

**KAJIAN PUSTAKA FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL ETOSOM ASAM
MEFENAMAT DAN PAROXETINE HIDROKLORIDA**

Laporan Tugas Akhir

**Sisca Wiranti
12161036**



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

LEMBAR PENGESAHAN

KAJIAN PUSTAKA FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL ETOSOM ASAM MEFENAMAT DAN PAROXETINE HIDROKLORIDA

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Sisca Wiranti
12161036

Bandung, September 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Apt. Yanni Dhiani Mardhiani, MBSc)



(Fenti Fatmawati, M.Si)

ABSTRAK

KAJIAN PUSTAKA FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL ETOSOM ASAM MEFENAMAT DAN PAROXETINE HIDROKLORIDA

Oleh :

Sisca Wiranti

12161036

Asam mefenamat dan paroxetine pada penggunaan oral secara berulang dapat menimbulkan sejumlah efek samping sehingga dikembangkan penggunaan secara transdermal yang diformulasikan ke dalam sistem vesikel yaitu etosom. Review ini bertujuan untuk membandingkan formulasi dan karakterisasi gel etosom asam mefenamat dengan etosom paroxetine menggunakan metode dingin. Metode review ini menggunakan *search engine* berupa *Science Direct* dan *Google Scholar* dengan kata kunci yang spesifik. Formulasi etosom dikarakterisasi dengan ukuran vesikel, kandungan obat, efisiensi penyerapan dan studi *in vitro* pelepasan obat. Berdasarkan hasil review dapat dilihat bahwa karakterisasi formulasi etosom asam mefenamat yang diperoleh pada formula F5 yang mengandung lesitin kedelai 100 mg dan etanol 2 mL dianggap sebagai formulasi terbaik karena memiliki ukuran vesikel yaitu 480 nm, kandungan obat 96,3%, efisiensi penyerapan tertinggi 94,4%, dan pelepasan obat berkelanjutan selama 12 jam yaitu 79,1%. Sedangkan pada formulasi etosom paroxetine terbaik ditunjukkan pada formula F3 yang mengandung lesitin kedelai 200 mg dan etanol 4 mL dengan ukuran vesikel 1567 nm, kandungan obat 95,28%, efisiensi penyerapan tertinggi 94,35% dan pelepasan obat yang berkelanjutan yaitu 72,4% selama 12 jam.

Kata Kunci : Asam mefenamat, Etosom, Paroxetine hidroklorida, Transdermal

ABSTRACT

LITERATURE REVIEW FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF MEFENAMIC ACID AND PAROXETINE HYDROCHLORIDE GEL ETHOSOMES

By :

Sisca Wiranti

12161036

Mefenamic acid and paroxetine on repeated oral use can cause a number of side effects so that a transdermal use is developed which is formulated into the vesicle system, namely the ethosome. This review aims to compare the formulation and characterization of mefenamic acid ethosome gel with paroxetine ethosome using the cold method. This review method uses search engines in the form of Science Direct and Google Scholar with specific keywords. Ethosome formulations were characterized by vesicle size, drug content, absorption efficiency and in vitro drug release studies. Based on the results of the review, it can be seen that the characterization of the ethosome formulation of mefenamic acid obtained in formula F5 containing 100 mg of soy lecithin and 2 mL ethanol is considered the best formulation because it has a vesicle size of 480 nm, a drug content of 96,3%, the highest absorption efficiency is 94,4%, and the continuous drug release for 12 hours was 79,1%. Whereas the best paroxetine ethosome formulation is shown in the F3 formula containing 200 mg soy lecithin and 4 mL ethanol with a vesicle size of 1567 nm, a drug content of 95,28%, the highest absorption efficiency of 94,35% and a sustainable drug release of 72,4% for 12 hours.

Keywords: mefenamic acid, ethosome, paroxetine hydrochloride, transdermal

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji syukur kehadirat Allah Subhanallahu Wata'Ala yang telah memberikan kekuatan, karunia dan rahmat-Nya, serta tak lupa sholawat serta salam senantiasa tercurah kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW beserta keluarganya, sahabatnya, dan pengikutnya yang senantiasa berdiri diatas sunnahnya, serta kepada seluruh umatnya hingga akhir zaman.

Berkat kekuatan, karunia dan rahmat-Nya sehingga memotivasi penulis dapat menyelesaikan Skripsi Tugas Akhir ini dengan judul “KAJIAN PUSTAKA FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL ETOSOM ASAM MEFENAMAT DAN PAROXETINE HIDROKLORIDA”.

