

PREPARASI FENILBUTAZON DALAM PEMBAWA VESIKULAR ETOSOM DENGAN BERBAGAI VARIASI KONSENTRASI FOSFATIDILKOLIN DAN ETANOL

Nur Illiyyin Akib*, Suryani*, Halimahtussaddiyah R**, Niken Prawesti*

*Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo

**Fakultas MIPA Universitas Halu Oleo

ABSTRACT

Phenylbutazone is non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used in treatment of joint inflammation such as rheumathoid arthritis. In order to minimize irritation effect on gastrointestinal tract, the dose of phenylbutazone is reduced or administered through transdermal pathways. Flux penetration of drugs across the membrane can be improved by using vesicular type of delivery system such as ethosome. This study aim to prepare phenylbutazone in ethosome vesicular system. Ethosome vesicular systems were prepared with various concentrations of phosphatidylcholine (2% and 3%) and ethanol (30%, 35%, and 40%). Vesicles that are formed further characterized by shape, size and entrapment efficiency. The shaped of ethosome produced is large unilamellar vesicle. The size of vesicle varies between 0.57 to 0.81 μm with the smallest size on Formula C. The highest entrapment efficiencies was also on the Formula C by 59.88% with 2% concentration of phosphatidylcholine and 40% of ethanol.

Keywords: phenylbutazone, vesicle, ethosomes.

LATAR BELAKANG

Rematik sendi adalah penyakit autoimun yang menyebabkan peradangan pada sendi, misalnya jari-jari tangan, pergelangan tangan, sendi bahu, sendi lutut, dan panggul. Umumnya selalu simetris, yang artinya mengenai sendi kanan dan kiri secara bersamaan. Prevalensi rematik sendi di Indonesia 0,2% untuk penduduk di daerah pedesaan dan 0,3% untuk penduduk di daerah kota (Darmawan dkk., 2011).

Terapi rematik sendiri dapat dilakukan melalui dua cara, yaitu terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi. Tujuan dari terapi tersebut adalah untuk meningkatkan kualitas hidup seperti mengurangi keparahan penyakit, menjaga kemampuan pasien untuk dapat beraktivitas, meredakan rasa nyeri pada sendi dan memperlambat kerusakan sendi (Dipiro dkk., 2008). Obat Golongan Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) sering digunakan untuk meredakan nyeri pada *Rheumatoid Arthritis* (RA) dengan cara menghambat siklooksigenase sehingga sintesis prostaglandin turut dihambat (Gard, 2001). Salah satu obat golongan AINS yang dapat digunakan dalam terapi RA adalah fenilbutazon.

Fenilbutazon memiliki aktivitas anti-inflamasi yang lebih kuat daripada kerja analgetiknya sehingga telah dipakai selama bertahun-tahun untuk mengobati RA yang bekerja melalui penghambatan enzim siklooksigenase dan penghambatan pembentukan mediator inflamasi, seperti prostaglandin (Cairns, 2004).

Efek analgetik dan anti-inflamasi fenilbutazon lebih tinggi dibandingkan ibuprofen (McEvoy, 2004). Obat ini sering menimbulkan reaksi merugikan, terutama bila diberikan secara oral berupa iritasi lambung (Kee dan Evelyn, 1996). Guna mengatasi efek samping tersebut maka fenilbutazon diberikan melalui rute transdemal. Dosis obat pun dapat dikurangi karena langsung bekerja di lokasi tempat aplikasinya.

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 dkk., 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 (Gupta, 2005).

Penggunaan vesikel lipid dalam sistem transdermal telah menarik beberapa tahun terakhir. Bentuk vesikel yang pertama kali diperkenalkan adalah liposom. Liposom merupakan salah satu vesikel yang digunakan sebagai penghantar obat. Namun penggunaan liposom memiliki kekurangan yaitu liposom tidak berpenetrasi terlalu dalam pada kulit dan cenderung berada pada lapisan atas stratum korneum (Vijayakumar dkk., 2010). Untuk mengatasi permeasi obat yang buruk, Touitou memperkenalkan sistem pembawa vesikular yang baru yaitu sistem etosom (Nandure dkk., 2013).

