

Penelitian

OPTIMASI KOMBINASI NATRIUM ALGINAT DAN KALSIMUM KLOORIDA (CaCl_2) SEBAGAI AGEN SAMBUNG SILANG NANOPARTIKEL EKSTRAK ETANOL DAUN KATUK (*Sauropus androgynus* (L.) Merr)

Akhmad Ngafif¹, Endang Diyah Ikasari¹, dan Lilies Wahyu¹
Ariani

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang,
Semarang Jawa Tengah, Indonesia

ABSTRAK

Obesitas didefinisikan sebagai keadaan dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebih di jaringan adipose sehingga dapat mengganggu kesehatan. Meningkatnya prevalensi obesitas merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Salah satu upaya pencegahan obesitas dapat dilakukan dengan memanfaatkan bahan alam di Indonesia antara lain daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr). Daun katuk mengandung senyawa kaempferol yang memiliki efek menurunkan lemak tubuh atau antiobesitas. Formulasi nanopartikel ekstrak etanol daun katuk dibuat dengan menggunakan polimer natrium alginat dan kalsium klorida (CaCl_2) sebagai agen sambung silang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan natrium alginat dan kalsium klorida (CaCl_2) pada karakteristik fisik dalam nanopartikel ekstrak etanol daun katuk, serta menentukan formula nanopartikel dengan karakteristik fisik optimal. Parameter yang dioptimasi adalah visual, transmitan, efisiensi penjerapan, distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial dan morfologi partikel pada formula optimal nanopartikel ekstrak etanol daun katuk. Berdasarkan Design Expert 10.0.1 dengan metode factorial design diperoleh formula optimal dengan perbandingan natrium alginat dan kalsium klorida (CaCl_2) sebesar 0,102% : 0,010%. Hasil prediksi yang didapatkan visual 3 (jernih); transmitan 90,66% dan efisiensi penjerapan 81,1359%. Hasil t-test menunjukkan hasil observasi tersebut berbeda tidak signifikan terhadap hasil prediksi menunjukkan bahwa persamaan dari masing-masing parameter optimasi adalah valid. Formula optimal mempunyai ukuran nanopartikel 54,59 nm sebesar 66,4% dan 440,1 nm sebesar 33,6%, indeks polidispersitas 0,465, zeta potensial -17,6 mV dan morfologi partikel dengan bentuk yang tidak sferis beragregat longgar.

Kata kunci : ekstrak etanol daun katuk, optimasi, natrium alginat, kalsium klorida (CaCl_2), dan nanopartikel.

ABSTRACT

*Obesity is defined as a condition with abnormal or excessive fat accumulation in adipose tissue so that it can interfere with health. The increasing prevalence of obesity was a major health problem worldwide. One effort to prevent obesity can be done by utilizing natural materials in Indonesia, including katuk leaves (*Sauropus androgynus* (L.) Merr). Katuk leaves contain kaempferol compounds which had the effect of reducing body fat or antiobesity. The nanoparticle formulation of katuk leaf ethanol extract made using a polymer of sodium alginate and calcium chloride (CaCl_2) as a crosslinking agent. This study aims to determine the effect of the use of sodium alginate and calcium chloride (CaCl_2) on physical characteristics in nanoparticle extracts of katuk leaf ethanol, and determine the nanoparticle formula with optimal physical characteristics. Optimized parameters were visual, transmittance, adsorption efficiency, particle size distribution, polydispersity index, zeta potential and particle morphology in the optimal formula of katuk leaf ethanol extract nanoparticles. Based on Design Expert 10.0.1 with the factorial design method, the optimal formula is obtained with a ratio of sodium alginate and calcium chloride (CaCl_2) of 0.102%: 0.010%. Visual prediction results obtained 3 (clear); transmitting 90.66% and absorption*



efficiency 81.1359%. The *t*-test results showed that these observations differed insignificantly to the results of the predictions indicating that the equation of each optimization parameter was valid. The optimal formula had 66.4% units 54.59 nm of size nanoparticles and 33.6% units 440.1 nm, 0.465 of polydispersity index, -17.6 mV of zeta potential and particle morphology with a non-spherical shape in a loose aggregate.

