

**OPTIMASI FORMULASI NANOPARTIKEL EKSTRAK
ETANOL DAUN KELOR (*Moringa oleifera* L.) BERBASIS
POLIMER KITOSAN-ALGINAT TERKONJUGASI ASAM
FOLAT**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh:

LAURENTIA HELENA TIFFANY

08061282126076

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2025

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Optimasi dan Formulasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera L.*) Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat

Nama Mahasiswa : Laurentia Helena Tiffany

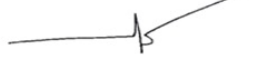

NIM : 08061282126076

Jurusan : Farmasi



Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **14 Januari 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 20 Januari 2025

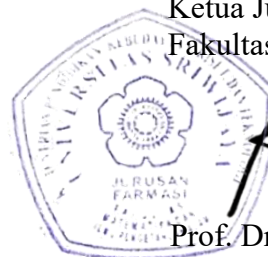
Pembimbing:

1. Dr. Apt. Shaum Shiyani, M.Sc.
NIP. 198605282012121005

(.....)
2. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.
NIP. 198605282012121005

(.....)

Pembahas:

1. Prof. Dr. Salni, M.Si.
NIP. 196608231993031002

(.....)
2. Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi dan Formulasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera L.*) Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat

Nama Mahasiswa : Laurentia Helena Tiffany

NIM : 08061282126076

Jurusan : Farmasi

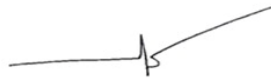
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **24 Februari 2025** dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Indralaya, 27 Februari 2025

Pembimbing:

1. Dr. Apt. Shaum Shiyani, M.Sc.

NIP. 198605282012121005

()

2. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.

NIP. 198605282012121005

()

Pembahas:

1. Prof. Dr. Salni, M.Si.

NIP. 196608231993031002

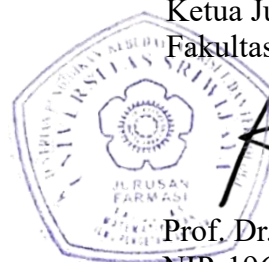
()

2. Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.

NIP. 197103101998021002

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 19680723199403200

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Laurentia Helena Tiffany

NIM : 08061282126076

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya ilmiah saya sendiri belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain dengan atau tanpa dipublikasikan telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 24 Februari 2025

Penulis,

A 10,000 Indonesian postage stamp is shown, featuring a signature in black ink over it. The stamp includes the text '10000', 'METER', and 'TEMA'.

Laurentia Helena Tiffany

NIM. 08061282126076

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIK**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Laurentia Helena Tiffany
NIM : 08061282126076
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Optimasi Formulasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 24 Februari 2025
Penulis,

A 10,000 Rupiah Indonesian postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '10000', 'METER', and 'TEMA'. The signature is in black ink and appears to be 'LHT'.

Laurentia Helena Tiffany
NIM. 08061282126076

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

”Percayalah kepada Tuhan dengan segenap hatimu, dan janganlah bersandar kepada pengertian sendiri. Akuilah Dia dalam segala lakumu, maka Ia akan meluruskan jalanmu”

Amsal 3:5-6

”Janganlah hendaknya kamu kuatir tentang apapun juga, tetapi nyatakanlah dalam segala hal keinginanmu kepada Allah dalam doa dan permohonan dengan ucapan syukur”

Filipi 4:6

“ Berbahagialah orang yang bertahan dalam pencobaan, sebab apabila ia sudah tahan uji, ia akan menerima mahkota kehidupan yang dijanjikan Allah kepada barang siapa yang mengasihi Dia”

Yakobus 1:12

Motto:

“ Kita hidup untuk saat ini, kita bermimpi untuk masa depan, dan kita belajar untuk kebenaran abadi”

KATA PENGANTAR

Puji Syukur atas kehadiran Tuhan Semesta Alam, Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi dengan judul “**Optimasi Formulasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera L.*) Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat**” yang dilakukan untuk menyelesaikan salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanawataa'la dan kekasihnya Nabi Muhammad SAW karena berkat izin, ridho, dan kehendak-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan penulisan skripsi ini.
2. Kedua orang tua tercinta, mama dan papa, serta kakak perempuanku yang selalu menjadi tempat ternyaman, memberikan doa, semangat, kekuatan, serta dukungan penuh baik secara moral maupun material. Terima kasih telah menjadi pendukung terbaik dan selalu menemani setiap langkah perjalanan yang penulis lalui.
3. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E, M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Dr. Hermansyah, M.Si. selaku Dekan FMIPA, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
4. Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyah, M.Sc. dan Ibu Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D., sebagai dosen pembimbing, yang telah dengan tulus meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, motivasi,

doa, nasihat, serta berbagai masukan dan dorongan kepada penulis, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

5. Bapak Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si., selaku dosen pembimbing akademik, yang senantiasa hadir memberikan bimbingan, motivasi, nasihat, serta berbagai masukan yang sangat membantu dalam kelancaran proses perkuliahan hingga terselesaikannya penyusunan skripsi ini.
6. Bapak Dr.rer.nat.apt. Mardiyanto, M.Si. dan Bapak Prof. Dr. Salni, M.Si selaku dosen pembahas dan penguji atas saran dan masukan yang diberikan sehingga penulisan skripsi menjadi lebih baik.
7. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si Bapak Dr. rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si. ; Ibu Indah Sholihah, M.Sc., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Bapak Shaum Shiyan, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M. Farm.klin., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Annisa Amriani, S. M. Farm, Apt.; Ibu Viva Starlista, M.Sc., Apt. dan Ibu Sternatami Liberitera, M. Farm, Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
8. Seluruh staff (Kak Erwin dan Kak Ria) dan analis laboratorium (Kak Fitri, dan Kak Tawan) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi tanpa hambatan.
9. Sahabatku, Lauren Monica, Elena Mutiara Dewi, Gabriella Tanzil, Cecilia Almeira Basri, dan Yutta Asti Puteri Adinda, atas ketulusan, dukungan, dan perhatian yang senantiasa menguatkan saya, terima kasih dari lubuk hati terdalam. Kehadiran kalian telah menjadi sumber semangat yang berarti bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Kakak asuhku dan adik asuhku 076 pride, kak civi, kak adel, rahma, dan aul. Terima kasih atas dukungan yang tak pernah surut, kesediaan menjadi

pendengar yang penuh empati, serta motivasi yang tak henti menguatkan, sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Kehadiran kalian menjadi sumber semangat dalam setiap prosesnya.