Etosom merupakan vesikel lipid hasil modifikasi dari liposom. Etosom adalah vesikel lipid yang terdiri atas fosfolipid, alkohol (etanol atau isopropil alkohol) dalam konsentrasi yang relatif tinggi dan air. Ukuran vesikel etosom bervariasi, mulai dari ukuran mikrometer (μm) hingga sepuluh nanometer (nm). Etosom 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 dan Tiwari, 2012).

Sejumlah penelitian telah dilakukan oleh beberapa peneliti untuk mengatasi dan menghindari efek samping fenilbutazon. Nanokapsul fenilbutazon telah diformulasi oleh Marchais dkk. (1998) dengan menggunakan polimer ϵ -kaprolakton dan polimer asam laktat. Jayachandra dkk. (2009) juga melakukan studi pelepasan secara *in-vitro* fenilbutazon dalam bentuk liposom menggunakan sel difusi Franz.

Berdasarkan uraian di atas, preparasi fenilbutazon dalam pembawa vesikular etosom sejauh ini belum dilaporkan. Preparasi fenilbutazon-etosom yang dilakukan pada penelitian ini diharapkan dapat mengurangi efek samping obat dan meningkatkan kenyamanan pasien melalui rute transdermal.

METODE PENELITIAN

Alat

Timbangan analitik (Precisa XB 220A®), *hot plate* (Stuart®), ultrasonikator (Kudos®), pengaduk magnetik (Stuart®), gelas kimia (Pyrex®), pipet ukur (Pyrex®), Filler (D&N®), spektrofotometer UV-Vis (Jenway 6800®), sentrifugator (Boeco S-8®), labu takar (Pyrex®), Mikroskop optik (Leica®), kaca objek (Kudos®).

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah fenilbutazon (teknis dari PT. Phapros), fosfatidilkolin (Sigma®), etanol (teknis), propilen glikol (teknis), dan air (teknis).

Pembuatan Suspensi Fenilbutazon-Etosom

Proses pembuatan dilakukan pada suhu 40°C . Fosfatidilkolin didispersikan dalam air menghasilkan campuran (1). Etanol dan fenilbutazon dicampur dalam wadah yang berbeda menghasilkan campuran (2). Propilen glikol dan sisa etanol dicampur menghasilkan campuran (3). Campuran (3) dimasukkan ke dalam campuran (1) dan diaduk menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan 700 rpm membentuk campuran (4). Campuran (2) dimasukkan dalam campuran (4). Air ditambahkan sedikit demi sedikit dan pengadukan dilanjutkan 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).

Pengamatan Morfologi Vesikel

Suspensi etosom diletakkan di atas permukaan kaca objek. Bentuk dan ukuran vesikel diamati dengan menggunakan mikroskop optik (Akib dkk., 2012).

Pembuatan Larutan Stok Fenilbutazon

Fenilbutazon ditimbang sebanyak 10 mg dan dilarutkan dengan menggunakan etanol di dalam gelas kimia. Larutan fenilbutazon kemudian dimasukkan dalam

labu takar 100 ml dan dicukupkan volumenya hingga tanda tera.

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan stok fenilbutazon 100 ppm dipipet sebanyak 10 ml kemudian dimasukkan kedalam labu takar 100 ml dan dicukupkan volumenya dengan menggunakan etanol hingga tanda tera sehingga diperoleh larutan fenilbutazon 10 ppm. Larutan tersebut diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

Pembuatan Kurva Regresi

Larutan stok fenilbutazon 100 ppm dipipet sebanyak 0,5; 1; 1,5; 2; dan 2,5 ml kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 25 ml dan dicukupkan volumenya dengan etanol hingga tanda tera. Larutan yang diperoleh memiliki konsentrasi berturut-turut 2, 4, 6, 8, dan 10 ppm.

