

REVIEW JURNAL: PEMANFAATAN ETOSOM SEBAGAI BENTUK SEDIAAN PATCH**JOURNAL REVIEW: UTILIZATION THE ETHOSOME AS A PHARMACEUTICAL PATCH**

Rina Andriani¹, Muhammad Hajrul Malaka¹, Irmayani Jubir¹, Vica Aspadiah¹,
Adryan Fristiohady^{1*}

¹Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kendari

Naskah diterima tanggal 15 Januari 2021

ABSTRACT

Ethosome is delivery system in the form of soft and elastic vesicles with the main components, namely phospholipids, alcohol with a high enough concentration (20-45%), and water. Ethosomes can increase drug penetration further into the skin due to the presence of phospholipids and ethanol. Ethosomes can also deliver drugs to reach the systemic circulation so they are very suitable as a carrier for transdermal preparations, especially patches. The use of ethosomes in transdermal patch preparations can increase the penetration, permeability, and bioavailability of a drug. This review provides information on the use of ethosomes as a pharmaceutical patch.

Keywords: *Ethosome, Patch, Transdermal*

ABSTRAK

Etosom merupakan suatu sistem pembawa berupa vesikel yang lunak dan elastis dengan komponen utama yaitu fosfolipid, etanol dengan konsentrasi yang cukup tinggi (20-45%), dan air. Etosom memiliki kemampuan dalam meningkatkan penetrasi obat lebih jauh ke dalam kulit dikarenakan adanya kandungan fosfolipid dan etanol. Etosom juga dapat menghantarkan obat hingga mencapai sirkulasi sistemik sehingga sangat cocok digunakan sebagai sistem pembawa yang diformulasikan kedalam bentuk sediaan, salah satunya sediaan *patch* transdermal. Penggunaan etosom dalam sediaan *patch* transdermal dapat meningkatkan kemampuan penetrasi, permeabilitas dan bioavailabilitas dari suatu obat. *Review* ini memberikan informasi mengenai pemanfaatan etosom sebagai bentuk sediaan *patch*.

Kata Kunci : *Etosom, Patch, Transdermal*

PENDAHULUAN

Kulit adalah salah satu organ tubuh manusia yang paling luas dan mudah diakses sebagai tempat penghantaran obat dan menawarkan banyak keuntungan. Salah satu keuntungannya yaitu kulit relatif permeabel terhadap senyawa-senyawa kimia dan dapat ditembus oleh senyawa obat yang dapat menimbulkan efek terapeutik, baik yang bersifat lokal maupun sistemik (Shukla *et al.*, 2016). Luas kulit rata-rata orang dewasa adalah sekitar 2m² dan diperkirakan mencapai 16% dari total berat tubuh manusia. Oleh karena itu, kulit dapat menjadi target masuknya obat dari sediaan topikal. *Transdermal Drug Delivery System*

(*TDDS*) merupakan sistem penghantaran obat yang menghantarkan obat ke kulit dengan kecepatan tertentu untuk mencapai efek sistemik (Patrekar *et al.*, 2015; Prasanthi dan Lakshmi, 2012).

Penghantaran obat secara transdermal memiliki banyak keuntungan seperti memberikan pelepasan obat yang terkontrol dan konstan, mudah digunakan, mengurangi efek samping obat seperti iritasi lambung, meningkatkan bioavailabilitas obat yang rendah, dan menghindari *first-pass effect*. Selain itu sediaan transdermal juga dapat memberikan efek terapi yang lama dengan sekali pemakaian sehingga akan meningkatkan kenyamanan pasien bila dibandingkan dengan sediaan lainnya yang memerlukan pemberian yang sering untuk mencapai dosis terapi (Arifin dkk., 2019, Bodade

Alamat korespondensi :
adryanfristiohady@uho.a.id

et al., 2013; Ramadhani dkk., 2017; Ma *et al.*, 2018).

Sistem transdermal biasanya dibuat dalam bentuk sediaan *patch* atau sediaan *semisolid* misalnya gel, salep, atau krim (Akib dkk., 2014). Sistem penghantaran obat transdermal dapat dirancang untuk menghantarkan obat dengan mempertahankan tingkat kadar plasmanya agar memiliki efek terapeutik, menghantarkan obat tanpa penghantaran berkala serta memungkinkan penghantaran obat ke dalam sirkulasi sistemik dengan cara permeasi melalui lapisan kulit (Prabhakara *et al.*, 2010).

Penghantaran obat dengan sistem transdermal memiliki mekanisme yaitu partikel obat akan dihantarkan melalui *barrier* utama kulit yaitu lapisan stratum korneum dengan cara berdifusi melalui molekul lipid (Arifin dkk., 2019). Saat ini, transdermal merupakan salah satu penelitian yang banyak dilakukan dalam sistem penghantaran obat karena efeknya telah sebanding dengan pemberian obat melalui peroral (Akib dkk., 2014). Salah satu bentuk sediaan transdermal yang saat ini banyak diteliti karena memiliki banyak keuntungan dalam menghantarkan obat ke tempat aksi adalah sediaan *patch* (Ermawati dan Heni, 2019).

Patch transdermal merupakan sediaan yang memiliki perekat dan di dalamnya mengandung molekul obat, dimana penggunaannya dengan cara ditempelkan ke kulit agar dapat melepaskan obat dalam dosis tertentu. *Patch* transdermal melepaskan obat secara terkontrol sehingga obat dapat terdistribusi dalam saluran sistemik (Rahim dkk., 2016; Purnamasari dkk., 2019). *Patch* transdermal pertama adalah *Transderm-Scop* (*scopolamine*) yang dikembangkan oleh ALZA Corporation (USA) dan telah disetujui oleh FDA pada tahun 1981 untuk perawatan mabuk dan selanjutnya diikuti oleh *patch* nitrogliserin yang digunakan untuk perawatan angina pectoris (Singh dan Alka, 2016).

Sediaan *patch* yang baik harus memenuhi karakteristik fisik antara lain fleksibel, homogen, tipis, dan halus. Komponen utama dari *patch* adalah polimer yang berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat. Kemampuan pelepasan obat dari polimer merupakan hal yang sangat mempengaruhi keberhasilan sediaan *patch* dalam menghantarkan obat. Terdapat dua tipe sistem *patch* transdermal yaitu tipe membran atau *reservoir* dan tipe matrik atau monolitik. Pada sistem matrik, polimer akan berikatan dengan molekul obat dan mengendalikan laju pelepasannya (Hendradi dkk., 2011).

Salah satu pembawa yang bisa digunakan untuk pembuatan sediaan *patch* adalah etosom. Etosom pertama kali

dikembangkan oleh Tuitou dan rekannya pada tahun 1997. Etosom adalah salah satu sistem pembawa berupa vesikel dengan karakteristik lembut dan elastis yang komponen utamanya adalah fosfolipid, etanol dan air, dimana konsentrasi etanol yang cukup tinggi yaitu berkisar antara 20-45%. Fosfolipid yang bisa digunakan dalam pembuatan etosom sangat beragam. Beberapa fosfolipid yang biasa digunakan yaitu fosfatidilkolin atau fosfatidiletanolamin dengan konsentrasi 0,5-10% (Ramadon dan Abdul, 2016).

