

## Studi Pemodelan Formulasi Etosom dengan Zat Aktif Antijamur Golongan Azol Menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM)

Asyifa Mughnitiyas\*, Mentari Luthfika Dewi, Budi Prabowo Soewondo

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia

\*asyifamughnitiyas29@gmail.com, Mentariluthfikadewi19@gmail.com, b.soewondo@unisba.ac.id

**Abstract.** Antifungal azole is a class of synthetic antifungal agents used to prevent or treat fungal infections. It is the first-line treatment for prophylactic and therapy of invasive fungal infections. Topical formulations of azole drugs in conventional dermatological products have been shown to possess limited skin penetration. This can result in reduced therapeutic effects. One method of topical drug delivery is the use of nanocarriers, such as ethosomes, which are vesicular lipid-based delivery systems. The critical points in ethosome formulations include determining the optimal concentrations of ethanol and phospholipids to produce desirable ethosome characteristics. The investigation aimed to study the impact of ethanol and phospholipid concentrations on the characteristics of ethosome formulations containing azole antifungal agents using a Response Surface Methodology (RSM) approach. This study was conducted employing a Systematic Literature Review (SLR) methodology. Azole antifungal agent formulations have shown that increasing ethanol concentration and decreasing phospholipid concentration reduce vesicle size. This is accompanied by an increase in %EE when both ethanol and phospholipid concentrations are elevated. Simultaneously, a decrease in both ethanol and phospholipid concentrations reduces %PI. Furthermore, decreasing phospholipid concentration will increase %ZP and %DR.

**Keywords:** *Ethosome, Antifungal, Skin*

**Abstrak.** Antijamur golongan azol merupakan golongan antimikotik sintetik yang umumnya merupakan lini pertama untuk profilaksis dan terapi infeksi jamur invasif. Sediaan topikal obat golongan azol pada produk dermatologis konvensional memiliki efek penetrasi obat yang kurang ke dalam kulit, sehingga efek terapeutik berkurang. Salah satu sistem penghantaran obat topikal berbasis *nanocarrier* yaitu etosom merupakan sistem penghantaran *vesicular* berbasis lipid. Pada formulasi etosom memiliki titik kritis diantaranya konsentrasi etanol dan fosfolipid yang optimum agar menghasilkan karakteristik etosom yang baik. Upaya untuk mengetahui pengaruh konsentrasi etanol dan fosfolipid terhadap karakteristik etosom yang baik dapat menggunakan pemodelan terhadap formula etosom menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM). Kajian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi etanol dan fosfolipid dalam formulasi etosom dengan zat aktif antijamur golongan azol terhadap karakteristik etosom menggunakan *Response Surface Methodology* sehingga dapat memberi petunjuk untuk menghasilkan formulasi yang memberikan efek terapeutik yang maksimum. Kajian ini dilakukan dengan metode *Systematic Literature Review* (SLR). Hasil kajian pemodelan pada formulasi etosom dengan zat aktif antijamur golongan azol menunjukkan peningkatan konsentrasi etanol dan penurunan konsentrasi fosfolipid akan menurunkan ukuran vesikel, peningkatan konsentrasi etanol dan fosfolipid akan meningkatkan %EE, penurunan konsentrasi etanol dan fosfolipid akan menurunkan %PI, penurunan konsentrasi fosfolipid akan meningkatkan %ZP dan %DR.

**Kata Kunci:** *Etosom, Antijamur, Kulit*

## A. Pendahuluan

Agen antijamur golongan azol merupakan golongan antimikotik sintetik yang efisien, umumnya digunakan sebagai lini pertama untuk profilaksis dan terapi infeksi jamur invasif pada pasien dengan keganasan hematologi penyakit autoimun, serta saat proses transplantasi organ padat atau sel induk (1, 2). Sediaan topikal memiliki berbagai kelebihan dibandingkan dengan sediaan oral, diantaranya menghindari metabolisme lintas pertama di hati atau *hepatic first pass effect* dan gangguan di dalam saluran pencernaan yang muncul pada saat absorpsi di gastrointesnal. Namun pemberian secara topikal pada produk dermatologis konvensional memiliki kelemahan seperti dosis zat aktif yang relatif tinggi, frekuensi pengaplikasian sediaan, iritasi kulit, hipersensitivitas dan reaksi alergi yang diinduksi obat, serta kurangnya penetrasi obat ke dalam kulit, sehingga efek terapeutik berkurang (3, 4).

Etosom merupakan sistem *nanocarrier* vesikel berbasis lipid yang pertama kali diperkenalkan dan dikembangkan oleh Tavitou et al pada tahun 1996, memiliki struktur yang lunak dengan kandungan fosfolipid sebanyak 2-5%, konsentrasi etanol yang relatif tinggi yaitu sebesar 20-45%, dan air (5, 6, 7). Memiliki efisiensi enkapsulasi yang tinggi, ukuran partikel kecil, stabilitas sangat baik, potensi iritasi terhadap kulit rendah, serta efektif menembus atau berpenetrasi ke dalam epidermis bahkan ke lapisan kulit yang lebih dalam (8, 9).

Pada formulasinya etosom memiliki beberapa titik kritis yang harus diperhatikan, diantaranya adalah konsentrasi etanol dan fosfolipid yang optimum agar menghasilkan karakteristik etosom yang baik dan memiliki elastisitas serta stabilitas yang baik. Upaya untuk mengetahui bagaimana pengaruh konsentrasi etanol dan fosfolipid terhadap karakteristik etosom yang baik dapat menggunakan pemodelan terhadap formula etosom menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM). *Response Surface Methodology* (RSM)/Metode Permukaan Respon adalah teknik percobaan dimana terdapat respon yang dipengaruhi oleh beberapa faktor, dengan mencari tempuhan titik tengah dan tempuhan lengan bintang (*star arm runs*) dapat menemukan respon optimum (10).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan kajian bagaimana konsentrasi etanol dan fosfolipid dalam formulasi etosom mempengaruhi sifat karakteristik etosom dengan zat aktif antijamur golongan azol menggunakan metode permukaan respon/*Response Surface Methodology* (RSM). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi etanol dan fosfolipid dalam formulasi etosom dari beberapa literatur terhadap karakteristik etosom sebagai sistem penghantaran obat topikal *nanocarrier vesicular* berbasis lipid dengan zat aktif antijamur golongan azol menggunakan metode permukaan respon/*Response Surface Methodology* (RSM) sehingga dapat memberi petunjuk untuk dapat menghasilkan formulasi yang dapat memberikan efek terapeutik yang maksimum.

