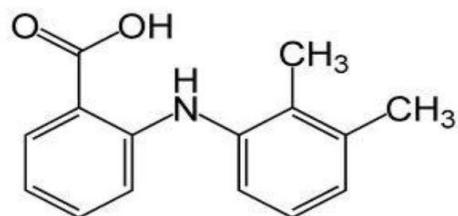


## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### II.1 Asam Mefenamat

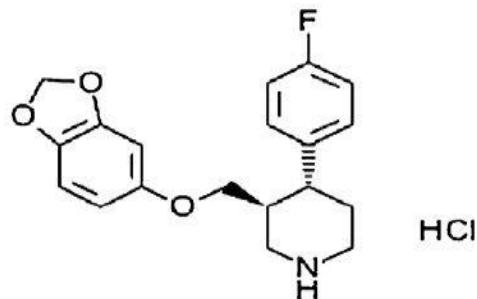
Asam *N*-2,3 *xylilantrannilat* merupakan nama kimia dari asam mefenamat dan memiliki rumus molekul C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>. Asam mefenamat berbentuk serbuk hablur, berwarna putih atau hampir putih, tidak berbau, dan melebur pada suhu 230° hingga 231° (Naveed, 2015). Asam mefenamat memiliki kelarutan dalam air rendah dan permeabilitas tinggi sehingga diklasifikasikan dalam sistem klasifikasi biofarmasi kelas II. Asam mefenamat memiliki ketersediaan hayati absolut 90%-100% (Kazi et al., 2019). Struktur asam mefenamat dapat dilihat pada Gambar II.1.



Gambar II.1 Struktur Asam Mefenamat (Jarrar et al., 2017)

Asam mefenamat adalah anti inflamasi yang termasuk ke dalam kelompok fenamat dan banyak digunakan sebagai agen analgesik ataupun dalam pengobatan rheumatoid arthritis, dan gangguan sendi lainnya (Kaur, 2019). Obat ini biasanya diresepkan untuk pemberian secara oral dan dapat menimbulkan efek samping seperti sakit kepala, diare, muntah (Sadeghi et al., 2015). Asam mefenamat berkerja dengan cara menghambat secara non selektif enzim siklookksigenase yaitu COX1 dan COX2. Sehingga mencegah metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin, sebagaimana diketahui bahwa prostaglandin menyebabkan peningkatan permeabilitas vesikular, pembengkakan, warna menjadi kemerahan, rasa nyeri dan peradangan (Sadeghi et al., 2015).

## II.2 Paroxetine Hidroklorida



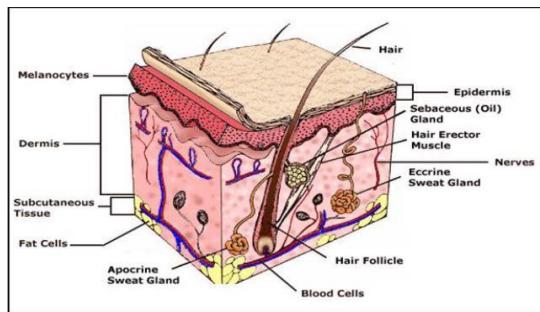
Gambar II.2 Struktur Paroxetine Hidroklorida (Shah et al., 2017)

Paroxetine hidroklorida memiliki nama kimia *[(-)-Trans-4R-(4'-fluorophenyl)-3S-[(3',4'-methylenedioxyphenoxy)methyl]piperidine hydrochloride]* (Shah et al., 2017). Paroxetine hidroklorida memiliki kelarutan larut dalam metil alkohol, sedikit larut dalam alkohol dan dalam air. Obat ini termasuk dalam sistem klasifikasi biofarmasi kelas II yang memiliki kelarutan dalam air rendah dan permeabilitas tinggi (Ujwala & Sathesh Babu, 2017). Paroxetin hidroklorida merupakan obat psikoaktif yang digunakan sebagai penghambat reuptake serotonin selektif (*5-hidroksi-tryptamine, 5-HT*) di sistem saraf pusat. Paroxetine hidroklorida diindikasikan dalam pengobatan gangguan kecemasan, gangguan depresi mayor, gangguan panik, gangguan kecemasan umum, dan stres pasca trauma (Shah et al., 2017). Struktur paroxetine hidroklorida dapat dilihat pada Gambar II.2.