11. Kakak tingkat ku kak zila, kak tiara, kak adinda, dan kak arum, kak winda serta ce kornel yang selalu bersedia mendengarkan setiap keluh kesah dengan penuh kesabaran. Terima kasih telah menerima saya apa adanya, dengan segala kelebihan dan kekurangan yang menyertai.
12. Sahabatku, Jesika Wasefhanisa Manalu, Salsabilla, Aprillia Irma Zakkia, Daulah Siadah, Bintang Checillina, dan Widy Oktavia yang telah memberikan kebahagiaan, dukungan, dan semangat. Kehadiran kalian telah memberikan warna dan energi positif dalam setiap perjalanan perkuliahan ini.
13. Teman seperjuanganku, Ade Febriana dan Mellyani Angelica Putri. Terima kasih telah menemani saya selama masa-masa sulit, terutama selama dunia perkuliahan dan telah menjadi orang yang setia mendengarkan setiap keluh kesah saya.
14. Partner penelitianku Violent. Terima kasih atas kebersamaan dan kerja sama dari awal perkuliahan hingga terbentuknya skripsi ini.
15. Teman seperjuangan Farmasi 2021 Kelas A dan Kelas B terima kasih telah mengukir kisah yang indah dan berbagi kebahagiaan bersama.
16. Apresiasi sebesar-besarnya kepada diri saya sendiri atas setiap langkah yang telah diambil, setiap usaha yang telah diperjuangkan, dan setiap tantangan yang berhasil dihadapi. Terima kasih telah bertahan di tengah tekanan, memilih untuk tetap melangkah saat rintangan terasa berat, dan tidak pernah menyerah pada keraguan. *You're doing amazing, keep believing in yourself, and let your light shine brighter every day.*

Penulis sangat berterimakasih atas segala bantuan, dukungan, doa dan motivasi yang diberikan selama penelitian dan penyusunan skripsi. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna karena dengan segala keterbatasan pengetahuan dan pengalaman yang masih harus penulis tingkatkan lagi agar bisa lebih baik kedepannya. Untuk itu, penulis sangat menerima kritik dan saran yang

membangun dari pihak manapun. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi siapapun yang membacanya, secara khusus untuk berbagai pihak yang berkaitan dengan kefarmasian.

Inderalaya, 22 Januari 2025
Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'LHT', written in a cursive style.

Laurentia Helena Tiffany
NIM.08061282126076

Optimasi Formulasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera L.*) Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat

Laurentia Helena Tiffany

08061282126076

ABSTRAK

Daun kelor (*Moringa oleifera L.*) terbukti mengandung metabolit sekunder salah satunya golongan flavonoid berupa kuersetin yang memiliki kemampuan sebagai antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan formula optimum nanopartikel dari variasi penyalut kitosan alginat konsentrasi 0,3% dan 0,6% yang terkonjugasi asam folat. Ekstrak daun kelor diperoleh melalui maserasi menggunakan etanol dengan persentase rendemen 17,58%. Karakterisasi FTIR konjugat kitosan-asam folat menunjukkan konjugasi berhasil dengan efisiensi 99% asam folat yang berhasil terkonjugasi. Optimasi menggunakan metode desain faktorial 2² dengan Design Expert[®]13 menghasilkan formula optimum pada kitosan 0,3% dan alginat 0,6%, dengan ukuran partikel 133,6 nm, PDI 0,272, zeta potensial -27,6 mV. Hasil karakterisasi formula optimum menunjukkan penurunan efisiensi enkapsulasi dari 92,216% pada hari ke-0 menjadi 81,267% pada hari ke-12, serta penurunan pH dari 7,43 menjadi 7,37 setelah *cycling test*. Nanopartikel ekstrak daun kelor tetap dapat dikategorikan stabil, didukung oleh stabilitas visual yang baik dan kemampuan bertahan pada pH gastrointestinal (pH 7,4) dengan log k sebesar -0,7985. TEM menunjukkan struktur gel kitosan-alginat sebagai bukti keberhasilan konjugasi dan pelepasan obat mencapai 70% dalam 24 jam yang mengikuti model pelepasan Hixson Crowell. Formula optimum nanopartikel ekstrak daun kelor menunjukkan karakterisasi dan stabilitas yang baik, dengan kitosan sebagai pembawa utama asam folat yang efektif. Nanopartikel ekstrak daun kelor yang diformulasikan dengan kitosan sebagai pembawa asam folat menunjukkan potensi besar sebagai sistem penghantaran obat yang stabil dan efektif, yang dapat meningkatkan efikasi terapi antikanker dengan pengendalian pelepasan obat yang terarah dan meminimalkan efek samping pada jaringan sehat.

Kata kunci: alginat, asam folat, daun kelor, kitosan, nanopartikel terkonjugasi

**Nanoparticle Formulation Optimization of Ethanol Extract of Moringa Leaf
(*Moringa oleifera L.*) Based on Folic Acid Conjugated Chitosan-Alginate
Polymer**

Laurentia Helena Tiffany

08061282126076

ABSTRACT

Moringa leaf (*Moringa oleifera L.*) are proven to contain secondary metabolites, one of which is flavonoids in the form of quercetin which has the ability as an anticancer. This study aims to determine the optimum formula of nanoparticles from a variety of alginate chitosan coatings at concentrations of 0.3% and 0.6% conjugated with folic acid. Moringa leaf extract was obtained through maceration using ethanol with a yield percentage of 17.58%. FTIR characterization of chitosan-folic acid conjugate showed successful conjugation with 99% efficiency of successfully conjugated folic acid. Optimization using 2² factorial design method with Design Expert[®] 13 resulted in an optimum formula at 0.3% chitosan and 0.6% alginate, with a particle size of 133.6 nm, PDI 0.272, zeta potential -27.6 mV. The characterization results of the optimum formula showed a decrease in encapsulation efficiency from 92.216% on day 0 to 81.267% on day 12, as well as a pH reduction from 7.43 to 7.37 after the cycling test. Moringa leaf extract nanoparticles can still be categorized as stable, supported by good visual stability and the ability to withstand gastrointestinal pH (pH 7.4) with a log k value of -0.7985. TEM showed the chitosan-alginate gel structure as evidence of successful conjugation and drug release reached 70% in 24 hours which followed the Hixson Crowell release model. The optimum formula of moringa leaf extract nanoparticles showed good characterization and stability, with chitosan as the main carrier of effective folic acid. Moringa leaf extract nanoparticles formulated with chitosan as a folic acid carrier show great potential as a stable and effective drug delivery system, which can improve the efficacy of anticancer therapy by controlling targeted drug release and minimizing side effects on healthy tissues.

Keywords: alginate, chitosan, conjugated nanoparticle, folic acid, *Moringa leaf*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK.....	xi
<i>ABSTRACT</i>	xii
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Nanopartikel Terkonjugasi Ligan.....	7
2.2 Metode Gelasi Ionik.....	9
2.3 Tanaman Kelor	10
2.3.1 Taksonomi Tanaman.....	10
2.1.2 Kandungan Senyawa Kimia	11
2.1.3 Efek Farmakologi	11
2.4 Ekstrak Etanol 96% Daun Kelor	12
2.5 KITOSAN	12
2.6 Alginat.....	14
2.7 Asam Folat.....	15

