

Formulasi Dan Karakterisasi Liposom Kuersetin-Znso4 Menggunakan *Active Loading*

**Robert Tungadi^{1*}, Fika Nuzul Ramadhani², Ariani H. Hutuba³,
Faramita Hiola⁴, Khairun Nisha Frizqillah Samsi⁵**

^{1,2,3,4,5}Jurusan Farmasi, Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo,
Jl. Jenderal Sudirman No. 06 Kota Gorontalo 96128, Indonesia

* Penulis Korespondensi. Email: robert.tungadi@ung.ac.id

ABSTRAK

Kuersetin sebagai obat memiliki kandungan antioksidan yang tinggi sehingga memiliki banyak manfaat bagi tubuh sehingga bisa dikembangkan menjadi sediaan farmasi. Namun, dengan demikian kuersetin memiliki kekurangan karena kuersetin memiliki sifat kelarutannya didalam air buruk oleh karena itu diformulasikan dalam bentuk sistem penghantaran obat nanopartikel yaitu liposom karena liposom memiliki lipid bilayer yang bisa mempertahankan zat aktif yang bersifat hidrofobik maupun hidrofilik dengan menggunakan metode *Active Loading* dan penambahan ZnSO₄ yang digunakan sebagai pengompleks untuk meningkatkan penyerapan kuersetin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efisiensi penyerapan kuersetin dengan menggunakan metode *Active Loading* yang ditambahkan dengan ZnSO₄ serta untuk mengetahui stabilitas dari formula liposom menggunakan *Dialysis Bag*. Metode penelitian ini diawali dengan pembuatan liposom menggunakan metode injeksi pelarut etanol kemudian dilakukan karakterisasi meliputi ukuran partikel menggunakan *Particle Size Analyzer (PSA)* dan persen efisiensi penyerapan (%EP). Liposom kuersetin diformulasikan dan dilakukan evaluasi fisik serta uji stabilitas menggunakan *Dialysis Bag*. Hasil penelitian menunjukkan karakterisasi F1, F2, dan F3 secara berturut-turut yaitu persen efisiensi penyerapan sebesar 28,48%, 31,62%, dan 32,42% dengan ukuran partikel sebesar 151 nm, 130,5 nm, 111 nm serta indeks polidispersitas sebesar 0,19, 0,195, dan 0,155. Ketiga formula liposom memenuhi persyaratan karakterisasi liposom. Hasil uji stabilitas menunjukkan stabil dengan gambar kurva yang stabil tidak naik turun dan hasil pada waktu 2 jam kuersetin yang terdeteksi hanya berkurang 0,0001 mg setiap 2 jam. Terdapat pengaruh metode *Active Loading* dengan penambahan ZnSO₄ pada penyerapan dibandingkan dengan *Passive Loading*.

Kata Kunci: *Active Loading*; Kuersetin; Karakterisasi; Liposom; ZnSO₄.

Diterima:
11-06-2024

Disetujui:
31-12-2024

Online:
31-12-2024

ABSTRACT

Quercetin as a drug has a high antioxidant content so it has many benefits for the body so it can be developed into a pharmaceutical preparation. However, quercetin has disadvantages because quercetin has poor solubility in water, therefore it is formulated in the form of a nanoparticle drug delivery system, namely liposomes, because liposomes have a lipid bilayer which can retain hydrophobic and hydrophilic active substances using the *Active Loading* and addition method. ZnSO₄ is used as a complex to increase quercetin adsorption. This research aims to determine the efficiency of quercetin adsorption using the *Active Loading* method which is added with ZnSO₄ and to determine the stability of the liposome formula using a *Dialysis Bag*. This research method begins with making liposomes using the ethanol solvent injection method, then characterization is carried out including particle size using a *Particle Size Analyzer (PSA)* and percent adsorption efficiency (%EP). Quercetin liposomes were formulated and physical evaluation and stability tests were carried out using a *Dialysis Bag*. The results of the research showed the characteristics of F1, F2, and F3 respectively,

namely percent adsorption efficiency of 28.48%, 31.62%, and 32.42% with particle sizes of 151 nm, 130.5 nm, 111 nm and index polydispersity of 0.19, 0.195, and 0.155. The three liposome formulas met the liposome characterization requirements. The results of the stability test showed that it was stable with a stable curve image that did not go up and down and at 2 hours the quercetin detected only decreased by 0.0001 mg every 2 hours. There is an influence of the Active Loading method with the addition of ZnSO₄ on adsorption compared to Passive Loading.

