

**KARAKTERISASI DAN OPTIMASI ETHOSOME
METILPREDNISOLON MENGGUNAKAN VARIASI
KONSENTRASI SOYA LESITIN, PROPILEN GLIKOL,
DAN ETANOL 96% DENGAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

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



Oleh:

DITRIA PUTERI

08061181419023

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN
ALAM UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

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

Nama Mahasiswa : DITRIA PUTERI

NIM : 08061181419023

Jurusan : FARMASI

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

Inderalaya, 9 Juli 2018

Pembimbing:

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

NIP. 197103101998021002

(.....)

2. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)

NIP.198803252015042202

Pembahas:

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

NIP. 195810261987032002

(.....)

2. Fitrya, M.Si., Apt.

NIP. 197212101999032001

3. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.

NIPUS. 198711272013012201

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : KARAKTERISASI DAN OPTIMASI ETHOSOME METILPREDNISOLON MENGGUNAKAN VARIASI KONSENTRASI SOYA LESITIN, PROPYLEN GLIKOL, DAN ETANOL 96% DENGAN DESAIN FAKTORIAL

Nama Mahasiswa : DITRIA PUTERI

NIM : 08061181419023

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 9 Juli 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 9 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. Herlina, M.Kes., Apt.

NIP. 197107031998022001

(.....)

3. Fitrya, M.Si., Apt.

NIP. 197212101999032001

(.....)

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 : Ditria Puteri
NIM : 08061181419023
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,



Ditria Puteri
NIM. 08061181419023

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Ditria Puteri
NIM : 08061181419023
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-ekslusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Karakterisasi dan Optimasi *Ethosome* Metilprednisolon Menggunakan Variasi Konsentrasi Soya Lesitin, Propilen Glikol, dan Etanol 96% Dengan Desain Faktorial” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusifini, 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,



Ditria Puteri
NIM. 08061181419023

HALAMAN PERSEMPAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

*Barang siapa yang keluar untuk mencari ilmu maka ia berada di
jalan Allah sampai ia kembali*
(HR Tharmidzi)

There is only one happiness in this life, to love and be loved
(George Sand)

Stop doubting yourself, work hard, and make it happen

Life is too short to worry about stupid things. Have fun, Regret nothing, and don't let people bring you down.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Karakterisasi dan Optimasi *Ethosome* Metilprednisolon menggunakan Variasi Konsentrasi Soya Lesitin, Propilen Glikol, dan Etanol 96% dengan Desain Faktorial”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Skripsi ini diharapkan dapat memberi informasi tentang pemanfaatan metilprednisolon sebagai *ethosome* yang merupakan pengembangan dari sediaan liposom, dan sebagai rujukan pengembangan produk dari sediaan konvensional metilprednisolon

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. Papa (Drs. Yal Efendi M.M.) dan Mama (Yulastri) tercinta, yang selalu memberikan motivasi, perhatian, kasih sayang yang tak terhingga, dukungan moril, materil, dan selalu ada buat kakak
2. Adik-adikku tersayang Hilda Fortuna dan Alifka Akbari yang telah memberikan semangat, kejailan, kebawelan, dan semangat dalam proses pembuatan skripsi hingga selesai
3. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas MIPA atas sarana dan prasarana yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik dan lancar.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Program Studi Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
5. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing kedua yang telah membimbing dengan penuh kesabaran, bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
6. Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing akademik atas

- semua bimbingan dan perhatian selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
7. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., Ibu Fitrya, M.Si., Apt., dan Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt selaku dosen penguji dan pembahas yang telah banyak memberikan masukan dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
 8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
 9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Put, Kak Isti, Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
 10. Putri Agusti Asgaf dan Sonia Dea Octalia sobat warkop *ethosome*, sobat seperjuangan dalam penelitian dan revisian yang tak terhingga yang selalu sabar menghadapi penulis, mengajari, menemani, saling memberikan semangat, dan berbagi canda, tawa, dan tangis dari awal penelitian hingga selesai.
 11. Seluruh anggota group TTGA (Ridi, Riska, Ayik, Hertia, Deli, Evi, Ipir, Fony, Mesri, Alfiddah, Iko, Risti, Eka Aminati, Duha, April, dan Ridho) yang telah sangat membantu, menemani ngelab, memberikan semangat, dan memberikan keceriaan di lab.
 12. Sahabat terkasih (Donny Luthfi Ramadhan, Anggita Pitaloka (Buyut), Regina Lasniroha (Opung), dan Andika Rizki Khabibimuna (Bunda)) sahabat seperjuangan SMA yang selalu ada mendengarkan keluh kesah penulis, memberikan semangat, motivasi, menghibur, dan telah sabar menerima ocehan penulis dari zaman SMA hingga .
 13. Sobat sekamarku (Nida Azizah) yang selalu menemani, memberikan semangat, menghibur, telah bersedia mendengarkan kegalauan, keluh kesah penulis
 14. Sahabat Four Icon (Salma Yunita, Meita Kania, Rizki Maya) yang senantiasa menemani, mendengarkan keluh kesah, memberikan semangat, dan motivasi kepada penulis.
 15. Sobat Trio ku (Annisa Rizkita, dan Andika) yang telah menemani kemanapun, berjuang bersama dari zaman SMP, yang selalu mendengarkan keluh,

- kegalauan, dan memberikan motivasi kepada penulis.
16. Teman seperantauan yang selalu balik bareng dan selalu bolos di awal perkuliahan (Zahrul, Risma, Kak Annisa Pratiwi, Fikha Amelia, dan Syafira yang telah berjuang bersama di tanah perantauan, memberikan semangat, saling membantu, dan berbagi kisah selama merantau
 17. Teman seperjuangan Farmasi 2014 (Risma, Mayang, Zahrul, Eka Windi, Asfa, Arin, Merie, Diva, Novi, Pina, Risti, Iko, Intan, Dea, Tria, Inez, Damay, Iin, Adnan, Ivan, Dyah, Adel, Wena, dan semua teman kelas A dan B yang aku banggakan) yang mampu menciptakan keseruan dan keceriaan selama perkuliahan hingga selesai.
 18. Kakak dan Adik tingkat Farmasi UNSRI 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, dan 2017. Terimakasih telah memberikan bantuan dan semangat.
 19. Cece Nana, Om Yal, dan tim SAR Palembang yang telah banyak berjasa, membantu penulis, dan memberikan semangat hingga selesai.
 20. *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 membala 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,



Ditria Puteri
NIM. 08061181419023

Characterization and Optimization Ethesome Methylprednisolone using Variation Concentration of Soya lechitin, Propylene glycol, and Ethanol 96% with Factorial Design

**Ditria Puteri
08061181419023**

ABSTRACT

Methylprednisolone, used as therapy to suppress inflammatory reactions and skin allergies. This study aims to formulate ethosome methylprednisolone which has good penetration on topical. Ethesome were prepared by cold method and characterized for pH, viscosity, and percent efficiency entrapment. The optimization method used for ethosome methylprednisolone was 2^3 factorial design. The optimum formula was obtained at concentration soya lechitin 1%, propylene glycol 5%, and ethanol 96% 40%. Percent efficiency entrapment was conducted to find out how much drug entrapment in the vesicle and the result shows that vesicle contains $84.849 \pm 0.059\%$ with %CV value of 0.059% which means that result obtained uniform. Diffusion test in vitro was performed using Franz diffusion cell conducted to determine the power penetration ethosome, cream marketed, and pure methylprednisolone. From the in vitro drug diffusion analysis, it was found that $24.975 \pm 0.752\%$ of ethosome, marketed cream $12.760 \pm 1.545\%$, and pure methylprednisolone only penetrated $7.171 \pm 4.216\%$. It shows significant difference between penetration ability of ethosome, marketed cream, and pure methylprednisolone with p-value <0.05. Ethesome vesicle are to be included in the submicro size based on PSA measurements of 533,6 nm. The value of PI (polydispersity index) obtained <0.5 ie 0.193 which means that result has a homogen distribution. Potential zeta test is performed to determine the charge from the surface of the particle, obtained potential zeta value close to 25mV of -19.4 mV which means that result no aggregation on the suspension. The stability of the ethosome is relatively better than the marketed cream and pure methylprednisolone. Based on the percentage efficiency of entrapment and diffusion test, ethosome feasible to develop, but ethosome vesicles has a poor stability because it is easy for the occurrence of precipitation.

