

OPTIMASI FORMULA LIPOSOM EKSTRAK ETANOL KULIT MARKISA UNGU (*Passiflora edulis Sims*) DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL

OPTIMIZATION OF THE LIPOSOME FORMULA OF PURPLE PASSOCION PEEL (*Passiflora edulis Sims*) ETHANOL EXTRACT USING FACTORIAL DESIGN METHOD)

Devina Chandra¹, Monica Suryani², Steven Tandiono³, Yusuf Gunawan Pasaribu^{1,2,3,4}
 Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sari Mutiara Indonesia

Korespondensi penulis: Universitas Sari Mutiara Indonesia
 Email: devinazchandraz94@gmail.com

Abstrak. Penghantaran obat mempengaruhi efek obat dalam tubuh menuju organ target, oleh karena itu diperlukan suatu sistem penghantaran obat seperti liposom. Pada pembuatan sediaan liposom membutuhkan optimasi formula pada lecithin dan kolesterol yang merupakan komponen utama pembuatan liposom. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui formula liposom yang optimal dengan variasi lecithin dan kolesterol yang mempunyai efek paling bagus. Penelitian diawali dengan penyiapan dan identifikasi kulit markisa ungu, dilanjutkan dengan memformulasikan menjadi sediaan liposom, serta uji evaluasi mutu liposom. Hasil organoleptik menunjukkan kombinasi lecithin dan kolesterol bentuk cair dengan warna coklat pada F1(4000:40 mg) dan berwarna coklat muda pada F2 (4000:80 mg), F3 (7000:40 mg), dan F4 (7000:80 mg). Uji mutu liposom ekstrak kulit markisa ungu memiliki persentase efisiensi penjerapan yaitu 87,24, 80,45, 87,65, dan 80,74%; nilai ukuran partikel yaitu 733,31; 476,78; 157,03; dan 229,91 nm; nilai viskositas yaitu 1,67; 3,30; 3,79; dan 11,46 cPs; nilai daya sebar yaitu 8,83; 9,46; 8,43; dan 7,93 cm; nilai pH yaitu 5,53; 5,83; 5,56; dan 5,86. Kesimpulan pada penelitian ini didapatkan formula yang optimal pada sediaan liposom ekstrak kulit markisa ungu dengan perbandingan lecithin 7000 mg dan kolesterol 40 mg; serta F3 memiliki efek paling bagus mendekati prediksi mutu formula liposom yang optimal.

Kata Kunci : kulit markisa ungu, liposom, lecithin, kolesterol

Abstract. Drug delivery affects the effects of drugs in the body towards target organs, therefore a drug delivery system such as liposome was needed. Liposome preparations requires optimization of the formula for lecithin and cholesterol which are the main components for liposome. The aim of this research was to determine the optimal liposome formula with variations of lecithin and cholesterol that has the best effect. The research began with the preparation and identification of purple passion fruit skin, followed by formulating it into a liposome preparation, as well as testing the quality of the liposome. Organoleptic results show a combination of lecithin and liquid cholesterol with a brown color in F1(4000:40 mg) and a light brown color in F2 (4000:80 mg), F3 (7000:40 mg), and F4 (7000:80 mg). The quality test of purple passion fruit peel extract liposome had an adsorption efficiency percentage of 87.24, 80.45, 87.65, and 80.74%; particle size value was 733.31; 476.78; 157.03; and 229.91 nm; viscosity value was 1.67; 3.30; 3.79; and 11.46 cPs; spreadability value was 8.83; 9.46; 8.43; and 7.93 cm; pH value was 5.53; 5.83; 5.56; and 5.86. The conclusion of this research was that the optimal formula was obtained for the liposome preparation of purple passion fruit peel extract with a ratio of 7000 mg lecithin and 40 mg cholesterol; and F3 has the best effect in approaching optimal liposome formula quality predictions.

