

---

## Literature Review: Application Lyotropic Liquid Crystals in Topical and Transdermal Drug Delivery Systems

### Tinjauan Artikel: Aplikasi Kristal Cair Liotropik pada Sistem Pengantaran Obat Topikal dan Transdermal

Nola Rahmadasm<sup>1,2</sup>, Erizal Zaini<sup>1</sup>, Rini Agustin<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

<sup>2</sup> Program Studi Farmasi, Universitas Fort De Kock, Bukittinggi, Indonesia

Email: riniagustin74@gmail.com

---

#### Article Info

##### Article history

Received date: 2023-05-25

Revised date: 2023-11-07

Accepted date: 2023-11-17



#### Abstract

*This review article discusses the composition, formula, characterization, lyotropic liquid crystals which are formulated in topical and transdermal preparations with different liquid crystal phase carriers. Lyotropic liquid crystals have considerable potential in drug delivery systems. Lyotropic liquid crystals can be characterized by polarized light microscopy (PLM), small-angle X-ray scattering (SAXS), atomic force microscopy (AFM), thermogram electron microscopy (TEM), particle size, viscosity, drug release studies, drug permeation studies. . The formation of liquid crystals can be ascertained by observing birefringence using PLM or SAXS. This review also focuses on the structural classification of lyotropic liquid crystals into cubic, lamellar, and hexagonal phases. The structure of these phases is affected by the addition of surfactants, which include a variety of non-toxic, biodegradable lipids and also enhance drug solubility, drug permeation, bioavailability, and drug efficacy.*

#### Keywords:

*Liquid Crystal; Lyotropic; Lipid Phase*

#### Abstrak

Review artikel ini membahas tentang komposisi, formula, karakterisasi, kristal cair liotropik yang diformulasikan dalam sediaan topical dan transdermal dengan pembawa fase kristal cair yang berbeda-beda. Kristal cair liotropik memiliki potensi yang cukup besar dalam sistem pengantaran obat. Kristal cair liotroik dapat dikarakterisasi dengan *polarized light microscopy (PLM)*, *small-angle X-ray scattering (SAXS)*, *atomic force microscopy (AFM)*, *Termogram electron microscopy (TEM)*, ukuran partikel, viskositas, studi pelepasan obat, studi permeasi obat. Pembentukan kristal cair dapat dipastikan dengan mengamati pembiasan ganda (*birefringent*) menggunakan PLM ataupun SAXS. Tinjauan ini juga berfokus pada klasifikasi struktural kristal cair liotropik menjadi fase kubik, lamellar, dan heksagonal. Struktur fase-fase ini dipengaruhi oleh penambahan surfaktan, yang meliputi berbagai lipid yang tidak beracun yang dapat terurai secara hayati dan juga meningkatkan kelarutan obat, permeasi obat, bioavailabilitas, serta efektivitas.

#### Kata Kunci:

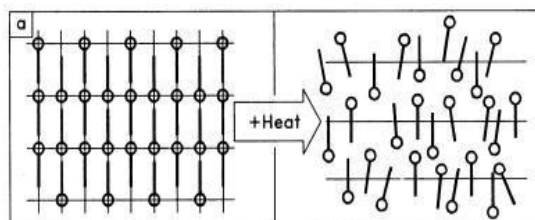
Kristal Cair; Lyotropik; Fase Lipid

## PENDAHULUAN

Salah satu upaya yang dilakukan untuk merancang sediaan obat agar lebih stabil dan memiliki efek farmakologis lebih cepat yang akhir-akhir ini sedang dikembangkan formulasinya adalah sediaan kristal cair [1]. Kristal cair merupakan keadaan zat yang berada antara fase padat dan cair atau mesofasa, kristal cair memiliki sifat seperti cairan namun memiliki struktur yang rapat seperti kristal [2,3].

