



Original Article

Preparing Nano Niosomes Loaded with Rutin and Aloe Gel Extract

Tran Thi Hai Yen*, Hoang Thi Hien, Vu Thi Thu Giang

Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 17 February 2020

Revised 20 February 2020; Accepted 20 March 2020

Abstract: Rutin, a natural flavonoid, has many effects on human health and beauty. However, it has low solubility and bioavailability. Niosome is a drug delivery system that enhances drug permeation of drug through the skin. Aloe is widely used in cosmetic preparations due to its anti-aging, moisturizing and essential skin nutrients. This study aims to prepare nano niosomes loaded with rutin and aloe gel extraction (rutin-aloe niosomes) by thin film hydration method; the size of rutin niosome was reduced by ultrasonic method; the size and distribution of vesicles were determined by dynamic light scattering method; and drug content in niosomal suspension was determined by UV-Vis absorption spectroscopy. In preparing rutin-aloe niosomes by thin-film hydration method, Span 60, cholesterol and rutin in the molar ratio of 7:3:4 were used with aloe gel extract as hydration solvent, and mixture of methanol-chloroform (volume ratio 1:1) was used as a solvent for solution of membrane components for evaporation. The resulted rutin-aloe niosome had the size of about 160 nm, entrapment efficiency of 95.57% and drug loading of 32.06%.

Keywords: Rutin, aloe, niosomes, nano, entrapment efficiency, drug loading.

* Corresponding author.

E-mail address: tranyendhd@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4208>



Nghiên cứu bào chế nano niosome mang rutin và dịch chiết gel lô hội

Trần Thị Hải Yến*, Hoàng Thị Hiền, Vũ Thị Thu Giang

Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 17 tháng 02 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 20 tháng 02 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 3 năm 2020

Tóm tắt: Rutin hay còn gọi là vitamin P, là một flavonoid tự nhiên có nhiều tác dụng cho sức khỏe và sắc đẹp của con người. Tuy nhiên rutin có độ tan và sinh khả dụng thấp. Trong khi đó niosome là hệ mang thuốc được sử dụng để tăng độ tan cho dược chất ít tan và cải thiện tính thấm qua da của dược chất. Lô hội sử dụng nhiều trong các chế phẩm mỹ phẩm do có tác dụng chống lão hóa, giữ ẩm và cung cấp các dưỡng chất thiết yếu cho da. Do vậy, mục tiêu của nghiên cứu là bào chế nano niosome mang rutin và dịch chiết gel lô hội (niosome rutin-lô hội) bằng phương pháp hydrat hóa màng film. Niosome rutin thô được làm giảm kích thước tiểu phân (KTTP) bằng phương pháp siêu âm, đánh giá KTTP và phân bố KTTP dựa trên nguyên tắc tán xạ ánh sáng động. Hiệu suất niosome hóa và khả năng mang thuốc được đánh giá bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis. Kết quả cho thấy niosome rutin – lô hội đã được bào chế bằng phương pháp hydrat hóa màng film sử dụng Span 60, cholesterol và rutin với tỉ lệ mol 7:3:4 và dịch chiết gel lô hội làm dung dịch hydrat hóa. Hỗn hợp dung môi methanol-chloroform (tỉ lệ thể tích 1:1) được sử dụng để hòa tan các thành phần của màng, sau đó cất quay bốc hơi dung môi trong 3 giờ. Niosome rutin-lô hội bào chế được có kích thước nhỏ khoảng 160 nm, hiệu suất niosome hóa đạt 95,57% và khả năng mang thuốc đạt 32,06%.

Từ khóa: Rutin, lô hội, niosomes, nano, hiệu suất niosome hóa, khả năng mang thuốc.

1. Đặt vấn đề

Rutin hay còn gọi là vitamin P, là một flavonoid tự nhiên, phân bố rộng rãi trong thực vật, đặc biệt có nhiều trong nụ hèo ở Việt Nam. Rutin mang lại nhiều lợi ích cho sức khỏe và sắc đẹp cho con người như chất chống oxy hóa, trẻ hóa làn da, chống viêm, tăng độ bền thành mạch, hạ huyết, giảm mỡ máu,... [1].

Tuy nhiên, rutin lại có độ tan và sinh khả dụng thấp. Nguyên nhân của vấn đề này là do dược chất có kích thước phân tử lớn và kém tan trong nước nên khó được hấp thu qua da.

