

Kajian Pustaka Sistem Penghantaran Etosom untuk Senyawa Bahan Alam yang Berkhasiat Antioksidan

Nina Bonita & Fitrianti Darusman & Sani Ega Priani

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

email: nibon74@gmail.com, efit.bien@gmail.com, egapriani@gmail.com

ABSTRACT: Secondary metabolites from herbal compounds that have antioxidant activity have low penetration to the skin because its hydrophilic nature. To increase its penetration, a new drug delivery system is needed. Ethosome is an alternative that can be used to deliver herbal compounds because of its ability to deliver hydrophilic, hydrophobic, and amphiphilic compounds. Ethosome is a drug delivery system technology in the form of lipid-based, soft, and elastic carrier vesicles. The purpose of this study was to determine the ethosomal formulation containing herbal compounds, also its characteristics and applications. The study was conducted using a literature research method. Ethosome is containing phospholipid, ethanol, and water, or in some studies also contains propylenglycol to increase its penetration and stability. The best ethosome characteristics are having vesicle size between 10-1000 nm, polydispersity index under 0,5, zeta potential under -25 mV and above +25 mV, and entrapment efficiency more than 70%. Ethosomes have been applied to some dosage forms, such as gel and cream containing ethosome suspension.

Keywords: Ethosome, Antioxidant, Ethanol

ABSTRAK: Metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antioksidan berpenetrasi dengan rendah di kulit karena sifatnya yang hidrofilik. Untuk meningkatkan penetrasinya maka diperlukan sistem penghantaran obat baru. Etosom adalah salah satu alternatif yang dapat digunakan untuk menghantarkan senyawa bahan alam karena kemampuannya yang dapat menghantarkan senyawa hidrofilik, hidrofobik, maupun amfifilik. Etosom merupakan suatu teknologi sistem penghantaran obat berupa vesikel pembawa yang lunak dan elastik berbasis lipid. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji artikel ilmiah untuk mengetahui formulasi etosom untuk senyawa bahan alam beserta karakteristik dan contoh aplikasinya. Pengkajian dilakukan dengan metode literature research. Komponen utama etosom adalah fosfolipid, etanol, dan air, atau pada beberapa penelitian juga ditambahkan propilenglikol untuk meningkatkan penetrasi dan stabilitasnya. Karakteristik etosom yang baik adalah yang berukuran 10-1000 nm, indeks polidispersitas kurang dari 0,5, potensial zeta kurang dari -25 mV dan lebih dari +25 mV, serta persentase efisiensi penjerapan lebih dari 70%. Etosom telah dipalokasikan ke dalam beberapa bentuk sediaan, seperti gel dan krim mengandung suspensi etosom.

Kata Kunci: Etosom, Antioksidan, Etanol

1 PENDAHULUAN

Dewasa ini, radikal bebas menjadi suatu hal yang tidak asing bagi setiap orang. Bukan tidak mungkin tubuh kita telah banyak terpapar senyawa radikal bebas yang dapat menyebabkan berbagai penyakit di dalam tubuh. Radikal bebas atau oksidan (oksigen reaktif) merupakan hasil dari proses oksidasi biologis yang terjadi pada sel atau jaringan manusia yang sangat reaktif. Radikal bebas dapat dihasilkan dari dalam tubuh (endogen) atau luar tubuh (eksogen). Sumber dari dalam tubuh (endogen) dihasilkan dari proses metabolisme tubuh, seperti transpor elektron di mitokondria, autooksidasi, oksidasi enzimatis, fagositosis dalam respirasi, oksidasi ion-ion logam transisi, dan melalui ischemik (Yuslianti, 2018:2&7). Sedangkan dari luar tubuh (eksogen) misalnya radiasi UV dari sinar matahari, asap rokok, polusi lingkungan, obat-obatan, makanan

berkarbohidrat tinggi, serta makanan yang terkontaminasi pestisida (Maibach et al., 2001:299).

Bila kadar radikal bebas melampaui kemampuan tubuh dalam mengelolanya maka akan timbul kondisi stress oksidatif, dimana kondisi inilah yang akan menjadi penyebab berbagai gangguan pada tubuh misalnya pada kulit dapat menyebabkan penuaan dini, hiperpigmentasi, kerusakan sel, atau yang paling parah dapat menyebabkan kanker kulit (Hassan et al., 2013). Oleh karena itu, selain mengandalkan antioksidan endogen yang dihasilkan di dalam tubuh, diperlukan antioksidan tambahan dari luar tubuh (eksogen) yang dapat dihasilkan dari buah-buahan, sayur-sayuran, maupun metabolit sekunder dari tanaman yang akan memberikan lebih banyak elektron untuk menstabilkan radikal bebas.

