

**REVIEW PENGARUH KARAKTERISASI ETOSOM TERHADAP PENETRASI
GLIBENKLAMID DAN PAROXETINE HYDROCHLORIDE**

Laporan Tugas Akhir

**Diani Nurmei Latifah
12161007**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

REVIEW PENGARUH KARAKTERISASI ETOSOM TERHADAP PENETRASI GLIBENKLAMID DAN PAROXETINE HYDROCHLORIDE

Laporan Tugas Akhir

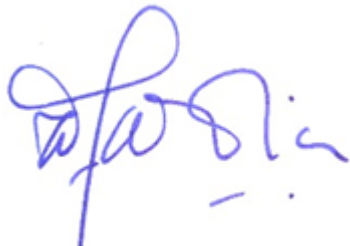
Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Diani Nurmei Latifah
12161007

Bandung, Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(Apt. Yanni Dhiani Mardhiani, M.BSc)

Pembimbing Serta,



(Ira Adiyati Rum, M.Si)

ABSTRAK

REVIEW PENGARUH KARAKTERISASI ETOSOM TERHADAP PENETRASI GLIBENKLAMID DAN PAROXETINE HYDROCHLORIDE

Oleh :

Diani Nurmei Latifah

12161007

Hambatan terbesar dalam penghantaran obat melalui rute transdermal adalah adanya lapisan stratum korneum pada bagian kulit terluar. Lapisan stratum korneum ini tersusun secara rapat sehingga sulit untuk ditembus oleh molekul - molekul dari luar. Untuk mengatasi permasalahan tersebut telah dilakukan beberapa pengembangan sistem penghantaran obat baru yang dikenal dengan *Novel Drug Delivery System* (NDDS) salah satunya adalah etosom. Etosom merupakan sebuah vesikel yang tersusun atas fosfolipid, air dan etanol. Etosom mampu berpenetrasi menembus stratum corneum diduga karena efek kombinasi dari fosfolipid dan etanol konsentrasi tinggi. Sehingga dilakukan review dengan tujuan membandingkan pengaruh karakterisasi etosom terhadap penetrasi zat aktif glibenklamid dan paroxetine HCl. Berdasarkan hasil review diketahui bahwa formulasi etosom glibenklamid dan paroxetine HCl terbaik ditunjukkan secara berturut-turut pada formulasi GF4 dan F2. Formulasi GF4 dan F2 menunjukkan ukuran vesikel terkecil, nilai indeks polidispersitas dan zeta potensial yang memenuhi syarat, efisiensi penjeratan tertinggi, dan studi penetrasi in vitro menunjukkan fluks transdermal yang lebih tinggi dibandingkan dengan formulasi lainnya. Sehingga dapat disimpulkan bahwa karakterisasi etosom dapat berpengaruh terhadap penetrasi suatu zat dalam formulasi etosom.

Kata Kunci : sistem penghantaran obat, etosom, transdermal

ABSTRACT

REVIEW THE EFFECT ETHOSOM CHARACTERIZATION OF GLIBENCLAMID AND PAROXETINE HYDROCHLORIDE PENETRATION

By :

Diani Nurmei Latifah

12161007

The biggest obstacle in delivery through the transdermal route is the presence of the stratum corneum layer on the outer skin. The stratum corneum layer is difficult for molecules to penetrate from the outside. To overcome this problem, several new drug delivery systems known as Novel Drug Delivery Systems (NDDS) have been developed, one of which is ethosome. Ethosomes are vesicles composed of phospholipids, water, and ethanol. Ethosomes are able to penetrate through the stratum corneum due to the effect of a combination of phospholipids and high concentrations of ethanol. This review aims to comparing the effect of ethosome characterization on the penetration of active substances glibenclamide and paroxetine HCl. Based on the results of the review, it is known that the best formulation of ethosome glibenclamide and paroxetine HCl is shown in the GF4 and F2 formulations. The GF4 and F2 formulations show smallest vesicle size, the value polydispersity index and zeta potential that meet the requirements, the highest entrapment efficiency, and studies penetration in vitro show higher transdermal flux compared to other formulations. It can be concluded that ethosome characterization can affect the penetration of a substance in the ethosome formulation.