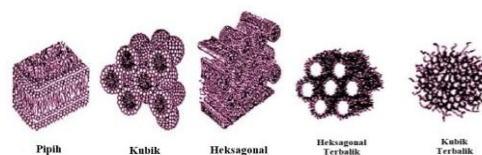
Kristal cair dalam sediaan farmasi cukup menarik akhir-akhir ini diantaranya sebagai pembawa obat dan kosmetika, meningkatkan stabilitas obat, untuk peningkatan obat-obat sukar larut, mempercepat penghantaran obat dengan meningkatkan permeabilitas serta mengurangi penahanan obat di stratum korneum. Stratum korneum adalah barrier yang kuat untuk menahan obat masuk ke bagian dalam kulit. Hanya obat dalam bentuk khusus yang dapat menembus kuatnya stratum korneum [4,5].

Berdasarkan metode pembuatan kristal cair diklasifikasikan menjadi kristal cair termotropik dan kristal cair lyotropik. Kristal cair termotropik terbentuk pada pemanasan padatan kristal atau pendinginan cairan isotropik. Dengan kata lain, kristal cair termotropik sangat bergantung pada perubahan suhu. Jika suhu terlalu tinggi, maka akan terjadi kenaikan energi, sehingga kristal cair akan berubah menjadi cairan isotropik. Oleh karena itu, kisaran suhu harus diperhatikan dalam pembuatan kristal cair termotropik [6].



Gambar 1. Transisi dari kristal padat menjadi kristal cair termotropik dengan penambahan panas [7]

Sedangkan kristal cair liotropik memiliki struktur mesomorfik antara cair dan padat yang dibentuk oleh penambahan molekul amfifil ke dalam pelarut. Kristal cair liotropik secara termodinamika stabil, mudah dibentuk dengan energi rendah, dan bisa digunakan secara baik untuk senyawa hidrofobik dan hidrofilik. Kristal cair liotropik terdiri dari 6 fase, yaitu fase kubik, kubik *bikontinu*, heksagonal, *lamellar*/pipih, kubik terbalik, dan heksagonal terbalik [8].



Gambar 2. Kristal cair liotropik: fase pipih, kubik, heksagonal, heksagonalterbalik, dan kubik terbalik [9]

Mesomorfisme liotropik dapat divisualisasikan dalam dua pendekatan. Pendekatan yang pertama adalah kristal cair liotropik terbentuk dari fase kristal dengan penetrasi cairan ke dalam kisi kristal. Mesofasa dapat berasal dari pelarut yang tidak boleh memecah kristal menjadi monomer dalam hal apa pun karena akan menghasilkan larutan isotropik [10,11]. Pada pendekatan kedua, mesomorfisme liotropik dapat dimulai dari cairan isotropik. Penambahan zat terlarut yang sesuai dapat membentuk agregat zat terlarut. Peningkatan konsentrasi zat terlarut dapat menghasilkan anisometri agregat yang lebih tinggi, sehingga dapat mengembangkan tatanan orientasi jarak jauh antar-agregat. Dengan demikian, keadaan kristal cair dari larutan akan tercapai [10,11].

Prosedur umum dalam pembuatan kristal cair liotropik adalah mencampur fase minyak serta surfaktan, dengan fase air pada suhu 40°C-75°C, dan kemudian menghomogenkan campuran tersebut [12]. Proses homogenisasi dilakukan dengan homogenizer bertekanan tinggi. Kristal cair liotropik bersifat kental;

dengan demikian, homogenizer bertekanan tinggi biasanya lebih disukai dalam proses pembuatan kristal cair [13,14]. Dalam proses penggabungan obat lipofilik atau hidrofobik [15,16]. Biasanya, obat dimasukkan ketika fase minyak dalam keadaan cair, sebelum menambahkan air.

### **Karakterisasi kristal cair**

Pembentukan kristal cair dapat dipastikan dengan mengamati pembiasan ganda (*birefringent*) dalam *polarized light microscopy* (PLM), *small-angle X-ray scattering* [17]. Selain itu juga penting untuk mengidentifikasi fase di mana obat telah dimasukkan, memprediksi pola pelepasan obat, interaksi obat dengan membran biologis yang ditargetkan dan stabilitas sediaan. Beberapa parameter struktural yang dicirikan pada kristal cair adalah ukuran partikel, viskositas dan morfologi [18].