Copyright © 2024 Jurnal Farmasi Teknologi Sediaan dan Kosmetika

Keywords: Active Loading; Quercetin; Characterization; Liposomes ;ZnSO₄

Received: 2024-06-11	Accepted: 2024-12-31	Online: 2024-12-31
--------------------------------	--------------------------------	------------------------------

1. Pendahuluan

Kuersetin merupakan kelompok terbesar senyawa flavonoid, Kuersetin dan glikosidanya memiliki presentase sebesar 60-70% dari keseluruhan senyawa turunan flavonoid. kuersetin sendiri memiliki lebih dari manfaat bagi kesehatan manusia. Contohnya yakni Ia memiliki sifat hepatoprotektif, anti-inflamasi, anti-kanker, dan penurunan tekanan darah. Sumber makanan lain dengan konsentrasi antioksidan tinggi adalah kuersetin. Banyak orang menggunakan kuersetin untuk melindungi tubuh mereka dari *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Mekanisme kerja kuersetin sebagai antioksidan melibatkan menjerat radikal bebas dan menghambat reaksi oksidasi berantainya. Antioksidan bekerja dengan menyumbangkan elektron atau atom hidrogen kepada radikal bebas. [1]

Namun dengan demikian kuersetin memiliki kekurangan karena kuersetin memiliki sifat kelarutannya didalam air buruk tetapi mempunyai permeabilitas yang lumayan tinggi sehingga termasuk dalam kelas II *Biopharmaceutical Classification System (BCS)* [2]. BCS Kelas 2 dalam sistem klasifikasi biofarmasetika (*Biopharmaceutics Classification System*) mengacu pada obat dengan kelarutan rendah tetapi permeabilitas tinggi. Untuk itu diperlukan sistem penghantaran obat yang sesuai agar bisa mencapai target yang diinginkan. Karena kuersetin rendah kelarutan dalam air maka dibutuhkan metode yang dapat memperbaiki kekurangan kuersetin salah satunya pengembangan obat dalam bentuk nanopartikel seperti liposom.

Pada liposom Fosfolipid dan kolesterol tidak beracun digunakan untuk membuat liposom, yang dapat membentuk membran bilayer tunggal atau ganda dan mempertahankan molekul Zat hidrofilik atau zat terapeutik bersifat hidrofilik atau hidrofobik yang terbungkus dalam liposom[3]. Namun pada beberapa penelitian sebelumnya kuersetin yang dibuat dalam bentuk liposom masih mengalami degradasi hingga kebocoran sehingganya senyawa yang ada di dalam liposom tidak semuanya masuk ke reseptornya akibatnya penyerapan obat dalam liposom menurun.

Salah satu komponen penting liposom yaitu karakterisasi liposom salah satunya persen efisiensi penyerapan (% EE) untuk melihat enkapsulasi di dalam liposom baik atau tidak. Enkapsulasi adalah proses menutupi senyawa aktif baik padat, cair, gas, atau sel-sel dengan zat pelindung yang dapat mengurangi kerentanan senyawa aktif terhadap bahaya., penentuan efisiensi penyerapan digunakan untuk mengetahui gambaran tentang jumlah obat yang berhasil terperangkap atau diserap ke dalam nanopartikel[4]. Namun pada penelitian sebelumnya efisiensi penyerapan dari senyawa kuersetin di dalam liposom sangat rendah oleh karena itu penambahan ZnSO₄ sebagai pengompleks yang dapat membantu penyerapan kuersetin dalam liposom dan berkurangnya degradasi sehingga mempertahankan sifat fisika kimia dari liposom dengan bantuan metode *drug loading*.

