

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL FRAKSI  
ETANOL EKSTRAK DAUN MINT (*Mentha suaveolens Ehrh*)  
DENGAN VARIASI KONSENTRASI  $\text{CaCl}_2$  MENGGUNAKAN  
METODE GELASI IONIK**

**SKRIPSI**

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



**Oleh:**

**DHIA HUSNA ENDRIATY**

**08061381621054**

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

**2020**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL  
FRAKSI ETANOL EKSTRAK DAUN MINT (*Mentha  
suaveolens Ehrh*) DENGAN VARIASI  $\text{CaCl}_2$  KONSENTRASI  
MENGUNAKAN METODE GELASI IONIK

Nama Mahasiswa : DHIA HUSNA ENDRIATY

NIM : 08061381621054

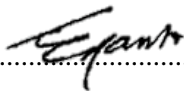
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 06 Juli 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 14 Juli 2020

Pembimbing:

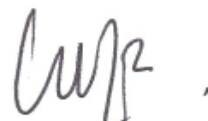
1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt  
NIP. 197103101998021002
2. Prof. Tatang Suhery, M.A., Ph.D  
NIP. 195904121984031002


(.....)

(.....)

Pembahas:

1. Prof. Dr. Elfita, M.Si  
NIP. 196903261994122001
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si  
NIP. 197010011999031003
3. Annisa Amriani, M.Farm., Apt.  
NIPUS. 198412292014082201

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI



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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL  
FRAKSI ETANOL EKSTRAK DAUN MINT (*Mentha  
suaveolens Ehrh*) DENGAN VARIASI  $\text{CaCl}_2$  KONSENTRASI  
MENGUNAKAN METODE GELASI IONIK

Nama Mahasiswa : DHIA HUSNA ENDRIATY





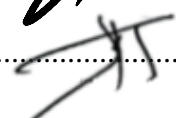
NIM : 08061381621054

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan  
Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas  
Sriwijaya pada tanggal 07 Agustus 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan  
disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 08 Agustus 2020

Ketua:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt (.....)  
NIP. 197103101998021002
- Anggota:
2. Prof. Tatang Suhery, M.A., Ph.D (.....)  
NIP. 195904121984031002
3. Prof. Dr. Elfita, M.Si (.....)  
NIP. 196903261994122001
4. Dr. Nirwan Syarif, M.Si (.....)  
NIP. 197010011999031003
5. Annisa Amriani, M.Farm., Apt. (.....)  
NIPUS. 198412292014082201

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI

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

## **HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH**

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama mahasiswa : Dhia Husna Endriaty  
NIM : 08061381621054  
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 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.

Indralaya, 08 Agustus 2020  
Penulis,



Dhia Husna Endriaty  
NIM. 08061381621054

## HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik universitas sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Dhia Husna Endriaty  
NIM : 08061381621054  
Fakultas/Program Studi : 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-exclusive royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Fraksi Etanol Ekstrak Daun Mint (*Mentha suaveolens Ehrh*) dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  Menggunakan Metode Gelasi Ionik” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini universitas sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai pebuli/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 08 Agustus 2020

Penulis,



Dhia Husna Endriaty

NIM. 08061381621054

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



*(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)*

*Kupersembahkan skripsi ini kepada kedua orang tua,  
Keluarga, dan teman-teman seperjuangan*

وَإِنْ تَعُدُّوا نِعْمَةَ اللَّهِ لَا تُحْصُوهَا إِنَّ اللَّهَ لَعَفُورٌ رَحِيمٌ



*“Dan jika kamu menghitung-hitung nikmat Allah, niscaya kamu tak dapat menentukan jumlahnya. Sesungguhnya Allah benar-benar Maha Pengampun lagi Maha Penyayang” (QS. An Nahl:18)*

*“Hatiku tenang karena mengetahui bahwa apa yang melewatkanmu tidak akan pernah menjadi milikmu, dan apa yang ditakdirkan untukmu tidak akan pernah melewatkanmu”*

*-Ummar bin Khatab*

## MOTTO:

**DO THE BEST AND PRAY AND GOD WILL TAKE CARE OF THE REST**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Fraksi Etanol Ekstrak Daun Mint (*Mentha suaveolens Ehrh*) dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  Menggunakan Metode Gelasi Ionik”. Shalawat beriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Besar Muhammad Shallallahu 'alaihi Wasallam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Sriwijaya.

Penulisan skripsi ini tidak akan selesai tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Maka, izinkan saya sebagai penulis mengucapkan beribu terimakasih kepada:

1. Kedua orang tua penulis papa Syuhendri, M.Pd., Ph.D dan mama Afrianti, adik-adik tercinta (Fadhilah, Adi, Fauziah, Ihsan dan arief) dan seluruh keluarga besar yang telah memberikan semangat, doa, dan kasih sayang sehingga penulis mendapatkan gelar sarjana farmasi ini.
2. Bapak Prof.Dr.Ir.H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Dr. Ishak Iskandar, M.Sc., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat.Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penelitian dan penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
3. Bapak Dr.rer.nat.Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku pembimbing pertama dan Bapak Prof. Tatang suhery, M.A.,Ph.D selaku pembimbing kedua yang telah memberikan waktu, ilmu, serta semangat dari mulai penelitian hingga penyusunan skripsi ini selesai.
4. Ibu Annisa Amriani, M.farm., Apt selaku pembimbing akademik yang telah memberikan arahan, masukan dan semangat dari awal masuk kuliah sampai memperoleh gelar Sarjana Farmasi ini.