Karakterisasi ukuran partikel merupakan parameter penting untuk tujuan kontrol kualitas, terutama jaminan kualitas, karena ukuran partikel bersama dengan distribusi ukuran partikel dapat mempengaruhi stabilitas fisik dispersi vesikel. Umumnya, kristal cair berukuran di bawah 200 nm, tetapi dapat mencapai hingga 1 mm; dengan demikian, spektroskopi korelasi foton berdasarkan hamburan sinar laser umumnya digunakan sebagai metode yang tepat untuk pengukuran [19].

Viskositas kristal cair liotropik bervariasi menurut fasenya. Fase pipih adalah yang paling tidak kental, sedangkan fase kubik adalah yang paling kental di antara fase kristal cair liotropik, sedangkan fase heksagonal lebih kental daripada fase pipih karena kandungan airnya yang lebih tinggi. Kristal cair yang terlalu kental tidak cocok untuk penghantaran obat. Oleh karena itu, bentuk yang kurang kental lebih disukai, karena diharapkan pada akhirnya bertransisi menjadi bentuk yang lebih kental ketika kontak dengan media berair [20].

Karakterisasi morfologi kristal cair memiliki sifat anisotropik dan menghasilkan pembiasan ganda terang atau pembiasan ganda bila dilihat di antara dua polarisator cahaya yang disusun dalam posisi menyilang [21]. Sebaliknya, bahan isotropik tampak gelap bila dilihat pada pengaturan yang sama. Oleh karena itu, PLM digunakan sebagai alat standar untuk mengkonfirmasi keberadaan bahan anisotropik, pada karakterisasi fase kristal cair [22,23].

*Atomic force microscopy* (AFM) menganalisis permukaan material dan menjelaskan detail struktural dan perubahan fase kristal cair [24,25] dari *cubosome* dan *hexosome* menggunakan AFM dan modifikasi struktural disebabkan oleh penambahan zat mudah diidentifikasi [26].

*Termogram electron microscopy* (TEM) menggunakan perbesaran tinggi yang memungkinkan visualisasi struktur mikro dari kristal cair, namun TEM membutuhkan sampel yang memiliki kandungan air lebih sedikit dengan proses vakum tinggi. Selama proses ini, kristal cair yang mengandung bagian berair mengalami perubahan struktural. Oleh karena itu, teknik freeze-fracture digunakan untuk mempertahankan struktur.

### **METODE**

Studi literatur dilakukan pada database publikasi ilmiah seperti Researchgate, Google Scholar, Science Direct, dan Pubmed menggunakan kata kunci *liquid crystal*, *liquid crystal lyotropik*, *liquid crystal for transdermal delivery system*, *liquid crystal for topical delivery system*, *hexosome lipid phase*, *cubosome lipid phase*, *lamellar lipid phase*

Tahap pertama yang dilakukan adalah penyaringan literatur yang diperoleh dari pencarian database online sesuai dengan kata kunci yang telah ditentukan. Setelah itu judul yang tidak relevan akan dihilangkan. Kemudian dilanjutkan ke tahap kedua dimana naskah ditentukan untuk diikutsertakan dalam

analisis dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusif.

Kriteria inklusi meliputi artikel-artikel yang mengandung kata kunci yang telah disebutkan, serta kriteria eksklusif yaitu artikel-artikel yang tidak mengandung kata kunci yang telah disebutkan. Selanjutnya sumber literatur yang telah terpilih dan memenuhi kriteria inklusi dibaca sepenuhnya dan

dianalisis untuk dapat intisari dari literatur tersebut.

Semua sumber literatur yang relevan pada pembentukan kristal cair pada pengantaran sediaan obat. Sintesis naratif dilakukan secara sistematis untuk mendapatkan kesimpulan mengenai peningkatan laju penghantaran obat pada sediaan kristal cair.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari studi literatur yang dilakukan ini menunjukkan bahwa kristal cair liotropik dalam beberapa tahun terakhir mendapat banyak perhatian dalam literatur farmasi, kristal cair liotropik telah diformulasikan untuk meningkatkan laju rute penghantaran obat, seperti pada sediaan topical dan transdermal. Beberapa formulasi sediaan kristal cair tercantum pada tabel 1.

