

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI *ETHOSOME* PEMBAWA
VESIKEL DEKSAMETASON DENGAN VARIASI KONSENTRASI
SOYA LESITIN, PROPILEN GLIKOL, DAN ETANOL 96%
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh:

PUTRI AGUSTI ASGAF

08061381419065

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2018

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil: OPTIMASI DAN KARAKTERISASI *ETHOSOME*
PEMBAWA VESIKEL DEKSAMETASON DENGAN
VARIASI KONSENTRASI SOYA LESITIN, PROPILEN
GLIKOL, DAN ETANOL 96% MENGGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL

Nama Mahasiswa : PUTRI AGUSTI ASGAF

NIM : 08061381419065

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 15 Mei 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 23 Mei 2018

Pembimbing:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 197103101998021002
2. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)
NIP. 198803252015042002

Pembahas:

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 195810261987032002
2. Fitrya, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 197212101999032001
3. Annisa Amriani S., M.Farm., Apt. (.....)
NIPUS. 198412292014082201

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI

Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : OPTIMASI DAN KARAKTERISASI *ETHOSOME*
PEMBAWA VESIKEL DEKSAMETASON DENGAN
VARIASI KONSENTRASI SOYA LESITIN, PROPILLEN
GLIKOL, DAN ETANOL 96% MENGGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL

Nama Mahasiswa : PUTRI AGUSTI ASGAF

NIM : 08061381419065

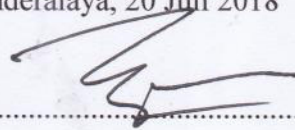
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 04 Juli 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 20 Juli 2018

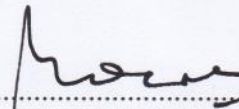
Ketua:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

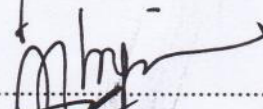
(.....

.....)

Anggota:

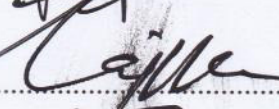
1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002

(.....

.....)

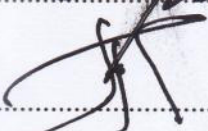
2. Fitrya, M.Si., Apt.
NIP. 197212101999032001

(.....

.....)

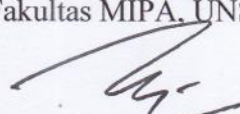
3. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198803252015042002

(.....

.....)

4. Annisa Amriani S., M.Farm., Apt.
NIPUS. 198412292014082201

(.....

.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

(.....

.....)

Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Putri Agusti Asgaf

NIM : 08061381419065

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 01 Agustus 2018
Penulis,



Putri Agusti Asgaf
NIM. 08061381419065

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Putri Agusti Asgaf
NIM : 08061381419065
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Optimasi dan Karakterisasi *Ethosome* Pembawa Vesikel Deksametason Dengan Variasi Konsentrasi Soya Lesitin, Propilen Glikol, Dan Etanol 96% Menggunakan Desain Faktorial” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 01 Agustus 2018
Penulis,



Putri Agusti Asgaf
NIM. 08061381419065

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

-Subhanallah, walhamdulillah, wala ilahailallah, Allahuakbar-

Skripsi ini kupersembahkan kepada Allah SWT, kekasih Allah Nabi Muhammad SAW, Ayah dan Ibuku tersayang, keluargaku tercinta, beserta para sahabat dan orang-orang terdekatku

"Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari semua urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap" (Q.S Al-Insyirah : 5-8)

Ilmu itu diperoleh dari lidah yang gemar bertanya serta akal yang suka berpikir.

- Abdullah bin Abbas -

Motto:

Untuk ribuan tujuan yang harus dicapai, untuk jutaan impian yang akan dikejar, untuk sebuah pengharapan, agar hidup jauh lebih bermakna, hidup tanpa mimpi ibarat arus sungai. Mengalir tanpa tujuan. Teruslah belajar, berusaha, dan berdoa untuk menggapainya.

Jatuh berdiri lagi. Kalah mencoba lagi. Gagal bangkit lagi.

Never give up!

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin. Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nya lah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi dan Karakterisasi *Ethosome* Pembawa Vesikel Deksametason Dengan Variasi Konsentrasi Soya Lesitin, Propilen Glikol, dan Etanol 96% Menggunakan Desain Faktorial”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Kedua orang tuaku, yaitu Ayah (Asgaf Arief, SE.) dan Ibu (Yurna Eliza) tercinta, yang selalu melangitkan do'a pada Yang Maha Kuasa agar semuanya berjalan lancar, memberikan keteladanan, motivasi, dukungan moril, dan materil. Mereka pula yang mengajarku agar tetap selalu berusaha dan tawakal kepada Allah dan tiada hentinya memberikan semangat.
2. Adikku (Maulana Akhsan Asgaf) tersayang yang tak henti mendo'akan, memberikan semangat, perhatian, selalu menemani, memberikan canda tawa agar tak lelah dalam menjalani perkuliahan dan penelitian.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku pembimbing pertama dan Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
5. Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah banyak memberikan arahan, saran, wawasan, motivasi, semangat, dan perhatian dari awal perkuliahan hingga akhirnya skripsi berhasil diterbitkan.
6. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Dr. Budi Untari, M.Si.,

Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Fitrya, M.Si., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Ibu Nikita Surya, M.Si., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm. Klin., Apt., Bapak Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt. telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.

7. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Putri, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
8. Sahabat-sahabat DSSPDAM tersayang (Merie, Syabrina, Diva, Adelia, Dyah, dan Silvia) yang selalu ada, mewarnai hari-hariku, berbagi canda dan tawa, setia dan selalu membantu, memberikan do'a, saling menguatkan, dan memberikan semangat selama perkuliahan.
9. Partner penelitian terbaik "WARKOP" (Sonia Dea Octalia, S.Farm dan Ditria Puteri, S.Farm) yang telah memberikan bantuan, masukan, doa, dan semangat dalam menyelesaikan skripsi kami. Mereka yang selalu sabar dan mewarnai hari-hariku selama masa penelitian.
10. Teman teman organisasi terbaik (Adnan, Hendro, Ridho, Eka Windi, In, dan Asfa) yang selalu memberikan pengetahuan, nasihat, semangat serta canda tawa selama bergabung di organisasi maupun di perkuliahan ini.
11. Sahabat Liposome Modif (Fiony Larasati dan Mesri Winda) yang telah membantu, berbagi ilmu, dan memberikan semangat selama penelitian.
12. Teman TTGA (Ipik, Evi, Riska, Tiara, Ayik, Ridi, Hertia, Deli, Fiddah, Annisa, Risti, Duha, Eka Aminati) yang mampu menciptakan canda tawa, kenangan pahit manis, dan bantuan selama penelitian.
13. Kakak asuh (Erin Shabrina S.Farm) yang telah banyak berbagi ilmu, memberikan semangat, dan ikhlas membantu selama perkuliahan dan penelitian ini.
14. Siapapun yang telah memberikan do'a, dorongan serta bantuan, Allah jualah yang Maha bijaksana dan Maha pembalas dengan sangat sempurna.

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu

selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah memberkahi dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 01 Agustus 2018
Penulis,



Putri Agusti Asgaf
NIM. 08061381419065

Optimization and Characterization of Ethosome Dexamethasone Formula with Soy Lechitin, Propylen Glycol, and Ethanol 96% Variation using Factorial Design

Putri Agusti Asgaf
08061381419065

ABSTRACT

Preparation of dexamethasone into ethosome scale aims to resolve the permeability problem (biopharmaceutical classification system III) and to increase penetration through the skin. Cooling method is used in preparing dexamethasone encapsulated by soy lechitin, propylene glycol, and ethanol 96%. The optimization of dexamethasone ethosome formula with factorial design 2^3 in Design Expert[®]10 software is useful to determine the effect of soy lechitin, propylene glycol, and ethanol 96% factor on pH, viscosity, and percent efficiency encapsulation (%EE) as responses. The proportion optimum formula components obtained were 1% soy lechitin, 10% prpropylene glycol, and 20% ethanol 96% concentration with the response values which resulted pH of 6.42, viscosity of 1.26 cP, and percent efficiency encapsulation (%EE) of 90.56%. The optimum of soy lechitin, propylene glycol, and ethanol 96% were known to increase percent efficiency encapsulation (%EE). The resulting diameter, PDI (poly dispersity index), and zeta potential analysis of the optimum formula were 352.3 nm, 0.441, and -20.7 mV. Particle penetration testing has been done through in vitro diffusion test, using the Franz Diffusion Cell. The diffusion test showed the highest diffusion percent value on dexamethasone ethosome ($92.95\% \pm 0.23$) compared with pure dexamethasone ($47.72\% \pm 0.32$), and dexamethasone cream ($82.17\% \pm 1.83$). The compartement analysis using WinSAAM[®] program showed that optimum formula followed 2 compartement model. Stability of dosage form was tested through heating cooling cycle method showed a decrease of significant level in each cycle. Ethosome produced have good characteristics but have a poor stability.

