Optimasi Kadar Fenilbutazon dalam Pembawa Vesikular Etosom (Optimization of Concentration of Phenylbutazone in Ethosomes Vesicular Carrier)

Nur I. Akib¹, Muhammad H. Sahumena¹, Yunita Dawu¹, Vica Aspadiah¹, Indria Hafizah²,
Halimahtussaddiyah Ritonga³

¹Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kendari

²Fakultas Kedokteran, Universitas Halu Oleo, Kendari

³Fakultas MIPA, Universitas Halu Oleo, Kendari

Corresponding Author E-mail: nurilliyyinakib@gmail.com

ABSTRACT

Background: Phenylbutazone is a class of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) used in the treatment of rheumatoid arthritis. Phenylbutazone is used by the transdermal route to reduce the irritating effect on the gastrointestinal tract. **Purpose:** This study aims to obtain phenylbutazone suspensions with optimal levels in the ethosome vesicular carrier. **Methods:** Preparation was carried out by the hot method (40°C) and cold method (30°C) as well as variations in the concentration of phosphatidylcholine (2% and 3%) and ethanol (30%, 35%, and 40%). Characterization of vesicles, namely the shape and size of vesicles using optical microscopy and entrapment efficiency using the spectrophotometer method with λ_{maks} 266.6 nm. Optimization of phenylbutazone levels was carried out at a concentration of 0.1%; 0.15%; 0.2%; and 0.25%. The optimum formula was obtained at a concentration of phosphatidylcholine 3% and ethanol 35% prepared by the hot method. **Results:** The form of a Small Unilamellar Vesicle (SUV), a size of 23.7 nm, and entrapment efficiency is 88.358%. Optimization of phenylbutazone levels was obtained at a concentration of 0.1% with entrapment efficiency of 88.358%. **Conclusion:** The optimum level of phenylbutazone in the vesicular carrier ethosome was 0.1%.

Keywords: ethosome, optimization, phenylbutazone, transdermal

ABSTRAK

Latar Belakang: Fenilbutazon merupakan golongan obat antiinflamasi non stroid (AINS) yang digunakan pada pengobatan penyakit rheumatoid arthritis. Fenilbutazon digunakan melalui rute transdermal untuk mengurangi efek iritasi pada saluran cerna. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan memperoleh suspensi fenilbutazon dengan kadar yang optimal dalam pembawa vesikular etosom. **Metode:** Preparasi dilakukan dengan metode panas (40°C) dan metode dingin (30°C) serta variasi konsentrasi fosfatidilkolin (2% dan 3%) dan etanol (30%, 35%, dan 40%). Karakterisasi vesikel yaitu bentuk dan ukuran vesikel menggunakan mikroskop optik serta efisiensi penjerapan menggunakan metode spektrofotometer pada λ_{maks} 266,6 nm. Optimasi kadar fenilbutazon dilakukan pada konsentrasi 0,1%; 0,15%; 0,2%; dan 0,25%. Diperoleh formula optimum pada konsentrasi fosfatidilkolin 3% dan etanol 35% yang dipreparasi dengan metode panas. **Hasil:** Vesikel yang diperoleh berbentuk Small Unilamellar Vesicle (SUV), ukuran 23,7 nm, dan efisiensi penjerapan 88,358%. Optimasi kadar fenilbutazon diperoleh pada konsentrasi 0,1% dengan efisiensi penjerapan 88,358%. **Kesimpulan:** Disimpulkan bahwa kadar optimum fenilbutazon dalam pembawa vesikular etosom adalah 0,1%.

Kata kunci: etosom, optimasi, fenilbutazon, transdermal

PENDAHULUAN

Terapi farmakologi rheumatoid arthritis (RA) meliputi pemberian obat-obatan tertentu untuk meringankan,

mencegah, atau mengobati rasa sakit yang ditimbulkan oleh penyakit (Dipiro dkk., 2008). Terapi yang diberikan adalah Antiinflamasi Non Steroid (NSAID) yang

menginhibisi enzim siklooksigenase (COX) sehingga mengurangi rasa sakit yang diderita. Salah satu NSAID adalah fenilbutazon.