5. Ibu Prof. Dr. Elfita, M.Si., Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si dan Ibu Annisa Amriani, M.Farm., Apt selaku dosen penguji atas saran dan kritik yang telah diberikan selama proses penyusunan skripsi.
6. Seluruh dosen Program Studi Farmasi FMIPA UNSRI dan dosen FMIPA lainnya yang mengajar di Farmasi atas ilmu, bantuan dan nasihat yang telah diberikan selama proses perkuliahan.
7. Seluruh staf di farmasi UNSRI (kak Eka Ria, A.Md, dan kak Supriadi) dan seluruh analis di farmasi UNSRI (kak tawan, kak erwin, kak isti, dan kak fitri) atas segala bantuan dan semangat yang telah diberikan selama proses perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. sahabat seperjuangan dari awal masuk kuliah dan teman penelitian Siti Aulia Mahmudah untuk semangat dan bantuan yang telah diberikan selama ini.
9. Sahabat seperjuangan selama empat tahun perkuliahan Ade ira Tasniar, Dian Noptiana, Rezita Gunawan, dan Rezki Zahwa Novia atas bantuan, semangat dan canda tawa selama kuliah diFarmasi. Semoga kita semua menjadi orang-orang sukses.
10. Teman-teman farmasi angkatan 2016 Annisa Dhea safera, Amallia Rachmasari, Nengah ridwan, Berliana Faradisa, Anisa Rizky amalia dan lain-lain atas bantuan, semangat dan kenangan selama kuliah diFarmasi.
11. Teman terbaik cawa Squad Yuhin Meidina Ocsa, Malida Krismadia, dan Desi Puspita sari atas semangat dan motivasinya selama ini. Semoga selalu kompak dan sukses selalu.
12. kakak asuh (kak marcelin) dan adik asuh (Fadhilah fajrini) atas motivasinya selama ini.
13. Seluruh kakak tingkat 2011, 2012, 2013, 2014, dan 2015 serta adik tingkat 2017, 2018, dan 2019 atas bantuan dan semangatnya selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
14. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini, baik terlibat langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu sekali lagi terima kasih.



Akhir kata penulis mengucapkan banyak terima kasih. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, 08 Agustus 2020

Penulis,



Dhia Husna Endriaty

NIM. 08061381621054

**Formulation and Characterization of Ethanol Fraction Nanoparticle of Mint Leaves Extract (*Mentha suaveolens Ehrh*) with Variation of CaCl<sub>2</sub> Concentration by Using Ionic Gelation Method**

**Dhia Husna Endriaty  
08061381621054**

**ABSTRACT**

It has been conducted a research regarding formulation and characterization of ethanol fraction nanoparticle of mint leaves extract (*Mentha suaveolens Ehrh*) with variation of CaCl<sub>2</sub> concentration. The purpose of this research was to discover the effect of variation of CaCl<sub>2</sub> concentration toward the optimum formulation of nanoparticle. The mint leaves were extracted by maceration method using ethanol 96% as a solvent and then continued with phytochemical screening. The result of phytochemical screening showed that the mint leaves contain alkaloids compounds, steroids, flavonoids, saponins, and tannins. The extract obtained was fractionated using the liquid-liquid partition method. Preparation of nanoparticle used chitosan, sodium alginate, and calcium chloride (CaCl<sub>2</sub>) with concentration of 20 µL, 40 µL, and 100 µL as crosslinker performed by using ionic gelation method. The best formulation of nanoparticle is formula one (F1) that has percent-value of encapsulation efficiency 92,57%. The result of characterization of F1 nanoparticle by using *particle size analyzer* for diameter, PDI, and potential zeta are 579,3 nm, 0,428, and +39,8 mV respectively.

**Keyword: *Mentha suaveolens Ehrh*, Variation of calcium chloride (CaCl<sub>2</sub>), Fractionation, Nanoparticle, Ionic gelation method.**

**Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Fraksi Etanol Ekstrak Daun Mint  
(*Mentha suaveolens Ehrh*) dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  Menggunakan  
Metode Gelasi Ionik**

**Dhia Husna Endriaty  
08061381621054**

**ABSTRAK**

Telah dilakukan penelitian mengenai formulasi dan karakterisasi nanopartikel fraksi etanol ekstrak daun mint (*Mentha suaveolens Ehrh*) dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$ . Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  terhadap formula optimum nanopartikel. Daun mint diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% dan dilanjutkan dengan skrining fitokimia. Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa daun mint memiliki senyawa alkaloid, steroid, flavonoid, saponin, dan tanin. Ekstrak yang didapat dilakukan fraksinasi menggunakan metode partisi cair-cair. Preparasi nanopartikel menggunakan polimer kitosan, natrium alginat, dan kalsium klorida ( $\text{CaCl}_2$ ) dengan konsentrasi 20  $\mu\text{L}$ , 40  $\mu\text{L}$ , dan 100  $\mu\text{L}$  sebagai *crosslinker* menggunakan metode gelasi ionik. Formula terbaik nanopartikel yaitu formula 1 (F1) memiliki nilai persen efisiensi enkapsulasi sebesar 92,57%. Hasil karakterisasi nanopartikel yaitu untuk diameter, PDI, dan zeta potensial yang menggunakan alat *particle size analyzer* pada formula 1 adalah 579,3 nm, 0,428, dan +39,8 mV.