## B. Metodologi Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) atau kajian pustaka terstruktur atau sistematis. Penelitian ini mengumpulkan penelitian-penelitian terdahulu yang telah dipublikasi sebagai sumber pustaka melalui basis data PubMed, *Science Direct*, *Wiley*, *Taylor and Francis*, *Springer Link*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci *ethosome*, *antifungal*, dan *skin*.

Data/artikel yang digunakan diseleksi melalui kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian diterbitkan dalam rentang waktu pada tahun 2012 hingga 2023, tipe artikel penelitian *original research articles* (eksperimental), artikel penelitian yang dapat diakses secara penuh (*Free full text*), artikel berbahasa Indonesia dan berbahasa Inggris, serta artikel penelitian yang telah diterbitkan (*publish*) pada jurnal nasional, internasional terakreditasi yang berkaitan dengan etosom sebagai sistem penghantaran obat topikal *nanocarrier vesicular* berbasis lipid dengan zat aktif antijamur. Kriteria eksklusi meliputi artikel mengenai etosom sebagai sistem penghantaran obat topikal *nanocarrier vesicular* berbasis lipid pada sediaan obat antijamur tanpa formulasi etosom, tanpa data evaluasi etosom, artikel dengan formulasi yang

tidak sesuai variasi atau pola yang teratur, serta artikel dengan zat aktif selain antijamur golongan azol. Hasil penulisan kemudian dianalisa dan dibuatkan model matematika sesuai dengan rumusan masalah dan tujuan penelitian. Tahapan yang dilakukan dalam studi literatur ini meliputi pencarian data, *screening* data/penyaringan data, ekstraksi data, serta hasil pencarian data/*review* artikel.

### C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

#### Hasil Pengumpulan Data

Pada penelitian ini dilakukan pemodelan terhadap formulasi etosom dari beberapa literatur yang didapat dan sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Berikut hasil data/artikel yang akan dibuatkan pemodelan matematika:

Penelitian yang dilakukan oleh Sammani *et al.* (11), faktor-faktor yang dianalisis yaitu etanol (%) dengan 2 level yaitu 25 %, dan 35 %; dan fosfolipid (%) dengan 3 level yaitu 1%, 2%, dan 3%. Hasil data evaluasi *vesicle size*, *entrapment efficiency* (EE) dan *polydispersity index* (PI) dapat dilihat pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Data hasil penelitian Sammani *et al.* (11) dari setiap formulasi

| Zat Aktif   | Formula Etosom | Komposisi Etosom |            |                | Data Evaluasi     |                           |                           | Referensi              |
|-------------|----------------|------------------|------------|----------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
|             |                | Zat Aktif (%)    | Etanol (%) | Fosfolipid (%) | Vesicle Size (nm) | Entrapment Efficiency (%) | Polydispersity Index (PI) |                        |
| Klotrimazol | E1             | 0,77             | 25         | 1              | 148 ± 8,5         | 32,2                      | 0,041 ± 0,003             | (Sammani et al., 2012) |
|             | E2             | 0,77             | 25         | 2              | 192 ± 9,2         | 41,1                      | 0,048 ± 0,004             |                        |
|             | E3             | 0,77             | 25         | 3              | 261 ± 11,7        | 42,22                     | 0,054 ± 0,007             |                        |
|             | E4             | 0,77             | 35         | 1              | 130 ± 8           | 40,1                      | 0,043 ± 0,005             |                        |
|             | E5             | 0,77             | 35         | 2              | 158 ± 12,3        | 43,22                     | 0,057 ± 0,007             |                        |
|             | E6             | 0,77             | 35         | 3              | 192 ± 13,1        | 58,75                     | 0,073 ± 0,008             |                        |

Penelitian yang dilakukan oleh Maheshwari *et al.* (12), faktor-faktor yang dianalisis yaitu etanol (%) dengan 4 level yaitu 15%, 25 %, 35%, dan 45 %; dan fosfolipid (%) dengan 1 level yaitu 3%. Hasil evaluasi *vesicle size*, *entrapment efficiency* (EE) dan *polydispersity index* (PI) dapat dilihat pada **Tabel 2**.

**Tabel 2.** Data hasil penelitian Maheshawari *et al.* (12) dari setiap formulasi

| Zat Aktif   | Formula Etosom | Komposisi Etosom |            |                | Data Evaluasi     |                           |                          | Referensi                 |
|-------------|----------------|------------------|------------|----------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
|             |                | Zat Aktif (%)    | Etanol (%) | Fosfolipid (%) | Vesicle Size (nm) | Entrapment Efficiency (%) | Polydispersity Index (%) |                           |
| Klotrimazol | E1             | 1                | 15         | 3              | 163 ± 13          | 28,4 ± 1,2                | 0,066 ± 0,029            | (Maheshwari et al., 2012) |
|             | E2             | 1                | 25         | 3              | 152 ± 11          | 36,3 ± 2,1                | 0,052 ± 0,021            |                           |
|             | E3             | 1                | 35         | 3              | 144 ± 10          | 48,7 ± 3,4                | 0,050 ± 0,019            |                           |
|             | E4             | 1                | 45         | 3              | 132 ± 9,5         | 68,7 ± 1,4                | 0,279 ± 1,011            |                           |

Penelitian yang dilakukan oleh Verma & Pathak (13), faktor-faktor yang dianalisis yaitu etanol (%) dengan 3 level yaitu 30 %, 40%, dan 45 %; dan fosfolipid (%) dengan 3 level yaitu 1%, 2%, dan 3%. Hasil evaluasi *vesicle size*, *polydispersity index* (PI), *entrapment efficiency* (EE) dan *zeta potential* (ZP) dapat dilihat pada **Tabel 3**.