Fenilbutazon memiliki aktivitas anti-inflamasi yang lebih kuat daripada kerja analgetiknya. Fenilbutazon merupakan derivat pirazolon yang dapat menghambat biosintesis prostaglandin, dengan memblok enzim siklooksigenase (Day *dkk.*, 2000). Efek analgesik dan anti-inflamasi fenilbutazon lebih tinggi dibandingkan ibuprofen (McEvory, 2004).

Pemberian fenilbutazon per oral dapat menyebabkan efek samping pada saluran cerna seperti ulserasi dan pendarahan (Fajriani, 2008; Garg *dkk.*, 2010; Gosal *dkk.*, 2012). Oleh karena itu, diperlukan rute pemberian lain untuk meminimalkan efek samping dan meningkatkan kenyamanan pasien. Salah satu rute yang dapat digunakan adalah transdermal.

Transdermal merupakan rute penghantaran obat melalui kulit. Rute ini mempunyai beberapa keuntungan yaitu memperpanjang durasi obat, pelepasan obat dengan dosis konstan, penggunaan lebih mudah, dan mengurangi frekuensi pemberian obat (Prausnitz dan Robert, 2008). Meskipun transdermal merupakan rute yang potensial, terdapat masalah besar terkait sifat barier stratum korneum yang ada pada kulit (Prashanti dan Lakshmi, 2012). Sifat sebagai pelindung diketahui membatasi proses difusi obat untuk menembus masuk ke dalam kulit (Nounou *dkk.*, 2008).

Sistem penghantaran obat baru telah merevolusi metode pengobatan untuk memberikan manfaat terapeutik yang lebih baik. Industri farmasi mengembangkan sistem penghantaran kulit dari berbagai sistem vesicular. Salah satunya adalah

etosom. Etosom adalah sistem penghantaran baru yang digunakan untuk rute transdermal. Etosom merupakan modifikasi dari sistem pembawa obat liposom yaitu vesikel lipid yang mengandung fosfolipid, air, dan alkohol dalam konsentrasi yang relatif tinggi (Akiladevi dan Sachinandan, 2010).

Penelitian yang dilakukan oleh Akib *dkk.*, (2014) diketahui bahwa fenilbutazon dapat dipreparasi dengan sistem pembawa vesikular etosom. Etosom dipreparasi menggunakan metode panas dan didapatkan ukuran vesikel yang bervariasi yaitu kisaran 0,57-0,81 mikrometer, berbentuk *Large Unilamellar Vesicle* (LUV) atau vesikel berlapis tunggal dengan nilai efisiensi penjerapan sebesar 59,42%.

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan preparasi fenilbutazon dalam pembawa vesikuler etosom melalui preparasi dengan metode yang berbeda dan variasi konsentrasi fosfatidilkolin dan etanol (Rathore *dkk.*, 2015). Metode preparasi merupakan faktor yang mempengaruhi nilai efisiensi penjerapan (Akib *dkk.*, 2012). Selanjutnya, dilakukan optimasi kadar fenilbutazon dalam pembawa vesikuler etosom fenilbutazon. Semakin banyak fenilbutazon yang terjerap dalam vesikel etosom, maka diharapkan semakin tinggi pula bioavailabilitas fenilbutazon.

METODE

Bahan

Air suling, etanol, fosfatidilkolin (*Sigma Aldrich*[®]) propilen glikol, fenilbutazon (teknis), dan fenilbutazon PA (*Nantong Jinghua Pharmaceutical*).