**Kata kunci:** *Mentha suaveolens Ehrh*, Variasi kalsium klorida ( $\text{CaCl}_2$ ), Fraksinasi, Nanopartikel, Metode Gelasi Ionik.

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL .....	ii
HALAMAAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAN KEASLIAN KARYA ILNIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	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 Tanaman Mint ( <i>Mentha suaveolens</i> Ehrh) .....	6
2.1.1 Taksonomi Tanaman .....	6
2.1.2 Kandungan Senyawa Kimia.....	7
2.1.3 Efek Farmakologi.....	7
2.2 Ekstraksi .....	8
2.2.1 Metode Maserasi .....	9
2.3 Skrining Fitokimia.....	10
2.4 Polimer dan <i>crosslinker</i> .....	10
2.4.1 Kitosan ( <i>Chitosan</i> ) .....	10
2.4.2 Kalsium Klorida .....	12
2.4.3 Natrium Alginat .....	12
2.5 Nanopartikel .....	13
2.5.1 Metode Gelasi Ionik.....	15
2.6 Karakterisasi Partikel .....	17
2.6.1 Diameter dan Distribusi Partikel.....	17
2.6.2 Zeta Potensial .....	19
2.6.3 Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	20
BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....	22
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	22
3.2 Alat dan Bahan .....	22
3.2.1 Alat.....	22
3.2.2 Bahan .....	22

3.3	Metode Penelitian .....	22
3.3.1	Determinasi Simplisia .....	22
3.3.2	Ekstraksi Daun Mint .....	23
3.3.3	Preparasi Kitosan .....	23
3.3.4	Preparasi Natrium Alginat .....	24
3.3.5	Preparasi CaCl <sub>2</sub> .....	24
3.4	Uji Kandungan Fitokimia Ekstrak Daun Mint .....	24
3.4.1	Identifikasi Alkaloid .....	24
3.4.2	Identifikasi Steroid dan Triterpenoid .....	25
3.4.3	Identifikasi Flavonoid .....	25
3.4.4	Identifikasi Saponin .....	25
3.4.5	Identifikasi Tanin .....	26
3.5	Fraksinasi.....	26
3.6	Penetapan Total Flavonoid Fraksi Etanol Ekstrak Daun Mint.....	26
3.6.1	Pembuatan Larutan Standar Kuersetin.....	26
3.6.2	Pembuatan Kurva Baku Kuersetin.....	27
3.6.3	Penetapan Kadar Flavonoid Fraksi Etanol Daun mint.....	27
3.7	Formula.....	28
3.7.1	Pembuatan Sediaan .....	28
3.7.2	Purifikasi Nanopartikel dan Penentuan Persen EE .....	29
3.8	Evaluasi dan Karakterisasi Partikel .....	30
3.8.1	Penentuan Karakterisasi Partikel .....	30
3.8.2	Analisis Data .....	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		32
4.1	Determinasi Daun Mint .....	32
4.2	Pembuatan Ekstrak Daun Mint.....	32
4.3	Analisis Uji Kandungan Fitokimia Daun Mint .....	34
4.3.1	Identifikasi Alkaloid .....	35
4.3.2	Identifikasi Steroid dan Triterpenoid .....	37
4.3.3	Identifikasi Flavonoid .....	38
4.3.4	Identifikasi Saponin .....	39
4.3.5	Identifikasi Tanin .....	39
4.4	Fraksinasi.....	40
4.5	Penentuan Total Flavonoid Fraksi Etanol Ekstrak Daun Mint.....	41
4.5.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	41
4.5.2	Penetapan Total Flavonoid Fraksi Etanol Ekstrak Daun Mint.....	42
4.6	Preparasi Bahan .....	43
4.7	Pembuatan Nanopartikel Fraksi Etanol Ekstrak Daun Mint .....	44
4.8	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi .....	47
4.9	Evaluasi dan Karakterisasi Formula Terbaik Nanopartikel.....	50
4.9.1	Penentuan Distribusi Ukuran Partikel dan PDI.....	50
4.9.2	Zeta Potensial .....	51
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		53
5.1	Kesimpulan.....	53
5.2	Saran .....	53
DAFTAR PUSTAKA .....		54
LAMPIRAN.....		61
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....		85

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula nanopartikel fraksi etanol daun mint.....	28
Tabel 2. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun mint.....	34
Tabel 3. Persen EE nanopartikel fraksi etanol daun mint.....	48
Tabel 4. Hasil analisis ukuran partikel dan PDI .....	50

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman <i>Mentha suaveolens Ehrh</i> .....	6
Gambar 2. Struktur kitosan.....	11
Gambar 3. Ilustrasi matriks nanopartikel dengan metode gelasi ionik.....	16
Gambar 4. Prinsip kerja PSA.....	19
Gambar 5. Prinsip kerja spektrofotometer UV-VIS.....	21
Gambar 6. Reaksi uji mayer.....	36
Gambar 7. Reaksi uji wagner.....	36
Gambar 8. Reaksi uji dragendorf.....	37
Gambar 9. Reaksi uji steroid .....	38
Gambar 10. Reaksi flavonoid dengan Mg – HCl .....	38
Gambar 11. Reaksi hidrolisis saponin dalam air .....	39
Gambar 12. Reaksi uji tanin .....	40
Gambar 13. Interaksi na alginat, kitosan, dan CaCl <sub>2</sub> .....	45
Gambar 14. Interaksi polimer dan <i>crosslinker</i> .....	46
Gambar 15. Penjerapan ekstrak oleh polimer.....	49

