

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL  
KITOSAN DAN NATRIUM ALGINAT PEMBAWA EKSTRAK  
ETANOL BIJI KEDELAI (*Glycine max* (L.) ) DENGAN  
VARIASI KONSENTRASI CaCl<sub>2</sub>**

**SKRIPSI**

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



**Oleh :**

**INES MEDYA WATI**

**08061281419043**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2020**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO  
PARTIKEL KITOSAN DAN NATRIUM ALGINAT  
PEMBAWA EKSTRAK ETANOL BIJI KEDELAI  
(*Glycine max* L.) DENGAN VARIASI  
KONSENTRASI CaCl<sub>2</sub>.

Nama Mahasiswa : INES MEDYA WATI

NIM : 08061281419043

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 06 Agustus 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 06 Agustus 2019

Pembimbing:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.

NIP. 197103101998021002

2. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.

NIPUS. 198711272013012201

Pembahas:

1. Fitrya, M.Si., Apt.

NIP. 197212101999032001

2. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.

NIPUS. 198412292014082201

3. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.

NIP. 199204142019032031

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

**HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI**

Judul Skripsi : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO  
PARTIKEL KITOSAN DAN NATRIUM ALGINAT  
PEMBAWA EKSTRAK ETANOL BIJI KEDELAI  
(*Glycine max* L.) DENGAN VARIASI  
KONSENTRASI CaCl<sub>2</sub>.

Nama Mahasiswa : INES MEDYA WATI  
NIM : 08061281419043  
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 Desember 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 13 Januari 2020

Ketua :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

  
(.....)

Anggota :

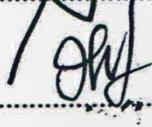
1. Prof. Dr. Elfita, M.Si  
NIP. 196903261994122001

  
(.....)


2. Dr. Miksusanti, M.Si  
NIP. 196807231992032003

  
(.....)

3. Herlina, M.Kes., Apt.  
NIP. 197107031998022001

  
(.....)

4. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.  
NIPUS. 198711272013012201

  
(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI



  
Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Ines Medya Wati  
NIM : 08061281419043  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini 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 baik yang dipublikasikan atau tidak 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.

Inderalaya, 13 Januari 2020  
Penulis,



Ines Medya Wati  
NIM. 08061281419043

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

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

Nama Mahasiswa : Ines Medya Wati  
NIM : 08061281419043  
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: “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan dan Natrium Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Biji Kedelai (*Glycine max* (L.) ) dengan Variasi Konsentrasi  $\text{CaCl}_2$ ” 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, 13 Januari 2020  
Penulis,



Ines Medya Wati  
NIM. 08061281419043

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

---

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

*-Subhanallah, walhamdulillah, wala ilahailallah, Allahuakbar-*

Sebuah hasil perjuangan saya yang tulus, dengan penuh rasa syukur saya persembahkan skripsi ini kepada :

Keluarga

Dosen – dosen farmasi

Teman - teman seperjuangan dan penerus mahasiswa farmasi

Universitas Sriwijaya

### **Motto:**

"Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan." (QS. Alam Nasyroh: 5)

*“Ingatlah, hanya dengan mengingat Allah hati menjadi tenteram.” (QS. Ar-Ra’d 13 : 28 )*

*“Everything happens for a reason “*

*Selesaikan apa yang telah kamu mulai, mulailah apa yang telah kamu impikan*

***DUIT (Do’a, Usaha, Ikhtiar, Tawakal)***

## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan dan Natrium Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Biji Kedelai (*Glycine max* (L.) ) dengan Variasi Konsentrasi  $\text{CaCl}_2$ ”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai potensi dari biji kedelai sebagai antijamur.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini.
2. Kedua orang tua, Ibuku Sukma Wati dan Ayahku Edyson yang tercinta, terima kasih atas semua perjuangan dan pengorbanan kalian selama ini. Terima kasih selalu memberikan semangat, dukungan, cinta, kasih sayang, doa, dan ridho kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan baik.
3. Keluargaku tersayang, adikku Imeldha Tri Rezki, Niken Dwi Fraswari dan keluarga besar keduaku Ervita Sri Utami beserta keluarganya yang selalu memberikan semangat, motivasi serta doa kepada penulis.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri dan pembimbing akademik, yang telah memberikan dukungan dan nasihat selama perkuliahan serta memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
5. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku pembimbing pertama serta Ibu Rennie Puspa Novita, S.Farm., M.Klin., Apt. selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
6. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Dr. Budi Untari, M.Si.,



Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Fitriya, M.Si., Apt, Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt., Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt., Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt., dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt yang telah memberikan pengetahuan dan wawasan baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.

7. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Putri, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
8. Teman serta motivasiku Amadea DP, terimakasih selalu meluangkan waktu untuk menghibur dan memberi semangat kepadaku. Jarak bukan halangan untuk terus mengingatmu.
9. Tim sukses seminar dan kuliah sekaligus sahabat tersayang, Risma Diyanti, Agustin Mayang Putri, Irma Anggrestina, Rosmita Rosihan dan Kiekie. Tiada hari tanpa menyusahkan kalian. Terimakasih telah selalu ada dan memberikan semangat serta motivasi kepadaku. Semangat dan mari kita bertemu lagi sebagai orang yang sukses di lain waktu.
10. Partner penelitian Biji Kedelaiku Farannisa As'ad yang telah banyak melewati suka duka penelitian bersama. Terimakasih telah saling mendukung selama penelitian.
11. Teman seperjuangan Farmasi 2014, Badri, Tria Paramitha, Al-aina, Juwita, dan semua teman - teman 2014 lainnya yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih untuk waktu, kebersamaan, dan kesan selama 4 tahun perkuliahan.
12. Kakak-kakak Farmasi 2011, 2012, dan 2013 yang telah memberikan arahan dan dukungan selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik Farmasi 2015, 2016, 2017, 2018 dan 2019 yang juga mendoakan dan membantu penulis.
13. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.



Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah memberkahi dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 13 Januari 2020  
Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ines Medya Wati', written in a cursive style.

Ines Medya Wati  
NIM. 08061281419043

**Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan dan Natrium Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Biji Kedelai (*Glycine max (L.)*) Dengan Variasi Konsentrasi  $\text{CaCl}_2$**

**Ines Medya Wati**

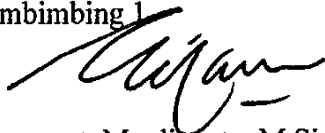
**08061281419043**

**ABSTRAK**

Kedelai (*Glycine max L.*) adalah tanaman yang dapat digunakan untuk dikonsumsi dan dibuat obat-obatan terutama di seluruh Asia. Biji kedelai mengandung beberapa senyawa aktif dan bioaktif yaitu flavonoid, isoflavon dan antioksidatif. Formulasi sediaan didahului dengan menyalut ekstrak etanol biji kedelai dengan polimer kitosan dan natrium alginat sehingga dapat mengubah bentuk partikel ekstrak etanol biji kedelai (*Glycine max L.*) menjadi sediaan submikro partikel dengan tujuan untuk meningkatkan penetrasi sediaan ke dalam kulit. Kitosan merupakan polimer alam yang bersifat kationik. Sifat kationik tersebut membuat kitosan dapat berinteraksi dengan senyawa anionik melalui ikatan taut silang dan membentuk partikel dalam ukuran submikro. Diketahui hasil dari kadar flavonoid pada biji kedelai sebesar  $0,104 \pm 0,0036\%$ . Komponen submikro partikel terdiri dari ekstrak biji kedelai, kitosan, natrium alginat, dan  $\text{CaCl}_2$  menggunakan variasi  $\text{CaCl}_2$  sebesar 2,5; 4,5; dan 6,5 ml. Ketiga formula menghasilkan persen *encapsulation efficiency* (EE) masing-masing sebesar  $90,71\% \pm 0,001$ ;  $89,86\% \pm 0,001$ ; dan  $88,05\% \pm 0,001$ . Hasil karakterisasi submikro partikel seperti diameter dan distribusi partikel (*Poly Dispersity Index/PDI*), serta zeta potensial menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA) pada formula optimum adalah 1379,137 nm; 0,396; dan 4,8 mV. Hasil analisa *X-Ray Diffraction* (XRD) dari formula optimum submikro partikel menunjukkan perubahan menjadi bentuk *amorf* yang ditandai dengan penurunan pada puncak lamda maksimum. Kemudian sediaan submikro partikel ekstrak biji kedelai dilakukan uji stabilitas secara *heating cooling cycle* dengan variasi pH 2,0; 5,5; dan 7,4. Pengujian pada pH 5,5 dan 7,4 relatif baik, sedangkan pada pH 2,0 terjadi penurunan kadar flavonoid secara drastis.

**Kata kunci:** submikro partikel, kitosan, natrium alginat, *Glycine max L.*

Pembimbing I



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.

NIP. 197103101998021002

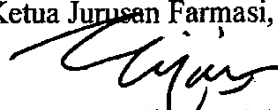
Pembimbing II



Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.

NIPUS. 198711272013012201

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi,



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.

NIP. 197103101998021002

## DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT .....	x
ABSTRAK .....	xi
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah .....	4
1.3 Tujuan penelitian.....	4
1.4 Manfaat penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Kedelai ( <i>Glycine max</i> L.) .....	6
2.1.1 Klasifikasi dan taksonomi tanaman kedelai .....	6
2.1.2 Morfologi tanaman kedelai .....	7
2.1.3 Kandungan Kimia tanaman Kedelai.....	8
2.1.4 Efek Farmakologi Tanaman Kedelai.....	9
2.2 Ekstraksi.....	10
2.2.1 Maserasi.....	10
2.3 Teknologi Partikel.....	11
2.4 Metode pembuatan partikel.....	12
2.4.1 Metode gelasi ionik .....	12
2.4.2 Emulsifikasi Spontan.....	14
2.4.3 Polimerisasi monomer sintesis.....	14
2.4.4 Metode Penguapan Pelarut.....	15
2.5 Bahan Pembuat Partikel Sumikro .....	15
2.5.1 Kitosan .....	15
2.5.2 Natrium alginat.....	16
2.5.3 Kalsium klorida.....	18
2.6 Karakterisasi partikel .....	19
2.6.1 <i>Dynamic Light Scattering</i> (DLS).....	19
2.6.2 Spektrofotometri UV-Vis.....	21
2.6.3 Zeta Potensial .....	23
2.6.4 Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	24
2.6.5 XRD ( <i>X-Ray Diffraction</i> ).....	24
2.6.6 Penafsiran Spektra XRD.....	26
2.7 Uji Stabilitas.....	26

