

## Studi Penjerapan Zat Aktif Obat oleh Niosom yang Menggunakan Maltodekstrin De 5-10 dari Pati Singkong sebagai Pembawa

Effionora Anwar, Tresti Andaryati, Joshita D.  
Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok  
e-mail: [effionor@yahoo.com](mailto:effionor@yahoo.com)

### Abstrak

Niosom adalah salah satu vesikel surfaktan nonionik yang dapat membawa obat yang sekarang ini sedang dikembangkan. Salah satu eksipien yang digunakan dalam niosom adalah maltodekstrin. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari kemampuan penjerapan obat oleh niosom yang menggunakan maltodekstrin DE 5-10 dari pati singkong sebagai bahan pembawa. Maltodekstrin dengan ukuran 60 mesh (250  $\mu\text{m}$ ) ditambah surfaktan non ionik menghasilkan proniosom. Proniosom tersebut bila dihidrasi akan menghasilkan niosom. Proniosom dan niosom yang dihasilkan dievaluasi secara mikroskopik dan analisis kuantitatif terhadap obat yang dijerap, sebagai bahan obat digunakan klorfeniramin maleat (CTM) sebagai model. Hasil penelitian menunjukkan bahwa maltodekstrin DE 5-10 dari pati singkong dapat digunakan sebagai pembawa dalam pembuatan proniosom dan proniosom yang dihasilkan tersebut dapat digunakan untuk membuat niosom, dan dapat menjerap obat sebesar 45,54% pada konsentrasi surfaktan 10 mM dan CTM 1mM.

### Abstract

Niosomes are nonionic surfactant vesicles as carrier for drug, that developed by researcher. One of the excipient can be used in niosom is maltodextrin. The aim of this research was to study entrapment ability of drug by niosom that used maltodextrin DE 5-10 from tapioca starch as carrier substance. The maltodextrin DE 5-10 with particle size 60 mesh (250  $\mu\text{m}$ ) was added non ionic surfactant for proniosomes preparation. The proniosomes when hydrated could be produced niosomes. Both proniosom and niosomes had been evaluated by microscopic and quantity entrapment drug method, and was used chlorpheniramin maleat as a drug model. Results of this research show that maltodextrin DE 5-10 from tapioca starch can be used as the carrier in the proniosome preparations and can be used for producing niosomes, and could entrapped drug 45,54% at 10 mM surfactant concentration and 1 mM CTM.

*Keywords: maltodextrin, niosomes, nonionic surfactant, proniosomes.*

## 1. PENDAHULUAN

Salah satu cara untuk memperbaiki bioavailabilitas suatu zat aktif obat adalah dengan menggunakan suatu bahan pembawa [1]. Niosom adalah salah satu sediaan pembawa yang dipreparasi dengan vesikel surfaktan nonionik, mempunyai struktur bilayer [2]. Niosom lebih menguntungkan dibandingkan liposom, karena lebih stabil dan biaya produksi yang relatif lebih rendah, serta penyimpanannya lebih mudah [2].

Metode paling umum untuk membuat niosom adalah dengan cara menghidrasi lapisan kering surfaktan di dasar labu bulat, tetapi lapisan kering tersebut tidak mungkin dihidrasi sebagian, sehingga harus dihidrasi seluruhnya, dan diperlukan waktu yang lama ( $\pm 1$  jam) pada temperatur tertentu, untuk mendapatkan niosom

[3]. Menurut penelitian terdahulu niosom dapat dibuat dengan cara menambahkan surfaktan dalam pelarut organik pada maltodekstrin, kemudian menguapkan pelarutnya sampai kering [1]. Sediaan yang dihasilkan disebut proniosom, dan niosom diperoleh dari proniosom yang dihidrasi [1]. Metode tersebut lebih menguntungkan, karena hidrasi proniosom dapat dalam waktu singkat ( $\pm 2$  menit), dan proniosom dapat disimpan, sehingga dapat dihidrasi menjadi niosom sesuai kebutuhan [1]. Niosom dapat menjerap senyawa hidrofob, lipofob dan ampifilik [4].

