

**PENGARUH VARIASI NILAI HLB SURFAKTAN NON-IONIK SETIL
ALKOHOL DAN SPAN 60 TERHADAP PELEPASAN GLUSKOSAMIN
HIDROKLORIDA DALAM SISTEM NIOSOM**



**Skripsi
Untuk Melengkapi Syarat-syarat guna Memperoleh Gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun oleh:
SULTAN AULIA HAFIZH
1804015102**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2022**


Skripsi dengan Judul

**PENGARUH VARIASI NILAI HLB SURFAKTAN NON-IONIK SETIL
ALKOHOL DAN SPAN 60 TERHADAP PELEPASAN GLUKOSAMIN
HIDROKLORIDA DALAM SISTEM NIOSOM**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Sultan Aulia Hafizh, NIM 1804015102

Tanda Tangan Tanggal

Ketua
Wakil Dekan I
Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.

 14/12/22

Penguji I
apt. Ari Widayanti, M.Farm.

 23/11/22

Penguji II
apt. Yudi Srifiana, M.Farm.

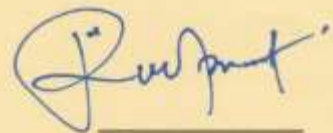
 23 Nov 2022

Pembimbing
Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si.

 5/12/22

Mengetahui:

Ketua Program Studi
Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.

 7-12-2022

Dinyatakan lulus pada tanggal: **28 Oktober 2022**

ABSTRAK

PENGARUH VARIASI NILAI HLB SURFAKTAN NON-IONIK SETIL ALKOHOL DAN SPAN 60 TERHADAP PELEPASAN GLUKOSAMIN HIDROKLORIDA DALAM SISTEM NIOSOM

SULTAN AULIA HAFIZH
1804015102

Glukosamin merupakan salah satu senyawa yang digunakan dalam pengobatan osteoarthritis. Pemberian sediaan transdermal lebih disukai karena terhindar dari efek samping oral. Surfaktan non-ionik dan kolesterol merupakan komponen utama yang ada dalam niosom. Pada penelitian ini telah dibuat sistem niosom glukosamin dengan memvariasikan nilai HLB surfaktan non-ionik dengan tujuan melihat pengaruhnya terhadap pelepasan glukosamin. Surfaktan non-ionik yang digunakan kombinasi Setil Alkohol dan Span 60. Kombinasi surfaktan diperlukan untuk mengurangi efek iritasi pada kulit. Niosom dibuat dengan metode hidrasi lapis tipis. Karakteristik niosom yang diuji meliputi organoleptis, ukuran partikel, zeta potensial, indeks polidispersitas, bobot jenis, pengukuran pH, efisiensi penyerapan dan uji pelepasan. Hasil uji organoleptis pada keempat formula memiliki bentuk cairan dispersi, tidak berbau, dan berwarna putih. Hasil evaluasi ukuran partikel sebesar $448,6 \text{ nm} \pm$ hingga $528,20 \text{ nm} \pm$ pada formula 1 sampai 4; Zeta potensial sebesar $-57,41 \text{ mV} \pm$ hingga $-68,3 \text{ mV} \pm$ pada formula 1 sampai 4; dan indeks polidispersitas sebesar 0 pada seluruh formula. Pada hasil pengujian pH menunjukkan nilai pH sebesar $6,53 \pm$ hingga $7,38 \pm$ dan bobot jenis diatas 1 g/ml pada seluruh formula. Nilai efisiensi penyerapan dan uji pelepasan menunjukkan hasil terbaik pada formula 4 dengan nilai efisiensi penyerapan sebesar $68,18\%$ dan nilai pelepasan sebesar $82,70\%$. Peningkatan nilai HLB surfaktan non-ionik berpengaruh terhadap nilai efisiensi penyerapan dan uji pelepasan glukosamin hidroklorida dalam sistem niosom.