Keywords : Purple passion fruit peel, liposomes, lecithin, cholesterol

PENDAHULUAN

Efek obat dalam tubuh sangat dipengaruhi oleh cara penghantarannya menuju organ target, karena obat seringkali mengalami beberapa hambatan yang mengakibatkan berkurangnya efektivitas obat. Oleh karena itu diperlukan suatu sistem penghantaran obat (*Drug Delivery System*) yang dapat menghantarkan obat langsung menuju target, baik berupa reseptor, jaringan maupun organ di dalam tubuh (Kaparissides *et al*, 2006). Saat ini liposom menjadi salah satu yang paling pesat pengembangan dan penggunaannya (Laouini *et al*, 2012). Sifat bahan pembentuk liposom mirip dengan membrane sel sehingga liposom dapat dimanfaatkan untuk

membawa obat dengan berbagai macam rute pemberian tanpa dipengaruhi oleh sifat kelarutannya. Liposom menjadi suatu sistem penghantar yang menjanjikan bagi sebagian besar obat (Shasi *et al*, 2012). Formulasi bentuk liposom merupakan salah satu cara yang dapat diaplikasikan untuk mengatasi keterbatasan stabilitas zat aktif, salah satunya adalah mudah terdegradasi dikarenakan mudah rusak oleh faktor lingkungan. Salah satu zat aktif yang mudah terdegradasi adalah senyawa antioksidan, padahal penggunaannya sangat luas. Salah satu buah yang memiliki potensi sebagai antioksidan alami adalah buah markisa ungu.

Menurut Ngibad dan Fitria (2022) kulit markisa ungu memiliki kandungan antioksidan dengan IC_{50} sebesar 37,28 mg/L, dimana nilai IC_{50} dibawah 50 mg/L sudah tergolong antioksidan sangat kuat. Jika dibandingkan dengan buah markisa kuning (*Passiflora edulis var. flavicarpa*) dan yang lebih digemari, nilai IC_{50} nya sebesar 75,65 mg/L dimana markisa ungu lebih berpotensi sebagai antioksidan alami (Ngibad dan Fitria, 2022). Dalam industri pengolahan pangan, buah markisa ungu diolah sebagai sirup sari buah, selai, jeli dan bagian kulit tidak digunakan sehingga menjadi limbah atau yang paling sering dipakai sebagai pakan ternak. Dapat dilihat bahwa sebagian besar buah markisa ungu dijadikan limbah selama ini tidak dimanfaatkan melainkan dibuang begitu saja, padahal limbah kulit markisa ungu dapat berpotensi sebagai antioksidan alami tidak digunakan secara maksimal. Dengan penerapan teknologi liposom untuk sediaan topikal telah terbukti efektif dalam penghantaran obat dalam kulit, sehingga diharapkan efek antioksidan dari antosianin kulit buah markisa ungu dapat tercapai

Penelitian penggunaan kulit markisa ungu sebagai zat aktif liposom masih sedikit sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami potensi efek samping dan interaksi dengan senyawa lain. Dimana diperlukan komposisi yang optimal supaya terbentuk liposom yang mempunyai mutu saat diaplikasikan pada kulit, maka diperlukan sebuah optimasi formula dengan metode desain faktorial sehingga didapat sediaan liposom yang baik.

Desain faktorial adalah metode eksperimental yang digunakan untuk mempelajari bagaimana variasi dalam faktor-faktor tertentu mempengaruhi hasil atau respons dalam sebuah sistem. Pada penelitian ini faktor yang digunakan adalah lecithin dan kolesterol, sedangkan untuk level setiap faktor adalah variasi komposisi dari lecithin dan kolesterol

METODE PENELITIAN

Alat

Alat penelitian meliputi lemari pengering, penangas air, *blender*, *rotary evaporator*, beaker gelas, gelas ukur, tabung reaksi, rak tabung reaksi, pipet tetes, corong, labu ukur, cawan penguap, kaca arloji, mikroskop, kaca objek, desikator, cawan penguap, tanur, penjepit tabung, neraca analitik, wadah maserasi, PSA (*Particle Size Analyzer*), lemari asam, *magnetic stirrer*, pH meter, freezer, mesh 60, *ultra turrax*, dan viskometer *ostwald*.