Metabolit sekunder dari tanaman seperti

golongan flavonoid, senyawa polifenolat, terpen, turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol dan asam-asam organik polifungsional mampu menghasilkan aktivitas antioksidan yang baik (Simanjuntak, 2012:137). Namun kebanyakan senyawa metabolit sekunder memiliki sifat hidrofilik yang menyebabkannya sulit berpenetrasi ke dalam kulit karena membran penyusun kulit lebih dominan bersifat lipofilik, dimana lapisan terluar kulit berupa stratum korneum yang tersusun dari keratin yang bersifat tidak larut air (Tranggono & Latifah, 2007:11). Terbatasnya kemampuan penetrasinya ini menyebabkan antioksidan dalam bentuk sediaan topikal memiliki keterbatasan dalam penghantarnya. Oleh karena itu, untuk meningkatkan kemampuan penetrasi senyawa bahan alam ke dalam kulit diperlukan sistem penghantaran obat baru (Priani dkk., 2014).

Ada berbagai sistem penghantaran obat baru yang telah dikembangkan hingga saat ini, salah satunya adalah nanovesikel (liposom, etosom, fitosom dan transfersom) (Ramadon & Mun'im, 2016:119). Vesikel etosom menjadi salah satu alternatif penghantaran yang dapat dimanfaatkan untuk senyawa bahan alam. Etosom merupakan suatu sistem pembawa vesikel yang lunak dan elastik berukuran nano (Ramadon & Mun'im, 2016:120).

Etosom adalah salah satu sistem penghantaran obat yang memanfaatkan pembawa lipid dalam penghantarnya (Rakesh dan Anoop, 2012:333). Etosom merupakan pengembangan dari sediaan liposom sehingga memiliki karakteristik yang hampir sama dengan liposom. Perbedaannya terletak pada kemampuan penetrasi yang meningkat pada etosom karena pengaruh etanol dalam konsentrasi tinggi menyebabkan vesikel menjadi lebih lunak dan elastis. Etanol mampu mengganggu sistem lipid bilayer kulit, maka dari itu vesikel dapat dengan mudah menembus stratum korneum atau bahkan berpenetrasi lebih dalam. Selain itu, etosom juga merupakan salah satu jenis teknologi *targeted drug delivery* dimana kemampuannya yang dapat menghantarkan zat aktif langsung menuju *target site*-nya (Dave *et al.*, 2010).

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan di atas, maka rumusan masalah yang akan dibahas pada penelitian ini adalah bagaimana formulasi etosom untuk senyawa bahan alam beserta karakteristik dan contoh aplikasinya pada beberapa

artikel yang dikaji. Tujuan penelitian ini adalah mengkaji artikel ilmiah untuk mengetahui formulasi etosom untuk senyawa bahan alam beserta karakteristik dan contoh aplikasinya. Dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan memberi manfaat yaitu menjadi sumber ilmiah mengenai formulasi etosom yang mengandung senyawa bahan alam yang berpotensi sebagai antioksidan.

2 METODOLOGI

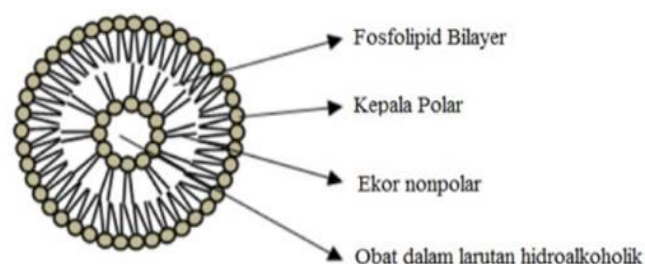
Penelitian dilakukan menggunakan metode *literature research* dengan mengumpulkan beberapa artikel ilmiah tipe penelitian maupun review yang relevan. Sumber artikel ilmiah yang relevan diperoleh dari beberapa pangkalan data dengan menggunakan kata kunci *formulation*, *ethosome*, dan *antioxidant* untuk artikel berbahasa Inggris, dan “formulasi”, “etosom”, dan “antioksidan” untuk artikel berbahasa Indonesia.