Keywords: drug delivery system, ethosome, transdermal

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah memberikan rahmat, taufik serta karunia-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul “Review Pengaruh Karakterisasi Etosom Terhadap Penetrasi Glibenklamid dan Paroxetine Hydrochloride” yang disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi Strata 1 pada program studi Farmasi di Universitas Bhakti Kencana. Terwujudnya Laporan Tugas Akhir ini tidak terlepas dari bantuan dan bimbingan dari semua pihak, untuk itu pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada :

1. Kedua orang tua, ayahanda tercinta Heri Drajat Gunawan dan ibunda tersayang Dewi Yuliaman yang telah memberikan dukungan sepenuhnya baik moril maupun materil serta doa yang tiada henti-hentinya kepada penulis.
2. Ibu Apt. Yanni Dhiani Mardhiani, M.BSc selaku dosen pembimbing utama yang telah berkenan meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing serta memberikan saran selama penulis menyelesaikan tugas akhir ini.
3. Ibu Ira Adiyati Rum, M.Si selaku dosen pembimbing serta yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing serta memberikan saran selama penulis menyelesaikan tugas akhir ini.
4. Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi yang telah memberikan pengetahuan yang sangat bermanfaat selama masa perkuliahan.
5. Shita Muchopilah, Eliana Nurpita Hanum, Jenni Corinna Savera, Mia Aliyu Yuhana, Pupu Purnamasari, Sisca Wiranti, dan Sinta Mahdalena selaku sahabat penulis yang tak pernah hentinya selalu memberikan semangat dan motivasi selama ini.
6. Seluruh teman-teman kelas FA-5 Angkatan 2016 yang setiap harinya selalu memberikan kesan terhadap penulis.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan perkembangan ilmu pengetahuan.

Bandung, Agustus 2020

Penulis,

Diani Nurmei Latifah

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	viii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian	2
1.4. Hipotesis Penelitian	2
1.5. Tempat dan Waktu Penelitian	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Struktur Kulit	3
2.2 Glibenklamid	5
2.3 Paroxetine HCl	5
2.4 Sistem Penghantaran Obat	6
2.5 Liposom	7
2.6 Etosom	8
2.7 Komponen Etosom	9
2.8 Metode Pembuatan Etosom	10
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	11
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	12
4.1 Formulasi Etosom	12
4.2 Pembuatan Formulasi Etosom	12
4.3 Karakterisasi Etosom	13
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	16
5.1 Ukuran Vesikel	16
5.2 Indeks Polidispersitas	17
5.3 Zeta Potensial	17
5.4 Entrapment Efficiency (EE)	18
5.5 Studi Penetrasi In-Vitro	19

BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	22
6.1 SIMPULAN	22
6.2 SARAN	22
DAFTAR PUSTAKA.....	23

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Komposisi Formulasi Etosom Glibenklamid	12
Tabel 4.2 Komposisi Formulasi Etosom Paroxetine HCl	12
Tabel 5.1 Karakterisasi Formulasi Etosom Glibenklamid	16
Tabel 5.2 Karakterisasi Formulasi Etosom Paroxetine HCl	16

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kulit	3
Gambar 2.2 Struktur Glibenklamid	5
Gambar 2.3 Struktur Paroxetine HCl	5
Gambar 2.4 Struktur Liposom	7
Gambar 2.5 Struktur Etosom	8
Gambar 5.1 Diagram % <i>Entrapment Efficiency</i> Formulasi Etosom Glibenklamid	19
Gambar 5.2 Diagram % <i>Entrapment Efficiency</i> Formulasi Etosom Paroxetine HCl	19
Gambar 5.3 Diagram Nilai Fluks Formulasi Etosom Glibenklamid	20
Gambar 5.4 Diagram Nilai Fluks Formulasi Etosom Paroxetine HCl	20