Tabel 1. Formula Suspensi Fenilbutazon Etosom

F	FC (%w/v)	Et-OH (%v/v)	PG (%v/v)	Air (%v/v)
A	2	30	30	37,9
B	2	35	30	32,9
C	2	40	30	27,9
D	3	30	30	36,9
E	3	35	30	31,9
F	3	40	30	26,9

Keterangan:

FC = fosfatidilkolin

Et-OH = etanol

PG = Propilen glikol

Alat

Gelas kimia, *hot plate* (Stuart[®]), kaca objek, karet penghisap, labu takar, mikroskop optik (Leica[®]), pengaduk magnetik (Stuart[®]), pipet ukur, termometer, sentrifugator (Boeco S-8[®]), spektrofotometer UV-Vis (Jenway 6800[®]), timbangan analitik (Precisa XB 220A[®]), dan ultrasonikator (Kudos[®]).

Formula Suspensi Etosom Fenibutazon

Suspensi etosom fenilbutazon dibuat dalam volume 50 mL berdasarkan penelitian sebelumnya (Akib *dkk.*, 2014). Konsentrasi fenilbutazon yang tambahkan adalah 0,1% (Tabel 1).

Preparasi dengan Metode panas

Preparasi dilakukan pada suhu 40°C. Fosfatidilkolin didispersikan dalam air suling menghasilkan fase lipid. Fenilbutazon dilarutkan dalam etanol dalam wadah berbeda. Propilen glikol dan sisa etanol dicampur menghasilkan fase etanol. Fase etanol dicampurkan dengan fase lipid (700 rpm, 5 menit) menghasilkan sistem koloidal. Larutan fenilbutazon dimasukkan ke dalam sistem koloidal, ditambahkan air suling sedikit demi sedikit, dan diaduk selama 5 menit hingga terbentuk suspensi. Suspensi didinginkan pada suhu ruang lalu disimpan dalam lemari pendingin. Ukuran vesikel

diperkecil dengan metode sonikasi (Pratima dan Tiwari, 2012).

Preparasi dengan Metode dingin

Fosfatidilkolin dan fenilbutazon dilarutkan dalam etanol di wadah tertutup pada suhu ruang kemudian dihomogenkan (700 rpm) dan ditambahkan propilen glikol selama proses pengadukan. Air suling ditambahkan sedikit demi sedikit dan pencampuran dilakukan selama 5 menit sambil dipanaskan pada suhu konstan 30°C. Campuran kemudian didinginkan selama 30 menit dan disimpan dalam lemari pendingin. Ukuran partikel diperkecil dengan menggunakan metode sonikasi (El-Shenawi *dkk.*, 2020).

Pengamatan Morfologi dan Ukuran Vesikel

Pengamatan dilakukan dengan cara meletakkan 1 tetes suspensi etosom fenilbutazon ke atas kaca objek kemudian diamati bentuk dan ukuran vesikelnya menggunakan mikroskop optik (Akib *dkk.*, 2012).

Pengukuran Efisiensi Penjerapan

Pengukuran efisiensi penjerapan dilakukan menggunakan spektrofotometer. Suspensi etosom fenilbutazon disentrifugasi (2 jam; 6000 rpm).

Supernatan diambil 1 mL, dicukupkan volumenya hingga 10 mL, kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum 266,6 nm.

Persentase fenilbutazon yang terjerap dapat dihitung dengan menggunakan rumus:

$$EE = \frac{(Q_t - Q_s)}{Q_t} \times 100\%$$

EE adalah efisiensi penjerapan (*entrapment efficiency*), Q_t adalah jumlah zat aktif yang ditambahkan ke dalam formula, dan Q_s adalah jumlah zat aktif yang terdeteksi di supernatan (zat aktif yang tidak terjerap) (Sakdiset *dkk.*, 2019).

