

REVIEW ARTIKEL: SISTEM PEMBAWA VESIKULER SENYAWA BAHAN ALAM SEBAGAI SEDIAAN TRANSDERMAL

Amelia Aprini, Soraya R Mita

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

amelia.aprn@gmail.com

diserahkan 23/03/2021, diterima 25/07/2021

ABSTRAK

Sistem pembawa vesikuler merupakan suatu vesikel bulat yang tersusun dari fosfolipid bilayer yang dapat digunakan sebagai pembawa obat untuk mencapai organ target. Saat ini, penggunaan obat herbal sering dianggap sebagai alternatif dari obat sintesis dikarenakan efek samping yang lebih sedikit. Namun, dikarenakan kelarutan, permeabilitas, stabilitas, serta bioavailabilitas senyawa bahan alam yang rendah, maka pembuatan obat herbal perlu dilakukan modifikasi dengan menggunakan sistem pembawa untuk meningkatkan efek terapeutik dan bioavailabilitasnya. Rute pemberian obat herbal melalui transdermal juga sedang banyak dikembangkan karena cara penggunaannya yang mudah dan nyaman. Sediaan transdermal merupakan sediaan yang menghantarkan obat melalui rute pemberian kulit dan dapat memberikan efek sistemik. Sistem pembawa yang dapat digunakan untuk obat herbal dengan sediaan transdermal diantaranya adalah liposom, etosom, fitosom, transfersom, proliposom, dan niosom. Review artikel ini bertujuan untuk mengetahui bentuk-bentuk, kelebihan, kekurangan, karakterisasi, dan evaluasi sistem pembawa vesikuler sediaan transdermal untuk obat herbal. Pencarian literatur dilakukan melalui mesin pencarian dalam jaringan yaitu NCBI dan Google Scholar dengan kata kunci 'Sistem pembawa vesikuler sediaan transdermal', 'liposom', 'etosom', 'fitosom', 'transfersom', 'proliposom', dan 'niosom'. Artikel yang digunakan adalah artikel yang dipublikasi selama 10 tahun kebelakang, dan artikel yang tidak berkaitan, seperti rute selain rute transdermal tidak dimasukkan. Kata Kunci: Sistem pembawa vesikuler, sediaan transdermal, liposom, etosom, fitosom, transfersom, proliposom, dan niosom, dan obat herbal.

ABSTRACT

The vesicular carrier system is a spherical vesicle composed of phospholipid bilayer that can be used as drug carriers to reach target organs. Nowadays, the consumption of herbal medicines is often considered as an alternative to synthetic drugs due to its fewer side effects. However, due to the low solubility, permeability, stability, and bioavailability of natural compounds in herbal medicines, the production of herbal medicines needs to be modified by using a carrier system to increase their therapeutic and bioavailability effects. The route of herbal medicine distribution through transdermal is currently being developed a lot because it is easier and more comfortable to use. Transdermal drug delivery is designed to deliver drugs through the skin and would have a systematic effect. Carrier systems that can be used for herbal medicines through transdermal drug delivery methods are liposomes, ethosomes, phytosomes, transfersomes, proliposomes, niosomes. This literature reviews was carried out through online search engines, namely NCBI and Google Scholar, with the keywords 'transdermal drug delivery system', 'liposomes', 'ethosomes', 'phytosomes', 'transfersomes', 'proliposomes', and 'niosomes'. The articles that were used were articles published in the past 10 years and any other unrelated articles (such as articles that involve routes other than the transdermal route) were not included.

Keywords: Vesicular carrier system, transdermal drug delivery, liposomes, ethosomes, phytosomes, transfersomes, proliposomes, and niosomes, and herbal medicine.

PENDAHULUAN

Liposom adalah suatu sistem vesikel bulat dengan suatu membran yang tersusun dari fosfolipid bilayer untuk menghantarkan obat atau materi genetik ke dalam sebuah sel (Anwekar *et al*, 2011). Pada molekul yang sama, fosfolipid yang menyusun membran liposom merupakan lipid polar yang memiliki bagian hidrofilik dan lipofilik (Ajazudin, 2010).

Bagian melintang liposom (Gambar 1) menunjukkan bagian kepala yang merupakan kelompok hidrofilik dari amfifil yang berorientasi mengarah ke kompartemen air, sedangkan bagian ekor merupakan kelompok lipofilik yang berorientasi menjauh dari kompartemen air menuju pusat vesikel, sehingga membentuk bilayer. Sehingga, senyawa yang larut air akan terperangkap pada kompartemen air, sedangkan senyawa larut lemak akan membentuk agregat di kompartemen lipid (Ajazudin, 2010).

Liposom merupakan salah satu sistem pengiriman obat yang unik. Beberapa keuntungan liposom diantaranya adalah dapat meningkatkan kelarutan bahan, meningkatkan bioavailabilitas bahan, meningkatkan penyerapan intraseluler, mengubah farmakokinetik dan biodistribusi serta stabilitas *in vitro* dan *in vivo*. Liposom berpotensi untuk digunakan dalam mengendalikan serta menargetkan pemberian obat. Liposom dapat

digunakan untuk obat yang diberikan secara oral, parenteral, topikal, serta digunakan dalam teknologi kosmetik dan rambut, *formulasi sustained-release*, serta tujuan diagnostik. Saat ini, liposom banyak digunakan untuk mengirim obat menuju organ yang ditargetkan (Anwekar *et al*, 2011).