Sifat fisikokimia dari etosom dapat dijadikan sebagai pembawa untuk menghantarkan zat aktif melalui kulit jauh lebih unggul baik secara jumlah maupun kedalaman ketika dibandingkan dengan liposom (Ramadon dan Abdul, 2016). Saat ini etosom sangat banyak dikembangkan khususnya untuk meningkatkan penetrasi dari senyawa bahan alam. Etosom juga merupakan pembawa yang sangat baik untuk sediaan *patch* karena dapat meningkatkan bioavailabilitas dari zat aktif yang dapat mempengaruhi keberhasilan terapi. *Review* ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan etosom sebagai pembawa dalam sediaan *patch* yang memiliki peran penting dalam menghantarkan suatu zat aktif.

METODE

Data yang digunakan dalam penulisan *review* jurnal ini dikumpulkan menggunakan metode studi pustaka. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan instrumen pencarian pustaka berbasis online, seperti *Google*, *Google Scholar*, *NCBI-PubMed*, *Research Gate* dan *Elsevier*. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran pustaka terkait dengan "pemanfaatan etosom sebagai sediaan *patch*", "*patch* etosom", "etosom sebagai sistem penghantaran obat" "formulasi *patch* etosom transdermal", "*utilization ethosome as a patch preparation*", "*ethosome patch transdermal patch ethosome*". Pustaka yang diperoleh kemudian disusun sesuai kerangka pemanfaatan etosom sebagai bentuk sediaan *patch* dan penulisan *review* jurnal sesuai format yang diberikan. Berdasarkan hasil studi literatur, diperoleh 42 jurnal yang terdiri atas 29 jurnal internasional dan 13 jurnal nasional yang memuat informasi mengenai pemanfaatan etosom sebagai bentuk sediaan *patch*.

PEMBAHASAN

Etosom merupakan sistem vesikuler yang menarik dan inovatif sebagai pembawa obat yang telah muncul di bidang teknologi farmasi dalam beberapa tahun terakhir (Dave *et al.*, 2010). Etosom adalah vesikel berbasis lipid yang mengandung fosfolipid, etanol dalam konsentrasi

yang relatif tinggi dan air. Adanya fosfolipid dan etanol pada etosom telah dilaporkan dapat meningkatkan permeasi dan penetrasi obat lebih dalam pada lapisan kulit (Kumar dan Patra, 2020; Limsuwan *et al.*, 2017). Etosom memiliki ukuran vesikel etosom yang bervariasi, mulai dari mikrometer (μm) hingga nanometer (nm). Ukurannya bergantung pada komposisi, metode pembuatan serta teknik penggunaan alat misalnya sonikator (Ramadon dan Abdul, 2016). Struktur etosom berupa vesikel *lipid bilayer* dengan celah di bagian inti seperti yang terlihat pada Gambar 1.

Etosom mampu meningkatkan penghantaran molekul obat melalui kulit baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Prasanthi dan Lakshmi, 2012). Etosom secara signifikan dapat meningkatkan nilai fluks sediaan transdermal serta dapat mengatasi efek samping obat berupa iritasi pada saluran pencernaan jika diberikan secara oral. Jika dibandingkan dengan vesikel pembawa lainnya etosom memiliki beberapa keunggulan dan kekurangan (Ramadon dan Abdul, 2016; Akib dkk., 2014)

Kelebihan etosom dibandingkan dengan vesikel pembawa lainnya yaitu etosom dapat meningkatkan penetrasi molekul obat melalui kulit baik untuk rute dermal ataupun transdermal (Ramadon dan Abdul, 2016; Bragagni *et al.*, 2012), etosom dapat menghantarkan molekul obat dengan sifat fisikokimia yang beragam, mulai dari senyawa yang bersifat hidrofilik, lipofilik, maupun makromolekul lainnya (Rakesh dan Anoop, 2012), komponen- penyusun etosom terbukti aman dan telah disetujui FDA untuk digunakan pada sediaan farmasi dan kosmetik, umumnya etosom diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch* dan *semisolid* (gel atau krim) sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Pandey *et al.*, 2015), etosom meningkatkan penghantaran obat pada kulit baik dalam kondisi oklusif dan non-oklusif (Wahid *et al.*, 2011), ukuran etosom relatif lebih kecil dibandingkan vesikel obat konvensional, etosom dapat meningkatkan permeasi obat karena dapat membawa obat melewati stratum korneum menuju lapisan kulit yang lebih dalam (Salmannejad *et al.*, 2015; Gaikwad dan Ayushi,

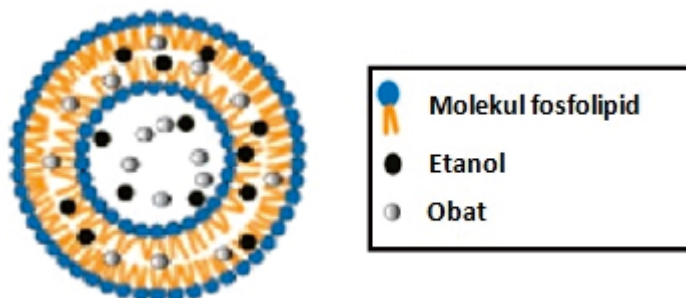
2017), etosom dapat diformulasikan dengan mudah dan tidak memerlukan peralatan canggih atau peralatan yang dirancang khusus (Rakesh dan Anoop, 2012).

Etosom juga memiliki beberapa kekurangan dibanding vesikel pembawa lain, yaitu kemampuan etosom dalam menjerap obat masih dalam jumlah terbatas dan hanya dapat membawa obat dengan dosis harian yang rendah, sehingga biasanya dirancang untuk melepaskan obat secara lambat dan berkelanjutan (Ramadon dan Abdul, 2016; Zahid *et al.*, 2018), ukuran molekul obat yang akan dihantarkan oleh etosom harus sangat kecil sehingga dapat diabsorpsi, etosom tidak melekat dengan baik pada beberapa jenis kulit dan etosom dapat menyebabkan dermatitis akibat penambahan eksipien lain. Selain itu, salah satu komponen etosom yaitu fosfolipid harganya kurang ekonomis (Mohanty *et al.*, 2018; Jaiswal *et al.*, 2016).

Etosom dapat digunakan sebagai pembawa dalam sediaan *patch* transdermal. *Patch* dengan pembawa etosom memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan gel dan krim etosom yaitu *patch* etosom dapat diberikan dalam kondisi oklusif maupun non-oklusif sehingga permeasi yang diharapkan lebih banyak. Faktor yang paling penting untuk dipertimbangkan dalam formulasi *patch* etosom adalah sifat fisikokimia dari obat/agen terapeutik yang akan digunakan. Hal ini dikarenakan agen terapeutik dapat mempengaruhi sifat-sifat sistem etosom, terutama ukuran partikel dan zeta potensial (Abdulbaqi *et al.*, 2016).

Komponen Etosom

Komponen utama etosom adalah fosfolipid, etanol dan air, dengan konsentrasi etanol yang relatif tinggi. Etosom dapat mengandung fosfolipid dengan berbagai struktur kimia (seperti fosfatidilkolin dan asam fosfatidat), etanol atau isopropil alkohol, air dan propilen glikol (atau glikol lainnya). Selain itu, surfaktan non-ionik (PEG-alkil eter) dan lipid kationik dapat dikombinasikan dengan fosfolipid dalam sediaan. Konsentrasi fase tidak berair (alkohol dan kombinasi glikol) dapat berkisar antara 22 hingga

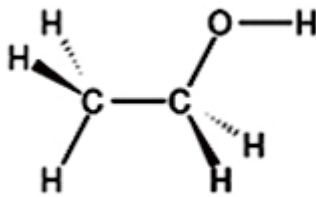


Gambar 1. Struktur Etosom (Abdulbaqi dkk., 2016)

70% (Zahid *et al.*, 2018; Rakesh dan Anoop, 2012).