Dalam penelitian ini digunakan klorfeniramin maleat sebagai model obat yang bersifat ampifilik. Penelitian ini merupakan studi awal dalam pembuatan niosom menggunakan maltodekstrin DE 5-10 yang dibuat dari pati singkong. Maltodekstrin adalah hasil

hidrolisis pati dengan asam atau enzim dan memiliki total gula pereduksi (*Dextrose Equivalent*) maksimal 20 [5,6,7]. Metode pembuatan niosom yang digunakan adalah modifikasi dari metode Blazek-Welsh dan Rhodes [1].

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari penyerapan zat aktif obat oleh niosom yang menggunakan DE 5-10 dari pati singkong sebagai pembawa.

## 2. METODE PENELITIAN

### Bahan dan alat

Bahan baku yang digunakan adalah: pati singkong pemberian Pabrik Tapioka Setia Bogor; sorbitan monostearat (Arlacel 60); Klorfeniramin maleat dan kolesterol (Merck), span 60 (Merck). Bahan kimia yang digunakan adalah:  $\text{CaCl}_2$  anhidrat (Wakopure Chemical Industries Ltd), dekstrosa anhidrat (Wakopure Chemical Industries Ltd), amilosa (Sigma), HCl (Merck), NaOH (Merck), asam asetat (Merck), Termamyl L120 (enzim  $\alpha$ -amilase dari Novo enzim), alkohol (Merck), kloroform (Riedel-de Haën), aquadest, Pereaksi untuk analisis terdiri dari pereaksi Fehling, larutan iod, dan indikator metilen biru.

Peralatan yang digunakan adalah alat-alat gelas, *waterbath shaker* (RS-12 TE Riko Shaker), pH meter (Jenway 3010), *Hotplate stirrer* (Corning), timbangan analitik, *waterbath*, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-265), *vortex mixer* (Fisher Scientific

*Touch Mixer Model 231, USA*), *rotary evaporator* (Heidolph, Jerman), alat sentrifugator (Kubota 5100, Jepang), oven, mikroskop (Labphot-2 Nikon AFX-DX), dan *Scanning Electron Microscope* (JEOL JSM-5310 LV, Jepang).

### Pembuatan Maltodekstrin DE 5-10 [8,9]

Sejumlah pati singkong berdasarkan berat kering disuspensikan dalam air demineral yang mengandung 200 ppm  $\text{CaCl}_2$ . Suspensi (pH 6,5) ditambahkan enzim  $\alpha$ -amilase sambil diaduk. Campuran diinkubasikan dalam *waterbath shaker* selama  $\pm 65$  menit dihitung setelah suhu mencapai  $85^\circ\text{C}$ . Waktu divariasikan untuk memperoleh maltodekstrin dengan nilai DE yang diinginkan. Selanjutnya campuran didinginkan dengan merendam wadah dalam air dingin hingga suhu  $30-40^\circ\text{C}$ . Untuk menghentikan aktivitas enzim ditambahkan HCl 0,1 N sampai pH 3,7-3,9. Setelah 30 menit larutan yang diperoleh dinetralkan kembali dengan NaOH 0,1 N sampai pH 7,0. Sebelum dikeringkan nilai DE ditetapkan dengan metode Lane Eynon. Hasil yang diperoleh dikeringkan dalam bentuk lapisan tipis di oven pada suhu  $50^\circ\text{C}$  hingga kering, kemudian dikerik dan dihaluskan dengan blender kering dan diayak dengan ayakan no. 60 mesh.

Karakterisasi maltodekstrin yang dilakukan meliputi penentuan kadar air [10], kadar abu dan pH.

Tabel 1. Komposisi formula proniosom.