Keyword(s): methylprednisolone, ethosome, soya lechitin, propylene glycol, ethanol 96%

Karakterisasi dan Optimasi *Ethosome* Metilprednisolon menggunakan Variasi Konsentrasi Soya leshitin, Propilen glikol, dan Etanol 96% dengan Desain Faktorial

**Ditria Puteri
08061181419023**

ABSTRAK

Metilprednisolon, digunakan sebagai terapi untuk menekan reaksi inflamasi dan alergi pada kulit. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan *ethosome* metilprednisolon yang memiliki daya penetrasi yang baik pada topikal. *Ethosome* dipreparasi dengan menggunakan metode dingin dan dikarakterisasi pH, viskositas, dan persen efisiensi penjerapan. Optimasi dari formula *ethosome* metilprednisolon menggunakan desain faktorial 2^3 . Formula optimum yang didapat dengan proporsi soya leshitin 1%, propilen glikol 5%, dan etanol 96% 40%. Persen efisiensi penjerapan dilakukan untuk mengetahui seberapa banyak obat yang terjerap didalam vesikel didapat hasil sebesar $84,849 \pm 0,059\%$ dengan nilai CV 0,0695% yang berarti bahwa hasil yang didapat seragam. Uji difusi *in vitro* dilakukan menggunakan Franz *diffusion cell* untuk mengetahui daya penetrasi daya *ethosome*, krim merk perdagangan, dan zat aktif metilprednisolon. Berdasarkan hasil difusi didapatkan *ethosome* memiliki daya penetrasi $24,975 \pm 0,752\%$, krim merk perdagangan $12,760 \pm 1,545\%$, dan zat aktif metilprednisolon hanya terpentrasi sebesar $7,717 \pm 4,216\%$. Hal ini menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kemampuan penetrasi *ethosome*, krim merk perdagangan, dan zat aktif metilprednisolon dengan $p\text{-value} < 0,05$. Vesikel *ethosome* termasuk kedalam ukuran submikro berdasarkan hasil pengukuran PSA yaitu 533,6 nm. Nilai PI (*polydispersity index*) yang didapat $< 0,5$ yaitu 0,193 berarti formula optimum memiliki distribusi yang homogen. Uji zeta potensial dilakukan untuk mengetahui muatan dari permukaan partikel, didapat nilai mendekati 25mV sebesar -19,4 mV dapat dikatakan tidak terjadi agregasi pada suspensi. Stabilitas *ethosome* lebih baik daripada krim merk perdagangan dan zat aktif metilprednisolon. Berdasarkan hasil persen efisiensi penjerapan dan uji difusi *ethosome* layak untuk dikembangkan, tetapi vesikel *ethosome* memiliki stabilitas yang buruk, dikarenakan sangat mudah untuk terjadinya pengendapan.

Kata kunci: metilprednisolon, *ethosome*, soya leshitin, propilen glikol, etanol 96%

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK TUJUAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR ISTILAH	xx
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Metilprednisolon	5
2.1.1 Sifat Fisikokimia	8
2.1.2 Indikasi	10
2.1.3 Farmakokinetik	10
2.1.4 Farmakodinamika	12
2.1.5 Efek Samping	12
2.2 <i>Ethosome</i>	12
2.2.1 Komposisi <i>Ethosome</i>	14
2.2.1.1 Etanol	14
2.2.1.2 Fosfolipid	15
2.2.1.3 Propilen glikol	16
2.2.2 Keuntungan <i>Ethosome</i>	17
2.2.3 Penetrasi <i>Ethosome</i>	17
2.2.4 Metode Pembuatan <i>Ethosome</i>	19
2.2.4.1 Metode Dingin	19
2.3 Karakterisasi <i>Ethosome</i>	20
2.3.1 Distribusi Partikel	20
2.3.2 pH Vesikel <i>Ethosome</i>	21
2.3.3 Viskositas <i>Ethosome</i>	21
2.3.5 Zeta Potensial	22
2.3.6 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	23
2.3.7 Interaksi Kimia dengan FTIR	25

2.3.8 Laju Difusi	26
2.3.8.1 Analisis Kompartemental	27
2.3.9 Stabilitas <i>Ethosome</i>	28
2.4 <i>Design of Experiments</i> (DOE)	30
2.4.1 Metode Desain Faktorial	30
2.4.2 Optimasi dengan Desain Eksperimental	31
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	33
3.1 Waktu dan Tempat	33
3.2 Alat dan Bahan	33
3.2.1 Alat	33
3.2.2 Bahan	33
3.3 Metodologi Penelitian	34
3.3.1 Perhitungan Dosis	34
3.3.2 Penentuan Formula dengan Desain Faktorial	34
3.3.3 Pembuatan <i>Ethosome</i> Metilprednisolon	35
3.3.4 Karakterisasi <i>Ethosome</i> Metilprednisolon	35
3.3.4.1 pH <i>Ethosome</i>	35
3.3.4.2 Viskositas	35
3.3.4.3 Efisiensi Penjerapan	36
A. Pembuatan Kurva Kalibrasi	36
B. Pengukuran Persen Efisiensi Penjerapan	37
3.3.5 Penentuan Formula Optimum	37
3.3.6 Karakterisasi Formula Optimum	38
3.3.6.1 Zeta Potensial dan Distribusi Partikel	38
3.3.6.2 Difusi <i>In-vitro</i>	38
A. Pembuatan Larutan <i>Phosphate Buffer Saline</i> (PBS) pH 7,4	38
B. Pembuatan Kurva Kalibrasi	38
C. Pengujian dengan Franz diffusion cell	39
3.3.7 Interaksi Kimia dengan FTIR	40
3.3.8 Analisis Data	40
3.3.7.1 Perbandingan Hasil Uji dan Hasil Prediksi Design Expert	40
3.3.7.2 Efisiensi Penjerapan	40
3.3.7.3 Laju Difusi	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1 Preparasi <i>Ethosome</i>	42
4.2 Evaluasi <i>Ethosome</i> Metilprednisolon	45
4.2.1 Analisis Uji pH	45
4.2.2 Analisis Uji Viskositas	47
4.2.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Uji Efisiensi Penjerapan ..	50
4.2.3.1 Analisis Uji Efisiensi Penjerapan	51
4.3 Analisis Korelasi	54
4.4 Analisis Formula Optimum	55
4.5 Karakterisasi Formula Optimum	58
4.5.1 Penentuan Diameter, Zeta Potensial, dan Distribusi Partikel	58
4.5.2 Uji pH	60

	4.5.3 Uji Viskositas.....	60
	4.5.4 Analisis Nilai Efisiensi Penjerapan Formula Optimum	61
	4.5.5 Uji Stabilitas <i>Ethosome</i> Metilprednisolon.....	61
	4.5.6 Analisis Laju Difusi Formula Optimum <i>Ethosome</i> Metilprednisolon	64
	4.5.6.1 Analisis Kompartemen Hasil Difusi	67
	4.5.7 Analisis Studi Interaksi Kimia dengan FTIR	68
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	71
	5.1 Kesimpulan	71
	5.2 Saran	72
	DAFTAR PUSTAKA	73
	LAMPIRAN.....	79
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	130