Keywords : *Katuk leaf ethanol extract, optimization, sodium alginate, calcium chloride (CaCl₂), and nanoparticles.*

1. PENDAHULUAN

Obesitas didefinisikan sebagai keadaan dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebih di jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu kesehatan (Soegondo, 2006). Daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr) memiliki aktivitas menurunkan lemak tubuh atau antiobesitas karena zat fitokimia yang terkandung di dalamnya. Pada penelitian Yu dkk (2006), menemukan senyawa aktif dalam daun katuk yaitu kaempferol yang dapat digunakan sebagai antiobesitas. Kandungan senyawa kaempferol dalam daun katuk memiliki permeabilitas yang buruk pada sistem gastrointestinal (Patonah dkk, 2017). Oleh karena itu, perlu adanya modifikasi sistem penghantaran obat untuk meningkatkan permeabilitas dari kaempferol, salah satunya dengan menggunakan sistem penghantaran nanopartikel.

Menurut Martien dkk, (2012) Nanopartikel dipandang sebagai carrier yang sangat baik untuk meningkatkan bioavailabilitas molekul dikarenakan ukurannya yang sangat kecil dan dapat menembus ruang antar sel dalam tubuh. Formulasi sediaan nanopartikel terdiri dari ekstrak etanol daun katuk, polimer alam natrium alginat dan agen sambung silang kalsium klorida (CaCl₂). Natrium alginat

yang disambung silang dengan kalsium klorida (CaCl₂) dapat dijadikan sebagai agen pembentuk sediaan nanopartikel yang lebih stabil dengan menggunakan metode gelas ionik. Metode gelas ionik ini dipilih karena memiliki keunggulan diantaranya aplikasi mudah, bahan mudah didapatkan, serta membutuhkan pelarut yang relatif sedikit. Penambahan polimer natrium alginat dan agen sambung silang kalsium klorida (CaCl₂) harus dilakukan dengan takaran yang tepat supaya mendapatkan nanopartikel dengan karakteristik fisik yang baik.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Objek Penelitian

Objek yang diteliti adalah karakteristik fisik nanopartikel ekstrak etanol daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr) meliputi visual, transmitan, dan efisiensi penyerapan dengan variasi konsentrasi polimer natrium alginat 0,1% - 0,5% dan agen sambung silang kalsium klorida (CaCl₂) 0,01% - 0,4%. Formula optimal dilakukan uji distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, dan morfologi nanopartikel.

2.2 Alat

Alat yang digunakan adalah neraca digital (O'Hauss), neraca analitik, alat-alat kaca, kertas saring, rotary evaporator, vial, magnetic stirrer, stopwatch, mikropipet,

vortek, sentrifugasi, sonikator (Branson 1800), spektrofotometer UV-Vis 1280 (Shimadzu), kuvet, Particle Size Analyzer (Malvern), Scanning Electron Microscopy (Jeol Jsm 6510 La).

2.3 Bahan

Bahan yang digunakan untuk pembuatan ekstrak adalah daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr) yang diperoleh dari hasil budidaya PT. Temu Gesang di Kelurahan Kalikuto kidul, Kalikuto, Grabag, Kabupaten Magelang, Jawa Tengah. Bahan technical grade adalah serbuk Mg, HCl, amil alkohol, HCl encer, dragendroff, FeCl_3 1%, asam asetat anhidrat, asam sulfat_(p), etanol 96%. food grade natrium alginat dan kalsium klorida (CaCl_2), analytical grade kuersetin dan etanol p.a.