Metode *Drug loading* terbagi menjadi dua metode yaitu dengan *passive loading* dan *active loading*. Pada metode *passive loading* proses pembuatannya zat aktif ditambahkan dan dicampurkan langsung saat pembuatan liposom sedang berlangsung hingga terbentuk vesikel liposom sehingga zat aktif yang terperap di dalam liposom persen *EE (Eficiency entrapment)* nya dari kuersetin masih kurang atau belum maksimal sehingga perlu dicarikan pemecahan masalah dengan menggunakan metode *active loading*[5]. Metode *active loading* ini zat aktifnya ditambahkan setelah liposom terbentuk dengan penambahan zat pengompleks sehingga menghasilkan tingkat kehilangan obat yang sangat rendah dimana akan meningkatkan efisiensi penyerapan kuersetin dalam liposom, maka dari itu peneliti tertarik melakukan formulasi liposom menggunakan metode *active loading*

2. Metode

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah batang pengaduk, cawan porselin, cuvet, corong (*pyrex*), *extruder (T&T Scientific, USA)*, gelas ukur (*pyrex*), gelas kimia (*pyrex*), *hot plate magnetic stirrer (heidolph)*, klem dan statif, *Particel Size Analyzer (horiba SZ-100, Jepang)*, PD-10, pipet mikro, pipet tetes, sendok tanduk, spatula, spektrofotometer UV-Vis (*shimadzu*), timbangan analitik (*cho*) dan vial.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Aluminium Foil, Buffer fosfat pH 7, DSPC (*Distearoylphosphatidylcholine*), DSPE -PEG 2000 (*1,2-Dioctadecanoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine*), Etanol 96%, Kuersetin, dan ZnSO₄

Pembuatan Liposom Kuersetin

Pembuatan liposom kuersetin meliputi cara sebagai berikut, proses pencampuran larutan A yaitu berupa campuran dari DSPC, DSPE-PEG 2000, Kolesterol dengan perbandingan rasio 1,85 : 0,15: 1 dan larutkan ke dalam etanol 96%, kemudian dimasukkan ke dalam gelas kimia. Campuran tersebut diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 30 menit dengan kecepatan 250 rpm pada suhu 60°C. kemudian injeksikan larutan A ke dalam larutan B yang berupa buffer fosfat dan ZnSO₄ aduk kembali menggunakan *magnetic stirrer* dengan waktu yang ditentukan yaitu 30 menit dan kecepatan yang sama, lalu didiamkan selama 1 hari sampai terbentuk hingga terbentuk suspensi. Suspensi liposom yang terbentuk kemudian ditambahkan dengan kuersetin 0,1 % dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 90 menit.. Kemudian suspensi liposom diperkecil ukuran partikelnya menggunakan alat *extruder* 200 mm dan 100 nm sebanyak 3 siklus. Dilanjutkan dengan purifikasi menggunakan PD-10 untuk memisahkan senyawa kuersetin bebas dalam liposom dan diperoleh hanya senyawa yang terenkapsulasi dalam liposom. Dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1. Formulasi Liposom Kuersetin

Bahan	Keterangan (Rasio)		
	F1	F2	F3
Kuersetin	0,1	0,1	0,1
ZnSO ₄	0,5	1	2
DSPC	1,85	1,85	1,85
DSPE-PEG	0,15	0,15	0,15
Kolesterol	1	1	1

Uji Organoleptis

Proses melakukan pengamatan organoleptik meliputi pemeriksaan tekstur, warna, dan bau suatu formulasi [6]

Penentuan Ukuran Partikel

Ukuran partikel liposom dan indeks polidispersitas dari hasil nanopartikel liposom *kuersetin* dievaluasi ukuran partikelnya menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*)

Penentuan Persen Efisiensi Penjerapan (%EE)

Penentuan % EE akan diawali dengan proses purifikasi melalui sentrifugasi dengan alat yang digunakan yaitu alat sentrifus merek PD-10 terhadap semua formula. Tahap selanjutnya melibatkan penggunaan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum yang diketahui 374 nm untuk *kuersetin* untuk mengukur penyerapan *kuersetin* bebas.