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Susunan level faktor variabel bebas.....	34
Tabel 2. Formula <i>ethosome</i> metilprednisolon.....	35
Tabel 3. Kelompok pengujian.....	39
Tabel 4. Hasil uji organoleptis <i>ethosome</i> metilprednisolon	44
Tabel 5. Hasil uji pH <i>ethosome</i> metilprednisolon	46
Tabel 6. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap pH <i>ethosome</i> metilprednisolon	46
Tabel 7. Hasil uji viskositas <i>ethosome</i> metilprednisolon.....	48
Tabel 8. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap viskositas <i>ethosome</i> metilprednisolon	49
Tabel 9. Hasil uji persen EE <i>ethosome</i> metilprednisolon	52
Tabel 10. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap persen EE <i>ethosome</i> metilprednisolon	53
Tabel 11. Hasil korelasi Spearman's rho	55
Tabel 12. Hasil analisis manual dan statistik perbandingan data prediksi dan penelitian.....	56
Tabel 13. Kriteria masing-masing respon pada overlay plot	57
Tabel 14. Hasil uji organoleptis <i>ethosome</i> , krim pasaran, dan zat murni metilprednisolon	63
Tabel 15. Parameter farmakokinetik formula optimum <i>ethosome</i> , krim pasaran, dan zat murni metilprednisolon.....	67
Tabel 16. Interpretasi spektrum FTIR plasebo, <i>ethosome</i> , dan zat murni metilprednisolon.....	69

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Struktur metilprednisolon	6
Gambar 2. Farmakofor metilprednisolon dan info warna farmakofor pada program MOE®10.....	7
Gambar 3. Jalur penetrasi sediaan topikal	11
Gambar 4. Struktur <i>ethosome</i>	13
Gambar 5. Rumus struktur etanol	15
Gambar 6. Rumus struktur lesitin	15
Gambar 7. Komponen penyusun lesitin.....	16
Gambar 8. Struktur propilen glikol	17
Gambar 9. Mekanisme penetrasi <i>ethosome</i>	18
Gambar 10. Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis.....	25
Gambar 11. Skema model kompartemen	28
Gambar 12. Struktur <i>ethosome</i> yang mengalami kebocoran akibat konsentrasi soya lesitin terlalu tinggi	41
Gambar 13. Membran sel yang mengalami perubahan permeabilitas akibat konsentrasi etanol tinggi	42
Gambar 14. Proses penetrasi soya lesitin menembus membran	43
Gambar 15. Organoletpis <i>ethosome</i> metilprednisolon	45
Gambar 16. Zeta potensial pada permukaan vesikel.....	59
Gambar 17. Kondisi kulit akibat pengaruh pH asam dan basa	60
Gambar 18. Grafik stabilitas <i>ethosome</i> , krim pasaran, dan zat murni metilprednisolon	62
Gambar 19. Ilustrasi penembusan metilprednisolon melewati membran selofan.	65
Gambar 20. Grafik hasil difusi <i>ethosome</i> , krim pasaran, dan zat murni metilprednisolon	66
Gambar 21. Spektrum FTIR plasebo, <i>ethosome</i> , dan zat murni metilprednisolon	69

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1.	Skema Umum Penelitian	74
Lampiran 2.	Skema Pembuatan <i>Ethosome</i>	75
Lampiran 3.	Perhitungan Manual Desain Faktorial % Efisiensi Penjerapan	76
Lampiran 4.	Perhitungan Manual Desain Faktorial pH	78
Lampiran 5.	Perhitungan Manual Desain Faktorial Viskositas	80
Lampiran 6.	Perhitungan Manual ANOVA	82
Lampiran 7.	<i>Ethosome</i> Metilprednisolon.....	85
Lampiran 8.	Preparasi Pembuatan <i>Ethosome</i> Metilprednisolon	86
Lampiran 9.	<i>Certificate of Analysis</i> Metilprednisolon.....	87
Lampiran 10.	<i>Certificate of Analysis</i> Na ₂ HPO ₄	88
Lampiran 11.	<i>Certificate of Analysis</i> KCl.....	89
Lampiran 12.	<i>Certificate of Analysis</i> KH ₂ PO ₄	90
Lampiran 13.	pH <i>Ethosome</i>	90
Lampiran 14.	Viskositas <i>Ethosome</i>	92
Lampiran 15.	Kurva Kalibrasi Persen EE dan Kadar Metilprednisolon	94
Lampiran 16.	Hasil Persen EE Formula Optimum	95
Lampiran 17.	Hasil Output Penentuan Formula Optimum dengan.....	96
Lampiran 18.	Hasil <i>Desirability</i> dengan Design Expert®10	97
Lampiran 19.	Hasil Analisis Korelasi Qo dan Qc	99
Lampiran 20.	Tampilan Analisis Respon pH delapan Formula <i>Ethosome</i> Metilprednisolon dengan Design Expert®10	101
Lampiran 21.	Grafik Analisis Respon pH delapan Formula <i>Ethosome</i>	102
Lampiran 22.	Tampilan Analisis Respon Viskositas delapan Formula <i>Ethosome</i> Metilprednisolon dengan Design Expert®10	103
Lampiran 23.	Grafik Analisis Respon Viskositas delapan Formula <i>Ethosome</i> ..	104
Lampiran 24.	Tampilan Analisis Respon %EE delapan Formula <i>Ethosome</i> Metilprednisolon dengan Design Expert®10	105
Lampiran 25.	Grafik Analisis Respon %EE delapan Formula <i>Ethosome</i>	106
Lampiran 26.	Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	107
Lampiran 27.	Perhitungan Hasil Uji Difusi <i>Ethosome</i> Metilprednisolon	109
Lampiran 28.	Analisis Korelasi Respon pH, Viskositas, dan %EE	118
Lampiran 29.	Hasil Analisis Nilai Prediksi dan Nilai Teori Respon Formula Optimum menggunakan SPSS® 21	119
Lampiran 30.	Sertifikat Distribusi Ukuran dan Zeta Potensial	120
Lampiran 31.	Hasil Analisis Difusi Two Way ANOVA dengan SPSS® 21	123
Lampiran 32.	Hasil Analisis Stabilitas Two Way ANOVA dengan SPSS® 21	125
Lampiran 33.	Hasil Analisis FTIR	127
Lampiran 35.	Panjang Gelombang Persen Efisiensi Penjerapan <i>Ethosome</i> Metilprednisolon.....	128
Lampiran 36.	Panjang Gelombang Difusi <i>Ethosome</i> Metilprednisolon	129

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
ASI	: air susu ibu
AUC	: <i>area under curve</i>
BCS	: <i>biopharmaceutics classification system</i>
cP	: <i>centiPoise</i>
C _p _{max}	: <i>maximum concentration plasma</i>
CV	: <i>coefficient of variation</i>
DLS	: <i>dynamic light scattering</i>
DMSO	: <i>dimethyl sulfoxide</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DOE	: <i>design of experimental</i>
DX	: <i>design expert</i>
EE	: efisiensi enkapsulasi
FDC	: Franz diffusion cell
FTIR	: Fourier transform infrared spectroscopy
g/mol	: gram/molekuler
Ka	: konstanta absorbsi
kHz	: kilo Hertz
kV	: kilo volt
LAS	: laser diffraction
LD ₅₀	: median lethal dose
Log P	: coefficient partition solubility ^{octanol} / _{water}
Log S	: log solubility
LSD	: least significant difference
LogP	: logarithm of partition
LogS	: logarithm solubility
M	: molaritas
mg/kg	: milligram/kilogram
mg/ml	: milligram/milliliter
mg/mol	: milligram/mol
MOE®	: molecular operating environment
mOsm	: mili osmole
nm	: nanometer
P	: parameter
p.a.	: pro analysis
PBS	: phosphate buffer saline
PDI	: poly dispersity index
pH	: potential of hydrogen
ppm	: part per million
PSA	: particle size analyzer
P-value	: probability value
Q _o	: observed quantitation
Q _c	: calculated quantitation

