



Literatur Review : Peran Nanoteknologi Sediaan Liposom Dalam Sistem Penghantaran Obat Tertarget

Iin Lidia Putama Mursal¹, Khoirunnisa², Aulia Rizqi Septiani³, Frida Fatmawati⁴, Nabilla Atqia Shakira⁵, Nur Intan Wulansari⁶

^{1,2,3,4,5,6} Universitas Buana Perjuangan Karawang

Abstract

Received: 11 Juni 2023

Revised: 12 Juli 2023

Accepted: 23 Juli 2023

Teknologi nanopartikel saat ini telah menjadi tren baru dalam pengembangan sistem penghantaran obat. Partikel pada skala nanometer memiliki sifat fisik yang khas dibandingkan dengan partikel pada ukuran yang lebih besar terutama dalam meningkatkan kualitas penghantaran senyawa obat. Liposom adalah vesikel bulat yang terdiri dari satu atau lebih lapisan ganda fosfolipid konsentris yang membungkus inti berair. Metode yang dilakukan dalam penelitian ini yaitu dengan mencari database yang diambil dari berbagai artikel ilmiah melalui Google Scholar, Science Direct, PubMed dengan berbagai artikel yang di publikasikan pada tahun 2013-2023. Dan tujuan dilakukan penelitian ini yaitu mengetahui peran nanoteknologi sediaan liposom dalam sistem penghantaran obat tertarget. Untuk itu, molekul yang dikonjugasikan pada nanopartikel secara umum dimanfaatkan sebagai molekul pentarget guna meningkatkan selektivitas dari sistem nanopartikel secara keseluruhan.

Keywords:

Teknologi Nanopartikel, Sistem Penghantaran Obat, Sediaan Liposom

(*) Corresponding Author: fm20.khoirunnisa@mhs.ubpkarawang.ac.id

How to Cite: Mursal, I. L. P., Khoirunnisa, K., Septiani, A. R., Fatmawati, F., Shakira, N. A., & Wulansari, N. I. (2023). Literatur Review : Peran Nanoteknologi Sediaan Liposom Dalam Sistem Penghantaran Obat Tertarget. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8207260>

INTRODUCTION

Sistem penghantaran obat memegang peranan penting dalam proses penemuan terapi farmasetis baru pada publik. Pertimbangan fisikokimia dan molekuler meliputi kesetimbangan ion – molekul, kesetimbangan hidrofilik – lipofilik, proses biofarmasetika, metabolisme dan biodegradasi, afinitas obat – reseptor, pertimbangan fisiologis, serta biokompatibilitas dari sistem menjadi faktor utama yang umum diperhatikan dalam melakukan penelitian pada bidang ini. Meskipun demikian, semakin majunya pemahaman terhadap mekanisme yang terjadi di dalam tubuh membuat berbagai masalah yang pada mulanya kurang diperhatikan menjadi bahan pertimbangan yang harus dicarikan solusinya (Martien *et al.*, 2013).

Nanoteknologi merupakan salah satu teknologi yang melibatkan molekul dengan ukuran kurang dari 1000 nanometer (Ayumi, 2018). Aplikasi nanoteknologi dalam berbagai bidang seperti kimia, biologi, fisika, dan rekayasa genetika menjadi sangat menarik di beberapa tahun terakhir (Kurniasari dan Atun, 2017). Beberapa jenis pengembangan nanoteknologi yang sangat pesat yaitu *nano-medicine*, nanoemulsi dan nanopartikel. Penelitian tentang nano menjadi perhatian penting bagi peneliti dunia dikarenakan penelitian ini dapat diaplikasikan dengan

sangat luas seperti dalam bidang biomedis, elektronik dan optik (Duncan dan Bevan, 2015).