2.4 Ekstraksi

Ekstraksi digunakan metode remaserasi dengan cara ditimbang sebanyak 100 gram serbuk simplisia daun katuk kering, direndam dengan etanol 96% sebanyak 1000mL selama 3 x 24 jam dengan penggantian cairan penyari setiap 24 jam. Perbandingan serbuk daun katuk dengan pelarutnya adalah 1:10 (w/v). Seluruh maserat dikumpulkan menjadi satu kemudian dipekatkan dengan rotary evaporator dengan suhu 70°C hingga diperoleh ekstrak kental daun katuk. Kaempferol termasuk zat aktif yang tahan panas sehingga aman apabila dipekatkan dengan suhu 70°C (Nurdianti dan Tuslinah, 2017).

2.5 Pembuatan Nanopartikel

Pembuatan nanopartikel ekstrak etanol daun katuk menggunakan perbandingan natrium alginat : kalsium klorida (CaCl_2) : Ekstrak etanol daun katuk (4:1:5). Ekstrak kental daun katuk ditimbang sebanyak 100 mg, kemudian dilarutkan dalam 100 mL etanol 96% sehingga didapatkan ekstrak etanol daun katuk dengan konsentrasi 1 mg/mL. Natrium alginat dan kalsium klorida (CaCl_2) ditimbang kemudian dilarutkan dengan aquadest dan dilakukan pengadukan dengan magnetic stirer sampai larut sempurna. Larutan Natrium alginat dimasukkan ke dalam vial, ditambahkan ekstrak etanol daun katuk kedalam vial yang berisi natrium alginat dan dilakukan pengadukan dengan magnetic stirrer selama 30 menit kecepatan 1500 rpm. Larutan Kalsium Klorida (CaCl_2) diambil menggunakan pipet volume kemudian ditambahkan kedalam vial yang berisi larutan natrium alginat dan ekstrak etanol daun katuk. Pengadukan kembali menggunakan magnetic stirer selama 30 menit. Larutan natrium alginat-Kalsium klorida (CaCl_2)-ekstrak etanol daun katuk yang terbentuk disonikasi selama 60 menit. Proses pembuatan nanopartikel dilakukan sebanyak 3 siklus yang bertujuan untuk memastikan bahwa bahan pembentuk ikat sliang natrium alginat dan natrium klorida (CaCl_2) dapat mengikat zat aktif pada ekstrak secara sempurna.

Tabel 1. Rancangan Formula Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr) sesuai Design Expert 10.0.1

Bahan (%)	F I	F II	F III	F IV
Ekstrak etanol daun katuk	1mg/mL	1mg/mL	1mg/mL	1mg/mL
Natrium alginat	0,5%	0,1%	0,5%	0,1%
Kalsium klorida (CaCl ₂)	0,4%	0,01%	0,01%	0,4%

2.6 Evaluasi Nanopartikel

Pengujian karakteristik fisik nanopartikel ekstrak etanol daun katuk meliputi uji visual, tranmsitan, dan efisiensi penyerapan. Formula optimal nanopartikel ekstrak etanol daun katuk yang didapatkan dari design expert 10.0.1 kemudian dilakukan pengujian visual, tranmsitan, efisiensi penyerapan, distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, dan morfologi nanopartikel.

2.6.1 Uji Visual

Uji visual dilakukan dengan cara melihat sediaan nanopartikel dengan menggunakan mata langsung. Uji visual bertujuan untuk mengetahui adanya partikel yang terbentuk antara ekstrak dengan agen sambung silang, terutama jika terjadi suatu endapan pada sediaan (Hendradi dkk, 2012).

2.6.2 Uji Transmittan

Persen Transmittan (%T) digunakan untuk mengukur kejernihan secara kuantitatif dari larutan atau sistem disperse. Nilai persen transmittan yang tinggi artinya ukuran partikel semakin kecil. Uji transmittan dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis 615 nm (Perdana, 2007).