Để khắc phục nhược điểm này, các nghiên cứu trên thế giới gần đây đã thực hiện theo nhiều hướng khác nhau. Việc đưa dược chất khó tan vào các hệ phân tán mịn để tăng vận chuyển đã được nghiên cứu

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tranyendhd@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4208>

trong nhiều công thức đặc biệt là niosome với cấu trúc đặc biệt và khả năng mang dược chất đa dạng. Ngoài ra, niosome là hệ mang thuốc được ứng dụng nhiều với mục đích tăng độ tan cho dược chất ít tan và tăng tính thấm của dược chất qua da với các chế phẩm dùng qua da [2-4].

Bên cạnh đó, từ lâu cây lô hội được trồng ở nhiều nơi trên nước ta, được biết đến như một loại thảo dược của sắc đẹp. Lô hội là một trong những thành phần quan trọng trong mỹ phẩm, giúp làm sạch da, giữ ẩm, chống lão hóa, cung cấp các dưỡng chất thiết yếu cho da [5]. Lô hội được sử dụng làm kem, giữ ẩm cho da, kem dưỡng da, kem chống nắng, ... Do đó, mục tiêu của nghiên cứu là bào chế tiểu phân nano niosome mang rutin và dịch chiết gel lô hội (niosome rutin-lô hội) bằng phương pháp hydrat hóa màng film hướng đến ứng dụng trong các chế phẩm mỹ phẩm.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Rutin được cung cấp từ Công ty CPTM Dược VTYT Khải Hà (Việt Nam), cholesterol được MP Biomedicals North America (Mỹ) cung cấp, Span 60 được mua từ Sigma-Aldrich (Singapore), natri carboxymethyl cellulose, methanol, glycerin được cung cấp bởi TNJ chemical Industry Co., Ltd. (Trung Quốc), methanol sắc ký mua từ J.T. Baker (Mỹ). Nước tinh khiết được điều chế tại phòng thí nghiệm, Việt Nam.

Thiết bị nghiên cứu: thiết bị giảm kích thước bằng cách đẩy qua màng Hamilton (USA), bể siêu âm Wise Clean (Hàn Quốc), hệ thống cất quay Rovapor R-210 (Buchi-Đức); bình cầu NS 29/32 dung tích 1000 ml (Buchi-Đức), hệ thống thiết bị phân tích kích thước Zetasizer nano ZS90, Malvern (Anh), hệ thống phân tích kích thước Mastersizer 3000 (Malvern, Anh), máy đo quang Hitachi U-1800 (Nhật Bản).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp bào chế niosome rutin-lô hội

Phương pháp chiết xuất gel lô hội:

Phương pháp chiết xuất gel lô hội từ lá lô hội tươi được tham khảo theo tài liệu [6] như sau. Lá lô hội rửa sạch bằng nước, gọt bỏ phần vỏ, để một thời gian để loại bỏ lớp nhầy bên ngoài thu được phần lõi màu trắng trong hay được gọi là phần thịt của lô hội. Rửa

phần lõi vừa thu được bằng nước tinh khiết nhằm loại bỏ hoàn toàn lớp dịch nhầy bên ngoài, sau đó rửa lại bằng dung dịch NaOH 0,01N. Phần lõi sau khi để ráo được cắt thành miếng nhỏ, sử dụng máy xay để nghiền nát, giữ trong ngăn đá tủ lạnh qua 1 đêm. Lấy phần hỗn dịch lô hội đã rã đông, sử dụng thiết bị ly tâm lạnh Supra R22 ly tâm với tốc độ 15000 vòng trong 30 phút, thu lấy phần dịch trong và loại bỏ phần chất xơ đọng ở dưới ống ly tâm. Phần dịch thu được đem lọc qua màng lọc cellulose acetat 0,45 μm , đóng lọ thủy tinh kín, bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C.