2.8	Pengikat Silang Karbodiimida Hidroklorida (EDC)	16
2.9	Metode Desain Faktorial	17
2.10	Karakterisasi Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial	18
2.11	Penentuan Efisiensi Enkapsulasi	19
2.12	Uji Stabilitas Fisik (<i>Cycling Test</i>).....	19
2.13	Uji <i>In Vitro</i> Pelepasan Obat.....	20
2.12	<i>Transmission Electron Microscopy</i>	21
BAB III METODE PENELITIAN.....		23
3.1	Waktu dan Tempat.....	23
3.2	Alat dan Bahan	23
3.2.1	Alat	23
3.2.2	Bahan	23
3.3	Prosedur Penelitian	24
3.3.2	Pembuatan Serbuk Daun Kelor	25
3.3.3	Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kelor.....	25
3.3.4	Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	25
3.3.5	Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Kelor	27
3.3.6	Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kelor	29
3.3.7	Optimasi Formula Nanopartikel Ekstrak Etanol 96% Daun Kelor Basis Polimer Kitosan Alginat Terkonjugasi Asam Folat.....	30
3.3.8	Preparasi Kitosan Terkonjugasi Asam Folat	31
3.3.9	Preparasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor Berdasarkan Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat.....	32
3.3.10	Karakterisasi Sediaan Nanopartikel Ekstrak Etanol 96% Daun Kelor Berdasarkan Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat	33
3.4	Penentuan Formula Optimum.....	35
3.5	Karakterisasi Formula Optimum	36
3.5.1	Uji Stabilitas (<i>Cycling Test</i>).....	36
3.5.2	Uji Stabilitas Terhadap pH Gastrointestinal	36
3.5.3	Pengujian TEM	37
3.5.4	Uji Pelepasan Obat Secara <i>In Vitro</i>	37
3.5.5	Model Kinetika Pelepasan Obat.....	37

3.6	Analisis Data.....	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		39
4.1	Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Kelor (<i>Moringa oleifera L.</i>)....	39
4.1.1	Hasil Identifikasi Daun Kelor (<i>Moringa oleifera L.</i>).....	39
4.1.2	Hasil Ekstrak Etanol 96% Daun Kelor.....	39
4.1.3	Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Kelor	40
4.1.4	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kelor	42
4.1.5	Hasil Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin	43
4.2	Preparasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat (DK-AF- K-Alg-NP)	46
4.2.1	Hasil Kitosan Terkonjugasi Asam Folat.....	46
4.2.2	Hasil Karakterisasi FTIR Kitosan Terkonjugasi Asam Folat (AF-K).....	47
4.2.3	Penetapan Kadar Asam Folat.....	49
4.2.4	Hasil Preparasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat	50
4.2.5	Hasil Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Daun Kelor Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat	51
4.3	Hasil Karakterisasi Formula Optimum Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor Berbasis Polimer Kitosan – Alginat Terkonjugasi Asam Folat.....	72
4.3.1	Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, Zeta Potensial...	72
4.3.2	Hasil Uji Stabilitas (<i>Cycling Test</i>).....	73
4.3.3	Hasil Uji Stabilitas Terhadap pH Gastrointestinal	75
4.3.4	Karakterisasi dengan TEM	76
4.3.5	Hasil Uji Pelepasan Obat secara <i>In vitro</i>	79
4.3.6	Hasil Analisis Model Kinetika Pelepasan Obat.....	80
BAB V PENUTUP.....		83
5.1	Kesimpulan.....	83
5.2	Saran.....	83
DAFTAR PUSTAKA		85
LAMPIRAN.....		93

DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....136

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.	Formula nanopartikel ekstrak etanol daun kelor berbasis polimer kitosan-alginat terkonjugasi asam folat.....	31
Tabel 2.	Rentang kitosan dan alginat	31
Tabel 3.	Formulasi kitosan terkonjugasi asam folat.....	31
Tabel 4.	Rumus model kinetika pelepasan obat	38
Tabel 5.	Hasil karakterisasi ekstrak etanol daun kelor	41
Tabel 6.	Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun kelor	42
Tabel 7.	Hasil pengukuran absorbansi kuersetin pada panjang gelombang maksimum 429 nm	45
Tabel 8.	Hasil analisis ukuran partikel	52
Tabel 9.	Analisis respon ukuran partikel dengan optimasi desain faktorial	53
Tabel 10.	Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil ukuran partikel	56
Tabel 11.	Hasil analisis indeks polidispersitas	57
Tabel 12.	Analisis respon indeks polidispersitas dengan optimasi desain faktorial.....	58
Tabel 13.	Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil indeks polidispersitas	61
Tabel 14.	Hasil analisis zeta potensial.....	62
Tabel 15.	Analisis respon zeta potensial dengan optimasi desain faktorial	63
Tabel 16.	Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil efisiensi enkapsulasi.....	72
Tabel 17.	Hasil ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial formula optimum.....	73
Tabel 18.	Hasil <i>cycling test</i> formula optimum	74
Tabel 19.	Hasil uji normalitas	74
Tabel 20.	Hasil uji <i>paired t-test</i>	75
Tabel 21.	Hasil uji pelepasan <i>in vitro</i>	79

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Skema ligan asam folat dengan reseptor folat.....	8
Gambar 2. Reaksi gelasi ionik kitosan-alginat dengan <i>crosslinking</i> CaCl ₂	9
Gambar 3. Tanaman kelor (<i>Moringa oleifera</i> L.)	10
Gambar 4. Struktur kimia kitosan	13
Gambar 5. Struktur kimia natrium alginat	14
Gambar 6. Struktur kimia asam folat	15
Gambar 7. Reaksi konjugasi kitosan-asam folat.....	16
Gambar 8. Skema pengujian pelepasan obat <i>in vitro</i>	21
Gambar 9. Diagram alur prosedur penelitian.....	24
Gambar 10. Grafik kurva baku kuersetin.....	44
Gambar 11. Pembentukan senyawa kompleks kuersetin-ammonium klorida	45
Gambar 12. Kitosan terkonjugasi asam folat	46
Gambar 13. Spektrum FTIR kitosan, asam folat-kitosan, dan asam folat	48
Gambar 14. Grafik kurva baku asam folat	49
Gambar 15. Polielektrolit kitosan alginat dengan <i>crosslinking</i> CaCl ₂	50
Gambar 16. Nanopartikel ekstrak etanol daun kelor berbasis polimer kitosan alginat terkonjugasi asam folat	51
Gambar 17. Kurva <i>predicted vs actual</i> respon ukuran partikel	53
Gambar 18. (a) Kurva normal <i>plot of residuals</i> , (b) Grafik Pareto <i>chart</i> ukuran partikel	54
Gambar 19. (a) Kurva interaksi, (b) Grafik 3D <i>surface</i> ukuran partikel.....	55
Gambar 20. Ilustrasi kitosan dengan konsentrasi meningkat.....	58
Gambar 21. Kurva <i>predicted vs actual</i> respon indeks polidispersitas	59
Gambar 22. (a) Kurva normal <i>plot of residuals</i> , (b) Grafik Pareto <i>chart</i> indeks polidispersitas	60
Gambar 23. (a) Kurva interaksi, (b) Grafik 3D <i>surface</i> indeks polidispersitas ...	61
Gambar 24. Kurva <i>predicted vs actual</i> respon zeta potensial.....	64
Gambar 25. (a) Kurva normal <i>plot of residuals</i> , (b) Grafik Pareto <i>chart</i> zeta potensial	64
Gambar 26. (a) Kurva interaksi, (b) Grafik 3D <i>surface</i> zeta potensial.....	65
Gambar 27. Ilustrasi nanoenkapsulasi nanopartikel kitosan-alginat pembawa ekstrak daun kelor terkonjugasi asam folat.....	68
Gambar 28. Kurva <i>predicted vs actual</i> respon efisiensi enkapsulasi.....	69
Gambar 29. (a) Kurva normal <i>plot of residuals</i> , (b) Grafik Pareto <i>chart</i> efisiensi enkapsulasi.....	70
Gambar 30. (a) Kurva interaksi, (b) Grafik 3D <i>surface</i> efisiensi enkapsulasi.....	71
Gambar 31. Grafik stabilitas pH gastrointestinal.....	76
Gambar 32. Hasil morfologi konjugat asam folat-kitosan	77