Tabel 1. Beberapa Formulasi Sediaan Kristal Cair

Fase kristal cair	Komposisi fase kristal cair	Molekul obat	Rute pemberian	Keterangan	Referensi
Heksagonal	GMO: oleic acid: polyethylenimine(PEI)/ oleylamine (OAM	siRNA	Topical	Efektif dalam mengoptimalkan penetrasi siRNA padakulit	[28]
Kubik	GMO: Tween 20	Celecoxib	Transdermal	Meningkatkan permease obat pada kulit	[29]
Kubik	Isopropyl myristate/ polyoxyethylated castor oil/polyethylene glycol 100	Paeonol	Transdermal	Meningkatkan permeabilitas kulit	[30]
Pipih	Polyoxyethylene stearyl ether/oil	Itraconazole	Topical	Meningkatkan efektivitas itraconazole	[31]
Heksagonal terbalik	Poloxamer 407/ monoolein	Vitamin K	Topical	Meningkatkan efektivitas vit k	[32]

Pipih, kubik dan heksagonal	glyceryl monooleate (Myverol 18-99), propilen glycol, asam oleat	Celecoxib	Transdermal	Meningkatkan aktivitas antiinflamasi  daricelecoxib	[33]
Pipih	glyceryl monooleate, Paraffin oil	Vancomycin	Topical	Mengoptimalkan penghantaran vancomycin  secara topikal	[34]
Heksagonal terbalik	glyceryl monooleate	Natrium diklofenak	Transdermal	Mengoptimalkan penghantaran  natriumdiklofenak  secara transdermal	[35]
Kubik	GMO:F127	indometasin	Topical	Mengontrol penyerapan indometasin	[36]
Kubik	GMO: propylene glycol	$\delta$ - Aminolevulinic acid	Topical	Meningkatkan penetrasiasam $\delta$ - aminolevulinat	[37]

Aplikasi penggunaan kristal cair liotropik pada perkembangan sediaan farmasi mampu meningkatkan efektifitas dari zat aktif. Dibuktikan dari beberapa hasil penelitian terdahulu.

Penelitian tentang Nanodispersi fase kristal cair siRNA pada penghantaran sediaan melalui kulit, dari penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa nanodispersi fase kristal cair siRNA efektif dalam mengoptimalkan penetrasi siRNA ke kulit dan mengurangi kadar siRNA model protein GAPDH tanpa menyebabkan iritasi kulit [28].

Sistem kristal cair untuk penghantaran transdermal obat celecoxib secara in vitro dan studi permeasi kulit, dari penelitian yang telah dilakukan ditemukan bahwa sistem kristal cair meningkatkan permease celecoxib pada kulit

dibandingkan dengan larutan kontrol yang digunakan [29].

Penghantaran transdermal paeonol gel fase kubik dan gel mikroemulsi, dari penelitian yang dilakukan uji permeabilitas kulit menggunakan potongan kulit tikus menunjukkan bahwa gel fase kubik dan gel mikroemulsi memiliki permeabilitas yang lebih tinggi daripada larutan paeonol. Studi farmakokinetik in vivo yang dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa bioavailabilitas gel fase kubik dan gel mikroemulsi relative meningkat masing- masing sekitar 1,51 kali lipat dan 1,28 kali lipat, dibandingkan dengan larutan [30].

Formulasi dan evaluasi kristal cair itraconzol pada sistem penghantaran topika, dari penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa

pembentukan kristal cair dapat meningkatkan efektivitas itraconazole [31].

Peningkatan penetrasi vitamin k pada kulit menggunakan sistem kristal cair berbasis monoolein, dari penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa system kristal cair berbasis monoolein dapat meningkatkan efektivitas vitamin k pada penggunaan topical [32].

Pembentukan kristal cair gliseril monooleat dan peningkat penetrasi untuk penggunaan celecoxib pada kulit yang dilakukan karakterisasi secara in vitro dan in vivo, dari hasil penelitian tersebut ditemukan bahwa sistem kristal cair efektif untuk penghantaran celecoxib secara transdermal. Selain itu pada penelitian yang telah dilakukan tersebut terdapat 3 mesofase yang terbentuk, pembentukan 3 mesofase terjadi karna perbedaan konsentrasi formula pada mesogen yang digunakan, juga karena adanya zat tambahan lain seperti propilen glikol dan asam oleat [33].