Niosome rutin-lô hội được bào chế bằng phương pháp hydrat hóa màng film:

Span 60, cholesterol, hòa tan hoàn toàn trong dung môi tạo màng film thu được dung dịch đồng nhất, sau đó đem cất quay dưới áp suất giảm trong khoảng thời gian phù hợp để bốc hơi dung môi. Tiếp tục thêm dịch chiết gel lô hội vào bình cầu chứa màng film trên, hydrat hóa với tốc độ 100 vòng/phút, nhiệt độ bể điều nhiệt 25-30°C trong 1 giờ, thu được hỗn dịch niosome rutin. Để giảm kích thước tiểu phân hỗn dịch niosome thô được siêu âm trong bể siêu âm Wise Clean trong 15 phút rồi tiếp tục siêu âm đầu dò đến khi đạt kích thước mong muốn.

Đánh giá một số đặc tính tiểu phân niosome rutin.

Hình thức hỗn dịch niosome.

Hỗn dịch niosome rutin - lô hội là hỗn dịch màu xanh lục nhạt, đồng nhất, không có các tiểu phân kích thước lớn quan sát được bằng mắt thường.

KTTP và hệ số phân bố kích thước.

Niosome rutin - lô hội thô, có kích thước micro được xác định KTTP trung bình và hệ số phân bố kích thước trên thiết bị Mastersizer 3000. Cho khoảng 400 ml nước cất vào cốc có mô 500 ml, đặt cốc vào máy đo Mastersizer 3000E, cho từ từ niosome rutin vào cốc có mô cho đến khi độ đục đạt khoảng 0,5 - 5,0%. Đánh giá kích thước tiểu phân liposome BBR hình thành sau khi hydrat hóa với nước qua các thông số D[4,3], Span. Trong đó, D[4,3] là KTTP trung bình theo thể tích, Span biểu thị khoảng phân bố KTTP, Span càng nhỏ thì khoảng phân bố càng hẹp, Span < 5 là giá trị có thể chấp nhận được.

Niosome rutin - lô hội đã được làm giảm kích thước được xác định KTTP trung bình và hệ số đa phân tán (PDI) trên thiết bị Zetasizer ZS 90. Hỗn dịch niosome được pha loãng vào nước tinh khiết đã lọc qua màng cellulose acetat 0,2 μm sao cho số lượng photon phát hiện được mỗi giây (count rate) đạt giá trị 200-300 (Kcps). Sau đó đo KTTP, chỉ số đa phân tán PDI của hỗn dịch niosome được xác định bằng

thiết bị Zetasizer Nano ZS90 sử dụng cuvet nhựa trong suốt.

2.2.2. Phương pháp định lượng rutin trong hỗn dịch niosome

Rutin trong hỗn dịch niosome được định lượng bằng phương pháp hấp phụ UV-Vis. Mẫu chuẩn được chuẩn bị bằng cách cân chính xác khoảng 25 mg rutin chuẩn, hòa tan vào vừa đủ 100 ml methanol. Lấy 10 ml dung dịch trên cho vào bình định mức 100 ml, thêm methanol tới vạch, thu được dung dịch A có nồng độ 25 mg/L và đo độ hấp thụ quang tại bước sóng 257nm. Mẫu thử được chuẩn bị bằng cách hòa tan một thể tích hỗn dịch niosome trong methanol đến nồng độ tương đương với mẫu chuẩn và đo độ hấp thụ quang tại bước sóng 257nm.

2.2.3. Phương pháp đánh giá hiệu suất niosome hóa rutin

Để đánh giá hiệu suất niosome hóa, cần tách được chất rutin tự do ra khỏi hỗn dịch niosome rutin-lô hội. Khi đó, sử dụng màng lọc polycarbonate kích thước 0,4 μm để loại bỏ được chất tự do, không tan trong nước tồn tại dưới dạng tủa lại và bị giữ lại trên màng lọc. Hỗn dịch niosome trước khi lọc được định lượng để xác định lượng được chất toàn phần. Hỗn dịch niosome sau khi lọc qua màng lọc được định lượng để xác định lượng được chất niosome hóa. Từ đó, hiệu suất niosome hóa được chất (%EE) được tính theo công thức dưới đây:

$$\%EE = \left(\frac{\text{lượng rutin niosome hóa}}{\text{lượng rutin toàn phần}} \right) \times 100\%$$

Khả năng nạp được chất rutin (%LC) được tính bằng tỉ lệ được chất được nạp vào niosome và tổng khối lượng của hệ. Khả năng nạp thuốc được tính theo Công thức:

$$LC (\%) = \frac{m(\text{được chất được niosome hóa})}{m_{\text{total}} + m_{\text{span60}} + m_{\text{chol}}} \times 100\%$$

