

FORMULASI DAN KARAKTERISASI CAPSAICIN KONSENTRASI TINGGI DALAM PEMBAWA TRANSFERSOM PADA SEDIAAN GEL

Novi Lestari

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI), Jakarta, Indonesia
Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia
novilestari26@gmail.com

Iskandarsyah

Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia
iskandarsyah_ui@farmasi.ui.ac.id

Ahmad Aulia Jusuf

Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
aljuswin04@yahoo.com

Abstrak

Capsaicin topikal dengan konsentrasi tinggi (8%) efektif dalam pengobatan nyeri pada pasien Post-Herpetic Neuralgia (PHN) dan HIV-Associated Distal Sensory Polyneuropathy (HIV-DSP), namun penggunaan capsaicin ini masih menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan pada tempat aplikasi. Banyak penelitian telah dilakukan untuk mengurangi efek samping yang terjadi karena pemakaian capsaicin. Penelitian ini bertujuan memformulasikan dan mengkarakterisasi capsaicin transfersom konsentrasi tinggi pada sediaan gel serta melihat penetrasinya ke dalam kulit dengan alat sel difusi Franz. Formula Capsaicin transfersom menggunakan campuran Phospholipon 90G dan Tween 80 dengan rasio (90:10); (85:15); dan (80:20). Formula optimum transfersom dihasilkan oleh campuran fosfatidilkolin (Phospholipon 90G®) dan Tween 80 (80:20) dengan ukuran partikel $183,03 \pm 25,95$ nm, potential zeta $-33,87 \pm 0,83$ mV, dan efisiensi penjerapan $71,58 \pm 0,12$ %. Formula terpilih Transfersom dibentuk ke dalam suatu sediaan gel kemudian dibandingkan dengan gel non-transfersom untuk melihat penetrasinya ke dalam kulit melalui uji sel difusi Franz. Selanjutnya, dianalisa menggunakan metode Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 281 nm. Berdasarkan uji sel difusi Franz, didapatkan jumlah kumulatif gel capsaicin transfersom sebesar $7572,19$ ng/cm² dan gel capsaicin non-transfersom sebesar $20326,66$ ng/cm². Nilai fluks Capsaicin transfersom adalah $329,12$ ng.cm-2jam-1 and capsaicin non-transfersom adalah $760,08$ ng.cm-2jam-1. Dapat disimpulkan bahwa komposisi Phospholipon 90G® dan Tween 80 dengan rasio 80:20 menghasilkan formula optimum dari transfersom capsaicin konsentrasi tinggi. Gel capsaicin transfersom memiliki kemampuan penetrasi yang lebih lambat dibandingkan capsaicin non transfersom. Hasil ini diharapkan dapat mengurangi efek samping dari capsaicin yang bersifat iritan, namun, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait hal ini.

Kata kunci: transfersom, capsaicin, fosfolipid, tween 80, sel difusi Franz.

Abstract

High concentration topical capsaicin (8%) is effective in treating pain in patients with Post-Herpetic Neuralgia (PHN) and HIV-Associated Distal Sensory Polyneuropathy (HIV-DSP), however the use of capsaicin still causes unwanted reactions at the application site. Many studies have been conducted to reduce the side effects that occur due to the use of capsaicin. This research aims to formulate and characterize high concentrations of capsaicin transfersome in gel preparations and see its penetration into the skin using a Franz diffusion cell device. The Capsaicin Transfersome formula uses a mixture of Phospholipon 90G and Tween 80 with a ratio of (90:10); (85:15); and (80:20). The optimum transfersome

formula was produced by a mixture of phosphatidylcholine (Phospholipon 90G®) and Tween 80 (80:20) with a particle size of 183.03 ± 25.95 nm, zeta potential -33.87 ± 0.83 mV, and adsorption efficiency of 71.58 ± 0.12 %. The selected Transfersome formula is formed into a gel preparation and then compared with non-transfersome gel to see its penetration into the skin using the Franz diffusion cell test. Next, it was analyzed using the UV-Vis Spectrophotometry method with a wavelength of 281 nm. Based on the Franz diffusion cell test, the cumulative amount of transfersome capsaicin gel was 7572.19 ng/cm² and non-transfersome capsaicin gel was 20326.66 ng/cm². The transfersome capsaicin flux value was 329.12 ng.cm⁻²hour⁻¹ and non-transfersome capsaicin was 760.08 ng.cm⁻²hour⁻¹. It can be concluded that the composition of Phospholipon 90G® and Tween 80 with a ratio of 80:20 produces the optimum formula for high concentration capsaicin transfersomes. Transfersome capsaicin gel has a slower penetration ability than non-transfersomal capsaicin. It is hoped that these results will reduce the irritant side effects of capsaicin, however, further research needs to be done in this regard.