Keyword(s): dexamethasone, ethosome, soy lechitin, propylene glycol, ethanol 96%

Optimasi dan Karakterisasi *Ethosome* Pembawa Vesikel Dekسامetason dengan Variasi Konsentrasi Soya Lesitin, Propilen Glikol, dan Etanol 96% menggunakan Desain Faktorial

**Putri Agusti Asgaf
08061381419065**

ABSTRAK

Pembuatan deksametason ke dalam skala *ethosome* bertujuan untuk mengatasi permasalahan permeabilitas (*biopharmaceutical classification system* III) dan meningkatkan kemampuan penetrasi pada kulit. Metode dingin digunakan dalam mempersiapkan deksametason yang terenkapsulasi oleh soya lesitin, propilen glikol, dan etanol 96%. Optimasi formula *ethosome* deksametason dengan desain faktorial 2^3 pada *software* Design Expert[®]10 berguna untuk mengetahui pengaruh faktor konsentrasi soya lesitin, propilen glikol, dan etanol 96% terhadap respon pH, viskositas, dan persen efisiensi enkapsulasi (%EE) yang dihasilkan. Proporsi komponen formula optimum yang didapatkan yaitu konsentrasi soya lesitin 1%, propilen glikol 10%, dan etanol 96% 20% dengan nilai respon pH 6,42, viskositas 1,26 cP, dan persen efisiensi enkapsulasi (%EE) 90,56%. Konsentrasi soya lesitin, propilen glikol, dan etanol 96% yang optimal diketahui mampu menaikkan persen efisiensi enkapsulasi (%EE). Hasil analisis diameter, PDI (*poly dispersity index*), dan zeta potensial formula optimum yang dihasilkan masing-masing sebesar 352,3 nm, 0,441 dan -20,7 mV. Pengujian penetrasi partikel dilakukan melalui uji difusi secara *in vitro*, menggunakan alat *Franz diffusion cell*. Hasil uji difusi menunjukkan nilai persen terdifusi tertinggi pada *ethosome* deksametason ($92,95\% \pm 0,23$) dibandingkan dengan zat aktif murni ($47,72\% \pm 0,32$), dan krim deksametason ($82,17\% \pm 1,83$). Analisis kompartemental menggunakan program WinSAAM[®] memperlihatkan bahwa formula optimum mengikuti model 2 kompartemen. Pengujian stabilitas dengan metode *heating cooling cycle* menunjukkan penurunan kadar yang signifikan pada setiap siklusnya. *Ethosome* yang dihasilkan memiliki karakteristik yang baik namun cenderung kurang stabil.

Kata kunci: deksametason, *ethosome*, soya lesitin, propilen glikol, etanol 96%

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
SURAT PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Dekسامetason	6
2.1.1 Sifat Fisikokimia	7
2.1.2 Inkompatibilitas	8
2.1.3 Farmakokinetika dan Farmakodinamik	8
2.1.4 Sediaan, Dosis, Indikasi dan Kontraindikasi	9
2.1.5 Mekanisme Kerja	9
2.1.6 Efek Samping	12
2.2 <i>Ethosome</i>	12
2.2.1 Komposisi <i>Ethosome</i>	13
2.2.1.1 Lesitin	14
2.2.1.2 Propilen Glikol	16
2.2.1.3 Etanol	17
2.2.2 Keuntungan <i>Ethosome</i>	18
2.2.3 Mekanisme Penetrasi <i>Ethosome</i>	18
2.2.4 Metode Pembuatan <i>Ethosome</i>	21
2.3 Karakterisasi <i>Ethosome</i> Deksametason	21
2.3.1 pH <i>Ethosome</i>	21
2.3.2 Viskositas	21
2.3.3 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	22
2.3.4 Distribusi Partikel	24
2.3.5 Stabilitas	24
2.3.6 Zeta Potensial	25
2.3.7 FTIR (<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)	26

2.3.8 Uji Difusi	27
2.3.7.1 Analisis Kompartemental	28
2.4 <i>Design of Experiments</i> (DOE)	29
2.4.1 Desain Faktorial	30
2.4.2 Analisis Data dengan Desain Faktorial	30
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	32
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	32
3.2 Alat dan Bahan	32
3.2.1 Alat	32
3.2.2 Bahan	32
3.3 Metodologi Penelitian	33
3.3.1 Penentuan Dosis	33
3.3.2 Penentuan Formula dengan Desain Faktorial	33
3.3.3 Pembuatan <i>Ethosome</i> Deksametason	34
3.3.4 Karakterisasi <i>Ethosome</i> Deksametason	34
3.3.4.1 pH <i>Ethosome</i>	34
3.3.4.2 Viskositas	35
3.3.4.3 Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	35
a. Pembuatan Kurva Kalibrasi	35
b. Pengukuran Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	36
3.3.5 Penentuan Formula Optimum	36
3.3.6 Karakterisasi Formula Optimum <i>Ethosome</i> Deksametason	37
3.3.6.1 Distribusi Partikel dan Zeta Potensial	37
3.3.6.2 FTIR (<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)	38
3.3.6.3 Pengujian Difusi <i>In vitro</i>	38
a. Pembuatan Larutan <i>Phosphate Buffer Saline</i> pH 7,4	38
b. Pembuatan Kurva Kalibrasi	39
c. Pengujian dengan Franz <i>diffusion cell</i>	39
3.3.6.4 Stabilitas <i>Ethosome</i>	40
3.3.7 Analisis Data	40
3.3.7.1 pH, Viskositas, dan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	40
3.3.7.2 Perbandingan Hasil Uji dan Hasil Prediksi Design Expert [®] 10)	40
3.3.7.3 Analisis Data Difusi	41
3.3.7.4 <i>Analysis of Variance</i> (ANOVA) Uji Difusi dan Stabilitas	42
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	43
4.1 Preparasi Bahan	43
4.2 Pembuatan <i>Ethosome</i> Deksametason	45
4.3 Analisis <i>Ethosome</i> Deksametason	47
4.3.1 Analisis pH <i>Ethosome</i> Deksametason	47
4.3.2 Analisis Viskositas <i>Ethosome</i> Deksametason	49
4.3.3 Analisis Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	52
4.4 Analisis Korelasi Respon	57

4.4 Optimasi dan Penentuan Formula <i>Ethosome</i> Deksametason	58
4.6 Analisis Formula Optimum <i>Ethosome</i> Deksametason	62
4.7 Karakterisasi dan Pegujian Formula Optimum <i>Ethosome</i>	
Deksametason	63
4.7.1 Diameter, Distribusi Partikel dan Zeta Potensial Partkel	64
4.7.2 Analisis FTIR (<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)	66
4.7.3 Uji Difusi <i>Ethosome</i> Deksametason.....	68
4.7.4 Analisis Kompartemen Hasil Difusi <i>Ethosome</i>	
Deksametason	71
4.7.5 Uji Stabilitas <i>Ethosome</i> Deksametason	73
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	7
5.1 Kesimpulan	77
5.2 Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA	79
LAMPIRAN	86
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	133

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Susunan level variabel bebas	33
Tabel 2. Formula <i>ethosome</i> deksametason	34
Tabel 3. Kelompok pengujian	40
Tabel 4. pH <i>ethosome</i> deksametason	48
Tabel 5. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap pH <i>ethosome</i> deksametason	48
Tabel 6. Viskositas <i>ethosome</i> deksametason	50
Tabel 7. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap viskositas <i>ethosome</i> deksametason	51
Tabel 8. Persen efisiensi enkapsulasi (%EE) <i>ethosome</i> deksametason	54
Tabel 9. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) <i>ethosome</i> deksametason	56
Tabel 10. Analisis korelasi pearson	58
Tabel 11. Kriteria masing-masing respon	61
Tabel 12. Proporsi formula optimum dan nilai respon yang dihasilkan oleh program Design Expert [®] 10	61
Tabel 13. Data aktual dan data prediksi pH, viskositas, dan persen efisiensi enkapsulasi (%EE) formula optimum <i>ethosome</i> deksametason	63
Tabel 14. Interpretasi spektrum FTIR plasebo, <i>ethosome</i> , dan deksametason murni	67
Tabel 15. Parameter farmakokinetika formula optimum <i>ethosome</i> deksametason, krim deksametason, dan deksametason murni	73
Tabel 16. Hasil uji stabilitas formula optimum <i>ethosome</i> deksametason	74
Tabel 17. Hasil uji stabilitas krim deksametason	75
Tabel 18. Hasil uji stabilitas deksametason murni	75

