



## Kajian Pengembangan Etosom sebagai Pembawa Agen NSAID Topikal

Bella Triana, Anan Suparman\*

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

### ARTICLE INFO

#### Article history :

Received : 12/8/2022  
Revised : 22/11/2022  
Published : 20/12/2022



Creative Commons Attribution-  
NonCommercial-ShareAlike 4.0  
International License.

Volume : 2  
No. : 2  
Halaman : 105-112  
Terbitan : **Desember 2022**

### ABSTRAK

Obat-obat NSAID yang banyak digunakan untuk menangani nyeri dan inflamasi memiliki masalah efek samping gastrointestinal yang sering terjadi. Pengiriman NSAID dengan rute topikal dapat dipilih untuk mengurangi efek samping tersebut. Sistem vesikel etosom untuk pengiriman topikal NSAID dapat dipilih untuk meningkatkan penetrasi percutan zat aktif. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji strategi formulasi etosom sebagai pembawa agen NSAID topikal, pengaruh pengembangan sistem etosom terhadap penetrasi percutan NSAID, dan juga mengkaji pengaruh pengembangan sistem etosom terhadap aktivitas farmakologi NSAID. Kajian dilakukan secara sistematis terhadap sejumlah artikel internasional dari penerbit yang bereputasi. Sudah banyak agen NSAID yang diformulasikan menjadi etosom diantaranya selekoksib, diklofenak, meloksikam, aseklofenak, etodolak, diflunisal, indometasin, flurbiprofen, dan naproksen. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formulasi etosom NSAID yang menghasilkan karakteristik yang baik menggunakan fosfolipid berupa fosfatidilkolin dengan konsentrasi etanol berkisar 20-45%, dapat ditambahkan alkohol lain berupa propilenglikol untuk meningkatkan efisiensi penyerapan. Sistem etosom mampu meningkatkan penerasipercutan NSAID ditandai dengan peningkatan nilai flux berkisar antara 73,71-2741,94%. Sistem etosom juga dapat meningkatkan aktivitas agen NSAID ditandai dengan peningkatan inhibisi edema kaki tikus berkisar antara 50-300%. Dapat disimpulkan bahwa pengembangan sistem etosom mampu meningkatkan aktivitas farmakologi NSAID topikal dengan dengan strategi formulasi yang tepat.

**Kata Kunci :** Etosom; NSAID; Kajian.

### ABSTRACT

NSAIDs are widely used in pain and inflammation therapy have side effects on the gastrointestinal tract. Delivery of NSAIDs by the topical route can be chosen to reduce these side effects. The ethosomal vesicle system for topical delivery of NSAIDs can be chosen to enhance percutaneous penetration. This review aims to study the ethosomal formulation strategies as NSAID agents delivery, the effect of the ethosomal system on percutaneous penetration of NSAIDs, and also to study the effect of the ethosomal system on the pharmacological activity of NSAIDs. NSAID agents that have been formulated into ethosomes, including selecoxib, diclofenac, meloxicam, aceclofenac, etodolac, diflunisal, indomethacin, flurbiprofen, and naproxen. The results showed that NSAID ethosomal formulations that showed good characteristics used phospholipids in the form of phosphatidylcholine with ethanol concentrations range from 20-45%, other alcohols such as propylene glycol could be added to increase entrapment efficiency. The ethosomal system was able to increase percutaneous absorption of NSAIDs, indicated by an increase in flux range from 73.71-2741.94%. The ethosomal system was also able to increase the activity of NSAID agents, indicated by an increase in the inhibition of rat paw edema range from 50-300%.

**Keywords :** Ethosomes; NSAID; Review.

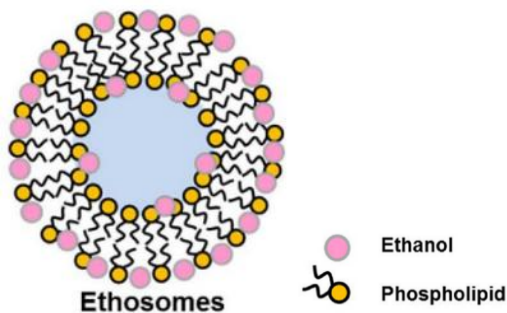
## A. Pendahuluan

Infeksi cacingan merupakan penyakit yang termasuk *Neglected Tropical Disease* (NTD) atau disebut juga dengan penyakit tropis terabaikan. Penyakit ini bisa menyerang semua usia, akan tetapi pada anak usia prasekolah lebih sering terjadi. Infeksi cacingan terjadi karena kondisi lingkungan, kebersihan perorangan dan kebiasaan hidup yang tidak sehat (seperti membuang tinja/kotoran sembarangan, di sungai, di parit dan di tanah lapang). Infeksi cacingan ini ditularkan baik melalui makanan yang terkontaminasi telur cacing dan dapat juga ditularkan melalui tanah [1].