Skripsi Tugas Akhir ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai kelulusan untuk Progam Strata Satu Farmasi di Universitas Bhakti Kencana Bandung. Kelancaran proses penulisan ini berkat bimbingan, arahan serta kerja sama dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Bapak H. Mulyana selaku Ketua Yayasan Adhiguna Kencana.
2. Bapak Dr. Apt. Entris Sutrisno, S.Farm., MH.Kes selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana Bandung
3. Ibu Apt. Yanni Dhiani Mardiani, M.BSc dan ibu Fenti Fatmawati, M.Si selaku dosen pembimbing utama dan pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam proses pengerjaan laporan tugas akhir ini.
4. Keluarga saya (Bapak Dani, Ibu Yuyun Yuningsih, serta kepada kakak ku Novi Herawati dan kedua adik ku Della Debita & Akmal Rayhan Saputra) yang senantiasa selalu memberikan dukungan moral, material, semangat yang tidak habis-habisnya, serta selalu menjadi pendengar yang baik dalam keluh kesah yang saya rasakan.
5. Keluarga besar saya yang selalu memberikan dukungan selama ini.
6. Untuk teman-teman angkatan 2016 yang selalu berbagi ilmu dan pengetahuan.
7. Untuk sahabat saya yang selalu berada disamping saya untuk mendukung dan tak henti dalam memberi semangatnya.
8. Rekan seperjuangan (FA5 non-reguler) yang bersama-sama berjuang dan saling mengingatkan satu sama lain dalam segala hal.

Semoga Allah memberikan balasan yang lebih baik pada mereka semua dan memberikan kesehatan dan kelancaran dalam segala urusannya.

Penulis menyadari bahwa Skripsi Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna, maka penulis menerima kritikan serta saran yang dapat membangun bagi pembaca dan semoga tugas akhir yang dibuat ini dapat bermanfaat bagi penulis dan bagi semua pihak.

Bandung, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	2
1.3. Tujuan dan manfaat penelitian	3
1.4. Hipotesis penelitian	3
1.5. Tempat dan waktu penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Asam Mefenamat	4
II.2 Paroxetine Hidroklorida	5
II.3 Kulit	6
II.4 Liposom	7
II.5 Etosom	7
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	11
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	12
IV.1 Formulasi Etosom	12
IV.2 Preparasi Etosom	12
IV.2.1 Etosom Asam Mefenamat	12
IV.2.2 Etosom Paroxetine Hidroklorida	13
IV.3 Karakterisasi Etosom	13
IV.3.1 Ukuran Vesikel	13
IV.3.2 Kandungan Obat	13
IV.3.3 Efisiensi Penjerapan	14
IV.4 Karakterisasi Gel Etosom	14
IV.4.1 Nilai pH Gel Etosom	14
IV.4.2 Studi <i>In-Vitro</i> Pelepasan Obat	15
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	16

V.1 Perbandingan Formulasi Etosom	16
V.2 Karakterisasi Etosom	16
V.2.1 Pengukuran Vesikel	16
V.2.2 Kandungan Obat	18
V.2.3 Efisiensi Penjerapan	18
V.3 Karakterisasi Gel Etosom	20
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	21
VI.1 Kesimpulan	21
VI.2 Saran	21
DAFTAR PUSTAKA	22

DAFTAR TABEL

Tabel IV.1 Formulasi Etosom Asam Mefenamat	12
Tabel IV.2 Formulasi Etosom Paroxetine Hidroklorida.....	12
Tabel V.3 Perbandingan Ukuran Vesikel Etosom Asam Mefenamat dengan Paroxetine Hidroklorida	17
Tabel V.4 Perbandingan Kandungan Obat Etosom Asam Mefenamat dengan Paroxetine Hidroklorida.....	18
Tabel V.5 Perbandingan Efisiensi Penjerapan Etosom Asam Mefenamat dengan Paroxetine Hidroklorida	19
Tabel V.6 Karakterisasi Gel Etosom Asam Mefenamat dan Gel Etosom Paroxetine Hidroklorida	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Struktur Asam Mefenamat.....	4
Gambar II.2 Struktur Paroxetine Hidroklorida.....	5
Gambar II.3 Struktur Kulit.....	6
Gambar II.4 Struktur Etosom.....	8