	2.7.1 Stabilitas dengan pengaruh pH.....	27
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN .....	29
	3.1 Waktu dan tempat penelitian.....	29
	3.2 Alat dan bahan.....	29
	3.2.1 Alat .....	29
	3.2.2 Bahan.....	29
	3.3 Metode penelitian.....	30
	3.3.1 Ekstraksi Tanaman .....	30
	3.3.2 Uji fitokimia senyawa flavonoid .....	30
	3.3.3 Formula .....	31
	3.4 Preparasi bahan .....	31
	3.4.1 Preparasi asam sitrat.....	31
	3.4.2 Preparasi kitosan .....	32
	3.4.3 Preparasi natrium alginat.....	32
	3.4.4 Preparasi kalsium klorida .....	32
	3.4.5 Preparasi ekstrak .....	32
	3.5 Pembuatan submikro partikel.....	33
	3.6 Pembuatan larutan induk kuarsetin .....	33
	3.7 Penentuan flavonoid total.....	33
	3.8 Pengukuran panjang gelombang maksimum .....	34
	3.9 Penentuan kadar flavonoid ekstrak .....	34
	3.10 Purifikasi partikel dan penentuan persen EE .....	34
	3.11 Karakterisasi <i>X-Ray Diffraction</i> .....	35
	3.12 Evaluasi dan karakterisasi partikel.....	36
	3.13 Penentuan pH .....	36
	3.14 Uji Kelarutan.....	36
	3.14.1 Aquades .....	37
	3.14.2 Larutan NaOH 5 % .....	37
	3.14.3 Larutan NaHCO <sub>3</sub> 5% .....	37
	3.14.4 Larutan HCl 5%.....	37
	3.14.5 <i>Simulated gastric fluid (SGF)</i> .....	38
	3.14.6 <i>Simulated intestinal fluid (SIF)</i> .....	38
	3.15 Pengujian Stabilitas.....	39
	3.15.1 Prosedur Pembuatan Dapar pH 2; 5,5; dan 7,4.....	39
	3.15.2 Uji stabilitas.....	39
	3.16 Analisis data .....	40
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	41
	4.1 Ekstraksi .....	41
	4.2 Uji fitokimia senyawa flavonoid.....	43
	4.3 Preparasi bahan .....	45
	4.4 Pembuatan submikro partikel.....	46
	4.5 Penentuan panjang gelombang maksimum.....	49
	4.6 Penentuan flavonoid total.....	50
	4.7 Purifikasi submikro partikel dan Penentuan persen EE .....	51
	4.8 Hasil <i>X-Ray Diffraction</i> .....	53
	4.9 Karakterisasi partikel .....	56
	4.10 Uji kelarutan.....	59
	4.11 Uji stabilitas submikro partikel ekstrak biji kedelai.....	60

4.12 Analisis Data.....	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	65
5.1 Kesimpulan .....	65
5.2 Saran .....	66
DAFTAR PUSTAKA .....	67
LAMPIRAN.....	76

## DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Komposisi formula submikro partikel ekstrak etanol biji kedelai ....	31
Tabel 2. Karakteristik ekstrak etanol biji kedelai .....	43
Tabel 3. Persen efisiensi enkapsulasi .....	53

## DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Tanaman kedelai dan biji kedelai.....	6
Gambar 2. Struktur senyawa isoflavon.....	8
Gambar 3. Skema metode gelasi ionik.....	14
Gambar 4. Struktur senyawa kitosan.....	16
Gambar 5. Struktur senyawa natrium alginat.....	18
Gambar 6. Ikatan natrium alginat dan kalsium klorida.....	19
Gambar 7. Prinsip kerja <i>dynamic light Scattering</i> .....	20
Gambar 8. Prinsip kerja spektrofotometri UV-Vis.....	23
Gambar 9. Ekstrak etanol biji kedelai.....	42
Gambar 10. Reaksi senyawa flavonoid dengan NaOH dan dengan HCl + Mg.....	45
Gambar 11. Pelepasan Natrium alginat dan <i>cross linker</i> didalam tubuh.....	49
Gambar 12. Reaksi flavon dengan natrium asetat.....	50
Gambar 13. Susunan atom Kristal dan amorf.....	54
Gambar 14. Spektra XRD.....	56
Gambar 15. Kurva stabilitas sediaan submikro partikel.....	62



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	76
Lampiran 2. Preparasi ekstrak etanol biji kedelai.....	77
Lampiran 3. Skrining Fitokimia .....	78
Lampiran 4. Preparasi bahan .....	79
Lampiran 5. Skema pembuatan submikro partikel.....	80
Lampiran 6. Ekstraksi biji kedelai.....	81
Lampiran 7. Perhitungan rendemen ekstrak.....	82
Lampiran 8. Uji fitokimia senyawa flavonoid.....	83
Lampiran 9. Preparasi bahan .....	84
Lampiran 10. Panjang gelombang maksimum .....	86
Lampiran 11. Kurva kalibrasi kuersetin .....	87
Lampiran 12. Penentuan kadar flavonoid total ekstrak .....	88
Lampiran 13. Perhitungan %EE .....	89
Lampiran 14. Hasil pengukuran PSA .....	91
Lampiran 15. Karakterisasi partikel .....	92
Lampiran 16. Uji Kelarutan Sediaan Submikro Partikel Ekstrak Biji Kedelai	94
Lampiran 17. Uji Stabilitas Sediaan Submikro Ekstrak Biji Kedelai pada pH 2,0; 5,5; dan 7,4. ....	95
Lampiran 18. Analisis data .....	97

## DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
API	: Aqua Pro Injection
°C	: Derajat Celsius
Cm	: Sentimeter
Da	: Dalton
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: Efisiensi Enkapsulasi
g	: Gram
ICH	: <i>International Conference on Harmonisation</i>
kDa	: Kilo Dalton
kg	: Kilogram
L	: Liter
M	: Meter
mg	: Miligram
ml	: Mililiter
mm	: Milimeter
mV	: Milivolt
nm	: Nanometer
<i>p.a.</i>	: <i>Pro Analysis</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
R	: Koefisien Korelasi
SM	: Sebelum Masehi
SLS	: <i>static light scattering</i>
SPSS®	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffraction</i>
µl	: Mikroliter
µg	: Mikrogram

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kedelai (*Glycine max* L.) merupakan tanaman jenis kacang – kacangan yang dapat hidup di daerah beriklim tropis atau subtropis, termasuk di kawasan Asia. Kedelai menyimpan banyak khasiat obat dengan adanya senyawa bioaktif yang bermanfaat untuk menjaga dan memperbaiki sistem fisiologis maupun untuk pencegahan penyakit. Senyawa bioaktif yang mempunyai sifat antioksidatif diperlukan untuk mempertahankan fungsi biologis ini (Saija, 1995).