Obat herbal merupakan suatu sediaan yang mengandung satu atau lebih bagian tanaman yang sudah diproses dan memberikan khasiat dalam pencegahan, diagnosis, dan pengobatan penyakit baik pada manusia atau hewan (Kumar dan Rai, 2012). Obat herbal sering dipandang sebagai alternatif alami dengan efek samping yang lebih sedikit jika dibandingkan dengan obat-obatan sintesis (Khogta *et al*, 2020). Namun, pengiriman obat herbal perlu dilakukan modifikasi agar mencapai pelepasan yang berkelanjutan, meningkatkan kepatuhan pasien, dll, hal ini dikarenakan kelarutan yang dimiliki oleh sekitar 40% senyawa bahan alam di dalam air rendah, dan terbatasnya kemampuan untuk mencapai tempat aksi terapeutiknya sehingga bioavailabilitas dari senyawa alam di dalam tubuh dapat berkurang. Selain itu, juga dapat memberikan toksisitas yang tinggi (Ramadon dan Mun'im, 2016). Dalam bentuk sediaan konvensional pada kebanyakan kasus, dosis dalam jumlah kecil yang hanya mencapai situs target, sedangkan sisanya (jumlah



Gambar 1. Bagian melintang liposom (Chancal dan Swarnlata, 2008).

besar), obat di distribusikan ke seluruh tubuh sesuai dengan sifat fisikokimia dan biokimianya (Tiyaboonthai *et al*, 2007).

Sediaan transdermal adalah suatu sediaan yang melalui rute kulit (transdermal) untuk menghantarkan obat masuk ke dalam dan dapat memberikan efek sistemik (Pathan dan Setty, 2009). Kulit merupakan media yang efektif dimana penyerapan obat berlangsung dan kemudian masuk kedalam sistem peredaran darah. Sistem pengiriman obat transdermal/*transdermal drug delivery system* (TDDS) dapat mempertahankan pelepasan obat dan mengurangi intensitas aksinya sehingga dapat mengurangi efek samping dari terapi oralnya. *Patch* merupakan sediaan transdermal dan telah terbukti efektif karena memiliki keunggulan yang lebih besar dibandingkan sistem pengiriman obat terkontrol lainnya (Saroja *et al*, 2011).

Keuntungan yang dimiliki oleh rute transdermal, diantaranya adalah mencegah terjadinya *first pass metabolism*, dapat memperkirakan durasi aktivitas obat, meminimalisir efek samping, dapat menggunakan obat dengan waktu paruh singkat, serta meningkatkan kenyamanan pasien saat menggunakan sediaan transdermal. Namun, karena lapisan terluar kulit adalah stratum korneum, yang tersusun dari keratin dan lapisan lipid interseluler di sekelilingnya sehingga laju penetrasi rendah. Oleh karena itu, perlu ditingkatkan laju penetrasi obat melalui sediaan transdermal agar obat dapat masuk ke dalam kulit dan mencapai situs target (Patel *et al*, 2011; Suwalie dan Mita, 2017).

METODE

Pencarian literatur dilakukan melalui mesin pencarian dalam jaringan yaitu NCBI dan Google Scholar dengan kata kunci '*transdermal drug delivery system*', '*liposomes*', '*ethosomes*',

fitosomes', '*transfersomes*', '*proliposomes*', '*niosomes*', dan '*herbal medicine*'. Sumber data yang didapatkan diantaranya adalah jurnal nasional ataupun internasional, dan *electronic-book* dengan kriteria inklusi dari seluruh literatur yang digunakan, lebih kurang 80% diantaranya adalah jurnal yang diterbitkan selama 10 tahun terakhir, dan merupakan literatur primer. Sedangkan artikel yang tidak berkaitan seperti rute selain rute transdermal tidak dimasukkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Macam-macam Bentuk Sistem Pembawa Vesikuler

Liposom memiliki ukuran yang bervariasi, yaitu dari vesikel dengan ukuran paling kecil (0,025 μm) hingga ukuran yang paling besar (2,5 μm), dan memiliki variasi jumlah lapisan membran, yaitu terdapat liposom dengan satu atau dua lapisan membran. Parameter dalam menentukan waktu paruh sirkulasi liposom adalah ukuran vesikelnya, dan jumlah enkapsulasi obat dalam liposom dapat dipengaruhi oleh ukuran dan jumlah bilayernya (Akbarzadeh *et al*, 2013; Yadav *et al*, 2017).

Berdasarkan ukuran dan jumlah bilayernya, maka liposom terbagi menjadi dua kategori besar, yaitu (1) *multilamellar vesicles* (MLV) dan (2) vesikel unilamellar. Vesikel unilamellar terbagi menjadi dua kategori, yaitu vesikel unilamellar besar/ *large unilamellar vesicles* (LUV) dan vesikel unilamellar kecil/ *small unilamellar vesicles* (SUV). Vesikel pada liposom unilamellar memiliki lapisan fosfolipid bilayer tunggal yang melingkari larutan berair, sedangkan vesikel pada liposom multilamellar memiliki struktur bawang (Akbarzadeh *et al*, 2013).

Jika berdasarkan komposisi, maka liposom diklasifikasikan menjadi liposom konvensional (*conventional liposom*/ CL), liposom peka-pH, liposom kationik, liposom bersirkulasi panjang

(*long circulating liposomes/ LCL*) dan immune-liposom. Selain itu, jika berdasarkan metode persiapan, maka liposom diklasifikasikan sebagai vesikel penguapan terbalik (*reverse phase evaporation vesicles/ REV*), vesikel tekan Perancis (*French press vesicles/ FPV*), dan vesikel injeksi eter (*ether injection vesicles/ EIV*) seperti pada Tabel 1 (Akbarzadeh *et al*, 2013; Yadav *et al*, 2017).