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur deksametason	6
Gambar 2. Farmakofor deksametason	10
Gambar 3. <i>Ethosome</i>	13
Gambar 4. Struktur soya lesitin	14
Gambar 5. Komponen penyusun soya lesitin, (a) fosfatidilkolin, (b) fosfatidiletanolamin, (c) fosfatidilserin, dan (d) fosfatidilinositol	15
Gambar 6. Struktur propilen glikol	16
Gambar 7. Struktur etanol	17
Gambar 8. Mekanisme penetrasi <i>ethosome</i>	19
Gambar 9. Skema model kompartemen (a) model 2 (b) model 3 (c) model 4	29
Gambar 10. Pengaruh konsentrasi etanol tinggi terhadap permeabilitas kulit	44
Gambar 11. Kondisi kulit yang disebabkan oleh pH asam atau basa	60
Gambar 12. Pengaruh zeta potensial terhadap stabilitas partikel	66
Gambar 13. Spektrum FTIR plasebo, <i>ethosome</i> , dan deksametason murni	67
Gambar 14. Grafik rata-rata persen terdifusi	69
Gambar 15. Perbedaan proses terdifusinya deksametason dengan dan tanpa perlakuan sonikasi	70
Gambar 16. Grafik penurunan kadar stabilitas	75

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Umum Penelitian	85
Lampiran 2. Skema Pembuatan <i>Ethosome</i>	86
Lampiran 3. Contoh Perhitungan Manual ANOVA	87
Lampiran 4. <i>Ethosome</i> Deksametason	90
Lampiran 5. <i>Certificate of Analysis</i> Deksametason	91
Lampiran 6. Pembuatan <i>Ethosome</i> Deksametason	92
Lampiran 7. pH	93
Lampiran 8. Viskositas	94
Lampiran 9. Kurva Kalibrasi Persen EE dan Kadar Deksametason	96
Lampiran 10. Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	97
Lampiran 11. Tampilan Analisis Respon pH Delapan Formula <i>Ethosome</i> Deksametason dengan Design Expert [®] 10	99
Lampiran 12. Grafik Analisis Respon pH Delapan Formula <i>Ethosome</i> Deksametason dengan Design Expert [®] 10	100
Lampiran 13. Tampilan Analisis Respon Viskositas Delapan Formula <i>Ethosome</i> Deksametason dengan Design Expert [®] 10	101
Lampiran 14. Grafik Analisis Respon Viskositas Delapan Formula <i>Ethosome</i> Deksametason dengan Design Expert [®] 10	102
Lampiran 15. Tampilan Analisis Respon Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE) Delapan Formula <i>Ethosome</i> Deksametason dengan Design Expert [®] 10	103
Lampiran 16. Grafik Analisis Respon Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE) Delapan Formula <i>Ethosome</i> Deksametason dengan Design Expert [®] 10	104
Lampiran 17. Tampilan Analisis Solution Delapan Formula <i>Ethosome</i> Deksametason dengan Design Expert [®] 10	105
Lampiran 18. Perhitungan Manual Desain Faktorial 2 ³	107
Lampiran 19. Analisis Korelasi Respon pH, Viskositas, dan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	111
Lampiran 20. <i>One Sample T-Test</i> Data Prediksi dan Data Percobaan Formula Optimum <i>Ethosome</i> Deksametason	113
Lampiran 21. Sertifikat Distribusi Ukuran dan Zeta Potensial Partikel	114
Lampiran 22. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 3 <i>Ethosome</i> Deksametason	115
Lampiran 23. Sertifikat Zeta Potensial Formula 3 <i>Ethosome</i> Deksametason	116
Lampiran 24. Hasil Studi Interaksi Kimia dengan FTIR	117
Lampiran 25. Kurva Kalibrasi Difusi Deksametason	118
Lampiran 26. Perhitungan Difusi <i>Ethosome</i> Deksametason, Krim Deksametason, dan Deksametason Murni	119
Lampiran 27. Perhitungan Nilai AUC ₀₋₇₂₀	123
Lampiran 28. Analisis Statistika Uji Difusi <i>Ethosome</i> Deksametason	125
Lampiran 29. Analisis Kompartemental <i>Ethosome</i> Deksametason	126
Lampiran 30. Kadar Stabilitas <i>Ethosome</i> Deksametason, Krim	

Deksametason, dan Deksametason murni	130
Lampiran 31. Analisis Statistika Stabilitas <i>Ethosome</i> Deksametason	132

DAFTAR SINGKATAN

3D	: <i>three-dimensional</i>
Acc	: <i>acceptor</i>
ADI	: <i>acceptable daily intake</i>
Ani	: <i>anionic atom</i>
ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
Aro	: <i>aromatic center</i>
AUC	: <i>area under curve</i>
BCS	: <i>biopharmaceutics classification System</i>
Cat	: <i>cationic atom</i>
CN ₂	: <i>NCN+ center</i>
Cp _{max}	: <i>maximum concentration plasma</i>
CV	: <i>coefficient of variation</i>
DLS	: <i>dynamic light scattering</i>
DOE	: <i>design of experiment</i>
Don	: <i>donor</i>
DX [®]	: <i>Design Expert</i>
EE	: <i>efisiensi enkapsulasi</i>
FDC	: <i>Franz diffusion cell</i>
FTIR	: <i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>
F Test	: <i>fisher test</i>
g/mol	: <i>gram/mol</i>
Hyd	: <i>hydrogen</i>
IAI	: <i>ikatan apoteker indonesia</i>
Ka	: <i>konstanta absorpsi</i>
kHz	: <i>kiloHertz</i>
kV	: <i>kiloVolt</i>
LD50	: <i>lethal dose 50</i>
LSD	: <i>least significant difference</i>
L (2,1)	: <i>list parameter (2,1)</i>
L (2,3)	: <i>list parameter (2,3)</i>
L (3,2)	: <i>list parameter (3,2)</i>
LogP	: <i>logarithm of partition</i>
mV	: <i>milliVolt</i>
Minitab [®]	: <i>Minitable</i>
nm	: <i>nanometer</i>
<i>p.a.</i>	: <i>pro analysis</i>
PBS	: <i>phosphate buffer saline</i>
PDI	: <i>poly dispersity index</i>
pH	: <i>potential of hydrogen</i>
PiR	: <i>pi ring center</i>
PiN	: <i>pi ring normal</i>
PSA	: <i>particle size analyzer</i>
<i>P-value</i>	: <i>probability value</i>
Qo	: <i>observed quantitation</i>
Qc	: <i>calculated quantitation</i>
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>

RPM	: <i>rotation per minute</i>
RSE	: <i>residual standard error</i>
RSM	: <i>response surface models</i>
SD	: <i>standard deviation</i>
Sig	: <i>signifikansi</i>
SPSS®	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T _{max}	: <i>maximum time</i>
Uv-Vis	: <i>ultraviolet-visible</i>
Vd	: <i>volume distribusi</i>
WFI	: <i>water for injection</i>
WinSAAM®	: <i>Windows based Simulation Analysis and Modeling</i>
XRD	: <i>x-ray diffraction</i>
µm	: <i>mikrometer</i>