Isoflavon itu adalah salah satu kelompok senyawa flavonoid. Kandungan dari kedelai yang berkhasiat adalah senyawa Isoflavon. Kandungan isoflavon pada kedelai berkisar 2 – 4 mg/g kedelai. Jenis senyawa isoflavon yang terkandung dalam kedelai antara lain *glycosides genistin*, *daidzein* dan *glycetein* (Yuan D, 2008). Menurut Walter (1981) senyawa isoflavon glikosida murni dapat diperoleh menggunakan metode ekstraksi dengan etanol dan dilakukan penguapan pelarut .

Kedelai (*Glycine max* L.) diketahui memiliki aktivitas antijamur, anti-karsinogenik, anti-aterosklerosis, dan anti-hemolitik karena adanya kandungan isoflavon didalamnya (Saija *et al.*, 1995). Hal ini didukung oleh Naim *et al* (1974) yang menyatakan bahwa kandungan dari jenis isoflavon ini dalam kedelai menunjukkan aktivitas fungistatik. Mekanisme kerja flavonoid dalam menghambat pertumbuhan jamur yakni dengan menyebabkan gangguan permeabilitas membran sel jamur. Dengan adanya kandungan flavonoid yang tinggi dapat memberikan kemampuan ekstrak untuk menghambat pertumbuhan jamur (Agrawal, 2011).

Ekstrak biji kedelai memiliki bioavailabilitas yang rendah, sehingga dilakukan modifikasi sediaan obat agar sistem penghantaran obat lebih tertarget, salah satunya dibuat dalam bentuk sediaan submikro partikel. Submikro partikel dalam sediaan farmasi dengan sistem penghantaran obat secara tertarget memiliki efek terapi yang maksimal dibandingkan dengan produk di perdagangan farmasi (Shashi, 2007). Pembuatan sediaan submikro partikel pada sistem penghantaran obat secara topikal memiliki viskositas yang rendah, sehingga perlu ditambahkan polimer yang memiliki konsistensi yang diinginkan serta melapisi zat aktif tersebut. Sifat polimer idealnya dapat didegradasi dan diterima oleh tubuh serta memiliki toksisitas sistemik yang rendah (Lippacher *et al.*, 2000).

Perubahan molekul menjadi partikel dengan struktur submikro mempunyai beberapa keunggulan yakni akan memudahkan absorpsi dan memudahkan mencapai titik sasaran pada pemakaian topikal dari partikel obat. Diperkirakan 40% atau lebih dari senyawa bahan alam memiliki kelarutan yang rendah di dalam air atau bahkan memberikan toksisitas yang tinggi. Kelarutan yang rendah di dalam air serta kurangnya kemampuan permeabilitas menembus barrier absorpsi dapat mempengaruhi bioavailabilitas suatu senyawa bahan alam di dalam tubuh (Kesarwani, 2013). Untuk mengatasi permasalahan tersebut, beberapa tahun terakhir mulai dilakukan pengembangan dalam bentuk teknologi nano (Delly dan Abdul, 2016). Ekstrak yang diformulasikan dengan teknologi nano akan menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan obat yang dibuat secara sederhana. Pembuatan ukuran submikro partikel dari ekstrak biji kedelai digunakan dengan teknik *Bottom-up* yang berawal dari molekul dalam

bentuk larutan yang kemudian membentuk partikel padat dengan struktur submikro (The Royal Society, 2004).

Untuk memudahkan obat mencapai titik sasaran dibutuhkan polimer yang mampu melapisi zat aktif sehingga bahan obat dapat diterima oleh tubuh (Lippacher et al., 2000). Polimer yang dapat digunakan sebagai zat pembawa submikro partikel adalah biopolimer seperti kitosan dan natrium alginat. Kitosan bersifat kationik dan mempunyai beberapa sifat menguntungkan yaitu bersifat anti jamur, tidak toksik, stabil selama penggunaan dan dapat mempertahankan pelepasan zat aktif obat yang dienkapsulasi dalam kurun waktu yang cukup lama, sedangkan natrium alginat yang bersifat mukoadhesif dapat meningkatkan bioavailabilitas dari bahan obat (Thwala, 2010). Dalam sistem pembawa obat, polimer seperti kitosan dan alginat lebih sering digunakan karena keduanya bersifat tidak toksik, biokompatibel, dan biodegradabel yang baik. Kitosan dan alginat dapat bereaksi bersama karena memiliki muatan yang berlawanan, membentuk kompleks polielektrolit antara alginat dan kitosan yang akan melindungi ekstrak yang dienkapsulasi, dan membatasi pelepasan obat menjadi lebih efektif (Agnihotri, 2004).

Pembuatan partikel sering melibatkan *stabilizer* yang umumnya bekerja dengan menurunkan tegangan permukaan. Tingginya tegangan permukaan antar partikel akan memungkinkan terjadinya aglomerasi antar partikel submikro yang terbentuk. Masalah aglomerasi antar partikel dapat diatasi dengan penambahan suatu *stabilizer* (Abdelwahed, 2006). Pembuatan submikro partikel pembawa ekstrak etanol biji kedelai dipengaruhi oleh penambahan kalsium klorida yang berfungsi sebagai *cross linking*. Penelitian ini menggunakan kalsium klorida atau

$\text{CaCl}_2$  sebagai *stabilizer*, yang dikombinasikan dengan natrium alginat (Moradhaseli *et al.*, 2013). Kalsium klorida dapat membentuk ikatan sambung silang dengan natrium alginat dan sebagai *stabilizer* sehingga menjadikan partikel tetap stabil dan menghasilkan enkapsulasi partikel yang baik (Amataram, 2008).