Trong đó:

m_{nano} : Khối lượng được chất có trong niosome;

m_{total} : Khối lượng được chất toàn phần có trong hệ tiểu phân bào chế;

$m_{\text{span 60}}$, m_{chol} : Khối lượng của Span 60 và Chol trong công thức bào chế.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Khảo sát lựa chọn dung môi tạo màng film

Niosome rutin có công thức các thành phần màng như ở Bảng 1 được bào chế bằng phương pháp hydrat hóa màng film sử dụng dung môi tạo màng film là methanol hoặc hỗn hợp dung môi methanol: chloroform. Hỗn dịch niosome sau bào chế được đồng thời đánh giá về hình thức, kích thước tiểu phân, phân bố KTTP, hiệu suất nano hóa (%EE), khả năng nạp thuốc (%LC).

Bảng 1. Thành phần các công thức niosome khảo sát

Công thức	S1	S2	S3
Span 60 (mmol)	0,7	0,7	0,7
Cholesterol(mmol)	0,3	0,3	0,3
Rutin (mmol)	0,1	0,2	0,3

Bảng 2. Kích thước tiểu phân (KTTP) và phân bố KTTP (Span) của niosome thô

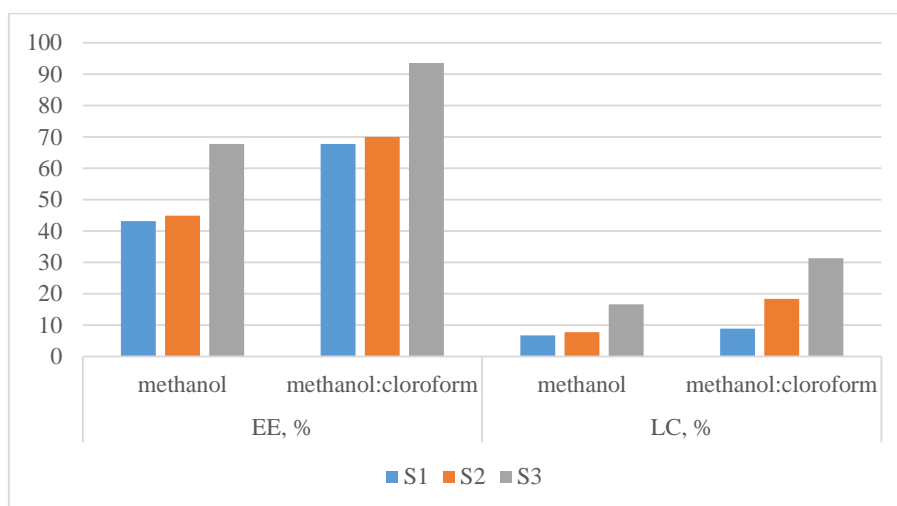
Công thức	Dung môi methanol		Hệ dung môi cloroform: methanol (1:1 tt/tt)	
	KTTP (μm)	Chỉ số phân bố	KTTP (μm)	Chỉ số phân bố
S1	56,6 \pm 0,65	2,870 \pm 0,027	48,2 \pm 1,504	2,060 \pm 0,067
S2	129,2 \pm 5,36	3,584 \pm 0,064	65,4 \pm 2,230	3,157 \pm 0,029
S3	114,6 \pm 4,72	3,156 \pm 0,173	67,0 \pm 1,740	2,938 \pm 0,093

Kết quả ở Bảng 2 cho thấy các mẫu niosome rutin-lô hội sử dụng hỗn hợp dung môi chloroform và methanol (tỉ lệ thể tích 1:1) để bào chế cho KTTP thô nằm trong khoảng 48 – 67 μm , nhỏ hơn so với KTTP của niosome được bào chế bằng dung môi methanol, khoảng 100 μm . Điều này có thể giải thích do độ tan của cholesterol trong methanol kém hơn trong

chloroform. Do đó, hỗn hợp dung môi methanol chloroform hòa tan tốt hơn cholesterol, Span 60 và rutin, dẫn tới lớp màng film thu được ổn định hơn. Do đó, quá trình hydrat hóa diễn ra dễ dàng hơn. Kết quả ở Bảng 3 thể hiện KTTP và phân bố KTTP của niosome sau khi đã được giảm kích thước bằng phương pháp siêu âm.