DAFTAR ISTILAH

Absorbansi	: banyaknya cahaya atau energi yang diserap oleh partikel-partikel dalam larutan
<i>Acceptable daily intake</i>	: batasan penggunaan suatu produk yang diperbolehkan untuk dikonsumsi dalam sehari
Aerosol	: sediaan yang mengandung satu atau lebih zat berkhasiat dalam wadah yang diberi tekanan, berisi propelan atau campuran propelan
Akumulasi	: pengumpulan
Akustik	: teknik yang berhubungan dengan suara dan getaran
Akut	: timbul secara mendadak
Alergi	: kondisi ketika sistem kekebalan tubuh bereaksi secara tidak normal terhadap zat asing
Alergi dermatitis	: reaksi alergi yang ditandai dengan ruam kulit, gatal, dan kemerahan
Alkohol	: kelompok senyawa yang mengandung satu atau lebih gugus fungsi hidroksil pada suatu senyawa alkana
Ampifilik	: sifat senyawa yang dapat larut dalam senyawa polar dan non-polar
<i>Analysis of Variance</i>	: kumpulan dari model statistik yang digunakan untuk menganalisis perbedaan rata-rata antara kelompok dan prosedur terkait
Anionik	: muatan negatif
Anotasi	: investigasi tentang esensi anotator daripada objek yang dianotasi
ANOVA <i>two way</i>	: metode ANOVA yang membandingkan perbedaan rata-rata antara kelompok yang telah dibagi pada dua variabel independen
<i>Area Under Curve</i>	: suatu kurva yang menggambarkan probabilitas dengan variabel sensitivitas dan spesifisitas dengan nilai batas antara 0 hingga 1
Arthritis rheumatoid	: peradangan kronis pada sendi yang menyebabkan rasa sakit, bengkak dan kaku pada persendian
Asma bronkial	: penyakit kronis yang ditandai dengan adanya peningkatan kepekaan saluran napas terhadap berbagai rangsang dari luar.
Atom	: suatu satuan dasar materi, yang terdiri atas inti atom serta awan elektron bermuatan negatif yang mengelilinginya
Bakterisida	: bahan atau substansi yang dapat membunuh bakteri
<i>Barrier</i>	: pembatas
<i>Bath sonicator</i>	: sonikator dengan gelombang ultrasonik dihantarkan oleh media air
<i>Between</i>	: antara
<i>Bilayer</i>	: dua lapisan
Bioavailabilitas	: jumlah relatif (persentase) dari obat yang masuk ke sirkulasi sistemik sesudah pemberian obat dalam

	: sediaan tertentu, serta kecepatan peningkatan kadar obat dalam sirkulasi sistemik
<i>Biodegradable</i>	: kemampuan untuk terurai, dengan aman dan relatif cepat, secara biologis, ke dalam bahan-bahan mentah alam dan membaaur kembali ke lingkungan
<i>Certificate of Analysis</i>	: surat keterangan dari pihak ketiga yang berwenang atau produsen obat atau bahan kimia
<i>Contour plot</i>	: nilai penyimpangan antara dua faktor dalam bentuk dua dimensi
<i>Corrected model</i>	: model terkoreksi
<i>Cosolvent</i>	: pelarut yang ditambahkan dalam suatu sistem untuk membantu melarutkan
Degradasi	: suatu reaksi perubahan kimia atau peruraian suatu senyawa atau molekul menjadi senyawa atau molekul yang lebih sederhana
<i>Degree of freedom</i>	: derajat yang menyatakan banyaknya observasi dan banyaknya variabel independen yang digunakan untuk menentukan nilai kritis
Densitas	: jumlah suatu zat yang terkandung pada suatu unit volume
Dermatitis	: peradangan kulit yang biasanya ditandai dengan ruam bengkak kemerahan pada kulit yang terasa gatal
Desain faktorial	: meneliti pengaruh dari dua atau lebih faktor dan kombinasi tiap level dari faktor-faktor dapat diselidiki secara lengkap
<i>Desirability</i>	: nilai yang menyatakan seberapa dekat nilai respon yang diprediksi dengan nilai respon yang diinginkan
Detektor	: suatu sensor elektronik yang dapat berfungsi mengubah sinyal gas pembawa dan komponen-komponen
Difusi	: perpindahan zat dari larutan yang memiliki konsentrasi tinggi ke larutan yang konsentrasinya rendah
Difusi Fick	: difusi yang menggambarkan transfer zat melalui sebuah fase akibat adanya gradien dari zat tertentu
Difusi pasif	: pergerakan obat dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah bersifat spontan dan non selektif
Difusi terfasilitasi	: proses transpor yang melibatkan difusi dari molekul polar dan ion melalui membran yang dibantu oleh protein transpor
Distribusi	: penyebaran
Divalen	: suatu molekul yang memiliki 2 macam valensi
Efisiensi enkapsulasi	: kemampuan suatu senyawa untuk menjerap suatu zat
Eksim	: kelainan kulit dengan ciri peradangan atau bengkak, kemerahan, dan rasa gatal
Ekstruksi	: proses untuk membuat benda dengan penampang tetap

Elektrolit	: suatu zat yang larut atau terurai ke dalam bentuk ion-ion dan selanjutnya larutan menjadi konduktor elektrik
Emulsi	: sediaan yang terdiri dari dua fase, yang salah satu cairannya terdispersi dalam cairan lain
<i>Enhancer</i>	: bahan-bahan peningkat penetrasi yang dapat meningkatkan permeabilitas kulit
Enkapsulasi	: proses penangkapan partikel padat, butiran cairan dan gas dalam lapisan tipis.
<i>Ethosome</i>	: modifikasi <i>liposome</i> dengan kandungan etanol yang tinggi
<i>Excited state</i>	: keadaan ketika elektron mengisi kulit-kulit dengan tingkat energi tertinggi
Farmakofor	: atom dalam molekul obat dengan susunan tiga dimensi yang memungkinkan untuk berikatan dengan reseptor yang diinginkan serta bertanggung jawab dengan respon biologis yang dihasilkan
Fleksibel	: lentur
Flokulasi	: proses pembentukan flok pada pengadukan lambat untuk meningkatkan saling hubung antar partikel yang goyah sehingga menyebabkan penggumpalan
Fluiditas	: kemampuan suatu cairan untuk mengalir
<i>Forward detector</i>	: bagian detektor yang berfungsi untuk mengukur sudut partikel yang sangat rendah
Fosfatidiletanolamin	: lipid yang mengandung asam fosfatidat dan etanolamin
Fosfatidilinositol	: salah satu fosfolipida
Fosfatidilkolin	: komponen utama lesitin
Fosfolipid	: senyawa mirip lemak bagian dari membran sel
<i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>	: alat yang digunakan untuk analisis gugus fungsi yang terdapat dalam suatu senyawa
<i>Franz diffusion cell</i>	: alat yang digunakan untuk melakukan uji difusi
Gel	: sediaan semi padat yang banyak mengandung air dan tembus cahaya
Glaukoma	: penyakit mata yang ditandai oleh kerusakan saraf mata yang dikaitkan dengan peningkatan tekanan bola mata
Glukokortikoid	: penyimpanan glikogen hepar dan efek anti inflamasi, sedangkan pengaruhnya pada keseimbangan air dan elektrolit kecil
<i>Goal</i>	: hasil yang diinginkan
<i>Ground state</i>	: keadaan ketika elektron mengisi kulit-kulit dengan tingkat energi terendah
<i>Heating cooling cycle</i>	: siklus panas dingin
Herpes simplex	: penyakit yang diakibatkan oleh virus yang menyerang bagian kulit, mulut, dan alat kelamin.
Hidrofilik	: zat yang menyukai air
Hidrofobik	: zat yang tidak suka air

Hipokalemi	: kondisi ketika kadar kalium dalam aliran darah berada di bawah batas normal
Hipersensitivitas	: reaksi imun yang terjadi akibat respon imun yang berlebihan terhadap antigen sehingga menimbulkan kerusakan jaringan tubuh
Hipertensi	: kenaikan tekanan darah yang tetap
Homogenitas	: suatu kelompok yang mempunyai ciri yang sama
Hormon	: zat kimia yang diproduksi oleh sel-sel kelenjar endokrin yang berfungsi untuk membawa pesan kimiawi dari satu sel ke sel lainnya
Humektan	: suatu zat higroskopis yang digunakan untuk menjaga kelembaban
Ikatan hidrogen	: gaya tarik menarik antara atom hidrogen dengan atom elektronegatif
Ikatan protein	: ikatan yang terjadi ketika obat didistribusikan di dalam plasma
<i>Importance</i>	: menyatakan seberapa penting suatu respon
Imunitas	: sistem mekanisme pada organisme yang melindungi tubuh terhadap pengaruh biologis luar dengan mengidentifikasi dan membunuh patogen
<i>In range</i>	: dalam rentang
<i>In vitro</i>	: prosedur perlakuan yang diberikan dalam lingkungan terkendali di luar organisme hidup
<i>Independent</i>	: kebebasan
Inflamasi	: reaksi tubuh terhadap mikroorganisme
Inkompatibilitas	: ketidakcampuran antara dua reaksi atau lebih antara obat-obatan
Insulin	: hormon alami yang dihasilkan oleh pankreas
Iritasi	: gangguan perangsangan yang menyebabkan kulit kemerahan, gatal, kering, bersisik atau meradang
Karakterisasi	: proses untuk menentukan sifat khas
Kecepatan absorpsi	: masuknya senyawa bioaktif ke dalam sirkulasi sistemik dari tempat absorpsinya
Koefisien partisi	: perbandingan konsentrasi senyawa dalam campuran dua fase yang tak larut pada kesetimbangan
Kompartemen	: ruang atau tempat di dalam tubuh di mana agen kimia atau obat menetap setelah diserap
Kondisi sink	: kondisi suatu cairan dalam keadaan jenuh
Konduktivitas	: ukuran seberapa kuat suatu larutan dapat menghantarkan listrik
Konvensional	: suatu bentuk sifat untuk hal-hal yang normal, biasa, dan mengikuti cara yang diterima secara umum
Korelasi pearson	: metode statistika yang digunakan untuk data interval dan rasio, data terdistribusi normal
Korelasi spearman rho	: metode statistika digunakan untuk jenis data ordinal dan data tidak terdistribusi normal
Kortikosteroid	: suatu kelompok hormon steroid yang dihasilkan oleh kelenjar adrenal