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
BCS	Biopharmaceutical Classification System
DSC	Differential Scanning Calorimetry
DDS	Drug Delivery Systems
DLS	Dynamic Light Scattering
EE	Entrapment Efficiency
MDD	Major Depressive Disorders
NDDS	Novel Drug Delivery Systems
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
UV	Ultra Violet

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sediaan transdermal merupakan bentuk sediaan yang dalam pemberiannya mendukung transpor bahan obat melalui permukaan kulit epidermis, dermis dan lapisan lainnya sampai ke dalam sirkulasi sistemik. Hambatan terbesar dalam penghantaran obat melalui rute transdermal adalah adanya lapisan stratum korneum pada bagian kulit terluar. Lapisan stratum korneum ini tersusun secara rapat sehingga sulit untuk ditembus oleh molekul - molekul dari luar (Ratnasari and Anwar 2016).

Untuk mengatasi permasalahan tersebut, telah dilakukan beberapa pengembangan sistem penghantaran obat baru yang dikenal dengan *Novel Drug Delivery System* (NDDS). Terdapat beberapa sistem pembawa yang termasuk dalam NDDS ini salah satunya adalah nanovesikel dengan sistem pembawa berbahan dasar fosfolipid (Ramadon and Mun'im 2016).

Vesikel yang sering dan umum digunakan adalah liposom, karena liposom merupakan bentuk vesikel yang pertama diperkenalkan (Akib *et al.*, 2014). Liposom merupakan salah satu sistem penghantaran obat, dimana karakter amfifiliknya memungkinkan untuk solubilisasi atau enkapsulasi obat, baik yang bersifat hidrofobik maupun hidrofilik (Verawaty *et al.*, 2016). Kelebihan dari liposom ini diantaranya, dapat meningkatkan efikasi dan indeks terapi serta meningkatkan stabilitas obat dengan sistem enkapsulasi (Akbarzadeh *et al.*, 2013). Namun terdapat kekurangan pada liposom dimana liposom ini tidak berpenetrasi terlalu dalam pada kulit, dimana liposom ini hanya dapat menghantarkan obat hingga lapisan terluar pada kulit yaitu stratum corneum. Untuk mengatasi hal ini Touitou memperkenalkan etosom sebagai sistem pembawa vesikular yang baru (Akib *et al.*, 2014).

Etosom merupakan hasil modifikasi dari liposom dengan deformabilitas tinggi, efisiensi jebakan yang tinggi dan tingkat permeasi transdermal yang baik dalam sistem pengiriman obat, dan cocok untuk pemberian transdermal (Akib *et al.*, 2020). Etosom merupakan sebuah vesikel yang tersusun atas fosfolipid, air dan etanol. Etosom mengandung konsentrasi etanol yang cukup tinggi yaitu 10% hingga 50% (Abdulbaqi *et al.*, 2016). Etanol ini diduga memiliki pengaruh utama dalam peningkatan permeasi terhadap kulit. Pada umumnya ukuran dari etosom berkisar antara 150-200 nm sehingga disebut sebagai

nanovesikel elastis (Azzahra and Musfiroh, 2018). Etosom mampu berpenetrasi menembus stratum corneum diduga karena efek kombinasi dari fosfolipid dan etanol konsentrasi tinggi (Shilakari *et al.*, 2013).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan review untuk mengetahui pengaruh karakterisasi etosom terhadap penetrasi glibenklamid dan paroxetin hydrochloride.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah karakterisasi etosom berpengaruh terhadap penetrasi glibenklamid dan paroxetine HCl ?

1.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian

Tujuan Penelitian:

Mengetahui pengaruh karakterisasi etosom terhadap penetrasi glibenklamid dan paroxetine HCl.

Manfaat Penelitian:

Hasil review ini dapat dimanfaatkan oleh pihak peneliti dan peneliti lainnya yang berminat untuk melakukan penelitian lanjutan terkait penetrasi dalam sistem penghantaran obat etosom.

1.4. Hipotesis Penelitian

Karakterisasi etosom berpengaruh terhadap penetrasi suatu zat dalam formulasi etosom.