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) adalah obat yang paling umum digunakan untuk mengurangi rasa sakit dan peradangan [1]. NSAID secara luas diresepkan untuk menghilangkan rasa sakit seperti sakit kepala, *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, dismenore, dan lainnya [2]. Obat-obatan NSAID bekerja menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berkompetisi secara reversibel dengan asam arakidonat (AA) pada sisi aktif COX-1 dan COX-2 sehingga menghambat sintesis prostaglandin [3]. COX-1 menghasilkan prostaglandin yang melakukan fungsi homeostatis, misalnya sebagai sitoprotektif di saluran pencernaan. Sedangkan COX-2 diinduksi oleh rangsangan inflamasi sehingga menghasilkan prostaglandin yang terlibat dalam reaksi inflamasi [4]. Berdasarkan mekanisme tersebut, penggunaan NSAID non-selektif terhadap COX-1 dan COX-2 secara oral membawa risiko efek samping gastrointestinal. Diperkirakan hampir 30% pengguna NSAID oral jangka panjang mengalami tukak lambung pada endoskopi saluran cerna bagian atas [2].

Salah satu strategi untuk meningkatkan profil keamanan NSAID adalah pengembangan sediaan topikal yang dirancang untuk mengantarkan obat secara langsung ke jaringan di bawahnya sekaligus meminimalkan paparan sistemik [5]. Dibandingkan dengan rute oral, penghantaran topikal memberikan banyak keuntungan seperti menghindari *first-pass effect* dan menghindari obat-obatan yang mengiritasi saluran cerna [6]. Selain itu juga pemberian NSAID topikal dapat berdampak besar pada keberhasilan terapi dengan menghindari efek samping yang terkait dengan tukak lambung dan perdarahan karena pemberhentian produksi prostaglandin mukosa lambung [7].[8]

Rute pemberian obat topikal juga memiliki keterbatasan yaitu sulitnya penetrasi zat melintasi kulit, dikarenakan oleh adanya stratum korneum yang menjadi barier utama pada penetrasi perkutan. Struktur stratum korneum berupa *brick* dan *mortar*. *Brick* diidentifikasi sebagai korneosit sedangkan *mortar* diidentifikasi sebagai matriks interselular lipid [9]. Memiliki tebal 5-20  $\mu\text{m}$  dan berfungsi sebagai barier utama kulit dengan 10-15 lapisan korneosit yang tebal, matriks lipid, dan *corneodesmosomes* membuat stratum korneum kompak dan impermeabel terhadap molekul obat [10]. Untuk mengatasi hal tersebut perlu dicari metode penghantaran untuk meningkatkan penetrasi perkutan, yang salah satunya adalah penghantaran obat dengan sistem nanovesikel. Sistem nanovesikel adalah salah satu pendekatan yang digunakan untuk mengenkapsulasi obat sebagai pembawa obat yang memiliki kemiripan dengan sel alami, salah satunya adalah etosom [11].



**Gambar 1.** Struktur etosom [10]

Etosom adalah sistem vesikular lipid yang mengandung fosfolipid, alkohol dalam konsentrasi yang relatif tinggi serta air (Gambar 1). Etosom bersifat lunak, kecil, seperti gelembung dan berbentuk bola lipid. Dengan struktur tersebut etosom mampu mengatasi penghalang kulit alami berupa stratum korneum dan menghantarkan obat melalui lapisan kulit [1]. Etanol bertindak sebagai peningkat penetrasi dengan cara menembus ke dalam lipid antar sel dan meningkatkan fluiditas lipid serta peningkatan permeabilitas kulit [12]. Etosom dapat meningkatkan flux difusi perkutan. Disebutkan bahwa formulasi etosomal yang mengandung salah satu obat NSAID berupa ketoprofen menghasilkan nilai flux difusi perkutan yang lebih besar 2 kali lipat daripada produk komersial tanpa etosom [13].