Berdasarkan informasi di atas peneliti telah melakukan penelitian formulasi sediaan submikro partikel kitosan dan natrium alginat pembawa ekstrak etanol biji kedelai (*Glycine max L.*) yang mencakup pengamatan morfologi, keseragaman ukuran, diameter, nilai zeta potensial, dan nilai persen efisien enkapsulasi (% EE). Pengamatan morfologi dilakukan untuk mengamati bentuk partikel yang dihasilkan. Karakterisasi diameter dan keseragaman ukuran dilakukan untuk dapat mengetahui nilai PDI (polydispersity index) yang dihasilkan. Kestabilan dari partikel yang dihasilkan dapat diketahui dengan penentuan nilai zeta potensial. Keberhasilan dari proses enkapsulasi partikel dapat diketahui dengan perhitungan nilai persen EE.

## 1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah dijabarkan dapat dirumuskan suatu permasalahan, yaitu:

1. Berapa konsentrasi kalsium klorida ( $\text{CaCl}_2$ ) optimal yang dibutuhkan untuk memperoleh formula optimum pada partikel kitosan natrium alginat pembawa ekstrak etanol biji kedelai dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  ?
2. Berapa nilai %EE, ukuran diameter partikel, PDI, dan zeta potensial dari partikel kitosan natrium alginat pembawa ekstrak etanol biji kedelai yang dihasilkan dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$ ?

3. Bagaimana variasi pH mempengaruhi stabilitas sediaan submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa ekstrak etanol biji kedelai dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$ ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui konsentrasi kalsium klorida ( $\text{CaCl}_2$ ) optimal yang dibutuhkan untuk memperoleh formula optimum pada partikel kitosan natrium alginat pembawa ekstrak etanol biji kedelai dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$ .
2. Mengetahui nilai %EE, PDI, dan zeta potensial dari partikel kitosan natrium alginat pembawa ekstrak etanol biji kedelai yang dihasilkan dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$ .
3. Mengamati stabilitas sediaan submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa ekstrak etanol biji kedelai yang dihasilkan dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  terhadap variasi pH.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah pengembangan formula dan dapat menentukan konsentrasi kalsium klorida dalam penghantaran sediaan submikro partikel. Penelitian ini juga dapat dijadikan rujukan dalam mengembangkan formula optimum submikro partikel dengan metode gelasi ionik dan dapat menentukan karakterisasi partikel yang dihasilkan. Dimanfaatkan untuk peningkatan stabilitas dan efek terapi dari biji kedelai. Menambah kajian ilmiah mengenai ilmu pengetahuan di bidang pembuatan submikro partikel bahan obat dalam sebuah ilmu teknologi farmasi.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abdelwahed, M. 2006, Nanopartikel dengan Gelasi Ionik, *Farmaka*, **15**(1): 45-52.
- Adisarwanto, W.I. 2006, Budidaya Tanaman Kedelai (*Glycine max* (L.) Meriil), *Skripsi Fakultas Pertanian Universitas Padjajaran, Jatinangor*.
- Agnihotri, S.A., *et al.* 2004, Recent advanced on chitosan based micro and nanoparticle in drug delivery, *J. Control. Release*, **100**: 5 – 28.
- Agoes, G. 2007, *Teknologi bahan alam*, ITB Press Bandung.
- Agustinawati, D. 2014, Analisa XRD dan SEM pada lapisan tipis TiC setelah uji oksidasi, *Jurnal Teknik Pomits*, **3**(2): 2337 – 3539.
- Al-daihan, S. and Bhat, R.S. 2012, Antibacterial activities of extracts of leaf, fruit, seed and bark of *Phoenix dactylifera*. *African Journal of Biotechnology*, **11**(42): 10021 - 10025.
- Al-khins. Doory, Y. 1999, *Laboratory medical mycology*, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Ali, M.S., dkk. 2014, Preparation, characterization and stability study of dutasteride loaded nanoemulsion for treatment of benign prostatic hypertrophy, *Int J Pharm Res*, **13**(4): 1125 – 1140.
- Allen, L. V *et al.* 2011, *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system*, 9 th edition, Lippincott Williams & Wilkins, London, United kingdom.
- Amataram P. 2008, Effect of core and surface cross-linking on the entrapment of metronidazole in pectin beads, *J Acta Pharm*, **58**: 75 – 85.
- Amiarsi, D., *et al.*. 2006, Pengaruh jenis dan perbandingan pelarut terhadap hasil ekstraksi minyak atsiri mawar, *J Hort*, **16**(4): 356 – 359.
- Andrew. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel poly(lactic-coglycolic acid) pembawa roksitromisin dengan stabilizer poly(vinyl alcohol)', Skripsi, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Angka dan Suhartono. 2000, *Kimia organik bahan alam*, Materi 4:Ilmu kimia flavonoid, Karunika Universitas terbuka, Jakarta.