Formula	Berat maltodekstrin (gram)	Perbandingan mol (mmol) Span 60	kolesterol	Total surfaktan (mmol)
1	1	0,07	0,03	0,1
2	1	0,06	0,04	0,1
3	1	0,05	0,05	0,1
4	1	0,04	0,06	0,1
5	1	0,03	0,07	0,1
6	1	0,10	-	0,1

### Pembuatan Proniosom [1]

Surfaktan yang digunakan terdiri dari sorbitan monostearat dan kolesterol dengan komposisi perbandingan mol yang berbeda-beda. Larutan stok span 60 dalam kloroform dan larutan stok kolesterol dalam kloroform dibuat dengan konsentrasi masing-masing 100 mmol/l. Maltodekstrin dimasukkan ke dalam labu bulat, kemudian ditambahkan larutan stok surfaktan (larutan span 60 dan larutan kolesterol). Jika

campuran belum membentuk "slurry", perlu ditambahkan  $\sim 30$  mL kloroform. Campuran dievaporasi dengan *rotary evaporator* pada suhu  $50-60^\circ\text{C}$  sampai kering. Serbuk proniosom yang dihasilkan dibiarkan di desikator selama dua malam, kemudian disimpan dalam wadah tertutup rapat di lemari es (pada suhu di bawah  $10^\circ\text{C}$ ). Komposisi formula proniosom dapat dilihat pada Tabel 1.

Untuk karakterisasi proniosom digunakan *Scanning Electron Microscopy* [1,3], kecuali itu juga dilakukan penetapan *angle of repose* [11,12].

#### Pembuatan Niosom [1]

##### Niosom Kosong.

Sejumlah serbuk proniosom yang telah ditimbang dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan sejumlah volume akuadest bebas ion yang bersuhu  $\pm 80^{\circ}\text{C}$ . Setelah ditutup rapat, campuran tersebut divortex selama  $\pm 2$  menit. Suspensi niosom dibuat dengan konsentrasi surfaktan konstan yaitu 10 mmol/l untuk tiap formula.

##### Niosom dengan Obat.

Bahan aktif yang digunakan sebagai model obat adalah klorfeniramin maleat (CTM). Larutan stok CTM dalam air dibuat dengan konsentrasi 10 mmol/l. Niosom dibuat dengan cara yang sama seperti di atas, hanya volume air yang ditambahkan diganti dengan volume

larutan CTM dalam air yang bersuhu  $\pm 80^{\circ}\text{C}$ . Sediaan yang diperoleh didinginkan pada temperatur ruang.

Karakterisasi niosom dilakukan dengan menggunakan mikroskopi optik [3] dan juga ditentukan pula penetapan jumlah obat yang dibawa [1,2]. Untuk itu dilakukan proses sebagai berikut. Sejumlah 1,0 ml suspensi niosom diencerkan dengan air [1,4] disentrifus pada 2500 rpm selama  $\pm 30$  menit dan didekantasi. Supernatan sebanyak 1,0 ml dimasukkan ke dalam labu takar 25,0 ml, ditepatkan vol dengan HCl 0,1 N hingga garis batas. Larutan diukur serapannya pada  $\lambda \pm 264$  nm [24] dan dibandingkan dengan serapan larutan standar CTM yang telah diketahui kadarnya untuk menghitung berapa jumlah CTM yang larut/ tidak dibawa oleh niosom ( $C_r$ ). Jumlah obat yang dibawa oleh niosom (EP) dapat dihitung dengan rumus [13]:

$$EP (\%) = [(C_r - C_f)/C_f] \times 100$$

$C_r$  adalah konsentrasi larutan stok CTM yang digunakan untuk membuat suspensi..

Tabel 2. Jumlah obat yang dibawa (CTM 10mM)

Formula	Komposisi			Total surfaktan (mmol)	Jumlah obat yang dibawa (%)
	MD 5-10 (gram)	Span 60 (mmol)	Kolesterol (mmol)		
1	1	0,07	0,03	0,1	14,22
2	1	0,06	0,04	0,1	18,10
3	1	0,05	0,05	0,1	24,55
4	1	0,04	0,06	0,1	20,75
5	1	0,03	0,07	0,1	18,28
6	1	0,1	-	0,1	16,22