Pengujian Stabilitas Menggunakan *Dialysis Bag*

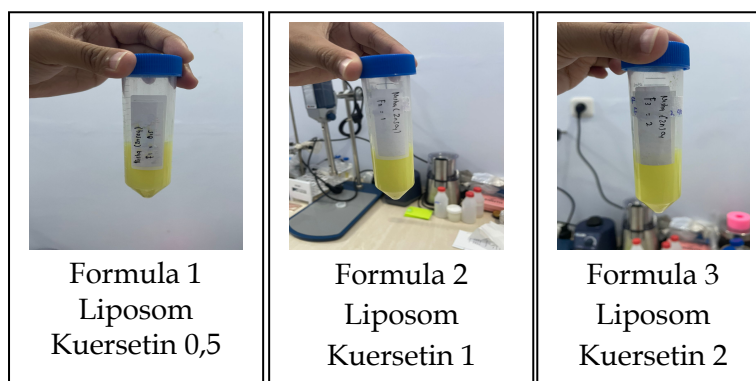
Penggunaan *Dialysis Bag* Atau *Tubing Dialysis* Sebagai Membrane Tabung Dialisis Adalah Membran Semi Permeabel, Biasanya Terbuat Dari Selulosa Asetat. *Dialysis Bag* Sebagai Pengganti Kulit Atau Membran Jika Dikembangkan Dalam Sediaan Farmasi Topikal Dan Buffer Fosfat Sebagai Autor Medium Cairan Tubuh Jika Dikembangkan Dalam Bentuk Injeksi.

3. Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini menggunakan sampel *kuersetin* dengan penambahan $ZnSO_4$ menggunakan metode *Active Loading* menggunakan perbandingan rasio $ZnSO_4$, Kolesterol, DSPC, dan DSPE-PEG 2000 secara berturut-turut 1:1,85:0,15. Dan rasio perbandingan buffer dan etanol yaitu 70 : 30. Campuran fosfolipid yang telah dilarutkan dalam etanol diinjeksikan kedalam larutan buffer fosfat yang sudah bercampur dengan $ZnSO_4$ dimagnetic stirrer dengan kecepatan 250 rpm selama 30 menit pada suhu 60° C hingga berbentuk suspensi liposom lalu *kuersetin* ditambahkan diakhir. Dengan kombinasi dari DSPC akan lebih meningkatkan stabilitas dari liposom. Setelah itu akan dilakukan pengadukan dengan menggunakan *magnetic stirrer* 250 rpm dengan waktu selama 30 menit pada suhu 60°C. Pengadukan 250 rpm menghasilkan ukuran partikel yang kecil sehingga menghasilkan kurva baku yang sesuai[7]. Dalam proses pembuatan liposom *kuersetin* menggunakan suhu 60° C untuk mencegah terjadinya *gel state* karena penggunaan fosfolipid sementara itu penambahan $ZnSO_4$ tujuannya adalah sebagai bahan pengompleks[8]

Sebelum dilakukan proses enkapsulasi suspensi liposom *kuersetin* akan diinkubasi selama 90 menit pada suhu 37°C. Proses pembentukan liposom dapat membutuhkan waktu tertentu untuk memastikan bahwa vesikel lipid memiliki struktur dan sifat fisik yang diinginkan. Waktu 90 menit dapat memberikan cukup waktu bagi liposom untuk berkembang dengan baik[9]. Penggunaan suhu 37°C karena liposom akan masuk kedalam tubuh sehingga 37°C itu dilihat dari kondisi tubuh manusia normal, dan liposom juga stabil di suhu 37°C[10].

Hasil menunjukkan organoleptik liposom berbentuk larutan opak yang ditandai dengan keruh berwarna kuning, dengan bau khas, larutannya pun terdispersi homogen serta terdapat endapan. Dapat dilihat pada gambar 1[11].