Kata Kunci: Glukosamin Hidroklorida, Niosom, Surfaktan Non-Ionik, Nilai HLB, Uji Pelepasan.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, Penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, karena rahmat dan hidayah-NYA penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul:

PENGARUH VARIASI NILAI HLB SURFAKTAN NON-IONIK SETIL ALKOHOL DAN SPAN 60 TERHADAP PELEPASAN GLUKOSAMIN HIDROKLORIDA DALAM SISTEM NIOSOM

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk menyelesaikan tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta. Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
4. Ibu apt. Daniek Viviandhari, M.Sc., atas bimbingan dan nasihatnya selaku Pembimbing Akademik.
5. Ibu Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si., selaku pembimbing yang dengan penuh keikhlasan dan kesabaran untuk membimbing, mengajar, dan mengarahkan penulis dari awal mengajukan judul, hingga bisa menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
6. Kedua orangtua penulis yang tidak henti-hentinya memberikan dukungan moral, materil dan yang selalu mendoakan, sehingga skripsi ini dapat diselesaikan tepat waktu.
7. Siti Maryam dan Rahayu Komala yang sudah menjadi partner dalam penelitian kali ini.
8. Susilowati Rachman dan Nur Intan yang sudah memberikan support dan doa kepada penulis.
9. Dosen, Laboran dan semua Civitas kampus yang tidak bisa penulis sebutkan namun tidak mengurangi rasa hormat penulis sehingga dengan bantuannya penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi penulis khususnya, umumnya bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, 28 September 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
PERNYATAAN PENULIS	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Teori	4
1. Niosom	4
2. Glukosamin Hidroklorida	8
3. Surfaktan Non-Ionik	9
4. Kolesterol	10
5. Uji Pelepasan Niosom	11
B. Kerangka Berpikir	11
C. Hipotesis	11
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	12
A. Tempat dan Waktu Penelitian	12
1. Tempat Penelitian	12
2. Waktu Penelitian	12
B. Metode Penelitian	12
1. Alat-alat	12
2. Bahan Uji	12
C. Pola Penelitian	12
D. Prosedur Penelitian	13
1. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat	13
2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi Glukosamin dalam Pelarut Dapar Fosfat	13
3. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi Glukosamin dalam Pelarut Etanol	14
4. Formulasi Niosom	14
5. Prosedur Pembuatan Niosom	14
6. Karakterisasi Niosom	15
7. Uji Pelepasan Niosom Glukosamin Hidroklorida	17
8. Analisa Model Kinetika Laju Pelepasan Niosom	17
E. Analisis Data	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	19
A. Pembuatan Kurva Baku Glukosamin Hidroklorida	19
1. Pelarut Dapar pH 7,4	19

2. Pelarut Etanol	19
B. Karakteristik Niosom Glukosamin Hidroklorida	20
1. Organoleptik	20
2. Ukuran Partikel, Zeta Potensial, dan Indeks Poldispersi	20
3. Bobot Jenis	22
4. pH	23
5. Morfologi Partikel dalam Niosom	24
6. Hasil Pemeriksaan Residu Pelarut Niosom Glukosamin Hidroklorida	24
7. Efisiensi Penjerapan	25
C. Uji Pelepasan Niosom	26
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	34
A. Simpulan	34
B. Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN	39



DAFTAR TABEL

		Hlm
Tabel 1.	Formulasi Niosom Glukosamin Hidroklorida	14
Tabel 2.	Hasil Pemeriksaan Organoleptik Niosom	20
Tabel 3.	Kinetika Laju Dialisis Niosom Glukosamin Hidroklorida	32