Optimasi Kadar Fenilbutazon

Optimasi kadar fenilbutazon dalam sistem etosom dilakukan dengan peningkatan kadar fenilbutazon. Formula etosom yang dipilih adalah formula yang memiliki nilai efisiensi penjerapan yang tinggi. Kadar fenilbutazon ditingkatkan yaitu sebesar 0,15%, 0,2%, dan 0,25% untuk melihat kapasitas penjerapan vesikel etosom terhadap zat aktif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi Vesikel Etosom Fenilbutazon

Etosom merupakan suatu sistem penghantaran obat baru yang digunakan untuk menghantarkan obat dengan sifat penetrasi yang kurang baik pada lapisan kulit. Etosom merupakan vesikular lipid yang mengandung fosfolipid, alkohol (etanol dan isopropil alkohol) dengan konsentrasi yang cukup tinggi, dan air (Pawar *dkk.*, 2015 dan Iskandarsyah *dkk.*, 2017). Tingginya konsentrasi etanol dalam komposisi etosom menyebabkan renggangnya lipid bilayer pada kulit. Saat digabungkan dengan membran vesikel

etosom, alkohol dapat meningkatkan kemampuan vesikel untuk berpenetrasi ke stratum korneum.

Bahan-bahan utama penyusun etosom fenilbutazon terdiri dari fosfatidilkolin, etanol, serta propilen glikol. Fosfatidilkolin berfungsi membentuk membran vesikel yang akan menyelubungi zat aktif dan membawanya masuk hingga ke pembuluh darah. Fosfatidilkolin digunakan karena memiliki keuntungan salah satunya yaitu vesikel yang terbentuk menyerupai membran biologis. Konsentrasi fosfatidilkolin yang digunakan adalah 2% dan 3%. (Akib *dkk.*, 2014)

Etanol merupakan penyusun penting dari etosom. Etanol berfungsi meningkatkan penetrasi obat melalui kulit. Etanol akan meningkatkan fluiditas membran sel dan mengurangi kepadatan multilayer lipid dari membran sel (Parashar *dkk.*, 2013). Konsentrasi etanol yang digunakan adalah 30%, 35%, dan 40% (Akib *dkk.*, 2014).

Propilen glikol digunakan dalam formulasi sebagai peningkat penetrasi obat di stratum korneum (Maurya *dkk.*, 2010). Propilen glikol digunakan sebanyak 30% yang merupakan konsentrasi maksimum. Kombinasi etanol dan propilen glikol yang diperbolehkan maksimal adalah 70% (Parashar *dkk.*, 2013).

Suspensi etosom fenilbutazon dipreparasi berdasarkan komponen penyusunnya. Vesikel etosom terbentuk ketika fosfatidilkolin didispersikan ke dalam air. Fosfatidilkolin akan meleku untuk memperkecil sudut kontak dengan medium berair. Kedua ujung fosfatidilkolin bertemu dan membentuk ruang yang selanjutnya akan menyerap etanol yang mengandung zat aktif. Metode preparasi merupakan salah satu faktor

pendukung memperoleh etosom yang baik. Metode yang digunakan adalah metode panas dan metode dingin. Metode panas umumnya digunakan untuk mempreparasikan obat-obat yang bersifat lipofilik dalam vesikular etosom dan metode dingin sering digunakan untuk obat-obat yang bersifat hidrofilik (Ashis, 2010). Fenilbutazon merupakan obat yang memiliki sifat lipofilik.

Proses selanjutnya yaitu sonikasi selama 15 menit. Sonikasi merupakan metode yang menggunakan energi ultrasonik yang berfungsi untuk memperkecil vesikel menggunakan energi yang ditimbulkan yang menyebabkan luas permukaan vesikel bertambah. Ukuran vesikel cenderung lebih homogen dan mengecil yang akhirnya menuju ukuran nanopartikel yang stabil serta penggumpalan semakin berkurang. Hal ini disebabkan karena gelombang kejut pada metode sonikasi dapat memisahkan aglomerasi vesikel.

Hasil preparasi dihasilkan 12 jenis suspensi etosom fenilbutazon. Suspensi tersebut berasal dari 6 formula yang dipreparasi menggunakan 2 metode yang berbeda. Suspensi berwarna kuning seperti telur yang berasal dari fosfatidilkolin dan berbau khas campuran etanol dan propilen glikol.