Liposom adalah suatu vesikel berair yang dikelilingi oleh membran lipid lapis ganda unilamellar atau multilamellar, terbentuk secara spontan ketika fosfolipid dihidrasi dengan sejumlah air. Liposom mulai dikembangkan oleh Bangham pada tahun 1965 sebagai sistem penghantaran obat, sejak itu mulai banyak penelitian tentang liposom yang digunakan untuk *drug targeted* karena sistem ini mudah dimodifikasi (Syahrani, 2013).

Masuknya obat ke dalam liposom harus terukur dengan alat ukur. Bila pemasukan obat kurang, maka rasio obat per lipid juga kurang. Hal ini akan berkaitan dengan pencapaian tingkat terapeutik obat atau akan memerlukan sejumlah besar lipid untuk mencapai tingkat tersebut. Bila cara pemasukan obat tidak efisien maka akan kehilangan zat aktif selama proses tersebut sehingga penggunaan liposom sebagai penghantar obat menjadi tidak efisien dan tidak ekonomis. Sebagai pembawa obat, liposom dapat membawa molekul obat dengan berbagai cara, yaitu terikat dengan membran liposom, terintekalasi di antara dwilapis lipid, terlarut dalam dwilapis lipid atau terlarut di dalam vesikel. Molekul obat dapat larut dalam air, terionisasi atau membentuk kompleks hidrofob dengan asam nukleat atau makromolekul lain tanpa berikatan secara fisik (Syahrani, 2013).

Persyaratan lain penggunaan liposom sebagai pembawa obat adalah stabilitas, baik fisik, kimia, maupun biologi dan jumlah lapisan membran lipid per liposom. Untuk bahan obat yang bersifat lipofil, bentuk liposom multilamellar merupakan pilihan utama, karena jumlah obat yang akan dibawa, yang terikat dengan membran, akan lebih banyak. Untuk bahan yang bersifat hidrofil, besarnya vesikel liposom, yang umumnya hanya terdiri atas satu lapisan membran menentukan jumlah obat yang akan dibawa (Syahrani, 2013).

METHODS

Metode penulisan yang digunakan dalam pembuatan review artikel ini adalah metode penulisan komperatif dengan mengumpulkan berbagai sumber yang didapat dari beberapa jurnal penelitian dengan kriteria *inklusi* melalui Google Scholer, Science Direct, PubMed dengan berbagai artikel yang di publikasikan pada tahun 2013-2023 menggunakan kajian pustaka dengan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris.

RESULTS & DISCUSSION

NANOTEKNOLOGI

Nanoteknologi adalah ilmu dan rekayasa dalam penciptaan material, struktur fungsional, maupun piranti dalam skala nanometer. Dalam terminologi ilmiah, nano berarti 10^{-9} (0,000000001). Satu nanometer adalah seperseribu mikrometer, atau sepersatu juta millimeter, atau sepersatu miliar meter (Sriyanti, 2013). Peran nanoteknologi begitu penting dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi untuk kesejahteraan kehidupan manusia. Material atau struktur yang mempunyai ukuran nano akan mempunyai sifat – sifat yang berbeda dari material asalnya (Apriandanu, 2013).