3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Formulasi Etosom

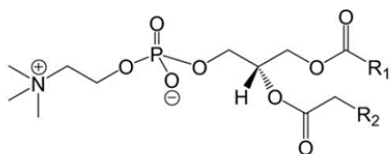
Etosom merupakan suatu teknologi sistem penghantaran obat berupa vesikel pembawa yang lunak dan elastik berbasis lipid. Komponen utamanya adalah fosfolipid, alkohol (etanol atau isopropil alkohol) dengan konsentrasi yang tinggi (20-45%) dan air. Etosom mengandung etanol sebagai ciri khasnya karena etanol membantu meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit sebab deformabilitasnya yang tinggi.

Etosom juga dapat digunakan untuk menghantarkan obat yang bersifat hidrofilik, lipofilik, maupun ampifilik, karena sifat etanol yang semi polar (Rakesh & Anoop, 2012:333). Khususnya untuk senyawa bahan alam berkhasiat antioksidan yang sebagian besar bersifat polar, maka komponen etanol yang semi polar ini dapat dimanfaatkan untuk menghantarkan senyawa ke *target site*-nya.



Gambar 1. Ilustrasi Etosom (Ramadon & Mun'im, 2016:120)

Komponen utama penyusun etosom yaitu fosfolipid, etanol, dan air. Fosfolipid, atau yang banyak digunakan adalah jenis fosfatidilkolin, merupakan senyawa yang terdapat pada membran biologis dari kelas gliserofosfolipid yang memiliki struktur dasar *1,2-diacyl-sn-gycero-3-phosphocholine* yang dapat diperoleh dari bahan nabati atau hewani. Bahan nabati contohnya kedelai dan bahan hewani misalnya kuning telur. Fosfatidilkolin mengandung fosfokolin pada bagian kepalanya dan gliserol pada bagian tulang punggung dengan ekor dua grup asil (asam lemak). Dua grup asil menempel pada tulang punggung gliserol pada posisi sn-1 dan sn-2. Fosfokolin pada bagian kepala yang bersifat polar memberikan fosfatidilkolin memiliki karakter zwitterionic yang kuat (Jackson, Wang & Woods, 2005:2052-2053). Selain fosfatidilkolin, jenis fosfolipid lain juga sering digunakan untuk pembuatan vesikel etosom, yaitu fosfatidilserin dan fosfatidiletanolamin.



Gambar 2. Struktur Fosfatidilkolin (Jackson, Wang & Woods, 2005:2053)

Salah satu bahan aktif yang dapat memanfaatkan teknologi etosom adalah bahan alam yang bersifat polar, seperti flavonoid yang memiliki banyak gugus hidroksil dan ukuran molekul yang besar. Banyaknya gugus hidroksil yang tidak tersubstitusi membuat senyawa bahan alam seperti flavonoid bersifat polar. Hal ini membuat senyawa bahan alam memiliki penerimaan yang rendah di kulit yang umumnya tersusun atas komponen hidrofobik, terutama bagian permukaannya yaitu stratum korneum. Namun karena banyaknya manfaat yang dihasilkan dari senyawa bahan alam untuk bidang kesehatan, seperti antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, dan antidiabetes (Panche et al., 2016), maka sistem penghantaran baru sangat dibutuhkan agar senyawa tersebut dapat menembus stratum korneum yang merupakan *barrier* utama kulit, sehingga penerimaan kulit terhadap senyawa-senyawa bahan alam

meningkat. Vesikel etosom menjadi salah satu alternatif penghantaran yang dapat dimanfaatkan untuk senyawa bahan alam. Contoh pengaplikasiannya adalah untuk kosmetik yang memiliki aktivitas antioksidan.

Pada penelitian Fithrya *et al.* (2021), peneliti memformulasikan ekstrak cangkang petai (*Parkia speciosa* Hassk.) menjadi sistem penghantaran etosom dengan formula optimum yang dihasilkan adalah terdiri atas ekstrak cangkang petai 2,2%, lesitin kedelai 1%, propilenglikol 5%, etanol 20%, dan air. Formula optimum ini menghasilkan karakteristik etosom seperti efisiensi penjerapan, ukuran vesikel, dan indeks polidispersitas yang memenuhi syarat. Dengan sistem penghantaran etosom, melalui uji difusi Franz terbukti ekstrak cangkang petai dapat berpenetrasi ke dalam kulit yang lebih dalam dibandingkan dengan *crude* ekstraknya.