Bảng 3. KTTP và PDI của niosome sau khi làm giảm KTTP

Công thức	Dung môi methanol		Hệ dung môi cloroform: methanol (1:1 v/v)	
	KTTP (d.nm)	PDI	KTTP (d.nm)	PDI
S1	311,70 \pm 14,29	0,306 \pm 0,194	264,83 \pm 17,34	0,384 \pm 0,022
S2	270,60 \pm 14,52	0,203 \pm 0,107	169,90 \pm 3,20	0,329 \pm 0,005
S3	183,60 \pm 14,25	0,315 \pm 0,082	164,53 \pm 9,95	0,242 \pm 0,003



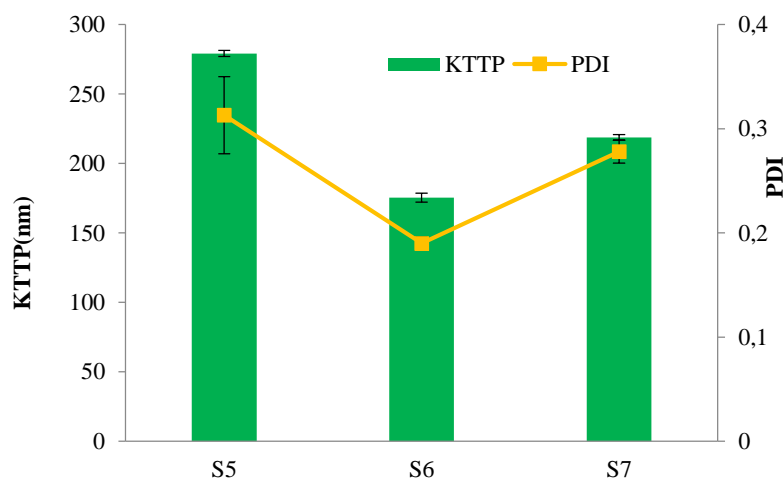
Hình 1. Ảnh hưởng của dung môi tạo màng film đến hiệu suất niosome hóa (EE) và khả năng nạp thuốc (LC).

Ngoài ra, đồ thị ở Hình 1 cho thấy, hiệu suất niosome hóa (%EE) và khả năng nạp dược chất (% LC) của các mẫu S1, S2, S3 sử dụng hỗn hợp dung môi chloroform, methanol cao hơn so với khi sử dụng một dung môi tạo màng film methanol. Điều này có thể giải thích, niosome thô có kích thước lớn sẽ cần quá trình làm giảm KTTP dài hơn. Nói cách khác niosome rutin-lô hội bị tác động của lực siêu âm dài hơn, làm dược chất bị rò rỉ ra khỏi niosome do ảnh hưởng của sóng siêu âm, nhiệt độ,... [2]. Do đó, hệ dung môi cloroform: methanol bước đầu cho KTTP của niosome nhỏ, hiệu suất niosome hóa dược chất,

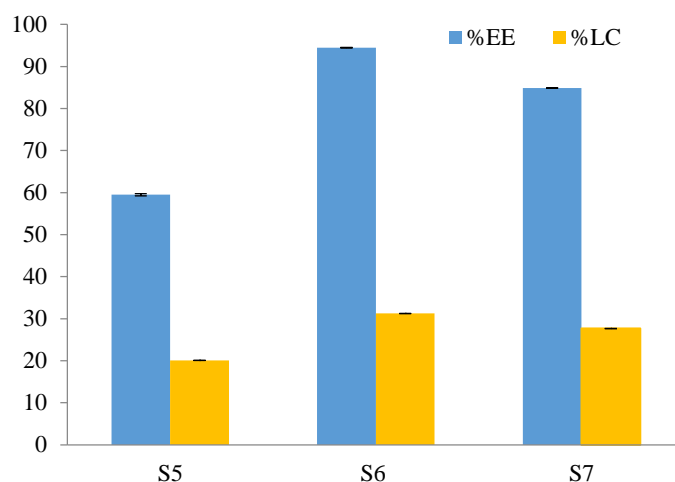
khả năng nạp thuốc cao hơn so với dung môi methanol. Vì vậy lựa chọn hệ dung môi cloroform: methanol (tỉ lệ 1:1 tt/t) để tiếp tục nghiên cứu.