PERAN NANOTEKNOLOGI

Peran nanoteknologi dalam perkembangan penelitian telah sampai berfokus pada deteksi molekul mengenai berbagai penyakit seperti kanker (Soares *et al.*, 2018). Kanker merupakan penyakit tidak menular yang ditandai dengan adanya sel/jaringan abnormal yang bersifat ganas, tumbuh cepat tidak terkendali dan dapat menyebar ke tempat lain dalam tubuh penderita. Sel kanker bersifat ganas dan dapat menginvasi serta merusak sel – sel normal di sekitarnya sehingga merusak fungsi jaringan tersebut. Penyebaran (metastasis) sel kanker dapat melalui pembuluh darah maupun pembuluh getah bening. Sel penyakit kanker dapat berasal dari semua unsur yang membentuk suatu organ, dalam perjalanan selanjutnya tumbuh dan menggandakan diri sehingga membentuk massa tumor (Kemenkes RI, 2022). Kanker menyerang siapa saja baik pria maupun wanita, anak – anak ataupun dewasa. Banyak sekali jenis kanker yang menyerang manusia, namun ada beberapa jenis kanker sering menyerang pada jenis kelamin, atau umur tertentu. Contoh peran nanoteknologi dalam pengobatan tertarget dimana kombinasi antara nanoteknologi dan biologi molekuler mengarahkan perkembangan formulasi obat menuju nanobioteknologi (Bakewell *et al.*, 2017). Tantangan dalam nanoteknologi tersebut adalah penghantaran ke tempat yang spesifik, ketidakstabilan plasma, dan biomarker yang relevan. Aplikasi penting nanoteknologi adalah pembuatan nanomaterial yang digunakan untuk diagnosis dan terapi simultan. Penelitian target dua tujuan ini telah melahirkan istilah baru yaitu *Teranostik* yang digunakan untuk diagnosis dan terapi pada saat bersamaan. Pendekatan *teranostik* akan sangat menguntungkan dalam mengidentifikasi respon pengobatan tertentu berdasarkan fenotip molekuler yang spesifik dengan adanya penggabungan fungsi pencitraan molekuler dengan terapi yang diberikan (Hapuarachchige dan Artemov, 2020). Material berukuran nano yang umum digunakan untuk tujuan *teranostik* adalah nanopartikel polimerik, nanopartikel berbasis lipid, *dendrimer*, *cage* protein, dan inorganik nanopartikel. Partikel berukuran nano akan lebih banyak menempel pada permukaan jaringan memungkinkan kapasitas pemuatan pencitraan *imaging*, obat terapeutik, atau bagian penargetan yang tinggi. Karakteristik nanopartikel memberikan keuntungan untuk aplikasi *teranostik* yaitu lebih dapat melokalisasi lesi patologis pada kasus kanker, bisa melakukan *ekstravasasi* dari pembuluh darah ke jaringan tumor dan dapat tertahan di lokasi tumor. Efek permeabilitas dan retensi dari nanopartikel meningkat karena akumulasi yang selektif di jaringan tumor dan juga di daerah peradangan (Khan *et al.*, 2019).

LIPOSOM

Liposom pertama kali ditemukan pada 1960-an oleh ahli hematologi Inggris Dr. Alec D. Bangham dan kolaborator di Institut Babraham, Universitas Cambridge, dan laporan pertama diterbitkan pada tahun 1964 (Bangham dan Horne, 1964). Liposom didefinisikan sebagai suatu struktur bola koloid yang dibentuk oleh perakitan sendiri molekul lipid amfifilik dilarutan, seperti fosfolipid (Sebaaly *et al.*, 2016). Membran liposom dapat terdiri dari satu atau lebih lapisan ganda lipid (lamela) yang diorganisasikan di sekitar cairan internal inti, dengan gugus kepala polar berorientasi pada fase air dalam dan luar (Nisini *et al.*, 2018).

Struktur Liposom

Menurut strukturnya, liposom diklasifikasikan berdasarkan jumlah lipid *bilayers* (lamellae) dan pada ukuran vesikel (Gbr. 2). Berdasarkan lamelarisasinya, liposom dapat diklasifikasikan sebagai *unilamellar* (ULV, semua rentang ukuran),