Karakterisasi Vesikel Etosom Fenilbutazon

Bentuk dan Ukuran Vesikel

Sebelum dilakukan pengukuran vesikel, suspensi terlebih dahulu disonikasi untuk memperkecil ukuran dari vesikel yang berukuran *Large Unilamellar Vesicle* (LUV) dapat berubah menjadi *Small Unilamellar Vesicles* (SUV) (Dua dkk., 2012).

Pengamatan bentuk vesikel dilakukan dengan mikroskop optik binokuler perbesaran 1000 kali. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Gambar 1. Bentuk vesikel tiap formula yang diamati berbentuk bulat dan hampir bulat serta berlapis tunggal yaitu gelembung kecil yang dikelilingi oleh satu lapisan lipid. Analisis ukuran vesikel dilakukan menggunakan aplikasi Leica LAS EZ V3.0. Hasil yang diperoleh sebagai mana terlampir pada Tabel 2.

Gambar 1. Vesikel Formula A dengan Metode Panas dan Metode Dingin

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa preparasi dengan metode panas menghasilkan ukuran vesikel terkecil 20,4 nm pada formula F (fosfatidilkolin 3% dan etanol 40%) dan ukuran vesikel terbesar 55,7 nm pada formula A (fosfatidilkolin 2% dan etanol 30%). Sedangkan preparasi dengan metode dingin menghasilkan ukuran vesikel terkecil 25,6 nm pada formula E (fosfatidilkolin 3% dan etanol 35%) dan ukuran vesikel terbesar 47,3 nm

Tabel 2. Analisis ukuran vesikel dengan aplikasi Leica LAS EZ V3.0

Formula	Metode Panas			Metode Dingin		
	Minimal (nm)	Maksimal (nm)	Rata-rata (nm)	Minimal (nm)	Maksimal (nm)	Rata-rata (nm)
A	44,2	55,7	47,8±9,5	45,0	54,5	47,3±9,7
B	31,2	45,4	40,1±13,9	30,8	46,7	41,2±17,7
C	23,5	29,4	26,7±8,4	38,1	32,3	35,7±6,9
D	32,2	36,1	32,5±9,0	31,4	39,1	34,9±9,3
E	22,3	25,4	23,7±6,1	21,5	29,3	25,1±11,6
F	18,5	25,0	20,4±12,9	23,3	27,6	25,6±6,4

pada formula A (fosfatidilkolin 2% dan etanol 30%).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa preparasi dengan metode panas menghasilkan ukuran vesikel terkecil 20,4 nm pada formula F (fosfatidilkolin 3% dan etanol 40%) dan ukuran vesikel terbesar 55,7 nm pada formula A (fosfatidilkolin 2% dan etanol 30%). Sedangkan preparasi dengan metode dingin menghasilkan ukuran vesikel terkecil 25,6 nm pada formula E (fosfatidilkolin 3% dan etanol 35%) dan ukuran vesikel terbesar 47,3 nm pada formula A (fosfatidilkolin 2% dan etanol 30%).

Berdasarkan data di atas tersebut maka diketahui faktor yang mempengaruhi ukuran vesikel etosom adalah konsentrasi etanol dan fosfatidilkolin. Semakin besar konsentrasi etanol maka semakin kecil ukuran vesikel yang terbentuk. Penggunaan etanol konsentrasi tinggi dapat meregangkan struktur vesikel dan mengubah karakteristik permukaan vesikel akibat muatan pada permukaannya. Akibatnya muatan permukaan setiap vesikel akan menjadi lebih negatif yang menjaga setiap vesikel tidak bergabung satu sama lain yang menyebabkan ukuran vesikel menjadi lebih kecil (Akib *dkk.*, 2014).