Keywords: transfersome, capsaicin, phospholipids, tween 80, Franz diffusion cells



© Author(s) 2024

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

PENDAHULUAN

Sejak tahun 2009, capsaicin dalam konsentrasi tinggi (8% b/b) telah disetujui di Eropa dan Amerika Serikat untuk pengobatan Post-Herpetic Neuralgia (PHN) dan HIV-Associated Distal Sensory Polyneuropathy (HIV-DSP) pada orang dewasa.¹ Namun penggunaannya masih menimbulkan beberapa efek samping seperti eritema, nyeri, oedema dan pruritus.² Pengantaran capsaicin konsentrasi tinggi secara topikal dengan efek samping yang minimal pada lokasi pemakaian sediaan diharapkan dapat tercapai dengan mengenkapsulkannya ke dalam suatu pembawa berbasis nanopartikel, salah satunya adalah transfersom. Hingga saat ini belum ada satupun penelitian yang mengungkapkan mengenai formulasi capsaicin konsentrasi tinggi ke dalam suatu pembawa berbasis nanopartikel. Penelitian-penelitian yang berkaitan dengan capsaicin berbasis nanopartikel seperti liposom,³ transfersom,⁴ transetosom,⁵ Solid Lipid Nanoparticles, dan Nanosructured Lipid Carriers.^{6,7} masih menggunakan capsaicin konsentrasi

¹ P. Anand dan K. Bley, "Topical Capsaicin for Pain Management: Therapeutic Potential and Mechanisms of Action of the New High-Concentration Capsaicin 8% Patch," *British Journal of Anaesthesia* 107, no. 4 (Oktober 2011), <https://doi.org/10.1093/bja/aer260>.

² Ganesan Baranidharan, Sangeeta Das, dan Arun Bhaskar, "A Review of the High-Concentration Capsaicin Patch and Experience in Its Use in the Management of Neuropathic Pain," *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 6, no. 5 (September 2013), <https://doi.org/10.1177/1756285613496862>.

³ Johnson W., "Final Report on the Safety Assessment of Capsicum Annuum Extract, Capsicum Annuum Fruit Extract, Capsicum Annuum Resin, Capsicum Annuum Fruit Powder, Capsicum Frutescens Fruit, Capsicum Frutescens Fruit Extract, Capsicum Frutescens Resin, and Capsaicin1," *International Journal of Toxicology* 26, no. 1_suppl (Januari 2007), <https://doi.org/10.1080/10915810601163939>.

⁴ Wiranti Anggraini, Erny Sagita, dan Iskandarsyah Iskandarsyah, "Effect of hydrophilicity surfactants toward characterization and in vitro transfersomes penetration in gels using Franz diffusion test," *International Journal of Applied Pharmaceutics* 9 (30 Oktober 2017), https://doi.org/10.22159/ijap.2017.v9s1.67_74.

⁵ Nuraini Azizah, Erny Sagita, dan Iskandarsyah Iskandarsyah, "In vitro penetration tests of transetosome gel preparations containing capsaicin," *International Journal of Applied Pharmaceutics* 9 (30 Oktober 2017), https://doi.org/10.22159/ijap.2017.v9s1.68_75.

⁶ Udit Agrawal, Madhu Gupta, dan S. P. Vyas, "Capsaicin Delivery into the Skin with Lipidic

rendah (0,025 - 0,1% b/b).

Transfersom adalah suatu nanopartikel yang terdiri dari fosfolipid dan edge activator (seperti Tween 80, Span 80, dan sodium kolat), berukuran di bawah 500 nm, dan memiliki kemampuan berdeformabilitas.^{8,9} Capsaicin yang bersifat hidrofobik dan terperap dalam suatu vesikel yang juga bersifat hidrofobik diharapkan dapat memberikan pengurangan efek samping pada saat pemberian sediaan secara topikal.

Tujuan penelitian ini adalah untuk memformulasikan dan mengkarakterisasi capsaicin transfersom konsentrasi tinggi pada sediaan gel serta melihat penetrasinya ke dalam kulit dengan alat sel difusi Franz.