Pengukuran Efisiensi Penjerapan

Suspensi fenilbutazon-etosom disentrifugasi selama 2 jam dengan kecepatan 6000 rpm. Diambil supernatannya untuk mengukur kadar fenilbutazon yang tidak terjerap dalam vesikel etosom. Sejumlah 1 ml supernatan dicukupkan volumenya dengan etanol hingga 10 ml, kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

$$\%EE = [(Q_t - Q_s) / Q_t] \times 100$$

EE adalah efisiensi penjerapan, Q_t adalah jumlah teoritis fenilbutazon yang ditambahkan, dan Q_s adalah jumlah fenilbutazon yang terdeteksi di supernatan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi Fenilbutazon-Etosom

Etosom merupakan suatu pembawa obat yang mampu masuk dan mencapai lapisan kulit paling dalam hingga masuk ke sistem sirkulasi. Pada penelitian ini dilakukan preparasi pembawa vesikuler

etosom yang mengandung fenilbutazon dan bahan-bahan penyusun etosom diantaranya fosfatidilkolin, etanol, propilen glikol, dan air.

Fenilbutazon merupakan obat golongan Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) yang digunakan sebagai pereda rasa nyeri dan pada penyakit RA. Konsentrasi fenilbutazon yang digunakan dalam penelitian ini adalah 0,1% dikarenakan pada konsentrasi tersebut fenilbutazon akan larut sempurna dalam etanol yang dapat memudahkan obat untuk terjerap dalam vesikel etosom yang terbentuk.

Fosfatidilkolin dan etanol pada etosom memiliki peran yang penting, konsentrasi fosfatidilkolin yang dapat digunakan adalah 1-4% namun dalam penelitian ini diambil pada rentang 2-3% sebab jika konsentrasinya terlalu rendah maka vesikel yang terbentuk hanya sedikit dan jika konsentrasi fosfatidilkolin terlalu tinggi akan membuat vesikel terlalu lunak yang dapat menyebabkan kebocoran pada vesikel dan pada akhirnya akan menurunkan nilai efisiensi penjerapan.

Etanol merupakan salah satu penyusun penting dari etosom yang berfungsi sebagai peningkat penetrasi obat ke dalam kulit dan juga digunakan sebagai pelarut untuk melarutkan fenilbutazon. Rentang konsentrasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30-40% karena pada konsentrasi tersebut fenilbutazon dapat larut dengan sempurna.

Propilen glikol merupakan salah satu penyusun etosom yang berfungsi sebagai penambah kelarutan fenilbutazon. Konsentrasi propilen glikol yang dapat digunakan adalah 10-30%. Pada konsentrasi 10-25% propilen glikol belum mampu melarutkan fenilbutazon. Konsentrasinya ditingkatkan hingga 30% dan fenilbutazon pun larut sempurna. Konsentrasi 30% propilen glikol juga menjadi konsentrasi maksimum yang dapat digunakan dalam penelitian ini disebabkan kombinasi etanol dan propilen glikol dalam etosom yang diperbolehkan maksimal 30%.

Fosfatidilkolin merupakan pembentuk vesikel etosom sedangkan etanol sebagai peningkat penetrasi yang dapat menyebabkan gangguan lipid bilayer pada kulit dan karena itu, saat digabungkan dengan membran vesikel, alkohol dapat meningkatkan kemampuan vesikel untuk berpenetrasi ke stratum korneum. Selain itu juga, karena tingginya konsentrasi alkohol 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.