Fosfatidilkolin mempengaruhi ukuran vesikel yang dihasilkan. Hal ini dibuktikan bahwa ukuran vesikel dengan

konsentrasi fosfatidilkolin 2% berbeda dengan ukuran vesikel dengan konsentrasi fosfatidilkolin 3%. Ukuran vesikel dengan konsentrasi fosfatidilkolin 2% lebih besar yaitu memiliki rata-rata ukuran sekitar 26,7-47,8 nm dibandingkan konsentrasi fosfatidilkolin 3% yaitu rata-rata ukuran vesikel sekitar 20,4-32,5 nm.

Bentuk dan ukuran vesikel yang dihasilkan masuk dalam kriteria yang diharapkan yaitu berukuran sekecil mungkin dan berlapis tunggal. Ukuran diameter vesikel etosom masuk dalam rentang 20-100 nm yang menunjukkan bahwa vesikel yang dihasilkan termasuk dalam kategori *Small Unilamellar Vesicles* (SUV). Diharapkan vesikel yang dihasilkan dengan mudah dapat menembus stratum korneum dan membawa zat aktif berpenetrasi masuk ke dalam pembuluh darah.

Efisiensi Penjerapan (%EE)

Penentuan efisiensi penjerapan atau *entrapment efficiency* (%EE) fenilbutazon dalam etosom dilakukan menggunakan spektrofotometer yaitu melihat absorbansi zat aktif yang tidak terjerap dalam pembawa vesikular etosom. Sebelum dilakukan proses pengukuran terlebih dahulu dilakukan proses sentrifugasi. Sentrifugasi berfungsi untuk memisahkan residu dan supernatant. residu merupakan etosom yang menjerap zat aktif

Tabel 3. Efisiensi penyerapan Etosom Fenilbutazon

Formula	Konsentrasi	% EE	
		Metode panas	Metode dingin
A	Fosfatidilkolin 2 dan etanol 30%	78,55%	72,75%
B	Fosfatidilkolin 2 dan etanol 35%	79,54%	79,38%
C	Fosfatidilkolin 2 dan etanol 40%	82,65%	82,06%
D	Fosfatidilkolin 3 dan etanol 30%	82,80%	82,25%
E	Fosfatidilkolin 3 dan etanol 35%	88,35%	87,25%
F	Fosfatidilkolin 3 dan etanol 40%	82,78%	83,88%

Tabel 4. Karakteristik Vesikel Etosom Fenilbutazon

Fenilbutazon (%)	Ukuran vesikel (nm)	%EE
0,1	23,72	88,35
0,15	25,44	75,09
0,2	22,12	69,43
0,25	22,88	70,42

sedangkan supernatan mengandung zat aktif obat yang tidak terjerap dalam sistem etosom. Hasil pengukuran efisiensi penyerapan disajikan pada Tabel 3 berikut.

Berdasarkan hasil tersebut, %EE terbesar pada formula E menggunakan metode panas dengan konsentrasi etanol 35% dan fosfolipid 3% yaitu 88,35%. Konsentrasi etanol mempengaruhi banyaknya zat aktif yang akan terjerap dalam sistem etosom. Semakin tinggi konsentrasi etanol maka semakin tinggi pula nilai %EE, ini karena etanol akan menyebabkan struktur vesikel kurang rapat atau renggang sehingga semakin banyak zat aktif yang masuk melewati celah pada lipid lapis bilayer (Akib *dkk.*, 2012). Namun pada formula F dengan konsentrasi etanol 40% nilai %EE menurun, ini dikarenakan jumlah etanol yang berlebihan menyebabkan peningkatan fluiditas membran sehingga vesikel menjadi lebih permeabel dan menyebabkan kebocoran vesikel sehingga vesikel tidak dapat menyerap obat (Maurya *dkk.*, 2010).

Nilai % EE juga meningkat dengan peningkatan konsentrasi fosfatidilkolin. Hal ini karena banyaknya vesikel yang terbentuk maka banyak pula zat aktif yang

terjerap dalam vesikel etosom. Setelah peningkatan konsentrasi fosfatidilkolin sebanyak 3% yaitu pada formula F tidak ada peningkatan % EE yang signifikan.