Kajian tentang pengembangan sistem etosom sudah banyak dilakukan, namun belum ada yang melakukan kajian secara spesifik terhadap kelompok senyawa NSAID yang diberikan secara topikal, untuk melihat efeknya terhadap penetrasi perkutan zat NSAID secara *in vitro* dan aktivitas antiinflamasinya secara *in vivo*. Tujuan penelitian ini adalah mengkaji strategi formulasi etosom yang sesuai sebagai penghantar agen NSAID dan juga mengkaji pengaruh pengembangan sistem etosom terhadap penetrasi perkutan dan aktivitas farmakologi agen NSAID. [14]

**B. Metode Penelitian**

Penelitian dilakukan dengan berbasis Systematic Literature Review dengan tahapan pencarian artikel, seleksi artikel, penentuan artikel, dan ekstraksi data. Pencarian artikel dilakukan di database bereputasi berupa: science direct, pubmed, taylor and francis, dan springer. Pencarian artikel pada data base tersebut dilakukan menggunakan kata kunci pencarian: ‘Ethosomes AND NSAID’. Artikel yang diperoleh dengan menggunakan kata kunci tersebut, kemudian masuk diseleksi menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebagai kriteria inklusi adalah artikel yang bertema pengembangan sediaan etosom mengandung agen NSAID dan artikel yang diterbitkan pada rentang waktu 10 tahun terakhir (2011-2021). Kriteria eksklusinya adalah artikel dalam bentuk *review*, artikel tidak disertai dengan data evaluasi sediaan/uji penetrasi/uji aktivitas, artikel yang tidak terindeks data base bereputasi (*scopus/web of science*), dan *full paper* tidak dapat diakses. [15]

**C. Hasil dan Pembahasan**

**Strategi Formulasi dan Karakterisasi Etosom Mengandung NSAID**

Formulasi utama dalam pembuatan etosom adalah fosfolipid dan alkohol berupa etanol (Tabel 1). Fosfolipid pada formulasi etosom berfungsi sebagai agen pembentuk vesikel, membentuk lipid bilayer yang menyelubungi bagian berair dari etosom. Fosfolipid memiliki sifat biokompatibilitas yang tinggi karena fosfolipid merupakan komponen utama pada hampir semua membran biologis dalam tubuh [16]. Hal tersebut yang membuat etosom memiliki sifat biokompatibilitas yang tinggi juga. Fosfolipid juga dapat mempengaruhi karakteristik etosom yang dihasilkan [13]. Penambahan jumlah fosfolipid dapat meningkatkan ukuran vesikel etosom sehingga otomatis %EE juga meningkat. Hal tersebut disebabkan karena ukuran vesikel yang membesar akan memberikan lebih banyak ruang vesikular di mana obat dapat terkandung [17].