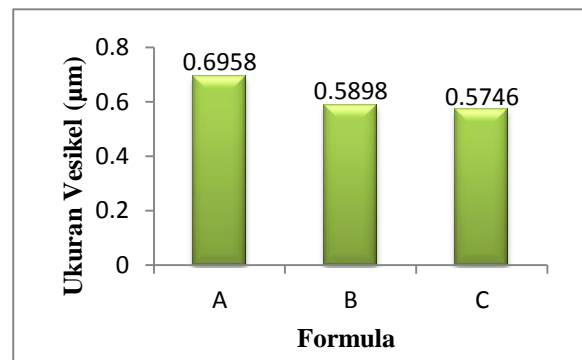
Suspensi fenilbutazon-etosom telah berhasil dipreparasi berdasarkan komposisi penyusunnya. Vesikel etosom terbentuk ketika fosfatidilkolin didispersi ke dalam air maka akan dengan sendirinya membentuk vesikel tertutup posisi hampir bulat. Fosfolipid melekuik yaitu untuk memperkecil sudut kontak dengan medium berair hingga akhirnya kedua ujung fosfolipid bertemu dan membentuk ruang tertutup berbentuk bulat, selanjutnya etosom yang telah terbentuk juga akan menjerap obat dan air.

Proses yang dilakukan setelah preparasi adalah sonikasi. Proses sonikasi bertujuan untuk memecah globul yang terbentuk sehingga berukuran lebih kecil. Sonikasi adalah metode yang umum dan sering digunakan dalam preparasi suspensi etosom dengan memanfaatkan energi ultrasonik pada frekuensi 56 kHz. Energi ultrasonik adalah gelombang suara yang membutuhkan medium untuk merambat. Medium yang umum digunakan dalam sonikasi adalah cairan, sehingga air digunakan sebagai medium rambat pada proses sonikasi dalam penelitian ini. Proses pemberian energi ultrasonik yang mengganggu partikel sampel untuk berbagai kegunaan. Sonikasi dapat digunakan untuk mempercepat pelarutan karena sonikasi akan memecah ikatan antar molekul-molekul sehingga diharapkan proses sonikasi akan

menghasilkan ukuran vesikel yang lebih kecil.

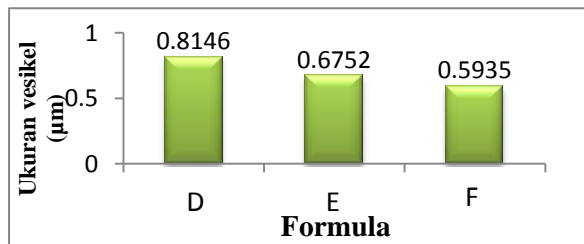
Pengamatan Morfologi dan Ukuran Vesikel

Besarnya ukuran vesikel tergantung pula pada konsentrasi etanol. Semakin banyak etanol yang terkandung dalam formula maka ukuran vesikelnya semakin kecil begitupun sebaliknya. Hal ini disebabkan oleh etanol yang dapat mengubah karakteristik permukaan vesikel. Bentuk vesikel yang diperoleh dalam penelitian ini merupakan vesikel besar lapis tunggal yang memiliki kisaran ukuran $>0,1 \mu\text{m}$.



Gambar 1. Ukuran vesikel (μm) Formula A: 2% fosfatidilkolin dan 30% etanol, B : 2% fosfatidilkolin dan 35% etanol, C : 2% fosfatidilkolin dan 40% etanol.

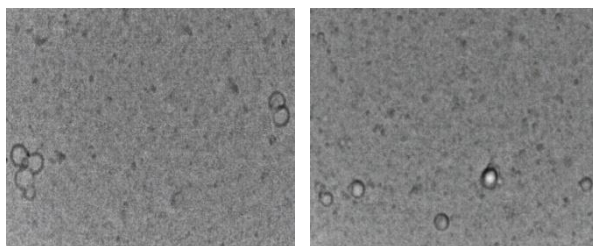
Ukuran vesikel etosom dipengaruhi oleh konsentrasi etanol. Hasil yang diperoleh pada formula A, B, dan C dengan komposisi 2% fosfatidilkolin, mengalami penurunan ukuran vesikel dengan konsentrasi etanol yang semakin meningkat (**Gambar 1**). Formula D dan E dengan komposisi 3% fosfatidilkolin juga menunjukkan kecenderungan yang sama. Ukuran vesikel cenderung menjadi lebih kecil seiring dengan meningkatnya konsentrasi etanol (**Gambar 2**).