R	: <i>coefficient correlation</i>
R^2	: <i>coefficient determination</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	: signifikansi
SPSS®	: Statistical Package for the Social Sciences
T_{max}	: <i>maximum Time</i>
Uv-Vis	: <i>ultraviolet-Visible</i>
Vd	: volume distribusi
v/v	: volume/volume
WFI	: <i>water for injection</i>
WinSAAM®	: <i>Windows based Simulation Analysis and Modeling</i>

DAFTAR ISTILAH

Absorbsi	: proses masuknya zat cair pada zat pada atau zat cair lain dari luar ke dalam
Adrenokortikoid	: hormon steroid yang disintesis dari kolesterol dan diproduksi oleh kelenjar adrenalis bagian korteks
Adsorbsi	: proses melekatnya molekul atau ion pada permukaan zat padat
Alergi	: reaksi sistem kekebalan tubuh terhadap sesuatu yang dianggap berbahaya walaupun sebenarnya tidak berbahaya dan berupa substansi yang masuk atau bersentuhan dengan tubuh
Aglomerasi	: penggumpalan atau penumpukan partikel atau zat menjadi satu
Agregasi	: pengumpulan sejumlah benda yang terpisah pisah menjadi satu
Aromatik	: hidrokarbon dengan ikatan tunggal dan ikatan rangkap di antara atom karbon
Asam lemak tak jenuh	: asam lemak yang memiliki ikatan rangkap karbon
Asma	: gangguan pernapasan yang dipicu oleh alergi
Berat jenis	: perbandingan relatif antara massa jenis sebuah zat dengan massa jenis air murni
<i>Buffer</i>	: larutan penyanga
<i>Countour plot</i>	: daerah arsiran
Degeneratif	: penyakit yang menyebabkan terjadinya kerusakan pada jaringan
Dermatitis atopik	: kondisi kulit kronis gatal dan kering muncul di bagian dahi, kepala, dan wajah
<i>Design experimental</i>	: pendekatan sistemik untuk menginvestigasi suatu sistem atau proses
<i>Desirability</i>	: nilai fungsi tujuan optimasi yang menunjukkan kemampuan program untuk memenuhi keinginan berdasarkan kriteria yang ditetapkan
Deskuamasi	: pengelupasan lapisan paling luar dari suatu jaringan
Determinasi	: menetapkan, memastikan
Diferensiasi	: proses, cara, perbuatan membedakan
Difusi	: perpindahan suatu molekul dari konsentrasi tinggi ke rendah
Dishidrotik	: radang pada kulit tangan dan kaki
Dispersi	: peristiwa penguraian cahaya polikromatik menjadi monokromatik
Eksematosa	: peradangan ruam, gatal pada kulit
Eksim kontak	: kulit menjadi kering, gatal, dan kemerahan akibat

	terpapar alergen langsung
Elektron	: partikel subatom yang bermuatan negatif
Enkapsulasi	: proses penangkapan partikel padat, butiran cairan, dan gas dalam lapisan tipis
Enzim	: biomolekul berupa protein yang berfungsi sebagai katalis dalam suatu reaksi kimia organik
Epidermal	: lapisan luar kulit untuk pelindung
<i>Ethosome</i>	: vesikel dengan komponen utama alkohol
<i>Factorial design</i>	: suatu desain untuk melihat pengaruh level terhadap faktor
Faktor	: hal yang ikut menyebabkan terjadinya sesuatu
<i>Falling phase</i>	: fase berupa terjadi penurunan dosis
Farmakofor	: atom dalam molekul obat dengan susunan tiga dimensi yang memungkinkan untuk berikan dengan reseptor yang diinginkan serta bertanggung jawab dengan respon biologis yang dihasilkan
Farmakokinetik	: sebuah proses atau perjalanan suatu obat di dalam tubuh organisme yang melalui 4 proses yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi
Fase organik	: senyawa yang mempunyai struktur berupa senyawa organik yang sifatnya cenderung tidak polar
Filagrin	: filamen agregat protein berfungsi untuk pelindung epidermis
<i>Fingerprint</i>	: daerah sidik jari berada pada sebelah kanan 1500 cm^{-1}
<i>First pass metabolism</i>	: fenomena metabolism obat yang konsentrasiya berkurang sebelum mencapai sistemik
Fisikokimia	: sifat fisik dari sebuah senyawa kimia
Fitosom	: vesikel yang mengikat bahan aktif dengan fosfolipid
Fleksibilitas	: kelenturan, penyesuaian diri secara mudah
Flokulasi	: suatu proses aglomerasi (penggumpalan) partikel terdestabilisasi menjadi flok
Fluiditas	: kemampuan atau kualitas dari cairan untuk mengalir
Fosfolipid	: senyawa mirip lemak bagian dari membran sel
Fragmen	: cuplikan, bagian dari keseluruhan
Gastrointestinal	: berhubungan dengan lambung dan usus
Gelombang maksimum	: panjang gelombang mencapai titik maksimum
Glukokortikoid	: golongan hormon steroid yang memberikan pengaruh terhadap metabolisme nutrisi
<i>Heating cooling</i>	: salah satu metode pengujian stabilitas yang menggunakan panas dan dingin

Hidrasi	: proses yang terjadi ketika ion dikelilingi oleh molekul molekul air
Hidrofilik	: zat yang menyukai air
Higroskopis	: kemampuan suatu zat dalam menyerap molekul air
Hipotensi	: keadaan ketika tekanan darah di dalam arteri lebih rendah dibandingkan normal
Humektan	: suatu zat higroskopis yang berfungsi untuk menjaga kelembaban
<i>Hygiene Hypothesis</i>	: cara sistem kekebalan tubuh bertemu alergen yang merupakan respon untuk polarisasi berikutnya dan adanya ligan mikroba yang berpengaruh
Ikatan hidrogen	: gaya tarik menarik antara atom hidrogen dengan atom elektronegatif
<i>Importance</i>	: tingkat kepentingan suatu faktor
Imunosupresan	: kelompok obat untuk menekan sistem imun
Indeks polidispersitas	: jumlah yang dihitung dari dua parameter yang sederhana untuk data korelasi
Inflamasi	: reaksi tubuh terhadap mikroorganisme
<i>Infrared</i>	: sebuah radiasi gelombang elektromagnetis dengan panjang gelombang lebih panjang dari gelombang merah namun lebih pendek dari gelombang radio
Insufisiensi adrenal	: hasil sekresi ACTH kelenjar adrenal yang tidak cukup
Interaksi	: hal saling melakukan aksi, berhubungan, mempengaruhi antar hubungan
Interferometer	: alat yang digunakan untuk menghasilkan suatu pola interferensi
<i>In-vitro</i>	: kultur suatu jaringan di dalam laboratorium
Iritasi	: suatu jenis penyakit infeksi pada organ tubuh berupa kulit dan mata yang disebabkan oleh suatu bahan yang dapat terjadi pada setiap orang
Kalibrasi	: proses pengecekan dan pengaturan akurasi dari alat ukur dengan cara membandingkannya dengan standar
Kalor	: salah satu bentuk energi yang dapat diterima atau dilepaskan oleh suatu benda
Keratinosit	: jenis sel yang ditemukan pada epidermis
Koloid	: suatu campuran zat heterogen antara dua atau lebih mikroorganisme yang tidak bereplikasi pada jaringannya
Kolonisasi	: ruang atau tempat agen kimia diserap dalam tubuh
Kompartemen	: suatu bentuk sifat untuk hal hal normal, biasa
Konvensional	