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	61
Lampiran 2. Skema Kerja Pembuatan Ekstrak Daun Mint .....	62
Lampiran 3. Skema Uji Fitokimia Ekstrak Daun Mint .....	63
Lampiran 4. Skema Kerja Preparasi Bahan.....	66
Lampiran 5. Skema Kerja Pembuatan Partikel.....	68
Lampiran 6. Perhitungan Dosis.....	69
Lampiran 7. Pembuatan larutan Standar Kuersetin .....	70
Lampiran 8. Hasil Determinasi Tumbuhan <i>Mentha suaveolens Ehrh</i> .....	72
Lampiran 9. Penetapan Flavonoid Fraksi Etanol Daun Mint.....	73
Lampiran 10. Penentuan Persen EE .....	75
Lampiran 11. Perbandingan Flavonoid Dalam Fraksi dan Formula Terbaik.....	75
Lampiran 12. Analisis Data SPSS Persen EE .....	78
Lampiran 13. Hasil Pengukuran Nanopartikel Menggunakan PSA.....	80
Lampiran 14. Ekstraksi dan Fraksinasi <i>Mentha suaveolens Ehrh</i> .....	82
Lampiran 15. Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Mint .....	83
Lampiran 16. Preparasi Nanopartikel Fraksi Etanol Ekstrak Daun Mint .....	84



## DAFTAR SINGKATAN

AlCl <sub>3</sub>	: Aluminium Klorida
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
CaCl <sub>2</sub>	: Kalsium Klorida
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: Efisiensi Enkapsulasi
FCC	: Fraksinasi Cair-Cair
Nm	: Nanometer <i>p.a : Pro analysis</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
pH	: <i>Potential of Hydrogen</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
R	: Regresi
SD	: <i>Standard Deviation</i>
Sig	: Signifikansi
SPSS®	: <i>Statistical Product of Services Solution</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
WFI	: <i>Water For Injection</i>
°C	: Derajat Celcius

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Tanaman mint (*Mentha suaveolens Ehrh*) merupakan salah satu tanaman khas dari wilayah asia yang mudah dibudidayakan dan dapat tumbuh dengan cepat dalam kondisi apapun. Tanaman mint memiliki kandungan senyawa kimia yang banyak digunakan dalam bidang pengobatan, diantaranya anti mikroba, antioksidan, anti hipertensi dan sebagainya. Ciri khas dari tanaman mint ini ialah adanya kandungan polifenol, menthol dan minyak atsiri yang beraroma khas yang mengandung campuran senyawa monoterpenoid.

Senyawa polifenol dan menthol memiliki kekuatan yang sangat tinggi sebagai antioksidan primer yang mampu bereaksi dengan senyawa radikal bebas (Nickavar *et al.*, 2008). Komponen minyak atsiri dari daun mint memiliki aktivitas sebagai anti mikroba. Mulanya pemanfaatan daun mint sebagai obat berupa minuman herbal yang memiliki banyak manfaat diantaranya antiemetik, anti-inflamasi, meredakan kembung, dan anti-reumatik, kemudian dikembangkan menjadi sediaan farmasi yang penggunaannya lebih praktis dan telah luas diperdagangkan dipasaran diantaranya tablet konvensional, tablet hisap, gel, salep dan krim.

Sediaan tablet dari daun mint memiliki manfaat untuk meningkatkan daya tahan tubuh, mengurangi gejala-gejala yang berhubungan dengan kelebihan asam lambung, gastritis, tukak lambung dan mengurangi rasa mual. Penggunaan obat secara oral lebih murah, aman dan mudah digunakan, tetapi kelemahan dari sediaan oral ialah banyak faktor yang mempengaruhi bioavailabilitasnya dan obat

mampu mengiritasi saluran cerna. Sedangkan sediaan topikal seperti gel yang diperdagangkan digunakan sebagai obat anti mikroba, dan sediaan salep digunakan untuk mengobati eksim psoriasis. Kelemahan dari produk tersebut ialah penetrasinya yang rendah, mudah rusak, masa simpannya yang singkat, obat bekerja secara lokal dan pelepasan obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi yang diberikan. Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, untuk menutupi kelemahan-kelemahan sediaan sebelumnya dibuat sediaan baru berupa nanopartikel dari daun mint.

Nanopartikel merupakan suatu partikel dengan ukuran nanometer, yaitu sekitar 1–100 nm (Hosokawa, 2007). Tujuan utama dalam mendesain nanopartikel adalah untuk mengontrol ukuran partikel, sifat permukaan dan pelepasan zat aktif untuk memperoleh aksi spesifik obat secara farmakologi (Jahanshahi and Babaei, 2008). Kelebihan dari nanopartikel adalah kemampuannya menembus ruang antar sel yang mampu ditembus oleh ukuran partikel koloidal dan kemampuannya menembus dinding sel yang sangat tinggi serta pemberian dosis yang kecil dapat memberikan efek farmakologi (Buzea *et al.*, 2007). Selain itu, pelepasan sediaan nanopartikel dapat ditargetkan pada suatu organ paru-paru, otak, ginjal, saluran pencernaan dan pelepasan obat dapat dikontrol sehingga dapat meminimalisir efek samping (Dewandari *et al.*, 2013). Persyaratan nanopartikel yang ideal yaitu partikel tersebut harus dapat masuk ke aliran darah dan mencapai ke dalam sel dan jaringan target (Abirami *et al.*, 2014).