1. Etanol

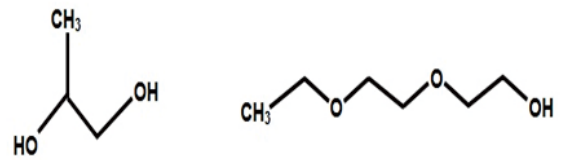
Etanol dalam etosom berfungsi sebagai zat yang membuat membran vesikel menjadi halus dan juga sebagai peningkat penetrasi (Jaiswal *et al.*, 2016). Sebagai peningkat penetrasi, etanol akan membasahi lapisan ganda lipid dari vesikel etosom dan stratum korneum secara bersamaan, sehingga vesikel etosom yang sangat lunak akan menembus struktur stratum korneum (Abdulbaqi *et al.*, 2016). Rumus struktur etanol dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Rumus Struktur Etanol (Wusnah dkk., 2016)

2. Fosfolipid

Fosfolipid dalam etosom berfungsi sebagai komponen pembentuk vesikel (Jaiswal *et al.*, 2016). Fosfolipid juga dilaporkan bertindak secara sinergis dengan etanol untuk meningkatkan permeasi obat dalam formulasi etosom (Abdulbaqi *et al.*, 2016). Beberapa contoh fosfolipid yang biasa digunakan dalam pembuatan etosom antara lain asam fosfatidat,



Gambar 4. Rumus Struktur (1) Propilen Glikol dan (2) Dietilen Glikol Monoetil Eter (Fiume dkk., 2012).

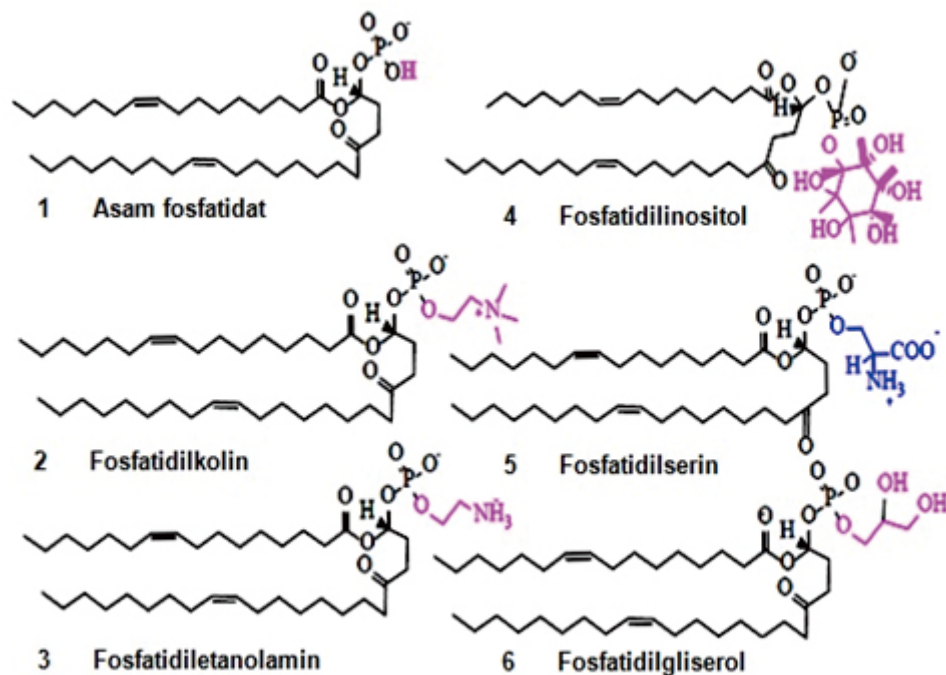
fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilinositol, fosfatidilserin dan fosfatidilgliserol (Zahid *et al.*, 2018). Rumus struktur fosfolipid tersebut dapat dilihat pada Gambar 3.

3. Poliglikol

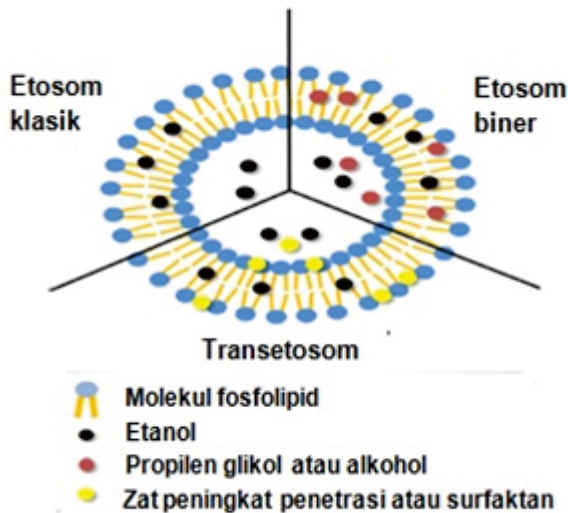
Poliglikol biasa ditambahkan dalam pembuatan etosom, tetapi sangat jarang. Jika ditambahkan ke dalam etosom, poliglikol berfungsi sebagai zat peningkat penetrasi pada kulit. Contoh poliglikol yaitu propilen glikol dan dietilen glikol monoetil eter (Jaiswal *et al.*, 2016). Rumus struktur propilen glikol dan dietilen glikol monoetil eter dapat dilihat pada Gambar 4.

Jenis-Jenis Sistem Etosom

Etosom pada umumnya terdiri atas fosfolipid, etanol dan air. Penambahan bahan lain seperti propilenglikol dan surfaktan dapat menjadikan etosom menjadi beberapa jenis yang berbeda. Berdasarkan komposisi, etosom dapat diklasifikasikan menjadi etosom klasik, etosom biner dan transetosom. Struktur dari ketiga jenis



Gambar 3. Rumus Struktur Fosfolipid (Alagumuthu dkk., 2019)



Gambar 5. Jenis Sistem Etosom (Abdulbaqi dkk., 2016)

etosom dapat dilihat pada Gambar 5.

1. **Etosom klasik**

Etosom klasik adalah modifikasi dari liposom klasik dan terdiri dari fosfolipid, etanol konsentrasi tinggi hingga 45% b/b, dan air.