Bahan

Bahan penelitian meliputi kulit buah markisa ungu, lecithin, kolesterol, kloroform, tween 80, dapar fosfat pH 7,4, etanol 96%, akuades, perkamen, pereaksi dragendroff, pereaksi mayer, HCl 2N, FeCl₃, H₂SO₄, serbuk magnesium, CH₃COOH, kertas saring, kloralhidrat, metanol.

Metode

Pembuatan Simplisia Kulit Markisa Ungu

Kulit buah markisa ungu yang telah dikumpulkan sebanyak 12 kg, di cuci bersih dan dipotong-potong. Kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan lalu dimasukkan pada lemari pengering pada suhu 40°C. Simplisia kering yang diperoleh selanjutnya dihaluskan menggunakan *blender* dan menghasilkan serbuk simplisia, kemudian diayak dengan mesh 60. Serbuk hasil ayakan disimpan dalam toples, terlindung dari cahaya (Satongaun *et al.*, 2011).

Karakterisasi Simplisia Kulit Markisa Ungu

Setelah kulit markisa ungu dibuat menjadi simplisia, maka dilakukan penetapan kadar air, penetapan kadar sari larut air, penetapan kadar sari larut etanol, penetapan kadar abu total, dan penetapan kadar abu tidak larut asam.

Pembuatan Ekstrak Kulit Markisa Ungu

Simplisia kulit markisa ungu 500 g di maserasi menggunakan etanol 96% sebanyak 3750 mL pada wadah tertutup rapat dalam waktu 24 jam. Hasil maserasi disaring dan didapatkan maserat dan diletakkan dalam wadah tertutup. Residu dilakukan maserasi kembali sebanyak 2 kali, maserat yang didapatkan kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* hingga didapatkan ekstrak kental (Widodo & Tukiran, 2021). Selanjutnya dilakukan skrining fitokimia golongan metabolit sekundernya meliputi uji alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid.

Rancangan Formula Liposom

Optimasi formula dengan desain faktorial 2^2 dengan penggunaan lecithin dan kolesterol, sehingga didapat 4 formula. Jumlah penggunaan lecithin pada range 4000–7000 mg dan kolesterol pada 40-80 mg pada tiap level dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1. Modifikasi Formula

Komposisi	Formula			
	F1	F2	F3	F4
F4Ekstrak	15%	15%	15%	15%
Lecithin	4000 mg	4000 mg	7000 mg	7000 mg
Kolesterol	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
Tween 80	2 mL	2 mL	2 mL	2 mL
Kloroform	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL
Dapar fosfat	100 mL	100mL	100 mL	100 mL
pH 7,4 (ad)				

Uji Mutu Liposom

1. Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan dengan mengamati secara visual bentuk, warna, bau liposom. Syarat liposom berbentuk cair, memiliki warna coklat, dan bau (Anwekar et al., 2011).

2. Uji Efisiensi Penjerapan

Liposom sebanyak 10 mL di sentrifugasi selama 30 menit dengan kecepatan 3500 RPM, hingga diperoleh supernatannya. Supernatan diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 422,7 nm.

3. Uji Ukuran Partikel

Penentuan ukuran partikel menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) dengan menimbang 0,25 mg sampel lalu dimasukkan ke dalam kuvet, kemudian ditambahkan aqua pro injeksi sampai 2,5 mg. Kuvet dimasukkan ke dalam holder alat PSA. Syarat ukuran partikel liposom yang memenuhi syarat memiliki ukuran 100 - 200 nm (Szekalska *et al.*, 2018) karena hambatan keadaan biologi, pengembangan sirkulasi liposom yang panjang berukuran besar (> 1000 nm).