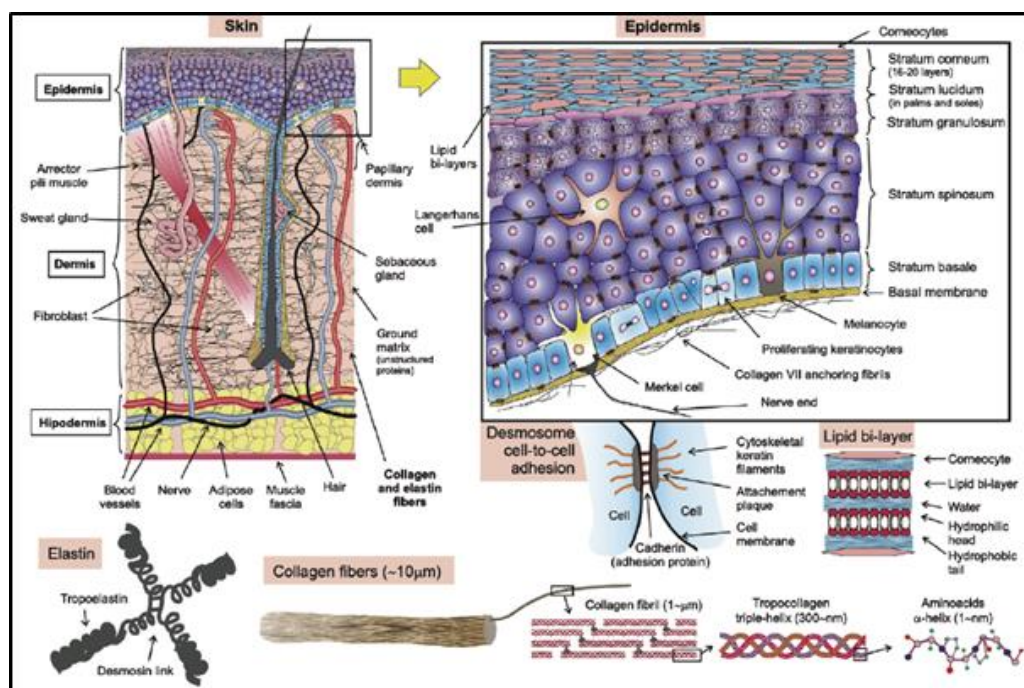
1.5. Tempat dan Waktu Penelitian

Review ini dilaksanakan pada bulan Mei – Agustus 2020 di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Struktur Kulit

Kulit merupakan organ tubuh terbesar pada manusia yang memiliki fungsi proteksi. Kulit memiliki fungsi sebagai barrier fisik, perlindungan terhadap agen infeksius, termoregulasi, sensasi, proteksi terhadap sinar ultraviolet (UV), serta regenerasi dan penyembuhan luka. Berbagai fungsi kulit tersebut diperankan oleh keseluruhan lapisan kulit. Terdapat 3 lapisan kulit yang utama yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. (Chu, 2012:58)



Gambar 2.1 Struktur Kulit (Yagi and Yonei, 2018).

1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan kulit terluar yang nampak oleh mata. Ketebalan epidermis berkisar antara 0.4 – 1.5 mm. Mayoritas sel, 80% dari keseluruhan sel, yang terdapat pada epidermis adalah keratinosit. Epidermis terdiri dari 4 lapisan yang memiliki diferensiasi keratinosit yang berbeda – beda.

Keratinosit berdiferensiasi dari sel basal yang proliferasi hingga akhirnya menjadi sel yang terdiferensiasi akhir di lapisan korneum yang merupakan lapisan terluar dari kulit. Lapisan basal merupakan lokasi utama dari sel – sel yang aktif secara mitotik. Keratinosit pada lapisan basal berbentuk kolumnar kemudian kemudian

berdiferensiasi menjadi sel yang berbentuk pipih dan tidak berinti pada lapisan korneum. Lapisan korneum inilah yang berperan sebagai protektor mekanik kulit dan berperan sebagai barrier terhadap *water loss*. Diferensiasi keratinosit dari sel basal hingga ke lapisan korneum biasanya membutuhkan waktu 28 – 30 hari (McGrath, 2010).