**Tabel 1.** Formulasi dan karakterisasi etosom NSAID

Zat Aktif	Formulasi	Hasil Karakterisasi	Pustaka
Selekoksib	F : Soya phosphatidylcholine	UV : 258,4 ± 3,3 nm	[15]
	A : Etanol 20%	PDI : 0,190 ± 0,045 EE : 54,4 ± 4,2 %	
Diklofenak	F : Phospholipon 50	UV : 95 ± 1,8 nm	[16]
	(Soya phosphatidylcholine dan phosphatidylethanolamine)	PDI : 0,2 PZ : -53 ± 2,0 mV	
	A : Etanol 20%	EE : 55 ± 2,5 %	
Diklofenak	F : Soya phosphatidylcholine	UV : 144 ± 5 nm	[17]
	A : Etanol 22,9%	PZ : +33,0 ± 3,76 mV EE : 71 ± 4 %	
Meloksikam	F : Phospholipon 90 (Soya phosphatidylcholine)	UV : 142,3 nm	[18]
	A : Etanol 42,5%	PDI : 0,261 EE : 78,25 %	
Diklofenak	F : Hydrogenated soy phosphatidylcholine (P90H)	UV : 179 ± 5 nm	[19]
	A : Etanol 20%	PDI : 0,30 ± 0,01 EE : 52 ± 5 %	
Aseklofenak	F : Soya phosphatidylcholine	UV : 135,42 ± 8,27 nm	[20]
	A : Etanol 20%	PDI : 0,134 PZ : +22,81 ± 4,73 mV	
		EE : 75,12 ± 3,21%	
Etodolak	F : Hydrogenated soya phosphatidylcholine	UV : 170 ± 0,1 nm	[21]
	A : Etanol 45%	PDI : 0,104 PZ : -48,3 ± 0,2 mV	
		EE : 78,5 ± 0,1 %	
Diflunisal	F : Soya phosphatidylcholine	UV : 572,70 ± 65,20 nm	[22]
	A : Etanol 30%	PDI : 0,314 PZ : -58,80 ± 9,11 mV	
		EE : 62,66 ± 5,71 %	
Indometasin	F : Soya phosphatidylcholine	UV : 55 ± 8 nm	[12]
	A : Etanol 20%	PDI : 0,207 ± 0,16 PZ : -39,06 ± 1,53 mV	
		EE : 52,51 ± 4,09 %	
Flurbiprofen	F : Soya phosphatidylcholine	UV : 162,2 ± 2 nm	[14]
	A : Etanol 35% & Propylene glycol	PDI : 0,341 PZ : -48,14 ± 1,4	
		EE : 92,1 ± 1 %	
Naproksen	F : Lipoid S100 (Soya phosphatidylcholine)	UV : 129±0.01 nm	[23]
	A : Etanol 36%	PDI : 0,295 PZ : -3,29 mV	
		EE : 88 %	

Keterangan: F (fosfolipid), A (alkohol), UV (ukuran vesikel), PDI (*polydispersity index*), PZ (potensial zeta), EE (*entrapment efficiency*)

Terdapat 2 fosfolipid yang digunakan pada formulasi etosom NSAID (Tabel 1) diantaranya adalah fosfatidilkolin dan fosfatidiletanolamin. Penetrasi etosom pada kulit tergantung pada jenis fosfolipid yang dipilih karena etosom yang terbentuk dari fosfolipid tersebut akan bergabung dengan lipid bilayer kulit [18]. Fosfolipid yang paling banyak digunakan untuk membuat etosom NSAID adalah fosfatidilkolin. Fosfatidilkolin seringkali digunakan sebagai fosfolipid utama dalam etosom secara luas karena bersifat netral dan relatif lebih murah dibanding fosfolipid lain [19].

Formulasi utama etosom yang kedua adalah etanol. Konsentrasi etanol yang tinggi pada dasarnya adalah yang membedakan etosom dari pembawa vesikular lainnya, berfungsi untuk meningkatkan penetrasi percutan untuk melepaskan partikel obat yang terperangkap dalam etosom ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam [20]. Selain itu juga kebanyakan obat memiliki kelarutan yang tinggi dalam etanol [21]. Sehingga etanol dapat meningkatkan kelarutan obat-obat yang akan diformulasikan menjadi etosom.[22]

Kadar etanol pada formulasi etosom NSAID digunakan berkisar antara 20-45% untuk menghasilkan vesikel dengan karakteristik yang baik (Tabel 1). Selain etanol sebagai alkohol utama, dapat ditambahkan alkohol lain berupa propilen glikol yang ditambahkan dalam formulasi zat aktif flurbiprofen. Propilen glikol merupakan peningkat penetrasi dengan toksisitas rendah dan dapat mengurangi iritasi kulit. Selain itu juga penelitian lain menyebutkan bahwa kombinasi etanol dan propilen glikol dalam etosom meningkatkan kelarutan obat sehingga meningkatkan *entrapment efficiency* [23]. Penambahan alkohol lain berupa propilen glikol pada formulasi etosom flurbiprofen menghasilkan *entrapment efficiency* yang paling tinggi yaitu sebesar 92,1% dibandingkan dengan formulasi lain yang tidak menggunakan propilen glikol.