METODE PENELITIAN

Bahan

Capsaicin (Formosa, Taiwan, hibah dari PT. Pharos Indonesia), Fosfatidilkolin (Phospholipon 90G®) (Lipoid, Jerman), Etanol absolut (Merck), Propilen glikol (Caesar & Loretz, Jerman), Kalium dihidrogen fosfat (Merck), Natrium hidroksida (Merck), Tween 80 (Kao Corporation, Jepang), Sepigel 305 (Seppic, Perancis), Metil paraben (Brataco), Propil paraben (Brataco), Natrium metabisulfit (Brataco), Diklorometan (Merck), Metanol (Merck), aquademineralisata, dan WFI.

Hewan

Membran yang digunakan pada uji in vitro menggunakan kulit abdominal tikus putih jantan galur Sprague Dawley yang didapatkan dari Laboratorium Hewan Coba Institut Pertanian Bogor, Indonesia.

Pembuatan Transfersom

Transfersom dibuat dalam 3 formula, FT1, FT2, dan FT3 (Lihat Tabel 1). Perbedaan terdapat pada komposisi fosfatidilkolin dengan tween 80. Formula FT-1 memiliki rasio fosfatidilkolin-Tween 80 90:10, formula FT-2 memiliki rasio 85:15, dan formula FT-3 memiliki

Nanoparticles for the Treatment of Psoriasis,” *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* 43, no. 1 (2 Januari 2015), <https://doi.org/10.3109/21691401.2013.832683>.

⁷ Xia-Rong Wang dkk., “Capsaicin-Loaded Nanolipoidal Carriers for Topical Application: Design, Characterization, and in Vitro/in Vivo Evaluation,” *International Journal of Nanomedicine* Volume 12 (Mei 2017), <https://doi.org/10.2147/IJN.S131901>.

⁸ Shakthi Apsara Thejani Opatha, Varin Titapiwatanakun, dan Romchat Chutoprapat, “Transfersomes: A Promising Nanoencapsulation Technique for Transdermal Drug Delivery,” *Pharmaceutics* 12, no. 9 (9 September 2020), <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090855>.

⁹ Shubhra Rai, Vikas Pandey, dan Gopal Rai, “Transfersomes as Versatile and Flexible Nano-Vesicular Carriers in Skin Cancer Therapy: The State of the Art,” *Nano Reviews & Experiments* 8, no. 1 (Januari 2017), <https://doi.org/10.1080/20022727.2017.1325708>.

rasio 80:20.

Transfersom dibuat dengan metode hidrasi lapis tipis. Timbang capsaicin, phospholipon 90G®, dan tween 80, lalu larutkan ke dalam diklorometan, aduk hingga homogen. Pindahkan larutan ke dalam labu alas bulat dan diuapkan dengan rotary vacuum evaporator (Buchi R-100, Switzerland) pada suhu 40 ± 2 °C dan tekanan 850 ± 5 mbar dengan kecepatan awal 50 rpm lalu ditingkatkan bertahap hingga mencapai 150 rpm. Setelah evaporasi selesai, aliri tabung dengan gas nitrogen selama 2 menit kemudian diamkan selama 24 jam dalam keadaan tertutup di dalam lemari pendingin.

Lapis tipis yang terbentuk kemudian dihidrasi secara perlahan dengan menggunakan larutan buffer fosfat pH 7,4 sampai terbentuk dispersi transfersom yang homogen. Proses hidrasi dilakukan dengan kecepatan 50 rpm lalu ditingkatkan 25 rpm tiap 5 menit hingga mencapai 250 rpm pada suhu 40 °C. Transfersom yang dihasilkan dilakukan pengecilan ukuran menggunakan sonikator (QSonica, USA) selama 10 menit pada amplitudo 60 KHz.