- Anil, L.V., *et al.* 2003, *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, 9th edition, Lippincott Williams & Wilkins, London, United Kingdom.
- Ariswan. 2013, *Struktur kristal, morfologi permukaan dan sifat optik bahan CdSe hasil preparasi dengan teknik close spaced vapor transport (CSV) untuk sel surya*, Universitas Negeri Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia.
- Bastaman, S. 1998, *Studies on degradation and extraction of chitin and chitosan from prawn shells*, The Queen's University of Belfast, Inggris.
- Beiser, R., *et al.* 1992, *An introduction to electron microscopy*, FEI Company, Hillsboro, USA.
- Berne, B. J & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: with application to chemistry, biology, and physics*, Dover Publication, New York, USA.
- Bisht S., *et al.* 2007, Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("Nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy, *J. Biomater.*, **18(2)**: 205 – 221.
- Brands, Fred. 2002, Soya isoflavones: a new and promising ingredient for the health foods sector, *Food Research International* vol. 35, hal 87 – 93.
- But, P.P.H. 1998, *Glycine max (L.) Merr. (Leguminosae)*, In Takeatsu, K., Paul, P.H, But., Ji-Xian, Guo., Chung Ki Sung (Ed), *International Collation of Traditional and Folk Medicine*, World Scientific, USA, vol. 1: 63—63.
- Chang, T.S., *et al.* 2002, 'Identifying 6, 7, 4 trihydroxyisoflavone as a potent tyrosinase inhibitor'. *Biosci.*, **69(10)**: 1999-2001.
- Chaplin, M. 2005, *Alginate water structure and behavior*, Applied Science, London South Bank University, London, United Kingdom.
- Chithrani, D.B. 2011, Optimization of bio-Nano interface using gold nanostructures as a model nanoparticle system, *Int Sci J*, **1(3)**: 115 – 135.
- Dachriyanus, 2004, *Analisis struktur senyawa organik secara spektrofotometri*, Trianda Anugrah Pratama, Padang, Indonesia.
- Delie, F. and Blanco, M.J. 2005, Polymeric particulate to improve oral bioavailability of peptide drugs. *Molecules*, **10(21)**: 65 - 75.
- Delly, R., dan Abdul, M. 2016, Pemanfaatan nanoteknologi dalam sistem penghantaran obat baru untuk produk bahan alam, *Jurnal ilmu kefarmasian*, Vol. 14, No. 2, 118 – 127.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-3, Departemen Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Deviarny, C., dkk. 2012, Uji stabilitas kimia natrium askorbil fosfat dalam mikroemulsi dan analisisnya dengan HPLC, *J Farm And*, **1(1)**: 2302 – 2310.
- Dixon, R.A., and Steele, C.L. 1999, Flavonoids and isoflavone: a gold mine for metabolic engineering, *Trends Plant Sci*, **4**, 394 – 400.
- Dora, Heinnermen, J., 2005, *Khasiat Kedelai Bagi Kesehatan Anda*, Prestasi Pustakarya, Jakarta.
- Fachruddin, dan Suradikusumah, E., 2000, *Kimia Tumbuhan*, DepdikBud, IPB, Bogor.
- Fachrurrazie. 2012, Mikroenkapsulasi ibuprofen tersalut poli(asam laktat) - lilin lebah dengan pengemulsi poli(vinil alkohol), *Skripsi*, S.Si, Departemen Kimia, MIPA, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Fan, L. *et al*, 2012, *Preparation and properties of alginate/crboxymethyl chitosan blend fibers*, *Carbohydrate polymers*, vol 65, 447 – 452.
- Ghasemi, A. and Zahediasl, S. 2012, Normality tests for statistical analysis: A guide for non-statisticians, *Int J Endocrinology Metabolism*, **10(2)**: 486 – 489.
- Gopala, and Seckin. 2016, Immobilization of thermophilic recombinant esterase enzyme by entrapment in coated Ca alginate beads, *A Thesis submitted to the graduate school of engineering and sciences of izmir institute of technology in partial fulfillment of the requirements for the degree of master of science*, 20 – 21.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode Fitokimia*, terbitan ke-2, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Padmawinata, K., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Hasanah. 2015, Isolasi dan indentifikasi senyawa isoflavon dari kacang kedelai (*Glycine max*), *Jurnal kimia*, **3(1)**: 33 – 40.
- Hasanzadeh, K.M *et al*. 2011, Chitosan reinforcement of nanoparticles obtained by an ionic cross-linking process, *Iranian Polymer Journal*, **20(5)**, 445 –456.

- Haskell, R.J. 2006, Physical characterization of nanoparticles, in : *nanoparticles technology for drug delivery*. Taylor & Franncis Group, New York, America.
- Horiba Instruments. 2014, *A guidebook to particle size analysis*. Horiba group, Tokyo, Japan.
- International Conference on Harmonisation. 2003, Technical requirement for registration of pharmaceutical for human use tripartite guidelines evaluation for stability data, ICH Q1 (R2) Guideline, London, Britania Raya.
- Ishihara, M., *et al.* 2006, Chitosan hydrogel as a drug carrier to control angiogenesis, *Journal of Artificial Organs*, **9(8)**: 23 - 46.
- Jahanshahi and Babaei. 2008, Protein nanoparticle: A unique system as drug delivery vechicles, *J Biotech*, **7(25)**: 4926 – 4934.
- Jain, B. 2008, Synthesis of plant mediated silver nanoparticle using papaya fruit extract and evaluation of their antimicrobial activities, *Digest journal of nanomaterial and biostructure*, **4(3)**: 557 – 563.
- Jazuli, A. 2011, ‘Stabilitas nanopartikel ketoprofen tersalut gel kitosan-alginat’, Skripsi, S.Si., Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Kesarwani, K., *et al.* 2013, Bioavailability enhancers of herbal origin: An overview. *Asian Pac J Trop Biomed*. **3(4)**: 253 – 66.
- Khopkar, S.M. 1990, *Konsep dasar kimia analitik*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Kriswanto, dkk. 2014, Pengembangan dan uji validasi metode analisis kadar parascetamol dan kafein dengan kromatografi cair kinerja tinggi, *J. Sci Tec Chem*, **5**: 51 – 59.
- Krisyanella, dkk, 2013, Pembuatan dan karakterisasi serta penentuan kadar flavonoid dari ekstrak kering herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.). *Farmasi Higea*, **5(1)**: 120 - 135.
- Kumar, D.P., *et al.* 2012. *Formulation and evaluation of solid lipid nanoparticles of a poorly water soluble model drug ibuprofen*, *J Pharm*, **3(12)**: 132 – 137.
- Lakshmi, P and Kumar, G. A. 2010, Nanosuspension technology: A review, *Int J Pharm Sci*, **2(4)**: 35 – 40.