Koefisien partisi	:	perbandingan konsentrasi senyawa dalam campuran dua fase yang tak larut pada kesetimbangan
Kondisi <i>sink</i>	:	keadaan obat dalam posisi kadar yang setimbang teknik analisa dalam statistik yang digunakan untuk mencari hubungan antara dua variabel yang bersifat kuantitatif
Korelasi	:	pelarut atau solven organik yang dapat dicampur dengan air
Kosolven	:	perbandingan antara struktur kristalin dan struktur amorf
Kristalinitas	:	bagian dari pigmen yang paling sensitif terhadap rangsangan cahaya
Kromofor	:	standar dari sampel tertentu yang dapat digunakan sebagai pedoman untuk sampel tersebut pada percobaan
Kurva baku	:	fase adaptasi
<i>Lag phase</i>	:	tenggang waktu antara saat pemberian obat dengan obat bersirkulasi di dalam peredaran darah
<i>Lag time</i>	:	larutan yang konsentrasi dipekatkan dari konsentrasi dalam media
Larutan induk	:	difraksi laser
<i>Laser diffraction</i>	:	tersembunyi, terpendam, dan tidak kelihatan tetapi mempunyai potensi untuk muncul
Laten	:	keadaan abnormal pada jaringan tubuh
Lesi	:	sifat hubungan yang linear antar variable
Linearitas	:	sifat senyawa nonpolar yang menyukai lemak dan pelarut organic
Lipofilik	:	kumpulan satu atau lebih bilayer konsentris yang terbentuk akibat molekul amfipilik
<i>Lipid based vesicular drug delivery systems</i>	:	vesikel terbuat dari bahan sama dengan membran sel
Liposom	:	jenis RNA beruntai tunggal membawa informasi yang digunakan untuk mensintesis protein
<i>Messenger RNA</i>	:	pertukaran zat pada organisme yang meliputi proses kimia dan fisika
Metabolisme	:	suatu keadaan berupa badan terasa pegal yang disebabkan oleh olahraga yang menyebabkan tubuh merenggang terlalu banyak
Mialgia	:	golongan hormon steroid yang memberikan pengaruh terhadap regulasi cairan elektrolit
Mineralokortikoid	:	suatu bentuk desain khusus dari metode <i>respon surface method</i> (RSM)
<i>Mixture design</i>	:	cahaya yang hanya terdiri atas satu warna dan satu
Monokromatik	:	

	: panjang gelombang
<i>Multilayer</i>	: membran yang berlapis lapis
<i>Mutasi gen</i>	: perubahan yang terjadi pada bahan genetic (DNA atau RNA) baik pada taraf urutan gen maupun pada taraf kromosom
<i>Neurodermatitis</i>	: penyakit kulit kronis yang dimulai dengan bercak kulit yang terasa gatal
<i>One sample t-test</i>	: teknik analisa untuk membandingkan satu variabel bebas
<i>One way</i>	: salah satu metode pengujian menggunakan ANOVA
<i>Optimasi</i>	: suatu proses untuk mencapai hasil yang ideal
<i>Optimum</i>	: suatu keadaan dalam kondisi yang terbaik dan maksimal diantara sekumpulan data
<i>Oral</i>	: segala sesuatu yang berhubungan dengan mulut
<i>Orbital</i>	: bagian ruang dengan peluang tinggi untuk menjumpai elektron tertentu dalam sebuah atom
<i>Organoleptik</i>	: berhubungan dengan pengindraan suatu produk makanan yang meliputi rasa, warna, dan bau
<i>Overlay plot</i>	: plot yang menunjukkan hubungan antara dua atau lebih variabel
<i>Pembuluh darah</i>	: bagian dari sistem sirkulasi yang mengangkut darah ke seluruh tubuh
<i>Penetration enhancer</i>	: peningkatan jumlah obat menembus lapisan kulit
<i>Pengawet</i>	: bahan kimia yang digunakan untuk meningkatkan ketahanan suatu bahan
<i>Peptida</i>	: molekul yang terbentuk dari dua atau lebih asam amino
<i>Permeabilitas</i>	: kemampuan yang dimiliki oleh suatu zat/membran untuk menembus membran
<i>Permeasi</i>	: pergerakan obat kedalam membran biologis
<i>Plasebo</i>	: zat atau obat yang tidak aktif yang tampak sama dan diberikan dengan cara yang sama
<i>Polimorfisme</i>	: ketika dua atau beberapa fenotip yang berbeda ada dalam populasi suatu spesies
<i>Polusi</i>	: masuknya makhluk hidup, zat, energi maupun materi ke dalam lingkungan sehingga menyebabkan lingkungan kurang atau tidak dapat berfungsi sesuai dengan peruntukannya
<i>Potensi</i>	: kemampuan yang mempunyai kemungkinan untuk dikembangkan
<i>Pruritus</i>	: rasa gatal yang bisa meliputi seluruh atau sebagian tubuh seseorang dan dapat disertai dengan ruam
<i>Psosiaris</i>	: sejenis penyakit kulit akibat proses pergantian kulit

<i>P-value</i>	: nilai yang mencerminkan signifikansi dari hasil tes
<i>Raising phase</i>	: fase dimana terjadi peningkatan dosis
Retensi	: penyimpanan, penahanan zat-zat tertentu dalam tubuh yang seharusnya dikeluarkan
<i>Residual standard error</i>	: selisih antara nilai duga dengan nilai pengamatan sebenarnya
<i>Sampling</i>	: metode pengambilan sebagian dari populasi
Sawar epidermis	: perintang dasar dari kulit terhadap kehilangan air
Sawar kulit	: perintang kulit dari mikroorganisme luar
<i>Scanning</i>	: teknik membaca sekilas untuk menemukan sebuah informasi
Sel difusi	: perpindahan suatu molekul menggunakan suatu alat permease
Sentrifugator	: alat yang digunakan untuk mempelajari struktur dan fungsi suatu komponen sel
Sferis	: berbentuk seperti bola, bundar
Sikloheksana	: sikloalkana dengan rumus molekul C_6H_{12}
Siklopentana	: senyawa hidrokarbon alisiklik dengan rumus kimia C_5H_{10}
Sintesis	: reaksi kimia antara dua atau lebih zat membentuk satu zat baru
Sistemik	: penyakit atau gejala yang mempengaruhi tubuh secara umum
<i>Solute</i>	: zat terlarut
<i>Solute vehicle interaction</i>	: interaksi zat pembawa yang terlarut
Sonikator	: suatu teknologi yang memanfaatkan gelombang ultrasonik
Soya leshitin	: suatu fosfolipid hasil ekstrak kacang kedelai
Spektrofotometer	: alat yang digunakan untuk mengukur absorbansi kemampuan dan ketahanan yang diciptakan bersama-sama
Stabilitas	: zat penstabil agar suatu zat berada dalam kesetimbangan
<i>Stabilizer</i>	: lapisan terluar epidermis yang terdiri dari sel mati yang tidak memiliki inti
Stratum korneum	: pendekatan statistik untuk meningkatkan kualitas hasil dan proses
<i>Taguchi method</i>	: istilah untuk pemakaian luar ditempat tertentu
Topikal	: spektrum yang melampaui warna ungu
Ultraviolet	: serapan cahaya
<i>Uptake</i>	: perpindahan penduduk dari desa ke kota
Urbanisasi	: objek penelitian atau apa yang menjadi fokus di
Variabel	

	dalam penelitian
Variabel bebas	: variabel yang mempengaruhi hasil dari observasi
Vaskular	: sistem peredaran darah
<i>Vehicle skin interaction</i>	: interaksi zat pembawa dengan kulit
Vehikulum	: bahan dasar obat luar yang dipakai untuk membawa bahan aktif pada kulit
<i>Vesicular enhacer</i>	: penambah vesicular
Vesikel	: sebuah ruang pada sel yang dikelilingi membran sel
Viskositas	: sifat fisik zat yang bergantung pada kekentalan
<i>Working file</i>	: lembar kerja pada aplikasi WinSAAM®
Zeta potensial	: parameter muatan listrik antara partikel koloid

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dermatitis atopik merupakan penyakit yang paling sering terjadi pada bayi dan anak-anak. Penyakit kulit ini ditandai oleh inflamasi, pruritus, dan lesi eksematosa. Prevalensi dermatitis atopik meningkat tiga kali lipat disebabkan oleh berbagai faktor misalnya urbanisasi, polusi, dan *hygiene hypothesis*. Dermatitis atopik di Indonesia diperkirakan sebesar 10% dari populasi, dengan penderita terbanyak adalah anak-anak dan individu usia produktif (Utami, 2014).