Fase kubik terbentuk pada pembentukan kristal menggunakan gliseryl monooleate dan air, fase heksagonal terbentuk pada saat pembentukan kristal cair menggunakan gliseryl monooleate, asam oleat (5%) dan air, fase campuran kubik dan heksagonal terbentuk Ketika penambahan propilen glikol dalam konsentrasi rendah (5%), pada penambahan propilen glikol dalam konsentrasi 10% fase yang terbentuk berubah menjadi fase kubik [33].

Propilen glikol merupakan senyawa hidrofilik kecil yang mengandung 2 gugus hidroksil yang sebagian besar berpartisipasi ke saluran air dan memperluas ukurannya [37]. Sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh dante et al (2007) [33], dan beberapa peneliti lain menemukan daerah fase kubik dan pipih yang luas dalam diagram fase gliseril monooleate:air yang mengandung propilen glikol. Misalnya, Shah dan Paradkar (2007) [38] menemukan bahwa penggabungan aditif hidrofilik ke dalam sistem kristal cair gliseril monooleate:air menginduksi transisi fase ke fase pipih. Perbedaan yang disebutkan di atas

dapat dikaitkan dengan efek intrinsik aditif pada pelepasan obat atau modifikasi dalam struktur internal mesofase yang berbeda karena adanya aditif.

Pembentukan fase kristal cair vancomycin dengan gliseril monooleat dan surfaktan yang dimodifikasi, hasil penelitian tersebut ditemukan bahwa fase kristal cair yang terbentuk dapat meningkatkan efek penggunaan vancomycin secara topical [34].

Pembentukan kristal cair sebagai sistem penghantaran transdermal pada natrium diklofenak, hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kristal cair dapat mengoptimalkan penghantaran natrium diklofenak secara transdermal [35].

Dispersi kubosom pada indometasin, dari hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa sistem kubosom yang terbentuk mampu mengendalikan penyerapan indometasin [36].

Fase kubik lipid pada penghantaran obat topikal, dari penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa fase kubik lipid dapat meningkatkan penetrasi obat  $\delta$ - Aminolevulinic acid. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan kedalaman penetrasi yang akurat pada kulit [38].

Semua penelitian yang termasuk dalam tinjauan literatur ini menunjukkan bahwa kristal cair liotropik cukup efektif digunakan sebagai sistem penghantaran obat. Struktur kristal cair liotropik dalam bentuk fase kubik, heksagonal maupun pipih memengaruhi lokasi obat, ukuran partikel, viskositas, dan menentukan sifat penghantaran obat.

## SIMPULAN

Dari ulasan tentang kristal cair liotropik ini terutama membahas tentang aplikasinya saat ini dalam sediaan topikal dan sistem penghantaran obat secara transdermal dapat disimpulkan dalam formula kristal cair liotropik sediaan topikal, komposisi misel dan struktur kristal cair liotropik yang dihasilkan dapat menentukan kelarutan, stabilitas obat serta transportasi obat dan penyerapan. Artinya

komposisi mesogen dapat mempengaruhi apakah obat dipertahankan di kulit atau dihantarkan secara transdermal. Selain itu penggunaan mesogen dan jumlah konsentrasi yang digunakan serta adanya zat tambahan lain akan mempengaruhi mesofase yang terbentuk..