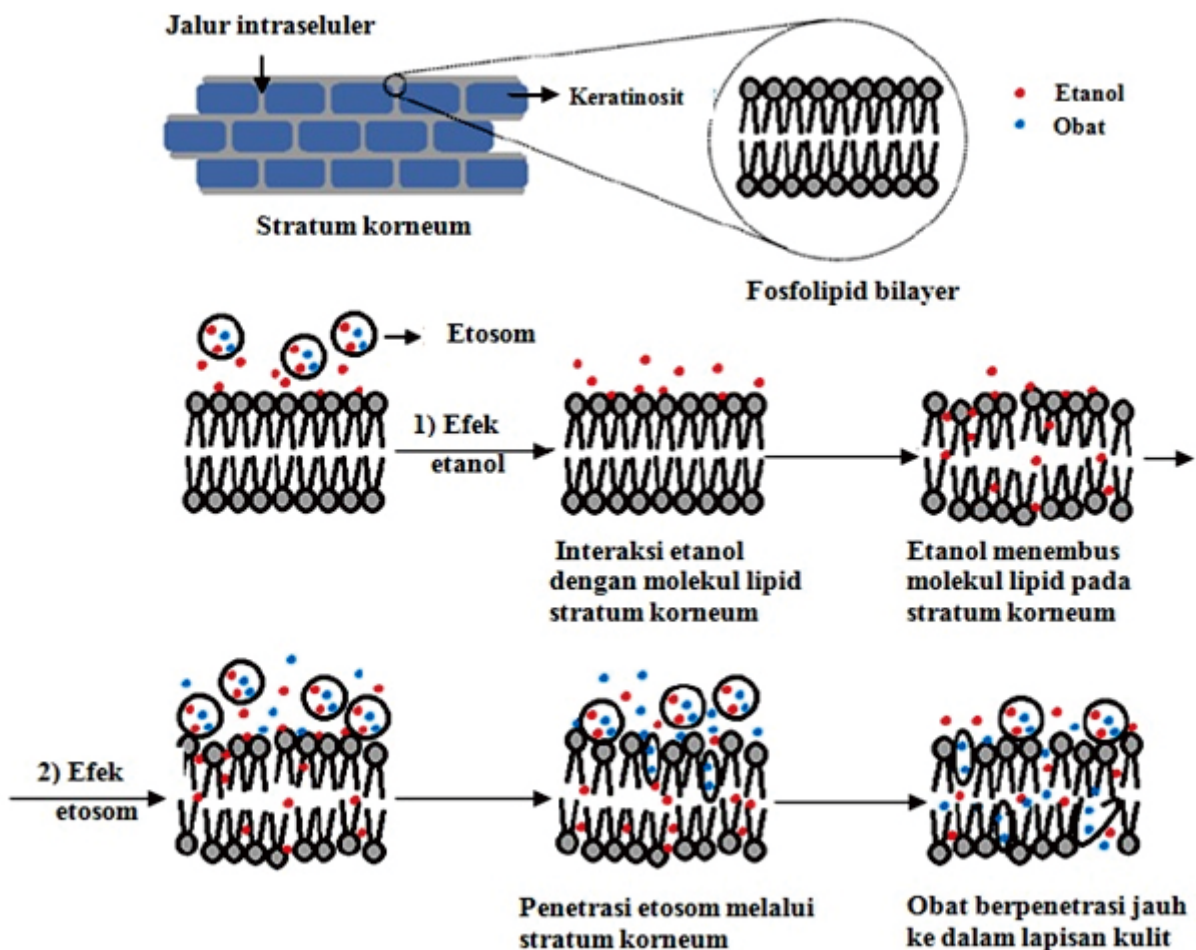
Etosom klasik dilaporkan lebih unggul daripada liposom klasik untuk penghantaran obat karena memiliki ukuran yang lebih kecil. Selain itu, etosom klasik menunjukkan tingkat permeasi kulit dan profil stabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan liposom klasik (Mohanty *et al.*, 2018).

2. **Etosom biner**

Etosom biner dikembangkan dengan menambahkan alkohol jenis lain atau propilen glikol ke dalam etosom klasik. Tingkat permeasi etosom biner pada kulit hampir sama dengan etosom klasik. Alkohol yang paling umum digunakan dalam etosom biner adalah isopropil alkohol (IPA) (Abdulbaqi *et al.*, 2016).

3. **Transetosom**

Sistem etosom ini mengandung komponen dasar etosom klasik dan bahan tambahan, seperti zat peningkat penetrasi atau surfaktan. Vesikel-vesikel transetosom dikembangkan sebagai upaya untuk menggabungkan keunggulan etosom klasik dan liposom yang dapat diubah bentuk (transferom). Tipe transetosom memiliki sifat permeasi kulit yang unggul dibandingkan etosom klasik, karena



Gambar 6. Mekanisme Penetrasi Etosom pada Kulit (Rakesh dan Anoop, 2012)

Tabel 1. Perbandingan Etosom Klasik, Etosom Biner, dan Transetosom (Abdulbaqi dkk., 2016)

Parameter	Etosom Klasik	Etosom Biner	Transetosom
Komposisi	1. Obat/agen terapeutik 2. Fosfolipid 3. Etanol 4. Air	1. Obat/agen terapeutik 2. Fosfolipid 3. Etanol 4. Propilen glikol atau alkohol lainnya 5. Perekat 6. Air	1. Obat/agen terapeutik 2. Fosfolipid 3. Etanol 4. Surfaktan atau zat peningkat penetrasi 5. Perekat 6. Air
Morfologi	Bulat	Bulat	Bulat teratur atau tidak teratur
Ukuran	Lebih kecil dari liposom klasik	Sama dengan atau lebih kecil dari etosom klasik	Ukuran berdasarkan jenis dan konsentrasi Surfaktan atau zat peningkat penetrasi yang digunakan
Zeta potensial	Bermuatan negatif	Bermuatan negatif	Bermuatan positif atau negatif
Efisiensi	Lebih tinggi dari liposom klasik	Biasanya lebih tinggi daripada etosom klasik	Biasanya lebih tinggi daripada etosom klasik
Permeasi kulit	Biasanya lebih tinggi dari liposom klasik	Biasanya sama atau lebih tinggi dari etosom klasik	Biasanya lebih tinggi daripada etosom klasik
Stabilitas	Lebih stabil dibandingkan liposom klasik	Lebih stabil daripada etosom klasik	Kecenderungan stabilitas partikel tidak ditentukan

mengandung etanol dan surfaktan atau zat peningkat penetrasi yang dapat meningkatkan elastisitas etosom (Mohanty *et al.*, 2018; Sultana *et al.*, 2018).

Perbedaan komposisi etosom juga dapat mempengaruhi sifat-sifat lain dari etosom, seperti morfologi, ukuran, maupun stabilitas etosom. Perbedaan etosom klasik, etosom biner dan transetosom dapat dilihat pada Tabel 1.

Mekanisme Penetrasi dan Permeasi Etosom pada Kulit

Etosom sebagai pembawa dapat meningkatkan permeasi dan penetrasi yang lebih dalam pada lapisan kulit dikarenakan adanya kandungan fosfolipid dan konsentrasi etanol yang tinggi pada etosom. Mekanisme penetrasi etosom dapat dilihat pada Gambar 6.

Etanol dan fosfolipid dilaporkan bekerja secara sinergis untuk meningkatkan penetrasi zat aktif ke dalam kulit (Abdulbaqi *et al.*, 2016). Adanya etanol dalam etosom menyebabkan deformabilitas vesikel meningkat. Vesikel pada etosom yang terdeformasi akan masuk ke dalam stratum korneum dan akhirnya melepaskan obat

di lapisan kulit yang lebih dalam. Mekanisme penetrasi etosom melibatkan dua efek yaitu efek etosom dan efek etanol pada lapisan stratum korneum (Zahid *et al.*, 2018).

1. Efek etanol

Mekanisme efek peningkatan penetrasi etosom melalui telah dikenal secara luas (Zahid *et al.*, 2018). Etanol akan menembus ke dalam lipid antar sel dengan cara meningkatkan fluiditas lipid membran sel dan menurunkan kepadatan molekul lipid multilayer dari membran sel. Vesikel etosom yang sangat lunak kemudian akan menembus struktur stratum korneum dan epidermis lainnya sehingga zat aktif dapat berpenetrasi jauh ke dalam lapisan kulit dan menghasilkan efek sistemik (Abdulbaqi *et al.*, 2016).