Tabel 1. Formula Capsaicin Transfersom

Bahan	Prosentase (%)		
	FT1	FT2	FT3
Formula			
Rasio fosfatidilkolin : surfaktan	90:10	85:15	80:20
Capsaicin	20	20	20
Fosfatidilkolin	40	40	40
Tween 80	4,4	7,05	10
Larutan buffer fosfat pH 7,4	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Karakterisasi Morfologi, Distribusi Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, Indeks Deformabilitas, Dan Zeta Potensial

Karakterisasi transfersom dilakukan dengan melihat morfologi, mengukur ukuran partikel, indeks polidispersitas, indeks deformabilitas, dan zeta potensial. Pengukuran morfologi menggunakan alat Transmission Electron Microscopy (TEM) yang dilakukan oleh Organisasi Riset Tenaga Nuklir (ORTN), BRIN. Pengukuran distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial ditentukan dengan menggunakan alat Particle Size Analyzer / PSA (Malvern Zetasizer, Inggris) dengan metode dynamic light scattering pada suhu 25 oC. Sebanyak 1 tetes sampel diencerkan dalam 20 ml WFI lalu dimasukkan ke dalam kuvet hingga batas ideal yang ditentukan. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali.

Indeks deformabilitas diukur dengan cara ekstrusi. Sebanyak 1 mL transfersom dilewatkan melalui membran polikarbonat berukuran 0,1 µm pada alat mini ekstruder set (Avanti Polar Lipids, USA) selama 5 menit. Jumlah suspensi transfersom yang dapat melewati membran dicatat volumenya dalam milliliter (J), kemudian diukur ukuran vesikelnnya dengan metode dynamic light scattering menggunakan alat PSA lalu hitung derajat deformabilitas vesikel.

Pengukuran Efisiensi Penjerapan

Efisiensi penjerapan dilakukan dengan metode tidak langsung. Jumlah capsaicin bebas diukur dengan cara mengencerkan 1 gram transfersom dalam 5 ml larutan buffer fosfat pH 7,4 lalu disentrifugasi selama 60 menit dengan kecepatan 12.000 rpm untuk memisahkan fase lemak dan fase air. Ambil 100 μ L supernatan lalu larutkan dalam 10 ml metanol, vortex, kemudian ukur serapannya dengan Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800, Jepang) pada panjang gelombang 281 nm. Konsentrasi obat bebas dapat ditetapkan dengan cara memplotkan hasil serapan sampel ke dalam persamaan regresi linier standar.

Konsentrasi total obat diukur dengan mengencerkan 1 gram transfersom dalam 5 ml larutan buffer fosfat pH 7,4 lalu ambil 100 μ L larutan dan masukkan ke dalam 10 ml metanol, vortex, dan ukur serapannya dengan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 281 nm. Efisiensi penjerapan dapat dihitung dengan persamaan: %Efisiensi Penjerapan = $((Q_{total} - Q_{bebas}) / Q_{total}) \times 100\%$.

Pembuatan Gel

Komposisi gel capsaicin transfersom dan gel capsaicin non-transfersom dapat dilihat pada Tabel 2. Capsaicin transfersom ditambahkan ke dalam sepigel 305 yang telah dikembangkan dengan purified water. Kemudian, natrium metabisulfit, propilen glikol, metil paraben, propil paraben ditambahkan hingga terbentuk gel yang homogen.

Tabel 2. Formula Gel capsaicin transfersom dan capsaicin non-transfersom

Bahan	Prosentase (%)	
	Gel Transfersom	Gel Non Transfersom
Transfersom Capsaicin	setara Capsaicin 8%	-
Capsaicin	-	8
Sepigel 305	3	3
Propilen glikol	7	7
Metil paraben	0,1	0,1
Propil paraben	0,05	0,05
Natrium metabisulfit	0,01	0,01
Purified water	Ad 100	Ad 100

Evaluasi sediaan gel meliputi uji organoleptik (warna, bau, dan ada tidaknya pemisahan fase dari sediaan gel), uji homogenitas, uji pH (Eutech Instrument pH 510, Singapura), uji viskositas dan penentuan sifat alir (Cole-Parmer Rotational Viscometers, USA), serta uji penetapan kadar zat aktif pada sediaan menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 281 nm.

Studi Penetrasi In Vitro

Studi penetrasi secara in vitro dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz yang berisi 15 ml larutan buffer fosfat (pH 7,4) pada kompartemen reseptor yang dijaga suhunya pada kondisi $37 \pm 0,5$ °C serta diaduk dengan magnetic stirer dengan kecepatan 300 rpm untuk menghindari pembentukan gelembung udara. Luas area difusi sebesar $\pm 2,0$ cm². Pengambilan sampel dari kompartemen reseptor dilakukan pada titik sampling 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18 dan 24 sebanyak 1,5 ml lalu digantikan dengan 1,5 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 kembali. Selanjutnya sampel diencerkan dalam etanol sebanyak 1,5 ml (1:1) lalu dianalisa menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 281 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas, indeks deformabilitas, dan zeta potensial

Prinsip kerja PSA dalam mengukur ukuran partikel yaitu menghitung sudut hamburan ketika cahaya (laser) dihamburkan oleh kumpulan partikel dalam suatu suspensi atau larutan. Sudut cahaya hamburan berbanding terbalik dengan ukuran partikel. Semakin besar sudut hamburan maka semakin kecil ukuran partikel.