2. Dermis

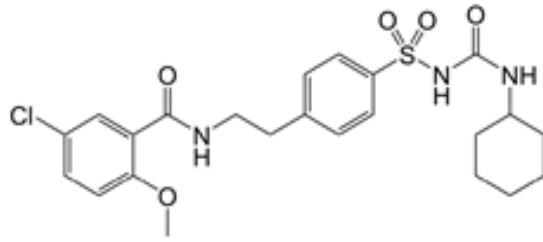
Lapisan dermis merupakan sistem integrasi dari jaringan konektif fibrosa, filamentosa dan difus yang juga merupakan lokasi terdapatnya pembuluh darah dan saraf di kulit. Serabut kolagen merupakan komponen yang paling banyak terdapat di dermis. Pada dermis juga didapatkan adneksa kulit yang berasal dari epidermis, fibroblast, makrofag dan sel mast (Chu, 2012).

Dermis merupakan komponen terbesar yang menyusun kulit dan membuat kulit memiliki kemampuan elastisitas dan dapat diregangkan. Lapisan kulit ini juga memiliki fungsi untuk melindungi tubuh dari trauma mekanik, mengikat air, membantu dalam proses regulasi suhu tubuh dan mengandung reseptor sensorik.

3. Hipodermis

Hipodermis tersusun dari kumpulan sel – sel adiposity yang tersusun menjadi lobulus – lobulus yang dibatasi oleh septum dari jaringan ikat fibrosa. Jaringan pada hipodermis berfungsi untuk melindungi tubuh, berperan sebagai cadangan energi, dan melindungi kulit dan berperan sebagai bantalan kulit. Lapisan ini juga memiliki peran secara kosmetik yaitu dalam membentuk kontur tubuh seseorang. Selain itu, lemak juga memiliki fungsi endokrin dengan melakukan komunikasi dengan hipotalamus melalui sekresi leptin untuk mengubah energy di tubuh dan regulasi nafsu makan. Sekitar 80% dari lemak pada tubuh manusia terdapat di subkutis (Mulristyarini S dkk, 2018).

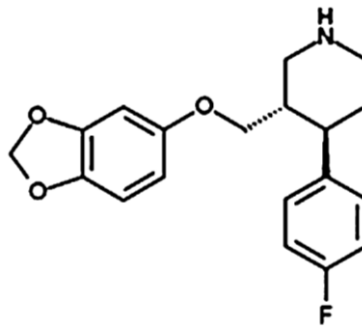
2.2 Glibenklamid



Gambar 2.2 Struktur Glibenklamid (Silva *et al.*, 2018).

Glibenklamid (5-chloro-N- [2- [4 (cyclohexylcarbamoylsulfamoyl) phenyl] ethyl] -2-methoxybenzamide), merupakan agen hipoglikemik oral yang termasuk dalam kelompok sulfonilurea yang banyak digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus tipe II. Glibenklamid ini dapat menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas (Kassahun *et al.*, 2018). Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), glibenklamid merupakan senyawa yang memiliki kelarutan yang rendah ($<0,004 \text{ mg mL}^{-1}$ pada suhu 37°C dan pH netral). Biasanya digambarkan sebagai bubuk kristal putih tidak berbau dengan suhu leleh dalam kisaran $T_{\text{fus}} = 169\text{-}174^\circ\text{C}$ (Silva *et al.*, 2018).