Selain itu, pada penelitian Park *et al.* (2014) peneliti memformulasikan isolat rutin menjadi etosom dengan penambahan fosfatidilkolin 2% dan etanol 20%. Melalui uji penetrasi *in vitro* dengan menggunakan sel difusi Franz, formulasi etosom mengandung rutin terbukti mampu berpenetrasi lebih baik dibandingkan larutan aquadest rutin, larutan etanol rutin, ataupun liposom rutin. Maka pada penelitian ini peneliti menyarankan pemilihan sistem penghantaran etosom untuk menghantarkan bahan-bahan alam berkhasiat antioksidan, contohnya flavonoid rutin seperti pada penelitian yang dilakukan.

Metode pembuatan etosom di antaranya adalah metode dingin, metode klasik, dan metode hidrasi lapis tipis (*thin-film/thin-layer hydration method*). Metode dingin dilakukan dengan cara melarutkan fosfolipid dan obat dalam etanol pada suhu ruang, lalu dicampurkan dengan air, disonikasi dan disimpan pada lemari pendingin.

Metode klasik dilakukan dengan cara melarutkan fosfolipid dan obat dalam etanol dan dipanaskan pada suhu 30°C, lalu diaduk dengan kecepatan 700 rpm, aqua bidestillata ditambahkan dan selanjutnya suspensi yang diperoleh dihomogenkan menggunakan dilewatkan pada membran polikarbonat.

Metode hidrasi lapis tipis dilakukan dengan cara melarutkan fosfolipid pada campuran kloroform-metanol (3:1) terlebih dahulu, kemudian pelarut organik diuapkan dengan *rotary vacuum evaporator* untuk membentuk lapisan

lipid tipis pada dinding labu bundar. Untuk menghilangkan sisa campuran pelarut dari lapisan lipid, dibiarkan dalam alat vakum semalaman. Hidrasi dilakukan dengan memutar labu berisi hidroetanol mengandung obat yang konsentrasinya dibuat berbeda pada suhu yang sesuai (Verma dan Pathak, 2010; Cândido *et al.*, 2018).

Karakteristik Etosom

Untuk memenuhi karakteristik etosom yang dibuat maka dilakukan uji karakterisasi meliputi efisiensi penjerapan, ukuran vesikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta. *Entrapment efficiency* atau efisiensi penjerapan adalah salah satu faktor keberhasilan dalam pembuatan vesikel. Nilai yang diperoleh akan menunjukkan berapa banyak molekul obat yang terjerap pada sistem vesikel dan menunjukkan kesesuaian metode yang digunakan. Alat yang digunakan untuk pengujian ini biasanya ultrasentrifugasi. Kecepatan pengadukan sentrifuga sangat berpengaruh pada konsentrasi obat yang terjerap. Namun waktunya harus dioptimalkan karena apabila pengadukan terlalu singkat atau terlalu lama, komponen yang terjerap dalam sistem vesikel tidak akan maksimal (Sukmaningrum, Sari & Irawan, 2017:93-94). Tidak ada ketentuan khusus untuk menandakan vesikel telah memenuhi syarat, namun semakin tinggi persentasenya maka semakin banyak senyawa yang terjerap di dalam vesikel (Dave *et al.*, 2010; Fitrya *et al.*, 2021). Persentase efisiensi penjerapan dihitung dengan rumus sebagai berikut.

$$\% EE = (\text{kadar polifenol total} - \text{kadar polifenol bebas}) / (\text{kadar polifenol total}) \times 100\%$$

Karakteristik ukuran vesikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta dapat dilakukan secara bersamaan menggunakan alat Particle Size Analyzer (PSA) dengan metode Dynamic Light Scattering (DLS) (Fitrya *et al.*, 2021). Pengukuran ukuran vesikel dilakukan untuk menentukan ukuran vesikel yang terbentuk dan menentukan kemampuan penetrasinya ke dalam kulit. Ukuran vesikel atau diameter vesikel etosom akan memenuhi persyaratan menjadi sebuah nanovesikel apabila berada pada rentang 10 – 1000 nm. Ukuran vesikel yang dihasilkan bergantung pada variasi komponen penyusun, metode pembuatan, dan teknik penggunaan alat seperti sonikator (Ramadon dan Mun'im, 2016).

Indeks polidispersitas (PDI) adalah parameter yang menentukan distribusi ukuran partikel yang menunjukkan keseragaman ukuran vesikel. Nilai

PDI memenuhi syarat apabila $\leq 0,5$, yang berarti distribusi ukuran partikel homogen (Fitrya *et al.*, 2021).