### Pengaruh Pengembangan Sistem Etosom Terhadap Penetrasi Percutan

Kelayakan etosom sebagai pengiriman topikal dinilai dari kemampuan sistem vesikel etosom tersebut mengantarkan obat melalui kulit. Hal tersebut dikarenakan aktivitas anti-inflamasi dari obat yang aplikasikan pada kulit berbanding lurus dengan jumlah obat yang dapat menembus kulit [24]. Parameter yang digunakan dalam menentukan penetrasi percutan adalah *flux* obat NSAID yang melewati kulit. *Flux* (J) adalah jumlah molekul senyawa yang dapat melewati setiap unit barrier (kulit) dalam setiap satuan waktu [25]. Sehingga dapat dikatakan semakin tinggi nilai *flux* maka proses penetrasi zat aktif akan semakin baik.

Dari data (Tabel 2) dapat dilihat bahwa sistem pembawa berupa etosom dapat meningkatkan penetrasi NSAID melalui kulit, yang ditandai dengan peningkatan nilai flux. Persentase peningkatan *flux* zat murni dibandingkan dengan flux etosom, setiap zat aktif memiliki peningkatan *flux* yang berbeda beda dengan kisaran antara 73,71 - 2741,94%. Porsen peningkatan penetrasi zat yang paling besar adalah pada zat aktif indometasin yang memiliki peningkatan penetrasi sebesar 2741,94%. Hal tersebut dikarenakan etosom berisi indometasin yang terbentuk memiliki ukuran vesikel yang paling kecil yaitu  $55 \pm 8$  nm. Menunjukkan bahwa ukuran vesikel akan mempengaruhi kemampuan penetrasi etosom karena dengan ukuran yang kecil tersebut, etosom lebih efisien dalam mengantarkan obat ke lapisan kulit yang lebih dalam [26].

**Tabel 2.** Penetrasi percutan etosom NSAID

Zat Aktif	Flux Zat Aktif Melalui Kulit ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ )		% Peningkatan Flux	Pustaka
	Zat Aktif Murni	Etosom		
Selekoksib	1,5	15,1	1106,67%	[15]
Diklofenak	$2,7 \pm 0,2$	$12,9 \pm 1,0$	377,78%	[17]
Aseklufenak	$20,62 \pm 0,98$	$45,68 \pm 2,23$	121,53%	[20]
Diflunisal	$6,383 \pm 0,767$	$11,088 \pm 0,152$	73,71%	[22]
Indometasin	$0,31 \pm 1,25$	$8,81 \pm 0,90$	2741,94%	[12]
Naproxen	2,92	19,9	581,51%	[23]

### Pengaruh Pengembangan Sistem Etosom Terhadap Aktivitas Farmakologi Agen NSAID

Efektifitas terapi dari sistem pengiriman etosom dievaluasi melalui aktivitas farmakologi yang dihasilkan obat [27]. Tabel 3 menyajikan pengaruh formulasi etosom NSAID terhadap efek farmakologi NSAID dibandingkan dengan sediaan konvensional tanpa etosom. Parameter yang digunakan dalam menentukan efek farmakologi obat NSAID adalah persentase penghambatan edema kaki tikus yang diinduksi karagenan. Edema kaki yang diinduksi karagenan adalah model yang banyak digunakan untuk menilai kapasitas antiinflamasi dari berbagai senyawa [17].

**Tabel 3.** Aktivitas farmakologi etosom NSAID

Zat Aktif	% Inhibisi Edema Kaki Tikus		% Peningkatan	Pustaka
	Sediaan konvensional	Etosom		
Diklofenak	15,8 ± 12	63,2 ± 6	300	[17]
Meloksikam	25,23	65	157,63	[18]
Aseklufenak	<60	>90	50	[20]
Flurbiprofen	9,25	16,67	80,22	[14]
Naprosen	18,84	36,6	94,27	[23]

Terbukti bahwa sistem pembawa berupa etosom menghasilkan aktivitas farmakologi NSAID yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan topikal konvensional tanpa etosom ataupun sediaan oral. Dilihat dari peningkatan persentase penghambatan edema kaki tikus berkisar antara 50-300% (Tabel 3). Aktivitas farmakologi ini dipengaruhi oleh hasil studi penetrasi perkutan yang menunjukkan bahwa etosom memfasilitasi NSAID untuk melintasi stratum korneum dengan mudah, maka akan ada lebih banyak zat aktif yang dapat melewati kulit sehingga memberikan peningkatan aktivitas anti-inflamasi [28].