multilamellar (MLV, >500 nm) dan *vesikel multivesikular* (MVV, >1000 nm) (Akbarzadeh *et al.*, 2013 ; Emami *et al.*, 2016). ULV juga dapat dibagi berdasarkan ukurannya menjadi tiga kategori, *unilamellar* kecil vesikel (SUVs, 20 – 100 nm), vesikel *unilamellar* besar (LUVs, >100 nm) dan raksasa vesikel *unilamellar* (GUVs, >1000 nm). ULV ditandai dengan adanya suatu bilayer tunggal, dengan kemampuan lebih untuk enkapsulasi senyawa hidrofilik. MLV menyajikan dua atau lebih lapisan ganda lipid konsentris yang diatur oleh struktur, menguntungkan untuk enkapsulasi senyawa lipofilik. MVV mencakup beberapa kecil vesikel non-konsentris yang terperangkap dalam lapisan ganda lipid tunggal dan cocok untuk enkapsulasi bahan hidrofilik bervolume besar (Emami *et al.*, 2016). Selain ukuran vesikel, jumlah lamela juga mempengaruhi jumlah senyawa tertentu untuk dienkapsulasi dalam liposom (Akbarzadeh *et al.*, 2013 ; Olusanya *et al.*, 2018). Sebagai alternatif, formulasi tipe vesikel yang inovatif adalah liposom multikompartemen (MCL). MCL secara struktural terdiri dari dua yang berbeda jenis vesikel yang terhubung melalui antarmuka bilayer yang ketat dan dikembangkan sebagai sistem pengiriman kendaraan tunggal untuk senyawa kombinasi (Latorre *et al.*, 2016).

Jenis Liposom

Formulasi liposom yang cocok dapat dicapai dengan memilih liposom yang memadai komposisi, fungsionalisasi dan bahkan strategi penargetan, sebagaimana dikembangkan lebih dalam bagian berikut. Pemilihan fosfolipid, kelompok kepala dan panjang rantai, juga karena rasio komponen liposom adalah fitur penting untuk menentukan keamanan, stabilitas, dan efisiensi liposom (Kapoor *et al.*, 2017). Selain itu, kemampuan liposom sebagai sistem penghantaran obat dapat dipengaruhi oleh jumlah dan kekakuan lapisan ganda lipid, ukuran, muatan permukaan, organisasi lipid dan modifikasi permukaan (Sebaaly *et al.*, 2016).

LIPOSOM DALAM NANOTEKNOLOGI

Liposom sebagai sistem penghantaran obat telah meningkatkan terapi untuk berbagai biomedis aplikasi dengan menstabilkan senyawa terapeutik, mengatasi hambatan seluler dan serapan jaringan, dan meningkatkan biodistribusi senyawa ke situs target *in vivo* (Hua dan Wu, 2013). Obat yang dimuat ke dalam liposom dilindungi dari peristiwa yang terjadi secara fisiologis, seperti degradasi enzimatik, kimia dan inaktivasi imunologi dan pembersihan plasma cepat, berkontribusi untuk meningkatkan dan perpanjangan aksinya. Karena obat ada di dalam liposom, ada minimalisasi *eksposur* ke jaringan sehat, mengurangi efek samping yang tidak diinginkan dibandingkan dengan bentuk obat bebas (Bozzuto dan Molinari, 2015).

Tabel 1. Peran Nanoteknologi Sediaan Liposom dalam Sistem Penghantaran Obat Tertarget

Judul	Penulis	Peran Nanoteknologi
Liposome-Based Drug Delivery Systems in Cancer Immunotherapy	(Zili <i>et al.</i> , 2020)	Sebagai strategi imunoterapi kanker di masa depan yang dapat dikombinasikan dengan terapi lain, termasuk kemoterapi, radioterapi, dan fototerapi
Design of Liposomes as Drug Delivery System for Therapeutic Applications	(Guimarães <i>et al.</i> , 2021)	Sebagai komponen gabungan yang dapat di fungsikan dengan ligan spesifik untuk meningkatkan kemampuannya