4. Uji Viskositas

Pengukuran viskositas sediaan dilakukan menggunakan viskometer ostwald. Viskometer ostwald ditekankan menggunakan statif kemudian sampel sebanyak 5 ml dituang ke dalam alat, selanjutnya dihisap menggunakan *bulb* pada pipa b sampai tanda batas. Sampel dibiarkan mengalir dari tanda n ke m dan dihitung waktunya menggunakan *stopwatch*.

5. Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan dengan cara diambil sampel sebanyak 0,5 g diletakkan pada kaca

datar, kemudian kaca lainnya diletakkan di atasnya dan dibiarkan selama 1 menit. Setiap formula dilakukan 3 kali pengulangan. Setelah itu, ditambahkan beban 50 g beban didiamkan selama 1 menit dan diukur diameter konstan (Sugihartini, 2015).

6. Uji pH

Uji ini dilakukan untuk memastikan bahwa pH sediaan liposom sesuai dengan pH kulit sehingga tidak menimbulkan iritasi saat diaplikasikan. Pengukuran pH diukur menggunakan pH meter yang telah dibakukan sebagaimana mestinya sehingga mampu mengukur harga pH hingga 0,02 unit pH menggunakan elektroda indikator. Setiap formula dilakukan 3 kali pengulangan, pH diukur pada temperatur $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (Purwaningsih dkk., 2007). Persyaratan pH sediaan topikal yaitu antara 4,5-6,5.

Analisa Data

Data-data hasil uji ukuran partikel, uji daya sebar, uji viskositas, dan uji pH dianalisis dengan Design expert 13.0.5.0 menggunakan metode factorial design untuk memperoleh formula yang optimum. Hasil data pengujian diolah untuk validasi sediaan menggunakan uji T- Sample (Wardaniyah Z L, 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

KARAKTERISASI SIMPLISIA KULIT MARKISA UNGU

Hasil pengujian kadar air, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, kadar abu total, dan kadar abu tidak larut asam sesuai dengan persyaratan Materia Medika Indonesia. Hasil karakterisasi simplisia kulit buah markisa ungu dapat dilihat pada tabel

Tabel 2. Hasil Karakterisasi Simplisia

Parameter	Hasil (%)
Kadar Air	2,31
Kadar Sari Larut Air	4,83
Kadar Sari Larut Etanol	21,23
Kadar Abu Total	13,10
Kadar Abu Tidak Larut Asam	1,11

RENDEMAN DAN SKRINING FITOKIMIA EKSTRAK KULIT MARKISA UNGU

Simplisia 500 g direndam dengan etanol 96% sebanyak 5 L memperoleh rendemen sebesar 13%, rendemen ekstrak dinyatakan baik jika hasil rendemen $>10\%$. (Sani *et al.*, 2014). Hasil skrining fitokimia golongan metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, terpenoid yang terkandung pada kulit buah markisa ungu dapat tertarik ke dalam pelarut. Hasil skrining fitokimia etanol kulit buah markisa ungu dapat dilihat pada tabel:

Tabel 3. Hasil Skrining Fitokimia

Senyawa Metabolit Sekunder	Pereaksi	Hasil
Alkaloid	Bouchardat	Endapan hitam (+)
	Mayer	Endapan kuning (+)
	Dragendroff	Endapan jingga (+)

Flavonoid	Serbuk Mg + Amil alcohol + HCl pekat	Warna merah (+)
Saponin	HCl 2N	Busa stabil (tinggi busa 1 cm) (+)
Tanin	FeCl3 1%	Warna hijau Kehitaman (+)
Terpenoid	Lieberman Bouchardat	Cincin kecoklatan atau violet maupun cincin biru Kehijauan (+)

Hasil Uji Mutu Liposom Ekstrak Kulit Markisa Ungu

1.Uji Organoleptik

Berdasarkan tabel menunjukkan bahwa formula sediaan liposom ekstrak etanol kulit markisa ungu F1 berbentuk cair, berwarna coklat, dan berbau khas letichin sedangkan F2, F3, F4 berbnetuk cair, berwarna cokelat muda, dan berbau khas letichin.