2. Efek etosom

Fleksibilitas dari vesikel etosom menyebabkan adanya interaksi antara etosom dengan lapisan lipid ganda pada stratum korneum dan bahkan membentuk jalur penetrasi melalui kulit berdasarkan sifat dari partikelnya.

Peningkatan fluiditas lipid pada membran sel yang disebabkan oleh etosom akan menghasilkan peningkatan permeabilitas kulit. Sehingga etosom dengan sangat mudah menembus lapisan kulit yang dalam karena menyatu dengan lipid yang ada pada kulit. Hal ini menyebabkan obat berpenetrasi jauh ke dalam lapisan kulit (Rakesh dan Anoop, 2012; Zahid *et al.*, 2018).

Metode Preparasi Etosom

Etosom dapat disiapkan dengan beberapa metode diantaranya sebagai berikut:

1. Metode dingin

Preparasi etosom menggunakan metode dingin diawali dengan melarutkan fosfolipid, zat aktif dan bahan yang bersifat lipid lainnya dengan etanol di dalam bejana tertutup, pada suhu kamar dan dengan pengadukan kuat (menggunakan *mixer*). Propilen glikol atau poliol lainnya ditambahkan selama proses pengadukan. Campuran ini dipanaskan hingga 30°C di atas *waterbath*. Campuran ditambahkan air yang dipanaskan hingga 30°C dalam bejana terpisah, kemudian diaduk selama 5 menit dalam wadah tertutup. Ukuran vesikel formulasi etosom dapat diturunkan sesuai keinginan menggunakan metode sonikasi. Etosom yang telah jadi formulasi disimpan pada refrigerator (kulkas) (Mohanty *et al.*, 2018).

2. Metode panas

Metode ini diawali dengan mendispersikan fosfolipid ke dalam air dengan cara memanaskannya dalam *waterbath* pada suhu 40°C hingga diperoleh cairan koloid. Pada bejana yang terpisah, etanol dan propilen glikol dicampur dan dipanaskan hingga 40°C. Kedua campuran dicampur pada suhu 40°C (fase organik ditambahkan ke fase air). Setelah itu zat aktif dilarutkan dalam air atau etanol, tergantung pada sifat hidrofilik/hidrofobiknya. Ukuran vesikel formulasi etosom dapat diturunkan sesuai keinginan menggunakan metode sonikasi (Mohanty *et al.*, 2018). Setelah melakukan sonikasi, dapat dilakukan homogenisasi dengan tekanan tinggi untuk mendapatkan etosom yang berukuran nanometer (Thadanki dan Babu, 2015).

3. Metode injeksi

Preparasi etosom menggunakan metode ini diawali dengan melarutkan fosfolipid dan obat ke dalam etanol dan propilen glikol hingga terbentuk vesikel kemudian dipanaskan campuran pada suhu 30°C dalam *waterbath*. Campuran ditambahkan air sedikit demi sedikit dan diaduk dengan kecepatan 700 rpm selama 5 menit pada suhu 30°C. Dilakukan sonikasi sebanyak 3 siklus selama 5 menit, istirahat pada setiap siklus. Formula dimasukkan ke dalam dan disimpan pada suhu 4°C (Jaiswal *et al.*, 2016).

4. Metode optimasi (metode hidrasi film)

Metode optimasi untuk preparasi etosom diawali dengan melarutkan fosfolipid dalam campuran pelarut kloroform:metanol dengan perbandingan 3:1 di dalam labu alas bulat kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* di atas suhu transisi lipid yaitu di atas 60°C dan kecepatan 600 rpm selama 30 menit. Lapisan film tipis akan terbentuk kemudian hidrasi lapisan dengan fosfat buffer saline (pH 7.4) atau campuran hidroetanol (1% b/v) pada 60 rpm selama 1 jam. Selanjutnya sonikasi campuran dalam 3 siklus selama 5 menit. Jika proses sonikasi telah selesai, formula dimasukkan ke dalam dan disimpan pada suhu 4°C (Jaiswal *et al.*, 2016; Sultana *et al.*, 2018).

5. Metode klasik

Metode ini diawali dengan melarutkan fosfolipid dan obat ke dalam etanol dan dipanaskan hingga 30°C ± 1°C di dalam *waterbath*. Campuran kemudian ditambahkan air dengan pengadukan konstan pada 700 rpm. Suspensi vesikel etosom yang dihasilkan, selanjutnya dihomogenisasi dengan cara melewati melalui membran polikarbonat menggunakan pengestrusi selama tiga siklus (Gaikwad dan Ayushi, 2017).

Metode Karakterisasi Etosom

Umumnya, setelah pembuatan etosom maka dilakukan karakterisasi untuk melihat karakteristik etosom yang telah dibuat. Terdapat beberapa metode untuk melakukan karakterisasi etosom yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Pemanfaatan Etosom dalam Sediaan Patch

Sistem etosom bisa diaplikasikan untuk pengobatan infeksi mikroba dan virus pada kulit, antiinflamasi, analgesik dan antipiretik, pengobatan sindrom menopause, dan disfungsi ereksi (Mohanty *et al.*, 2018). Penggunaan etosom sebagai pembawa dalam bentuk sediaan *patch* dapat meningkatkan penetrasi, bioavailabilitas, permeabilitas suatu agen terapeutik, dapat memperpanjang waktu pelepasan obat karena pengeluaran obat terkontrol dan konstan, serta menghindari efek samping obat jika diberikan peroral (Nagadevi *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2011). Selain itu, karena vesikel etosom berukuran nano maka penggunaan pembawa etosom dalam sediaan *patch* dapat memudahkan zat aktif dalam menembus *barier* utama kulit yaitu stratum korneum yang merupakan masalah utama dalam sistem penghantaran transdermal. Etosom meningkatkan kemampuan zat aktif dalam berpenetrasi melalui kulit sehingga sediaan *patch* dapat memberikan efek sistemik (Niu *et al.*, 2019; Suryani dkk., 2017).