2.6.3 Efisiensi Penyerapan

Penetapan kadar flavonoid total nanopartikel ekstrak etanol daun katuk untuk efisiensi penyerapan dilakukan dengan metode spektrofotometri UV-Vis. Efisiensi penyerapan obat dapat dilakukan dengan cara larutan nanopartikel disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 30 menit untuk mengendapkan nanopartikel secara sempurna. Supernatan kemudian diukur dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis 415,5 nm dan operating time 21 menit sebagai kadar obat bebas nanopartikel (w). Kemudian jumlah kadar ekstrak (W) dikurangi dengan kadar obat bebas nanopartikel (w) akan menunjukkan jumlah obat yang terjerap. Persentase efisiensi penyerapan dapat dihitung menggunakan persamaan berikut :

$$\text{Efisiensi Penyerapan (\%)} = \frac{W-w}{w} \times 100\%$$

2.6.4 Distribusi Ukuran Partikel

Ukuran dan distribusi nanopartikel diukur menggunakan alat Particle Size Analyzer (PSA). Distribusi ukuran partikel digunakan untuk memperkirakan distribusi secara in vivo, biologis, toksisitas, dan

kemampuan membidik dari sistem nanopartikel (Mohanraj dan Chen, 2006).

2.6.5 Indeks Polidispersitas

Indeks polidispersitas menggambarkan homogenitas larutan koloidal. Indeks polidispersitas memiliki range nilai dari 0 sampai 1. Dimana nilai yang mendekati 0 mengindikasikan disperse yang homogen, sedangkan nilai yang lebih besar dari 0,5 mengindikasikan heterogenitas yang tinggi (Avadi dkk., 2010).

2.6.6 Zeta Potensial

Zeta potensial diukur menggunakan alat zeta sizer. Uji ini digunakan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan nanopartikel. Nanopartikel dengan nilai potensial zeta lebih kecil dari -30 mV dan lebih besar dari +30mV memiliki stabilitas lebih tinggi (Murdock dkk., 2008).

2.6.7 Morfologi Nanopartikel

Bentuk dan keadaan permukaan nanopartikel dapat memberi informasi

tentang sifat pelepasan obat. Morfologi nanopartikel dilihat menggunakan alat Scanning Elctron Microscopy (SEM) dengan perbesaran tertentu.

Formula optimal yang diperoleh yaitu dengan membandingkan hasil observasi dengan hasil teoritis yang diperoleh melalui persamaan $Y = b_0 + b_1(A) + b_2(B) + b_{12} (A)(B)$, dimana Y adalah respon hasil percobaan, B_0, B_1, B_{12} adalah koefisien yang menggambarkan pengaruh interaksi, $(A)(B)$ adalah level bagian A, bagian B, kemudian dilakukan uji T (Bolton dan Charles, 2004).

3. HASIL PENELITIAN

Ekstrak kental yang diperoleh sebanyak 13,6403 gram dan didapatkan rendemen ekstrak sebesar 13,64%. Uji karakteristik fisik nanopartikel ekstrak etanol daun katuk dilakukan untuk mengetahui pengaruh kombinasi natrium alginat dan kalsium klorida ($CaCl_2$) dalam nanopartikel. Hasil uji karakteristik fisik nanopartikel ekstrak etanol daun dapat dilihat pada tabel 2.



Gambar 1. Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr)

Tabel 2. Hasil Uji Karakteristik Fisik Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr)

Pengujian	F I	FII	FIII	FIV
Visual	2	3	3	2
Transmitan (%)	87,24 ± 0,2728	90,72 ± 0,7678	88,88 ± 0,3487	88,36 ± 0,7419
Efisiensi Penjerapan (%)	18,44 ± 3,1110	81,80 ± 2,5714	33,27 ± 1,6828	70,39 ± 2,2505

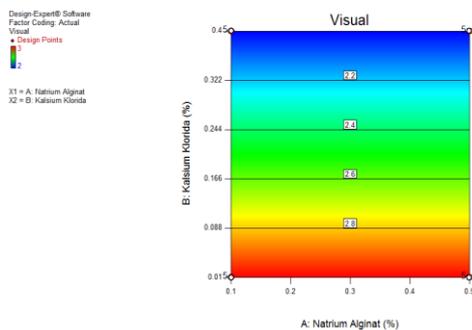
Keterangan:

- 1 : Mengendap
- 2 : Melayang
- 3 : Jernih

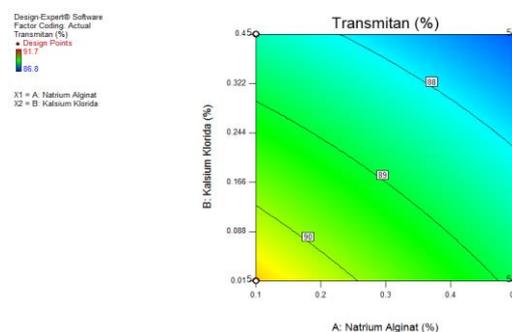
Formula I : Nanopartikel dengan Natrium alginat 0,5% dan CaCl₂ 0,4%
 Formula II : Nanopartikel dengan Natrium alginat 0,1% dan CaCl₂ 0,01%
 Formula III : Nanopartikel dengan Natrium alginat 0,5% dan CaCl₂ 0,01%
 Formula IV : Nanopartikel dengan Natrium alginat 0,1% dan CaCl₂ 0,4%
 Data tersebut merupakan rerata hasil dari 5 replikasi dengan simpangan baku (±).

Tabel 3. Persamaan Berdasarkan Design Expert 10.0.1

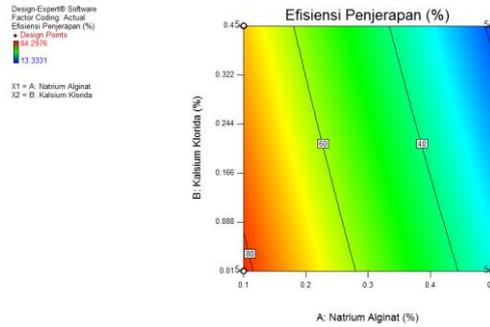
Respon	Persamaan
Visual	$Y = +3,02564 - 1,96791 \cdot 10^{-15} A - 2,56410 B + 5,58987 \cdot 10^{-15} AB$
Tranmsitan	$Y = +91,24513 - 4,64615 A - 6,51282 B + 4,61538 AB$
Efisiensi Penjerapan	$Y = +94,20635 - 121,11968 A - 27,08565 B - 21,84192 AB$



(a)



(b)



(c)

Gambar 2. Contour Plot Karakteristik Fisik Sediaan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Katuk Factorial Design (a). Visual, (b). Transmitan, (c). Efisiensi Penjerapan.

Pada hasil contour plot uji visual menunjukkan bahwa berapapun konsentrasi natrium alginat yang ditambahkan tidak memberikan pengaruh pada visual nanopartikel ditunjukkan dari contour plot yang terbentuk hanya berwarna orange kemerahan dan terlihat bahwa kalsium klorida (CaCl_2) memberikan pengaruh pada penurunan respon visual nanopartikel terlihat adanya gradasi warna pada contour plot yang semakin berwarna biru seiring peningkatan konsentrasi kalsium klorida (CaCl_2). Kombinasi polimer natrium alginat dan agen sambung silang kalsium klorida (CaCl_2) memberikan pengaruh meningkatkan visual nanopartikel ekstrak etanol daun katuk tidak terlalu signifikan.

Pengujian transmitan pada nanopartikel ekstrak etanol daun katuk bertujuan untuk mengukur kejernihan secara kuantitatif dari nanopartikel. Berdasarkan contour plot uji transmitan dapat dilihat bahwa natrium alginat dan kalsium klorida (CaCl_2) memberikan pengaruh pada penurunan respon transmitan yang ditandai dengan adanya

gradasi warna pada contour plot yang semakin biru.

Efisiensi penjerapan bertujuan untuk mengetahui kemampuan suatu polimer dalam melindungi zat aktif yang membentuk nanopartikel. Berdasarkan contour plot efisiensi penjerapan terlihat bahwa natrium alginat dan kalsium klorida (CaCl_2) memberikan pengaruh pada penurunan respon efisiensi penjerapan (%) yang ditandai adanya gradasi warna pada contour plot yang semakin biru.