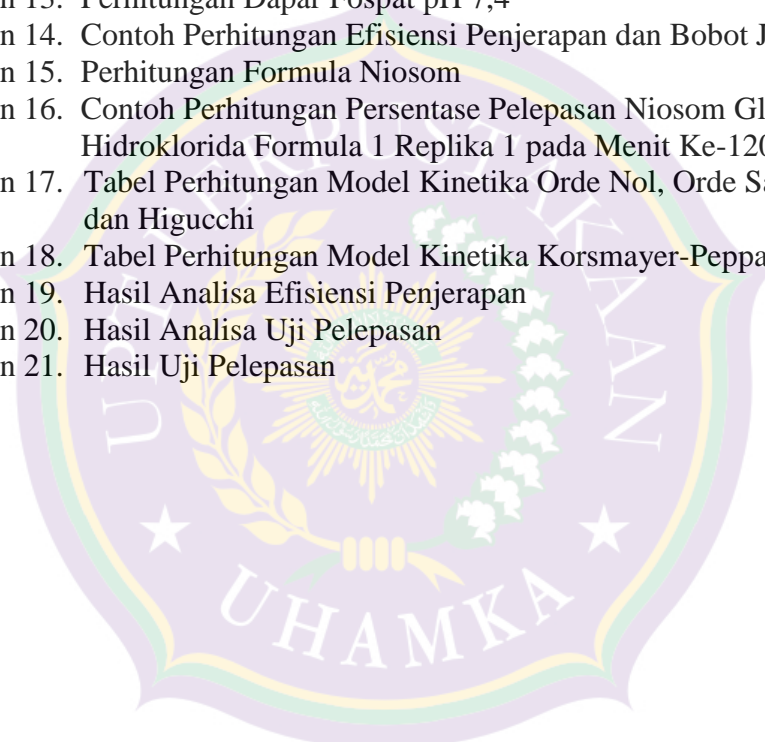


DAFTAR GAMBAR

	Hlm	
Gambar 1.	Struktur Niosom	4
Gambar 2.	Struktur Glukosamin Hidroklorida	8
Gambar 3.	Struktur Setil Alkohol	9
Gambar 4.	Struktur Span 60	10
Gambar 5.	Struktur Kolesterol	10
Gambar 6.	Kurva Kalibrasi Glukosamin Hidroklorida Dapar pH 7,4	19
Gambar 7.	Kurva Kalibrasi Glukosamin Hidroklorida Etanol	20
Gambar 8.	Grafik Ukuran Partikel Niosom	20
Gambar 9.	Grafik Zeta Potensial Niosom	21
Gambar 10.	Grafik Uji Bobot Jenis Niosom	22
Gambar 11.	Grafik Uji pH Niosom	23
Gambar 12.	Hasil Analisis Morfologi Kombinasi Setil Alkohol dan Span 60 dalam Sistem Niosom Glukosamin Hidroklorida	24
Gambar 13.	Grafik Efisiensi Penjerapan Niosom	25
Gambar 14.	Grafik Uji Pelepasan Niosom	27
Gambar 15.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 1 Orde Nol	28
Gambar 16.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 1 Orde Satu	28
Gambar 17.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 1 <i>Higucchi</i>	28
Gambar 18.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 1 <i>Korsmayer-Peppas</i>	29
Gambar 19.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 2 Orde Nol	29
Gambar 20.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 2 Orde Satu	29
Gambar 21.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 2 <i>Higucchi</i>	29
Gambar 22.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 2 <i>Korsmayer-Peppas</i>	30
Gambar 23.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 3 Orde Nol	30
Gambar 24.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 3 Orde Satu	30
Gambar 25.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 3 <i>Higucchi</i>	30
Gambar 26.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 3 <i>Korsmayer-Peppas</i>	31
Gambar 27.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 4 Orde Nol	31
Gambar 28.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 4 Orde Satu	31
Gambar 29.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 4 <i>Higucchi</i>	31
Gambar 30.	Rata-rata Profil Pelepasan Formula 4 <i>Korsmayer-Peppas</i>	32

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. CoA Glukosamin Hidroklorida	39
Lampiran 2. CoA Kolesterol	40
Lampiran 3. CoA Asetil Aseton	41
Lampiran 4. CoA Sodium Hidroksida	42
Lampiran 5. CoA Etanol Absolut	43
Lampiran 6. CoA Potasium Dihidrogen Fospat	44
Lampiran 7. CoA Kloroform	45
Lampiran 8. CoA Setil Alkohol	46
Lampiran 9. CoA Sodium Karbonat	47
Lampiran 10. CoA Span 60	48
Lampiran 11. Hasil Uji Residu Kloroform	49
Lampiran 12. Perhitungan Kurva Baku	50
Lampiran 13. Perhitungan Dapar Fospat pH 7,4	51
Lampiran 14. Contoh Perhitungan Efisiensi Penjerapan dan Bobot Jenis	52
Lampiran 15. Perhitungan Formula Niosom	53
Lampiran 16. Contoh Perhitungan Persentase Pelepasan Niosom Glukosamin Hidroklorida Formula 1 Replika 1 pada Menit Ke-120	58
Lampiran 17. Tabel Perhitungan Model Kinetika Orde Nol, Orde Satu, dan Higucchi	59
Lampiran 18. Tabel Perhitungan Model Kinetika Korsmayer-Peppas	60
Lampiran 19. Hasil Analisa Efisiensi Penjerapan	61
Lampiran 20. Hasil Analisa Uji Pelepasan	62
Lampiran 21. Hasil Uji Pelepasan	65