Kovalen	: ikatan yang terjadi akibat adanya pemakaian elektron secara bersama
Krim	: sediaan semi padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut dalam pelarut yang sesuai
Kromatin	: kompleks dari asam deoksiribonukleat, protein histon dan protein non histon
Kromofor	: suatu gugus fungsi, tidak terhubung dengan gugus lain, yang menampakkan spektrum absorpsi dan merupakan senyawa organik yang memiliki ikatan rangkap terkonjugasi
Kurva kalibrasi	: metode yang digunakan untuk menentukan konsentrasi suatu zat dalam suatu sampel yang tidak diketahui dengan membandingkan yang tidak diketahui dalam suatu standar
<i>Lag time</i>	: tenggang waktu antara saat pemberian obat dengan munculnya kadar obat di sirkulasi sistemik
Leukosit	: sel darah putih
Levonogestrel	: hormon progesteron yang mencegah kehamilan
Lipid	: molekul yang mengandung hidrokarbon
<i>Lipid based drug delivery system</i>	: sistem pemberian obat berdasarkan lipid
<i>Lipid bilayer</i>	: dasar dari struktur membran sel
Lipofilisitas	: kadar keseimbangan numerik kadar obat dalam fase polar dibagi kadar obat dalam fase non polar.
<i>Liposome</i>	: vesikel lipid yang mengandung air dan dapat mengenkapsulasi obat yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik
Lisis	: pecahnya suatu senyawa
Makrofag	: sel pada jaringan yang berasal dari sel darah putih
Maksimum	: nilai terbesar
Minimum	: nilai terkecil
Minyak mineral	: berbagai campuran ringan tak berwarna dan tak berbau dari alkana tinggi yang berasal dari sumber mineral
<i>Mixture design</i>	: suatu metode statistik yang menganalisis campuran
Monokromatik	: perpaduan beberapa warna yang bersumber dari satu warna dengan nilai dan intensitas yang berbeda
<i>Moonface</i>	: pembengkakan pada wajah yang disebabkan karena kelebihan hormon kortisol
<i>Multilayer</i>	: banyak lapisan
Mutasi	: perubahan susunan atau struktur materi genetik
Nabati	: bahan pangan asal tumbuhan
Neurodermatitis	: penyakit kulit kronis yang dimulai dengan bercak kulit yang terasa gatal yang disebabkan oleh kulit kering, panas, gigitan serangga, dan paparan bahan iritan

<i>Niosome</i>	: vesikel surfaktan non-ionik yang terdiri dari molekul surfaktan rantai tunggal yang dikombinasikan dengan kolesterol
<i>Non lag time</i>	: tidak dipengaruhi tenggang waktu pada saat pemberian obat dengan munculnya kadar obat
<i>Normal probability</i>	: teknik grafis untuk mengidentifikasi keberangkatan substantif dari normalitas
Oksidasi	: pelepasan elektron oleh sebuah molekul, atom, atau ion
<i>One factor</i>	: satu faktor
Optimasi	: suatu proses untuk mencapai hasil yang ideal
Oral	: segala sesuatu yang berhubungan dengan mulut
Organoleptis	: suatu metode yang digunakan untuk menguji kualitas suatu bahan atau produk menggunakan panca indra manusia
Osteoporosis	: kondisi saat kualitas kepadatan tulang menurun
Patch	: salah satu sediaan transdermal yang digunakan dengan cara ditempel di permukaan kulit
<i>Pellet</i>	: substansi hasil sentrifugasi yang berbobot jenis lebih tinggi
Penetrasi	: penembusan
Peptida	: molekul yang terbentuk dari dua atau lebih asam amino
Permeabilitas	: suatu sifat atau kemampuan dari suatu membran untuk dapat dilewati oleh suatu zat
Permeasi	: pergerakan molekul obat ke dan di dalam lingkungan biologis
<i>Phytosome</i>	: vesikel yang mengikat bahan aktif dengan fosfolipid
Pinositosis	: proses masuknya zat yang berupa cairan ke dalam sel
Poliglikol	: produk polimerisasi dan etilenoksida
Polimer	: senyawa molekul besar berbentuk rantai atau jaringan yang tersusun dari gabungan ribuan hingga jutaan unit pembangun yang berulang
<i>Polydispersity index</i>	: nilai yang menyatakan tingkat homogen partikel
<i>Probe sonicator</i>	: sonikator dengan gelombang ultrasonik langsung diberikan ke dalam sediaan tanpa melalui perantara media
<i>P-value</i>	: ukuran probabilitas kekuatan dari bukti untuk menolak atau menerima hipotesis null (H_0)
Reseptor steroid	: protein dalam sel yang mengikat hormon steroid tertentu
<i>Response Surface Model</i>	: metoda perancangan eksperimen yang digunakan untuk mengetahui kondisi optimal
Retensi	: penahanan
Salep	: sediaan semi padat yang berupa massa lunak yang mudah dioleskan
<i>Scanning Selected</i>	: pembacaan : terpilih

Selofan	: selulosa tipis transparan seperti lembaran yang biasanya digunakan sebagai pembungkus
Semisolid	: setengah padat
Serbuk	: partikel-partikel halus yang merupakan hasil suatu proses pengecilan ukuran partikel
Sinergis	: saling melengkapi
Sintesis protein	: pembentukan partikel protein dalam organel sel
Sistem penghantaran obat	: sistem yang menggambarkan bagaimana suatu obat dapat sampai ke tempat target aksinya
Sistemik	: melalui sistem peredaran darah
Sitoplasma	: bagian sel yang terbungkus membran sel yang berfungsi sebagai tempat terjadi berbagai reaksi sel, penyimpanan bahan yang penting dari metabolisme sel, dan tempat berlangsungnya pertukaran zat saat metabolisme
<i>Solutions</i>	: penyelesaian suatu masalah
Sonikasi	: suatu teknologi yang memanfaatkan gelombang ultrasonik
Sonikator	: alat yang digunakan untuk mengaduk atau membuat campuran menjadi homogen
<i>Spectrophotometer</i>	: alat yang digunakan untuk mengukur absorbansi dengan cara melewatkan cahaya dengan panjang gelombang tertentu pada suatu objek kaca
<i>Spreadsheet</i>	: dokumen yang menyimpan data dalam <i>grid</i> baris horizontal dan kolom vertikal
Stabilitas	: kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, sifat dan karakteristiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat dibuat
Sterik	: suatu efek yang didasarkan pada kenyataan bahwa setiap atom dalam suatu molekul menempati suatu ruang tertentu
Stratum korneum	: bagian terluar kulit yang terdiri dari sel mati berkeratin padat dan berlapis-lapis
Supernatan	: substansi hasil sentrifugasi yang memiliki bobot jenis yang lebih rendah
Surfaktan	: zat yang mempunyai kemampuan untuk menurunkan tegangan permukaan
Suspensi	: sediaan cair yang mengandung partikel tidak larut dalam bentuk halus yang terdispersi dalam fase cair
Taguchi	: metode statistika yang digunakan untuk meningkatkan kualitas dari hasil produksi manufaktur
Target	: batas ketentuan
Tekanan osmotik	: tekanan yang diperlukan untuk mempertahankan partikel zat pelarut agar tidak berpindah ke larutan konsentrasi tinggi