Gambar 33. Hasil morfologi DK-AF-K-Alg-NP menggunakan ImageJ®	78
Gambar 34. Pelepasan DK-AF-K-Alg-NP menurut Hixson Crowell	82

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	93
Lampiran 2. Preparasi Kitosan Terkonjugasi Asam Folat	94
Lampiran 3. Preparasi Ekstrak Etanol 96% Daun Kelor.....	95
Lampiran 4. Preparasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor Berbasis Polimer Kitosan Alginat Terkonjugasi Asam Folat	96
Lampiran 5. Perhitungan Bahan Preparasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i> L.) Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat	97
Lampiran 6. Penentuan Kurva Kalibrasi Kuersetin	103
Lampiran 7. Perhitungan Kadar Flavonoid Total.....	104
Lampiran 8. Penentuan Kurva Kalibrasi Asam Folat.....	106
Lampiran 9. Perhitungan Kadar Asam Folat Dalam Konjugat Asam Folat - Kitosan.....	107
Lampiran 10. Hasil Pengujian PSA	108
Lampiran 11. Perhitungan Efisiensi Enkapsulasi.....	112
Lampiran 12. Hasil Optimasi Formula Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat.....	113
Lampiran 13. Hasil PSA Dan Zeta Potensial Formula Optimum	114
Lampiran 14. Karakterisasi Dengan TEM	115
Lampiran 15. Hasil <i>Cycling Test</i>	116
Lampiran 16. Hasil Uji Pelepasan <i>In Vitro</i> Dengan Membran Dialisis	117
Lampiran 17. Hasil Pengujian SPSS® Data Uji Pelepasan Obat Secara <i>In Vitro</i>	118
Lampiran 18. Hasil Model Kinetika Pelepasan.....	119
Lampiran 19. Data Hasil Karakterisasi Ekstrak	121
Lampiran 20. Hasil Skrining Fitokimia	122
Lampiran 21. Dokumentasi	123
Lampiran 22. <i>Certificate Of Analysis</i>	128
Lampiran 23. Hasil Identifikasi Tanaman Kelor (<i>Moringa oleifera</i> L)	132

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
BK	: Berat kering
DDS	: <i>Drug delivery system</i>
DK-AF-K-Alg-NP	: Daun kelor-asam folat-kitosan-alginat nanopartikel
DMSO	: Dimetil sulfoksida
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DOE	: <i>Design of experiment</i>
EDC	: 1-etil-3(3-dimetilaminopropil) karbodiimida
EE	: Efisiensi enkapsulasi
EPR	: <i>Enhanced permeability and retention</i>
ER	: Reseptor estrogen
ERK	: <i>Extracellular-signal-regulated kinase</i>
FTIR	: <i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>
HER	: <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
IC ₅₀	: <i>Inhibition concentration</i>
JNK	: <i>Cellular-jun amino-terminal protein kinase 1</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
NHS	: N-hidroksisuksimida
PABA	: Asam para-aminobenzoat
PKC	: <i>Protein kinase c</i>
PSA	: <i>Particle size analyzer</i>
TDDS	: <i>Targeted drug delivery system</i>
SPSS®	: <i>Statistical package for the social science</i>
T47D'	: <i>Human ductal breast epithelial tumor cell line</i>
TEM	: <i>Transmission electron microscopy</i>
kV	: kilovolt
OT	: <i>Operating time</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Setiap tahun, angka kasus kanker terus meningkat di Indonesia, terutama kanker payudara, yang menjadi ancaman serius bagi kesehatan perempuan. Globocan 2020, menyatakan bahwa terdapat 68.858 kasus baru kanker payudara, yang menyumbang 16,6% dari total 396.914 kasus kanker baru di Indonesia. Secara biomolekuler, kanker payudara disebabkan oleh perubahan gen yang dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti pola makan, lingkungan, dan faktor genetik (Latief *et al.* 2023).

Terapi kanker, seperti kemoterapi, radioterapi, dan operasi, umumnya menggunakan agen sitotoksik yang merusak DNA. Dalam upaya untuk meningkatkan presisi dan mengurangi dampak samping, *targeted drug delivery system* (TDDS) telah dikembangkan. Sistem ini melibatkan agen terapeutik, molekul *targeting* (seperti asam folat), dan *carrier* untuk mengirimkan obat secara spesifik ke sel kanker. Asam folat memiliki kemampuan mengikat reseptor folat yang umumnya diekspresikan secara berlebihan pada sel kanker, dan meningkatkan spesifitas terapi (Fauziah *et al.* 2022).

Daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dipilih sebagai bahan aktif potensial antikanker dalam penelitian ini. Ketersediaannya yang mudah dan manfaatnya yang beragam menjadikan kelor sebagai alternatif yang potensial untuk meningkatkan kesejahteraan masyarakat. Daun kelor, yang termasuk dalam keluarga *Moringaceae*, telah banyak diteliti karena memiliki berbagai aktivitas farmakologis

seperti antioksidan, antiinflamasi, pengurang kadar lemak dalam darah, perlindungan hati, penurun kadar gula darah, anti-kanker, dan penurun tekanan darah. Senyawa-senyawa seperti flavonoid, polifenol, likopen, dan beta-karoten ditemukan dalam daun kelor (Satriyani, 2021).

Ekstrak daun kelor menunjukkan adanya aktivitas sitotoksik dan belum ada yang dilaporkan mengenai efek samping pada manusia. Daun kelor mengandung flavonoid sebuah kelompok senyawa yang banyak diteliti dalam konteks aktivitas antikanker pada tanaman, memiliki representatifnya. Kandungan bioaktifnya, seperti flavonoid, kaempferol, dan kuersetin, telah menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara. Menurut Sivakumar *et al.* (2018), daun kelor mengandung kadar myricetin (1296,6 mg/kg berat kering), kuersetin (1362,6 mg/kg berat kering), dan kaempferol (1933,7 mg/kg berat kering).

Menurut penelitian Gaffar *et al.* (2018), ekstrak etanol daun kelor menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D yang ditunjukkan dengan nilai IC_{50} sebesar 51,31 $\mu\text{g/mL}$. Nilai IC_{50} daun kelor tidak begitu jauh dengan standar obat tamoxifen dengan nilai IC_{50} sebesar 13,41 $\mu\text{g/mL}$, sehingga daun kelor memiliki potensi sebagai obat antikanker, mengingat Tamoxifen mengandung senyawa aktif isoflavon yang berasal dari isolasi biji kedelai (Muhartono dan Subeki, 2017). Penggunaan ekstrak etanol 96% dipercaya karena kadar toksisitas pelarut yang sangat rendah bagi manusia, dan juga bertujuan untuk mempertahankan kandungan kimia yang berinteraksi secara sinergis, yang dapat meningkatkan efektivitas pengobatan, karena terkadang isolasi komponen kimia justru mengurangi efeknya (Putri *et al.* 2022).