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Hitesh J, Rushikesh G, Gauri J, Jagruti M, Nirali T. Liquid crystal as accelerant in drug absorption from topical formulations. *Int Res J Pharm*, 2(4):86–89, 2011.
- [2] Azmi, I.D.M.; Moghimi, S.M.; Yaghmur, A. Cubosomes and hexosomes as versatile platforms for drug delivery. *Ther. Deliv.* 6, 1347–1364, 2015 [CrossRef] [PubMed]
- [3] Mulet, X.; Boyd, B.J.; Drummond, C.J. Advances in drug delivery and medical imaging using colloidal lyotropic liquid crystalline dispersions. *J. Colloid Interface Sci*, 393, 1–20, 2013 [CrossRef] [PubMed]
- [4] Prajakta, P., Gaikwad & Maya T, Desai. Liquid Crystal Phase Its Pharma Applications, *International Journal of Pharma Research and Review*, 2 (12), 40-52, 2013.
- [5] Yogeshvar T. Liquid crystals: an approach to different state of matter. *The Pharma Innovation Journal*, 7(6):540-545, 2018.
- [6] Ganesh shete, Vibha puri, Arvind K Bansal, “Liquid crystals in pharma”, *India’s most comprehensive portal- Pharmabiz*, March 25, 2009
- [7] Stegemeyer H. *Topics in Physical Chemistry* Volume 3. New York: Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH & Co. KG. 1994.
- [8] Yhirayha, et al. Formulation of lyotropic liquid crystal containing mulberry stem extract: influences of formulation ingredients on the formation and the nanostructure. *International Journal of Cosmetic Science*, 36:213-220, 2014.
- [9] Rajak P., Nath L.K. dan Bhuyan B. Liquid crystals: An approach in drug delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 81(1), pp. 11–23, 2019.
- [10] Guo C, Wang J, Cao F, Lee RJ, Zhai G. Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery. *Drug Discov Today*, 15(23–24):1032–1040, 2010.
- [11] Nagarajan R, Ruckenstein E. Critical micelle concentration: a transition point for micellar size distribution. *J Colloid Interface Sci*, 60(2):221–231, 1977.
- [12] Spicer PT, Hayden KL, Lynch ML, Ofori-Boateng A, Burns JL. Novel process for producing cubic liquid crystalline nanoparticles (cubosomes). *Langmuir*, 17(19):5748–5755, 2001.
- [13] Lai J, Lu Y, Yin Z, Hu F, Wu W. Pharmacokinetics and enhanced oral bioavailability in beagle dogs of cyclosporine A encapsulated in glyceryl monooleate/poloxamer 407 cubic nanoparticles. *Int J Nanomedicine*, 5(1):13–23, 2010.
- [14] Boyd BJ, Whittaker DV, Khoo S-M, Davey G. Hexosomes formed from glycerate surfactants – formulation as a colloidal carrier for irinotecan. *Int J Pharm.*, 318(1–2):154–162, 2006.
- [15] Lai J, Chen J, Lu Y, et al. Glyceryl monooleate/poloxamer 407 cubic nanoparticles as oral drug delivery systems: I. In vitro evaluation and enhanced oral bioavailability of the poorly water-soluble drug simvastatin. *AAPS PharmSciTech*, 10(3):960–966, 2009.
- [16] Thapa RK, Baskaran R, Madheswaran T, Kim JO, Yong CS, Yoo BK. In vitro release and skin permeation of tacrolimus from monooleinbased liquid crystalline nanoparticles. *J Drug Deliv Sci Technol*, 22(6):479–484, 2012.
- [17] Liu Y, Friberg SE. Role of liquid crystal in