Sistem Pembawa Vesikuler untuk Penghantaran Transdermal

1.1. Liposom

Liposom merupakan agregat yang digunakan sebagai sistem pembawa obat dan diterima sebagai pembawa potensial untuk berbagai obat, termasuk senyawa dengan berat molekul rendah, protein terapi, dan agen diagnostik. Liposom berbentuk vesikular, yang terdiri dari satu atau beberapa lipid bilayer, tanpa tegangan permukaan, yang melingkupi lingkungan air di dalamnya. Beberapa obat dapat dikirim dalam bentuk bebas, dan beberapa lainnya membutuhkan pembawa untuk mencapai organ

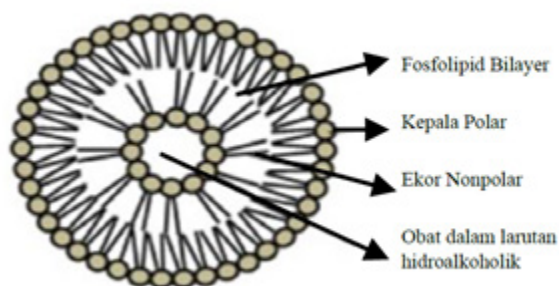
target (Cevc dan Vierl, 2010; Pierre dan Costa, 2011).

Terdapat sebuah laporan bahwa jalur folikel pada kulit berkontribusi pada proses pengiriman obat liposom ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam. Pengiriman liposom melalui kulit sangat bergantung pada ukuran liposom. Liposom dengan diameter hingga 600 nm lebih mudah untuk menembus kulit, sedangkan liposom dengan diameter lebih dari 1000 nm lebih banyak yang menetap di dalam stratum korneum. Stratum korneum juga diketahui secara luas sebagai penghalang utama untuk penyerapan perkutan. Namun, ia juga dianggap sebagai rute utama untuk penetrasi. Laporan terbaru menunjukkan bahwa folikel rambut dan kelenjar sebaceous dapat berkontribusi secara signifikan terhadap pengiriman rute transdermal (Pierre dan Costa, 2011).

Liposom bekerja dengan mengubah biodistribusi zat aktif yang terperangkap serta melindungi zat aktif dari inaktivasi oleh mekanisme pertahanan tubuh, ia dapat digunakan sebagai kendaraan untuk pengiriman obat spesifik

Tabel 1. Klasifikasi Sistem Pembawa Vesikuler (Yadav *et al*, 2017).

No.	Berdasarkan struktur	Berdasarkan metode pembuatan liposom	Berdasarkan target liposom
1.	Vesikel besar multilamellar	Vesikel tunggal atau oligolamellar dibuat dengan metode penguapan fase terbalik.	Liposom PEG-silasi
2.	Vesikel Oligolamellar	Vesikel multilamellar dibuat dengan metode penguapan fase terbalik.	Immunoliposom
3.	Vesikel Unilamellar	Vesikel plurilamellar stabil.	Liposom kationik
4.	Vesikel kecil unilamellar	Vesikel multilamellar beku dan dicairkan	Liposom termosensitif
5.	Vesikel sedang unilamellar	Vesikel dibuat dengan metode ekstrusi	-
6.	Vesikel besar unilamellar	Vesikel dibuat dengan fusi	-
7.	Vesikel sangat besar unilamellar	Vesikel dibuat dengan <i>French press</i>	-
8.	Vesikel multivesikular	Vesikel dehidrasi-rehidrasi	-
9.	-	<i>Bubblesomes</i>	-



Gambar 2. Ilustrasi diagram dari etosom (Ramadon dan Mun'im 2016).

ke organ target (Cevc dan Vierl, 2010).

1.2. Etosom

Etosom adalah vesikel fosfolipid lunak yang efisien dengan komponen yang terdiri dari fosfolipid, air dan etanol. dengan komponen utamanya adalah fosfolipid, alkohol (etanol atau isopropyl alkohol) dengan konsentrasi 20-45%, dan air. Etosom telah terbukti sangat efisien untuk meningkatkan pengiriman molekul dengan karakteristik fisikokimia yang berbeda ke / melalui kulit. Kemampuan etosom untuk berpenetrasi melalui kulit berdeformabilitas tinggi. Etosom dapat digunakan sebagai pembawa obat yang bersifat lipofilik, hidrofilik, ataupun amfilik. Penetrasi mendalam ke dalam kulit dan pengiriman zat aktif yang efisien ke sitoplasma ditingkatkan oleh etosom daripada dengan larutan hidrohananol atau liposom klasik (Pierre dan Costa, 2011; Ramadon dan Mun'im 2016).

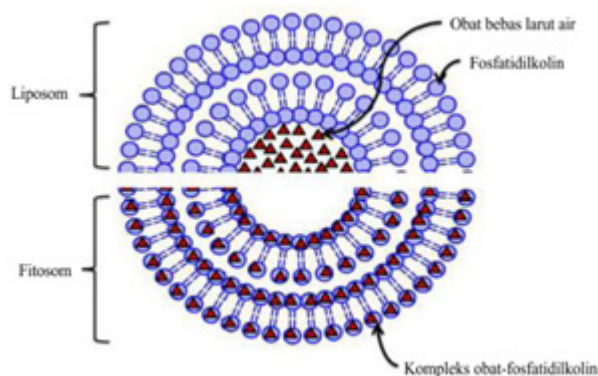
Perbedaan antara etosom dan liposom

adalah terdapat di komponen etanol yang digunakan dengan konsentrasi tinggi untuk etosom. Ukuran etosom yang lebih kecil dan bila dibandingkan dengan liposom konvensional, efisiensi penyerapan etosom lebih besar sehingga stabilitas dari vesikel yang digunakan dapat lebih baik. Etosom dapat digunakan untuk sediaan obat lepas lambat. Etosom memiliki ukuran yang bervariasi, yaitu mulai dari 10 nm sampai 1000 nm (Ramadon dan Mun'im 2016).