Metode preparasi juga dapat mempengaruhi nilai %EE. Fenilbutazon yang bersifat lipofilik yang dipreparasikan menggunakan metode panas akan memiliki nilai %EE yang lebih tinggi dibandingkan menggunakan metode dingin. Ini karena dengan peningkatan suhu maka semakin tinggi kelarutan dari fenilbutazon yang menyebabkan pergerakan partikel zat aktif dalam pelarut lebih besar sehingga lebih mudah masuk ke dalam vesikel etosom (Khikmiah *dkk.*, 2015). Zat aktif akan masuk ke dalam vesikel etosom melalui proses difusi.

Optimasi Kadar Fenilbutazon

Berdasarkan preparasi serta karakterisasi awal yang telah dilakukan maka didapatkan formula suspensi etosom fenilbutazon yang optimal yaitu pada formula E (fosfatidilkolin 3% dan etanol 35%) yang dipreparasi dengan metode panas. Selanjutnya dilakukan variasi kadar fenilbutazon yang bertujuan mengetahui nilai %EE fenilbutazon dalam vesikel

etosom yang optimal. Hasil optimasi diperoleh sebagai mana terlampir pada Tabel 4.

Data pada tabel 4 menunjukkan kadar fenilbutazon yang optimal terjepap dalam vesikel etosom adalah 0,1% Sebelumnya yang telah dilakukan penelitian oleh Akib *dkk.*, (2014) dengan konsentrasi fenilbutazon dalam vesikel etosom sebesar 0,1%. Penambahan konsentrasi fenilbutazon tidak meningkatkan nilai efisiensi penyerapan. Hal ini dikarenakan kapasitas vesikel etosom sudah tidak dapat menyerap zat aktif dengan kadar yang lebih tinggi.

SIMPULAN

Etosom fenilbutazon yang dipreparasi dengan metode panas menghasilkan vesikel berbentuk *Small Unilamellar Vesicle* (SUV) atau vesikel kecil lapis tunggal dengan ukuran 20,4-47,8 nm, sedangkan pada metode dingin menghasilkan bentuk *Small Unilamellar Vesicle* (SUV) atau vesikel kecil lapis tunggal dengan ukuran 25,1- 47,3 nm.

Nilai efisiensi penyerapan (%EE) terbesar fenilbutazon dalam vesikel etosom adalah pada formula dengan komposisi fosfatidilkolin 3 dan etanol yaitu 35% 88,35% (metode panas) dan 87,25% (metode dingin).

Formula etosom fenilbutazon yang optimal adalah fosfatidilkolin 3% dan etanol 35% dan metode preparasi yang tepat adalah metode panas.

Konsentrasi optimum fenilbutazon yang dapat digunakan dalam pembawa vesikuler etosom adalah 0,1% dengan %EE 88,35%.

SARAN

Perlu dilakukan uji penetrasi *in vitro* dan *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Akib, N.I., Latifah, R., dan Marianti, A.M. 2012. Uji Permeasi In Vitro Gel Etosom Vitamin C. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 16(1): 1-6.
- Akib, N.I., Suryani, Ritonga H., dan Prawesti N. 2014. Preparasi Fenilbutazon dalam Pembawa Vesikuler Etosom dengan Berbagai Variasi Konsentrasi Fosfatidilkolin dan Etanol. *Medula*. 2(1).
- Akiladevi, D., dan Sachinandan, B. 2010. Ethosomes a Noninvasive Approach for Transdermal Drug Delivery. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2(4).
- Ashis, R. 2010. Ethosomes: Novel Approach in Transdermal Drug Delivery System. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Form and Technology*, (Online). 02(01).
- Day R., Quinn D., Williams K., Handel M., dan Brooks P. 2000. *Cognitive Tissue and Bone Disorders Edisi IV*. New York: Mc Graw-Hill.
- Dipiro, J.T., Robert L.T., Gary C.Y., Gary R.M., Barbara G.W., dan Michael P. 2008. *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach*. Seventh Edition. New York : McGraw-Hill Medical.
- Dua, J.S., Rana, A.C., Bhandari, A.K. 2012. Liposome: Methods Of Preparation and Applications. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*. 3(2): 14-20.
- El-Shenawi, A.A., Ahmed, I., Wael, A.A., Alaa, A.K. 2020. Formulation and Characterization of Nanosized Ethosomal Formulations of Antigout Model Drug (Febuxostat) Prepared by Cold Method: In Vitro/Ex Vivo and In Vivo Assessment. *American Association Pharmaceutical Science PharmSciTech*. 21(31): 1-13.
- Fajriani. 2008. Pemberian Obat-Obatan Anti Inflamasi Non Steroid (AINS)