- the emulsification of a gel emulsion with high internal phase fraction. *J Colloid Interface Sci*, 340(2):261–268, 2009.
- [18] Rajabalaya R, Musa M.N, Kifli N, S.R. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals. *Drug Design, Development and Therapy*, 11 393–406, 2017.
- [19] Muller-Goymann CC. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. *Eur J Pharm Biopharm*, 58(2):343–356, 2004.
- [20] Chang CM, Bodmeier R. Low viscosity monoglyceride-based drug delivery systems transforming into a highly viscous cubic phase. *Int J Pharm*, 173(1–2):51–60, 1998.
- [21] Rosevear FB. Liquid crystals: the mesomorphic phases of surfactant compositions. *J Soc Cosmet Chem*, 19:581–594, 1968.
- [22] Boyd BJ, Whittaker DV, Khoo S-M, Davey G. Lyotropic liquid crystalline phases formed from glycerate surfactants as sustained release drug delivery systems. *Int J Pharm.*, 309(1–2):218–226, 2006.
- [23] Bender J, Jarvoll P, Nyden M, Engstrom S. Structure and dynamics of a sponge phase in the methyl delta-aminolevulinic/monoolein/water/propylene glycol system. *J Colloid Interface Sci*, 317(2):577–584, 2008.
- [24] Chen Y, Lu Y, Zhong Y, Wang Q, Wu W, Gao S. Ocular delivery of cyclosporine A based on glyceryl monooleate/poloxamer 407 liquid crystalline nanoparticles: preparation, characterization, in vitro corneal penetration and ocular irritation. *J Drug Target*, 20(10): 856–863, 2012.
- [25] Sikora A. Utilization of various atomic force microscopy techniques in investigation of liquid crystal compounds. In: Iwan A, Schab-Balcerzak E, editors. *Liquid Crystalline Organic Compounds and Polymers as Materials of the XXI Century: From Synthesis to Applications*. Trivandrum: *Transworld Research Network*, 191–219, 2011.
- [26] Neto C, Aloisi G, Baglioni P. Imaging soft matter with the atomic force microscope: cubosomes and hexosomes. *J Phys Chem B*, 103(19): 3896–3899, 1999.
- [27] Omray LK. Liquid crystals as novel vesicular delivery system: a review. *Curr Trends Technol Sci.*, 2(6):347–353, 2013.
- [28] de Carvalho Vicentini, F.T.M.; Depieri, L.V.; Polizello, A.C.M.; Del Ciampo, J.O.; Spadaro, A.C.C.; Fantini, M.C.A.; Vitória Lopes Badra Bentley, M. Liquid crystalline phase nanodispersions enable skin delivery of siRNA. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 83, 16–24, 2013. [CrossRef] [PubMed]
- [29] Estracanhalli, E.A.; Praça, F.S.G.; Cintra, A.B.; Pierre, M.B.R.; Lara, M.G. Liquid crystalline systems for transdermal delivery of celecoxib: In Vitro drug release and skin permeation studies. *AAPS PharmSciTech*, 15, 1468–1475, 2014. [CrossRef]
- [30] Luo M, Shen Q, Chen J. Transdermal delivery of paeonol using cubic gel and microemulsion gel. *Int J Nanomedicine*, 6:1603–1610, 2011.
- [31] Nesseem DI. Formulation and evaluation of itraconazole via liquid crystal for topical delivery system. *J Pharm Biomed Anal*, 26(3): 387–399, 2001.
- [32] Lopes LB, Speretta FFF, Bentley MVLB. Enhancement of skin penetration of vitamin K using monoolein-based liquid crystalline systems. *Eur J Pharm Sci*, 32(3):209–215, 2007.
- [33] Dante, M, de, C, L., Cardose, L, N, B., Fantini, M, C, de, A., Praca, F, S, G., Medina, W, S, G., Pierre, M, B, R., dan Lara, M, G. *Liquid Crystalline Systems Based on Glyceryl Monooleate and*



- Penetration Enhancers for Skin Delivery of Celecoxib: Characterization, In Vitro Drug Release, and In Vivo Studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences* xxx 1-9, 2017.
- [34] Milak S., Chemelli A., Glatter O dan Zimmer A. Vancomycin Loaded Glycerol Monooleate Liquid Crystalline Phases Modified with Surfactants. *Pharmaceutics*, 12, 521, 2020.
- [35] Cohen-Avrahami, M. et al. HII mesophase and peptide cell-penetrating enhancers for improved transdermal delivery of sodium diclofenac. *Colloid Surf. B*, 77, 131–138, 2010.
- [36] Esposito, E. et al. Cubosome dispersions as delivery systems for percutaneous administration of indomethacin. *Pharm. Res*, 22, 2163–2173, 2005.
- [37] Bender, J. et al. Lipid cubic phases for improved topical drug delivery in photodynamic therapy. *J. Control. Release*, 106, 350–360, 2005.
- [38] Shah MH, Paradkar A. Effect of HLB of additives on the properties and drug release from the glyceryl monooleate matrices. *Eur J Pharm Biopharm*, 67: 166-174, 2007.