<i>Time maximum</i>	: waktu yang diperlukan kadar obat dalam plasma untuk sampai pada puncaknya
Toksik	: zat yang bila dapat memasuki tubuh dalam keadaan cukup dan secara konsisten dapat menyebabkan fungsi tubuh menjadi tidak normal
Toksisitas	: kemampuan racun untuk menimbulkan kerusakan bila masuk ke dalam tubuh dan lokasi organ yang rentan terhadapnya.
Topikal	: pemberian obat secara lokal
Transdermal	: sistem penghantaran obat melalui kulit namun mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh
<i>Transfersome</i>	: generasi kedua <i>liposome</i> yang mengandung kombinasi fosfolipid dan <i>edge activator</i> (surfaktan rantai tunggal)
Transisi	: pergantian
Transkripsi	: proses penerjemahan informasi yang terdapat pada DNA menjadi RNA
Transpor aktif	: proses transpor molekul yang membutuhkan energi dari dalam sel untuk melawan gradien konsentrasi
Tukey	: uji beda nyata yang digunakan untuk membandingkan seluruh pasangan rata-rata perlakuan setelah uji analisis ragam di lakukan
Variabel	: objek penelitian
Vesikel	: sebuah ruang pada sel yang dikelilingi oleh membran sel
Vesikular	: pembawa
Vibrasi	: gerakan bolak-balik di satu periode dalam waktu tertentu
Viskositas	: ukuran kekentalan cairan yang menyatakan besar kecilnya gesekan di dalam cairan
Volume distribusi	: volume obat terdistribusi pada plasma darah
<i>Water for injection</i>	: air suling segar yang disuling kembali dan digunakan untuk pelarut dalam pembuatan sediaan steril
<i>Working file</i>	: berkas kerja
<i>X-ray detector</i>	: alat yang digunakan untuk mengkarakterisasi struktur kristal, ukuran kristal dari suatu bahan padat
Zeta potensial	: parameter muatan listrik antara partikel koloid

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sistem transdermal merupakan sistem pemberian obat secara topikal dalam bentuk *patch* atau semisolid (gel, salep, atau krim) yang menghantarkan obat secara sistemik dengan kecepatan yang terkontrol. Molekul obat dalam sistem transdermal akan berpenetrasi masuk melewati sel-sel kulit secara difusi (Parashar *et al.*, 2013). Optimasi penghantaran obat melalui kulit manusia sangat penting dalam terapi. Saat ini rute transdermal setara dengan pemberian oral sebagai salah satu penelitian tersukses dalam sistem penghantaran obat (Akib dkk., 2014).

Penggunaan sistem penghantaran nano berbasis lipid dalam sistem transdermal telah menarik beberapa tahun terakhir. Bentuk vesikel yang pertama kali diperkenalkan adalah liposom, yang merupakan salah satu vesikel yang digunakan sebagai penghantar obat. Liposom adalah vesikel lipid yang mengandung air dan dapat mengenkapsulasi obat yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik. Vesikel ini memiliki kelebihan yaitu *biodegradable* dan tidak beracun, namun penggunaan liposom memiliki kekurangan yaitu liposom tidak berpenetrasi terlalu dalam pada kulit dan cenderung berada pada lapisan atas stratum korneum. *Niosome*, *transfersome*, *phytosome*, dan *ethosome* merupakan modifikasi liposom dengan mekanisme penetrasi yang berbeda untuk memperbaiki penghantaran obat ke dalam stratum korneum (Sudhakar *et al.*, 2016).

Niosome merupakan analog liposom, perbedaan keduanya adalah *niosome* tersusun atas surfaktan non-ionik sedangkan liposom tersusun atas fosfolipid. *Niosome* tersusun atas vesikel surfaktan non-ionik yang berbentuk *bilayer* yang dapat menjerap senyawa amfifilik, hidrofobik, dan lipofobik (Jain *et al.*, 2014). *Transfersome* merupakan suatu vesikel fleksibel yang memiliki inti akuatik yang dikelilingi oleh

kompleks lipid *bilayer*. Teknologi *transfersome* dikembangkan agar obat dapat melewati dermal *barrier*. Surfaktan berfungsi agar obat yang ada dalam bentuk *transfersome* akan lebih mudah menembus jaringan kulit (Jain *et al.*, 2014).

Phytosome merupakan sistem penghantaran yang mengenkapsulasi konstituen nabati atau senyawa aktif ekstrak dalam bentuk vesikular. *Phytosome* terbentuk dari kompleks antara komponen aktif dari ekstrak dengan fosfatidilkolin. Komponen utama yang bertanggung jawab dari sistem penghantaran ini adalah molekul fosfolipid yang bertindak sebagai emulsifier, dalam hal ini memiliki akses dan mempermudah untuk melewati membran (Choudhury *et al.*, 2014).

Solusi untuk mengatasi permeasi obat yang buruk, Touitou memperkenalkan sistem pembawa vesikular yang baru yaitu sistem *ethosome* (Nandure dkk., 2013). *Ethosome* merupakan vesikel lipid hasil modifikasi dari liposom. *Ethosome* adalah vesikel lipid yang terdiri atas fosfolipid, alkohol (etanol atau isopropil alkohol) dalam konsentrasi yang relatif tinggi dan air. Ukuran vesikel *ethosome* bervariasi, mulai dari ukuran mikrometer (μm) hingga sepuluh nanometer (nm). *Ethosome* lebih cepat berpenetrasi ke dalam lapisan kulit dan meningkatkan nilai fluks sediaan transdermal secara signifikan serta dapat mengatasi efek samping obat berupa iritasi saluran cerna terutama jika diberikan secara oral (Pratima and Tiwari, 2012).

Deksametason merupakan kortikosteroid yang memiliki efek anti inflamasi dan anti alergi dengan pencegahan pelepasan histamin. Kemampuan deksametason dalam menanggulangi peradangan dan alergi kurang lebih sepuluh kali lebih hebat dari pada yang dimiliki prednisone (Katzung, 1998). Penggunaan deksametason di masyarakat sering kali kita jumpai, antara lain: pada terapi arthritis rheumatoid, eksim, neurodermatitis, dan alergi dermatitis.

Penelitian ini menggunakan deksametason untuk dibuat dalam bentuk *ethosome*, dikarenakan deksametason adalah obat BCS kelas III, memiliki kelarutan yang baik namun permeabilitasnya buruk dengan nilai logP 1,83, sehingga untuk memungkinkan obat mencapai lapisan kulit dalam dan/atau sirkulasi sistemik dibuat dalam bentuk *ethosome*. Konsentrasi tinggi etanol membuat *ethosome* unik, karena etanol dikenal mengganggu jaringan lipid *bilayer* kulit. Karena itu, saat diintegrasikan ke dalam membran vesikel dapat memberikan kemampuan vesikel untuk menembus stratum korneum, karena konsentrasi etanol tinggi.

Fosfolipid yang digunakan untuk komponen utama penyusun *lipid based vesicular drug delivery system* pada penelitian ini adalah lesitin kedelai (*soya lechitin*) dengan konsentrasi 1 – 4% b/b. Komponen penyusun lesitin kedelai mengandung 21% fosfatidilkolin, 22% fosfatidiletanolamin, dan 19% fosfatidilinositol (Schneider, 1992; Rowe *et al.*, 2009). Lesitin kedelai memiliki keuntungan yakni lebih mudah didapatkan dan harganya relatif murah. Propilen glikol digunakan sebagai peningkat penetrasi sediaan *ethosome* ke dalam lapisan kulit dengan konsentrasi 5 – 10% dan etanol digunakan sebagai peningkat penetrasi konsentrasi 20 – 40%, tingginya konsentrasi etanol menyebabkan membran lipid terbungkus lebih rapat dan memiliki stabilitas yang baik, membentuk struktur yang lebih lunak, dan meningkatkan kemampuan distribusi obat di lipid stratum korneum.

Desain eksperimen yang digunakan dalam penelitian ini adalah desain faktorial 2^3 yaitu 3 variabel dipelajari dalam 2 level. Variabel bebas yang digunakan yaitu soya lesitin, propilen glikol, dan etanol. Penggunaan desain faktorial dalam penelitian ini dikarenakan desain faktorial merupakan desain eksperimen yang sederhana. Model penelitian ini digunakan bertujuan untuk melihat interaksi antara

soya lesitin, etanol dan propilen glikol dalam menentukan formula optimum dan respon karakterisasi fisik.

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, dilakukan penelitian optimasi dan karakterisasi *ethosome* pembawa vesikel deksametason dengan variasi konsentrasi soya lesitin, propilen glikol dan etanol 96%. Penentuan formula optimum berdasarkan analisis pH, viskositas, dan persen efisiensi penjerapan (%EE). Analisis pH digunakan untuk mengetahui pH suspensi vesikel. Viskositas digunakan untuk melihat kekentalan suspensi vesikel yang dibuat. Pengukuran persen efisiensi enkapsulasi (%EE) dilakukan untuk menunjukkan jumlah deksametason yang tersalut di dalam enkapsulasi vesikel *ethosome*. Formula optimum yang dihasilkan dianalisis menggunakan beberapa parameter yaitu, pengukuran zeta potensial dan distribusi ukuran partikel, studi interaksi kimia dengan FTIR, uji difusi secara *in vitro* dengan Franz *diffusion cell* untuk mengetahui penetrasi sediaan *ethosome*, serta stabilitas dengan menggunakan metode *heating cooling cycle* untuk mengetahui kadar vesikel selama proses stabilisasi berlangsung.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang di atas, dapat dirumuskan beberapa masalah, yakni:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi soya lesitin, propilen glikol, dan etanol 96% terhadap pH, viskositas, dan persen efisiensi penjerapan (%EE)?
2. Berapakah konsentrasi soya lesitin, propilen glikol, dan etanol 96% yang dibutuhkan untuk menghasilkan formula optimum *ethosome* deksametason?
3. Berapakah nilai distribusi partikel, ukuran partikel dan zeta potensial formula optimum *ethosome*?