Tabel 3. Sudut istirahat proniosom dan maltodekstrin

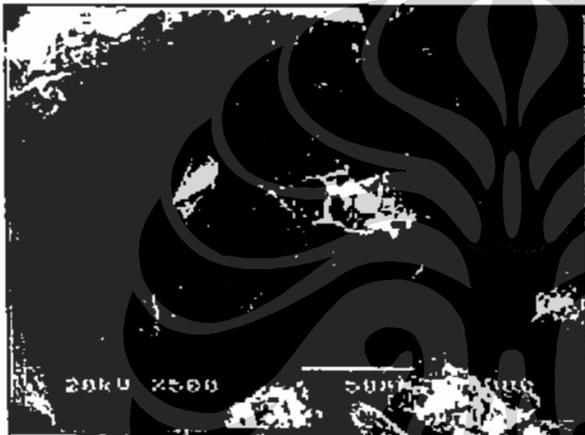
Formula	Sudut istirahat
1	32,64°
2	33,82°
3	30,61°
4	34,38°
5	31,28°
6	33,90°
MD 5-10	30,16°

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

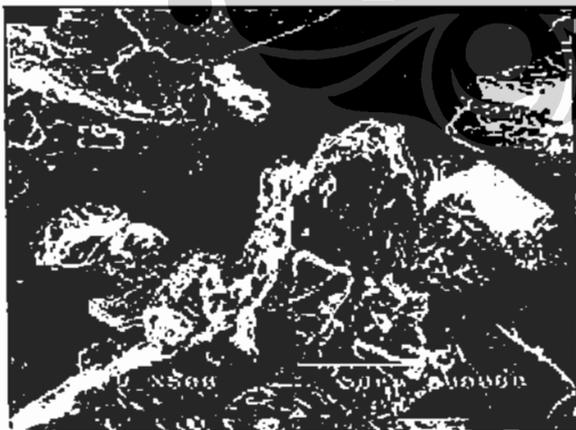
Pati singkong yang digunakan untuk membuat maltodekstrin mempunyai kadar amilosa 34,08%, kadar air 13,39% dan kadar abu 0,1%. Maltodekstrin

yang dihasilkan mempunyai nilai DE 5,93-8,68, angka tersebut masuk kisaran yang diinginkan, yaitu DE 5-10, berukuran 60 mesh (250  $\mu\text{m}$ ), mempunyai kadar air 3,93%, kadar abu sebesar 0,38%, dan pH sebesar 5,71. Menghindari penambahan kadar air, maltodekstrin

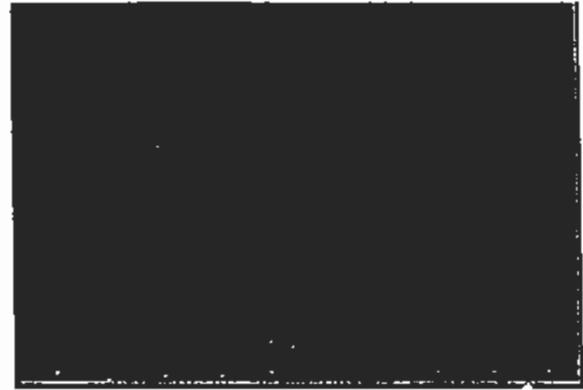
harus disimpan dalam wadah tertutup rapat di lingkungan yang tidak lembab, kadar air yang tinggi agar mengurangi daya tahan terhadap pertumbuhan mikroba dan aksi-reaksi kimia yang bersifat merusak seperti reaksi hidrolisis [14]. Kadar abu < 0,5% dan kadar air < 6%, serta pH yang berada dalam kisaran 4-7, hal itu menunjukkan bahwa maltodekstrin memenuhi persyaratan USP XXIV sebagai eksipien dalam sediaan farmasi [10]. Jika dibandingkan dengan kadar abu pati singkong, kadar abu maltodekstrin lebih besar, karena pada proses pembuatan ditambahkan  $\text{CaCl}_2$  dan dihasilkan  $\text{NaCl}$  hasil netralisasi  $\text{HCl}$  dengan  $\text{NaOH}$ . Gambar 1. menunjukkan hasil SEM (*Scanning Electron Microscopy*) maltodekstrin DE 5-10 dari pati singkong dan (Gambar 2) adalah proniosom dari formula 3.