#### D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut: [1] Formulasi utama etosom NSAID adalah menggunakan fosfolipid dan etanol, dengan fosfolipid yang paling banyak digunakan adalah fosfatidilkolin dan konsentrasi etanol yang digunakan berkisar antara 20-45% untuk menghasilkan etosom dengan karakteristik yang baik. Selain itu penambahan alkohol lain berupa propilen glikol dapat meningkatkan *entrapment efficiency* etosom yang dihasilkan. [2] Sistem penghantaran menggunakan etosom untuk obat-obat NSAID topikal terbukti dapat meningkatkan penetrasi perkutan zat aktif yang ditandai dengan peningkatan nilai flux dengan kisaran 73,71-2741,94%. Dimana peningkatan penetrasi terbesar terjadi pada formulasi etosom indometasin yang memiliki ukuran vesikel terkecil yakni  $55 \pm 8$  nm. [3] Sistem penghantaran menggunakan etosom untuk obat-obat NSAID topikal terbukti dapat meningkatkan aktivitas farmakologi zat aktif yang ditandai dengan peningkatan persentase inhibisi edema dengan kisaran 50-300%. [29] [30]

#### Daftar Pustaka

- [1] V. Dave, D. Kumar, S. Lewis, and S. Paliwal, "Ethosome for enhanced transdermal drug delivery of aceclofenac.," *Int. J. Drug Deliv.*, vol. 2, no. 1, pp. 81–92, 2010, doi: 10.5138/ijdd.2010.0975.0215.02016.
- [2] A. Lanas, *NSAIDs and aspirin*. 2016.
- [3] K. L. Brunton, L.L., Lazo, J.S., & Parker, "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 2006.
- [4] V. Kumar, *Robbins Basic Pathology*, 10th ed. 2018.

- [5] E. Sacha, M., Faucon, L., Hamon, E., Ly, I., & Haltner-Ukomadu, "Ex vivo transdermal absorption of a liposome formulation of diclofenac," pp. 785–790, 2019.
- [6] R. F. Alkilani, AZ, McCrudden, MT, Donnelly, "No Title Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum," pp. 438–470, 2015.
- [7] E. Shumilov, M., Bercovich, R., Duchi, S., Ainbinder, D., & Touitou, "Ibuprofen Transdermal Ethosomal Gel: Characterization and Efficiency in Animal Models," *J. Biomed. Nanotechnol.*, vol. Vol.16, No, pp. 569–576, 2010.
- [8] O. Sharma, G., Goyal, H., Thakur, K., Raza, K., & Katare, "Novel elastic membrane vesicles (EMVs) and ethosomes-mediated effective topical delivery of aceclofenac: a new therapeutic approach for pain and inflammation," vol. Vol. 23, N, pp. 3135–3145.
- [9] X. Yang, L., Wu, L., Wu, D., Shi, D., Wang, T., & Zhu, "Mechanism of transdermal permeation promotion of lipophilic drugs by ethosomes. International," *J. Nanomedicine*, vol. Vol 12, pp. 3357–3364, 2017.
- [10] H. Sala, M., Diab, R., Elaissari, A., & Fessi, "Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications," *Int. J. Pharm.*, vol. Vol.535, N, pp. 1–17, 2018.
- [11] M. Kapoor, B., Gupta, R., Gulati, M., Singh, S. K., Khursheed, R., & Gupta, "The Why, Where, Who, How, and What of the vesicular delivery systems," 2019.
- [12] G. Satyam, G., Shivani, S., Garima, "Ethosomes: a novel tool for drug delivery through the skin," 2015.
- [13] S. Sakdiset, P., Amnuaikit, T., Pichayakorn, W., Pinsuwan, "Formulation development of ethosomes containing indomethacin for transdermal delivery," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, pp. 760–768, 2019.
- [14] M. A. Ahad, A., Raish, M., Al-Mohizea, A. M., Al-Jenoobi, F. I., & Alam, "Enhanced anti-inflammatory activity of carbopol loaded meloxicam nanoethosomes gel," *Int. J. Biol. Macromol.*, pp. 99–104.
- [15] J. V. Madhavi, N., Sudhakar, B., Reddy, K. V. N. S., & Ratna, "Design by optimization and comparative evaluation of vesicular gels of etodolac for transdermal delivery," pp. 1–18, 2019.
- [16] G. Fu, X., Shi, Y., Wang, H., Zhao, X., Sun, Q., Huang, Y., Lin, "Ethosomal Gel for Improving Transdermal Delivery of Thymosin  $\beta$ -4," *Int. J. Nanomedicine*, vol. Vol. 14, pp. 9275–9284, 2019.
- [17] V. Paliwal, S., Tilak, A., Sharma, J., Dave, V., Sharma, S., Verma, K., ... Sadhu, "Flurbiprofen-loaded ethanolic liposome particles for biomedical applications," *J. Microbiol. Methods*.
- [18] & N. Arora, D., "Quality by Design driven Development of Resveratrol Loaded Ethosomal hydrogel for Improved Dermatological Benefits via Enhanced Skin Permeation and Retention'," *Int. J. Pharm.*, vol. 118448, 2019.
- [19] N. K. Agrawal, U., Mehra, N. K., Gupta, U., & Jain, "Hyperbranched dendritic nano-carriers for topical delivery of dithranol," *J. Drug Target.*, vol. Vol. 21, N, p. 1, 2013.
- [20] A. A. Mbah, C. C., Builders, P. F., & Attama, "Nanovesicular carriers as alternative drug delivery systems: ethosomes in focus," pp. 45–59, 2013.