Gambar 2. Ukuran vesikel (µm) Formula D: 3% fosfatidilkolin dan 30% etanol, E : 3% fosfatidilkolin dan 35% etanol, F: 3% fosfatidilkolin dan 40% etanol

Konsentrasi etanol berbanding terbalik dengan ukuran vesikel. Konsentrasi etanol tinggi, menyebabkan ukuran vesikel menjadi lebih kecil. Hal ini dikarenakan semakin tinggi konsentrasi etanol maka membran vesikel juga menjadi semakin tipis (Rasheed dkk., 2007). Etanol dalam konsentrasi tinggi dapat meregangkan struktur dari vesikel, dan dapat mengubah karakteristik permukaan vesikel akibat modifikasi muatan pada permukaannya, muatan permukaan setiap vesikel akan menjadi lebih negatif yang menjaga setiap vesikel tidak bergabung satu sama lain, yang menyebabkan ukuran vesikel menjadi lebih kecil.

Pengamatan morfologi vesikel diamati menggunakan mikroskop optik. Bentuk vesikel tiap formula berbeda-beda seiring dengan meningkatnya konsentrasi etanol. Hasil pengamatan morfologi vesikel formula dengan ukuran paling besar dan paling kecil terdapat pada **gambar 3**.

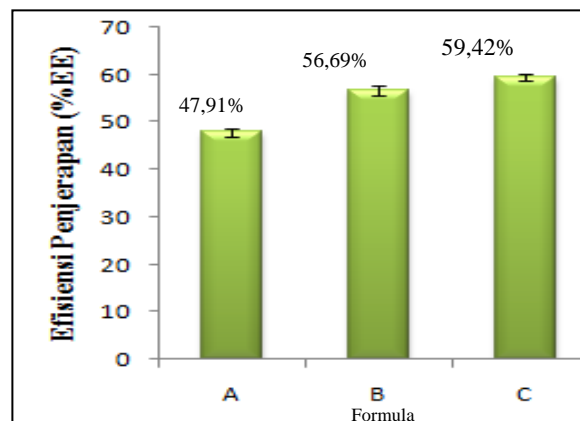


Gambar 3. Vesikel etosom pada perbesaran 1.000 kali

Pengukuran Efisiensi Penjerapan (%EE)

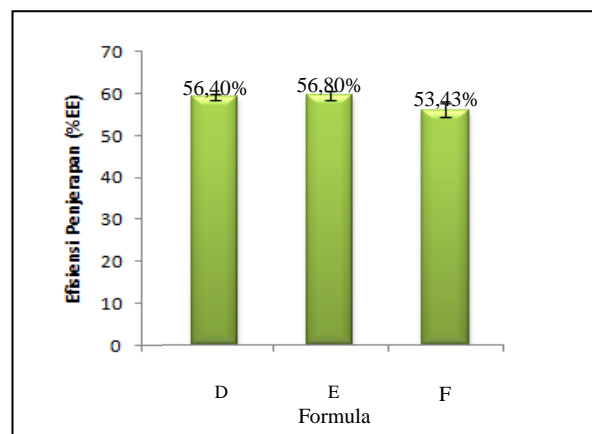
Pengukuran efisiensi penjerapan dilakukan untuk mengetahui jumlah obat yang terjerap dalam vesikel etosom. Efisiensi penjerapan (%EE) adalah

perbandingan konsentrasi obat yang terjerap dalam sistem pembawa terhadap konsentrasi obat mula-mula. Nilai %EE diharapkan semakin tinggi, yang memungkinkan obat terjerap dalam sistem pembawa semakin banyak dan kemudian dapat dihantarkan menuju target. Nilai %EE hasil penelitian dicantumkan pada **gambar 4** dan **gambar 5**.