Gambar 1. Maltodekstrin DE 5-10 dari pati singkong ( $P=500$ ).



Gambar 2. Proniosom Formula 3 ( $P=500$ ).



Gambar 3. Maltodekstrin ( $P=400$ ).



Gambar 4. Niosom tanpa obat ( $P=400$ ).



Gambar 5 niosom dengan obat ( $P=400$ ).

Formula 3 dijadikan ajuan karena menjerap obat paling tinggi (Tabel 2). Hal serupa juga terjadi pada proniosom menggunakan maltodekstrin dari pati garut dengan obat yang sama, tetapi penyerapan tingkat penyerapannya lebih tinggi [15]. Maltodekstrin DE 5-10 terdiri dari partikel padat berbentuk poligonal, ukurannya tidak seragam, dan permukaannya terlihat lebih halus. Hal

tersebut dapat terjadi karena pengecilan partikel maltodekstrin dilakukan dengan blender sehingga hasil pemotongannya membentuk sudut-sudut dan sebagian diantaranya hancur membentuk potongan yang lebih kecil, meskipun diayak ukurannya tetap tidak homogen. Proniosom secara umum serupa dengan maltodekstrin, tetapi ukurannya lebih homogen dan permukaannya lebih kasar. Data hasil penetapan sudut istirahat proniosom dan maltodekstrin terdapat dalam Tabel 3, ternyata sudut istirahat keenam formula proniosom lebih besar dibandingkan maltodekstrin. Hal itu kemungkinan disebabkan oleh jumlah total surfaktan yang ditambahkan sama, sehingga cenderung untuk menghasilkan penyalutan dengan permukaan yang sama. Sudut istirahat adalah sudut maksimum yang terdapat antara permukaan dari setumpuk serbuk dan bidang horizontal [12]. Secara umum, *angle of repose* proniosom dan maltodekstrin menunjukkan sifat aliran serbuk yang baik, yaitu antara 25-45° [16].

Serbuk proniosom jika dibiarkan terbuka pada temperatur kamar selama beberapa jam akan segera menjadi basah dan menggumpal. Perubahan tersebut dapat terjadi karena kecilnya jumlah surfaktan yang ditambahkan pada maltodekstrin, sehingga penyalutan itu tidak mampu mengurangi sifat higroskopis maltodekstrin. Untuk menghindari perubahan tersebut, maka proniosom harus disimpan dalam wadah tertutup rapat di lemari es pada suhu di bawah 10°C yang juga akan mengurangi kontaminasi mikroba [1,3,17]. Metode yang dipakai dalam pembuatan niosom adalah hidrasi serbuk proniosom pada temperatur  $\pm 80^\circ\text{C}$  selama 2 menit yang merupakan kondisi optimum untuk mendapatkan niosom. Hasil hidrasi keenam formula membentuk suspensi. Hidrasi dilakukan dengan menambahkan larutan obat yang menghasilkan suspensi

Tabel 4. Pengaruh konsentrasi surfaktan dalam suspensi terhadap jumlah obat yang dibawa pada formula 3 (CTM 10 mM)

No	Konsentrasi surfaktan dalam suspensi (mmol/l)	Jumlah obat yang dibawa (%)
1	1	3,51
2	5	10,27
3	10	24,09

Tabel 5. Pengaruh perubahan konsentrasi obat yang ditambahkan terhadap jumlah obat yang dibawa pada formula 3