Sistem pengiriman obat berbasis nanopartikel dirancang untuk meningkatkan efektivitas terapi dan meminimalkan efek samping kemoterapi. Nanopartikel dengan diameter 10 hingga 1000 nm digunakan dalam *drug delivery systems* (DDS) untuk memperpanjang waktu paruh obat, meningkatkan kelarutan obat hidrofobik, dan mengatur pelepasan obat secara terkontrol. Nanopartikel yang terkonjugasi dengan asam folat sebagai ligan dapat secara spesifik menargetkan sel kanker karena asam folat berikatan dengan reseptor folat yang diekspresikan berlebihan pada sel kanker (50-70% lebih tinggi dibandingkan sel sehat). Produksi reseptor folat berlebih untuk menyerap lebih banyak folat guna mendukung pertumbuhan dan pembelahan sel yang cepat. Nanopartikel ini dirancang untuk pemberian oral dengan target pelepasan di usus besar, dengan stabilitas asam folat dalam lingkungan asam memungkinkan nanopartikel melewati lambung tanpa degradasi signifikan.

Polimer kitosan alginat digunakan karena kitosan dapat membentuk kompleks dengan asam folat dalam suasana asam, meningkatkan stabilitas dan mengontrol pelepasannya, sementara alginat memberikan sifat biokompatibilitas dan kemampuan enkapsulasi yang baik. Penggunaan polimer dalam sistem penghantaran obat untuk meningkatkan bioavailabilitas, kontrol pelepasan, dan pelarutan obat untuk pengiriman sistemik, sekaligus melindungi agen terapeutik dari degradasi enzim. Polimer juga memberikan stabilitas tinggi, kapasitas pembawa besar, dan kemampuan menggabungkan zat hidrofilik maupun hidrofobik. Kombinasi polimer alami seperti kitosan dan alginat sering digunakan untuk membentuk nanopartikel yang biokompatibel, non-toksik, *biodegradable*,

dan hemat biaya. Nanopartikel berbasis kitosan dan alginat memiliki sifat ideal untuk penghantaran obat. Ikatan silang terjadi karena muatan negatif pada alginat berinteraksi dengan gugus amino bermuatan positif pada kitosan, menghasilkan struktur nanopartikel yang stabil dan cocok untuk aplikasi farmasi (Hatmayana *et al.* 2022)

Struktur kitosan yang mengandung gugus amina terprotonasi meningkatkan interaksi dengan alginat bermuatan negatif. Interaksi antara gugus amina dan alginat meningkat seiring dengan peningkatan jumlah kitosan. Interaksi ini semakin kuat seiring dengan peningkatan jumlah kitosan, yang juga berkontribusi pada peningkatan ukuran partikel dan efisiensi penyerapan zat aktif. Kombinasi kitosan dan alginat menjadi pilihan utama dalam sistem pengiriman obat karena sifat mukoadhesifnya, biokompatibilitas, sifat non-toksik, serta kemampuan untuk terdegradasi secara alami. Untuk menggabungkan polimer kitosan-alginat diperlukan agen *crosslinking* CaCl_2 (Wahyuni *et al.* 2022).

Penjelasan sebelumnya menjadi dasar bahwa penelitian ini bertujuan untuk menentukan formula optimum nanopartikel berbasis polimer kitosan-alginat yang mengandung ekstrak daun kelor terkonjugasi asam folat sebagai ligan. Proses ini akan dibantu oleh perangkat lunak Design Expert[®] untuk menentukan konsentrasi optimal dari polimer kitosan-alginat dan asam folat dengan menggunakan model desain faktorial. Optimasi dilakukan dengan desain faktorial 2^2 karena dapat efektif mengeksplorasi interaksi antara dua faktor dengan empat kombinasi perlakuan. Keunggulan desain ini terletak pada kesederhanaannya yang tetap memberikan informasi mendalam tentang hubungan antar variabel, tanpa memerlukan jumlah

percobaan yang berlebihan. Formula optimum yang dihasilkan dari analisis ini akan diuji lebih lanjut untuk mengukur kinetika pelepasan obat, memastikan efektivitas dan stabilitas formulasi dalam pengobatan kanker payudara.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana karakterisasi, skrining fitokimia serta total flavonoid ekstrak etanol daun kelor yang digunakan sebagai zat aktif antikanker?
2. Bagaimana karakterisasi nanopartikel ekstrak etanol daun kelor berbasis polimer kitosan-alginat terkonjugasi asam folat yang dihasilkan?
3. Bagaimana karakterisasi formula optimum nanopartikel ekstrak etanol daun kelor berbasis polimer kitosan-alginat terkonjugasi asam folat yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui karakterisasi dan skrining fitokimia serta total flavonoid ekstrak etanol daun kelor yang digunakan sebagai zat aktif antikanker.
2. Mengetahui karakter nanopartikel ekstrak etanol daun kelor berbasis polimer kitosan-alginat terkonjugasi asam folat yang dihasilkan.
3. Mengetahui karakter formula optimum nanopartikel ekstrak etanol daun kelor berbasis polimer kitosan-alginat terkonjugasi asam folat yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Sebagai informasi ilmiah mengenai potensi teknologi nanopartikel dalam meningkatkan bioavailabilitas dan efisiensi pengiriman senyawa bioaktif dari ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera L.*).
2. Mendukung pengembangan terapi kanker yang lebih efektif, tertarget, dan aplikatif melalui teknologi nanopartikel dengan konjugasi asam folat, yang dapat diproduksi secara massal dalam bentuk sediaan oral seperti kapsul atau tablet lepas terkendali.