Berdasarkan penelitian terdahulu,

Tabel 2. Metode Karakterisasi Etosom

Parameter Karakterisasi	Metode
Morfologi permukaan/ visualisasi	Visualisasi etosom dapat dilakukan menggunakan <i>Transmission Electron Microscope (TEM)</i> dan <i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i> . TEM dan SEM dapat memperlihatkan bentuk vesikel dari etosom (Patrekar dkk., 2015; Niu dkk., 2019).
Ukuran vesikel dan distribusi ukuran	Ukuran etosom dan distribusi ukuran dilakukan secara dinamis dengan menggunakan metode <i>Dynamic Light Scattering (DLS)</i> dengan sistem inspeksi komputerisasi dan menggunakan instrumen <i>Particle Size Analyzer (PSA)</i> (Salmanejad dkk., 2015; Nandure, dkk., 2013).
Efisiensi penjerapan	Kemampuan etosom secara efisien dalam menarik obat lipofilik dan hidrofilik dapat diukur dengan ultrasentrifugasi, metode kolom mini, sentrifugasi dan spektrofotometri fluoresense (Salmanejad dkk., 2015; Gaikwad dan Ayushi, 2017).
Suhu transisi	Suhu transisi vesikel lipid dapat ditentukan dengan menggunakan <i>Differential Scanning Colorimetric (DSC)</i> (Wahid dkk., 2011).
Pengukuran aktivitas tegangan antar muka Kekeruhan	Aktivitas tegangan antarmuka dapat diukur menggunakan <i>du nouy ring tensiometer</i> dengan larutan encer (Wahid dkk., 2011). Kekeruhan dapat diukur dengan menggunakan <i>nephelometer</i> (Wahid dkk., 2011).
Tingkat deformabilitas atau elastisitas pengukuran	Elastisitas pengukuran etosom dapat ditentukan dengan metode ekstruksi. Formulasi etosomal diekstruksi melalui membran filter dengan diameter pori 50 nm (Wahid dkk., 2011).
Zeta potensial	Zeta potensial dapat diukur dengan zeta meter atau menggunakan metode <i>Dynamic Light Scattering (DLS)</i> (Gaikwad dan Ayushi, 2017; Wahid dkk., 2011).
Studi interaksi vesikel-kulit	Interaksi vesikel-kulit dilakukan dengan menggunakan <i>Transmission Electron Microscopy, Confocal Laser Scanning Microscope (CSLM)</i> atau dengan menggunakan mikroskop fluoresensi. Jika menggunakan mikroskop fluoresensi, etosom ditambahkan zat fluoresens seperti <i>rhodamine</i> (Gaikwad dan Ayushi, 2017; Wahid dkk., 2011).
Interaksi fosfolipid-etanol	Interaksi fosfolipid-etanol dapat diuji dengan menggunakan ^{31}P NMR atau dengan <i>Differential Scanning Calorimeter (DSC)</i> (Gaikwad dan Ayushi, 2017; Wahid dkk., 2011).
Kandungan obat	Kandungan obat formulasi etosom diukur dengan teknik <i>High Performance Liquid Chromatography (HPLC)</i> atau spektrofotometri UV (Wahid dkk., 2011).
Studi stabilitas	Studi stabilitas dapat dilakukan menggunakan metode <i>Transmission Electron Microscope (TEM)</i> atau <i>Dynamic Light Scattering (DLS)</i> (Gaikwad dan Ayushi, 2017; Wahid dkk., 2011).
Studi penetrasi	Tingkat penetrasi kulit dari etosom dapat ditentukan menggunakan <i>Confocal Laser Scanning Microscope (CLSM)</i> (Wahid dkk., 2011).
Permeasi/deposisi kulit secara in vitro	Karakteristik permeasi kulit dari formulasi dapat dilakukan dengan menggunakan metode difusi franz dengan media difusi buatan atau membran biologis seperti kulit manusia bagian epidermis, kulit perut tikus, kulit perut tikus, dan kulit kelinci (Patrekar dkk., 2015; Wahid dkk., 2011); Limsuwan dkk., 2017).

terdapat beberapa obat yang telah diformulasi dalam *patch* etosom yang dapat dilihat pada Tabel 3. Rakesh dan Anoop (2012) telah menyebutkan bahwa Touitou dkk telah melakukan penelitian secara *in vivo* untuk membandingkan efisiensi *patch* etosom testosteron yang telah diformulasi dengan *patch* transdermal testosteron yang telah dipasarkan (Testoderm® *patch*) pada hewan uji. Hasil penelitian yang diperoleh yaitu permeasi dari *patch* etosom testosteron hampir 30 kali lebih tinggi dibandingkan dengan Testoderm® *patch*.

Hasil penelitian Nagadevi *et al.*, 2014 juga menyatakan bahwa *patch* etosom Tizanidine hidroklorida menunjukkan persentase pelepasan obat yang baik, dengan demikian disimpulkan bahwa etosom adalah pembawa yang sangat menjanjikan sebagai pembawa obat khususnya sediaan *patch* transdermal. Penelitian Liu *et al.*, 2011 juga menjelaskan bahwa *patch* etosom Ligustrazine memiliki keunggulan banyak keunggulan dibandingkan *patch* Ligustrazine konvensional diantaranya yaitu berdasarkan hasil uji pelepasan diperoleh kurva pelepasan *in vitro* dari *patch* etosom Ligustrazine yang konstan selama 24 jam yang menunjukkan efek pelepasan berkelanjutan yang baik serta nilai AUC *patch* etosom Ligustrazine 2,12 kali lipat lebih besar dari pada kelompok *patch* Ligustrazine konvensional.

Kumar dan Patra (2020) juga melakukan penelitian mengenai *patch* etosom yaitu memformulasikan *patch* etosom Duloxetine dan diperoleh hasil yaitu peningkatan penetrasi Duloxetine serta formula *patch* etosom Duloxetine menunjukkan profil pelepasan obat yang diperpanjang dibandingkan sediaan konvensional. Penelitian lain juga menjelaskan bahwa formulasi *patch* etosom Clopidogrel menunjukkan pola pelepasan yang baik serta studi karakterisasi telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dan mengkonfirmasi bahwa formulasi *patch* berbasis etosom yang digunakan untuk penghantaran Clopidogrel sebagai antiplatelet sangat memungkinkan dikarenakan dapat meningkatkan bioavailabilitas Clopidogrel.

Preparasi Patch Etosom

Patch etosom dibuat secara terpisah antara *patch* dan etosom. *Patch* disiapkan setelah pembuatan etosom terlebih dahulu. Metode umum yang digunakan dalam pembuatan *patch* adalah metode *solvent casting* atau penguapan pelarut. Pembuatan *patch* dengan metode ini dilakukan dengan melarutkan polimer yang akan digunakan dalam pelarut yang sesuai setelah itu dilakukan penambahan *enhancer*. Pencampuran dilakukan menggunakan *magnetic stirrer*. Jika semua

polimer dan *enhancer* telah tercampur homogen, maka suspensi etosom yang telah disiapkan sebelumnya diinkorporasikan ke dalam campuran polimer *patch*. Kemudian dilakukan pengadukan untuk mendapatkan campuran suspensi etosom dan larutan polimer yang homogen. Setelah terbentuk campuran homogen, dimasukkan *plasticizer* kemudian diaduk lagi hingga homogen. Selanjutnya, dilakukan penguapan pelarut dengan cara larutan yang telah dihasilkan dituangkan ke dalam cetakan dan ditunggu hingga kering (biasanya selama 24 jam), pada suhu ruang. Cetakan disimpan dalam desikator untuk menghilangkan kelebihan air di dalamnya (Nagadevi *et al.*, 2014).

Evaluasi Sediaan Patch Etosom

1. Uji organoleptik

Pengujian organoleptik ini dilakukan secara visual untuk mengamati warna, bau, dan kondisi permukaan *patch* yang dihasilkan selama 24 jam. Parameter uji ini yaitu *patch* yang dihasilkan harus halus, transparan, dan tidak memiliki bau (Hermanto dkk., 2019; Fatmawaty dkk., 2017).

2. Uji pH

Uji pH dilakukan dengan cara mengukur pH pada permukaan *patch*. Persyaratan pH sediaan *patch* adalah harus sesuai dengan pH kulit agar tidak mengiritasi kulit yaitu dalam rentang 5–6,5 (Hermanto dkk., 2019).

3. Uji Ketebalan

Uji ketebalan *patch* dilakukan untuk mengetahui ketebalan pada setiap sediaan dengan menggunakan jangka sorong. Parameter uji ini yaitu ketebalan *patch* tidak lebih dari 1 mm (Arifin dkk., 2019).