3.2. Khảo sát ảnh hưởng của thời gian cắt quay

Niosome rutin-lô hội (công thức S3) được bào chế sử dụng hỗn hợp dung môi methanol và chloroform, khảo sát thời gian cắt quay 2 giờ (S5), 3 giờ (S6), 4 giờ (S7). Đặc tính của niosome rutin - lô hội được thể hiện ở các Hình 2 và 3.



Hình 2. Ảnh hưởng của thời gian cắt quay đến kích thước tiểu phân (KTTP) và phân bố KTTP (PDI).



Hình 3. Ảnh hưởng của thời gian cắt quay đến hiệu suất niosome hóa (%EE) và khả năng nạp thuốc (%LC).

KTTP của mẫu S5 và S7 lớn hơn so với mẫu S6. Nói cách khác, khi tăng thời gian cắt quay từ 2 giờ lên 3 giờ thì KTTP, PDI đều giảm mạnh. Tuy nhiên tăng thời gian lên 4 giờ thì giá trị KTTP, PDI tăng lên. Hiệu suất niosome hóa (%EE) và khả năng nạp thuốc (%LC) ở thời gian 2 giờ và 4 giờ đều thấp hơn so với 3 giờ. Nguyên nhân có thể do rutin là dược chất thân dầu, nằm trong lớp màng kép. Do đó, quá trình cắt quay là thời gian rutin và các thành phần trong lớp màng tạo các liên kết cần thiết. Như kết quả nghiên cứu có thể thấy, thời gian 3 giờ là đủ để tạo các liên kết này. Nếu thời gian cắt quay ngắn hơn thì chưa đủ để tạo liên kết, nếu dài hơn thì có thể gây phá vỡ các

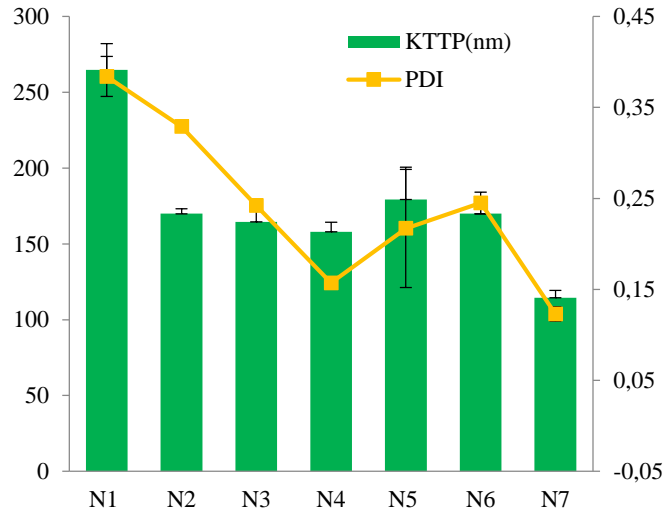
liên kết giữa rutin, span 60 và cholesterol làm giảm hiệu suất hoặc dược chất có thể bị phân hủy bởi nhiệt do quá trình cắt quay dài. Như vậy, thời gian phản ứng 3 giờ có KTTP, PDI, hiệu suất niosome hóa và khả năng nạp thuốc cao nhất, được lựa chọn để tiến hành khảo sát các thông số tiếp theo.