Potensial zeta adalah parameter yang menunjukkan tingkat kestabilan etosom pada masa penyimpanan. Vesikel memenuhi syarat apabila nilai potensial zetanya lebih dari +25 mV atau -25 mV. Semakin positif atau semakin negatif muatan suatu vesikel, maka kecenderungannya untuk beragregasi akan semakin kecil (Fitrya *et al.*, 2021).

Adapun karakteristik lain yang dapat dilakukan untuk menguji karakterisasi etosom, yaitu PXRD (Powder X-Ray Diffraction), FTIR, SEM (Scanning Electron Microscope), dan lain-lain (Darusman dkk., 2017).

Aplikasi Etosom

Teknologi sistem penghantaran etosom telah diteliti sejak tahun 1980-an yang dikembangkan oleh peneliti Toutoui *et al.* Berbagai penelitian telah membuktikan keberhasilan formula etosom dalam meningkatkan penetrasi bahan aktif ke dalam kulit, termasuk senyawa-senyawa bahan alam yang berkhasiat antioksidan seperti golongan flavonoid dan polifenolat.

Antioksidan adalah senyawa yang dalam kadar atau jumlah tertentu dapat menghambat, menunda, atau memperlambat reaksi oksidasi dengan cara mengikat radikal bebas tersebut sebelum berikatan dengan sel-sel sehat yang menjadi sasaran radikal bebas (Sayuti & Yenrina, 2015:7). Radikal bebas atau yang dapat disebut juga oksidan (oksigen reaktif) merupakan hasil dari proses oksidasi biologis yang terjadi pada sel atau jaringan manusia yang sangat reaktif (Yuslianti, 2018:2&7).

Senyawa alami yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan contohnya adalah vitamin dan metabolit sekunder yang dihasilkan tanaman. Vitamin yang biasa digunakan sebagai antioksidan adalah vitamin C (asam askorbat), vitamin E (alfa-tokoferol), serta betakaroten yang biasa dijumpai dalam sayuran. Vitamin E bekerja dengan cara mencegah lipid peroksidase dari asam lemak tidak jenuh di dalam membran sel. Sementara senyawa antioksidan dari metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tumbuhan adalah senyawa fenolat atau polifenolat dari golongan flavonoid, turunan asam sinamat, tokoferol, asam-asam organik polifungsional, dan kumarin. Golongan flavonoid yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan

meliputi flavon, isoflavon, flavonol, katekin, dan kalkon. Menurut Polcomy *et al.* (2001) dalam Simanjuntak (2012), menyatakan bahwa aktivitas antioksidan dari senyawa alami flavonoid disebabkan karena terdapat gugus hidroksil pada struktur molekulnya.

Bentuk sediaan yang paling banyak dibuat dengan memanfaatkan sistem penghantaran etosom adalah gel dan krim. Pada penelitian Ramadan *et al.* (2018) kuersetin yang diformulasikan menjadi etosom dibuat menjadi bentuk sediaan gel transdermal yang mudah diaplikasikan di atas permukaan kulit dan terbukti dapat berpenetrasi dengan baik ke dalam kulit melalui pengujian penetrasi *in vitro* dengan sel difusi Franz dan peningkatan bioavailabilitas-nya diuji melalui uji *in vivo* pada tikus jantan.

Penelitian Anwar *et al.* (2018) memformulasikan ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L. Kuntze) menjadi krim dengan tujuan meningkatkan penetrasinya ke dalam kulit melalui pengujian sel difusi Franz. Diketahui ekstrak teh hijau mengandung senyawa katekin yang merupakan antioksidan alami.

Andleeb *et al.* (2021) membuat gel topikal yang mengandung ekstrak daun seribu (*Achillea millefolium* L.) yang diformulasikan menjadi etosom dan terbukti dapat meningkatkan penetrasi senyawanya ke dalam kulit. Daun seribu mengandung senyawa antioksidan alami dari golongan flavonoid.

4 KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti dapat menyimpulkan bahwa formula etosom adalah yang mengandung komponen fosfatidilkolin, etanol, propilenglikol, dan air. Karakteristik etosom yang baik adalah yang berukuran 10-1000 nm, indeks polidispersitas kurang dari 0,5, potensial zeta kurang dari -25 mV dan lebih dari +25 mV, serta persentase efisiensi penjerapan lebih dari 70%. Contoh aplikasinya yaitu dibuat menjadi bentuk sediaan gel dan krim etosom.