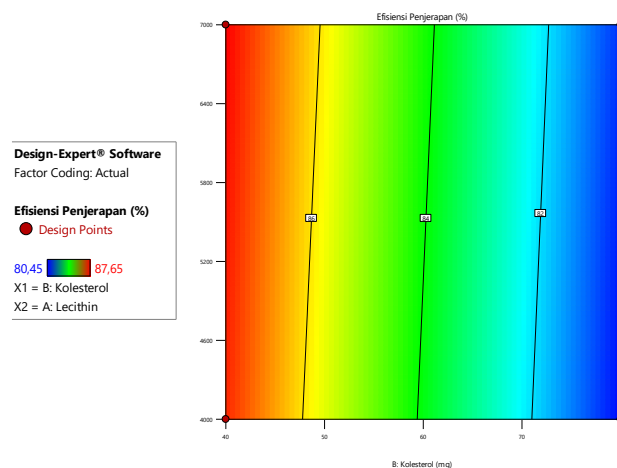
2.Uji Efisiensi Penjerapan

Hasil pengukuran efisiensi penjerapan liposom ekstrak kulit markisa ungu yang didapat secara berturut-turut 87,24%, 80,45%, 87,65%, dan 80,74%, dimana semua sediaan melewati syarat 60%.

Tabel 4. Pengujian Efisiensi Penjerapan

Formula	Absorbansi	Efisiensi Penjerapan (%)
1	0,0207	87,24
2	0,2347	80,45
3	0,0082	87,65
4	0,2257	80,74

Hasil penelitian selanjutnya diolah kembali menggunakan software Design Expert 13. Tingkat kepercayaan yang digunakan adalah 95% . Persamaan yang didapat untuk efisiensi penjerapan adalah $Y = 84,02 + 0,175 \cdot X1 - 3,425 \cdot X2 + 0,03 \cdot X1X2$. Dari persamaan didapat contour plot peningkatan jumlah lecithin meningkatkan efisiensi penjerapan dan kolesterol dapat menurunkan efisiensi penjerapan. Daerah merah menunjukkan prediksi efisiensi penjerapan sedangkan warna biru menunjukkan prediksi efisiensi penjerapan rendah. Kombinasi antara lecithin dan kolesterol memiliki koefisien negatif yang menunjukkan bahwa interaksi antara kedua komponen tersebut apabila dicampurkan dapat menurunkan respon efisiensi penjerapan sediaan.



Gambar 1. Contour plot efisiensi penjerapan

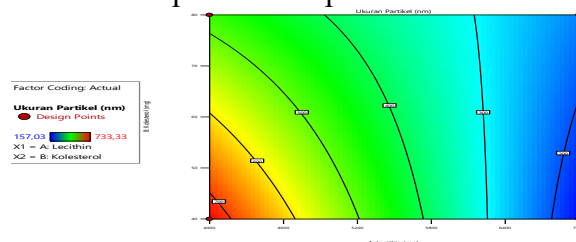
3. Uji Ukuran Partikel

Hasil yang di dapat F1, F2, F3, dan F4 berturut-turut 733,31; 476,78; 157,03; dan 229,91 nm, keempat formula tergolong dalam ukuran nanopartikel karena berukuran dibawah 1000 nm (Tiyaboonchai, 2003), akan tetapi formula liposom yang baik ukuran partikelnya di 100-200 nm. Ukuran partikel menurun saat kandungan lecithin tinggi, dapat dilihat dari formula 3 dan 4, ini dikarenakan lecithin merupakan komponen utama dalam pembuatan struktur liposom.