**Tabel 3.** Data hasil penelitian Verma & Pathak (13) dari setiap formulasi

| Zat Aktif | Formula Etosom | Komposisi Etosom |            |                | Data Evaluasi     |                           |                          |                     |                  | Referensi |
|-----------|----------------|------------------|------------|----------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------|------------------|-----------|
|           |                | Zat Aktif (%)    | Etanol (%) | Fosfolipid (%) | Vesicle size (nm) | Entrapment efficiency (%) | Polydispersity index (%) | Zeta potential (mV) | Drug release (%) |           |
| Ekonazol  | F1             | 1                | 30         | 1              | 205 ± 9,8         | 53,93 ± 0,27              | 0,45 ± 0,05              | -64,4 ± 1,11        |                  |           |

|  |    |   |    |   |                  |              |             |                  |                 |                             |
|--|----|---|----|---|------------------|--------------|-------------|------------------|-----------------|-----------------------------|
|  | F2 | 1 | 30 | 2 | 238,02<br>± 12,4 | 72,89 ± 1,14 | 0,56 ± 0,01 | -72,2 ±<br>0,96  |                 | Verma &<br>Pathak,<br>2012) |
|  | F3 | 1 | 30 | 3 | 250,6 ±<br>11,63 | 71,81 ± 0,86 | 0,42 ± 0,06 | -70,8 ±<br>0,84  |                 |                             |
|  | F4 | 1 | 40 | 1 | 191,67<br>± 8,93 | 60,93 ± 0,18 | 0,41 ± 0,02 | -71,1<br>± 1,04  |                 |                             |
|  | F5 | 1 | 40 | 2 | 231,63<br>± 8,44 | 73,92 ± 0,26 | 0,8 ± 0,07  | -72,4 ±<br>0,620 |                 |                             |
|  | F6 | 1 | 40 | 3 | 202,85<br>± 5,1  | 81,05 ± 0,13 | 0,37 ± 0,01 | -75,1 ±<br>0,21  | 94,46 ±<br>0,11 |                             |
|  | F7 | 1 | 45 | 1 | 175,92<br>± 6,29 | 72,12 ± 1,16 | 0,58 ± 0,01 | -48,8 ±<br>1,32  |                 |                             |
|  | F8 | 1 | 45 | 2 | 252,97<br>± 7,36 | 74,56 ± 0,81 | 0,47 ± 0,01 | -71,2 ±<br>1,64  |                 |                             |
|  | F9 | 1 | 45 | 3 | 268,86<br>± 9,11 | 79,06 ± 0,81 | 0,82 ± 0,04 | -38,3 ±<br>0,11  |                 |                             |

Penelitian yang dilakukan oleh Faisal *et al* (14), faktor-faktor yang dianalisis yaitu etanol (%) dengan 3 level yaitu 35%, 40%, dan 45% ; dan fosfolipid (%) dengan 3% yaitu 3%, 4%, dan 5%. Hasil evaluasi *vesicle size*, *polydispersity index* (PI), *entrapment efficiency* (EE) dan *zeta potential* (ZP) dapat dilihat pada **Tabel 4**.

**Tabel 4.** Data hasil penelitian Faisal *et al.* (14) dari setiap formulasi

| Zat Aktif   | Formula Etosom | Komposisi Etosom |            |                | Data Evaluasi     |                           |                          |                     |                  | Referensi                   |
|-------------|----------------|------------------|------------|----------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------|------------------|-----------------------------|
|             |                | Zat Aktif (%)    | Etanol (%) | Fosfolipid (%) | Vesicle size (nm) | Entrapment efficiency (%) | Polydispersity index (%) | Zeta potential (mV) | Drug release (%) |                             |
| Vorikonazol | F1             | 0,5              | 35         | 3              | 474,34<br>± 9,1   | 31,4 ± 1,4                | 0,29 ± 0,05              | -9,4 ±<br>0,2       |                  | Verma &<br>Pathak,<br>2012) |
|             | F2             | 0,5              | 35         | 4              | 423,67<br>± 26,64 | 46,5 ± 2,1                | 0,28 ± 0,06              | -18,2 ±<br>0,3      |                  |                             |
|             | F3             | 0,5              | 35         | 5              | 459 ±<br>19,3     | 46,4 ± 1,3                | 0,32 ± 0,2               | -16,76 ±<br>0,11    | 42,9 ±<br>4,1    |                             |
|             | F4             | 0,5              | 40         | 3              | 557 ±<br>4,24     | 29,8 ± 6,6                | 0,35 ± 0,09              | -36,65 ±<br>0,92    |                  |                             |
|             | F5             | 0,5              | 40         | 4              | 551 ±<br>13,1     | 36,8 ± 1,3                | 0,36 ± 0,07              | -10,76 ±<br>0,11    |                  |                             |
|             | F6             | 0,5              | 40         | 5              | 572 ± 8           | 38,1 ± 1,3                | 0,39 ± 0,07              | -17,23 ±<br>0,2     | 32,2 ±<br>2,8    |                             |
|             | F7             | 0,5              | 45         | 3              | 561 ±<br>14,1     | 22,2 ± 1,1                | 0,38 ± 0,01              | -8,66 ±<br>0,11     |                  |                             |
|             | F8             | 0,5              | 45         | 4              | 526,34<br>± 14,48 | 29,3 ± 1,6                | 0,56 ± 0,01              | -21,43 ±<br>0,3     |                  |                             |
|             | F9             | 0,5              | 45         | 5              | 599,67<br>± 14,46 | 38,7 ± 1,3                | 0,42 ± 0,06              | 19,43 ±<br>0,46     | 29,7 ±<br>3,4    |                             |

Penelitian yang dilakukan oleh Indora dan Kaushik (15), faktor-faktor yang dianalisis yaitu etanol (%) dengan 3 level yaitu 20%, 30%, dan 40%; fosfolipid (%) dengan 3 level yaitu 2%, 3%, dan 4%; dan alkohol lain (%) yaitu propilen glikol dengan 1 level yaitu 20%. Hasil evaluasi *vesicle size*, *entrapment efficiency*, dan *zeta potential* dapat dilihat pada **Tabel 5**.