Nanopartikel menjadi kajian yang sangat menarik, karena material yang berada dalam ukuran nano biasanya memiliki partikel dengan sifat kimia atau fisika yang lebih unggul dari material yang berukuran besar (bulk) (C.R Vestal *et*

*al.*, 2004). Penggunaan polimer sebagai salah satu bahan dalam formulasi memiliki beberapa faktor yang berpengaruh pada pembuatan nanopartikel diantaranya jenis polimer, berat molekul polimer, dan konsentrasi polimer yang digunakan (Wu *et al.*, 2005).

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, kompleks alginat-kitosan memecahkan beberapa keterbatasan polielektrolit individu (George and Abraham, 2006).

Kitosan memiliki kemudahan larut pada pH yang rendah dapat dicegah oleh jaringan alginat karena alginat tidak mampu larut pada kondisi larutan dengan pH rendah, sedangkan hancurnya alginat pada pH larutan yang lebih tinggi dapat dicegah oleh kitosan, karena kitosan stabil pada rentang pH larutan yang lebih tinggi (Badescu *et al.*, 2008). Penambahan senyawa yang mempunyai kation multivalen seperti  $\text{CaCl}_2$  dapat meningkatkan viskositas larutan alginat sehingga meningkatkan kemampuan alginat membentuk matriks karena kalsium klorida memiliki peran sebagai crosslinking antara alginat dan kitosan. Metode yang digunakan dalam pembuatan nanopartikel yang dinilai paling sederhana dan paling mudah dilakukan adalah metode gelasi ionik. Metode ini melibatkan proses sambung silang antara polielektrolit dengan adanya pasangan ion multivalennya. Ikatan silang yang terbentuk dapat memperkuat kekuatan mekanis dari partikel yang terbentuk. Metode gelasi ionik memiliki keuntungan diantaranya metode ini dapat dilakukan pada kondisi yang ringan dan tidak memerlukan pelarut organik, serta kapasitas loading protein dapat ditingkatkan (Calvo *et al.*, 1997).

Penelitian ini dilakukan dengan membuat nanopartikel fraksi etanol ekstrak daun mint (*Mentha suaveolens Ehrh*) dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  menggunakan metode gelasi ionik. Formula yang telah dibuat kemudian dilakukan perhitungan persen efisiensi enkapsulasi. Karakteristik formula dilihat dari ukuran partikel nanopartikel, PDI (*Poly Dispersity Index*) yang menyatakan keseragaman ukuran partikel dan nilai zeta potensial untuk mengetahui kestabilan partikel dalam larutan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka didapat beberapa rumusan masalah antara lain:

1. Bagaimana hasil skrining fitokimia metabolit sekunder didalam ekstrak daun mint (*Mentha suaveolens Ehrh*)?
2. Berapa persen efisiensi enkapsulasi (%EE) dari sediaan nanopartikel fraksi etanol daun mint (*Mentha suaveolens Ehrh*) menggunakan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  ?
3. Bagaimana hasil ukuran partikel, PDI (*Poly Dispersity Index*), dan zeta potensial dari formula terbaik nanopartikel fraksi etanol daun mint (*Mentha suaveolens Ehrh*) ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang dilakukan memiliki beberapa tujuan, diantaranya:

1. Memperoleh hasil skrining fitokimia metabolit sekunder yang terdapat didalam ekstrak daun mint (*Mentha suaveolens Ehrh*)
2. Memperoleh nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE) dari sediaan nanopartikel fraksi etanol daun mint (*Mentha suaveolens Ehrh*)

menggunakan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$ .

3. Memperoleh hasil ukuran partikel, PDI (*Poly Dispersity Index*) dan zeta potensial dari formula terbaik nanopartikel fraksi etanol daun mint (*Mentha suaveolens Ehrh*).

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini antara lain, mengetahui metabolit sekunder dari tanaman mint, mengetahui persen enkapsulasi, PDI, zeta potensial, ukuran partikel dan morfologi partikel yang dapat digunakan dalam karakterisasi sediaan nanopartikel fraksi etanol daun mint (*Mentha suaveolens Ehrh*). Selain itu penelitian ini dapat menjadi referensi untuk melakukan penelitian – penelitian selanjutnya dan mampu mengembangkan serta memperluas pemahaman mengenai formulasi dan karakterisasi sediaan nanopartikel fraksi etanol daun mint (*Mentha suaveolens Ehrh*).