Paroxetine Hidroklorida termasuk kedalam golongan selektif serotonin reuptake inhibitor (SSRI) pada umumnya tersedia dalam pemberian secara oral yaitu tablet, dan kapsul. Namun pemberian paroxetine secara oral menimbulkan sejumlah efek samping karena harus melewati saluran pencernaan serta obat ini mengalami metabolisme lintas pertama, dimana menyebabkan jumlah paroxetine berkurang secara signifikan sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Sehingga untuk mengatasi permasalahan tersebut pemberian paroxetine dalam rute transdermal dapat menjadi pilihan (Pathan et al., 2016).

### II.3 Kulit

Kulit merupakan salah satu organ yang paling luas pada tubuh, luasnya sekitar  $2\text{ m}^2$  rata-rata pada tubuh manusia dewasa dan memiliki tebal sekitar satu milimeter. Kulit berfungsi sebagai pemisah jaringan sirkulasi darah dari luar lingkungan hidup, dan memiliki peran pada termoregulasi. Kulit manusia tersusun dari tiga lapisan yang berbeda yang saling terkait, yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan hypodermis (Raza et al., 2015). Struktur kulit dapat dilihat pada Gambar II.3.



Gambar II.3 Struktur Kulit (Nurhikmah et al., 2016)

Lapisan epidermis merupakan lapisan terluar dan merupakan tempat terjadinya migrasi sel-sel dari lapisan basal menuju permukaan kulit, lapisan epidermis memiliki tebal sekitar 150 mikrometer yang terdiri dari lima sub-lapisan, yaitu stratum korneum, stratum granulosum, stratum lucidum, stratum spinosum, dan stratum basal. Stratum korneum merupakan lapisan terluar pada kulit atau sering disebut juga dengan lapisan terangsang. Lapisan ini memiliki tebal 10 mm pada saat keadaan kering dan akan membengkak ketebalannya ketika terhidrasi, dan lapisan ini berisi 10 hingga 25 lapisan sejajar dengan permukaan kulit, sel keratin yang disebut korneosit. Lapisan stratum korneum merupakan penghalang yang membatasi laju pergerakan zat-zat kimia ke dalam dan ke luar pada kulit (Nurhikmah et al., 2016).

Selanjutnya yaitu lapisan dermis, dermis terdiri dari jaringan yang kuat yaitu serat kolagen. Dermis memiliki tebal sekitar 10-40 kali lebih tebal dari epidermis tergantung area tubuh dan yang terakhir yaitu lapisan subkutan atau jaringan hipodermis. Hipodermis berfungsi sebagai pengatur suhu tubuh, menyediakan nutrisi, dan perlindungan mekanik. Lapisan ini merupakan lapisan kulit paling dalam yang mendukung fungsi lapisan dermis dan epidermis (Raza et al., 2015).

## **II.4 Liposom**

Liposom adalah suatu sistem koloidal yang berupa gelembung berbentuk lingkaran dengan lapis ganda di bagian kulit dan sebuah kompartemen air (inti air) di bagian dalam (Febriyenti et al., 2018). Liposom merupakan sistem penghantaran yang digunakan sebagai pembawa bahan aktif yang diinginkan ke dalam lapisan kulit (Roslan et al., 2017). Liposom memiliki ukuran yang bervariasi, mulai dari nanometer hingga mikrometer dan umumnya dalam rentang 25 nm sampai 2,5  $\mu\text{m}$  (Ramadon & Abdul, 2016).