Penderita dermatitis atopik ditemukan mutasi gen filagrin sehingga menganggu pembentukan protein yang esensial untuk pembentukan sawar kulit. Mutasi gen filagrin terjadi didiferensiasi epidermal. Filagrin mempunyai peranan pada penipisan awal keratinosit dan sawar kulit. Penurunan fungsi sawar epidermis meningkatkan penyerapan alergen ke dalam kulit dan meningkatkan kolonisasi bakteri (Theresia, 2014).

Penyakit dermatitis atopik bersifat kronik berulang, bisa muncul hingga dewasa. Penggunaan krim golongan steroid untuk penyakit dermatitis atopik memiliki dampak efek samping yang tinggi berupa penurunan sistem imun dan mengalami penipisan kulit jika digunakan dalam jangka panjang. Sistem penghantaran obat lebih tertarget seperti sistem penghantaran submikro dibutukan untuk menangani permasalahan tersebut. Contoh sistem penghantaran submikro yang bisa digunakan untuk topikal terdiri dari liposom, fitosom, dan *ethosome*. Sistem penghantaran *ethosome* dipilih dikarenakan *ethosome* memiliki *penetration enhancer* berupa etanol yang dapat meningkatkan penetrasi obat sehingga lebih

tertarget dan bisa meminimalisir efek samping dan waktu penggunaan (Thohiroh dan Zulkarnain, 2015).

Liposom merupakan vesikel berukuran 0,025 μm hingga lebih dari 5 μm . Lapisan pada liposom tersusun dari satu atau lebih cangkang lipid sferis lapis ganda yang mampu menjerap berbagai obat yang mempunyai polaritas yang bervariasi obat hidrofilik akan terjerap dalam inti dan obat lipofilik akan terjerap ke membran lipid (Liu, 2008). Fitosom adalah vesikel yang dihasilkan dari reaksi antara fosfolipid, dan *ethosome* adalah vesikel yang memiliki keuntungan berupa dapat meningkatkan penetrasi obat karena mengandung komposisi berupa etanol yang dapat meningkatkan penetrasi obat menuju sistemik (Jain *et al.*, 2007).

Ethosome dilaporkan dapat memperbaiki permeasi kulit berbagai obat (Touitou *et al.*, 1997). Etanol adalah penambah permeasi yang dapat mempengaruhi daerah interselular stratum korneum. *Ethosome* adalah vesikel lipid yang terdiri atas fosfolipid, alkohol (etanol atau isopropil alkohol) dalam konsentrasi lapisan kulit dan meningkatkan nilai fluks sediaan transdermal secara signifikan serta dapat mengatasi efek samping obat berupa iritasi saluran cerna apabila diberikan melalui oral (Pratima and Tiwari, 2012).

Metilprednisolon memiliki manfaat untuk mengobati penyakit dermatitis atopik, neurodermatitis, eksim kontak, degeneratif, dishidrotik, eksim vulgaris, dan psoriasis. Salah satu terapi yang bisa digunakan untuk menekan reaksi inflamasi dan alergi pada kulit adalah terapi topikal yang diberikan dengan cara pengaplikasian obat dengan formulasi tertentu pada lapisan kulit guna mengobati penyakit kulit atau sistemik. Keuntungan dari terapi topikal berupa terapi ini tidak

melewati metabolisme obat di hati (*first pass metabolism*) sehingga sediaan tidak mengalami pengurangan zat aktif (Asmara dkk., 2012).

Metilprednisolon pada penelitian ini dibuat *ethosome* untuk memungkinkan obat mencapai sirkulasi sistemik dikarenakan metilprednisolon memiliki daya penetrasi yang buruk dan metilprednisolon cocok dijadikan *ethosome* supaya penghantaran obat lebih tertarget sehingga efek yang dihasilkan dari metilprednisolon lebih baik daripada sediaan biasa, sehingga efek samping penggunaan jangka panjang dari metilprednisolon berupa penipisan sel kulit dan penurunan sistem imun bisa dihindari. Konsentrasi etanol yang tinggi membuat *ethosome* unik, karena etanol dapat merusak jaringan membran kulit sehingga saat diintegrasikan ke dalam membran vesikel etanol dapat meningkatkan kemampuan vesikel untuk menembus stratum korneum.

Fosfolipid yang digunakan untuk komponen utama penyusun *lipid based vesicular drug delivery system* pada penelitian ini adalah soya leshitin (*soya lechitin*) dengan konsentrasi 1 – 4%^{b/v} lesitin berfungsi untuk mengurangi tekanan interfasial antara lemak dan air serta menjaga kestabilan suspensi dan pembentuk komponen vesikel. Propilen glikol digunakan sebagai peningkat penetrasi *ethosome* ke dalam lapisan kulit dengan konsentrasi 5 – 10%^{b/v} dan etanol 96% dengan konsentrasi 20 – 40%^{b/v} digunakan sebagai peningkat penetrasi dan untuk menjaga stabilitas membran vesikel. Soya leshitin, propilen glikol, dan etanol 96% divariasikan pada penelitian ini karena ketiga bahan tersebut merupakan komponen utama dalam pembuatan *ethosome* dan akan dibandingkan formula mana yang menghasilkan kualitas *ethosome* yang baik sehingga didapat formula optimum

Optimasi menggunakan desain faktorial pada penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh interaksi antara soya lecitin, etanol dan propilen glikol dalam menentukan formula optimum dan respon karakterisasi fisik. Desain faktorial yang digunakan 2^3 dengan 3 variabel dipelajari dalam 2 level. Penggunaan desain faktorial dalam penelitian ini dikarenakan desain faktorial merupakan desain eksperimen yang sederhana, menghemat waktu dan energi. Pengukuran persen efisiensi enkapsulasi (%EE) dilakukan untuk mengetahui jumlah metilprednisolon yang terjerap dalam vesikel *ethosome*, serta uji difusi secara *in vitro* dengan sel difusi Franz untuk mengetahui penetrasi *ethosome*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi soya lecitin, propilen glikol, dan etanol 96% terhadap pH *ethosome*, viskositas, persen efisiensi penjerapan (%EE), dan kadar metilprednisolon pada uji stabilitas?
2. Berapakah konsentrasi optimum soya lecitin, propilen glikol, dan etanol 96% yang dibutuhkan untuk menghasilkan formula optimum *ethosome*?
3. Bagaimana hasil zeta potensial, ukuran partikel, dan distribusi partikel dari formula optimum *ethosome* yang dihasilkan?
4. Bagaimana hasil penetrasi *ethosome* secara *in vitro*, stabilitas, dan uji FTIR formula optimum *ethosome* metilprednisolon?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas dapat dijawab tujuan dilakukannya penelitian ini, yaitu:

1. Menganalisis pengaruh variasi konsentrasi soya lecitin, propilen glikol, dan etanol 96% terhadap pH *ethosome*, viskositas, persen efisiensi penjerapan (%EE), dan kadar metilprednisolon pada uji stabilitas.
2. Menghasilkan konsentrasi soya lecitin, propilen glikol, dan etanol 96% yang dibutuhkan untuk menghasilkan formula optimum *ethosome*.
3. Memperoleh hasil distribusi partikel, diameter ukuran, dan zeta potensial formula optimum *ethosome*.
4. Mengetahui studi penetrasi secara *in vitro*, stabilitas, dan uji FTIR dari formula optimum *ethosome* metilprednisolon.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah memberi informasi tentang pemanfaatan metilprednisolon sebagai *ethosome* yang merupakan pengembangan dari sediaan liposom. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai rujukan pengembangan produk dari sediaan konvensional metilprednisolon sehingga nantinya dapat mengatasi kelemahan yang ada seperti efek samping yang banyak, waktu pengobatan yang panjang, serta penetrasi yang buruk.