		sebagai sistem penghantaran obat
Novel Drug Delivery Systems Based on Silver Nanoparticles, Hyaluronic Acid, Lipid Nanoparticles and Liposomes for Cancer Treatment	(Hussein <i>et al.</i> , 2021)	Sebagai <i>platform</i> untuk aplikasi terapeutik dan teranostik pada terapi antikanker
Ultraflexible Liposome Nanocargo as a Dermal and Transdermal Drug Delivery System	(Sudhakar <i>et al.</i> , 2021)	Sebagai pembawa vesikular pada penghantaran obat baru untuk sediaan topikal transdermal
Liposomal Drug Delivery Systems for The Treatment of Leishmaniasis	(Tuon <i>et al.</i> , 2022)	Sebagai sistem penghantaran obat-obat baru untuk pengobatan leishmaniasis pada manusia, seperti amfoterisin liposoma yang telah berhasil untuk terapi leishmaniasis
Liposomal Drug Delivery and Its Potential Impact on Cancer Research	(Bhattacharya <i>et al.</i> , 2022)	Sebagai pengembangan beberapa metode baru untuk menyiapkan dan mengkarakterisasi liposom yang paling efisien untuk terapi kanker

Macam – Macam Metode

Metode Invasive

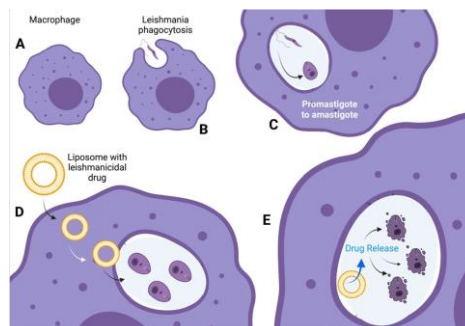
Metode ini digunakan dengan cara memberikan obat langsung ke sistem saraf pusat serta penggunaan sistem transportasi atau pembawa yang dirancang menargetkan obat ke sistem saraf pusat, seperti liposom dan nanopartikel (Winarti, 2015).

Metode Sonokimia

Metode sanokimia merupakan metode pembuatan nanokapsul dengan sifat pelepasan obat yang ditargetkan. Metode ini dilakukan melalui serangkaian reaksi kimia yang dipicu oleh suhu dan tekanan tinggi yang dihasilkan dengan radiasi ultrasound frekuensi tinggi (Fauziah *et al.*, 2020).

SISTEM PENGHANTARAN OBAT

Sistem penghantaran obat tertarget merupakan metode pemberian obat untuk pasien dengan meningkatkan konsentrasi obat dalam bagian tubuh yang di targetkan secara spesifik (Patra *et al.*, 2018). Dalam hal ini, sistem penghantaran obat tertarget mampu mengoptimalkan efek terapeutik dan meminimalkan efek samping obat,



Gambar1. Sistem pelepasan obat agen leishmanicidal dalam liposom. Pada leishmaniasis, makrofag (A) terinfeksi parasit (bentuk promastigote (B) yang berubah di dalam lisosom menjadi bentuk amastigote (C). Obat dengan aktivitas leishmani-cidal yang dienkapsulasi dalam liposom dapat dilepaskan di dalam lisosom (D) mengikuti penetrasi makrofag oleh liposom (E)

juga akan meningkatkan kepatuhan pasien. Sistem penghantaran obat lebih diminati karena segi farmasetiknya, segi farmakokinetik dan segi farmakodinamik (Rani dan Paliwal, 2014). Dalam pengembangan sistem penghantaran obat ini, terdapat 3 komponen utama yaitu agen terapeutik, *targeting group*, dan sistem pembawa. Nanopartikel adalah partikel koloid atau padatan dengan diameter yang berkisar dari 10 – 1000 nm. Nanopartikel dengan menggunakan polimer dapat dimanfaatkan untuk sistem penghantaran tertarget, meningkatkan bioavailabilitas, pelepasan obat terkendali, atau melarutkan obat untuk penghantaran sistemik serta dapat melindungi agen terapeutik yang disebabkan oleh degradasi enzim (Hapsari dan Puspitasari, 2018).