**Tabel 5.** Data hasil penelitian Indora & Kaushik (15) dari setiap formulasi

| Zat Aktif  | Formula Etosom | Komposisi Etosom |            |                |                    | Data Evaluasi     |                           |                     | Referensi                      |
|------------|----------------|------------------|------------|----------------|--------------------|-------------------|---------------------------|---------------------|--------------------------------|
|            |                | Zat Aktif (%)    | Etanol (%) | Fosfolipid (%) | Propilenglikol (%) | Vesicle size (nm) | Entrapment Efficiency (%) | Zeta Potential (mV) |                                |
| Flukonazol | F1             | 0,5              | 20         | 2              | 20                 |                   | 38                        |                     | (Indora &<br>Kaushik,<br>2015) |
|            | F2             | 0,5              | 30         | 3              | 20                 |                   | 46                        |                     |                                |
|            | F3             | 0,5              | 40         | 4              | 20                 |                   | 58                        |                     |                                |
|            | F4             | 0,5              | 30         | 2              | 20                 |                   | 65                        |                     |                                |
|            | F5             | 0,5              | 40         | 3              | 20                 |                   | 72                        |                     |                                |
|            | F6             | 0,5              | 20         | 4              | 20                 |                   | 78                        |                     |                                |
|            | F7             | 0,5              | 40         | 2              | 20                 |                   | 68                        |                     |                                |
|            | F8             | 0,5              | 20         | 3              | 20                 | 5-200             | 90                        | -4,61               |                                |
|            | F9             | 0,5              | 30         | 4              | 20                 |                   | 62                        |                     |                                |

Penelitian yang dilakukan oleh Madhuri *et al* (16), faktor-faktor yang dianalisis yaitu etanol (mL) dengan 2 level yaitu 2 mL, dan 3 mL; fosfolipid (mg) dengan 6 level yaitu 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, dan 400 mg; serta isopropil alkohol (mL) dengan 2 level yaitu 2 mL, dan 3 mL. Hasil data evaluasi *entrapment efficiency* (EE) dan *drug release* (DR) dapat dilihat pada **Tabel 6**.

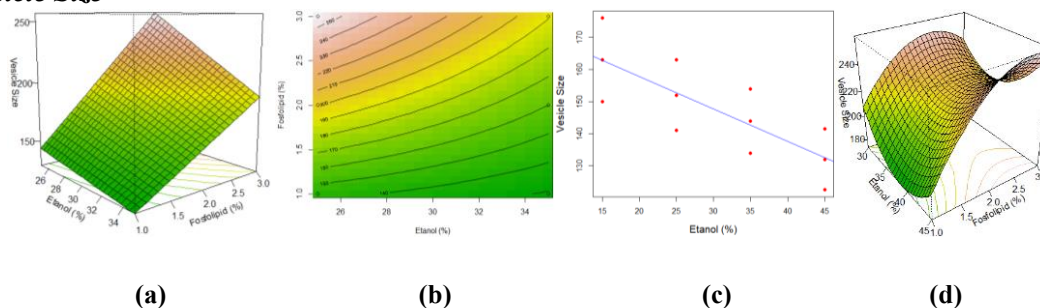
**Tabel 6.** Data hasil penelitian Madhuri *et al.* (16) dari setiap formulasi