PERNYATAAN PENULIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **Sultan Aulia Hafizh**

NIM : **1804015102**

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian dalam skripsi ini **BEBAS dari unsur PLAGIARISME**. Apabila di kemudian hari ternyata pernyataan ini tidak benar maka dengan ini saya sebagai penulis naskah skripsi ini bersedia mendapatkan sanksi akademik sesuai ketentuan yang berlaku di UHAMKA

Jakarta, 26 Oktober 2022

Penulis



Sultan Aulia Hafizh

Mengetahui:

Pembimbing



Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Osteoarthritis merupakan masalah kesehatan pada sendi yang masih sering dijumpai di Indonesia terutama pada masyarakat lanjut usia. Penyakit ini mempengaruhi persendian yang menyebabkan peradangan kronis akibat dari gesekan antar ujung tulang penyusun sendi. Jika tidak ditangani, *osteoarthritis* dapat menyebabkan kesulitan untuk berjalan, membungkuk, berdiri, bahkan tidak bisa melakukan kegiatan sehari-hari (Nurseptiani *et al.*, 2019; Zuraiyahya *et al.*, 2020).

Salah satu obat yang dapat menangani *osteoarthritis* adalah glukosamin yang merupakan senyawa amino monosakarida (Reginster *et al.*, 2012). Senyawa ini adalah penyusun glikosaminoglikan di dalam artikular kartilago. Glukosaminogen merupakan komponen proteoglikan yang membentuk lapisan elastis sebagai pelumasan dan pelindung artikular kartilago sehingga dapat memudahkan pergerakan sendi. Glukosamin hidroklorida merupakan senyawa yang berperan untuk mengurangi rasa nyeri dan kerusakan sendi pada penderita *osteoarthritis*. Glukosamin banyak beredar dipasaran dalam bentuk oral maupun transdermal. Penggunaan glukosamin secara transdermal lebih diminati karena terhindar dari efek samping oral (Hayati *et al.*, 2017).

Niosom adalah sistem penghantaran obat yang bisa diaplikasikan secara transdermal karena memiliki kemampuan menyerap obat-obatan yang bersifat hidrofilik, lipofilik dan amfifilik. Bentuk vesikel yang dimiliki niosom yaitu lapisan rangkap multilamellar dan unilamellar yang terbentuk dari surfaktan non-ionik dan kolesterol. Surfaktan non-ionik yang digunakan adalah vesikel yang menyelubungi bahan obat sehingga mudah menembus membran lipid bilayer dan dapat memperkecil ukuran partikel (Desnita *et al.*, 2016). Niosom merupakan vesikel surfaktan non-ionik yang sering diteliti sebagai alternatif untuk liposom. Dalam beberapa contoh, formulasi niosom telah terbukti lebih unggul dalam hal komposisi, stabilitas, dan lebih ekonomis untuk diproduksi. Niosom digunakan untuk meningkatkan permeasi obat di kulit dengan melewati lipid stratum korneum karena adanya surfaktan dan sifat fleksibel dari vesikel. Efisiensi

pengiriman transdermal tergantung pada sifat dan konsentrasi surfaktan non-ionik dan kandungan kolesterol dalam niosom (Bibi *et al.*, 2017).

Surfaktan non-ionik yang digunakan sebagai penyusun niosom adalah kombinasi Setil alkohol dan Span 60 (Machado *et al.*, 2015). Penelitian yang telah dilakukan oleh Bhavani *et al.*, 2020 menyatakan bahwa surfaktan dengan nilai HLB (*Hydrophylic Lyphophylic Balance*) antara 4 hingga 8 dapat menghasilkan vesikel optimal yang stabil dengan kompatibilitas obat yang tinggi. Surfaktan dengan konsentrasi yang tinggi juga mampu menimbulkan efek iritasi pada kulit, oleh karena itu kombinasi surfaktan diperlukan untuk mengurangi efek iritasi pada kulit. Setil alkohol memiliki nilai HLB 15,5 (Alam *et al.*, 2020) dan Span 60 memiliki nilai HLB 4,7 (Puspita *et al.*, 2020). Pada penelitian Machado *et al.*, 2015 sediaan niosom yang menggunakan kombinasi Setil alkohol dan Span 60 menghasilkan ukuran partikel 108 ± 3 nm, PDI $0,24 \pm 0,01$ dan nilai EE $81 \pm 2\%$. Kombinasi surfaktan dengan nilai HLB yang berbeda diharapkan dapat meningkatkan pelepasan pada niosom.