- pada Anak. *Indonesian Journal of Dentistry*. 15(3): 200-204.
- Garg, A.K., Lalit, M.N., dan Meenakshi, C. 2010. Gel Containing Ethosomal Vesicles for Transdermal Delivery of Aceclofenac. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2 (2).
- Gosal, F., Bram, P., dan Nelly, T.W. 2012. Patofisiologi dan Penanganan Gastropati Obat Antiinflamasi Nonsteroid. *J Indon Med Assoc*. 62(11).
- Iskandarsyah, Alvina WP., dan Ernysagita. 2017. Penetration test of caffeine in ethosome and desmosome using an in vitro method. *International Journal in Applied Pharmaceutics*. 9(1): 120-123.
- Khikmiah, Z., Siswanto, N.T.R. 2015. Pengaruh Variasi Suhu Sintering Terhadap Karakteristik Mikroskopik dan Makroskopik Semen Gigi Nano Zinc Oxide Eugenol (Reinforced Alumina). *Jurnal Fisika dan Terapannya*. 3(1): 41-63.
- Maurya, S.D., Sunil, K. P., Anish, K. G., Gyanendra, K.S., dan Ram, C. D. 2010. Formulation Development and Evaluation of Ethosome of Stavudine. *Indian J.Pharm. Educ. Res*. 44(1).
- McEvoy, G.K. 2004. *AHFS Drug Information*. USA: American Society of Health – System Pharmacist, Inc, Bethesda.
- Nounou, M.I., Labiba K.E., Nawal A.K. dan Said A.K. 2008. Liposomal Formulation for Dermal and Transdermal Drug Delivery: Past, Present and Future. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2(1): 9-18.
- Parashar, T., Roopesh, S., Vishal, S., Gaurav, S., Satyanand, T., Chirag, P., dan Anil, G. 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.
- Pawar, P., Rajan, K., Ashish, J., dan Shoyab, A. 2015. Ethosomes: A Novel Tool for Herbal Drug Delivery. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research*. 3.
- Pratima, N.A., dan Tiwari, S. 2012. Ethosomes: A Novel Tool for Transdermal Drug Delivery. *International Journal of Research in Pharmacy and Science*. 2(1): 1-20.
- Prausnitz, M.R., dan Robert L. 2008. Transdermal Drug Delivery. *Nat Biotechnol*. 26(11): 1261–1268.
- Prashanti, D., dan Lakshmi, P.K. 2012. Development Of Ethosomes With Taguchi Robust Design-Based Studies For Transdermal Delivery of Alfuzosin Hydrochloride. *International Current Pharmaceutical Journal*. 1(11): 370-375.
- Rathore, G.S., Yuvraj S.T. dan Anshu S. 2015. Fluconazole Loaded Ethosomes Gel and Liposomes Gel: An Updated Review for the Treatment of Deep Fungal Skin Infection. *The Pharmaceutical and Chemical Journal*. 2(1): 41-50.
- Sakdiset, P., Thanaporn A., Wiwat P., dan Sirirat P. 2019. Formulation and development of ethosomes containing indomethacin for transdermal delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 52: 360-368.