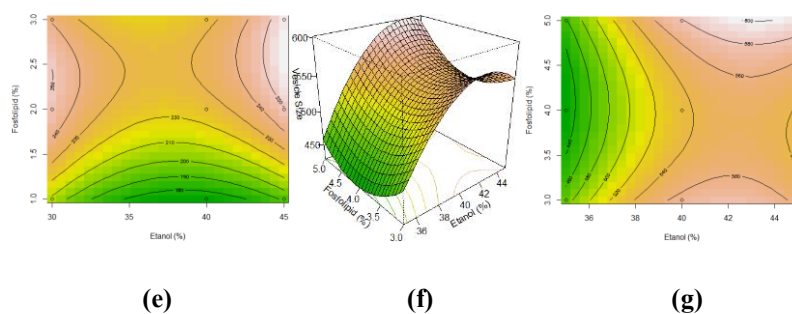
| Zat Aktif        | Formula Etosom | Komposisi Etosom |             |                 |                        | Respon                    |                  | Referensi              |
|------------------|----------------|------------------|-------------|-----------------|------------------------|---------------------------|------------------|------------------------|
|                  |                | Zat Aktif (mg)   | Etanol (mL) | Fosfolipid (mg) | Isopropil Alkohol (mL) | Entrapment Efficiency (%) | Drug Release (%) |                        |
| Mikonazol Nitrat | EM1            | 0,5              | 3           | 100             | 3                      | 75,1                      | 94,36            | (Madhuri et al., 2022) |
|                  | EM2            | 0,5              | 2           | 150             | 3                      | 75,3                      | 96,25            |                        |
|                  | EM3            | 0,5              | 2           | 250             | 2                      | 76,5                      | 95,9             |                        |
|                  | EM4            | 0,5              | 2           | 400             | 2                      | 77,1                      | 92               |                        |
|                  | EM5            | 0,5              | 2           | 300             | 3                      | 76,3                      | 95               |                        |
|                  | EM6            | 0,5              | 2           | 100             | 2                      | 74,8                      | 97,32            |                        |
|                  | EM7            | 0,5              | 3           | 200             | 3                      | 76,5                      | 96,74            |                        |
|                  | EM8            | 0,5              | 2           | 250             | 3                      | 76,5                      | 95,36            |                        |
|                  | EM9            | 0,5              | 2           | 200             | 2                      | 76,3                      | 96,9             |                        |
|                  | EM10           | 0,5              | 3           | 250             | 2                      | 76,1                      | 95,32            |                        |
|                  | EM11           | 0,5              | 3           | 400             | 2                      | 77,1                      | 91,23            |                        |
|                  | EM12           | 0,5              | 3           | 150             | 3                      | 75,4                      | 97,11            |                        |
|                  | EM13           | 0,5              | 3           | 250             | 3                      | 76,2                      | 95,12            |                        |
|                  | EM14           | 0,5              | 2           | 400             | 3                      | 77                        | 91               |                        |
|                  | EM15           | 0,5              | 3           | 200             | 2                      | 76,4                      | 96,23            |                        |
|                  | EM16           | 0,5              | 3           | 150             | 2                      | 76,2                      | 97               |                        |
|                  | EM17           | 0,5              | 2           | 100             | 3                      | 74,9                      | 96,5             |                        |
|                  | EM18           | 0,5              | 3           | 300             | 2                      | 77,2                      | 94,3             |                        |
|                  | EM19           | 0,5              | 3           | 100             | 2                      | 75,2                      | 96,35            |                        |
|                  | EM20           | 0,5              | 2           | 200             | 3                      | 76,4                      | 96,82            |                        |
|                  | EM21           | 0,5              | 2           | 150             | 2                      | 75,2                      | 97,12            |                        |
|                  | EM22           | 0,5              | 3           | 300             | 3                      | 77,3                      | 94,2             |                        |
|                  | EM23           | 0,5              | 2           | 300             | 2                      | 76,2                      | 94,8             |                        |
|                  | EM24           | 0,5              | 3           | 400             | 3                      | 77,2                      | 90,23            |                        |

Data yang diperoleh kemudian dianalisis model statistiknya dengan metode RSM (*Response Surface Methodology*) menggunakan *software RStudio 4.3.0*. Langkah pertama yang dilakukan yaitu analisa model statistik pada masing-masing respon, tujuannya untuk menentukan bentuk model yang digunakan sesuai dengan data penelitian, sehingga dapat diketahui secara statistik pengaruh faktor yang diujikan terhadap respon. Adapun hasil analisa model statistik masing-masing respon adalah sebagai berikut:

### Hasil Analisa Model Masing-masing Respon

#### Vesicle Size



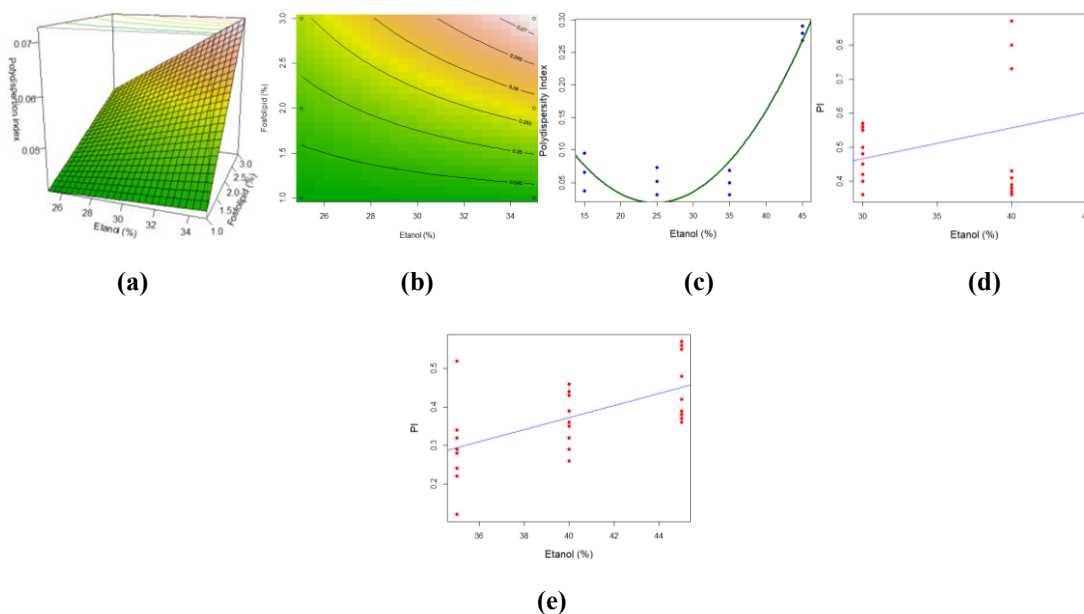


**Gambar 1.** Hasil pemodelan *vesicle size* (VS) dari masing-masing penelitian

**Keterangan:** (a) 3D *response surface plot* VS klasik *paper 1* dengan model *first order* dan *two-way interaction*; (b) 2D *contour plot* VS klasik *paper 1*; (c) Plot model linier korelasi antara etanol dan prediksi untuk respon VS klasik *paper 2*; (d) 3D *response surface plot* VS dengan model *second order* klasik *paper 3*; (e) 2D *contour plot* VS klasik *paper 3*; (f) 3D *response surface plot* VS dengan model *second order* klasik *paper 4*; (g) 2D *contour plot* VS klasik *paper 4*

Berdasarkan **Gambar 1**, terlihat pengaruh etanol dan fosfolipid terhadap hasil *vesicle size* yang diperoleh, hal tersebut menandakan bahwa variabel bebas etanol, dan fosfolipid, mempengaruhi hasil/respon dari *vesicle size*, dengan menurunkan konsentrasi etanol dan meningkatkan konsentrasi fosfolipid nilai *vesicle size* menjadi semakin besar. Respon (*Vesicle size*) semakin meningkat persentasenya seiring dengan meningkatnya konsentrasi fosfolipid hal itu disebabkan fosfolipid dapat memberikan penebalan pada struktur vesikel (6). Karakteristik etosom pada *vesicle size* yaitu memiliki ukuran vesikel yang kecil yaitu antara puluhan nanometer sampai mikron (17).