3.3. Khảo sát và lựa chọn tỷ lệ mol dược chất/ tá dược

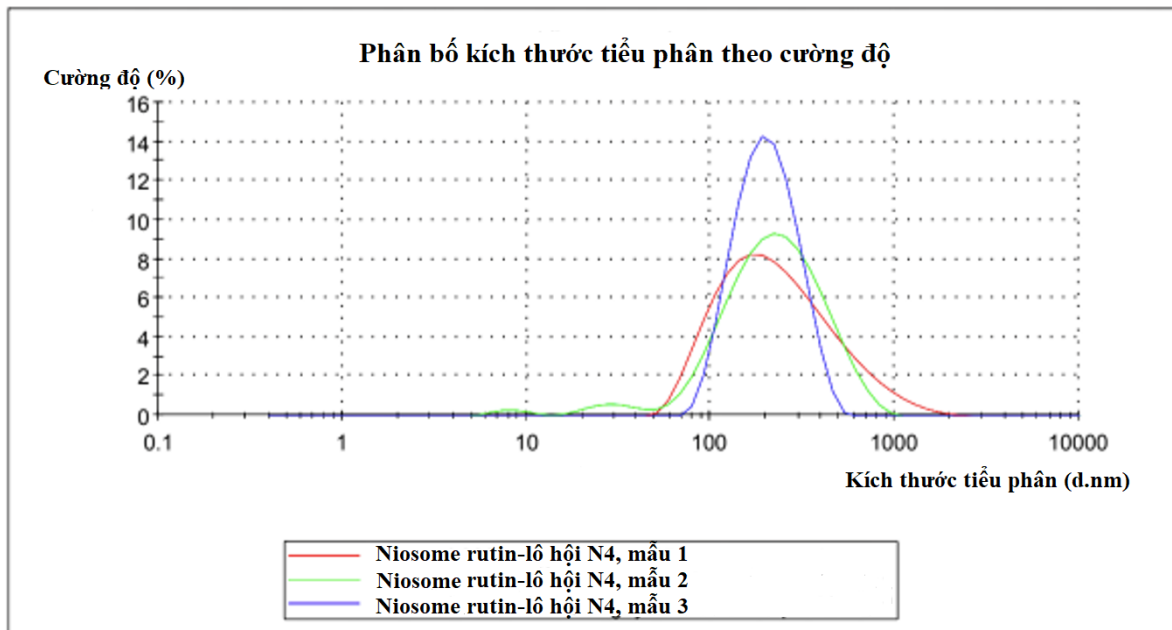
Niosome sử dụng Span60/cholesterol ở 2 tỉ lệ 7/3 và 6/4, tăng dần tỉ lệ mol dược chất như ở Bảng 4. Đặc tính của các niosome được thể hiện ở Hình 4-6.

Bảng 4. Thành phần các công thức khảo sát chọn tỷ lệ mol dược chất/tá dược

Công thức	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7
Span 60 (mmol)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6
Cholesterol(mmol)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4
Rutin (mmol)	0,1	0,2	0,3	0,4	0,1	0,2	0,3



Hình 4. Ảnh hưởng tỷ lệ mol dược chất/tá dược đến kích thước tiểu phân (KTTP) và phân bố KTTP (PDI) của niosome.

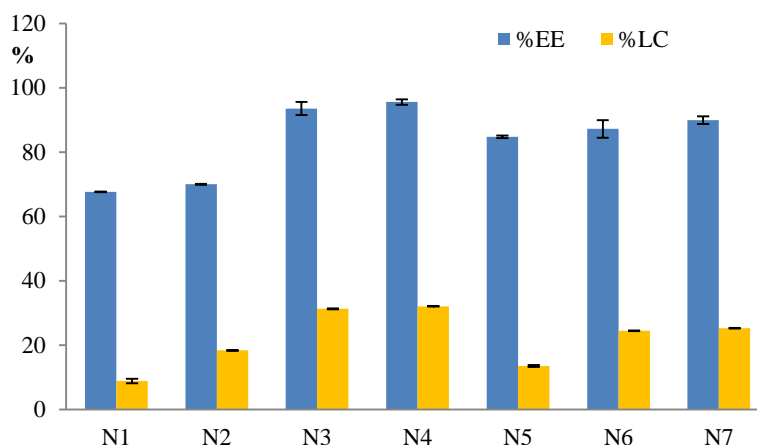


Hình 5. Đồ thị KTTP của các mẫu N4.

Các mẫu hỗn dịch niosome thu được đồng nhất màu xanh lục nhạt, có KTTP nhỏ, dao động từ 100 nm đến 300 nm, PDI từ 0,1 đến 0,3. KTTP và PDI nhỏ nhất được xác định ở các mẫu niosome N4 và N7. Đồ thị hình 5 cho thấy, niosome của công thức N4 nhỏ, phân bố hẹp và chỉ có 1 peak, không có peak ngoại lai. Việc đánh giá KTTP của hệ nano chịu ảnh hưởng rất nhiều bởi các tạp vật lý có thể ngẫu nhiên lẫn trong mẫu. Trong nghiên cứu này, nhiều biện pháp được áp dụng để loại được tối đa tạp vật lý ảnh hưởng đến phép đo kích thước tiểu phân. Cụ thể, dịch chiết lô hội được tách các hợp chất cao phân tử như chất xơ, chất nhầy bằng hỗn hợp các phương pháp như đông lạnh – rã đông, ly tâm ở tốc độ cao 15000 vòng/phút và lọc qua màng lọc 0,45 μm . Nước tinh khiết được xử lý bằng phương pháp siêu lọc, sau đó được lọc qua màng 0,2 μm để loại bỏ tiểu phân bụi mịn có thể lẫn vào mẫu. Hơn nữa, việc chuẩn bị và