Tabel 5. Pengujian Ukuran Partikel

Formula	Ukuran Partikel (nm)
1	733,31
2	476,78
3	157,03
4	229,91

Hasil penelitian selanjutnya diolah kembali menggunakan software Design Expert 13. Tingkat kepercayaan yang digunakan adalah 95% . Persamaan yang didapat untuk ukuran partikel adalah $Y = 399,2575 - 205,7875 \cdot X_1 - 45,9125 \cdot X_2 + 82,35 \cdot X_1X_2$. Dari persamaan didapat contour plot peningkatan jumlah lecithin dan kolesterol dapat menurunkan ukuran partikel. Daerah merah menunjukkan prediksi ukuran partikel yang tinggi sedangkan warna biru menunjukkan prediksi ukuran partikel yang rendah. Kombinasi antara lecithin dan kolesterol memiliki koefisien positif yang menunjukkan bahwa interaksi antara kedua komponen tersebut apabila dicampurkan dapat menaikkan respon ukuran partikel.



Gambar 2. Contour plot ukuran partikel

4. Uji Viskositas

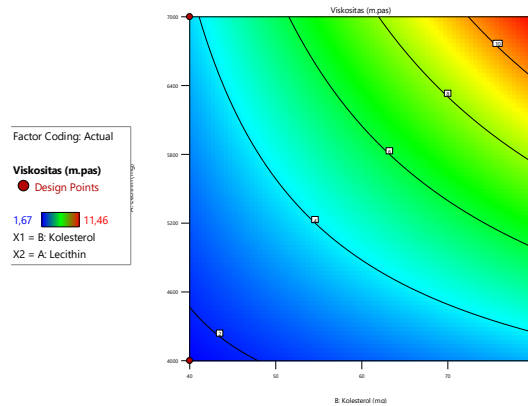
Hasil yang didapat sediaan liposom F1, F2, F3, dan F4 memiliki nilai viskositas 1,67; 3,30; 3,79; dan 11,46 cPs. Dari data yang didapat dapat dilihat viskositas akan naik apabila jumlah lecithin bertambah, dapat dilihat pada formula 3 dan 4.

Tabel 6. Pengujian viskositas

Formula	Rata-rata (detik)	Viskositas (cPs)
F1	3,67	1,67
F2	7,74	3,30
F3	8,30	3,79
F4	24,99	11,46

Hasil penelitian selanjutnya diolah kembali menggunakan software Design Expert 13. Tingkat kepercayaan yang digunakan adalah 95% . Persamaan yang didapat untuk viskositas adalah $Y = 10,125 + 2,5625 \cdot X_1 + 2,3325 \cdot X_2 + 1,5025 \cdot X_1X_2$. Dari persamaan didapat contour plot dari viskositas sediaan liposom diatas dapat digunakan untuk menentukan area optimum untuk

memperoleh respon viskositas yang dikehendaki, terbatas pada level lecithin dan kolesterol yang diteliti. Warna biru menandakan nilai prediksi respon yang rendah dan warna merah menandakan respon yang tinggi. Interaksi antara lecithin dan kolesterol dapat menaikkan viskositas sediaan. Pada contour plot respon viskositas bahwa semakin tinggi konsentrasi lecithin dan kolesterol maka nilai viskositas semakin tinggi berada pada warna jingga kemerahan (nilai 10 cPs), sedangkan pada lecithin dan kolesterol level rendah mampu menurunkan nilai viskositas berada pada warna biru (nilai 2 cPs). Viskositas yang optimal diharapkan memudahkan pada saat pengemasan dan kenyamanan pada saat digunakan.