Gambar 1. Hasil liposom kuersetin

Tabel 2. Hasil Uji Organoleptik

Formula	Warna		Bau		Homogenitas	
	W ₀	W ₂₈	W ₀	W ₂₈	W ₀	W ₂₈
F1	Berwarna kuning	Berwarna kuning	Bau Khas	Bau Khas	Homogen	Homogen
F2	Berwarna kuning	Berwarna kuning	Bau Khas	Bau Khas	Homogen	Homogen
F3	Berwarna kuning	Berwarna kuning	Bau Khas	Bau Khas	Homogen	Homogen

Hasil yang ditemukan dari analisis larutan blanko dengan menggunakan kuersetin murni dengan konsentrasi yang dihasilkan yakni 5 ppm, 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, dan 25 ppm, memiliki nilai absorbansi sebesar 0,2613; 0,5633; 0,7603; 1,0330; dan 1,2730 yang telah diukur pada panjang gelombang 374,2 nm. Penggunaan kurva kuersetin ini dengan tujuan untuk mengetahui penentuan %EE dengan hasil regresi linear dari kuersetin. Dapat dilihat pada tabel 2

Tabel 3. Hasil Analisis Spektrofotometri UV-Vis Kuersetin Murni.

Konsentrasi	Absorbansi ($\lambda=374,2$ nm)	Persamaan garis
5	0,2613	$R^2 = 0,997$
10	0,5633	$a = 0,030$
15	0,7603	$b = 0,049$
20	1,0330	$y = 0,049x + 0,030$
25	1,2730	

Hasil telah menunjukkan hasil karakterisasi liposom kuersetin menggunakan spektrofotometri UV-Vis untuk F₁ sebesar 28,48 %, F₂ sebesar 31,62%, dan F₃ sebesar 32,42%. Dengan hasil dari ketiga formula F₃ memiliki nilai efisiensi penyerapan yang terbesar yakni 32,42% hal ini disebabkan semakin besar pengompleks yang digunakan maka semakin banyak senyawa aktif yang terenkapsulasi di dalam liposom[5]. ZnSO₄

bisa digunakan sebagai pengompleks maka dari itu variasi ZnSO₄ yang paling tinggi yang menghasilkan nilai efisiensi penyerapan yang paling besar. Tidak ada ketentuan khusus untuk menandakan vesikel telah memenuhi syarat, namun semakin tinggi persentasenya maka semakin banyak senyawa yang terjerap di dalam vesikel [12]. Dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 4. Hasil %EE Liposom Menggunakan Spektrofotometri UV-Vis

Formula	Absorbansi (λ=374,2 nm)	Entrapment Efficiency (%)
1	1,1467	28,48%
2	1,3014	31,62%
3	1,2700	32,42%

hasil karakterisasi liposom menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) dengan *Size Average* yang diperoleh dari F₁, F₂, F₃ secara berturut-turut 151 nm, 130,5 nm, dan 111 nm. Adapun nilai PDI (*Polydispersity Indeks*) F₁, F₂, dan F₃ berturut-turut 0,19, 0,195 dan 0,155. Ketiga formula tersebut dikatakan memenuhi syarat karena *range* ukuran nanopartikel berkisar antara 10-1000 nm[13]. Pada F₃ ukuran partikelnya paling kecil dibandingkan F₁ dan F₂ yakni 111 nm, hal ini dikarenakan semakin kecil ukuran partikel semakin besar luas permukaan yang memungkinkan semakin besar konsentrasi pengompleks yang terjerap[14]. Pada F₃ penggunaan pengompleks dengan rasio dan massa yang paling besar sehingga ukuran partikelnya lebih kecil.