2.3 Paroxetine Hydrochloride



Gambar 2.3 Struktur Paroxetine Hydrochloride (Venkatachalam and Chatterjee, 2007)

Paroxetine hydrochloride merupakan golongan antidepressan serotonin reuptake inhibitor (SSRI) yang kuat dan sangat selektif, banyak diresepkan untuk mengobati depresi, fobia sosial, gangguan obsesif-kompulsif, stres pasca trauma, dan gangguan kecemasan umum (Carvalho *et al.*, 2019). Mekanisme kerja SSRI adalah dengan memblokir reseptor presinaptik yang bertanggung jawab atas peyerapan kembali serotonin [5-hydroxytryptamine (5-HT)], sehingga meningkatkan aktivitas serotonergik pada

membran postsyn-aptic (Zeeland *et al.*, 2013). Paroxetine HCl adalah antidepresan paling kuat yang disetujui untuk pengobatan MDD (Major Depressive Disorders). Paroxetine HCl memiliki afinitas tertinggi terhadap penghambat reuptake serotonin dengan afinitas pengikatan 0,10 nmol/L, dan hampir tidak ada afinitas untuk reseptor lain seperti histaminic, α - atau β -adrenoseptor, dopaminergik atau reseptor serotoninergik, yang berarti memiliki sisi efek yang ringan (Yang *et al.*, 2018).

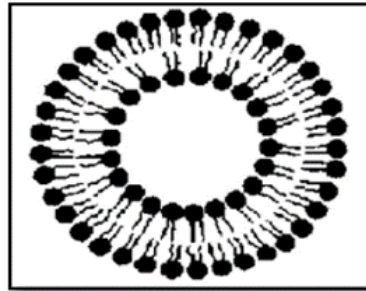
2.4 Sistem Penghantaran Obat

Drug Delivery System (DDS) didefinisikan sebagai formulasi atau perangkat yang memungkinkan pengenalan zat terapeutik dalam tubuh dan meningkatkan kemanjuran dan keamanannya dengan mengendalikan laju, waktu, dan tempat pelepasan obat dalam tubuh. Proses ini meliputi pemberian produk terapeutik, pelepasan bahan aktif oleh produk, dan pengangkutan selanjutnya bahan aktif melintasi membran biologis ke lokasi kerja (Jain, 2008).

Beberapa tahun terakhir telah dilakukan pengembangan teknologi farmasi terkait sistem penghantaran obat baru atau yang dikenal dengan *Novel Drug Delivery System* (NDDS). NDDS ini merupakan suatu sistem penghantaran obat yang lebih modern karena dapat memaksimalkan proses penghantaran obat, dengan mengontrol pelepasan obat sehingga aktivitas farmakologi suatu obat dapat menjadi lebih baik. Aplikasi NDDS memiliki beberapa keuntungan diantaranya adalah meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, mengurangi toksisitas, meningkatkan aktivitas farmakologi, penghantaran diperlambat, melindungi dari pH ekstrem dalam lambung, meningkatkan stabilitas, memperbaiki biodistribusi dan mencegah terjadinya degradasi fisik ataupun kimia (Ramadon and Mun'im, 2016).

Beberapa sistem pembawa yang termasuk ke dalam NDDS misalnya nanovesikel (liposom, fitosom, etosom dan transfersom), nanopartikel, mikrosfer, mikro/nanoemulsi, misel (Ramadon and Mun'im, 2016).

2.5 Liposom



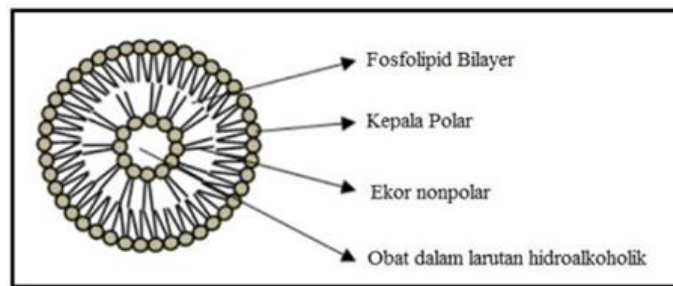
Gambar 2.4 Struktur Liposom (Ramadon and Mun'im, 2016).

Liposom ditemukan oleh ilmuwan Inggris Alec Bangham pada tahun 1965, namun sekitar 20 tahun kemudian penelitian tentang struktur ini diintensifkan, mencapai pemanfaatan berkelanjutan dalam industri farmasi dan kosmetik. Liposom sangat berguna sebagai sistem penghantaran obat dan telah digunakan untuk meningkatkan penggabungan zat aktif dalam sel dan sebagai penghantar untuk pelepasan zat aktif secara terkontrol (Torchilin, 2005).