Gambar 3. Contour plot pengujian viskositas

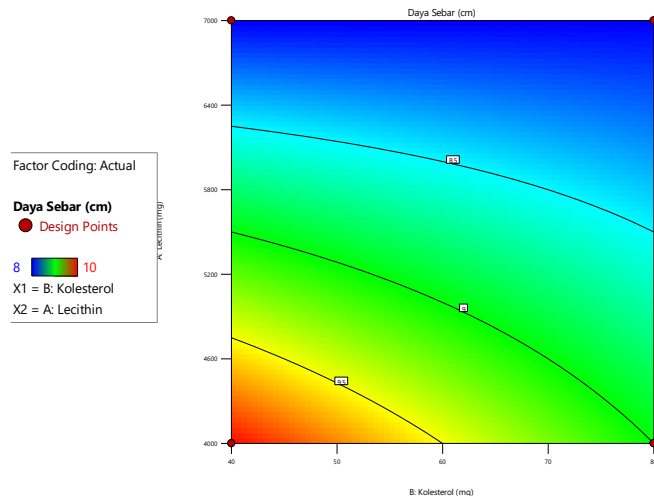
5. Uji Daya Sebar

Hasil yang didapat sediaan liposom F1, F2, F3, dan F4 memiliki nilai daya sebar 9,83; 9,46; 8,43; dan 7,93 cm. Dari data yang didapat dapat dilihat daya sebar akan turun apabila jumlah lecithin bertambah, dapat dilihat pada formula 3 dan 4. Untuk syarat daya sebar sediaan topikal yang baik ada pada 5-7 cm, akan tetapi dikarenakan nilai viskositas liposom yang rendah memengaruhi nilai daya sebar yang semakin tinggi hingga melewati syarat yang baik.

Tabel 7. Pengujian daya sebar

Formula	Daya Sebar (cm)			Rata-rata (cm)
	1	2	3	
1	10	10	9,5	9,83
2	9,3	9,5	9,6	9,46
3	8	8,7	8,6	8,43
4	8	8	7,8	7,93

Hasil penelitian selanjutnya diolah kembali menggunakan software Design Expert 13. Tingkat kepercayaan yang digunakan adalah 95%. Persamaan yang didapat untuk daya sebar adalah $Y = 0,75 - 0,75 \cdot X1 - 0,25 \cdot X2 + 0,25 \cdot X1X2$. Dengan demikian, terlihat pada contour plot peningkatan jumlah lecithin dan kolesterol dapat menurunkan daya sebar sediaan. Daerah merah menunjukkan prediksi daya sebar tinggi sedangkan warna biru menunjukkan prediksi daya sebar rendah. Kombinasi antara lecithin dan kolesterol memiliki koefisien positif yang menunjukkan bahwa interaksi antara kedua komponen tersebut apabila dicampurkan dapat menaikkan respon daya sebar sediaan.



Gambar 4. Contour plot pengujian daya sebar

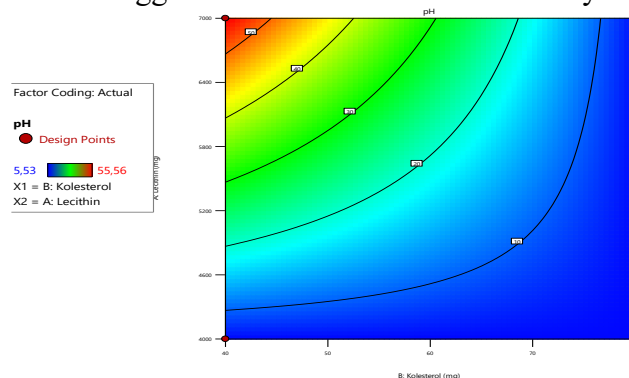
6.Uji pH

Hasil yang didapat sediaan liposom F1, F2, F3, dan F4 memiliki pH rata-rata 5,53; 5,83; 5,56; dan 5,86. Dari data yang didapat dapat dilihat pH akan naik apabila jumlah lecithin bertambah, dapat dilihat pada formula 3 dan 4. Untuk syarat pH yang baik ada pada 4,5-6,5 dan semua formula liposom memenuhi syarat.