Hasil PDI (*Polydispersity Indeks*) rata-ratanya untuk F₁ sebesar 0,19, F₂ sebesar 0,195, dan F₃ sebesar 0,155. Nilai PDI (*Polydispersity Index*) memenuhi persyaratan apabila ≤ 0,5 yang berarti distribusi ukuran partikel homogen[15]. Dari ketiga formula tersebut F₃ yang paling kecil PDI nya hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa formula lebih stabil bila nilai PDI (*Polydispersity Index*) lebih kecil karena nilai PDI (*Polydispersity Index*) yang lebih tinggi menunjukkan partikel yang dihasilkan tidak seragam yang akan menyebabkan formula lebih cepat terflokulasi. Dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 5. Hasil karakterisasi liposom menggunakan PSA (*Particle size analyzer*)

Formulasi	Size (nm)	Size Average (nm)	PDI (<i>Polydispersity Indeks</i>)	Rata-Rata PDI
F1	150	151	0,18	0,19
	152		0,20	
F2	130	130,5	0,20	0,195
	131		0,19	
F3	110	111	0,15	0,155
	112		0,16	

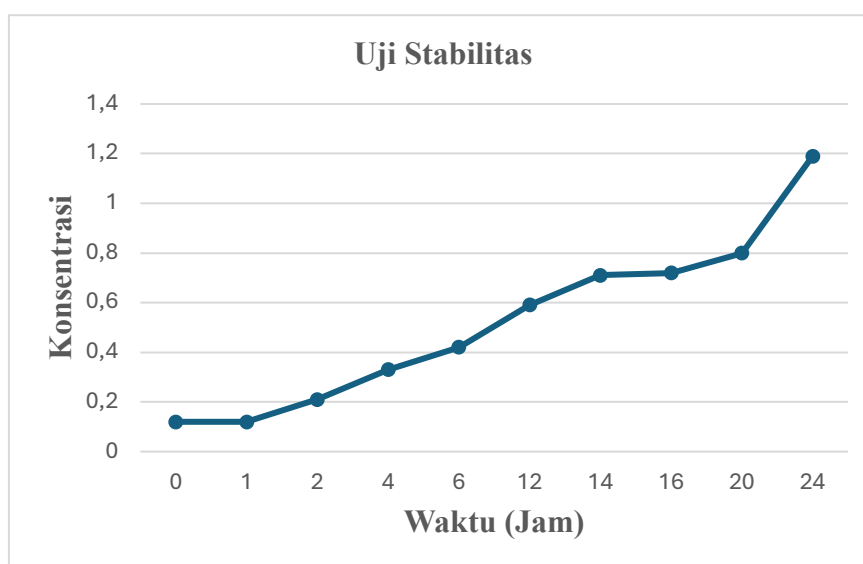
Hasil yang didapat Semakin tinggi panjang absorbansi pada kurva baku maka semakin tinggi pula konsentrasi semakin meningkat jumlah zat aktif [16]. Pernyataan ini menyimpulkan bahwa semakin tinggi konsentrasi maka semakin tinggi kadar kuersetin yang lepas dari dalam liposom, hal ini dikatakan tetap stabil karena dengan

nilai absorbansi mendapatkan hasil pengurangan kadar zat kuersetin dari dalam lipoom hanya berkurang 0,0001 mg setiap 2 jam. Dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 6. Hasil Uji Stabilitas Menggunakan *Dialysis Bag*

Waktu (Jam)	Absorbansi ($\lambda=374,2$ nm)	konsentrasi
0	1,1467	0,12
0,5	1,3014	-0,18
1	1,2700	0,12
2	0,0403	0,21
4	0,0465	0,33
6	0,0508	0,42
12	0,0593	0,59
14	0,0649	0,71
16	0,0654	0,72
20	0,0692	0,8
24	0,0885	1,9

Dalam penelitian ini menunjukkan indeks polydispersity yang sesuai karena pengaruh beberapa faktor diantaranya lamanya pengadukan dengan waktu yang sesuai menghasilkan ukuran nanopartikel yang sempurna [14]. Pada penelitian ini menggunakan $ZnSO_4$ sebagai penjerapan kuersetin di dalam liposom bahwa semakin besar konsentrasi $ZnSO_4$ maka semakin tinggi efisiensi penjerapan liposom kuersetin. Adapun beberapa faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas diantaranya pengadukan yang dapat memperkecil ukuran partikel. Reaksi pengadukan memperkecil ukuran partikel dengan mengandalkan gaya fisik seperti gesekan, tumbukan, dan kavitasi. Hal ini penting dalam berbagai aplikasi industri untuk meningkatkan homogenitas, stabilitas, dan bioavailabilitas. Dapat dilihat pada tabel 6.