Berdasarkan latar belakang tersebut, telah dilakukan penelitian dengan mengkombinasikan Setil alkohol dan Span 60 sebagai surfaktan yang memiliki nilai HLB berbeda dan dilihat pengaruhnya terhadap pelepasan obat niosom glukosamin hidroklorida. Konsentrasi Setil alkohol dan Span 60 yang digunakan pada pembuatan niosom glukosamin hidroklorida berdasarkan nilai HLB campuran surfaktan yaitu HLB 4,7 (F1), HLB 6,24 (F2), HLB 6,86 (F3) dan HLB 8,3 (F4).

B. Permasalahan Penelitian

Glukosamin hidroklorida merupakan senyawa amino monosakarida yang berperan untuk mengurangi rasa nyeri dan kerusakan sendi pada penderita *osteoarthritis*. Penghantaran obat dengan sistem niosom telah terbukti lebih unggul dalam hal komposisi, stabilitas, dan lebih ekonomis untuk diproduksi. Basis yang digunakan dalam penelitian ini adalah surfaktan non-ionik dan kolesterol. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Bhavani *et al.*, 2020 menyatakan bahwa surfaktan dengan nilai HLB (*Hydrophylic Lyphophylic Balance*) antara 4 hingga 8 dapat menghasilkan vesikel optimal yang stabil dengan kompatibilitas obat yang tinggi. Permasalahan dalam penelitian ini adalah

apakah kombinasi surfaktan non-ionik Setil alkohol dan Span 60 dengan nilai HLB yang bervariasi berpengaruh terhadap pelepasan obat niosom glukosamin hidroklorida?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi nilai HLB surfaktan non-ionik Setil alkohol dan Span 60 terhadap pelepasan glukosamin hidroklorida dalam sistem niosom.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu menjadi referensi dan juga informasi untuk melihat pengaruh variasi nilai HLB Setil alkohol dan Span 60 sebagai surfaktan terhadap pelepasan glukosamin hidroklorida dalam sistem niosom.



DAFTAR PUSTAKA

- Ag Seleci, D., Seleci, M., Walter, J. G., Stahl, F., & Scheper, T. (2016). Niosomes As Nanoparticulate Drug Carriers: Fundamentals And Recent Applications. In *Journal Of Nanomaterials* (Vol. 2016). Hindawi Limited.
- Alalor, C. A., & Jokor, P. E. (2020). Evaluation Of Diclofenac Niosomal Gel Formulated With Grewia Gum For Topical Delivery. *Journal Of Pharmacy & Bioresources*, 17(1), 13–18.
- Alam, S., Algahtani, M. S., Ahmad, M. Z., & Ahmad, J. (2020). Investigation Utilizing The HLB Concept For The Development Of Moisturizing Cream And Lotion: In-Vitro Characterization And Stability Evaluation. *Cosmetics*, 7(2).
- Barrow, C., & Shahidi, F. (2007). *Marine Nutraceuticals And Functional Foods*.
- Bhagawan, W. S., Annisa, R., & Maulidya, A. F. (2021). Formulation And Characterization Of Quercetin Niosome With Concentration Variations Of Span 20 Surfactant. *Journal Of Pharmaceutical Sciences And Community*, 18(2), 84–94.
- Bhavani, D., & Lakshmi, V. (2020). Recent Advances Of Non-Ionic Surfactant-Based Nano-Vesicles (Niosomes And Proniosomes): A Brief Review Of These In Enhancing Transdermal Delivery Of Drug. *Future Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 6(1).
- Bibi, N., Ahmed, N., & Majid Khan, G. (2017). Nanostructures For Drug Delivery Nanostructures In Transdermal Drug Delivery Systems. In *Nanostructures For Drug Delivery*
- Chandu, V., Arunachalam, A., Jeganath, S., Yamini, K., Tharangini, K., Chaitanya, G., & Ehrlich, P. (2012). Niosome: A Novel Drug Delivery System (Vol. 2, Issue 1).
- Chuacharoen, T., Prasongsuk, S., & Sabliov, C. M. (2019). Effect Of Surfactant Concentrations On Physicochemical Properties And Functionality Of Curcumin Nanoemulsions Under Conditions Relevant To Commercial Utilization. *Molecules*, 24(15).
- Citrariana, S., Lukitaningsih, E., & Nugroho, A. K. (2020). Studi Perbandingan Disolusi In-Vitro Pada Formula Tablet Levofloksasin Immediate-Release Menggunakan Variasi Kadar Disintegran Sodium Starch Glycolate. *Majalah Farmaseutik*, 16(1), 83.
- Damayanti, S., & Tarini, S. (2019). Optimasi Proses Pembuatan Dan Karakterisasi Fisik Niosom Sinkonin Optimization Process And