Liposom merupakan suatu sistem koloidal berupa gelembung berbentuk bola dengan lipid lapis ganda di bagian kulit dan sebuah kompartemen air (inti air) di bagian dalam. Liposom memiliki struktur yang bersifat hidrofilik dan lipofilik sehingga obat yang bersifat hidrofilik terjerat pada bagian inti air sedangkan obat lipofilik terjerat pada bagian lipid lapis ganda. Karakteristik liposom yang tersusun dari fosfolipid (mirip membran sel) menjadikan liposom bersifat biokompatibel, biodegradabel dan nonimunogenik. Di dalam beberapa dekade ini liposom berisi obat dibuat dengan tujuan: memperbaiki kelarutan, mengurangi efek samping, pelepasan diperlama, melindungi obat, obat tertarget dan peningkatan efikasi (Febriyenti and Putra, 2018).

Liposom mirip dengan membran seluler, dan karenanya liposom dapat berinteraksi erat dengan sel dan jaringan. Selain itu, liposom tidak beracun dan dapat terurai secara hayati dan dapat diberikan melalui protokol oral, intravena, okular, paru, atau kulit (Allen dan Cullis 2013; Rai *et al.*, 2017).

2.6 Etosom



Gambar 2.5 Struktur Etosom (Ramadon and Mun'im, 2016).

Etosom merupakan formulasi baru dari liposom, telah dikembangkan dengan memanfaatkan sifat penetrasi etanol untuk meningkatkan efisiensi penetrasi liposom di seluruh kulit. Etosom dapat didefinisikan sebagai sistem vesikuler lipid yang terdiri dari fosfolipid seperti kedelai fosfatidilkolin, etanol, dan air.

Etosom adalah nanovesikel berbasis fosfolipid dengan sifat elastis. Keuntungan ini disebabkan oleh kandungan etanol yang tinggi (20–45%), yang merupakan perbedaan utama dari liposom biasa. Kandungan etanol yang tinggi ini memungkinkan etosom untuk menampilkan karakteristik lapisan ganda fosfolipid dalam keadaan cairan dan permeabilitas membran yang tinggi (Touitou *et al.* 2000). Kandungan alkohol yang tinggi dalam nanoethosomes mungkin menjadi faktor lain untuk ukurannya yang berkurang dibandingkan dengan liposom yang disiapkan dalam kondisi yang sama. Etanol memberikan muatan negatif pada permukaan vesikel dan mempromosikan pengurangan ukurannya (Lopez *et al.* 2005). Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) telah menunjukkan bahwa penambahan etanol mengurangi suhu transisi dari vesikel fosfolipid membuat etosom lebih elastis dan berubah bentuk daripada liposom konvensional (Dayan dan Touitou 2000; Godin dan Touitou 2005). Komposisi unik ini membuat etosom cocok untuk pemberian obat transdermal.

Mekanisme peningkatan penetrasi etosom harus dikaitkan dengan fusi dengan lipid kulit, karena etanol dapat berinteraksi dengan kelompok kepala polar fosfolipid, sehingga meningkatkan fluiditas lipid dan permeabilitas membran sel karena afinitasnya dengan lipid kulit (Wohlrab *et al.* 2010; Tian *et al.* 2012). Ethosomes menemukan aplikasi yang menarik sebagai sistem pengiriman perkutan, untuk agen antibakteri (Godin dan Touitou 2005), obat anti-inflamasi (Lodzki *et al.* 2003), dan, baru-baru ini, obat antijamur (Faisal *et al.* 2016; Marto *et al.* 2016), menghasilkan retensi kulit obat dan peningkatan permeasi.