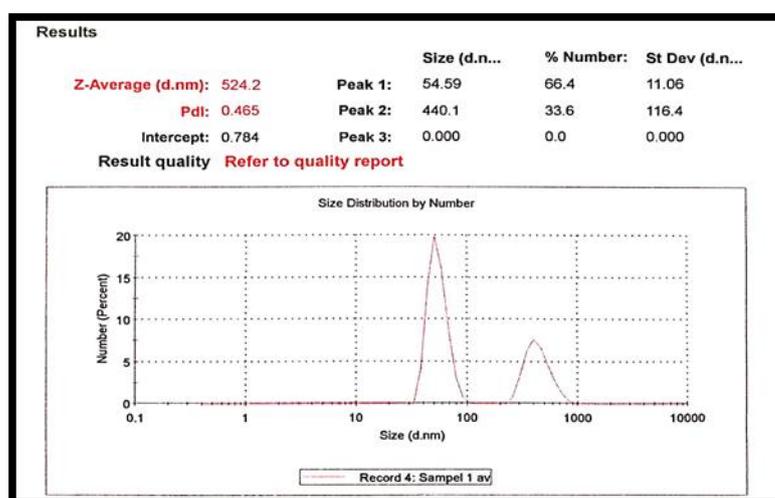
Penentuan formula optimal diperoleh dari perhitungan menggunakan Design Expert 10.0.1 metode factorial design dengan parameter optimasi visual, transmitan dan efisiensi penjerapan nanopartikel ekstrak etanol daun katuk. Formula optimal yang didapat adalah formula dengan konsentrasi natrium alginat 0,102% dan kalsium klorida (CaCl_2) 0,01%. Validasi persamaan dengan One T-Test Sample digunakan untuk membuktikan apakah persamaan Design Expert yang diperoleh sudah valid atau belum. Hasil T-Test disajikan pada tabel 4.

Tabel 4 memperlihatkan hasil dari masing-masing parameter uji, jika hasil percobaan dibandingkan dengan hasil teoretis untuk validasi persamaan Factorial Design, didapatkan hasil signifikasi $p > 0,05$. Nilai signifikasi $p > 0,05$ menunjukkan bahwa hasil yang diperoleh antara teoretis dan hasil percobaan

berbeda tidak signifikan yang berarti bahwa persamaan dari masing-masing parameter optimasi adalah valid. Setelah mendapatkan formula optimal selanjutnya dilakukan uji distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, dan morfologi nanopartikel.

Tabel 4. Hasil Pengujian Formula Optimal dan T-Test antara Hasil Teoretis dan Percobaan

Uji	Hasil percobaan	Hasil teoretis	Signifikasi hasil teoretis dengan hasil percobaan	Kesimpulan
Transmitan	90,660 ± 0,3007	90,709	0,761	Berbeda Tidak Signifikan
Efisiensi penjerapan (%)	81,136 ± 0,6666	81.506	0,329	Berbeda Tidak Signifikan



Gambar 3. Data Distribusi Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas Formula Optimal Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr)

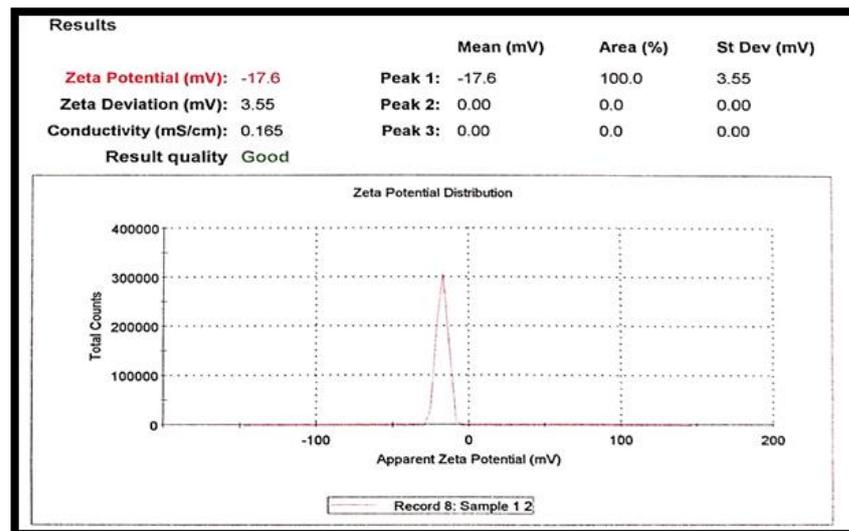
Penentuan ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel merupakan faktor penting dalam preparasi nanopartikel. Semakin kecil ukuran partikel dapat memberikan pelepasan obat yang lebih baik. Dari hasil distribusi ukuran partikel