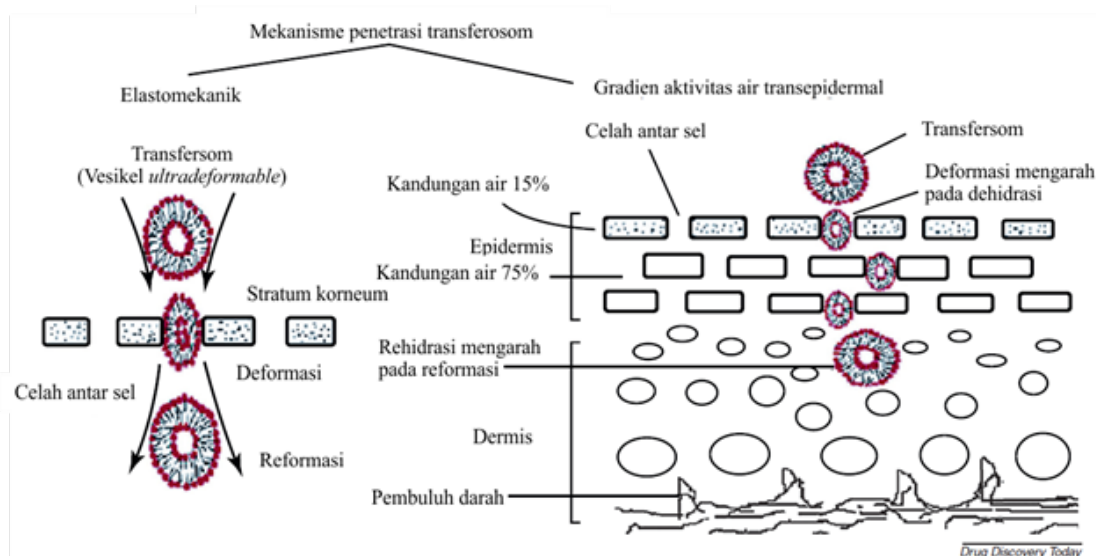
Mekanisme pemberian obat yang ditingkatkan oleh etosom disebut "*ethanol effect*". Etanol dengan konsentrasi yang relative tinggi pada sistem ini dapat memberikan vesikel dengan karakteristik fleksibel yang lembut, yang mengganggu susunan lipid bilayer stratum korneum dan meningkatkan fluiditasnya (Pierre dan Costa, 2011).

1.3. Fitosom

Fitosom adalah suatu teknologi dalam



Gambar 3. Perbandingan struktural liposom dengan fitosom (Tripathy *et al*, 2013).



Gambar 4. Mekanisme penetrasi transfersom melalui kulit (Kumar *et al*, 2012).

meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif dari bahan alam (herbal) yang dikembangkan dalam formulasi yang memiliki sifat hidrofilik dengan membentuk ikatan kompleks dengan senyawa aktif (fitokonstituen) dalam fosfolipid. Tujuan pembuatan fitosom adalah agar absorpsi obat dapat meningkat sehingga bioavailabilitas dan efikasi obat juga meningkat (Ajazudin, 2010).

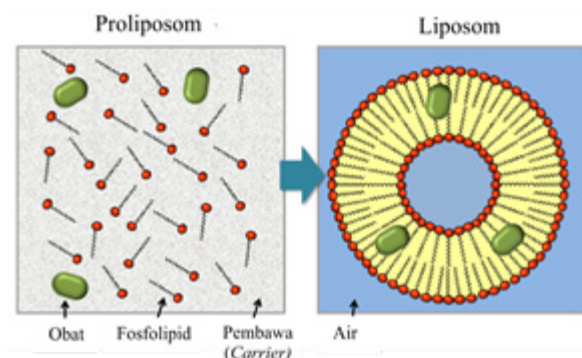
Fitosom memiliki keunggulan jika dibandingkan dengan formulasi herbal secara konvensional, yaitu efikasi yang meningkat karena terdapat peningkatan absorpsi yang disebabkan oleh fosfatidilkolin sehingga ekstrak dengan sifat polar dapat melewati membran fosfolipid bilayer dengan lebih baik. Dosis yang digunakan pada fitosom lebih rendah dalam formulasinya karena terdapat peningkatan absorpsi dan bioavailabilitas obat (Tripathy *et al*, 2013).

Perbedaan fitosom dengan liposom terdapat pada mekanisme penangkapan senyawa obatnya, dimana pada fitosom, penangkapan molekul terjadi di bagian polar pada fosfolipid (Gambar 3), sedangkan pada liposom, penangkapan molekul obat dengan sifat hidrofilik akan terjadi di bagian ruang diantara membran fosfolipid atau biasa disebut bagian inti (*cavity*) (Tripathy *et al*, 2013).

1.4. Transfersom

Transfersom merupakan sistem pembawa yang terbentuk dari liposom ultradeformable yang memiliki *edge activator* (EA, surfaktan rantai tunggal) yang mempromosikan elastisitas dan deformabilitas dalam struktur lipid bilayer, sehingga memfasilitasi penetrasi yang cepat melalui lipid interselular stratum korneum (Gambar 4). Beberapa jenis *edge activator* yang biasa digunakan adalah natrium kolat, natrium deoksilat, dikalsium glisirizinat, Tween 20, 60, 80, dan Span 60, 65, 80. Transfersom tersusun dari surfaktan sekitar 10-25% dan larutan atau hidroalkoholik sekitar 3-10% (Kumar *et al*, 2012).

Transfersom dapat melewati kulit dengan mekanisme perbedaan tekanan osmotik (Elnaggar *et al*, 2014). Perbedaan tekanan osmotik dihasilkan oleh perbedaan konsentrasi air antara permukaan kulit dan bagian dalam kulit, hal ini yang mendorong penetrasi transfersom. Transfersom dikembangkan agar dapat menembus kulit lebih dalam sehingga mencapai sirkulasi sistemik (Pierre dan Costa, 2011).



Gambar 5. Struktur proliposom (proliposom segera membentuk liposom setelah kontak dengan air dan memasukkan obat) (Choi *et al*, 2015).