Terdapat beberapa kelebihan pada etosom yaitu: a. etosom dapat digunakan untuk meningkatkan penetrasi dari suatu obat melalui kulit baik untuk tujuan dermal ataupun transdermal; b. etosom dapat membawa molekul obat dengan sifat fisikokimia yang beragam, diantaranya yaitu senyawa yang hidrofilik, lipofilik ataupun amfifilik; c. komponen penyusun dari etosom ini aman dan telah disetujui untuk digunakan pada sediaan farmasi dan juga kosmetik; d. dalam pengembangannya tidak ada risiko seperti profil toksikologi dari setiap komponen penyusun pada etosom; e. Umumnya etosom diberikan dalam bentuk sediaan semisolid (gel atau krim) sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien; f. Dalam pemberiannya merupakan sistem noninvasif; g. pembuatan skala besar cukup mudah karena tidak memerlukan teknik dengan pembuatan yang rumit (Ramadon and Mun'im, 2016).

2.7 Komponen Etosom

Komponen penyusun pada etosom adalah fosfolipid dan etanol. Bahan pembentuk vesikel pada etosom ini merupakan fosfolipid. Terdapat beberapa jenis fosfolipid yang dapat digunakan untuk membuat etosom diantaranya adalah fosfatidilkolin (PC), PC terhidrogenasi ataupun fosfatidiletanolamin (PE) dengan rentang konsentrasi 0,5-10%. Fosfolipid dapat berasal dari telur, kacang kedelai, semi sintetik ataupun sintetik (Ramadon and Mun'im, 2016).

Selain fosfolipid, komponen utama pada etosom adalah alkohol (umumnya etanol) dalam konsentrasi tinggi yaitu berkisar antara 20-45%. Konsentrasi etanol yang tinggi pada formula etosom memberikan karakteristik elastik, fleksibel dan stabilitas terhadap vesikel yang terbentuk. Pada etosom, etanol juga bisa menjadi peningkat daya penetrasi dari obat yang dibawa sebab etanol dapat mengganggu struktur *lipid bilayer* pada kulit yang akan meningkatkan permeabilitas membran dan juga mengubah kemampuan melarutkan bahan dari *lipid bilayer* pada stratum korneum. Tidak hanya etanol yang dapat digunakan pada pembuatan etosom, turunan glikol seperti propilen glikol juga dapat ditambahkan pada formula etosom. Penggunaan propilen glikol dimaksudkan untuk meningkatkan penetrasi pada kulit. Untuk meningkatkan stabilitas vesikel etosom dapat pula ditambahkan kolesterol dengan konsentrasi 0,1-1% (Ramadon and Mun'im 2016).

2.8 Metode Pembuatan Etosom

Metode dasar yang digunakan untuk persiapan etosom ini adalah sebagai berikut :

1. Metode Dingin

Pada metode ini fosfolipid atau bahan lipid lainnya dilarutkan dalam etanol dengan pengadukan kuat dalam bejana tertutup dan tambahkan propilenglikol, campuran dipanaskan dalam penangas air pada suhu 30°C. Air yang dipanaskan dalam bejana terpisah pada suhu 30°C ditambahkan kedalam campuran. Obat dapat dilarutkan dalam air atau etanol tergantung pada sifat hidrofilik/hidrofobiknya, kemudian dilakukan pengadukan selama 5 menit dan suspensi vesikel yang dihasilkan akan didinginkan pada suhu kamar. Ukuran vesikel dapat disesuaikan menggunakan metode sonikasi atau ekstrusi. Kemudian formulasi etosom disimpan dalam lemari pendingin (Pakhale *et al.*, 2019).

2. Metode Panas

Pada metode ini, fosfolipid didispersikan dalam air pada penangas air dengan suhu 40°C sampai diperoleh larutan koloid. Dalam bejana terpisah, etanol dan glikol dicampur dan dipanaskan hingga 40°C. Ketika suhu kedua campuran mencapai 40°C, fase organik ditambahkan ke fase berair. Kemudian tambahkan obat yang dilarutkan dalam pelarut yang sesuai (air atau etanol tergantung pada kelarutan) Prosedur terakhir sangat mirip dengan metode dingin (Pakhale *et al.*, 2019).