pada gambar 3 yang diukur menggunakan alat particle size analyzer (PSA) didapatkan formula optimal memiliki ukuran partikel 54,59 nm sebesar 66,4% dan 440,1 nm sebesar 33,6% yang berarti memasuki rentang ukuran nanometer.

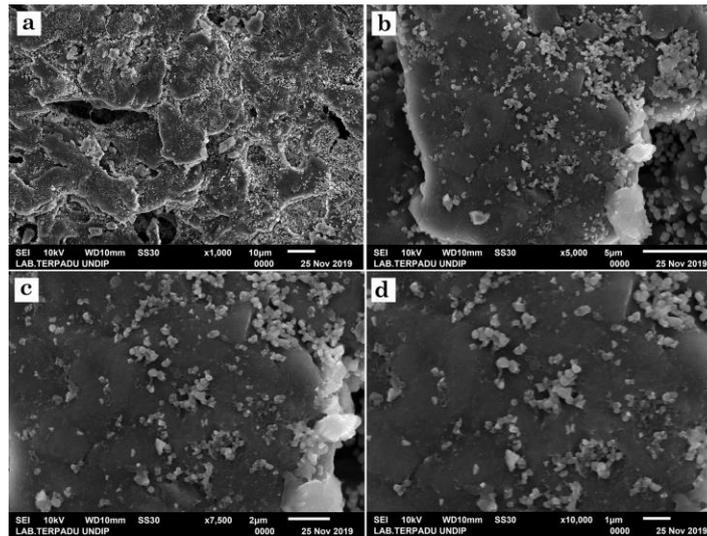
Indeks polidispersitas bertujuan untuk mengetahui keseragaman dari partikel. Nanopartikel dengan nilai Indeks polidispersitas adalah 1 memiliki distribusi ukuran yang sangat luas dan mengandung partikel besar atau agregat yang dapat mengalami sedimentasi (Malvern, 2005). Pada gambar 3 didapatkan nilai indeks polidispersitas pada formula optimal sebesar 0,465. Nilai indeks polidispersitas ini di bawah 0,7 yang berarti adalah kisaran atas yang mana algoritma distribusi beroperasi paling baik dan cukup homogen dengan nilai indeks polidispersitas yang mendekati 0.

Zeta potensial adalah nilai yang menunjukkan gaya tolak-menolak antara

partikel-partikel untuk memprediksi kestabilan larutan koloid. Nanopartikel dengan zeta potensial (+/-) 30 mV menunjukkan suspensi yang stabil (Babaei dan Jahanshahi, 2008). Dari hasil pengujian zeta potensial pada gambar 4 menunjukkan formula optimal memiliki nilai zeta potensial sebesar -17,6 mV. Hasil zeta potensial tersebut cukup baik karena nilai tidak terlalu tinggi dan tidak terlalu netral atau mendekati 0. Hal ini menggambarkan kondisi muatan permukaan nanopartikel yang cukup menimbulkan gaya tolak menolak antar partikel yang stabil.



Gambar 4. Data Zeta Potensial Formula Optimal Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr)



Gambar 5. Hasil Pengujian SEM Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Katuk Perbesaran 1000x (a), Perbesaran 5000x (b), Perbesaran 7500x (c) dan Perbesaran 10000x (d).