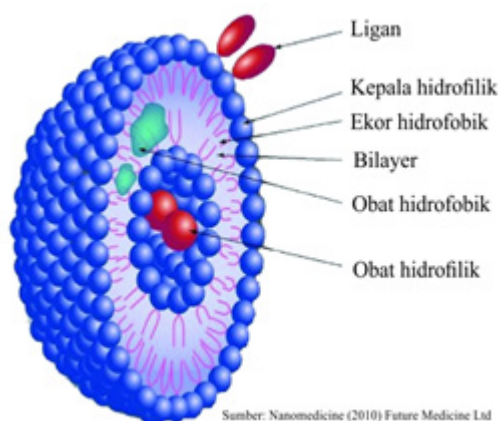
1.5. Proliposom

Proliposom merupakan cara lain dalam meningkatkan formulasi liposom yang berkaitan dengan stabilitas. Proliposom adalah partikel yang mengalir bebas yang terdiri dari obat-obatan, fosfolipid, dan bubuk berpori larut dalam air yang bekerja sebagai pendukung (sorbitol atau polisakarida lain) yang dapat meningkatkan permukaan lipid kering. Setelah hidrasi, dispersi liposom akan segera terbentuk, tetapi untuk sediaan yang disterilkan dapat disimpan dalam keadaan kering. Metode ini dapat memecahkan masalah yang dihadapi dalam penyimpanan liposom. Proliposom dalam jumlah banyak dapat disiapkan dan disimpan dalam keadaan kering sebelum digunakan dan diresuspensi saat dibutuhkan untuk memberikan kumpulan vesikel

yang dapat direproduksi dalam jangka waktu yang lama (Pierre dan Costa, 2011).

1.6. Niosom

Niosom memiliki struktur dan sifat yang mirip dengan liposom, dibentuk oleh surfaktan non-ionik sintesis, menunjukkan adanya peningkatan stabilitas kimia, dan biaya bahan yang relatif rendah. Niosom terbentuk dari berbagai ampifil yang mengandung gula, polioksietilen, poligliserol, mahkota eter, dan gugus kepala hidrofilik asam amino. Pada lapisan awal kulit, membran niosom ditata ulang menjadi masing-masing komponen, namun ketika sampai di lapisan yang lebih dalam, niosom mengalami reformasi. Fleksibilitas yang lebih tinggi membuat niosom dikatakan bertanggung



Gambar 6 Struktur niosom.

jawab atas peningkatan penetrasi transdermal. Niosom bekerja dengan meningkatkan permeasi kulit dengan mengganggu sifat membran stratum korneum dan langsung menyatu ke dalam lapisan kulit teratas (Pierre dan Costa, 2011).

Komposisi, kelebihan, dan kekurangan sistem pembawa transdermal

Berikut ini adalah macam-macam sistem pembawa sediaan transdermal dengan masing-masing komposisi, kelebihan, dan kekurangannya (Tabel 2).

Karakterisasi dan evaluasi sistem pembawa transdermal

Karakterisasi dan evaluasi macam-macam sistem pembawa vesikel pada umumnya sama. Tabel

dibawah ini menunjukkan parameter serta metode yang dapat dilakukan untuk evaluasi sistem vesikuler (Tabel 3).

Karakterisasi dilakukan untuk memastikan bahwa sistem vesikel memenuhi syarat. Tabel dibawah ini menunjukkan nilai minimum dan maksimum untuk karakterisasi sistem vesikuler (Tabel 4).

Contoh obat herbal menggunakan liposom untuk sediaan topikal

Berikut ini terdapat beberapa senyawa herbal atau fitokonstituen yang dapat dikembangkan menggunakan sistem pembawa vesikuler untuk sediaan transdermal (Tabel 5).

Tabel 2. Macam-macam sistem pembawa sediaan transdermal, komposisi, kelebihan, dan kekurangannya.

No.	Sistem Pembawa	Komposisi	Kelebihan	Kekurangan	Pustaka
1.	Liposom	Air dan fosfolipid	- Meningkatkan efikasi dan indeks terapi obat - Meningkatkan stabilitas melalui enkapsulasi - Pembuatan sederhana - Kontrol pelepasan berdasarkan lipid alami. - Biokompatibilitas tinggi.	- Kelarutan rendah - Waktu paruh pendek - Terkadang fosfolipid mengalami oksidasi dan reaksi seperti hidrolisis hidro - Kebocoran dan fusi obat/molekul yang dienkapsulasi - Kurang stabil	(Akbarzadeh <i>et al</i> , 2013; Escobar -Chavez <i>et al</i> , 2012)
2.	Etosom	Air, fosfolipid, dan etanol	- Meningkatkan efikasi, indeks terapi dan permeasi - Cocok untuk obat bermolekul besar dan bervariasi - Lebih stabil	- Tidak mencapai input obat yang cepat, dirancang untuk penghantaran obat yang lambat dan berkelanjutan - Tidak ekonomis - Dapat menyebabkan iritasi kulit karena eksipien	(Aggarwal dan Nautiyal, 2016)