Gambar 4. Nilai Efisiensi Penjerapan Formula. A: 2% fosfatidilkolin dan 30% etanol, B: 2% fosfatidilkolin dan 35% etanol, C: 2%

Nilai efisiensi penjerapan (%EE) dipengaruhi oleh konsentrasi etanol dan fosfatidilkolin dalam formula. Fosfolipid merupakan komponen utama pembentuk vesikel yang akan menjerap obat sedangkan etanol akan mempengaruhi sifat fisik vesikel, yaitu menjadikan struktur vesikel kurang rapat sehingga obat mudah masuk ke dalam lipid bilayer.



Gambar 5. Nilai Efisiensi Penjerapan Formula D: 3% fosfatidilkolin dan 30% etanol, E: 3% fosfatidilkolin dan 35% etanol, F: 3% fosfatidilkolin dan 40% etanol

Hasil penelitian diperoleh Efisiensi penyerapan (%EE) paling tinggi terdapat pada formula C yang memiliki kandungan 40% etanol yaitu sebesar 59,88% sedangkan efisiensi terendah terdapat pada formula Formula A sebesar 47,33% yang mengandung 30% etanol, dengan meningkatnya konsentrasi etanol maka nilai efisiensi penyerapan meningkat pula, namun jika konsentrasi etanol ditingkatkan di atas 40% maka akan dapat menyebabkan vesikel menjadi sangat permeabel sehingga dapat terjadi 'kebocoran' pada vesikel yang menyebabkan efisiensi penyerapan obat menjadi rendah (Dave dkk., 2010). Peningkatan tersebut dikarenakan etanol dapat menyebabkan struktur vesikel menjadi kurang rapat atau renggang. Hal ini yang kemudian memudahkan molekul obat untuk masuk melewati celah pada lipid lapis ganda dan meningkatkan nilai efisiensi penyerapan.

Fosfolipid juga mempengaruhi nilai efisiensi penyerapan. Peningkatan konsentrasi fosfolipid dapat meningkatkan efisiensi penyerapan molekul obat. Peningkatan tersebut dikarenakan dengan banyaknya fosfolipid memungkinkan meningkatnya jumlah vesikel yang terbentuk sehingga kapasitas obat yang dapat terjerap menjadi lebih besar (Chourasia dkk., 2011).

Hasil penelitian yang diperoleh, formula yang mengandung 2% fosfatidilkolin memiliki efisiensi penyerapan yang lebih tinggi dibandingkan formula yang mengandung 3% fosfatidilkolin hal ini disebabkan oleh keadaan optimum yang terjadi pada fosfatidilkolin yang digunakan untuk memberikan nilai efisiensi penyerapan tertinggi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gupta (2005) dan Chandarn, dkk. (2012) yang menjelaskan bahwa saat fosfolipid mencapai konsentrasi optimum, penambahan ataupun pengurangan konsentrasi fosfolipid akan menyebabkan menurunnya efisiensi penyerapan oleh vesikel sehingga formula yang mengandung 3% fosfolipid memiliki nilai efisiensi penyerapan yang lebih rendah dibandingkan formula yang mengandung 2% fosfolipid.

SIMPULAN

Simpulan yang dapat diambil dalam penelitian ini adalah fenilbutazon dapat direparasi dalam pembawa vesicular etosom, ukuran vesikel tiap formula berbeda tergantung dari konsentrasi etanolnya yaitu berkisar 0,57-0,81 μm dan efisiensi penyerapan etanol tertinggi terdapat pada formula C yaitu sebesar 59,88%.