Nilai indeks polidispersitas (Polydispersity Index/PDI) memberikan gambaran luas atau sempitnya distribusi ukuran partikel. Nilai PDI $< 0,7$ mengindikasikan bahwa sampel bersifat monodispersi. Semakin rendah nilai PDI yang dihasilkan maka semakin menunjukkan stabilitas jangka panjang yang semakin baik.

Zeta potensial adalah ukuran repulsive force diantara partikel. Penentuan nilai zeta potensial dilakukan untuk mengetahui muatan dari suatu partikel. Suspensi nanopartikel yang baik harus memiliki nilai zeta potensial kurang dari -30 mV atau lebih dari +30 mV. Nilai zeta potensial tinggi (negatif maupun positif) harus dicapai untuk memastikan stabilitas dari sediaan dan mencegah terjadinya aglomerasi partikel.

Salah satu kelebihan dari transfersom adalah kemampuannya untuk dapat melenturkan diri saat menembus membran kulit dan kembali ke bentuk asalnya. Pengujian deformabilitas bertujuan untuk mengetahui elastisitas dari transfersom yang dibuat. Semakin tinggi nilai deformabilitas maka akan semakin banyak transfersom yang dapat berpenetrasi menembus stratum korneum.

Hasil dari pengukuran ukuran partikel, indeks polidispersitas, indeks deformabilitas, dan zeta potensial dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Karakteristik capsaicin transfersom

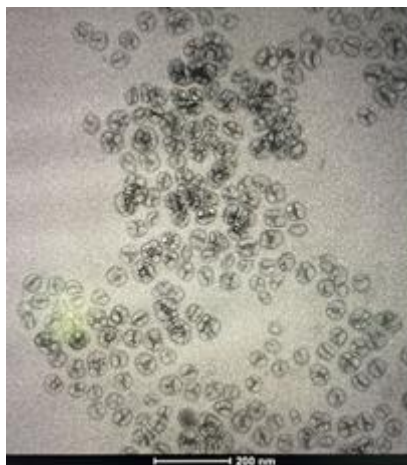
Formula	Zeta potential (mV)	Index polidispersitas	Ukuran partikel (nm)	Indeks deformabilitas
FT1	-24,13±1,45	0,375 ± 0,06	396,30 ± 55,35	1,08 ± 0,05
FT2	-28,17±0,25	0,381 ± 0,11	246,57 ± 32,45	2,26 ± 0,04
FT3	-33,87±0,83	0,389 ± 0,08	183,03 ± 25,95	2,37 ± 0,3

Morfologi Vesikel Transfersom

Pengukuran Transmission Electron Microscopy (TEM) hanya dilakukan pada formula terpilih yaitu formula FT3. Hasil pengujian TEM dengan perbesaran 15.000 kali lipat menghasilkan bentuk yang sferis dan monolayer (lihat gambar 1).

Pengukuran Efisiensi Penjerapan

Pengukuran efisiensi penjerapan menggunakan metode tidak langsung. Pada penelitian ini formula yang memberikan hasil efisiensi penjerapan paling besar adalah formula 3 yaitu sebesar 71,58±0,12 %. Formula capsaicin transfersom yang terpilih adalah formula 3 (FT3). Selanjutnya, formula ini dibentuk menjadi suatu sediaan gel dan dilakukan evaluasi sediaan berupa organoleptis, pH, viskositas, dan penetapan kadar zat aktif.



Gambar 1. Morfologi capsaicin transfersom menggunakan Transmission Electron Microscopy (TEM)

Evaluasi Sediaan Gel

Pengamatan pemerian gel capsaicin transfersom adalah gel berwarna putih susu, tidak berbau, dan homogen, sedangkan pemerian gel capsaicin non-transfersom adalah putih cerah, tidak berbau, dan homogen.