Tabel 8. Pengujian pH

Formula	Replikasi			Rata-rata
	1	2	3	
1	5,5	5,6	5,5	5,53
2	5,8	5,9	5,8	5,83
3	5,5	5,6	5,6	5,56
4	5,9	5,8	5,9	5,86

Hasil penelitian selanjutnya diolah kembali menggunakan software Design Expert 13. Tingkat kepercayaan yang digunakan adalah 95% . Persamaan yang didapat untuk pH adalah $Y = 0,75 - 0,75 \cdot X1 - 0,25 \cdot X2 + 0,25 \cdot X1X2$. Dengan demikian, terlihat pada contour plot peningkatan jumlah lecithin dan kolesterol dapat menurunkan pH sediaan. Daerah merah menunjukkan prediksi pH tinggi sedangkan warna biru menunjukkan prediksi pH rendah. Kombinasi antara lecithin dan kolesterol memiliki koefisien 0 sehingga tidak ada interaksi dari keduanya.



Gambar 5. Contour plot pengujian pH

KESIMPULAN

Formula liposom yang optimal terhadap uji mutu liposom adalah perbandingan lecithin 7000 mg dan kolesterol 40 mg yang memiliki nilai *desirability* yang mendekati 1 dan memiliki efek paling bagus.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dapat dituliskan (jika dianggap perlu) untuk penyumbang dana, narasumber utama atau teknisi yang berpartisipasi dalam penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Aashigari, S., Goud, R., Vykuntam, U. & Potnuri, N., 2019. Stability Studies of Pharmaceutical Products. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 8(8):479-492.
- [2] Dewantari, D.R. dan Sugihartini, N. 2015. Formulasi dan Uji Aktivitas Gel Ekstrak Daun Petai Cina (*Leucaena glauca*, Benth) sebagai Sediaan Obat Luka Bakar. *Farmasains*. 2(5): 217-22.
- [3] Ditjen POM. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [4] Ditjen POM. (1995). Farmakope Indonesia. Edisi Keempat. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Hal. 1110-1224.
- [5] Farnsworth, N. R. 1966. Biological and Phytochemical Screening of Plants. *J.Pharm. Sci*. 55(3), 225-276.
- [6] Kaporissides, C., Alexandridou, S., Kotti, K., & Chaitidou, S. (2006). Recent advances in novel drug delivery systems. *Journal of Nanotechnology Online*. 2 :1-11.
- [7] Laouini, A., Jaafar-Maalej, C., Limayem-Blouza, I., Sfar, S., Charcosset, C., & Fessi, H. (2012). Preparation, characterization and applications of liposomes: state of the art. *Journal of Colloid Science and Biotechnology*. 1(2): 147-68.
- [8] Satongaun, W., R. Assawarachan, and A. Noomhorm.2011. The Influence of Drying Temperature and Extraction Methods on α -Mangostin in Mangosteen Pericarp. *J Food Sci Eng*. 1:85-92.
- [9] Shashi, K., Satinder, K., & Bharat, P. A Complete Review on : Liposomes. *International Research Journal Of Pharmacy*. (2012); 3(7): 10-16.
- [10] Szekalska, M., Czajkowska-Kośnik, A. and Winnicka, K. (2019). Nanostructured lipid carriers: A potential use for skin drug delivery systems, *Pharmacological Reports*. 71(1):156–166.
- [11] Tarukbua YSF, Queljoe ED, Bodhi W., (2018) Skrining fitokimia dan uji toksisitas ekstrak etanol daun Brotowali (*Tinospora crispa*(L.) Hook F. & T) dengan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi-Unsrat*. 7: 330–337.
- [12] Widodo, B. N., Tukiran. (2021). Aktivitas Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Markisa (*Passiflora Edulis Sims*) Dan Kulit Alpukat (*Persea americana Mill*) Terhadap Kelarutan Kalsium Oksalat. *Jurnal Kimia*. 15(2):121-130.