4. Pengujian Bobot

Uji ini dilakukan untuk mengetahui bobot sediaan *patch*. Sediaan *patch* diambil sebanyak 6 buah kemudian ditimbang dan dilihat variasi bobotnya. Parameter uji ini yaitu bobot *patch* yang diharapkan sebesar 500 mg (Arifin dkk., 2019).

5. Pengujian kadar air

Pengujian kadar air dilakukan menggunakan metode *thermogravimetri* yaitu dengan cara *patch* ditimbang terlebih dahulu kemudian dikeringkan di dalam oven pada suhu $105 \pm 5^\circ\text{C}$ selama satu jam dan selanjutnya didinginkan pada desikator. Bobot *patch* diukur kembali. Kadar air sediaan *patch* dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\% \text{ kadar air} = \frac{\text{berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{berat awal}} \times 100\%$$

Tabel 3. Pemanfaatan Etosom sebagai Pembawa dalam Bentuk Sediaan Patch

Zat Aktif	Aktivitas Farmakologis	Permasalahan Obat Konvensional	Hasil Sediaan dengan Patch Etosom	Referensi
Tizanidine Hidroklorida	Untuk mengatasi kejang otot	Pelepasan obat tidak dapat diatur	Pelepasan obat terkontrol dan konstan	Nagadevi dkk., 2014
Ligustrazine	Untuk angina pektoris	Bioavailabilitas rendah	Meningkatkan penetrasi dan bioavailabilitas <i>Ligustrazine</i>	Liu dkk., 2011
Clopidogrel	Antiplatelet	Bioavailabilitas rendah, efek samping oral, frekuensi dosis besar	Meningkatkan bioavailabilitas, menghindari efek samping serta frekuensi pemberian obat berkurang	Shukla dkk., 2016
Duloxetine	Antidepresan	Pemeabilitas rendah	Meningkatkan permeabilitas, mengurangi frekuensi dosis, memperpanjang pelepasan obat, dan menghindari efek samping obat per oral.	Kumar dan Patra, 2020
Insulin	Anti-hiperlikemia	Sediaan injeksi tidak nyaman digunakan	Meningkatkan kenyamanan pasien serta memberikan efek terapi yang lama dengan sekali pemakaian	Wahid dkk., 2011
Klonazepam	Antiepilepsi	Permeabilitas buruk	Meningkatkan fluks transdermal serta meningkatkan permeabilitas Klonazepam	Salmannejad dkk., 2015
Testosteron	Untuk mengatasi defisiensi hipogonadisme	Bioavailabilitas rendah karena mengalami <i>first pass effect</i>	Meningkatkan permeasi dan bioavailabilitas Testosteron	Abdulbaqi dkk., 2016
Febrifugine	Antimalaria	Mengalami <i>first pass effect</i>	Terhindar <i>first pass effect</i> dan meningkatkan penetrasi Febrifugine	Shen dkk., 2015

Persyaratan kadar air yang baik pada *patch* yaitu kurang dari 10% (Arifin dkk., 2019).

1. Uji freeze thaw

Uji *freeze thaw* dilakukan untuk mengetahui stabilitas fisik sediaan *patch* terhadap suhu. Uji ini dilakukan sebanyak 5 siklus pada suhu 4°C dan 40°C. Parameter uji ini yaitu *patch* tetap dalam keadaan stabil walaupun disimpan pada suhu dingin atau suhu panas (Nurmesa dkk., 2019).

KESIMPULAN

Penggunaan etosom dalam bentuk sediaan *patch* terbukti dapat meningkatkan penetrasi, permeabilitas dan bioavailabilitas dari suatu obat tertentu, serta dapat memperpanjang waktu pelepasan obat karena pelepasannya secara terkontrol dan konstan. Beberapa obat yang telah diformulasi menjadi bentuk sediaan *patch* dengan menggunakan pembawa etosom antara lain Tizanidine Hidroklorida, Ligustrazin, Clopidogrel, Duloxetine, Klonazepam, Testosteron, Febrifugine dan Insulin. Pengembangan sistem penghantaran obat berbasis etosom untuk dalam bentuk sediaan *patch* masih terus dikembangkan dan diteliti lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulbaqi, I.M., Darwis, Y., Khan, N.A.K., Assi, R.A., dan Khan, A.A., 2016. Ethosomal Nanocarriers: The Impact of Constituents and Formulation Techniques on Ethosomal Properties, In Vivo Studies, and Clinical Trials. *International Journal of Nanomedicine*, 11(1), 2279–2304.
- Akib, N.I., Suryani, Halimahtussaddiyah, R., dan Prawesti, N., 2014. Preparasi Fenilbutazon dalam Pembawa Vesikular Etosom dengan Berbagai Variasi Konsentrasi Fosfatidilkolin dan Etanol. *Medula*, 2(1), 112–118.
- Alagumuthu, M., Dahiya, D., dan Nigam, P.S., 2019. Phospholipid: the Dynamic Structure Between Living and non-Living World; a Much Obligatory Supramolecule for Present and Future. *AIMS Molecular Science*, 6(1), 1–19.
- Arifin, A., Sartini, dan Marianti, 2019. Evaluasi Karakteristik Fisik dan Uji Permeasi pada Formula *Patch* Aspirin Menggunakan Kombinasi Etilselulosa dengan Polivinilpirolidon. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(1), 40–49.
- Bodade, S.S., Shaikh, K.S., Kamble, M.S., dan Chaudhari, P.D., 2013. A Study on Ethosomes as Mode for Transdermal Delivery of an Antidiabetic Drug. *Drug Delivery*, 20(1), 40–46.
- Bragagni, M., Mennini, N., Maestrelli, F., Cirri, M., dan Mura, P., 2012. Comparative Study of Liposomes, Transfersomes and Ethosomes as Carriers for Improving Topical Delivery of Celecoxib. *Drug Delivery*, 19(7), 354–361.
- Dave, V., Kumar, D., Lewis, S., dan Paliwal, S., 2010. Ethosome for Enhanced Transdermal Drug Delivery of Aceclofenac. *International Journal of Drug Delivery*, 2(1), 81–92.
- Ermawati, D.E., dan Prilantari, H.U., 2019. Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan *Matrix-based Patch* Ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2(1), 109–119.
- Fatmawaty, A., Nisa, M., Irmayani, dan Sunarti, 2017. Formulasi *Patch* Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus Alba* L.) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Prolidon dan Etil Selulosa. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 2(1), 17–20.
- Fiume, M.M., Bergfeld, W.F., Belsito, D.V., Hill, R.A., Klaassen, C.D., Liebler, D., Jr, J.G.M., Shank, R.C., Slaga, T.J., Snyder, P.W., dan Andersen, F.A., 2012. Safety Assessment of Propylene Glycol, Tripropylene Glycol, and PPGs as Used in Cosmetics. *International Journal of Toxicology*, 31(2), 245S–260S.
- Gaikwad, Kaveri A.B.S., dan Somwanshi, A.P., 2017. Ethanolic Vesicles: A Novel Approach to Enhance Transdermal Drug Delivery. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 7(1), 7440–7450.
- Hendrardi, N., Isnaeni, N., Fridayanti, A., dan Pujianti, E., 2011. Optimasi Sediaan Transdermal Patch Natrium Diklofenak Tipe Matriks. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(3), 112–119.
- Hermanto, F.J., Lestari, F., Hermawati, C., dan Nurviana, V., 2019. Evaluasi Sediaan *Patch* Daun Handeulem (*Graptophyllum griff* L.) sebagai Penurun Panas. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 19(2), 208–217.
- Jaiswal, P.K., Kesharwani, S., Kesharwani, R., dan Patel, D.K., 2016. Ethosome: A New Technology Used as Topical and Transdermal Delivery System. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 6(3), 6–17.
- Kumar, E., dan Patra, N., 2020. Development Characterization Optimization of Ethosome Containing Duloxetine for