No.	Sistem Pembawa	Komposisi	Kelebihan	Kekurangan	Pustaka
3.	Fitosom	Fito konstituen dan fosfolipid	- Bioavailabilitas yang lebih signifikan karena kompleksasinya dengan fosfolipid - Peningkatan absorbs di saluran usus - Phosphatidylcholine (pembawa) bersifat hepatoprotektif - Dosis yang dibutuhkan lebih sedikit untuk mencapai hasil yang diinginkan	- Fosfolipid (lesitin) dapat menginduksi proliferasi pada lini sel kanker payudara MCF-7 - Tidak stabil - Pelepasan fitokonstituen yang mengurangi konsentrasi obat yang diinginkan	(Singh <i>et al</i> , 2018; Gándola, 2014; Chivte, 2017)
4.	Transfersom	Air, fosfolipid dan <i>edge activator</i>	- Lebih stabil - Penetrasi tinggi karena deformabilitas tinggi, - Biokompatibel dan biodegradable - Dapat membawa obat dengan berat molekul rendah dan tinggi dan juga untuk obat lipofilik serta hidrofilik - Dapat menjangkau hingga lapisan kulit yang lebih dalam.	- Secara kimiawi tidak stabil karena cenderung mengalami degradasi oksidatif - Kemurnian fosfolipid alami menghalangi transfersom sebagai pembawa obat - Formulasi transfersom lebih mahal	(Reddy <i>et al</i> , 2015; Garg <i>et al</i> , 2017)
5.	Proliposom	Bubuk berpori larut air, dan fosfolipid	- Meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas - Meningkatkan waktu paruh dan dapat melepaskan obat secara berkelanjutan - Biodegradable, biokompatibel, dan fleksibel - Penghantaran obat pada lokasi spesifik - Penyimpanan dan penanganan yang mudah, serta stabilitas tinggi	- Ketidakstabilan lipid yang lebih tinggi - Efisiensi jebakan rendah - Biaya pemrosesan yang lebih tinggi - Proses formulasi yang sulit	(Manani <i>et al</i> , 2015; Singh <i>et al</i> , 2019; Chordiva <i>et al</i> , 2020)
6.	Niosom	Lipid (seperti kolesterol) dan surfaktan nonionik	- Vesikel surfaktan non-ionik - Biodegradable, biokompatibel, dan tidak imunogenik - Penanganan dan penyimpanan tidak memerlukan kondisi khusus - Dapat digunakan untuk penghantaran obat yang labil dan sensitive karena melindungi bahan obat dari faktor heterogen	- Menurunkan umur simpan obat, termasuk ketidakstabilan fisik dan kimia, dan kebocoran obat yang dienkapsulasi - Metode memakan waktu dan peralatan khusus	(Pawar <i>et al</i> , 2012; Khan <i>et al</i> , 2011 Escobar-Chavez <i>et al</i> , 2012)

Tabel 3. Parameter dan metode evaluasi sistem pembawa vesikuler (Aggarwal dan Nautiyal, 2016; Mishra *et al*, 2019).

No.	Parameter	Tujuan/kepentingan	Metode
1.	Morfologi (ukuran dan bentuk)	Menentukan penetrasi kulit	SEM, TEM, DLS
2.	Distribusi ukuran dan indeks polidispersitas	Homogenitas ukuran	DLS, PSA
3.	Zeta potensial	Stabilitas vesikel, melihat tolak menolak antar partikel	Zeta meter
4.	Kadar obat	Penting dalam menentukan jumlah preparasi vesikel yang akan digunakan	Spektrofotometer UV, HPLC
5.	Kapasitas muatan, efisiensi jebakan, nilai vesikel	Informasi yang tepat tentang obat yang benar-benar terperangkap dalam vesikel dan menentukan jebakan	Ultrasentrifugasi
6.	Pelepasan Obat	Menentukan laju pelepasan obat dari vesikel	Dialisis membran, sel difusi Franz
7.	Stabilitas	Menentukan umur simpan dari formulasi vesikel	SEM, TEM, HPLC
8.	Permeasi kulit	Menentukan laju transport obat melalui kulit	CLSM

TEM: Transmission Electron Microscopy; **SEM:** Scanning Electron Microscopy; **DLS:** Dynamic Light Scattering; **PSA:** Particle Size Analyzer; **UV:** Ultraviolet; **HPLC:** High Performance Liquid Chromatographic Method; **CLSM:** Confocal Laser Scanning Microscopy

Tabel 4. Karakterisasi (Makula *et al*, 2017; Pan *et al*, 2018).

No.	Karakterisasi	Nilai
1.	Ukuran partikel	<300 nm
2.	Distribusi ukuran dan indeks polidispersitas	0 - 0,5
3.	Potensial Zeta	> +30 mV atau < -30 mV
4.	Efisiensi jebakan (<i>entrapment efficiency</i>)	Semakin besar nilai presentasinya maka semakin bagus, umumnya 90%

Tabel 5. Beberapa contoh senyawa obat herbal dengan jenis sistem pembawanya.

No.	Senyawa	Tanaman	Aktivitas	Sistem Pembawa	Metode Preparasi	Pustaka
1.	Katekin	-	Antioksidan, antiinflamasi	Liposom	Metode penguapan fase terbalik; metode hidrasi lapis tipis	(Chen <i>et al</i> , 2014; Verawaty <i>et al</i> , 2016)
2.	Kuersetin	-	Antioksidan, dan antiradiasi sinar UV β -	Liposom	Teknik injeksi etanol	(Liu <i>et al</i> , 2013)
3.	Paclitaxel	<i>Taxus brevifolia</i>	Anti-tumor	Liposom	Metode hidrasi lapis tipis	(Kan <i>et al</i> , 2011)
4.	Kurkumin	<i>Curcuma longa</i>	Antioksidan, dan antikanker	Liposom	Metode injeksi etanol	(Dhule <i>et al</i> , 2012)