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN

B.C.S

COX

NSAID

SSRI

MAKNA

Biopharmaceutics Classification System

Cyclooxygenase

Non Steroid Anti Inflammatory Drug

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Asam mefenamat banyak digunakan untuk meredakan nyeri ringan hingga nyeri sedang dan termasuk ke dalam obat golongan anti-inflamasi non-steroid (NSAID) (Kumar et al., 2019). Asam mefenamat berkerja dengan cara menghambat secara non selektif enzim siklooksigenase (COX) sehingga menghambat pembentukan prostaglandin yang berperan penting dalam nyeri dan peradangan (Kaur, 2019). Asam mefenamat tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, dan suspensi (Krishna & Sara, 2019). Obat ini diklasifikasikan sebagai sistem klasifikasi biofarmasi (BCS) kelas II (Nurhikmah et al., 2016). Asam mefenamat menyebabkan berbagai efek samping pada pencernaan, seperti pendarahan gastrointestinal dan gangguan pada lambung. Waktu paruh pada asam mefenamat yaitu 2-4 jam yang menyebabkan frekuensi pemberian obat menjadi tinggi (Krishna & Sara, 2019). Pemberian oral asam mefenamat secara berulang dapat menyebabkan toksisitas lambung dan menyebabkan efek samping yang mengarah pada berkurangnya terapi pengobatan (Kumar et al., 2019). Sehingga untuk mengatasi efek samping gastrointestinal pada pemberian asam mefenamat secara oral, maka dibuat pemberian secara langsung menuju tempat aksi yaitu pemberian secara transdermal (Suksaeree et al., 2017).

Paroxetine hidroklorida merupakan antidepresan selektif serotonin reuptake inhibitor (SSRI) yang diindikasikan untuk perawatan pada gangguan depresi, gangguan kecemasan dan gangguan kepanikan (Bocsan et al., 2015). Obat ini tersedia dalam bentuk tablet, dan kapsul. Paroxetine termasuk kedalam sistem klasifikasi biofarmasi (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan dalam air rendah tetapi memiliki permeabilitas tinggi. Paroxetine pemberian secara oral menimbulkan sejumlah efek samping dan mengalami metabolisme dihati sebelum mencapai target. Sehingga untuk mengatasi hal tersebut paroxetine dibuat pemberian secara transdermal (Pathan et al., 2016).

Transdermal adalah suatu sistem penghantaran obat yang memfasilitasi agar obat dapat menembus kulit secara terkontrol hingga sirkulasi sistemik dan dapat mempertahankan konsentrasinya secara tetap dalam rentang terapeutik untuk jangka waktu tertentu (Raza et al., 2015). Rute transdermal memberikan hasil yang menguntungkan dibandingkan

pemberian secara oral karena menghindari keterlibatan gastrointestinal (Sujatha et al., 2016). Meskipun banyak keuntungan yang diberikan pada pemberian obat melalui rute transdermal, terdapat penghalang utama kulit yang terletak pada lapisan kulit terluar yaitu stratum korneum (Moghimipour et al., 2015).

Berbagai pengembangan baru dalam teknologi sistem penghantaran obat telah dilakukan selama bertahun-tahun, salah satunya yaitu sistem penghantaran obat vesikular. Sehingga untuk mengatasi hambatan tersebut, transdermal dapat diformulasikan dalam bentuk vesikel. Bentuk vesikel yang pertama kali diperkenalkan adalah Liposom. Liposom merupakan vesikel yang terdiri dari fosfolipid dan kolesterol yang digunakan sebagai pembawa obat-obatan dan kosmetik (Putri et al., 2017). Salah satu kemajuan utama dalam pengembangan sistem penghantaran obat vesikel yaitu penemuan turunan vesikel modifikasi liposom, yang dikenal sebagai etosom (Supraja & Sailaja, 2017).

Etosom adalah modifikasi dari sistem pembawa obat yaitu liposom, sistem ini bersifat non-invasif yang mengantarkan obat untuk menjangkau ke bagian dalam kulit atau sirkulasi sistemik. Etosom merupakan vesikel lunak yang terdiri dari fosfolipid, etanol dengan konsentrasi tinggi dan air (Yadav & Verma, 2018). Etosom memiliki ukuran yang beragam mulai dari 10 nm hingga 1000 nm, tergantung pada komposisi, metode pembuatan, dan teknik penggunaan alat seperti sonikator (Ramadon & Abdul, 2016). Tingginya konsentrasi etanol pada etosom membuat sistem pembawa ini unik, karena etanol dapat menyebabkan lipid bilayer kulit terganggu, sehingga ketika dimasukkan ke dalam membran vesikel, kemampuan vesikel untuk menembus stratum korneum meningkat (Babu et al., 2015). Beberapa keuntungan dari etosom adalah memungkinkan untuk molekul yang berukuran besar, mampu meningkatkan konsentrasi obat di dalam kulit, secara luas diaplikasikan dalam kosmetik dan teknologi obat herbal, dapat menyerap semua jenis molekul obat seperti hidrofilik, lipofilik atau amfifilik (Zam Zam et al., 2019).