- Transdermal Delivery. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(2), 652–659.
- Limsuwan, T., Boonme, P., Khongkow, P., dan Amnuait, T., 2017. Ethosomes of Phenylethyl Resorcinol as Vesicular Delivery System for Skin Lightening Applications. *BioMed Research International*, 2(3), 1–12.
- Liu, X., Liu, H., Liu, J., He, Z., Ding, C., Huang, G., Zhou, W., dan Zhou, L., 2011. Preparation of a Ligustrazine Ethosome Patch and its Evaluation in Vitro and in Vivo. *International Journal of Nanomedicine*, 6(1), 241–247.
- Ma, H., Guo, D., Fan, Y., Wang, J., Cheng, J., dan Zhang, X., 2018. Paenol-Loaded Ethosomes as Transdermal Delivery Carriers: Design, Preparation and Evaluation. *Molecule*, 23(7), 1–15.
- Mohanty, D., Mounika, A., Bakshi, V., Haque, A.M., dan Sahoo, K.C., 2018. Ethosomes: A Novel Approach for Transdermal Drug Delivery. *International Journal of ChemTech Research*, 11(8), 219–226.
- Nagadevi, B., Kumar, K.S., Venkanna, P., dan Prabhakar, D., 2014. Formulation and Characterisation of Tizanidine Hydrochloride Loaded Ethosomes Patch. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(4), 199–205.
- Nandure, H.P., Prashant, P., Prabhajan, G., dan Vidya, L., 2013. Ethosome: A Novel Drug Carrier International Journal of Pharmaceutical Sciences and Allied Research (Impact Factor 3.181). *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 2(3), 18–30.
- Niu, X.Q., Zhang, D.P., Bian, Q., Feng, X.F., Li, H., Rao, Y.F., Shen, Y.M., Geng, F.N., Yuan, A.R., Ying, X.Y., dan Gao, J.Q., 2019. Mechanism Investigation of Ethosomes Transdermal Permeation. *International Journal of Pharmaceutics*, 2(1), 1–13.
- Nurmesa, A., Nurhabibah, dan Najihudin, A., 2019. Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik Patch Transdermal Alkaloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotiana tobacum* Linn) dengan Variasi Polimer dan Asam Oleat. *Jurnal Penelitian Farmasi Herbal*, 2(1), 1–8.
- Pandey, V., Golhani, D., dan Shukla, R., 2015. Ethosomes: Versatile Vesicular Carriers for Efficient Transdermal Delivery of Therapeutic Agents. *Drug Delivery*, 22(8), 988–1002.
- Patrekar, P.V., Inamdar, S.J., Mali, S.S., Mujib, M.T., Ahir, A.A., dan Hosmani A.H., 2015. Ethosomes As Novel Drug Delivery System: A Review. *The Pharma Innovation Journal*, 4(49), 10–21.
- Prabhakara, P., Koland, M., Vijaynarayana, K., Harish N.M., Shankar G., Mohd G.A., Narayana C.R., dan Satyanarayana D., 2010. Preparation and Evaluation of Transdermal Patches of Papaverine Hydrochloride. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 1(3), 259–266.
- Prasanthi, D., dan Lakshmi, P.K., 2012. Development of Ethosomes with Taguchi Robust Design-Based Studies for Transdermal Delivery of Alfuzosin Hydrochloride. *International Current Pharmaceutical Journal*, 1(11), 370–375.
- Purnamasari, N., Alatas, F., dan Gozali, D., 2019. Formulasi dan Evaluasi Transdermal Patch Kalium Diklofenak. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(1), 43–48.
- Rahim, F., Deviarny, C., Yenti, R., dan Ramadani, P., 2016. Formulasi Sediaan Patch Transdermal dari Rimpang Rumput Teki (*Cyperus Rotundus* L.) untuk Pengobatan Nyeri Sendi pada Tikus Putih Jantan. *Scientia: Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, 6(1), 1–6.
- Rakesh, R., dan Anoop, K.R., 2012. Ethosomes for Transdermal and Topical Drug Delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(3), 17–24.
- Ramadhani, U.K.S., Djajadisastra, J., dan Iskandarsyah, I., 2017. Pengaruh Polimer dan Peningkat Penetrasi Terhadap Karakter Penetrasi Matriks Sediaan Patch Transdermal Karvedilol. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 15(2), 120–127.
- Ramadan, D., dan Mun'im, A., 2016. Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Penghantaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(2), 118–127.
- Salmannejad, F., Ghari, T., dan Toliyat, T., 2015. Formulation and Evaluation of Ethosomes for Transdermal Delivery of Clonazepam. *International Journal of Biosciences*, 6(5), 308–316.
- Shen, S., Liu, S.Z., Zhang, Y.S., Du, M.B., Liang, A.H., Song, L.H., dan Ye, Z.G., 2015. Compound Antimalarial Ethosomal Cataplasm: Preparation, Evaluation, and Mechanism of Penetration Enhancement. *International Journal of Nanomedicine*, 10(1), 4239–4253.
- Shukla, T., Verma, A., Upmanyu, N., Mishra, S. S., dan Shilpi, S., 2016. Development and Characterization of Clopidogrel-loaded Ethosomal Transdermal Patch for Antiplatelet Effect. *Asian Journal of*

- Pharmaceutics*, 10(4), S680–S686.
- Singh, A., dan Bali, A., 2016. Formulation and Characterization of Transdermal Patches for Controlled Delivery of Duloxetine Hydrochloride. *Journal of Analytical Science and Technology*, 7(1), 1–13.
- Sultana, B., Rajak, P., Bhuyan, B., Patra, E., Baruah, A., dan Paul, D., 2018. Therapeutic Potential of Herbal Ethosome in Applied Nanotechnology. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*, 4(4), 443–454.
- Suryani, Musnina, W.O.S., dan Anto, A.S., 2017. Optimasi Formula Matriks Patch Transdermal Nanopartikel Teofilin dengan Menggunakan Metode Simplex Lattice Design (SLD). *Majalah Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, 3(1), 26–32.
- Thadanki, M., dan Babu, A.K., 2015. Review on Ethosomes: A Novel Approach of Liposomes. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*, 6(1), 4171–4176.
- Wahid, A.A., Ravouru, N., dan Lakshman, S.R., 2011. Ethosomes: A Tool for Transdermal Drug Delivery, *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, 5(1), 972–981.
- Wusnah, Bahri, S., dan Hartono, D., 2016. Proses Pembuatan Bioetanol dari Kulit Pisang Kepok (*Musa acuminata B.C*) secara Fermentasi. *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*, 5(1), 48–56.
- Zahid, S. R., Upmanyu, N., Dangi, S., Ray, S. K., Jain, P., dan Parkhe, G., 2018. Ethosome: A Novel Vesicular Carrier for Transdermal Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(6), 318–326.