ACKNOWLEDGE

Penulis ucapkan banyak terima kasih kepada Ibu apt. Fitrianti Darusman, M.Si. dan Ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si. selaku dosen pembimbing yang selalu senantiasa membimbing dan

memberikan arahan serta motivasi kepada penulis selama proses penyusunan artikel. Penulis juga ucapkan banyak terima kasih kepada Prodi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Bandung yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat menyelesaikan artikel review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Andleeb, M. *et al.* (2021). Development, Characterization and Stability Evaluation of Topical Gel Loaded With Ethosomes Containing *Achillea millefolium* L. Extract, *Front. Pharmacol.*
- Anwar, E. *et al.* (2018). Formulation of A Cream Containing Ethosomal Green Tea (*Camellia Sinensis* L. Kuntze) Leaf Extracts For Improved Dermal Penetration, *Int J App Pharm*, Vol. 10, Special Issue 1.
- Darusman, F., Suwandhi, S. N., & Mauludin, R. (2017). Peningkatan Kelarutan Dan Laju Disolusi Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi, *Universitas Islam Bandung*.
- Dave, V. *et al.* (2010). Ethosome for Enhanced Transdermal Drug Delivery of Aceclofenac, *International Journal of Drug Delivery* 2, Vol. 2, hal. 81–92.
- Fitrya *et al.* (2021). Preparation and characterization of ethosomes loading petai pods extract (*Parkia speciosa* hassk.), *Science and Technology Indonesia*, Vol. 6(1), hal. 19–24.
- Hassan, I. *et al.* (2013). Sunscreens and Antioxidants as Photo-protective Measures: An update, *Our Dermatology Online*, Vol. 4(3), hal. 369–374.
- Jackson, S.N., Wang, H.J. dan Woods, A. S. (2005). In Situ Structural Characterization of Phosphatidylcholines in Brain Tissue Using MALDI-MS/MS, *Journal American Society for Mass Spectrometry*, Vol. 16, hal. 2052–2056.
- Maibach, H.I., Barel, A.O. dan Paye, M. (2001). *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. Marcel Dekker Inc., New York.
- Mitra, A. K., Lee, C. H. dan Cheng, K. (2014). *Advanced Drug Delivery*. New Jersey (USA): John Wiley & Sons Inc.
- Mohanty, D. *et al.* (2018). Ethosomes : A Novel

- Approach For Transdermal Drug Delivery, *International Journal of ChemTech Research*, Vol. 11(08), hal. 219–226.
- Molyneux, P. (2004). The Use of the Stable Free Radical Diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity, *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, Vol. 26, hal. 211–219.
- Panche, A.N., Diwan, A.D., Chandra, S.R. (2016). Flavonoids: an overview, *J. Nutr. Sci.* 5, e47.
- Park, S. N., Lee, H. J. dan Gu, H. A. (2014). Enhanced skin delivery and characterization of rutin-loaded ethosomes, *Korean Journal of Chemical Engineering*, Vol. 31(3), hal. 485–489.
- Priani, S.E., Humanisya, H., dan Darusman, F. (2014). Development of Sunscreen Emulgel Containing *Cinnamomum burmannii* Stem Bark Extract, *International Journal of Science and Research*, 3(13), 2338-2339.
- Rakesh, R. dan Anoop, K.R. (2012). Formulation and optimization of nano-sized ethosomes for enhanced transdermal delivery of cromolyn sodium, *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, Vol. 4(4), hal. 333–340.
- Ramadan, D. dan Mun'im, A. (2016). Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Penghantaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam (Utilization of Nanotechnology in Drug Delivery System for Natural Products), *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol. 14(2), hal. 118–127.
- Ramadan, D. *et al.* (2018). In vitro Penetration and Bioavailability of Novel Transdermal Quercetin-loaded Ethosomal Gel, *Indian J Pharm Sci*, Vol. 79(6): 948-956.
- Simanjuntak, K. (2012). Peran Antioksidan Flavonoid dalam Meningkatkan Kesehatan, *Bina Widya*, Vol. 23(3), hal. 135–140.
- Touitou, E. (2000). Ethosomes — novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties, *Journal of Controlled Release*, Vol. 65, hal. 403–418.
- Tranggono, R.I. dan Latifah, F. (2007). *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Gramedia, Jakarta.
- Verma, P. dan Pathak, K. (2010). Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, Vol. 1(3), hal. 274–282.
- Yuslianti, E. R. (2018). *Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan*. Deepublish, Yogyakarta.
- Fauzi, Nur Muhammad. (2021). *Uji Kualitatif dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanolik Buah Maja (Aegle Marmelos (L.)Correa) dengan Metode DPPH*. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 1-8.