No.	Senyawa	Tanaman	Aktivitas	Sistem Pembawa	Metode Preparasi	Pustaka
5.	Kolkinin	<i>Colchicum autumnale</i>	Antigout	Liposom	Metode <i>rotary evaporation sonication</i>	(Crielaard <i>et al</i> , 2012)
6.	Flavonoid dan saponin	Poliherbal fitokompleks ekstrak <i>Trichosanthes curcumerina</i> dan <i>Abrus precatorius</i>	Antialopecia	Fitosom	Teknik penguapan berputar (<i>Rotary evaporation</i>)	(Sandhya <i>et al</i> , 2012)
7.	Matrine	-	Antiinflamasi, antibakteri, antirematik antitumor	Etosom	Metode penguapan pelarut (<i>solvent-evaporation</i>)	(Ruan <i>et al</i> , 2010)
8.	Sophocarpine, matrine, oxymatrine, sophoridine	<i>Sophora alopecuroides</i>	Antiendotoksik, antikanker, dan antiinflamasi	Etosom	Metode pemuatan aktif gradien-pH transmembran	(Zhou <i>et al</i> , 2010)
9.	Leukosianidin dan sianidin	<i>Sesbania grandiflora</i>	Antimikroba	Etosom	Metode dispersi pelarut	(Nirved <i>et al</i> , 2012)
10.	Asam askorbat tokoferol, flavonoid, dan senyawa fenolik lainnya	<i>Moringa oleifera</i>	Meningkatkan aktivitas pertumbuhan rambut	Etosom	Metode penguapan pelarut	(Builders <i>et al</i> , 2014)
11.	Diterpen triepoksida	<i>Tripterygium wilfordi</i>	Antiinflamasi	Etosom	Metode kombinasi <i>filming-rehydration</i> dan <i>ultrasonik</i>	(Chen <i>et al</i> , 2012)
12.	Witanolida	<i>Withania somnifera</i>	Antimelanoma	Niosom	Metode penguapan berputar (<i>rotary evaporation</i>)	(Chinembiri <i>et al</i> , 2017)
13.	Ginsenoside	<i>Panax ginseng</i>	Antiinflamasi, antitumor	Etosom, Transfersom	Metode penguapan pelarut	(Choi <i>et al</i> , 2015)
14.	Curcumin	<i>Curcuma longa</i>	Penyembuhan luka, pelindung sinar UV	Etosom, Liposom, Transfersom	Metode pengocokan (<i>shaking</i>)	(Kaur dan Saraf, 2011)

SIMPULAN

Sistem pembawa vesikuler untuk sediaan transdermal dapat digunakan untuk obat herbal untuk meningkatkan efek terapeutik dan bioavailabilitasnya. Penggunaan sistem vesikel dapat disesuaikan dengan tujuan, kelebihan, dan kekurangan sistem vesikel itu sendiri.

Sistem pembawa vesikuler yang dapat digunakan untuk obat herbal dengan sediaan transdermal diantaranya adalah liposom, etosom,

fitosom, transfersom, proliposom, dan niosom.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing, yaitu Ibu Soraya Ratnawulan Mita, S.Si., M.Si., Apt., dan dosen mata kuliah Metodologi Penelitian dan Riset, yaitu Bapak Rizky Abdullah, Ph.D., Apt., dan teman-teman yang telah membantu dalam penulisan review artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal D dan Nautiyal U. Ethosomes: A review. *Int. J. Pharm. Med. Res.* 2016;4(4):354-363.
- Ajazudin SS. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia.* 2010;81(7):680-9.
- Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett.* 2013;8(1):102.
- Alves ADC. Development of a proliposome formulation as a drug carrier for a novel antitumor drug (dissertation). Portugal: University of Porto; 2017.
- Anwekar H, Patel S, dan Singhai AK. Liposome- as drug carriers. *Int J of Pharm & Life Sci.* 2011;2(7):945-51.
- Builders PF, Mbah CC, Iwu IW, Builders MI, Audu MM. Moringa oleifera Ethosomes a Potential Hair Growth Activator: Effect on Rats. *J Pharm Biomed Sci.* 2014;4(7):611-8.
- Cevc G, Vierl U. Nanotechnology and the transdermal route. *Journal of Controlled Release.* 2010;141(3):277-99.
- Chanchal D, Swarnlata S. Novel approaches in herbal cosmetics. *J Cosmet Dermatol* 2008;7:89-95.
- Chen G, Li D, Jin L, Zhang W, Teng L, Bunt C, Wen J. Deformable liposomes by reverse-phase evaporation method for an enhanced skin delivery of (p)-catechin. *Drug Dev Ind Pharm.* 2014;40(2):260-5.
- Chen JG, Jiang Y, Yang ZB. Preparation of triptolide ethosomes. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 2012;6(13):998-1004.
- Chinembiri TN, Gerber M, du Plessis LH, du Preez JL, Hamman JH, du Plessis J. Topical Delivery of Withania somnifera Crude Extracts in Niosomes and Solid Lipid Nanoparticles. *Pharmacogn Mag.* 2017;13(3):S663-S671.
- Chivte P, Pardhi V, Joshi V, dan Ajitha RR. A review on therapeutic applications of phytosomes. *J. drug deliv. ther.* 2017;7(5):17-21.
- Choi JH, Cho SH, Yun JJ, Yu YB, Cho CW. Ethosomes and Transfersomes for Topical Delivery of Ginsenoside Rhl from Red Ginseng: Characterization and In Vitro Evaluation. *J Nanosci Nanotechnol.* 2015;15(8):5660-5662.
- Chordiya D, Shilpi S, Choudhary S, Saraogi GK, Sharma M, et al. Chapter 17 - Proliposomes: a potential colloidal carrier for drug delivery applications. United States: Academic Press. 2020:581-608.
- Crielaard BJ, van der Wal S, Le HT, et al. Liposomes as carriers for colchicine-derived prodrugs: vascular disrupting nanomedicines with tailorable drug release kinetics. *Eur J Pharm Sci.* 2012;45(4):429-435.
- Dhule SS, Penfornis P, Frazier T, et al. Curcumin-loaded γ -cyclodextrin liposomal nanoparticles as delivery vehicles for osteosarcoma. *Nanomedicine.* 2012;8(4):440-451.
- Elnaggar YSR, El-Refaie WM, El-Massik MA, Abdallah OY. Lecithin-based nanostructured gels for skin delivery: An update on state of art and recent applications. *J Control Release.* 2014;80C:10-24.
- Escobar-Chavez J, Díaz-Torres R, Rodriguez-Cruz IM, Domínguez-Delgado CL, Sampere-Morales R, et al. Nanocarriers for transdermal drug delivery. *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery.* 2012;1:3-17.
- Gándola YB, Pérez SE, Irene PE, Sotelo AI,