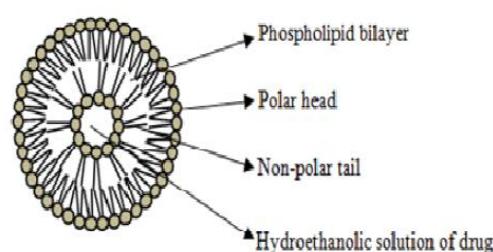
Liposom memiliki sifat bahan pembentuk yang mirip dengan membran sel sehingga dapat dimanfaatkan dalam mengantarkan obat berbagai rute pemberian tanpa dipengaruhi sifat kelarutan dari obat yang akan dihantarkan menuju target. Liposom terbentuk dari senyawa lipid polar yang dikarakterisasi dengan bagian hidrofilik dan lipofilik pada molekul yang sama. Ketika berinteraksi dengan air, maka lipid polar akan berkumpul dan membentuk partikel koloid. Maka bagian lipofilik mengarah ke tengah vesikel dan bagian hidrofilik mengarah ke air sehingga membentuk membran lipid bilayer (Ramadon & Abdul, 2016).

Komponen penyusun liposom terdiri dari fosfolipid, kolesterol, polimer hidrofilik lipid terkonjugasi dan air. Fosfolipid yang digunakan yaitu fosfolipid alami atau sintetis seperti fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilglicerol, fosfatidilserin, dan fosfatidilinositol. Bahan penyusun liposom seperti kolesterol ditambahkan untuk meningkatkan karakteristik *bilayer* pada liposom (Febriyenti et al., 2018). Manfaat yang diberikan dalam penggunaan liposom secara topikal, seperti pelepasan obat secara terkontrol, mengurangi efek samping, dapat digunakan sebagai pembawa bahan obat yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik dan meningkatkan penggunaan secara topikal (Shende et al., 2017).

## **II.5 Etosom**

Pada tahun 1998 Touitou menyelidiki dan menemukan sistem vesikuler lipid baru yang mengandung etanol dengan konsentrasi relatif tinggi dan dinamakannya sebagai Etosom (Giram et al., 2015). Etosom atau dikenal juga dengan “liposom etanol”. Etosom

merupakan vesikel lunak yang digunakan sebagai pengiriman obat untuk mencapai sirkulasi sistemik atau lapisan dalam kulit (Krishna & Sara, 2019). Etosom dapat menjerap obat yang memiliki berbagai karakteristik fisikokimia seperti hidrofilik, lipofilik, atau amfifilik. Sistem etosom terdiri dari fosfolipid, etanol, dan air. Etosom digunakan sebagai peningkat permeasi melalui penghalang pada kulit yaitu stratum korneum (Mishra & Yadav, 2016). Peningkatan permeasi melalui vesikel ini disebabkan karena adanya etanol, selain itu karena vesikel ini sangat mudah dibentuk dan berubah bentuk sehingga memungkinkan penetrasi yang lebih baik pada seluruh kulit (Atipairin & Sawatdee, 2019).



Gambar II.4 Struktur Etosom (Mishra & Yadav, 2016)

Faktor penting dalam formulasi sistem penghantaran sediaan obat yaitu kemampuan etosom dalam menghantarkan berbagai bahan atau agen aktif untuk tujuan sistemik ataupun tujuan lokal (Akib et al., 2019). Struktur etosom dapat dilihat pada Gambar II.4. Etosom dan liposom memiliki perbedaan yaitu pada komponen penyusun etosom digunakan alkohol umumnya etanol dengan konsentrasi yang tinggi. Selain itu, etosom juga memiliki kelebihan dibandingkan dengan liposom yaitu jika dilihat dari ukuran, etosom memiliki ukuran yang lebih kecil dan efisiensi penjerapan yang lebih besar bila dibandingkan dengan liposom konvensional sehingga dapat memperbaiki stabilitas dari vesikel yang dihasilkan (Ramadon & Abdul, 2016).

Mekanisme penghantaran obat oleh etosom maupun liposom dapat dianggap berasal dari interaksi etosom dengan lapisan lipid pada kulit. Suatu mekanisme interaksi yang mungkin terjadi terdapat 2 fase. Fase pertama yaitu efek etanol, berperan penting dalam penetrasi di kulit dengan cara menembus ke dalam lipid interseluler dan meningkatkan fluiditas dari membran sel lipid serta menyusutkan lapisan lipid multilayer pada membran sel (Nurhikmah et al., 2016).