DAFTAR PUSTAKA

- Adliani, N. (2017). Pembuatan sediaan beads alginat dengan metode gelasi ion yang dapat mengapung di lambung. *Journal of Science and Applicative Technology*, **1(1)**: 40-43. <https://doi.org/10.35472/281469>
- Alagga, A.A. & Gupta, V. (2022). Drug Absorption. Stat Pearls. Florida, United States
- Almurisi, S.H., Doolaanea, A.A., Akkawi, M.E., Chatterjee, B. & Sarker, M.Z.I. (2020). Taste masking of paracetamol encapsulated in chitosan-coated alginate beads. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **56**, 101520. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101520>
- Amaliah, A.M. & Sari, R.D.P. (2021). Peran asupan asam folat maternal terhadap kejadian neural tube defect pada janin. *Medula*, **10(4)**: 599–605.
- Aminah, A. (2017). Penetapan kadar flavonoid total ekstrak etanol kulit buah alpukat (*Persea americana Mill.*) dengan metode spektrofotometri uv-vis, *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, **4(2)**: 226– 230. <https://doi.org/10.33096/jffi.v4i2.265>
- Anward, G., Hidayat, Y. & Rokhati, N. (2013). Pengaruh konsentrasi serta penambahan gliserol terhadap karakteristik film alginat dan kitosan. *Jurnal Teknologi Kimia dan Industri*, **2(2)**: 51-56.
- Amin, A. (2023). Identifikasi organoleptik, dan kelarutan ekstrak etanol daun pecut kuda (*Stachytarpetta Jamaicensis* Linn.) pada pelarut dengan kepolaran berbeda. *Makassar Natural Product Journal (MNPJ)*, 203-211.
- Aqsyal. M. & Mardiyanti, S. (2023). Uji stabilitas krim antibakteri ekstrak rimpang jahe gajah (*Zingiber officinale* Roscoe). *Jurnal Farmasi dan Farmakoinformatika*, **1(1)**: 76- 83. <http://dx.doi.org/10.35760/jff.2023.v1i1.8071>
- Apriani, R., Gaffar, S. & Herlina, T. (2019). Aktivitas sitotoksik fraksi etil asetat daun kelor (*Moringa Oleifera*) dan pengaruhnya terhadap induksi apoptosis pada sel kanker payudara t47d. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, **10(1)**: 9-16. <https://doi.org/10.52434/jfb.v10i1.509>
- Auliasari, N., Hanifa, H.L. & Permatasari, A. (2023). Formulasi dan karakterisasi sistem penghantaran nanopartikel α -mangostin dengan kitosan-alginat sebagai polimer. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian*, **3(1)**: 19-40.
- Bachtiar, A.R. (2023). Penetapan kadar flavonoid total buah dengan (*Dillenia serrata*) menggunakan metode spektrofotometri uv-vis. *Makassar Natural Product Journal (MNPJ)*, **12(3)**: 86-101.

- Banu, H., Sethi, D.K., Edgar, A., Sheriff, A., Rayees, N., Renuka, N., *et al.* (2015). Doxorubicin loaded polymeric gold nanoparticles targeted to human folate receptor upon laser photothermal therapy potentiates chemotherapy in breast cancer cell lines. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **149**: 116– 128. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.05.008>
- Dang, Y. & Guan, J. (2020). Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. *Smart Materials in Medicine*, **1**: 10-19.
- De, M.P.D. & Benedito, T.P.F. (2018). Formulation of functionalized plga nanoparticles with folic acid- conjugated chitosan for carboplatin encapsulation. *European Polymer Journal*. **108**: 311- 321. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.09.011>
- Devi, E. T. (2022). Isolasi dan identifikasi senyawa flavanoid pada ekstrak daun seledri (*Apium graveolens* L.) dengan metode refluks. *Psej (Pancasakti Science Education Journal)*, **2(1)**: 56– 67. <http://dx.doi.org/10.24905/psej.v2i1.675>
- Endah, S.R.N., Shintia, C. & Nofriyaldi, A. (2021). Stability test of gel hand sanitizer ethanol extract of nutmeg (pala) leaves (*Myristica fragrans* Houtt.) with variation of the concentration of hpmc (hydroxy propyl methyl cellulose) and glycerine. *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, **125**: 395-402. <https://doi.org/10.22146/jfps.1150>
- Fauzia, R.P. & Bahti, H.H. (2023). Sintesis dan karakterisasi (3-aminopropil)-trimetoksisilan terkonjugasi asam folat untuk fungsionalisasi nanopartikel. *Chimica et Natura Acta*, **11(1)**: 36- 40. <https://doi.org/10.24198/cna.v11.n1.45884>
- Fauziah, N.A.N., Priani, S.E. & Mulyanti, D. (2022, July). Kajian pengembangan sediaan nanokapsul terkonjugasi asam folat untuk penghantaran tertarget agen sitotoksik pada terapi kanker. In Bandung Conference Series= Pharmacy, **2(2)**: 281-290. <http://dx.doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4137>
- Fitri, M. Krishnan, S., Diagaradjane, P. & Cho, S.H. (2021). The enhanced permeability and retention (EPR) effect: the significance of the concept and methods to enhance its application. *Journal of personalized medicine*, **11(8)**: 771. <https://doi.org/10.3390/jpm11080771>
- Fitriagustiani, H., Umawiranda, P.F. & Cahyaningrum, S.E. (2022). Enkapsulasi pirazinamid menggunakan alginat dan kitosan. *UNESA Journal Of Chemistry*, **3**: 146-153. <https://doi.org/10.26740/ujc.v3n3.p%25p>
- Gaffar, S., Apriani, R. & Herlina, T. (2018). Aktivitas sitotoksik ekstrak etanol, fraksi etil asetat dan n-heksana daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap sel kanker payudara t47d. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, **14(2)**: 302. <https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.17298.303-313>

- Gomathi, T., Susi, S., Abirami, D. & Sudha, P.N. (2017). Size optimization and thermal studies on calcium alginate nanoparticles. *IOSR J. Pharm*, **48**: 1-7.
- Hatmayana, R., Noval, N., Mahdiyah, D., Ramadhani, R.A. & Auliyani, N. (2022). Karakterisasi nanokapsul ekstrak daun serunai (*Chromolaena odorata* L.) dengan variasi kitosan-alginat menggunakan metode emulsi-difusi. *Jurnal Surya Medika (JSM)*. **8(3)**: 187- 194. <https://doi.org/10.33084/jsm.v8i3.4512>
- Hermanson, G. T. (2013). *Bioconjugate techniques*. Academic press.
- Hidayat, I.R., Zuhrotun, A. & Sopyan, I. (2021). Design-expert *software* sebagai alat optimasi formulasi sediaan farmasi. *Majalah Farmasetika*, **6(1)**: 99-120. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842>
- Hidayati, S., Oktavianti, F., Susanti, D.A. & Aini, Q. (2022). Aktivitas antiinflamasi in vitro dan in vivo ekstrak etanol daun mangga arumanis (*Mangifera indica* L.). *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, **4(5)**: 488- 494. <http://dx.doi.org/10.25026/jsk.v4i5.1195>
- Jannah, N. (2021). Skrining fitokimia ekstrak etanol dan fraksi-fraksi daun alamanda (*Allamanda Catharica* L.). *Prosiding Seminar Nasional Kimia*, **5(1)**: 81-85.
- Kader, H.A., Hussein-Al-Ali, S.H., Hussein, M.Z., Abudayeh, Z., Ayoub, R. & Abudoleh, S.M. (2020). A statistical study on the development of metronidazole-chitosan-alginate nanocomposite formulation using the full factorial design. *Polymers*, **12(4)**: 88- 98. <https://doi.org/10.3390/polym12040772>
- Kamisyah, S., Sapar, A., Brilliantoro, R. & Sayekti, E. (2020). Isolasi dan karakterisasi alginat dari rumput laut (*Sargassum polycystum*) asal perairan Singkawang Kalimantan Barat. *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, **8(3)**: 55-63.
- Kumar, A., Pathak, K. & Bali, V. (2019). Ultra-adaptable nanovesicular systems: a carrier for systemic delivery of therapeutic agents, *Drug Discovery Today*, **17(22)**: 1233-1241. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.06.013>
- Latief, S., Syahrudin, F.I., Royani, I. & Juhamran, R.P. (2023). Hubungan tingkat pengetahuan dan sikap terhadap deteksi dini kanker payudara pada pegawai rs ibnu sina. *Fakumi Medical Journal= Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, **3(9)** : 685-694. <https://doi.org/10.33096/fmj.v3i9.291>
- Lestari, G.A.D., Suprihatin, I.E. & Sibarani, J. (2020). Efektivitas nanopartikel perak (npag) untuk fotodegradasi zat warna indigosol blue. *Cakra Kimia*, **8(1)** : 34-40. <https://doi.org/10.24843/CK.2020.v08.i01>
- Liang, G., Kastellorizios, M., Burgess, D.J. (2015). In vitro drug release testing and in vivo/in vitro correlation for long acting implants and injections. *Long acting injections and implants*, 475-503. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0554-2_23