- Lanimarta, Y. 2012, 'Pembuatan dan uji penetrasi nanopartikel kurkumin-dendrimer poliamidoamin generasi 4 dalam sediaan gel dengan menggunakan sel difusi Franz', *Skripsi*, S. Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Lanting, R.W. 1990, Air pollution in archives and museum: its pathways and control, *Indoor Air*, Toronto, Canada.
- Li, P., *et al.* 2008, Chitosan-alginate nanoparticles as a novel drug delivery system for nifedipin, *International Journal Biomed Sci*, **4(3)**: 221 – 228.
- Lippacher, A., *et al.* 2000, Preparation of semisolid drug carriers for topical application based on solid lipid nanoparticles, *Int J Pharm*, **214**: 9 – 12.
- Madhav, *et al.* 2011, Review on microparticulate drug delivery system, *J Pharm Tech Research*, **3(3)**: 1242 – 1254.
- Mao, S., *et al.* 2009, Chitosan based formulation for delivery of DNA and RNA. *Advanced Drug Delivery*, **12(62)**: 12 - 27.
- Mardiyanto. 2013, „Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle“, *Disertasi*, Dr.rer.nat., Department of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Mardiyati, dkk. 2012, Sintesis nanopartikel kitosan-tripoly phosphate dengan metode gelasi ionik: pengaruh konsentrasi dan rasio volume terhadap karakteristik partikel. *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*, Hal. 90 – 93.
- Marliana, S.D dkk. 2005, Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz) dalam ekstrak etanol, *Biofarmasi*, **3(1)**: 26 – 31.
- Mason, T.J. 2014, *Introduction to sonochemistry*, diakses pada tanggal 7 Agustus 2018, < <http://www.sonochemistry.info/introduction.htm>>.
- Mohanraj, V.J. and Chen, Y. 2006, Nanoparticles: A review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **5(1)**: 561 – 573.
- Moradhaseli, S *et al.*, 2013, Preparation and characterization of sodium alginate nanoparticle containing ICD-85 (venom derived peptides), *International Journal of Innovation and Applied Studies*, **4**: 534 – 542.
- Moreno, *et al.* 2009, Stability study of azithromycin in ophthalmic preparation, *J Pharm Sci.*, **45(2)**: 220 – 226.

- Mourya, *et al.* 2010, *Carboxymethyl chitosan and its application advance material letter*, vol 1 No. 1, 11 – 33.
- Muhaimin. 2013, *Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif*, Jurnal Kesehatan-UIN Alauddin Makasar, 7(2).
- Naim *et al.* 1994, *Soybean isoflavones haracterization, determination, and antifungal activity*, Departement of Agricultural Biochemistry, Israel, Timur Tengah.
- Ortega, J.W. 2007, *Notes on The Use of Data Transformation Practical Assesment Reseach and Evaluation*, diaskes pada tanggal 7 Agustus 2018, <<http://pareonline.net>>.
- Padamwar, *et al.* 2006, Development of vitamin loaded topical liposomal formulation using factorial aesign approach: drug deposition and stability, *International Journal of Pharmaceutics*, **320(1)**: 37 - 44.
- Pham, *et al.* 2012, Liposome and niosome preparation using a membrane cofactor for scale-up, *Colloids and Surface B: Biointerface*, **94**: 15 – 21.
- Palaniswamy Patterson, Laura. 2008, Taking on the challenge, *Journal of Targetting, measurement and analysis for marketing*, vol. 15.
- Pal, S.L., *et al.* 2011, Nanoparticle an overview of preparation and characterization, *J Appl. Pharm. Sci*, **1(6)**: 228 - 234.
- Pamungkas dan Pinilih, P.P. 2015, Optimasi kombinasi matriks natrium alginat dan hydroxypropylmmethylcellulose untuk tablet lepas lambat kaptoprildengan system mucoadhesive, *Jurnal Pangan Indonesia*, **21**: 1 – 14.
- Park, K., Yeo, Y., and Swarbrick, J. 2007, *Microencapsulation technology in: encyclopedia of pharmaceutical technology*. p 2315-2325, 3<sup>rd</sup> edition, Informa Healthcare Inc, New York, USA.
- Patel, Y. L *et al.* 2006, The effect of drug concentration and curing time on processing and properties of calcium alginate beads containing metronidazole by response surface methodology, *AAPS Pharm Sci Tech*, **7(86)**: 1 – 7.
- Purwono dan purnawati. 2007, *Kedelai dan Pengembangannya*, CV. SIMPLEX, Jakarta
- Rabinovich, *et al.* 2004, Extensive surface studies help to analyse zeta potensial data: the case of cationic emultions, *Chem Phys Lipid*, 131: 1 – 13.
- Rakhmaningtyas, W.A. 2012, Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil

hidroklorida, *Skripsi*, S. Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

Rawat, M.D., *et al.* 2006, Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs, *BiolPharm Bull*, **29(9)**:1790 – 1798.

Robinson, 1995; Ahmad I. A. R. . 2010, Isolasi dan indentifikasi senyawa isoflavon dari kacang kedelai (*Glycine max*), *Jurnal kimia*, **3(1)**: 33 – 40.

Rohman *and* Gandjar., 2007, *Handbook of pharmaceutical excipients*, Pharmaceutical Press, London.

Rukmana. 1996, Budidaya tanaman kedelai (*Glycine max* (L.) Meriil), *Skripsi* Fakultas Pertanian Universitas Padjajaran, Bandung, Indonesia.