4. Bagaimana hasil dari studi interaksi kimia dengan FTIR, penetrasi *ethosome* deksametason melalui uji difusi secara *in vitro* serta hasil uji stabilitas *ethosome*?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Menganalisis pengaruh variasi konsentrasi soya lesitin, propilen glikol, dan etanol 96% terhadap pH, viskositas, dan persen efisiensi penjerapan (%EE).
2. Mendapatkan konsentrasi soya lesitin, etanol, dan propilen glikol yang dibutuhkan untuk menghasilkan formula optimum *ethosome* deksametason.
3. Memperoleh nilai distribusi partikel, ukuran partikel dan zeta potensial formula optimum *ethosome*.
4. Mengetahui hasil dari studi interaksi kimia dengan FTIR, penetrasi *ethosome* deksametason melalui uji difusi secara *in vitro* serta hasil uji stabilitas *ethosome*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian yang dilakukan diantaranya, hasil optimasi formulasi *ethosome* deksametason dan informasi mengenai karakterisasi partikel seperti morfologi, zeta potensial, laju terdifusi dan stabilitas ini dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya dalam memformulasi sediaan obat deksametason berskala *ethosome*. Hasil dari evaluasi *ethosome* dapat menjadi landasan pengembangan teknologi farmasi dalam formulasi sediaan *ethosome* yang dimanfaatkan untuk terapi arthritis rheumatoid, eksim, neurodermatitis dan alergi dermatitis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. 2009, Nanopartikel dengan gelasi ionik, *Farmaka*, **15(1)**: 45 – 52.
- Abdulbaqi, I.M., Darwis, Y., Khan, N.A.K., Assi, R.A. & Khan, A.A. 2016, Ethosomal nanocarriers: The impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, in vivo studies, and clinical trials, *Int J Nanomed*, **11(1)**: 2279 – 2304.
- Akib, N.I., Suryani, Halimahtussaddiyah, R. & Prawesti, N. 2014, Preparasi fenilbutazon dalam pembawa vesikular etosom dengan berbagai variasi konsentrasi fosfatidilkolin dan etanol, *Medula*, **2(1)**: 112 – 118.
- Amalia, A., Mahdi, J. & Effionora, A. 2015, Preparasi dan karakterisasi sediaan *solid lipid nanoparticle* (SLN) glikazid, *J Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **13(1)**: 108 – 114.
- Amdira, M. 2017, ‘Optimasi waktu sonikasi, kadar *poly(lactic-co-glycolic acid)*, dan poly(vinyl alcohol) pada formulasi mikropartikel fikosianin dengan desain *box-behnken*’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Andrew. 2016, ‘Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa roksitromisin dengan stabilizer *poly(vinyl alcohol)*’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Angelina, H.W., Shirley, L., Scott, E.W. & Susan, K.B. 2000, Concentration-dependent compatibility and stability of dexamethasone and midazolam, *J Hosp Pharm*, **53(1)**: 24 – 31.
- Beedha, S., Satyanarayana, Poosha, K., Laxman, R., Ramya, N., Hemalatha, *et al.* 2016, Formulation and evaluation of carvedilol containing ethosomal suspension, *Indo Am J Pharm Res*, **6(03)**: 4945 – 4952.
- Bolton, S. & Bon, C. 2004, *Pharmaceutical statistic practical and clinical applications*, 4th edition, Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- Ceve, G. & Blume, G. 2004, Hydrocortisone and dexamethasone in very deformable drug carries have increased biological potency, prolonged effect, and reduced therapeutic dosage, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1663(1)**: 61 – 73.
- Chemical Computing Group Inc. 2009, *Molecular operating environment*, Montreal, Quebec, Canada.
- Choudhury, R.S., Bhandari, N. & Veerma, P. 2014, Phytosomes an emerging technology in phytomedicine, *IRJP*, **3(10)**: 61 – 64.

- Choudhury, A. 2009, Polyaniline/silver nanocomposites: Dielectric properties and ethanol vapour sensitivity, *Sensor Actuat B-Chem*, **138(1)**: 318 – 325.
- Coates, J. 2000, *Interpretation of Infrared Spectra: A Practical Approach*, John Wiley & Son, New York, USA.
- Coleman, D.E. & Montgomery, D.C. 1993, A systematic approach to planning for a designed industrial experiment (with discussion), *Technometrics*, **35(1)**.
- Dave, V., Dhirendra, K., Shaila, L. & Sarvesh, P. 2010, Ethosome for enhanced transdermal drug delivery of aceclofenac, *International Journal of Drug Delivery*, **2**: 81 – 92
- David, D., Sundarababu, S. & Gerst, J.E. 1998, Involvement of long chain fatty acid elongation in the trafficking of secretory vesicle in yeast, *JCB*, **143(5)**: 1167 – 1182.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-3, Dirjen POM Depkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Dirjen POM Depkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Derringer, G. & Suich, R. 2002, Simultaneous optimization of several response variables, *J Quality Tech*, **12**: 214 – 219.
- Dileep, P., Vani, CH.S.V. & Rao, V.U.M. 2015, Formulation and evaluation of itraconazole ethosomal gel, *Int J Pharm Rev Res*, **5(2)**: 85 – 94.
- Dijen, POM. 1995, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, cetakan ke-1, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- DrugBank. 2014, *Dexamethasone*, diakses tanggal 20 Mei 2017, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB01234>>.
- Engineers Edge. 2009, *Engineering metals and materials table of content*, diakses tanggal 28 April 2018, <<http://www.google.com/aluminium tempers>>.
- Estanqueiro, M., Conceição, J., Amaral, M.H., Santos, D., Silva, J.B. & Lobo, J.M.S. 2014, Characterization and stability studies of emulsion systems containing pumice, *Braz J Pharm Sci*, **50(2)**: 361 – 369.
- Gandjar, I.G. & Rohman, A. 2012, *Analisis obat secara spektroskopi dan kromatografi*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Gaskell, E.E., Hobbs, G., Rostron, C. & Hutcheon, G.A. 2008, Encapsulation and release of α -chymotrypsin from poly (glycerol adipate-co- ω -pentadecalactone) microparticles, *Microencapsulation J*, **25(3)**: 187 – 195.

- Gomez-Curet, I. 2012, *Nanoparticle fabrication and characterization for biomedical research applications*, Thermo Scientific Nanodrop Product, New York, USA.
- Goudanavar, P., Manjunatha, Hiremath, D. & Fattepur, S. 2015, Perindopril erbumine loaded ethosomes: Design and in vitro characterization, *Sch Acad J Pharm*, **4(2)**: 138 – 144.
- Huynh, K. 2009, *Handbook of stability testing in pharmaceutical development*, Springer, New York, USA.
- Ikasari, E.D., Fudholi, A., Martono, S. & Marchaban. 2015, Compartmental modelling approach of floating-mucoadhesive nifedipine tablet in vitro and in vivo, *Int J Pharma Sci Res*, **6(8)**: 1169 – 1178.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2011, *ISO Indonesia*, volume ke-46, ISFI, Jakarta, Indonesia.
- Jain, S., Vikas, J. & Mahajan, S.C. 2014, Lipid based vesicular drug delivery systems, *Advin Pharmaceutics*, **10**: 1 – 13.
- Jones, R. 2000, *Particle theory*, diakses pada tanggal 10 April 2018, <<http://www.le.ac.uk/>>.
- Katzung, B.G. 1998, *Farmakologi dasar dan klinik*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Kesharwani, R., Patel, D.K., Sachan, A., Kumar, V. & Mazumdar, B. 2015, Ethosomes: A novel approach for transdermal and topical drug delivery, *World J Pharm Sci*, **4(6)**: 348 – 359.
- Kusuma, E.A.S., Panggabean, A.S. & Arafat, Y. 2015, Optimasi kinerja analitik pada penentuan kadar fosfor sebagai P₂O₅ pada abu batubara dengan metode spektrofotometer visible, *J Kimia Mulawarman*, **13(1)**: 9 – 14.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. 1994, *Teori dan praktek farmasi Industri*, edisi ke-3, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Liang, X.W., Xu, Z.P. & Grice, J. 2013, Penetration of nanoparticles into human skin, *Curr Pharm Des*, **19(1)**: 6365 – 6366.
- Limsuwan, T., Prapaporn, B., Pasarat, K. & Thanaporn A. 2017, Ethosomes of phenylethyl resorcinol as vesicular delivery system for skin lightening applications, *BioMed Research International*, **2017**.
- Microchemlab. 2016, *Heating cooling cycle stability testing*, diakses tanggal 3 Agustus 2017, <http://microchemlab.com/heating_cooling_cycle_testing>.