No	Konsentrasi obat (mmol/l)	Jumlah obat yang dibawa (%)
1	1	45,54
2	5	29,36
3	10	24,82
4	100	8,96

terpisah dengan batas yang jelas. Hal tersebut terjadi karena obat yang ditambahkan (klorfeniramin maleat) berbentuk garam, sehingga akan saling tarik-menarik dengan molekul air dan menyebabkan partikel-partikel dalam suspensi menggumpal, proses itu disebut *salting out*. Keadaan tersebut didukung oleh pengamatan mikroskopis, yaitu maltodekstrin (Gambar 3) pada suspensi yang tidak mengandung obat, agregasi partikel lebih sedikit dibandingkan suspensi yang mengandung obat. Agregasi partikel pada suspensi yang tidak mengandung obat dapat terjadi karena sistem yang terbentuk tidak stabil (Gambar 4). Sistem tersebut dapat

distabilkan dengan memberikan muatan-muatan listrik pada permukaan partikel, karena muatan yang sama menghasilkan tolak-menolak yang mencegah koagulasi partikel. Partikel kecil berbentuk bulat yang terlihat di bawah mikroskop optik dengan (Gambar 5), diduga adalah niosom yang dihasilkan dari hidrasi proniosom, karena bentuknya secara spesifik berbeda dengan partikel maltodekstrin, span 60, dan kolesterol apa bila diperlakukan dengan cara yang sama.

Untuk mengetahui apakah hidrasi proniosom tersebut menghasilkan niosom yang dapat membawa obat, maka dibuatlah niosom dengan obat. Model obat

yang digunakan adalah klorfeniramin maleat karena bersifat ampifilik, tahan pemanasan, dan mempunyai profil bioavailabilitas rendah yaitu 35% [18]. Penetapan jumlah obat yang dibawa dilakukan dengan cara sentrifugasi, karena metode tersebut cepat dan peralatannya tersedia di laboratorium [2]. Supernatan yang diperoleh dianggap mengandung obat yang larut atau tidak dibawa [1], dan ditetapkan kadarnya secara spektrofotometri. Jika jumlah obat yang larut sama dengan jumlah obat yang ditambahkan, maka diasumsikan tidak ada obat yang dibawa, tetapi jika berbeda diperkirakan telah terbentuk niosom yang dapat membawa obat. Kemudian jumlah obat yang dibawa ditentukan dengan menghitung persentase selisih jumlah obat yang ditambahkan dan jumlah obat yang larut [1]. Pengamatan suspensi di bawah mikroskop optik memperlihatkan partikel-partikel kecil, berbentuk bulat yang cenderung beragregasi, dan diantaranya masih terlihat partikel maltodekstrin (Gambar 4). Pada konsentrasi obat konstan 10 mmol/l (10mM), penurunan konsentrasi surfaktan dalam suspensi menyebabkan penurunan jumlah obat yang dibawa (Tabel 4). Hal itu menunjukkan ada keterbatasan penjerapan oleh niosom, dengan demikian konsentrasi surfaktan dalam suspensi mempengaruhi tingkat penjerapan obat, dapat dibuktikan pula dengan meningkatkan jumlah obat, tetapi jumlah surfaktan tetap (Tabel 5). Dari data tersebut ditunjukkan bahwa pada konsentrasi surfaktan dalam suspensi dibuat konstan 10 mmol/l, jumlah obat ditingkatkan tetapi tidak menyebabkan penjerapan semakin tinggi, sebab kapasitas niosom dalam membawa obat terbatas [3]. Jika ingin meningkatkan jumlah obat yang dibawa, maka konsentrasi surfaktan dalam suspensi juga harus dinaikkan, tetapi itu harus dibuktikan.

#### 4. KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa maltodekstrin DE 5-10 dari pati singkong dapat digunakan sebagai *carrier* obat dalam pembuatan proniosom dan niosom tersebut dapat digunakan untuk membuat niosom. Tingkat penjerapan obat oleh niosom dipengaruhi pada konsentrasi surfaktan, dan konsentrasi obat dalam sediaan.