- Characterization Cinchonine Niosomes. In *Pharmaceutical Journal Of Indonesia* (Vol. 16, Issue 02).
- Depkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi Vi 2020* Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Desnita, R., Lestiawati, V., & Apridamayanti, P. (2016). Penetrasi Natrium Askorbil Fosfat Dalam Sistem Niosom Span 40 Secara In Vitro (Penetration Of Sodium Ascorbyl Phosphate In Niosome Span 40 System By In Vitro Test). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14, 111–117.
- Fawwaz, M., Baits, M., Saleh, A., Irsyaq, & Pratiwi, R. E. (2018). Isolation Of Glucosamine Hcl From *Penaeus Monodon*. In *International Food Research Journal* (Vol. 25, Issue 5).
- Gagana, B., Elfiyani, R., & Amalia, A. (2020). Pengaruh Peningkatan Konsentrasi Carbopol 940 Sebagai Gelling Agent Terhadap Laju Difusi Gel Fitosom Ekstrak Bawang Putih (*Allium Sativum L*) The Effect Of Increasing Carbopol 940 Concentration As Gelling Agent Toward The Diffusion Rate Of Phytosome Garlic Extract Gel (*Allium Sativum L*): Vol. Xx. No. Xx.
- Glucosamine Hydrochloride. (N.D.). Retrieved March 16, 2022.
- Gupta, A., Singh, S., Kotla, N. G., & Webster, T. J. (2014). Formulation And Evaluation Of A Topical Niosomal Gel Containing A Combination Of Benzoyl Peroxide And Tretinoin For Antiacne Activity. *International Journal Of Nanomedicine*, 10, 171–182.
- Hartati Yuliani, S., Hartini, M., Pudyastuti, B., & Perdana Istyastono, E. (N.D.). Comparison Of Physical Stability Properties Of Pomegranate Seed Oil Nanoemulsion Dosage Forms With Long-Chain Triglyceride And Medium-Chain Triglyceride As The Oil Phase Perbandingan Stabilitas Fisis Sediaan Nanoemulsi Minyak Biji Delima Dengan Fase Minyak Long-Chain Triglyceride Dan Medium-Chain Triglyceride. *Traditional Medicine Journal*, 21(2), 2016.
- Hayati, R., Tarini Darijanto, S., Hadi Tjahjono, D., Farmasi, J., Kesehatan Kemenkes Aceh Jl Soekarno-Hatta Kampus Terpadu Poltekkes Aceh, P. R., & Besar, A. (2017). Formulasi Mikroemulsi Glukosamin Hidroklorida Formulation Of Microemulsion Of Glucosamine Hydrochloride. 14(01).
- Honary, S., & Zahir, F. (2013). Effect Of Zeta Potential On The Properties Of Nano-Drug Delivery Systems - A Review (Part 1). *Tropical Journal Of Pharmaceutical Research*, 12(2), 255–264.
- Khalil, R. M., Abdelbary, G. A., Basha, M., Awad, G. E. A., & El-Hashemy, H. A. (2017). Enhancement Of Lomefloxacin Hcl Ocular Efficacy Via