CONCLUSION

Dapat disimpulkan bahwa nanoteknologi dapat menjadi suatu sistem penghantaran obat tertarget yang dimana pengobatannya dapat meminimalisir efek samping dengan aplikasi pentingnya berupa pembuatan nanomaterial yang digunakan untuk diagnosis dan terapia simultan. Adapun dengan itu, liposom sebagai sistem penghantaran obat telah terbukti mampu meningkatkan efek terapi obat karena obat yang ada di dalam liposom, ada minimalisasi *eksposur* ke jaringan sehat, mengurangi efek samping yang tidak diinginkan dibandingkan dengan bentuk obat bebas. Dalam hal ini, penghantaran obat tertarget sangat dimaksimalkan karena sudah melalui penghantaran obat baru berupa sediaan liposom.

REFERENCES

- Ayumi, D., Sumaiyah, S., dan Masfria, M. Pembuatan Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Ekor Naga (*Rhaphidophora pinnata* (L.f.) Schott) Menggunakan Metode Gelasi Ionik. *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*. 2018. 1(3):029-033.
- Bakewell, S. J., Carie, A., Costich, T. L., Sethuraman, J., Semple, J. E., Sullivan, B., Martinez, G. V., Dominguez Viqueira, W., dan Sill, K. N. Imaging The Delivery Of Drug-Loaded, Iron-Stabilized Micelles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2017. 13(4):1353-1362.
- Calixto, G. M. F., Bernegossi, J., Freitas, L. M., Fontana, C. R., dan Chorilli, M. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Photodynamic Therapy of Cancer: A Review. *Molecules*. 2016. 21(3):1-18.
- Calixto, G., Bernegossi, J., Fonseca-Santos, B., dan Chorilli, M. Nanotechnology-based Drug Delivery Systems for Treatment of Oral Cancer: A Review. *Internasional Journal of Nanomedicine*. 2014. 3719-3735.

- Duncan, G. A., dan Bevan, M. A. Computational Design of Nanoparticle Drug Delivery Systems for Selective Targeting. *Nanoscale*. 2015. 7(37):15332-15340.
- Fauziah, N. A. N., Priani, S. E., dan Mulyanti, D. 2022. Kajian Pengembangan Sediaan Nanokapsul Terkonjugasi Asam Folat untuk Penghantaran Tertarget Agen Sitotoksik pada Terapi Kanker. *Bandung Conference Series: Pharmacy*. July 2019, Bandung, Indonesia. pp. 281-290.
- Gazi, A. S., dan Krishnasailaja, A. Applications of Nanoparticles in Drug Delivery System: A Review. *Current Trends in Phytomedicine and Clinical Therapeutics*. Gavin Publishers. 2019. 1(1):1-6.
- Guimarães, D., Cavaco-Paulo, A., dan Nogueira, E. Design of Liposome as Drug Delivery System for Therapeutic Applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. 601:120571.
- Hapsari, T. D., dan Puspitasari, I. M. Potensi Kitosan Dalam Sistem Penghantaran Obat Tertarget Pada Organ Paru Hati Ginjal Dan Kolon. *Farmaka*. 2018. 16(2):54-63.
- Hapuarachchige, S., dan Artemov, D. Theranostic Pretargeting Drug Delivery and Imaging Platforms in Cancer Precision Medicine. *Frontiers in Oncology*. 2020. 10(1131):1-8.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. *Waspada Penyakit Kanker*. Kemenkes RI. Jakarta.
- Khan, I., dan Saeed, K. Nanoparticles: Properties, Applications And Toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2019. 12(7):908-931.
- Khoerunnisa, R., Toni, R. M., Kamal, Z. M., Widyanengsih, E., Yuniarsih, N., dan Allahuddin. Maksimalisasi Peran Nanoteknologi Sediaan Proniosom Dalam Sistem Penghantaran Obat Tertarget: REVIEW ARTIKEL. *Jurnal Pendidikan dan Konseling*. 2023. 5(1):855-860.
- Kurniasari, D., dan Atun, S. Pembuatan Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Temu Kunci (*Boesenbergia Pandurata*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Alginat. *Jurnal Kimia Dasar*. 2017. 6(1):31-35.
- Martien, R., Adhyatmika., Irianto, I. D. K., Farida, V., dan Sari, D. P. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmaseutik*. 2013. 8(1):133-144.
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., Diaz-Torres, L. A., Grillo, R., Swamy, M. K., Sharma, S., Habtemariam, S., dan Shin, H. S. Nano Based Drug Delivery Systems: Recent Developments And Future Prospects. *Journal of Nanobiotechnology*. 2018. 16(71):1-33.
- Priyo, W. Manfaat Nanopartikel di Bidang Kesehatan. *Majalah Farmasetika*. 2017. 2(4):1-3.
- Ramadon, D., dan Mun'im, A. Pemanfaatan Nanoteknologi Dalam Sistem Penghantaran Obat Baru Untuk Produk Bahan Alam. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2016. 14(2):118-127.
- Rani, K., dan Paliwal, S. A Review On Targeted Drug Delivery: Its Entire Focus On Advanced Therapeutics And Diagnostics. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*. 2014. 2(1):328-331.