### **Polydispersity Index**

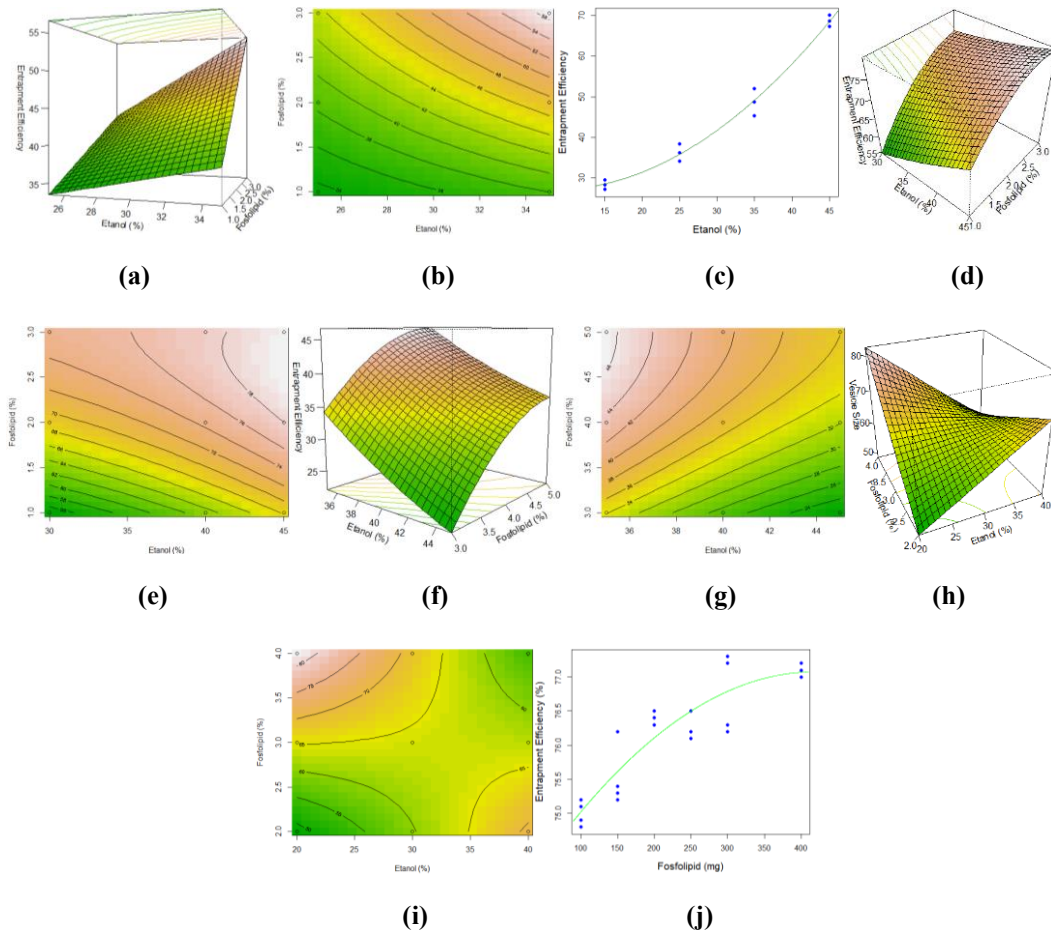


**Gambar 2.** Hasil pemodelan *polydispersity index* (PI) dari masing-masing penelitian

**Keterangan:** (a) 3D *response surface plot* model PI klasik *paper 1* dengan model *first order* dan *two-way interaction*; (b) 2D *contour plot* PI klasik *paper 1*; (c) Plot model kuadrat korelasi antara etanol dan prediksi untuk respon PI klasik *paper 2*; (d) Plot model linier korelasi antara etanol dan prediksi untuk respon PI klasik *paper 3*; (e) Plot model linier korelasi antara etanol dan prediksi untuk respon PI klasik *paper 4*

Berdasarkan **Gambar 2**, terlihat pengaruh etanol dan fosfolipid terhadap persen hasil *polydispersity index* yang diperoleh, semakin besar konsentrasi etanol dan fosfolipid dapat meningkatkan nilai presentase PI. Respon (*polydispersity index*) semakin meningkat presentasinya seiring dengan meningkatnya konsentrasi fosfolipid dan penurunan presentase PI dapat terjadi ketika meningkatnya konsentrasi etanol, dimana jika presentase PI semakin mendekati nol maka zat aktif akan terdistribusi lebih baik ke tempat aksinya (18). Karakteristik etosom pada *polydispersity index* yaitu nilai  $PI < 0,5\%$  yang menunjukkan bahwa distribusi diameter partikel etosom cenderung homogen (19).

### Entrapment Efficiency



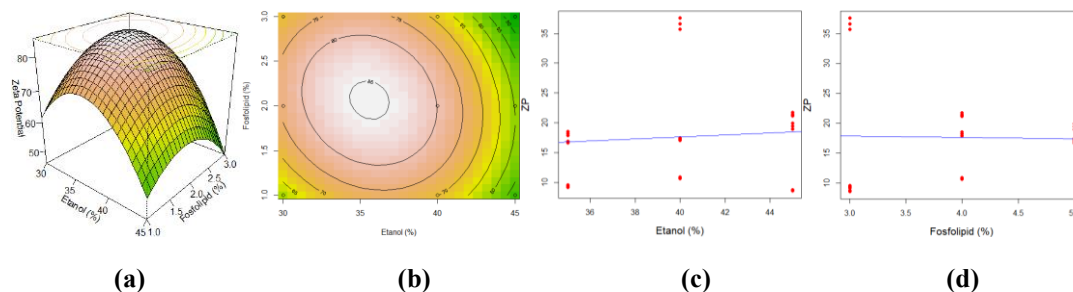
**Gambar 3.** Hasil pemodelan *Entrapment Efficiency* (EE) dari masing-masing penelitian