#### DAFTAR ACUAN

- [1] Blazek-Welsh, A.I. dan D.G. Rhodes. Maltodextrin-based Proniosome. *AAPS Pharma. Sci.* 3 (12001a) 1-8.
- [2] Uchegbu, I.F. dan S.P. Vyas.. Non-ionic Surfactant Based Vesicles (Niosomes) in Drug Delivery. *Int. J. Pharm.* 172(1998) 33-70.
- [3] Blazek-Welsh, A.I. dan D.G. Rhodes.. SEM Imaging Predicts Quality of Niosomes from Malto-dextrin-Based Proniosomes. *Pharm. Res.* 18(5) (2001b) 1-6.
- [4] Carafa, M., E. Santucci, F. Alhaique, T. Coveillo, E. Murtas, F.M. Ricciari, G. Lucania, M. R. Totici. Preparation and properties of unilamellar non ionic surfactant vesicle. *Int. J. Pharm.* 160(1998) 51-59.
- [5] Czeisler, J.L. and K.P. Perlman.. Diluents. In: Swarbrick, J. and J.C. Boylan (eds). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 4. Marcel Dekker Inc., New York. (1991) 69-70.
- [6] Beynum G.M.A., van and J.A. Roels (eds). *Starch Conversion Technology*. Food Science and Technology. Vol 14. Marcel Dekker Inc., New York. (1985) 343-345.
- [7] Kennedy, J.F., C.J. Knill, and D.W. Taylor. Maltodextrins. In: Kearsley, M.W. and S.Z. Dziedzic (eds). *Handbook of Starch Hydrolysis Products and Their Derivatives*. Blackie Academic & Professional, London (1995) 65-82.
- [8] Anwar, E., Fardiaz, D., Soekarto, S.T., Apriyanto, A., Phosphorilated maltodextrin from sago starch used for fat replacer. In: *Proceeding of the Science and Technology 1<sup>st</sup>*, Tokyo, Japan, Desember 13<sup>th</sup>. (1997) 23-26.
- [9] Anwar, E. Pemanfaatan Maltodekstrin dari Pati Singkong sebagai Bahan Penyalut Lapis Tipis Tablet. *Makara seri Sains*. Lembaga Penelitian Universitas Indonesia. 6(1) (2001) 50-54.
- [10] Anonim, USP XXIV, *Nasional Formulary 19, Vol 2*, Nasional Publishing, Philadelphia, (2000) 2476.
- [11] Dimitrijevic, D., C. Lamandin, I.F. Uchegbu, A.J. Shaw, dan A.T. Florence.. The Effect of Monomers and of Micellar and Vesicular Forms of Non-ionic Surfactants (Solulan C24 and Solulan16) on Caco-2 Cell Monolayers. *J. Pharm and Pharmacol.* 49(1997) 611-616.
- [12] Aulton, M.E. *Pharmaceutics*. Churchill Livingstone Edinburg, London. (1988) 603.
- [13] Clarke, E.G.C. *Clarke's Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceutical Body Fluids and Post Mortem Material*, 2<sup>nd</sup> ed, The Pharmaceutical Press, London. (1986) 457.
- [14] Winarno, F.G. *Kimia Pangan dan Gizi*. Penerbit Gramedia Pustaka Utama, Jakarta. (1997) 3-43.
- [15] Effionora Anwar, Hendry, Mahdi J. Studi Kemampuan Niosom yang Menggunakan Pati Garut (*Maranta arundinaceae* Linn.) Sebagai Pembawa Klorfeniramin Maleat. *Makara edisi Sain*. 2005 (in press)
- [16] Wadke, D.A., A.T.M. Serajuddin, and H. Jacobson. *Preformulation Testing*. In:

- Lieberman, H.A., L. Lachman, and J.B. Schwartz (eds). *Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets 2<sup>nd</sup> Ed. Vol.1.* Marcel Dekker Inc., New York. (1989) 54-55.
- [17] Chengjiu Hu dan D.G. Rhodes. Erratum to Proniosomes: A Novel Drug Carrier Preparation. *Int.J. Pharm.* 206(2000) 109-122
- [18] Reynold, J.E.F. Maltindale *The Extra Pharmacopeia*, 28<sup>th</sup> ed., The Pharmaceutical Press, London. (1982) 1299-1300.