- [21] N. M. Elsayed, M. M. A., Abdallah, O. Y., Naggar, V. F., & Khalafallah, "Lipid vesicles for skin delivery of drugs: Reviewing three decades of research," *Int. J. Pharm.*, vol. Vol. 332, pp. 1–16, 2007.
- [22] M. Castangia, I., Manca, M. L., Matricardi, P., Catalán-Latorre, A., Nácher, A., Diez-Sales, O., Manconi, "Effects of ethanol and diclofenac on the organization of hydrogenated phosphatidylcholine bilayer vesicles and their ability as skin carriers," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. Vol. 26, N, 2015.
- [23] N. Zhang, Y., Xia, Q., Li, Y., He, Z., Li, Z., Guo, T., Feng, "CD44 Assists the Topical Anti-Psoriatic Efficacy of Curcumin-Loaded Hyaluronan-Modified Ethosomes: A New Strategy for Clustering Drug in Inflammatory Skin," vol. Vol. 9, No, pp. 48–64, 2019.
- [24] B. Malla, B., Malla, K., Sah, A. K., Koirala, A., Karki, S., Prajuli, D. R., & Thapa, "Preparation and Characterization of Liposomes and Ethosomes Bearing Indomethacin for Topical Drug Delivery," *Int. J. Med. Biomed. Sci.*, vol. Vol. 1, No, pp. 6–11, 2016.
- [25] R. I. and A. S. N. Mahato, "No Title," *Pharm. Dos. Form Drug Deliv. 2nd Ed.*, 2012.
- [26] P. Bragagni, M., Mennini, N., Maestrelli, F., Cirri, M., & Mura, "Comparative study of liposomes, transfersomes and ethosomes as carriers for improving topical delivery of celecoxib," vol. Vol. 19, N, pp. 354–361, 2012.
- [27] Z. Anjum, F., Zakir, F., Verma, D., Aqil, M., Singh, M., Jain, P., Mirza, M. A., Anwer, M. K., & Iqbal, "Exploration of Nanoethosomal Transgel of Naproxen Sodium for the Treatment of Arthritis," vol. Vol. 17, N, 2020.
- [28] S. Jain, S., Patel, N., Madan, P., & Lin, "Quality by design approach for formulation, evaluation and statistical optimization of diclofenac-loaded ethosomes via transdermal route," *Pharm. Dev. Technol.*, vol. Vol. 20, N, pp. 473–489, 2014.
- [29] M. Caddeo, C., Sales, O. D., Valenti, D., Saurí, A. R., Fadda, A. M., & Manconi, "Inhibition of skin inflammation in mice by diclofenac in vesicular carriers: Liposomes, ethosomes and PEVs," pp. 128–136, 2013.
- [30] A. El-Alim, S. H. A., Kassem, A. A., Basha, M., & Salama, "Comparative study of liposomes, ethosomes and transfersomes as carriers for enhancing the transdermal delivery of diflunisal: In vitro and in vivo evaluation," *Int. J. Pharm.*, 2019.