Gambar 2. Kurva hasil uji stabilitas

Tubbing Dialysis sebagai membrane tabung dialisis adalah membran semi permeabel, biasanya terbuat dari selulosa asetat. Hal ini digunakan dalam dialisis, suatu proses yang melibatkan penghilangan zat terlarut dengan berat molekul sangat kecil dari suatu larutan, bersamaan dengan penyeimbangan larutan dalam buffer baru. *Dialysis Bag* mempunyai 66.000 Dalton Angka 66 ribu Dalton merujuk pada berat molekul *cut-off* pada kantong dialisis[17]. Ini mengindikasikan bahwa molekul dengan berat molekul kurang dari atau sama dengan 66.000 Dalton (Da) dapat lewat melalui kantong dialisis tersebut, sedangkan molekul yang lebih besar akan terperangkap di dalamnya. Liposom memiliki jutaan Dalton sehingga liposom akan tetap terperangkap didalamnya. Dapat dilihat pada gambar 2.

4. Kesimpulan

Liposom kuersetin dengan variasi konsentrasi pengompleks $ZnSO_4$ menggunakan metode *Active Loading* menghasilkan formula dan karakterisasi yang baik terhadap ketiga formulasinya dimana dilihat dari hasil pengamatan organoleptis, ukuran partikel dan efisiensi. Formula liposom kuersetin dengan variasi pengompleks $ZnSO_4$ dengan menggunakan metode *Active Loading* menghasilkan efisiensi penjerapan lebih tinggi dibandingkan dengan metode *Passive Loading* yang hasilnya dibawah 10%. Hasil ketiga formula yakni F_1 28,48 %, F_2 sebesar 31,62% dan F_3 sebesar 32,42%. Kestabilan liposom kuersetin pada penyimpanan setelah 28 hari tidak mengalami perubahan warna dan hasilnya homogen, selain itu kestabilan liposom dapat diuji dengan *Dialysis Bag* dan didapatkan hasilnya stabil dalam *range* konsentrasi dengan selisih 0,0001 mg selama 24 jam pengadukan di *magnetic stirrer*.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada dosen pembimbing dan dosen penguji, dosen-dosen, staf pegawai, dan kepada semua pihak yang terlibat dan membantu penelitian ini

Referensi :

- [1] Kamal., Mohammad Shah et al. 2016 *Cervical Tuberculous Lymphadenitis: Clinico-demographic Profiles of Patients in a Secondary Level Hospital of Bangladesh*. Pakistan journal of medical sciences vol. 32.3: 608-12. <https://doi.org/10.12669/pjms.323.9550>
- [2] Madaan, V., Arsh, C., Mahesh, K., dan Ajay, B., 2014, „*Emulsion Technology and Recent Trends in Emulsion Applications*“, International Research Journal of Pharmacy. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.0507108>
- [3] Akbarzadeh, A., Sadabady, R.R., Davaran, S., Joo, S.W., Zarghami, N., Hanifehpour, Y., Samiei, M., Kouhi, M., Koshki, K.N., 2013. *Liposome: classification, preparation, and applications*. *Nanoscale Research Letters*, p.1-9. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-102>.
- [4] Heloiza R. Barbosa, Marilis V. Marques, and Bayardo B. Torres 2015 Advance Organizer for Teaching Bacterial Metabolism From the Departments of Microbiology, Institute of Biomedical Sciences, Biochemistry, Institute of Chemistry, University of São Paulo, São Paulo, SP 05508-900, Brazil
- [5] Griffin Pauli, Wei-Lun Tang dan Shyh-Dar Li 2019. *Development and Characterization of the Solvent-Assisted Active Loading Technology (SALT) for Liposomal Loading of Poorly Water-Soluble Compounds*. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090465>