Saifudin, A. 2011, *Standarisasi bahan obat alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.

Saija, A., *et al.* 1995, Flavonoid as antioxidant agent: Importance of their Interaction with Biomembranes, *Free radic Biol & Med*, vol. **19 (4)**, 481—486.

Sapana, P.A., *et al.* 2013, Ionotropic gelation: a promising cross linking technique for hydrogels, *J nanotechnology*, **2(1)**: 234 - 238.

Seckinlab. 2009, *MSDS sodium alginate 9924955*, diakses pada tanggal 22 Agustus 2017, <<http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9924955>>.

Sembiring, B.B., *et al.* 2006, Pengaruh kehalusan bahan dan lama ekstraksi terhadap mutu ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhizaRoxb*), *Bul. Littro*, **17**:53-58.

Shafarina, D.R. 2015, ‘Uji aktivitas antiinflamasi ekstrak biji palem putri (*Adonidia merrillii* (Becc.) becc.) terhadap tikus (*Rattus novergicus*) jantan galur winstar’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.

Shashi, D. 2007, *Biomedical devices and their application*, 1st edition, SpringerVerlag, New York, USA.

Sigma-Aldrich. 2016, Chitosan, *catalog product*, diakses tanggal 28 Januari 2018, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/448877?lang=en&region=ID>>.

Sigma-Aldrich. 2017, Hydroxypropylmeththylcellulose, *catalog product*, diakses tanggal 26 Juni 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/12345900465311?lang=en&region=ID>>.



- Smallman Skoog, *et al.* 2000, *Handbook of principles of instrumental analysis*, 6th edition, Thomson Brooks, Belmont, USA.
- Sumar Hendayana, dkk. 1994, *Kimia analitik instrumen*, 1<sup>st</sup> edition, IKIP Semarang Press, Semarang, Indonesia.
- Suprpto dan Salim, E. 1999, *Kiat cerdas wirausaha aneka olahan kedelai*, Lily Publisher, Yogyakarta.
- Suryani, S. 2015, Pemanfaatan ultrasonik dalam bidang kimia, Prosiding Pertemuan ilmiah ilmu pengetahuan dan teknologi bahan, Puslitbang Iptek Bahan, 419 – 425.
- Susanty, E. 2014, Skrining fitokimia ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decumana* (Roxb.) Wedd), *Pharmacy*, **11(1)**:98-107.
- Syamsudi hidayat dan hutapea, E., (1991), *Kimia Tumbuhan*, DepdikBud, IPB, Bogor.
- Synowiecki, J and Al-Khateeb, N.A. 2003, Production, properties, and some new applications od chitin and its derivatives, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **43(2)**: 145 - 171.
- The Royal Society. 2004, *Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties*, Royal Society, London, Inggris.
- Thwala, L.N. 2010, 'Preparation and characterization of chitosan-alginate nanoparticle as a drug delivery system for lipophilic compounds', *Dissertation*, M.Sc., Chemistry, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.
- Tomayahu, R. 2014, 'Identifikasi senyawa aktif dan uji toksisitas ekstrak daun binahong (*Anrederacordifolia Ten. Steenis*) dengan metode *brine shrimp lethality test* (BSLT)', *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo, Indonesia.
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometri ultra-violet dan sinar tampak serta aplikasi dalam oseanologi, *Oseana LIPI*, **10 (1)**: 39 – 47.
- Tutu, R dkk. 2015, Studi analisis karakterisasi dan mikrostruktur mineral sedimen sumber air panas sulili di kabupaten pinrang, *J Sains dan Pendidikan fisika*, **11(2)**: 192 – 201.

- United States Pharmacopoeia. 2007, The United States pharmacopoeia 30-The national formulary 25, United States Pharmacopoeia Convention Inc., Rockville, Maryland, USA.
- Uragami, T. and Kim, S.K., 2006, *Separation membranes from chitin, chitosan and derivatives, biological activities and applications*, CRC Press.
- Vaughn, J.M., and Williams, R.O. 2007, 'Nanoparticle engineering', in Swarbrick James, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition*, Nova Science Publisher. New York, vol. 1, **48**.
- Walter, E.D. 1981, *submicro chitosan particles and sodium alginate carrier*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **63**, 3273.
- Waney, R., *et al.*, A. 2012, Pengaruh suhu terhadap stabilitas serta penetapan kadar tablet furosemda menggunakan spektrofotometer UV-VIS, *J Pharmacon*, **1(2)**: 93 - 97.
- Wijaya, L. 2013, Sistem penghantaran obat tertarget, macam, jenis-jenis sistem penghantaran, dan aplikasinya, *Stomatognatic*, **10(2)**: 75 – 81.
- Winarsi, H. 2010, *Protein kedelai dan manfaat kecambah bagi kesehatan*, Kanisius, Yogyakarta, 227.
- Wu, S.J., Ng, L.T., 2008. *Antioxidant and free radical scavenging activities of wildbitter melon (Momordica charantia Linn. var. abbreviate Ser.) in Taiwan*. *LWT –Food. Sci. Technol.* **41**, 323–330.
- Yadav *et al.* 2012, 'Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, vol. **5(3)**: 16 – 23.
- Yance, dkk. 2017, Penentuan kadar Genistein dan aktivitas hambatan Tirosinase kedelai (*Glycine max*) terfermentasi *Aspergillus oryzae*, *Jurnal ilmu kefermasian Indonesia*, **14(1)**: 1 – 7.
- Yuan D *et al.* 2008, An improved method for basic hydrolysis of isoflavone malonylglucosides and quality evaluation of Chinese soy materials, *Chem. Pharm. Bull.*, **56(1)**, 1 – 6.
- Zulfikar, E. 1998, *Teknologi pangan fermentasi*. Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.