -
931.

- ²⁰ Kraft, J., Freeling, J. P., Wang, Z. Y., & Y, H. R. (2014). Emerging Research and Clinical Development Trends of Liposome and Lipid Nanoparticle Drug Delivery Systems. *J. Pharm. Sci-US*. 103 (1), 29 - 52.
- ³¹ Kumar, V. D., Saraswathi, B., & Kanth, N. P. (2013). Transferosome: Latest Updates. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 41 (11), 4125 - 4132.
- ¹⁹ Makhmalzadeh, B. S., Salimi, A., Nazarian, A., & Esfahani, G. (2018). Formulation, Characterization and In Vitro / Ex Vivo Evaluation of Trolamine Salicylate - Loaded Transferosomes as Transdermal Drug Delivery Carriers. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 9 (9), 3725-3731.
- ¹⁰ Malakar, J., Suma, O. S., Amit, K. N., & Kalyan, K. S. (2012). Formulation, Optimization and Evaluation of Transferosomal Gel for Transdermal Insulin Delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 20 (4), 353-363.
- Manaia, E. B., Marina, P. A., Bruna, G. C.-A., Bruna, L. S., Joao, A. O., & Chiavacci, L. A. (2017). Physicochemical Characterization of Drug Nanocarriers. *International Journal of Nanomedicine*. 13 (12), 4991 - 5011.
- ³ Modi, C., & PD, B. (2012). Transferosomes: New Dominants for Transdermal Drug Delivery. *American Journal of Pharmtech Research*. 2 (3).
- ² Morsi, N., Aboelwafa, A., & Dawoud, M. (2016). Improved Bioavailability of Timolol Maleate Via Transdermal Transferosomal Gel: Statistical Optimization, Characterization, and Pharmacokinetic Assessment. *J. Adv. Res*. 7 (5), 691 - 701.
- ³⁶ Neha, A., Khattar, H., Parashar, D., Arora, N., & Tarun, G. (2012). Evaluation of Entrapment Efficiency of

- Glipizide Microsphere. *IOSR Journal of Pharmacy*. 2 (2), 180 - 181.
- Pawar, A. Y., Khanderao, R. J., & Laxminkant, H. C. (2016). **Transfersome: A Novel Technique Which Improves Transdermal Permeability.** *Asian Journal of Pharmaceutics*. 10 (4).
- Qushawy, M., Ali, N., Mohammed, A.-A., & Shady, S. (2018). **Design, Optimization and Characterization of a Transfersomal Gel Using Miconazole Nitrate for the Treatment of Candida Skin Infections.** *Pharmaceutics*. 10 (28).
- Rajan, R., Shoma, J., V. P. Biju, M., & Deepa, T. V. (2011). **Transferosomes – A Vesicular Transdermal Delivery System for Enhanced Drug Permeation.** *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*. 2 (3), 138 - 143.
- Ramezani, V., Honarvar, M., Mohammad, S., Alireza, K., Ali, M. R., & Mahbubeh, H. (2017). **Formulation and Optimization of Transfersome Containing Minoxidil and Caffeine.** *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 44, p. 129 – 135.
- Venkatesh, D. N., Kalyani, K., Tulasi, K., Swetha, P., Abid, A., & Kiran, H. (2014). **Transfersomes: A Novel Technique for Transdermal Drug Delivery.** *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*. 3 (4), 266 - 276.
- Vinod, K. R., Minumula, S. K., Anbazhagan, S., Subadhra, S., Parre, S., Reddy, T. R., et al. (2012). **Critical Issues Related To Transfersomes – Novel Vesicular System.** *Acta Sci., Pol Technol. Aliment*. 11 (1), 67 - 82.
- Wagner, A., & Vorauer, U. K. (2011). **Liposome Technology for Industrial Purposes.** *J. Drug Deliv*. 2011: 591325.

Review Artikel: Transfersom

ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

13%

INTERNET SOURCES

9%

PUBLICATIONS

12%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Padjadjaran University Student Paper	2%
2	www.mdpi.com Internet Source	1%
3	Submitted to Liverpool John Moores University Student Paper	1%
4	www.scribd.com Internet Source	1%
5	repository.uinjkt.ac.id Internet Source	1%
6	onlinelibrary.wiley.com Internet Source	1%
7	medcraveonline.com Internet Source	1%
8	Submitted to Universitas Muhammadiyah Surakarta Student Paper	1%
9	Submitted to Sriwijaya University	

1%

10

www.tandfonline.com

Internet Source

<1%

11

Submitted to Amity University

Student Paper

<1%

12

Mona Qushawy, Ali Nasr, Mohammed Abd-Alhaseeb, Shady Swidan. "Design, Optimization and Characterization of a Transfersomal Gel Using Miconazole Nitrate for the Treatment of Candida Skin Infections", Pharmaceutics, 2018

Publication

<1%

13

worldwidescience.org

Internet Source

<1%

14

journal.uin-alauddin.ac.id

Internet Source

<1%

15

Submitted to University of Macau

Student Paper

<1%

16

Submitted to Universitas Indonesia

Student Paper

<1%

17

sarjana.farmasi.unpad.ac.id

Internet Source

<1%

18

Daniel Köpke, Rainer H. Müller, Sung Min Pyo. "Phenylethyl resorcinol smartLipids for skin

<1%

brightening – Increased loading & chemical stability", European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019

Publication

19

ijpsr.com

Internet Source

<1%

20

hdl.handle.net

Internet Source

<1%

21

Abbas Pardakhty. "chapter 4 Non-Ionic Surfactant Vesicles (Niosomes) as New Drug Delivery Systems", IGI Global, 2017

Publication

<1%

22

journal.unpad.ac.id

Internet Source

<1%

23

Submitted to GLA University

Student Paper

<1%

24

Submitted to University of Keele

Student Paper

<1%

25

jurnal.ar-raniry.ac.id

Internet Source

<1%

26

pt.scribd.com

Internet Source

<1%

27

Submitted to University College London

Student Paper

<1%

28	www.galgotiasuniversity.edu.in Internet Source	<1%
29	ijbms.mums.ac.ir Internet Source	<1%
30	mdpi.com Internet Source	<1%
31	A. B. Shreya, Renuka S. Managuli, Jyothsna Menon, Lavanya Kondapalli et al. " Nano-transfersomal formulations for transdermal delivery of asenapine maleate: and performance evaluations ", Journal of Liposome Research, 2015 Publication	<1%
32	Rawia M. Khalil, Ahmed Abdelbary, Silvia Kocova El Arini, Mona Basha, Hadeer A. El-Hashemy, Faten Farouk. " Development of tizanidine loaded aspasomes as transdermal delivery system: and evaluation ", Journal of Liposome Research, 2019 Publication	<1%
33	Submitted to North West University Student Paper	<1%
34	book.medazma.ir Internet Source	<1%
35	jddtonline.info Internet Source	<1%

36

Bhumika Prajapati, Prasant Kumar Jena, Tejal Mehta, Sriram Seshadri. "Preparation and Optimization of Moxifloxacin Microspheres for Colon Targeted Delivery Using Quality by Design Approach: In Vitro and In Vivo Study", *Current Drug Delivery*, 2016

Publication

<1%

37

Submitted to Institute of Technology, Sligo

Student Paper

<1%

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

Review Artikel: Transfersom

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14

PAGE 15

PAGE 16

PAGE 17