- Liu, B., Wang, Y., Yu, Q., Li, D. & Li, F. (2018). Synthesis, characterization of catechin-loaded folate-conjugated chitosan nanoparticles and their anti-proliferative effect. *Cyta – Journal Of Food*, **16(1)**: 868– 876. <https://doi.org/10.1080/19476337.2018.1491625>
- Lubis, K. (2015). Metoda-metoda karakterisasi nanopartikel perak, *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*, **21(79)**: 50–55.
- Mardikasari, S.A., Suryani, Akib, N.I. & Indahyani, R. (2020). Mikroenkapsulasi asam mefenamat menggunakan polimer kitosan dan natrium alginat dengan metode gelasi ionik. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, **6(2)**: 192– 203. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i2.14589>
- Marhaeni, L.S. (2021). Daun kelor (*Moringa oleifera*) sebagai sumber pangan fungsional dan antioksidan. *Jurnal Agrisia*, **13(2)**: 40–53.
- Mita, S.R., Abdassah, M., Supratman, U., Shiono, Y., Rahayu, D., Sopyan, I., *et al.* (2022). Nanoparticulate system for the transdermal delivery of catechin as an antihypercholesterol: in vitro and in vivo evaluations. *Pharmaceuticals*, **15(9)**: 1142. <https://doi.org/10.3390/ph15091142>
- Muhartono, & Subeki. (2017). Ekspresi caspase-3 pada kanker payudara tikus caspase-3 expression on breast cancer rats after brusein-a administration. *Global Medical and Health Communication*. **5(3)**: 189- 193. <https://doi.org/10.29313/gmhc.v5i3.2263>
- Mursal. I.L.P., Warsito, A.M.P., Ariyanti, D.K., Susanti, E.I. & Irma, R. (2023). Penggunaan nanopartikel kitosan sebagai penghantar obat baru. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 804-809. <http://dx.doi.org/10.36490/journal-jps.com.v6i2.136>
- Napsah, R. & Wahyuningsih, I. (2015). Preparasi nanopartikel kitosan-tppe/ekstrak etanol daging buah mahkota dewa (*phaleriamacrocarpa (scheff) boerl*) dengan metode gelasi ionik. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas (Journal of Pharmaceutical Sciences and Community)*, **11(1)**:25-39.
- Natrajan, K., Selvaraj, S. dan Ramachandra, M.V. (2015). Microbial production of silver nanoparticles, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, **5**: 135-140.
- Naushafira, N.D., Hanuna, H., Dewi, M.K. & Seliu, W.V.N. (2022). Kajian sistematis: aktivitas kuersetin sebagai inhibitor kanker payudara secara in vitro. *Journal of Research in Pharmacy*, **2(2)**: 105 - 112. <https://doi.org/10.14710/genres.v2i2.15774>
- Plasmawati, K.D., Artini, K.S. & Permatasari, D.A.I. (2023). Penetapan kadar flavonoid dan uji aktivitas penghambat enzim α -amilase ekstrak etanol dan fraksi kulit pisang emas (*Musa acuminata Colla*) secara in-vitro. *Pharmasipha: Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, **7(2)**: 108-119.

<http://dx.doi.org/10.21111/pharmasipha.v7i2.9954>

- Pratiwi, G., Susanti, S. & Shiyan, S. (2020). Application of factorial design for optimization of pvc-hpvc polymers in matrix film ibuprofen patch-transdermal drug delivery system. *Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical Analysis*, **1(1)**: 11– 21. <https://doi.org/10.22146/ijcpa.486>
- Purnama, H. & Mita, S.R. (2016). Studi in-vitro ketoprofen melalui rute transdermal. *Farmaka*, **14(1)**: 70-81. <https://doi.org/10.24198/jf.v14i1.8575>
- Putra, I.W.D.P., Dharmayudha, A.A.G.O. & Sudimartini, L.M. (2016). Identifikasi senyawa kimia ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* L) di Bali. *Indonesia Medicus Veterinus*, **5(5)**: 464-473.
- Putri, R.M., Wahyuni, D. & Fikri, K. (2022). Perbandingan toksisitas supernatan dan endapan ekstrak terpurifikasi daun mindi (*Melia Azedarach* L.) terhadap mortalitas larva nyamuk aedes aegypti. *saintifika*, **24(1)**: 42- 54. <https://doi.org/10.19184/saintifika.v24i1.26749>
- Putri, A.P. & Nasution, M.P. (2022). Skrining fitokimia dan uji sitotoksitas ekstrak etanol daun tapak dara (*Catharanthus Roseus* L.) dengan metode brine shrimp lethality test (bslt). *Journal of Health and Medical Science*, 203-219.
- Ramadhani, S., Elya, B. & Forestrania, R.C. (2023). Aktivitas anti-elastase dan antioksidan dari ekstrak etanol kayu bangkal (*nauclea subdita*) korth. steud. dengan variasi metode ekstraksi. *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*, **9(2)** : 228-243. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v9i2.347>
- Rahmawanty, D., Anwar, E. & Bahtiar, A. (2015). Pemanfaatan kitosan tersambung silang dengan tripolifosfat sebagai eksipien gel ikan haruan (*Channa Striatus*). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **13(1)**: 76-81.
- Rizwan, I. & Damodharan, N. (2020). Mathematical modelling of dissolution kinetics in dosage forms. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, **13(3)**: 1339-1345. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00247.4>
- Robby, O., Gloria, F. & Saptawati, T. (2022). Pengaruh variasi konsentrasi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lamk) terhadap efek antiinflamasi sediaan emulgel. *Jurnal Penelitian Kesehatan" SUARA FORIKES*, **13(2)**: 444- 452. <http://dx.doi.org/10.33846/sf13231>
- Salar, R.K. & Kumar, N. (2016). Synthesis and characterization of vincristine loaded folic acid–chitosan conjugated nanoparticles. *Resource-Efficient Technologies*, **2(4)**: 199-214. <https://doi.org/10.1016/j.reffit.2016.10.006>
- Salomon, L.L., Kosasih, W. & Angkasa, S.O. (2015). Perancangan eksperimen untuk meningkatkan kualitas ketangguhan material dengan pendekatan analisis general factorial design (Studi Kasus: Produk Solid Surface). *Jurnal*