DAFTAR PUSTAKA

- Akib, I.N., Suryani, Halimahtussaddiyah, R. & Prameswati, N. 2014, Preparasi fenilbutazon dalam pembawa vesicular etosom dengan berbagai variasi konsentrasi fosfatidilkolin dan etanol, *Medula*, **2(1)**: 112 – 118.
- Ali, U., Thom, B., Karen, N.F., Carolina, F.P., Kevin, J.H., Derek, B.I. Mohammed, *et al.* 2014, Process simulation and thermodynamic analysis of a micro turbine with post combustion CO₂ capture and exhaust gas recirculation, *ELSEVIER*, **63**: 986 – 996.
- Anam, C., Sirojuddin & Firdausi, K.S. 2007, Analisis gugus fungsi pada sampel uji, bensin, dan spiritus menggunakan metode spektroskoi FTIR, *ISSN*, **10(1)**: 79 – 85.
- Anggraini, D., Amir, A. & Pepi, H.Y. 2014, Analisis sifat permukaan *birnessite* hasil sistesis menggunakan *solid state method*, *Ind Che Acta*, **5(1)**: 1 – 7.
- Asmara, A., Daili, F.S., Noegrohowati, T. & Zubaedah, I. 2012, Vehikulum dalam terapi topikal, *MDVI*, **39(1)**: 25 – 35.
- Aswal, A., Mohini, K. & Abhiram, R. 2013, Preparation and evaluation of polyherbal cosmetic cream, *Sch Res Lib*, **5(1)**: 83 – 88.
- Beedha, S., Satyanarayana, Poosha, K., Laxman, R., Ramya, N., Hemalatha, Anitha, *et al.* 2016, Formulation and evaluation of carvedilol containing ethosomal suspension, *Indo Am J Pharm Res*, **6(03)**: 4945 – 4952.
- Biju, S.S., Talegaonkar, S., Mishra, P.R. & Khar, R.K. 2006, Vesicular systems: An overview, *Ind J Pharm Sci*, **68(2)**: 141 – 153.
- Bolton, S. 1996, *Pharmaceutical statistic practical and clinical applications*, 3rd edition, Marcel Deckker Inc., New York, USA.
- Bolton, S. & Bon, C. 2004, *Pharmaceutical statistic practical and clinical applications*, 4th edition, Marcel Deckker Inc., New York, USA.
- Box, K.K. & Comer, J.E.A. 2008, Using measured pk(a), log p, and solubility to investigate supersaturation and predict bcs class, *Pub Med*, **9(9)**: 86 – 97.
- Budi, G. & Citra, D.A. 1979, Karakterisasi spektrofotometri dan scanning electron microscopy(sem) sensor gas dari bahan polimer poli etilen glikol(peg), *ISSN*, 1 – 17.
- Celia, C., Cilurzo, F., Trapasso, E., Cosco, D., Fresta, M. & Paolino D. 2010, Ethosomes and transfersomes containing linoleic acid: Physicochemical and technological features of topical drug delivery carriers for the potential treatment of melasma disorders, *Biomed Microdevices*, **14(1)**: 119 – 130.
- Cheryl, L.E., Garret, C. & Nicholas, B. 2014, Repairing a compromised skin barrier in dermatitis: Leveraging the skins ability to heal it self, *J Allergy Ther*, **5**: 187.

- Chorousus, G.P. & Margioris, A.N. 2001, Adrenocorticosteroids and Adrenocortical Antagonists. In: Katzung B.G. (eds). *Basic & Clinical Pharmacology*, 8th edition, New York, USA.
- Cross, S. & Robert, M. *Transdermal drug delivery*, diakses tanggal 10 September 2017,<www.chemelab.ucsd.edu/hydrogel/index.html>.
- David, D., Sundarababu, S. & Gerst, J.E. 1998, Involvement of Long Chain Fatty Acid Elongation in the Trafficking of Secretory Vesicles in Yeast, *J C B*, **143(5)**: 1167 – 1182.
- Departemen Kesehatan RI. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Diah, P., Nining, S. & Tedjo, Y. 2015, Evaluasi sifat fisik dan uji iritasi sediaan sale minyak atsiri bunga cengkeh dalam basis larut air, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **11(1)**: 9 – 15.
- 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.
- Herma, P.D. 2007, ‘Optimasi komposisi polietilen glikol 400 dan gliserol sebagai humektan dalam formula krim anti hair loss ekstrak saw palmetto (serenoa repens): Aplikasi desain faktorial’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Ikasari, E.D., Fudholi, A., Martono, S. & Marchaban. 2015, Compartemental modelling approach of floating-mucoadhesive nifedipine tablet in vitro and in vivo, *Int J Pharm Sci Res*, **6(8)**: 1169 – 1178.
- Ikawati, Z. 2006, *Pengantar farmakologi molekuler*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Ismail, I., Haeria & Hadiq, S. 2015, Ketoprofen ethosome percutaneous penetration testing in in-vitro with variations in form base gel preparations, *JF FIK UINAM*, **3(1)**: 5 – 10.
- Isriany, I., Haeria & Annissa, N. 2015, Characterization and dissolution test of aspirin nicotinamide cocrystal, *Int J Pharm Tech Res*, **8(10)**: 166 – 170.
- Jain, S., Ashok, K., Sapra, B. & Jain, K.N. 2007, Formulation and evalution of ethosome for transdermal delivery of lamivudine, *AAPS Pharm Sci tech*, **8(4)**: 1 – 9.
- Jazuli, A. 2011, ‘Stabilitas nanopartikel ketoprofen tersalut gel kitosan-alginat’, *Skripsi*, S.Si., Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Kurniasari, D. 2016, ‘Pembuatan dan karakterisasi nanopartikel ekstrak etanol temu kunci (*Boesenbergia pandurata*) pada berbagai variasi komposisi kitosan’, *Skripsi*, S.Si., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan

Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia.

- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. 1986, *Teori dan praktik farmasi industri*, edisi ke-3, terjemahan Suyatmi, S., Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Leblanc, G.E. & Secco, R.A. 1996, Viscosity of an Fe-S liquid up to 1300°C and 5 Gpa, *Geophys Res Lett*, **23(3)**: 213.
- Lee, Y.K. 2007, Chitosan and its derivatives for gene delivery, *Macromolecular Res*, **15(3)**: 195 – 201.
- Liu, R. 2008. *Water insoluble drug formulation*, 2nd edition, CRC Press, Florida, USA.
- Limsuwan, T., Boonme, P., Khongkow, P. & Amnuakit, T. 2017, Ethosomes of phenylethyl resorcinol as vesicular delivery system for skin lightening applications, *Bio Med Res Int*, **1(1)**: 1 – 12.
- Loco, J.V., Elskens, M., Croux, C. & Beemaert, H. 2002, Linearity of calibration curves: use and misuse of the correlation coefficient, *Springer-Verlag*, **7**: 281 – 286.
- Marlina, D.T. 2011, Sintesis kitosan nanopartikel dengan metode sonokimia, gelasi ionotropik, dan kompleks polielektrolit, *J Prog Kim Si*, **1(2)**: 130 – 137.
- Meenu, M. & Munish, G. 2015, Proniosomal gel: A promising drug carrier for boswelling acids, *J Med Sci*, **15(3)**: 130 – 134.
- Milani, M., Federici, A. & Federici, G. 2003, Purified omental lipids in the treatment of skin dryness in type 2 diabetic subjects with or without vascular or neurological complications, *J Clin Exp Derm Res*, **7**: 365.
- Miller, A.H., Spencer, R.L., Trestman, R.L., Kim, C., Mc, E.B.S. & Stein, M. 2003, Adrenal steroid receptors activation in vivo and immune function, *Am J Physiol*, **26(1)**: 126 – 131.
- Moon, J.J. & Stephan, M.T. 2011, Therapeutic cell engineering with surface conjugated synthetic nanoparticle, *Nat Med*, **41(16)**: 10 – 35.
- 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.
- Nugroho, A.K., Binnarjo, A., Arief, R.H. & Yunita, E. 2014, Compartemental modelling approach of losartan transdermal transport in vitro, *Research Article*, **25(1)**: 31 – 38.
- 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.