Fase yang kedua yaitu efek etosom merupakan peningkatan fluiditas dari membran sel lipid yang disebabkan oleh etanol pada etosom dapat meningkatkan permeabilitas (penyerapan air) pada kulit. Etosom akan diserap dengan mudah yang menyatu dengan lipid kulit dan melepaskan obat ke dalam lapisan kulit yang terdalam (Nurhikmah et al., 2016).

Etosom memiliki beberapa kelebihan diantaranya (Mishra & Yadav, 2016): Sistem etosom secara luas dapat diterapkan dalam bidang farmasi, kosmetik, dan kedokteran, Etosom dapat meningkatkan permeasi obat melalui kulit untuk pemberian transdermal, Berbagai molekul penghantar dengan perbedaan sifat fisikokimia, hidrofilik, molekul lipofilik, maupun amfifilik, Etosom dapat diberikan dalam bentuk semisolid (gel atau krim) sehingga tingkat kepatuhan pasien meningkat.

Bahan penyusun etosom terdiri dari fosfolipid, alkohol (etanol) dengan konsentrasi yang relatif tinggi dan air (Jaiswal et al., 2016). Sistem etosom juga dapat ditambahkan propilen glikol dan kolesterol. Alkohol atau umumnya etanol dalam konsentrasi tinggi yaitu 20-45% merupakan konsentrasi utama dari etosom. Sifat elastik, fleksibel dan stabilitas terhadap vesikel yang terbentuk karena dalam formula mengandung konsentrasi etanol yang tinggi. Selain itu etanol juga berperan dalam peningkat daya penetrasi dari obat yang dibawa. Hal ini disebabkan karena etanol dapat mengganggu struktur *lipid bilayer* pada kulit. Struktur *lipid bilayer* ini yang akan meningkatkan permeabilitas membran serta meningkatkan kemampuan vesikel untuk melewati lapisan kulit stratum korneum (Yadav & Verma, 2018).

Bahan pembentuk vesikel dari sistem etosom disebut fosfolipid. Fosfolipid dapat berasal dari telur, kacang kedelai, semi sintetik atau sintetik (Ramadon & Abdul, 2016). Pada etosom terdapat beberapa fosfolipid yang dapat digunakan dalam pembuatannya, misalnya PC terhidrogenasi, fosfatidiletanolamin (PE), fosfatidilserin (PS), fosfatidilglicerol (PPG), fosfatidilinositol (PI) dan fosfatidilkolin (PC) dengan rentang konsentrasi 0,5-10%. Turunan glikol seperti propilen glikol, transcutol pun yang umumnya dapat ditambahkan pada formula pembuatan etosom. Tujuan penggunaan propilen glikol untuk meningkatkan penetrasi pada kulit dan untuk meningkatkan

stabilitas vesikel etosom. Kolesterol dapat pula ditambahkan dengan konsentrasi sekitar 0,1-1% (Jaiswal et al., 2016).

Beberapa metode yang sering digunakan dalam pembuatan etosom yaitu metode dingin dan metode panas, sebagai berikut:

**A. Metode Dingin**

Pada metode dingin ini dilakukan dengan melarutkan fosfolipid, obat dan bahan lipid lainnya menggunakan etanol dan propilen glikol. Setelah larut ditambahkan air yang telah dipanaskan pada suhu 30°C kemudian diaduk menggunakan pengaduk magnetik dalam wadah tertutup selama 5 menit, dan ukuran vesikel dapat diperkecil menggunakan sonikator (Mistry & Ravikumar, 2016).

**B. Metode Panas**

Metode panas, dispersikan fosfolipid dalam air yang telah dipanaskan dalam tangas air hingga 40°C sampai terbentuk larutan koloid. Etanol dan propilen glikol dicampurkan pada bejana terpisah lalu dipanaskan hingga 40°C. Tambahkan fase organik kedalam air, setelah campuran mencapai 40°C aduk dan suspensi didinginkan pada suhu kamar. Ukuran vesikel dapat diperkecil menggunakan metode sonikasi (Mistry & Ravikumar, 2016).