**Keterangan:** (a) 3D *response surface plot* EE klasik *paper 1* dengan model *first order* dan *two-way interaction*; (b) 2D *contour plot* EE klasik *paper 1*; (c) Plot model kuadrat korelasi antara etanol dan prediksi untuk respon EE klasik *paper 2*; (d) 3D *response surface plot* EE klasik *paper 3* dengan model *second order*; (e) 2D *contour plot* EE klasik *paper 3*; (f) 3D *response surface plot* klasik *paper 4* dengan model *second order*; (g) 2D *contour plot* klasik *paper 4*; (h) 3D *response surface plot* EE biner *paper 1* dengan model *first order* dan *two-way interaction*; (i) 2D *contour plot* EE biner *paper 1*; (j) Plot model kuadrat korelasi antara fosfolipid dan prediksi untuk respon EE biner *paper 2*

Berdasarkan **Gambar 3**, terlihat pengaruh etanol dan fosfolipid terhadap persen hasil *entrapment efficiency* yang diperoleh, semakin tinggi konsentrasi etanol dan fosfolipid dapat meningkatkan nilai presentase EE. Respon (*Entrapment Efficiency*) semakin meningkat presentasinya seiring dengan meningkatnya konsentrasi etanol, dimana etanol dapat meningkatkan kelarutan zat dengan sifat lipofilik dan amfifilik sehingga meningkatkan pemuatan

obat dalam vesikel, kadar kecil etanol menyebabkan keefektifan pengebakan menjadi minimal dan etosom lebih permeabel karena fosfolipid pada kadar yang tinggi dapat menghasilkan penurunan yang signifikan dalam keefektifan pengebakan (20). Karakteristik etosom pada *entrapment efficiency* yaitu semakin tinggi persentase nilai *entrapment efficiency* maka semakin banyak zat aktif yang terjebak di dalam vesikel (21).

### Zeta Potential

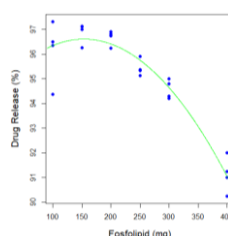


**Gambar 4.** Hasil pemodelan *zeta potential* (ZP) dari masing-masing penelitian

**Keterangan:** (a) 3D *response surface plot* ZP klasik *paper 3* dengan model *second order*; (b) 2D *contour plot* ZP klasik *paper 3*; (c) Plot model linier korelasi antara etanol dan prediksi untuk respon ZP klasik *paper 4*; (d) Plot model linier korelasi antara fosfolipid dan prediksi untuk respon ZP klasik *paper 4*

**Gambar 4.** terlihat pengaruh etanol dan fosfolipid terhadap persen hasil *zeta potential* yang diperoleh. Respon (*Zeta Potential*) semakin meningkat persentasenya seiring dengan meningkatnya konsentrasi etanol dan penurunan fosfolipid, dimana etanol dapat memberikan muatan pada etosom yang dapat menambah tingkat penetrasi ke dalam kulit, meningkatkan stabilitas vesikel yang terbentuk karena adanya muatan dalam lapisan ganda lipid mencegah terjadinya agregasi vesikel (22). Karakteristik etosom pada *zeta potential* yaitu akan stabil jika nilainya lebih dari +25 mV atau -25 mV, semakin muatannya positif atau negatif maka keterkejadiannya untuk melakukan interaksi berkurang sehingga beragregasi akan minimum (19), namun terdapat sebuah penelitian yang menyatakan bahwa muatan antara -30 sampai +30 mV memiliki kecenderungan untuk beragregasi lebih cepat, dan nilai ZP di atas 60 mV menghasilkan stabilitas yang sangat baik (22).

### Drug Release



**Gambar 5.** Plot model kuadrat korelasi antara fosfolipid dan prediksi untuk respon *drug release* biner *paper 2*

Dari **Gambar 5.** dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh progresif penurunan konsentrasi lesitin/fosfolipid pada *drug release* dari etosom yang diperoleh, semakin sedikit konsentrasi lesitin, semakin besar nilai %DR.

### D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi pemodelan yang dilakukan dengan menggunakan metode permukaan respon, dapat disimpulkan bahwa pengaruh konsentrasi etanol dan fosfolipid dalam



formula etosom dengan zat aktif antijamur golongan azol terhadap sifat karakteristik etosom diantaranya adalah:

- Peningkatan konsentrasi etanol dan penurunan konsentrasi fosfolipid akan menurunkan ukuran vesikel pada etosom
- Peningkatan konsentrasi etanol dan fosfolipid akan meningkatkan %EE
- Penurunan konsentrasi etanol dan fosfolipid akan menurunkan %PI
- Penurunan konsentrasi fosfolipid akan meningkatkan %ZP sehingga sediaan memiliki stabilitas tinggi
- Penurunan konsentrasi fosfolipid akan meningkatkan %DR.

### Acknowledgement

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Prodi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Bandung yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada keluarga, sahabat serta pihak lain yang terlibat atas segala do'a, bantuan dan dukungan kepada penulis selama penelitian.