- Pharmar, P., Mishra, A. & Pathak, A. 2016, Preparation and evaluation of ethosomal gel of cotrimazole for fungal infection by mechanical dispersion method, *Curr Res Pharm Sci*, **6**(2): 45 – 49.
- Pippi, M.R.G. 2014, *How does ethanol destroy the lipid layer of cells*, diakses pada tanggal 10 April 2018, <http://quora.com/How-does-ethanol_destroy-the-lipid-layer-of-cells>.
- Poonam, V. & Pathak K. 2010, Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosome, *J Adv Pharm Techol Res*, **1**(3): 274 – 282.
- Pratima, N.A. & Tiwari, S. 2012, Ethosome: A novel tool for transdermal drug delivery, *Int J Pharm Sci*, **2**(1): 1 – 20.
- Pubchem, 2004, *Methylprednisolone*, diakses pada tanggal 10 Agustus 2017, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methylprednisolone>>.
- Pyka, A., Babuska, M. & Zachariasz, M. 2006, A comparison of theoretical methods of calculation of partition coefficients for selected drugs, *Acta Poloniae Pharm Drug Res*, **63**(3): 159 – 167.
- Rabinovich, G.L., Couvreue, P., Lambert, G., Goldstein, D., Benita, S. & Dubernet, C. 2004, Extensive surface studies help to analyze zeta potential data: The case of cationic emulsions, *Chem Phys Lipid*, **131**: 1 – 13.
- Rasheed, S.H., Kumar, V.V., Ram, N.R., Rani, G.S. & Lemati, S.R. 2011, Formulation and evaluation of gastroretentive drug delivery system of stavudine, *Int Res J Pharm*, **2**(2): 120 – 128.
- Remington, P.J. 1885, *The science and practice of pharmacy*, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, Washington DC, USA.
- Rini, D., Sri, N., Enade, P.I. & Marchaban. 2016, Metode pemanasan dan sonikasi menghasilkan nanoliposome dari fosfolipid lesein kedelai (Soy Lecithin), *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, **13**(1): 23 – 27.
- 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., Paul, J.S. & Marian, E.Q. (eds). 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Assosiation, New York, USA.
- Santosh, S., Sadhana, S., Suwarna, K., Vandana, P. & Dipali, D. 2015, Ethosome: A novel deformable carrier, *J Pharm Sci*, **3**(9): 1830 – 1839.
- Santoso, T.B. 2010, ‘Analisis kualitatif redaman serat optik untuk meningkatkan kinerja sistem telekomunikasi dengan menggunakan DOE’, *Tesis*, M.T.,

Program Studi Teknik Industri, Fakultas Teknik, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

- Schaefer, H., Redelmeier, T.E., Ohynek, G.J. & Lademann, J. 2008, Dermatology in general medicine. In: Wolf, K., Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Gilchrest, B.A., Paller, A.S. (eds). *Pharmacokinetics and topical application of drugs*, 7th edition, Mc Graw-Hill, New York, USA.
- Schimmer, B.P. & Parker, K.L. 2001, Adrenocortical steroids and their synthetic analogs. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E. & Gilman, G.A. (eds). *The pharmacological basic of theurapeutics*, 10th edition, McGraw-Hill, New York, USA.
- Sharma, S. 2008, Topical drug delivery system: A review. *Pharmaceut*, **6**: 1 – 29.
- Shargel, L. & Yu. 2005, *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*, edisi ke-2, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2005, *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*, 5th edition, Mc Graw-Hill Companies, Philadelphia, USA.
- Shelke, S., Shahi, S., Kale, S., Patil, V. & Deshpande, D. 2015, Ethosomes: A novel deformable carrier, *World J Pharm Sci*, **3(9)**: 1830 – 1839.
- Sheo, D.M., Anggarwal, S., Tilak, V.K. & Maurya. 2010, Enhanced transdermal delivery of indinavir sulfate via transfersome, *Pharmacie Globale*, **1(6)**: 1 – 5.
- Shiow, F.N., Jennifer, R., Dominic, S. & Gillian, E. 2010, A comparative study of transmembrane diffusion and permeation of ibuprofen across synthetic membranes using franz diffusion cells, *MDPI*, **2**: 209 – 223.
- Singh, R. & Lillard Jr., J.W. 2009, Nanoparticle-based targeted drug delivery, *Elsevier Inc.*, 215 – 223.
- Siswandono & Soekardjo, B. 1995, *Kimia medisinal*, Surabaya, Indonesia.
- 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 organoleptic margarin sari apel manalagi (malus syslfertis mill) tersuplementasi minyak kacang tanah, *JPA*, **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.
- Stevens, M.P. 2001, *Polymer Chemistry: An introduction*, Oxford University Press, UK.
- Strober, B.E., Washenik, K. & Shupack, J.L. 2008, Principles of topical therapy. In: Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., Wolff, K., Freedberg, I.M. & Austen,

- K. (eds). *Dermatology in general medicine*, 7th edition, McGraw-Hill, New York, USA.
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale 36 the complete drug reference*, The Pharmaceutical Press, London, UK.
- The United State Pharmacopeial Convention. 2006, *The United States Pharmacopeia (USP)*, 30th edition, Newyork, USA.
- Theresia, M. 2014, Tatalaksana dermatitis atopik, *CDK-222*, **41(11)**: 828 – 831.
- Thohiroh, A. & Zulkarnain, I. 2015, Pengobatan oral pada pasien dermatitis atopik anak, *BIKKK*, **27(3)**:191 – 196.
- Touitou, E., Alkabes, M., Dayan, N. & Eliaz, M. 1997, Ethosome: The novel vesicular carriers for enhanced skin delivery, *Pharm Res*, **14**: 305 – 306.
- Touitou, E., Godin, B. & Weiss, C. 2002, Enhanced delivery of drug into and across the skin by ethosomal carriers, *Drug Develop*, **50**: 406 – 415.
- Utami, H.R. 2014, ‘Hubungan dermatitis kontak iritan dengan riwayat atopi dan masa kerja pada pekerja salon di wilayah Kecamatan Jebres’, *Skripsi*, S.Ked., Program Studi Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Vijayakumar, M.R., Abdul, H.S. & Arun, K. 2010, Formulation and evaluation of diclofenac potassium ethosomes, *Int J Pharm Pharm Sci*, **2(4)**: 82 – 86.
- Vilar, S., Cozza, G. & Moro, S. 2008, Medical chemistry and the molecular operating environment (MOE) application of QSAR and molecular docking to drug discovery, *Medical Chemistry*, **8**: 1555 – 1572.
- Yanhedri & Satya, W.Y. 2012, Berbagai bentuk sediaan topikal dalam dermatologi, *CDK 194*, **39(6)**: 423 – 430.
- Zeljka, V. 2015, Phospholipid vesicle for enhanced drug delivery in dermatology, *J Drug Discov Develop and Deliv*, **1(2)**: 8.