- Miquet JG, et al. Mitogenic effects of phosphatidylcholine nanoparticles on MCF-7 breast cancer cells. *Biomed Res. Int.* 2014;687037.
- Garg V, Singh H, Bimbrawh S, Singh SK, Gulati M, et al. Ethosomes and Transfersomes: Principles, Perspectives and Practices. *Curr Drug Deliv.* 2017;14(5):613-633.
- Kan P, Tsao CW, Wang AJ, Su WC, Liang HF. A liposomal formulation able to incorporate a high content of Paclitaxel and exert promising anticancer effect. *J Drug Deliv.* 2011;2011:629234.
- Kaur CD, Saraf S. Topical vesicular formulations of Curcuma longa extract on recuperating the ultraviolet radiation-damaged skin. *J Cosmet Dermatol.* 2011;10(4):260-265.
- Khan A, Sharma PK, Visht S, dan Malviya R. Niosomes as colloidal drug delivery system: a review. *J. chronother. drug deliv.* 2011;2:15–21.
- Khogta S, Patel J, Barve K. Herbal nano-formulations for topical delivery. *Journal of Herbal Medicine.* 2020;20:100300.
- Kumar A, Pathak K, Bali V. Ultra-adaptable nanovesicular systems: a carrier for systemic delivery of therapeutic agents. *Drug Discov Today.* 2012;17(21-22):1233–41.
- Kumar K, Rai AK. Miraculous therapeutic effects of herbal drugs using novel drug delivery systems. *International Research Journal of Pharmacy.* 2012;3(2):27-30.
- Liu D, Hu H, Lin Z, Chen D, Zhu Y, et al. Quercetin Deformable Liposome: Preparation and Efficacy Against Ultraviolet B Induced Skin Damages in Vitro and in Vivo. *J Photochem Photobiol B.* 2013;127:8-17.
- Makula A, Maddela R, Pilli NR, Maddela S, Pulipati CR, Polagani SR. A novel and Rapid LC–MS/MS assay for the Determination of Mycophenolate and Mycophenolic Acid in Human Plasma. *J Young Pharm.* 2017;9(1):107–14.
- Manani H, Prajapati B, dan Patel R. Review of Preliposomes as novel drug delivery system. *The Pharma Innovation Journal.* 2015;4(3):61-67.
- Mishra KK, Kaur CD, Verma S, Sahu AK, Dash DK, et al. Transethosomes and Nanoethosomes: Recent Approach on Transdermal Drug Delivery System (Nanomedicine). London: IntechOpen. 2019:33-54.
- Nirved U, Lokesh V, Prasad MG, Joshi HM. Formulation and evaluation of ethosomes of Sesbania grandiflora linn. *Seeds Novel Sciences. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2012;1:274-5.
- Pan L, Wang H, Gu K. Nanoliposomes as vehicles for astaxanthin: Characterization, in vitro release evaluation and structure. *Molecules.* 2018;23(11).
- Patel HJ, Trivedi DG, Bhandari AK, Shah DA. Penetration enhancers for transdermal drug delivery system: A review. *Journal of Pharmaceutics and Cosmetology.* 2011;1(2):67-80.
- Pathan IB, Setty CM. Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2009;8(2):173-9.
- Pawar SD, Pawar RG, Kodag PP, Waghmare AS. Niosome: an unique drug delivery system. *IJBPAS.* 2012;3:406–416.
- Pierre MB, Costa IdS. Liposomal systems as drug delivery vehicles for dermal and transdermal applications. *Arch Dermatol*

- Res. 2011;303:607–21.
- Ramadon D, Mun'im A. Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Penghantaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2016;14(2):118-27.
- Reddy YD, Sravani AB, Ravinskar V, Prakash PR, Reddy SR, et al. Transferosomes A Novel Vesicular Carrier for Transdermal Drug Delivery System Y. J. innov. pharm. 2015;2(2):193-208.
- Ruan J, Liu J, Zhu D, Gong T, Yang F, et al. Preparation and evaluation of self-nanoemulsified drug delivery systems (SNEDDSs) of matrine based on drug-phospholipid complex technique. *Int J Pharm*. 2010;386(1-2):282-290.
- Sandhya S, Chandra SJ, Kr V, Rao KS, Banji D. Preclinical studies of a novel polyherbal phytosome cream intended for hair growth promotion. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2012;S296-S304.
- Saroha K, Yadav B, Sharma B. Transdermal Patch: A Discrete Dosage Form. *Int J Curr Pharm Res*. 2011;3(3):98-108.
- Singh B, Awasthi R, Ahmad A, dan Saifi A. Phytosome: Most Significant Tool for Herbal Drug Delivery to Enhance the Therapeutic Benefits of Phytoconstituents. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2018; 8(1):98-102.
- Singh N, Kushwaha P, Ahmad U, dan Abdullah M. Proliposomes: An Approach for the Development of Stable Liposome. *Ars Pharma*. 2019;60(4):231-240.
- Suwalie ER, Mita SR. Terpen Sebagai Peningkat Penetrasi Pada Sediaan Transdermal. *Farmaka*. 2017;15(3):102-110.
- Tiyaboonchai W, Tungpradit W, Plianbangchang P. Formulation and characterization of curcuminoids loaded solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm*. 2007;337:299–306.
- Tripathy S, Patel DK, Baro L, Nair SK. A review on phytosomes, their characterization, advancement & potential for transdermal application. *Journal Drug Deliv Ther*. 2013;3(3):147–52.
- Verawaty, Halim A, Febriyenti. Efektivitas Sistem Penghantaran Liposom pada Katekin Sebagai Antioksidan. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 2016;2(2):176-82.
- Yadav D, Sandeep K, Pandey D, Dutta RK. Liposomes for Drug Delivery. *J Biotechnol Biomater*. 2017;7(4):276.
- Zhou Y, Wei Y, Liu H, Zhang G, Wu X. Preparation and In vitro Evaluation of Ethosomal Total Alkaloids of *Sophora alopecuroides* Loaded by a Transmembrane pH-Gradient Method. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(3):1350–8.