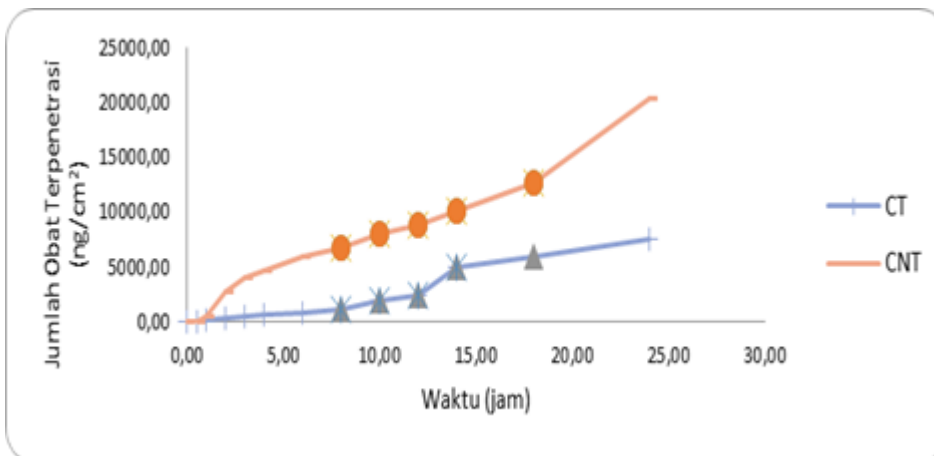
Untuk pengukuran pH, didapatkan nilai pH 7,12 untuk sediaan gel capsaicin transfersom dan pH 6,98 untuk sediaan gel capsaicin non-transfersom.

Kedua gel capsaicin, baik transfersom maupun non-transfersom, memiliki sifat alir plastis antitiksotropik dengan nilai viskositas gel capsaicin transfersom adalah 46.325 cps pada 12 rpm, dan gel capsaicin non-transfersom sebesar 14.503 cps pada 12 rpm.

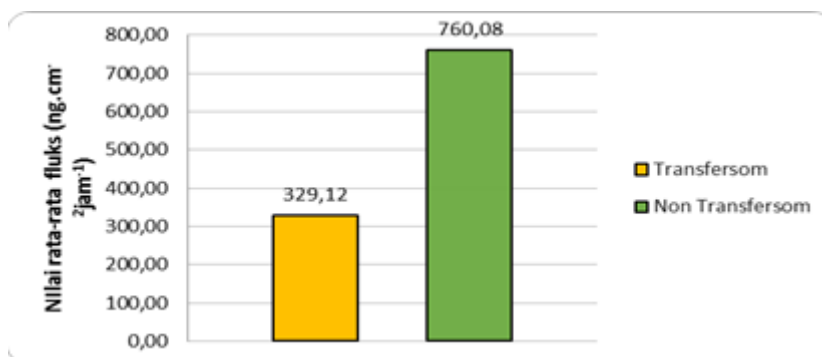
Dilakukan penetapan kadar zat aktif dalam sediaan menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 281 nm dengan pelarut metanol. Kadar zat aktif dalam gel capsaicin transfersom adalah 109,75% sedangkan dalam gel capsaicin non-transfersom adalah 96,96%.

Studi Penetrasi In Vitro

Studi penetrasi In vitro capsaicin transfersom dan capsaicin non-transfersom menggunakan sel difusi Franz selama 24 jam menggunakan kulit abdomen tikus putih jantan galur Sprague Dawley. Hasil studi menunjukkan gel capsaicin transfersom memiliki penetrasi yang lebih lama dibandingkan gel capsaicin non-transfersom.



Gambar 2. Total Kumulatif Penetrasi Gel Capsaicin Transfersom (CT) dan Capsaicin Non Transfersom (CNT)



Gambar 3. Nilai rata-rata fluks Gel Capsaicin Transfersom (CT) dan Capsaicin Non Transfersom (CNT)