### Daftar Pustaka

- [1] Calogiuri, G., Garvey, L. H., Nettis, E., Romita, P., Di Leo, E., Caruso, R., Butani, L., & Foti, C. (2019). Skin Allergy to Azole Antifungal Agents for Systemic Use: A Review of the Literature. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 13(2), 144–157. <https://doi.org/10.2174/1872213x13666190919162414>
- [2] Benitez, L. L., & Carver, P. L. (2019). Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. *Drugs*, 79(8), 833–853. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01127-8>
- [3] Asadi, P., Mehravaran, A., Soltanloo, N., Abastabar, M., & Akhtari, J. (2021). Nanoliposome-loaded antifungal drugs for dermal administration: A review. *Current Medical Mycology*, 7(1), 71–78. <https://doi.org/10.18502/CMM.7.1.6247>
- [4] Nene, S., Shah, S., Rangaraj, N., Mehra, N. K., Singh, P. K., & Srivastava, S. (2021). Lipid based nanocarriers: A novel paradigm for topical antifungal therapy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 62(January), 102397. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102397>
- [5] Nainwal, N., Jawla, S., Singh, R., & Saharan, V. A. (2019). Transdermal applications of ethosomes—a detailed review. *Journal of Liposome Research*, 29(2), 103–113. <https://doi.org/10.1080/08982104.2018.1517160>
- [6] Paiva-Santos, A. C., Silva, A. L., Guerra, C., Peixoto, D., Pereira-Silva, M., Zeinali, M., Mascarenhas-Melo, F., Castro, R., & Veiga, F. (2021). Ethosomes as Nanocarriers for the Development of Skin Delivery Formulations. *Pharmaceutical Research*. <https://doi.org/10.1007/s11095-021-03053-5>
- [7] Verma, S., & Utreja, P. (2019). Vesicular nanocarrier based treatment of skin fungal infections: Potential and emerging trends in nanoscale pharmacotherapy. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(2), 117–129. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.05.007>
- [8] Wang, Y., Song, J., Zhang, F., Zeng, K., & Zhu, X. (2020). Antifungal Photodynamic Activity of Hexyl-Aminolevulinate Ethosomes Against *Candida albicans* Biofilm. *Frontiers in Microbiology*, 11(September). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.02052>
- [9] Zhu, X., Li, F., Peng, X., & Zeng, K. (2013). Formulation and evaluation of lidocaine base ethosomes for transdermal delivery. *Anesthesia and Analgesia*, 117(2), 352–357. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182937b74>
- [10] Trihaditia, R., Syamsiah, M., & Awaliyah, A. (2018). Penentuan Formulasi Optimum Pembuatan Cookies Dari Bekatul Padi Pandanwangi Dengan Penambahan Tepung Terigu Menggunakan Metode RSM (Response Surface Method). *Agrosience (Agsci)*, 8(2), 212. <https://doi.org/10.35194/agsci.v8i2.494>

- [11] Samnani, A., Girepunje, K., Bhowmick, M., Joshi, A., & Dubey, B. (2012). Design and Evaluation of Ultradeformable Soft Elastic Nano Vesicle Ethosomes for Dermal Delivery. *World Journal of Pharmaceutical Research*. Vol.1, No.1. ISSN: 2277-7105.
- [12] Maheshwari, R. G. S., Tekade, R. K., Sharma, P. A., Darwhekar, G., Tyagi, A., Patel, R. P., & Jain, D. K. (2012). Ethosomes and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of clotrimazole: A comparative assessment. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20(2), 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.10.001>
- [13] Verma, P., & Pathak, K. (2012). Nanosized ethanolic vesicles loaded with econazole nitrate for the treatment of deep fungal infections through topical gel formulation. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 8(4), 489–496. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.07.004>
- [14] Faisal, W., Soliman, G. M., & Hamdan, A. M. (2018). Enhanced skin deposition and delivery of voriconazole using ethosomal preparations. *Journal of Liposome Research*, 28(1), 14–21. <https://doi.org/10.1080/08982104.2016.1239636>
- [15] Indora, N., & Kaushik, D. (2015). Design , development and evaluation of ethosomal gel of fluconazole for topical fungal infection. *International Journal of Engineering Science Invention Research & Development*, I(Viii), 280–306. [https://www.ijesird.com/February\\_paper/february\\_paper\\_5.pdf](https://www.ijesird.com/February_paper/february_paper_5.pdf)
- [16] Madhuri, N., Tejaswini, N., Patel, M., Jyothi, P., Jyothsna, K., & Mallikarjun, P. N. (2022). Statistical Optimization and Evaluation of Ethosomal Miconazole Nitrate Suspension. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(1), 295–301. <https://doi.org/10.22159/ijap.2022v14i1.43048>
- [17] Roshini, R., Saraswathi, T. S., & Damodharan, M. (2022). Ethosomes : Novel Lipid Vesicular And Non-Invasive Delivery Carrier – A Review. *Journal of Positive School Psychology*, 6(8), 4099–4111.
- [18] Sholikhah, M., Apriyanti, R., & Sarmadi. (2023). Penerapan Teknik Nanopresipitasi pada Nanoenkapsulasi Teofilin dengan Variasi Konsentrasi Polimer dan Surfaktan. *Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.)*, 5(1). p-ISSN: 2303-0267.
- [19] Fitrya, Fithri, N. A., Amriani, A., Haryati, A., & Wijaya, D. P. (2021). Preparation and characterization of ethosomes loading petai pods extract (*Parkia speciosa* hassk.). *Science and Technology Indonesia*, 6(1), 19–24. <https://doi.org/10.26554/sti.2021.6.1.19-24>
- [20] Shukla, R., Tiwari, G., Tiwari, R., & Rai, A. K. (2019). Formulation and evaluation of the topical ethosomal gel of melatonin to prevent UV radiation. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(8), 2093–2104. <https://doi.org/10.1111/jocd.13251>
- [21] Bonita, N., Fitrianti, D., & Sani, E. P. (2021). Kajian Pustaka Sistem Penghantaran Etosom untuk Senyawa Bahan Alam yang Berkhasiat Antioksidan. *Prosiding Farmasi*, 7(2), 320–325.
- [22] Garg, V., Singh, H., Bimbrawh, S., Singh, S. K., Gulati, M., Vaidya, Y., & Kaur, P. (2017). Ethosomes and Transfersomes: Principles, Perspectives and Practices. *Current Drug Delivery*, 14(5), 613–633. <https://doi.org/10.2174/1567201813666160520114436>