- Rizvi, S. A. A., dan Saleh, A. M. Application of Nanoparticle Systems in Drug Delivery Technology. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018. 26(1):64-70.
- Sholikhah, M., Apriyanti, R., dan Sarmadi. Penerapan Teknik Nanopresipitasi Pada Nanoenkapsulasi Teofilin dengan Variasi Konsentrasi Polimer dan Surfaktan. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2023. 5(1):29-36.
- Soares, S., Sousa, J., Pais, A., dan Vitorino, C. Nanomedicine: Principles, Properties, And Regulatory Issues. *Frontiers in Chemistry*. 2018. 6(360):1-15.
- Sudhakar, K., Fuloria, S., Subramaniyan, V., Sathasivam, K. V., Azad, A. K., Swain, S. S., Sekar, M., Karupiah, S., Porwal, O., Sahoo, A., Meenakshi, D. U., Sharma, V. K., Jain, S., Charyulu, R. N., dan Fuloria, N. K. Ultraflexible Liposome Nanocargo as a Dermal and Transdermal Drug Delivery System. *Nanomaterials*. 2021. 11(2557):1-20.
- Sung, Y. K., dan Kim, S. W. Recent Advances in Polymeric Drug Delivery Systems. *Biomaterials Research*. 2020. 24(12):1-12.
- Suparno, A. C., Rubinadzari, N., dan Kasasiah, A. Generasi Berikutnya: Sel Punca Mesenkim Sebagai Sistem Penghantaran Obat Berbasis Sel. *Majalah Farmasetika*. 2022. 7(2):121-140.
- Tuon, F. F., Dantas, L. R., Souza, R. M., Ribeiro, V. S. T., dan Amato, V. S. Liposomal Drug Delivery Systems for the Treatment of Leishmaniasis. *Parasitology Research*. 2022. 121(11):3073-3082.
- Ulfah, U. A., dan Musfiroh, I. Aplikasi Teknologi Nanopartikel Polimer Eter Selulosa Dalam Sistem Penghantaran Obat : Artikel Review. *Farmaka*. 2016. 14(1):191-202.
- Vega-Vásquez, P., Mosier, N. S., dan Irudayaraj, J. Nanoscale Drug Delivery Systems: From Medicine to Agriculture. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2020. 8(79):1-16.
- Winarti, L. Sistem Penghantaran Obat Tertarget, Macam, Jenis-Jenis Sistem Penghantaran, dan Aplikasinya. *STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi*. 2015. 10(2):75-81.
- Zili, G., Da Silva, C., Maaden, K., Ossendorp, F., dan Luis. Liposome-Based Drug Delivery Systems in Cancer Immunotherapy. *Pharmaceutics*. 2020. 12(11):1054.