- Niosomal Encapsulation: In Vitro Characterization And In Vivo Evaluation. *Journal Of Liposome Research*, 27(4), 312–323.
- Machado, N. D., Fernández, M. A., Díaz Díaz, D., Machado, N., Fernández, M. A., & Díaz Díaz, D. (2015). Recent Strategies In Resveratrol Delivery Systems.
- Muzzalupo, R., & Tavano, L. (2015). Niosomal Drug Delivery For Transdermal Targeting: Recent Advances. *Research And Reports In Transdermal Drug Delivery*, 23.
- Nurseptiani, D., & Adani, M. (2019). Pengaruh Cycling Exercise Terhadap Penurunan Nyeri Pada Osteoarthritis Di Posyandu Lansia Puskesmas Kedungwuni II Kabupaten Pekalongan. In *Jurnal Penelitian Ipteks* (Vol. 4, Issue 2).
- Purnama, H., & Mita, S. R. (N.D.). Review Artikel: Studi In-Vitro Ketoprofen Melalui Rute Transdermal.
- Purwanti, T., Erawati, T., Rosita, N., & Nasrudah, A. (2013). Pelepasan Dan Penetrasi Natrium Diklofenak Sistem Niosom SPAN 60 Dalam Basis Gel HPMC 400. *Pharma Scientia*, 2.
- Puspita, O. E., Zulfa, K., & Widodo, F. (2020). Pharmaceutical Journal Of Indonesia Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Surfaktan Non Ionik Terhadap Karakteristik Niosom Pterostilben. In *Pharmaceutical Journal Of Indonesia* (Vol. 2020, Issue 1).
- Rajni, S., Jagdeep Singh, D., Sahil, K., & Anchal, P. (2019). Formulation And Evaluation Of Clindamycin Phosphate Niosomes By Using Reverse Phase Evaporation Method.
- Ravalika, V., & Sailaja, A. K. (2017). Formulation And Evaluation Of Etoricoxib Niosomes By Thin Film Hydration Technique And Ether Injection Method. *Nano Biomedicine And Engineering*, 9(3), 242–248.
- Reginster, J. Y., Neuprez, A., Lecart, M. P., Sarlet, N., & Bruyere, O. (2012). Role Of Glucosamine In The Treatment For Osteoarthritis. In *Rheumatology International* (Vol. 32, Issue 10, Pp. 2959–2967).
- Reningtyas, R. (2015). Biosurfaktan Biosurfactant: Vol. XII (Issue 2).
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*.
- Sankhyan, A., & Pawar, P. (2012). Recent Trends In Niosome As Vesicular Drug Delivery System. *Journal Of Applied Pharmaceutical Science*, 2(6), 20–32.

- Sanklecha, V., & Vishal, P. (2018). Review On Niosomes.
- Sudheer, P., & Kaushik, K. (N.D.). Review On Niosomes-A Novel Approach For Drug Targeting. In *Journal Of Pharmaceutical Research* (Vol. 14, Issue 1).
- Suptijah, P., & Ibrahim, B. (2014). Pemanfaatan Limbah Krustasea Dalam Pembuatan Glukosamin Hidroklorida Dengan Metode Autoklaf Utilization Of Crustasean Shell Waste For Production Of Glucosamine Hydrochloride By Using Autoclaving Method. In *Jurnal Teknologi Perikanan Dan Kelautan* (Vol. 5, Issue 2).
- Syukron, F., Karnila, R., & Hasan, B. (2016). Karakteristik Glukosamin Hidroklorida (Hcl Glcn) Dari Kitin Dan Kepiting Chitosan Biru Kolam (*Portunus Pelagicus*) (Vol. 44, Issue 2).
- Umbarkar, M. G. (2021). Niosome As A Novel Pharmaceutical Drug Delivery: A Brief Review Highlighting Formulation, Types, Composition And Application. *Indian Journal Of Pharmaceutical Education And Research*, 55(1), S11–S28.
- Zurairyahya, I. V., Harmayetty, H., & Nimah, L. (2020). Pengaruh Intervensi Alevum Plaster (*Zibinger Officinale* Dan *Allium Sativum*) Terhadap Nyeri Sendi Pada Lansia Dengan Osteoarthritis. *Indonesian Journal Of Community Health Nursing*, 5(2), 55.