Berdasarkan data di atas, ada perbedaan kecepatan penetrasi antara gel CT dan gel CNT. Fluks gel CT adalah 329,12 ng.cm-2jam-1 dan fluks gel CNT adalah 760,08 ng.cm-2jam-1. Total kumulatif capsaicin yang terpenetrasi dari gel CT sebesar 7572,19 ng/cm² and gel CNT sebesar 20326,66 ng/cm². Capsaicin merupakan zat yang dapat menyebabkan iritasi (kategori 2) pada kulit, kulit yang strukturnya telah rusak tersebut menyebabkan penetrasi capsaicin menembus kulit berlangsung dengan cepat. Capsaicin yang dienkapsulasi dalam sebuah pembawa transfersom menyebabkan berkurangnya jumlah capsaicin bebas yang kontak dengan kulit sehingga kecepatan penetrasinya akan semakin lama dibandingkan capsaicin non transfersom. Capsaicin transfersom ini diharapkan dapat mengurangi efek samping pada kulit pada saat penggunaan capsaicin secara topikal. Perlu penelitian lebih lanjut seperti uji histologi untuk melihat pengaruh capsaicin transfersom dibandingkan capsaicin non transfersom.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini, komposisi fosfatidilkolin (Phospholipon 90G®) dan Tween 80 dengan rasio 80:20 menghasilkan formula optimum dari transfersom capsaicin konsentrasi tinggi. Gel capsaicin transfersom memiliki kemampuan penetrasi yang lebih lambat dibandingkan capsaicin non transfersom. Hasil ini diharapkan dapat mengurangi efek samping dari capsaicin yang bersifat iritan, namun, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait hal ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, Udit, Madhu Gupta, dan S. P. Vyas. "Capsaicin Delivery into the Skin with Lipidic Nanoparticles for the Treatment of Psoriasis." *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* 43, no. 1 (2 Januari 2015). <https://doi.org/10.3109/21691401.2013.832683>.
- Anand, P., dan K. Bley. "Topical Capsaicin for Pain Management: Therapeutic Potential and Mechanisms of Action of the New High-Concentration Capsaicin 8% Patch." *British Journal of Anaesthesia* 107, no. 4 (Oktober 2011). <https://doi.org/10.1093/bja/aer260>.
- Anggraini, Wiranti, Erny Sagita, dan Iskandarsyah Iskandarsyah. "Effect of hydrophilicity surfactants toward characterization and in vitro transfersomes penetration in gels using Franz diffusion test." *International Journal of Applied Pharmaceutics* 9 (30 Oktober 2017). https://doi.org/10.22159/ijap.2017.v9s1.67_74.
- Azizah, Nuraini, Erny Sagita, dan Iskandarsyah Iskandarsyah. "In vitro penetration tests of transethosome gel preparations containing capsaicin." *International Journal of Applied Pharmaceutics* 9 (30 Oktober 2017). https://doi.org/10.22159/ijap.2017.v9s1.68_75.
- Baranidharan, Ganesan, Sangeeta Das, dan Arun Bhaskar. "A Review of the High-Concentration Capsaicin Patch and Experience in Its Use in the Management of Neuropathic Pain." *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 6, no. 5 (September 2013). <https://doi.org/10.1177/1756285613496862>.
- Johnson W. "Final Report on the Safety Assessment of Capsicum Annuum Extract, Capsicum Annuum Fruit Extract, Capsicum Annuum Resin, Capsicum Annuum Fruit Powder, Capsicum Frutescens Fruit, Capsicum Frutescens Fruit Extract, Capsicum Frutescens

Novi Lestari, Iskandarsyah, Ahmad Aulia Jusuf: Formulasi dan Karakterisasi Capsaicin Konsentrasi Tinggi dalam Pembawa Transfersom pada Sediaan Gel

Resin, and Capsaicin1.” *International Journal of Toxicology* 26, no. 1_suppl (Januari 2007). <https://doi.org/10.1080/10915810601163939>.

Opatha, Shakthi Apsara Thejani, Varin Titapiwatanakun, dan Romchat Chutoprapat. “Transfersomes: A Promising Nanoencapsulation Technique for Transdermal Drug Delivery.” *Pharmaceutics* 12, no. 9 (9 September 2020). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090855>.

Rai, Shubhra, Vikas Pandey, dan Gopal Rai. “Transfersomes as Versatile and Flexible Nano-Vesicular Carriers in Skin Cancer Therapy: The State of the Art.” *Nano Reviews & Experiments* 8, no. 1 (Januari 2017). <https://doi.org/10.1080/20022727.2017.1325708>.

Wang, Xia-Rong, Si-Qian Gao, Xiao-Qian Niu, Long-Jian Li, Xiao-Ying Ying, Zhong-Jie Hu, dan Jian-Qing Gao. “Capsaicin-Loaded Nanolipoidal Carriers for Topical Application: Design, Characterization, and in Vitro/in Vivo Evaluation.” *International Journal of Nanomedicine* Volume 12 (Mei 2017). <https://doi.org/10.2147/IJN.S131901>.