- [6] Diana Lady Yunita Handoyo, Sri Nur Atiqah, Novenda Anden Bimala. 2022. *Karakteristik Sistem Niosom Dengan Variasi Span 60 Menggunakan Quercetin Sebagai Model Obat*. Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy Situbondo, Malang. Vol 3. No 2. Hal 84-91. <https://doi.org/10.35316/tinctura.v3i2.1987>.
- [7] Lale Budi Hutami Rahayu, Ika Oktavia Wulandari, Djoko Herry Santjojo, Akhmad Sabarudin 2018. *Pengaruh Kecepatan Pengadukan terhadap Karakteristik Nanopartikel Fe₃O₄ dengan Pelapisan Permukaan berbasis Polivinil Alkohol dan Glutaraldehyd sebagai agen Crosslinker*
- [8] Kent T. J. Chen, Malathi Anantha¹, Ada W. Y. Leung, Jayesh A. Kulkarni, Gardenia G. C. Militao, Mohamed Wehbe, Brent Sutherland, Pieter R. Cullis, Marcel B. Ba, 2020. *Characterization of a liposomal copper(II)-quercetin formulation suitable for parenteral use*, 202-215. <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00674-7>.
- [9] Syifa Rohadatul'Aisy 2020. *Pengaruh Jenis Dan Massa Maltodekstrin Terhadap Stabilitas Aktivitas Antioksidan Minuman Sari Murbei (Morus Alba L.)* Serbu Program Studi Kimia Departemen Pendidikan Kimia Fakultas Pendidikan Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pendidikan Indonesia Bandung.
- [10] Wijaya, Padil 2023. *Pertumbuhan dan Produksi Bawang Merah (Allium ascalonicum L.) yang Diaplikasi Biochar Sekam Padi dan Tiga Jenis Cendawan = Growth and Production of Shallots (Allium ascalonicum L.) Applied with Rice Husk Biochar and Three Types of Fungus*. Thesis thesis, Universitas Hasanuddin.
- [11] Sinko, P. J., 2012, *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika edisi 5*, diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB, 706, Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC
- [12] Bonita, N., Darusman, F., dan Priani, S. E., 2021. *Kajian Pustaka Sistem Penghantaran Etosom untuk Senyawa Bahan Alam yang Berkhasiat Antioksidan*. 7(2):320-325.
- [13] Indah Nurdiani, Suwardiyono Suwardiyono, Laeli Kurniasari, 2021 *Pengaruh Ukuran Partikel Dan Waktu Perendaman Ampas Tebu Pada Peningkatan Kualitas Minyak Jelantah Jurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Wahid Hasyim Semarang*. <https://doi.org/10.31942/inteka.v6i1.4451>
- [14] Donna Imelda, Amalia Khanza, Dita Wulandari 2019. *Pengaruh ukuran partikel dan suhu terhadap penyerapan logam tembaga (Cu) dengan arang aktif dari kulit pisang kepok (Musa paradisiaca formatypica)* Jurnal Teknologi 6 (2), 107-118 Frisch, N.C. & Frisch, L.E. 2006. *Psychiatric mental health nursing*. (3rd edition). Canada: Thomsom DImar Learning
- [15] Fitrya, Fithri, N. A., Haryati, A., dan Wijaya, D. P., 2021. *Preparation and Characterization of Ethosome Loading Petai Pods Extraxt (Parkia speciosa Hassk)*. Science and Technology Indonesia. 6(1):19-24. <https://doi.org/10.26554/sti.2021.6.1.19-24>
- [16] Siregar. 2008. *Kinematika Kimia*. Medan: USU Press
- [17] Masaru Yamazaki, Soichi Itoh, Naomi Sasaki Kazuhisa Tanabe & Mitsuru Uchiyama 2001 *Modification of the Dialysis Membrane Method for Drug Release from Suppositories*