- Rekayasa Sistem Industri*, **4(1)**: 20- 26. <http://dx.doi.org/10.26593/jrsi.v4i1.1386.20-26>
- Salsabila, A.S., Safira, R.Z., Nugraha, A.R., Wulandari, D., Qaivani, R. & Sari, W. A. (2023). Studi in silico senyawa dalam daun kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai inhibitor protein kinase c alpha pada kanker payudara. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, **3(3)**: 39- 45. <https://doi.org/10.24198/ijbp.v3i3.46289>
- Samudra, A.G., Ramadhani, N., Lestari, G. & Nugroho, B.H. (2021). Formulasi nanopartikel kitosan ekstrak metanol alga laut coklat (*Sargassum hystrix*) dengan metode gelasi ionik. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, **7(1)**: 92–99. <https://doi.org/10.51352/jim.v7i1.428>
- Saputra, I.S., Suhartati, S., Yulizar, Y. & Sudirman, S. (2020). Synthesis and characterization of gold nanoparticles (AuNPs) by utilizing bioactive compound of imperata cylndrica L. *Indonesian Journal of Applied Chemistry*, **22(1)**: 1-7. <https://doi.org/10.14203/jkti.v22i1.448>
- Saputri, R., Kamaluddin, M.T., Theodorus, T. & Mangunsong, S. (2022). Karakterisasi preparat nanopartikel kafein dari ekstrak kopi robusta menggunakan plga dan pva. *Oceana Biomedicina Journal*, **5(2)**: 107-118. <http://dx.doi.org/10.30649/obj.v5i2.87>
- Satriyani, D.P.P. (2021). Review artikel: aktivitas antioksidan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.). *Jurnal Farmasi Malahayati*, **4(1)**: 31-43. <https://doi.org/10.33024/jfm.v4i1.4263>
- Seo, H.S., Ku, J.M., Choi, H.S., Choi, Y.K., Woo, J.K., Kim, M., *et al.* (2016). Quercetin induces caspase-dependent extrinsic apoptosis through inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 signaling in her2-overexpressing bt-474 breast cancer cells. *Oncology reports*, **36(1)**: 31-42. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4786>
- Sivakumar, D., Chen, L. & Sultanbawa, Y. (2018). A comprehensive review on beneficial dietary phytochemicals in common traditional southern african vegetables. *Food Science & Nutrition*, **6(4)**: 714– 727. <https://doi.org/10.1002/fsn3.643>
- Song, H., Su, C., Cui, W., Zhu, B., Liu, L., Chen, Z. & Zhao, L. (2013). Folic acid-chitosan conjugated nanoparticles for improving tumor-targeted drug delivery. *BioMed research international*. <https://doi.org/10.1155/2013/723158>
- Sosnik, A. (2018). From the “magic bullet” to advanced nanomaterials for active targeting in diagnostics and therapeutics. In *Biomedical applications of functionalized nanomaterials*, **12**: 1- 32. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-50878-0.00001-X>
- Studi, P. (2024). Analisis fitokimia dan manfaat ekstrak daun kelor (*Moringa*

- oleifera*). *Pharmacon Journal* , **1(2)**: 55-61.
- Subandrate, S., Athiah, M., Safyudin, S., Amalia, E., Saleh, I., Hermansyah, H., *et al.* (2022). Asam folat: peran dalam metabolisme dan metode pemeriksaan. *Majalah Kedokteran Andalas*, **45(1)**: 51-62.
- Surendra, A. & Rostinawati, T. (2019). Aplikasi teknologi nanopartikel dan biosensor dalam diagnosis kanker. *Medical Sains = Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, **4(1)**: 43–50. <https://doi.org/10.37874/ms.v4i1.119>
- Suwardjono,S. (1995). Farmakope Indonesia. Edisi IV. *Depkes RI. Jakarta. hlm*, 7.
- Syahbani, A., *et al.* (2020). Kitosan terhadap karakterisasi nanopartikel kurkumin dari ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza roxb*) dengan metode gelasi ionik. *Artikel Pemakalah Paralel*, **5**: 604–610.
- Ulfah, M., Kurniawan, R.C. & Erny, M. (2021). Standardisasi parameter non spesifik dan spesifik ekstrak etanol daun jamblang (*Syzygium cumini* l.) skeels). *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, **17(2)**: 35-43. <http://dx.doi.org/10.31942/jiffk.v17i2.4066>
- Utami, P.I., Astuti, I.Y. & Antoni,F. (2022). Formulasi dan karakterisasi nanopartikel ekstrak daun senggani (*Melastoma malabathricum* l.) pada berbagai variasi komposisi kitosan dengan metode gelasi ionik. *Journal Pharmacy Aisyah*, **1(2)**: 46–56.
- Verawati, V., Sari, T.M. & Savera, H. (2020). Pengaruh perbedaan metode ekstraksi terhadap aktivitas antioksidan dan kadar fenolat total dalam ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera lam.*). *Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, **17(1)**: 90- 97. <https://dx.doi.org/10.30595/pharmacy.v17i1.6013>
- Wahyuni, Y.S., Melinda, R. & Rasyad, A.A. (2022). Preparasi dan karakterisasi submikro partikel kitosan dan natrium alginat sebagai pembawa captopril dengan variasi kitosan. *Journal of Pharmaceutical And Sciences*, **5(2)**: 409-146. <http://dx.doi.org/10.36490/journal-jps.com.v5i2.118>
- Wardani, T.K. & Qonitah, F. (2022). Penetapan kadar kuersetin ekstrak etanol pada daun jambu biji (*Psidium guajava* l) dengan metode spektrofotometri uv-vis dan profil kromatografi lapis tipis. *Jurnal Farmasi Sains dan Teknologi*, **2(1)** : 13-23.
- Windy, Y.M., Dilla, K.N., Claudia, J., Noval, N. & Hakim, A.R. (2022). Karakterisasi dan formulasi nanopartikel ekstrak tanaman bundung (*Actinoscirpus grossus*) dengan variasi konsentrasi basis kitosan dan na-ttp menggunakan metode gelasi. *Jurnal Surya Medika (JSM)*, **8(3)**: 25-29. <https://doi.org/10.33084/jsm.v8i3.4495>
- Weng, J., Tong, H.H.Y. & Chow, S.F. (2020). In vitro release study of the polymeric drug nanoparticles: development and validation of a novel

- method. *Pharmaceutics*, **12(8)**: 732. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080732>
- Wickramathilaka, M.P. & Tao, B.Y. (2019). Characterization of covalent crosslinking strategies for synthesizing dna-based bioconjugates. *Journal of biological engineering*, **13(1)**: 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13036-019-0191-2>
- Yu, M., Yuan, W., Li, D., Schwendeman, A. & Schwendeman, S.P. (2019). Predicting drug release kinetics from nanocarriers inside dialysis bags. *Journal of Controlled Release*, **315**: 23- 30. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.09.016>
- Yunita, E. (2020). Pengaruh konsentrasi pelarut etanol saat maserasi terhadap kadar kuersetin ekstrak daun asam jawa (*tamarindus indica l.*) secara spektrofotometri uv- vis. *Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, **17(2)**: 273- 280. <https://dx.doi.org/10.30595/pharmac.y.v17i2.6841>