SARAN

Perlu dilakukan penilaian homogenitas ukuran vesikel melalui pengukuran nilai polidispersitasnya, perlu dilakukan formulasi menjadi sediaan gel fenilbutazon-etosom dan perlu dilakukan pengujian stabilitas gel fenilbutazon-etosom.

DAFTAR PUSTAKA

- Akib, N.I., Latifah R. dan Marianti A.M., 2012, Uji Permeasi *In Vitro* Gel Etosom Vitamin C, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, Vol. 16, No. 1. Hal. 1-6.
- Cairns, D., 2004, *Intisari Kimia Farmasi*, Edisi 2, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Chandarn, S., Arun S., Sarala D., dan Vipin, 2012, Comparative Evaluation of Sonicated and Un-Sonicated Ethosomes Containing Ketoconazole, *International Journal Of Advances In Pharmacy, Biology And Chemistry*, Vol. 1 No. 1.
- Chourasia, M.K., Lifeng K. dan Sui Y.C., 2011, Nanosized Ethosomes Bearing Ketoprofen For Improved Transdermal Delivery, *Results in Pharma Sciences*, Vol. 1 : 60-67.
- Darmawan, J., Muirden, K.D., Valkenburg, Wigley, R.D., 2011. Rheumatoid Arthritis. *Buletin Nasional*. Vol.9. No.1.
- Dave, V., Dhirendra, K., Shaila, L., Sarvesh, P. 2010. Ethosome for Enhanced Transdermal Drug Delivery of Aceclofenac. *International Journal of Drug Delivery*. Vol. 2: 81-92.
- 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. McGraw-Hill Medical. New York.
- Gard, P., 2001, *Human Pharmacology*, Taylor and Francis Inc., New York.
- Gupta A., 2005, Acyclovir Ethosome: Design, Characterization, and Release Study, *Dissertation*, Rajiv Gandhi University of Health Sciences, Mangalore.
- Jayachandra B.R, Ravis W.R, Duran S.H, Schumacher J., Cox E., Stahl R., Jones K., Jean L.Y.J., Phillip L.Y.H., Parsons D.L, Portman E.M. dan Brown S.C., 2009, Enhancement of Transdermal Delivery of Phenylbutazone from Liposomal Gel Formulations through Deer Skin, *Jurnal Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 32 No.4, Page 388.
- Kee, J.L dan Evelyn R.H., 1996, *Farmakologi, Pendekatan Proses Keperawatan*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Hal:1.
- Marchais, H., Benali S., Irache J.M., Tharasse-Bloch C., Lafont O., Orecchioni A.M., 1998. Entrapment Efficiency and Initial Release of Phenylbutazone From Different Polyesters, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 24 No. 9. Page 883-888.
- McEvoy, G.K., 2004, *AHFS Drug Information*, American Society of Health – System Pharmacist, Inc, Bethesda.
- Nandure, H.P., Prashant P., Prabhanjan G. dan Vidya L., 2013, Ethosome: A Novel Drug Carrier, *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, Vol. 2, No. 3, Page 18-30.
- Parashar, T., Soniya, Sachan, R., Singh, V., Singh, G., Tyagi, S., Patel, C. dan Gupta, A., 2013, Ethosomes: A Recent Vesicle Of Transdermal Drug Delivery System. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, Vol. 2, No. 2, Page 285-292.
- Pratima, N.A dan Tiwari S., 2012, Ethosomes: A Novel Tool for Transdermal Drug Delivery, *International Journal of Research in Pharmacy and Science*, Vol. 2, No. 1, Page 1-20.
- Rasheed, S.H., Tirumoorthy N., dan Kundlik G., 2007, Enhanced Transdermal Delivery Of Ketoconazole Via Ethosomes Formulation And Evaluation, *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, Vol. 1, Issue 1, Page 238-249.
- Vijayakumar, M.R., Abdul, H.S., Arun, K., 2010. Formulation and Evaluation of Diclofenac Potassium Ethosomes. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol. 2, No. 4: 82-86.