## DAFTAR PUSTAKA

- Abirami et al. 2014, Herbal Nanoparticle For Anticancer Potential-A Review. *J Of Pharm and Pharmaceu Sci*, **3(8)**:2123-2132
- Agoes.G.2007. *Teknologi Bahan Alam*, ITB Press Bandung.
- Ajebli, M., & Eddouks, M. 2018, Pharmacological and Phytochemical Study of *Mentha suaveolens* Ehrh in Normal and Streptozotocin-induced Diabetic Rat, *J Natural Products*, **8**: 1- 15
- Allen, L.V., Popovich, N.G. & Ansel, H.C. 2011, *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems.*, 9<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, London, United Kingdom.
- Azizah, D.N. dan Faramayuda, F. 2014, Penetapan Kadar Flavonoid Metode AlCl<sub>3</sub> Pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma Cacao L.*). *Kartika J. Ilmiah Farmasi*, **2(2)**.
- Badescu V, Udrea LE, Rotariu O, Badescu R, and Apreotesei G. 2008. On Encapsulating and Delivery of Polyphenols in Superparamagnetic Polymer Nanospheres. *Scientific Study & Research*. **9(2)**. 221-228.
- Balaz, I. 2008, *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerla Engineering*, Spinger, Berlin.
- Basset, J., R. C. Denney, G.H Jeffrey, J. Mendhom., 1994. *Buku Ajar Vogel Kimia Analisis Kuantitatif Anorganik*, EGC, Jakarta
- Bimbaum, D.T. and Brannon-Peppes, L. 2004, Microparticle drug delivery systems, in Brown, D.M. (Ed): *Drug Delivery System in Cancer Therapy*, pp. 117-135, Totowa, Humana Press.
- Buzea, C., Blandino, I. I. P, and Robbie, K.. 2007. Nanomaterial and Nanoparticles Sources and Toxicity, *Biointerphases*, **2**: MR170-MR172.
- Calvo P, Remuñan-Lopez C, Vila-Jato JL, Alonso MJ. 1997. Novel Hydrophilic Chitosan–Polyethylene Oxide Nanoparticles As Protein Carriers. *J Applied Polymer Science*. **(63)**: 125-132.
- Cahyaningrum, E.S., Herdyastuti, N., Qomariah, N. 2015, Synthesis and Characterization of Chitosan-Alginate for Controled Release Isoniazid Drug, *Indones,J.Che*, **15(1)**: 16-21
- Chang, C.C., Yang, M.H., Wen, H.M. & Cherm J.C. 2002, Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary, *J Food Drug Anal*, **10(2)**: 178 – 182.

- Charurvedi and P. Dave. 2012, *Microscopy in Nanotechnology*, Formatex, 946-952
- Coulter, Beckman. 2008. *Delsa Nano Series*, diakses tanggal 10 September 2019, <http://www.dafratec.com/pdf/catalogo>
- C. R. Vestal, Z. J. Chang. 2004. *Int J Nanobiotechnology*. **1**(1/2)
- Depkes RI. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Delmifiana, B dan Astuti. 2013, Pengaruh Sonikasi Terhadap Struktur dan Morfologi Nanopartikel Magnetik yang Disintesis Dengan Metode Kopresipitasi. *Jurnal Fisika Unand*. **2**(3): 186-189.
- Dewandari, et al. 2013, Ekstraksi dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Sirih Merah (*Piper Crocatum*), *Jurnal Pascapanen*, **10**(2):58-65
- El-Kashoury, E. El-Askary, H.I. Kandil, Z.A. Salem, M.A. 2013, Botanical and genetic characterization of *Mentha suaveolens* Ehrh cultivated in Egypt. *J Pharacogn*. **(5)**: 228–237.
- Efrina, D dan Rafiah. 1999, Pembuatan Khitosan dari Kulit Udang. Laporan Penelitian, Jurusan Teknik Kimia, Institut Teknologi Indonesia, Serpong.
- Farnsworth, N.R. 1966, Biological and phytochemical screening of plants. *Journal of Pharmaceutival Sciences* **55**(3): 225-276.
- George M and Abraham E. 2006, Polyionic Hydrocolloids for the Intestinal Delivery of Protein Drugs: Alginate and chitosan – a review. *Journal of Controlled Release*. **114**(1). 1-14.
- Gupta, R. B. and Kompella, U.B., 2006, *Nanoparticle technology of drug delivery*, Taylor & Francis Grup, New York, pp. 4-6, 13-16
- Hajlaoui, H. Trabelsi, N. Noumi, E. Snoussi, M. Fallah, H. Ksouri, R. Bakhrouf, A. 2009, Biological activities of the essential oils and methanol extract of two cultivated mint species (*Mentha longifolia* and *Mentha pulegium*) used in the Tunisian folkloric medicine, *World J Microbiol*, **(25)**: 2227–2238.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Harborne J.B. 1998. *Phytochemical Methods: A guide to modern techniques of plant analysis*, 3<sup>rd</sup> Edition, Chapman and Hall, London.