- Nahumury, F.E. 2009, 'Rekayasa nanofluida berbasis TiO₂ sebagai media pendingin pada sistem penukar kalor', *Skripsi*, S.T., Program Studi Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Nandure, H.P., Prashant P., Prabhanjan G. & Vidya L. 2013, Ethosome: A Novel Drug Carrier, *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, **2(3)**: 18 – 30.
- Nugroho, A.K., Binnarjo, A., Arief, R.H. & Yunita, E. 2014, Compartmental modelling approach of losartan transdermal transport in vitro, *Research Article*, **25(1)**: 31 – 38.
- Nurmiah, S., Syarief, R., Sukarno, Peranginangin, R. & Nurtama, B. 2012, Aplikasi *response surface methodology* pada optimalisasi kondisi proses pengolahan alkali *treated cottonii* (ATC), *JPB Kelautan dan Perikanan*, **8(1)**: 9 – 22.
- Pal, L.S., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J Pharm Sci*, **6**:228 – 238.
- Panji, T. 2012, *Teknik spektroskopi untuk elusidasi struktur molekul*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Parashar, T., Soniya, Sachan, R., Singh, V., Singh, G., Tyagi, S., *et al.* 2013, Ethosomes: A recent vesicle of transdermal drug delivery system. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, **2(2)**: 285 – 292.
- Parmar, P., Mishra, A. & Pathak, A. 2016, Preparation and evaluation of ethosomal gel of clotrimazole for fungal infection by mechanical dispersion method, *Curr Res Pharm Sci*, **6(2)**: 45 – 49.
- Popov, I., Weatherbee, A.S. & Vitkin, I.A. 2014, Dynamic light scattering arising from flowing brownian particles: analytical model in optical coherence tomography conditions, *J Biomed Opt*, **19(12)**: 25 – 34.
- PubChem, 2005, *Dexamethasone*, diakses pada tanggal 10 Juni 2017, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5754>>.
- PubChem, 2012, *Lechitin*, diakses pada tanggal 11 Juni 2017, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5754>>.
- Puri, R. & Jain, S.K. 2013, Use of biochemical and microscopic techniques to determine enhanced skin permeation of nanovesicles: A mechanistic study, *Pharm Nanotechnology*, **1(3)**: 213 – 223.
- Pratima, N.A. & Tiwari S. 2012, Ethosomes: A novel tool for transdermal drug delivery, *International Journal of Research in Pharmacy and Science*, **2(1)**: 1 – 20.

- Rabinovich, M.L., Bolobova, A.V. & Vasil'chenko. 2004, Fungal decomposition of natural aromatic structures and xenobiotics: a review. *Applied Biochemistry and Microbiology*, **40(1)**:1–17.
- Rakesh, R. & Anoop, K.R. 2012, Ethosomes for transdermal and topical drug delivery, *Int J Pharm Sci*, **4(3)**: 17 – 24.
- Rakhmaningtyas, A.W. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukan verapamil hidroklorida', *Skripsi*, Eksistensi Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Refti, W. 2017, 'Optimasi dan karakterisasi formula submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa betametason valerat dengan variasi konsentrasi *poly(vinyl alcohol)* dan waktu sonikasi', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Ritschel, W.A. 1992, *Handbook of basic pharmacokinetics*, 4th edition, American Pharmaceutical Association, Washington DC, USA.
- Ronny, M., Adhyatmika, Irianto, I.D.K., Farida, V. & Sari, D.P. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat, *Majalah Farmaseutik*, **8(1)**: 133 – 144.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Santosh, S., Sadhana, S., Suwarna, K., Vandana, P. & Dipali, D. 2015, Ethosome: A novel deformable carrier, *J Pharm Sci*, **3(9)**: 1830 – 1839.
- Sari, M. 2011, 'Identifikasi protein menggunakan fourier transform infrared (FTIR)', *Skripsi*, S.T., Jurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Sari, P.N. 2017, 'Optimasi dan karakterisasi formula submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa hidrokortison asetat dengan variasi *poly(vinyl-alcohol)* dan waktu sonikasi menggunakan desain factorial', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Schneider, M. 1992, Lechitins – production, properties, and importance of industrial applications, *Euro J Lipid Sci Tech*, **94(1)**: 524 – 533.
- Sciencelab Inc., 2013, Material safety data sheet propylene glycol, *Chemistry Laboratory Equipment*, **1(1)**: 1 – 6.

- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2004, *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*, 5th edition, Mc Graw-Hill Companies, Philadelphia, USA.
- Sigma-Aldrich. 2016, *Dexamethasone*, diakses tanggal 12 Mei 2017, <<http://www.sigmaaldrich.com/>>.
- Sinko, P.J. 2006, *Martins physical pharmacy and pharmaceutical science*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
- Skoog, D.A. & West D.M. 1971, *Principles of instrumental analysis*, Holt Rinehart and Winston Inc., New York, USA.
- Sofie, I.F. & Tri, D.W. 2015, Pengaruh penggunaan lesitin dan CMC terhadap sifat fisik, kimia, dan organoleptik margarin sari apel manalagi (Malus sylfertris Mill) tersuplementasi minyak kacang tanah, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, **3(1)**: 226 – 236.
- Stat-ease Inc. 2016, *Handbook for experimenters: A concise collection of handy tips to help you set up and analyze your designed experiments version 10.01*, East Hennepin Ave, Minneapolis, USA.
- Sudhakar, C.K., Jain, S. & Charyulu, R.N. 2016, A comparison study of liposomes, transfersomes and ethosomes bearing lamivudine, *IJPSR*, **7(10)**: 4214 – 4221.
- Sudjana. 2005, *Metode statistika*, edisi ke-6, Tarsito, Bandung, Indonesia.
- Suherman S. K. & Gunawan, S.G. 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Tommasini, I. & Cantoni, I. 2004, Dexamethasone promotes toxicity in U937 cells exposed to otherwise nontoxic concentrations of peroxynitrite: pivotal role for lipocortin 1-mediated inhibition of cytosolic phospholipase A2, *Mol Pharmacol*, **65(4)**: 964 – 972.
- Touitou, E., Dayan, N., Bergelson, L., Godin, B. & Eliaz, M. 2000, Ethosomes - Novel vesicular carriers for enhanced delivery: Characterization and skin penetration properties, *JCR*, **65(3)**: 403 – 418.
- Vadas, E.B. 2000, 'Stability of pharmaceutical products', Dalam Gennaro, A.L. (eds). *Remington: The science and practice of pharmacy*, **1**: 988 – 989, Lippincott Williams & Wilkins, London, UK.
- Vanic, Z. 2015, Phospholipid vesicles for enhanced drug delivery in dermatology, *J Drug Discov Develop and Deliv*, **2(1)**: 1010.
- Vijayakumar, K.S., Parthiban, S., Kumar, G.P.S. & Mani, T.T. 2014, Ethosomes – A new trends in vesicular approaches for topical drug delivery, *Asian J Res Pharm Sci Biotech*, **2(1)**: 23 – 30.

- Vilar, S., Cozza, G. & Moro, S. 2008, Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): Application of QSAR and molecular docking to drug discovery, *Curr Top Med Chem*, **8(1)**: 1555 – 1572.
- Wardiyati, S. 2004, Pemanfaatan ultrasonic dalam bidang kimia, Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan, Puslitbang Iptek Bahan, 419 – 425.
- Wasitaatmadja, S.M. 1997, *Penuntun ilmu kosmetik medik*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Williams, A.C. & Barry, B.W. 2004, Penetration enhancers, *Adv Drug Deliv Rev*, **56(1)**: 603 – 618.
- Zhang, Z., Wo, Y., Zhang, Y., Wang, D., He, R., Chen, H., *et al.* 2011, In vitro study of ethosome penetration in human skin and hypertrophic scar tissue, *Nanomedicine: NBM*, **2012(8)**: 1026 – 1033.