Karakterisasi nanopartikel dengan menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM) bertujuan untuk melihat morfologi permukaan partikel atau bentuk 3 dimensi partikel dan ukuran partikel tersebut melalui sebuah gambar. Hasil yang diperoleh pada pengujian SEM dengan perbesaran 10.000x mendapatkan bentuk nanopartikel ekstrak etanol daun katuk yang tersalut. Namun, memiliki bentuk yang tidak sferis dengan permukaan yang tidak merata dan membentuk agregat-agregat longgar (Gambar 5). Permukaan yang tidak merata disebabkan reaksi sambung silang polimer yang berjalan belum sempurna.

4. KESIMPULAN

1. Kombinasi antara natrium alginat dan kalsium klorida dapat berpengaruh pada peningkatan visual, transmittan, dan penurunan efisiensi penyerapan.
2. Perbandingan konsentrasi optimal nanopartikel ekstrak etanol daun katuk

(*Sauropus androgynus* (L.) Merr) berdasarkan Design Expert 10.0.1 dengan metode factorial design yakni natrium alginat 0,102% dan kalsium klorida (CaCl_2) 0,010%. Formula optimal nanopartikel ekstrak etanol daun katuk menghasilkan karakteristik fisik dengan Ukuran partikel 54,59 nm sebesar 66,4% dan 440,1 nm sebesar 33,6%, Indeks polidispersitas 0,465, Zeta potensial sebesar -17,6 mV dan Morfologi partikel dengan permukaan yang tidak sferis dan teragregat.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Avadi, M.R., Assal M.M.S., Nasser, M., Saideh, A., Fatemeh, A., Rassoul, D., dan Morteza, R. 2010. Preparation and Characterization of Insulin Nanoparticles Using Chitosan and Arabic Gum with Ionic Gelation Method. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 6 (1) : 58-63.

- [2] Bolton, S., dan Charles, B. 2004. *Pharmaceutical Statistic : Practical and Clinical Applications 4th Edition. Revised and Expanded*. New York : Marcel Dekker, Inc.
- [3] Hendradi, E., Tutiek, P., dan Arycko, A.S. 2012. Karakterisasi Sediaan Dan Uji Pelepasan Natrium diklofenak Dengan Sistem Mikroemulsi Dalam basis Gel HPC-M. *PharmaScientia*. 1 (2) : 17-29.
- [4] Jahanshahi, M., dan Babaei, Z. 2008. Protein Nanoparticle : A Unique System as Drug Delivery Vehicles. *African Journal of Biotechnology*. 7 (25) : 4926-4934.
- [5] Malvern. 2015. *A Basic Guide to Particle Characterization*. Grovemood Road : Malvern Instrument Limited.
- [6] Mohanraj, V.J., dan Chen, Y. 2006. Research Article Nanoparticle-A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 5 (1) : 561-573.
- [7] Murdock, R.C., Braydich-Stole, L., Schrand, A.M., Schlager, J.J., dan Hussain, S.M. 2008. Characterization of Nanoparticle Dispersion in Solution Prior to In Vitro Exposure using Dynamic Light Scattering Tehnique. *Toxicological Scince*. 101 (2) : 239-253.
- [8] Nurdianti, L., dan Tuslinah, L. 2017. Uji Efektivitas Antioksidan Krim Ekstrak Etanol Daun Katuk (Sauropus androynus (L.) Merr) Terhadap DPPH. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 17 (1) : 87-96.
- [9] Patonah., Elis, S., dan Ahmad, R. 2017. Aktivitas Antiobesitas Ekstrak Daun Katuk (Sauropus Androgynus L.Merr) Pada Model Mencit Obesitas. *Journal Pharmacy*. 14 (2) : 137-152.
- [10] Perdana, D. 2007. *Pengembangan Awal Sistem Pembawa Polimerik Berbasis Nanopartikel*. Bandung : Institut Teknologi Bandung.
- [11] Martien, R., Andhyatmika., Iramine, D., Irianto., Verda, F., Dian, P. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmaseutik*. 8 (1) : 132.