phân tích kích thước được tiến hành trong phòng kín, sạch. Kết quả phổ KTTP của mẫu (Hình 5) có thể khẳng định, hỗn hợp các biện pháp áp dụng cho kết quả tốt trong việc đánh giá KTTP của niosome rutin - lô hội.

Hiệu suất niosome hóa (%EE) và khả năng nạp dược chất (%LC) đều tăng khi tăng tỉ lệ mol dược chất/tá dược. Công thức N4 có hiệu suất niosome hóa (95,57%) và khả năng nạp thuốc (32,06 %) cao nhất trong 7 công thức khảo sát. Điều này có thể giải thích là do khi tăng dần lượng mol dược chất, số lượng phân tử rutin nằm xen kẽ giữa Span và cholesterol tăng dần để lớp màng bền chặt và cấu trúc niosome ổn định hơn từ đó làm tăng hiệu suất niosome hóa rutin trong niosome. Vì vậy, lựa chọn công thức N4 để tiếp tục nghiên cứu đánh giá đặc tính lý hóa và đặc tính thẩm của tiểu phân niosome rutin - lô hội.



Hình 6. Ảnh hưởng của tỷ lệ mol dược chất/tá dược đến hiệu suất niosome hóa (%EE) và khả năng nạp thuốc (%LC) của niosome.

4. Kết luận

Đã bào chế được niosome rutin - lô hội bằng phương pháp hydrat hóa màng film sử dụng Span 60, cholesterol và rutin với tỉ lệ mol 7:3:4 và dịch chiết gel lô hội làm dung dịch hydrat hóa. Hỗn hợp dung môi methanol-chloroform (tỉ lệ thể tích 1:1) được sử dụng để hòa tan các thành phần của màng, sau đó cất quay bốc hơi dung môi trong 3 giờ. Niosome rutin-lô hội bào chế được có kích thước nhỏ khoảng 160 nm, hiệu suất niosome hóa đạt 95,57% và khả năng mang thuốc đạt 32,06%. Nghiên cứu đã có những kết quả bước đầu về bào chế nano niosome rutin - lô hội, để

tiếp tục đánh giá các đặc tính lý hóa và đặc tính thẩm của niosome trong các nghiên cứu tiếp theo.

Tài liệu tham khảo

- [1] A. Ganeshpurkar, A.K. Saluja, The Pharmacological Potential of Rutin, Saudi pharmaceutical journal 2 (2017) 149-164. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.025>.
- [2] N.B. Mahale, P.D. Thakkar, Niosomes: novel sustained release nonionic stable vesicular systems—an overview, Advances in colloid and

- interface science 183 (2012) 46-54.
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2012.08.002>
- [3] V.B. Junyaprasert, P. Singhsa, Physicochemical properties and skin permeation of Span 60/Tween 60 niosomes of ellagic acid, International journal of pharmaceutics 2 (2012) 303-311.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.11.032>.
- [4] A. Manosroi, P. Jantrawut et al, In vitro and in vivo skin anti-aging evaluation of gel containing niosomes loaded with a semi-purified fraction containing gallic acid from Terminalia chebula galls, Pharmaceutical biology 11 (2011) 1190-1203.
<https://doi.org/10.3109/13880209.2011.576347>.
- [5] A. Surjushe, R. Vasani et al, Aloe vera: a short review, Indian journal of dermatology 4 (2008) 163 - 166. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.44785>.
- [6] M. Takahashi, D. Kitamoto et al, Liposomes encapsulating Aloe vera leaf gel extract significantly enhance proliferation and collagen synthesis in human skin cell lines, Journal of oleo science 12 (2009) 643-650.
<https://doi.org/10.5650/jos.58.643>.