- Hasanzadeh, K.M., Mohammad, K., Mobina, K. & Sahar, K. 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
- Hosokawa, M. et al,. 2007, *Nanoparticle Technology Handbook*, 1<sup>st</sup> edition. Elsevier .UK.
- Illing, I., Safitri, W., Erfiana. 2017, Uji Fitokimia Ekstrak Buah Dengen, *J Dinamika*, **08(1)**: 80-82
- Jahanshahi, M. & Babaei, Z. 2008, Protein nanopartikel: a unique system as drug delivery vehicle, *J Biotechnology*, **7(25)**: 4926 – 4934.
- Kawashima, Y., Yamamoto, H., Takeuchi, H., and Kuno, Y., 2000, Mucoadhesive DL-lactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatonin, *Pharmaceutical Development and Technology*, **5(1)**: 77-85
- Kemala, T., Budianto, E. & soegiyono, B. 2010, Preparation and Characterization of Microspheres Based on Blend of Poly (lactic acid) and poly (ε-caprolactone) with poly (vinyl alcohol) as emulsifier, *Arb J Chem*. 5:103-108
- Katuuk, R.H.H. Wanget, S.A. dan Tumewu, P. 2019, Pengaruh Perbedaan Ketinggian Tempat Terhadap Kandungan Metabolit Sekunder Pada Gulma Babadotan (*Ageratum conyzoides* L.), Universitas Sam Ratulangi Manado.
- Khan, et al. (2002). Reportng Degree Of Deacetylation Values Of Chitosan: The Influence Of Analytical Methods. *J Pharm Pharmaceutical Sci*. **5(3)**: 205-212.
- Khatimah, K. 2016, ‘Skrining Fitokimia dan Identifikasi Metabolit Sekunder Senyawa Karpain pada Ekstrak Metanol Daun *Carica pubescens* Lenne & K. Koch dengan LC/MS (*Liquid Chromatograph tandem Mass Spectrometry*)’, *Skripsi*, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia.
- Kirk, R.E, and Othmer, V.R., 1994, encyclopedia of chemical technology, vol. 11 flavor characterization to fuel cells, 4<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons Inc., New York.
- Kibbe, A.H. 2000, *Handbook of pharmaceutical Excipients*, 3<sup>rd</sup> edition, The Parmaceutical Press, London, United Kingdom.
- Kusumawati, N, 2009. Pemanfaatan Limbah Kulit Udang Sebagai Bahan Baku Pembuatan Membran Ultrafiltrasi. *Inotek*. **13(2)**: 113-120

- Kumar, M.N.V. 2000, A Review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional polymers* **(56)**: 1-27
- Kumar, P. Mishra, S. Malik, A.Satya, S. 2011. *Insecticidal properties of Mentha species*: A review. *Ind. Crops. Prod.* 34, 802–817.
- K.Y.Wenji., I Rukmi., & A Supriyadi. 2018, In vitro Antifungal Activity of Methanolic and Chloroform Mint Leaves (*Mentha piperita* L.) Extracts Against *Candida albicans*. *J of Physics*. 1217.
- Malvern. 2008, Dynamic light scattering An introduction in 30 minutes, Malvern Instrumen, Worcestershire, UK.
- Mardiyanto, 2013, ‘Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle’, *Dissertation*, Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, Iramie D. K., Farida, V., Sari, Dian Purwita. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetik*.
- Marliana, S.D., Suryanti,V., dan Suyono, 2005. Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam ekstrak etanol, *J Biofarmasi*. **3(1)**:26-31
- Maulina, Dara. 2012. Teknik Budidaya Tanaman Rempah dan Penyegar (Daun Mint), Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- McMurry, J. dan Fay, R.C. 2004, McMurry fay chemistry, 4<sup>th</sup> edition. Belmont: Pearson Education Internasional.
- Mohanraj, V.J. dan Chen, Y. 2006, Nanoparticles-a review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **5(1)**: 561 – 573.
- Moradhaseli, S. Abbas, Z.M., Ali, S., Nasser, M.D., Saman, S., Menharasa, R.B. 2013, Preparation and characterization of sodium alginate nanoparticle containing icd-85 (venom derived pepides), *International journal of innovation and applied studies*, **(4)**: 534-542.
- Morch, Y.A. 2008, Novel alginate microcapsules for cell threaphy, NTNU, Trondheim, Norwegia.
- Murdock, R.C., Braydich-Stole, L., Schrand, A.M., Schlager, J.J., Hussain, S.M. 2008, Characterization of Nanoparticle Dispersion in Solution Prior to In Vitro Exposure using Dynamic Light Scattering Tehnique. *Toxicol, Science*, 101 : 239-253.

- NanoComposix. 2012. Zeta Potential Analysis Of Nanoparticles, **1(1)** San Diego: NanoComposix
- Nickavar, B, Alinaghi A dan Kamalinejad. 2008, Evaluation on the antioxidant properties of five mentha species. *Irranian Journal of Pharmaceutical Research* **7(3)**: 203-209.
- Ningsih, N.Y. 2016, ‘ Uji efek inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase dan penentuan fenolik total dari ekstrak etanol daun tua dan pucuk daun tanaman afrika (*Vernonia amygdalina Del.*)’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Nora, N.V., Salni., Sri N. 2018, Pemberian Fraksi Daun Kemangi (*Ocinum americanum L.*) Terhadap Spermatozoa Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*), *Jurnal Kesehatan*, **9(3)**: 366-375.
- Normayunita, S., Anam, S., Khumaidi, A.2015, Aktivitas Antibakteri Fraksi Ekstrak Kulit Buah Mentah Pisang Ambon (*Musa paradisiaca var.sapientum*) Terhadap Staphylococcus aureus, *J of Natural Science*, **4(3)**: 300-309
- Nugrahani, R., Andayani, Y., Hakim., Aliefman., 2016, Skrining Fitokimia dari Ekstrak Buah Buncis (*Phaseolus vulgaris L*) dalam Sedian Serbuk, *J Penelitian Pendidikan IPA*, **2(1)**: 38-40
- Pal, S.L., J.P.K. Manna, G.P., Mohanta & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle an overview of preparation and characterization, *J Appl. Pharm. Science*, **1(6)**: 228 - 234.
- Pachua, L., Malsawmtluangi, Nath, N.K., Ramdinsangi, H., Vanlalfakawma, D.C. &Tripathi, S.K. 2013, Physicochemical and functional characterization of microcrystalline cellulose from bamboo (*Dendrocalamus longispathus*), *Pharmtech*, **5(4)**: 1561 - 1571
- Park, K., Yeo, Y., Swarbrick, J. 2007, *Microencapsulation Technology in: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3<sup>rd</sup> Edition, Informa Healthcare New York, USA.
- Pinilih P.P., 2014, ‘Optimasi Kombinasi Matriks Natrium Alginat dan Hydroxypropyl Methylcellulose Untuk Tablet Hisap Lepas Lambat Kaptopril Dengan Sistem Mucoadhesive’, *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Puspaningtyas, D. 2014. *Variasi Favorit Infused Water Berkhasiat*. Fmedia. Jakarta