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang maka perumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana formulasi etosom terbaik pada etosom asam mefenamat dan paroxetine hidroklorida?

2. Bagaimana hasil karakterisasi pada gel etosom asam mefenamat dan etosom paroxetine hidroklorida?

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

Penelitian ini bertujuan:

1. Mengetahui formulasi etosom terbaik pada etosom asam mefenamat dan paroxetine hidroklorida.
2. Mengetahui hasil karakterisasi pada gel etosom asam mefenamat dan paroxetine hidroklorida.

Manfaat dari penelitian ini adalah:

Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan oleh pihak peneliti dan untuk dikembangkan kembali oleh peneliti lain yang berminat di bidang penelitian yang sama sebagai dasar untuk melakukan penelitian lanjutan terkait asam mefenamat dan paroxetine hidroklorida menggunakan sistem penghantaran yaitu etosom.

1.4. Hipotesis penelitian

Sistem penghantaran etosom diketahui memiliki kemampuan dalam menghantarkan senyawa atau zat yang berpenetrasi rendah dalam melewati lapisan kulit stratum korneum menuju target.

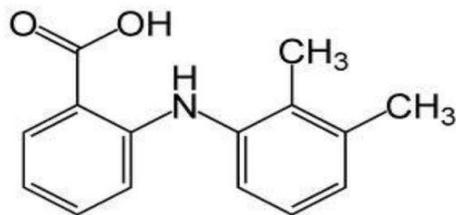
1.5. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan dalam selang 2 bulan dari bulan Mei sampai Juni 2020 bertempat di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Asam Mefenamat

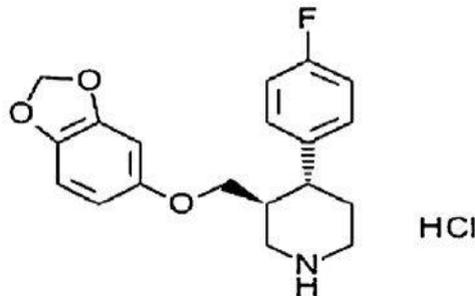
Asam N-2,3 xylilantrannilat merupakan nama kimia dari asam mefenamat dan memiliki rumus molekul $C_{15}H_{15}NO_2$. Asam mefenamat berbentuk serbuk hablur, berwarna putih atau hampir putih, tidak berbau, dan melebur pada suhu 230° hingga 231° (Naveed, 2015). Asam mefenamat memiliki kelarutan dalam air 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 siklooksigenase 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



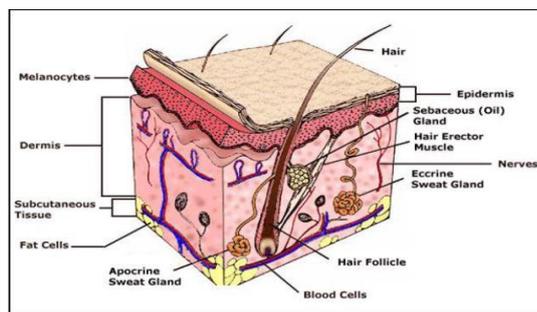
Gambar II.2 Struktur Paroxetine Hidroklorida (Shah et al., 2017)

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 m² 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 μm (Ramadon & Abdul, 2016).

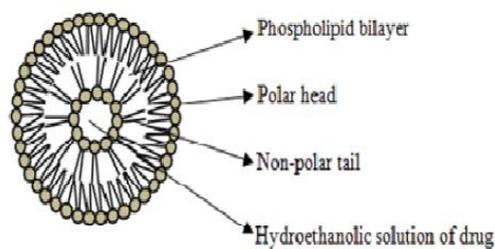
Liposom memiliki sifat bahan pembentuk yang mirip dengan membran sel sehingga dapat dimanfaatkan dalam mengantarkan obat berbagai rute pemberian tanpa dipengaruhi sifat kelarutan dari obat yang akan dihantarkan menuju target. Liposom terbentuk dari senyawa lipid polar yang dikarakterisasi dengan bagian 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, fosfatidilgliserol, 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 sintetis atau sintetis (Ramadon & Abdul, 2016). Pada etosom terdapat beberapa fosfolipid yang dapat digunakan dalam pembuatannya, misalnya PC terhidrogenasi, fosfatidiletanolamin (PE), fosfatidilserin (PS), fosfatidilgliserol (PPG), fosfatidilinositol (PI) dan fosfatidilkolin (PC) dengan rentang konsentrasi 0,5-10%. Turunan glikol seperti propilen glikol, transcitol 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).