- Rakhmaningtyas, A.W. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida', *Skripsi*, S.Farm, FMIPA, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan organik tumbuhan tinggi*, ITB, Bandung
- Robinson, T. 1991, *The Organic Constituen of HigherPlants*. 6<sup>th</sup> Edition. Department of Biochemistry. University of Massachusetts
- Sanjaya, I. & L. Yuanita, 2007. Adsorpsi Pb (II) oleh Kitosan Hasil Isolasi Kitin Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla* sp.) *Jurnal Ilmu Dasar*. **8** (1): 30-36.
- Sapana, P.A., Paraag, S.G., Shrivastav, A. & Pankaj, S. 2013, ionotropic gelation: A promising crosslinking technique for hydrogels, *J nanotechnology*, **2**(1): 234 – 238.
- Sa'adah, L. 2010, 'Isolasi dan Identifikasi Senyawa Tanin dari Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L), *Skripsi*, Universitas Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia.
- Skoog, D.A., Holler, F.J. & Crouch, S.R. 2007, *Handbook of principles of instrumental analysis*, 6<sup>th</sup> edition, Thomson Brooks, Belmont, United States.
- Sembiring, R.S. 2013, 'Penyediaan nanokomposit karet alam-g-glycidyl methacrylate/bentonit', *Tesis*, M.Si., Program Studi Ilmu Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Setyawan, D., Isadiartuti, D., Betari, S.D., & Paramita, D.P. 2016, Physical characterization of ibuprofen – stearic acid binary mixture due to compression force, *Indonesian Journal of Pharmacy*, **27**(1): 28-34.
- Setyowati, W.A.E., Ariani, S.R.D., Ashadi., Mulyani, B. & Rahmawati, C.P. 2014, Skrining fitokimia dan identifikasi komponen utama ekstrak metanol kulit durian (*Durio zibhetinus* Murr.) varietas petruk. *Prosiding Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia VI*, Program Studi Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Simaremare, E.S. 2014, Skrining Fitokimia Daun Gatal (*Laportea decumana* (Roxb) Wedd), *J Pharmacy*, **11**(1): 103-105
- Taufan, M.R.S.& Zulfahmi. 2010, 'Pemanfaatan Limbah Kulit Udang Sebagai Bahan Anti Rayap (Bio-termitisida) Pada Bangunan Berbahan Kayu', *Skripsi*. Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

- Tao, L.S., Long Mi, F., Ju Shen., Shing Shyu, S. 2001, Equilibrium and Kinetic Studies of Copper (II) Ion Uptake by Chitosan-Tripolyphosphate Chelating Resin. *Polymer* 42: 1879- 1892
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometer Ultra Violet dan Sinar Tampak Serta Aplikasinya Dalam Oseanologi, *Oseana*, **10(1)**: 39-47.
- Tiyaboonchai W. 2003, Chitosan nanoparticles A promising system for drug delivery, *J Naresuan Univ*, **11(3)**: 51-66
- Utami, Tania Surya, *et al.* 2007, Pengaruh Konsentrasi Larutan Ekstrak Dan Waktu Ekstraksi Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Sempur Air (*Dillenia Indica*) Dengan Ekstraksi Sonikasi Dan Soxhlet, *J Seminar Tjipto Utomo*, Issn:1693–1750.
- Oktaviani H, karida N, Utami N. 2012, Pengaruh Pengasinan terhadap Kandungan Zat Gizi Telur Bebek yang diberi Limbah Udang. *Journal Life Science* 1 (2), Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Negeri Semarang.
- Vaughn, J.M. & William, R.O. 2007, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume I, *Informa Healthcare*, New York, USA.
- Wardana., Andia Pramudya., Arwanda., Rika., Nabila., Sofi., dan Tukiran. 2015, Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Tumbuhan Gowok (*syzigium polychepalum*), Prosiding Seminar Nasional Kimia Unesa, Surabaya, Indonesia.
- Widyastuti, Fantari., H.R., Putri., V.R., Pertiwi., I. 2019, Formulasi Pasta Gigi Ekstrak Kulit Jeruk (*Citrus sp*) dan Daun Mint (*Mentha piperita L*) Serta Aktivitas Terhadap Bakteri *sterptococcus mutans*. *J Pharmascience*. **6(2)**: 111-119.
- Wijaya D.P. 2013. 'Preparasi nanopartikel sambung silang kitosan- tripolifosfat yang mengandung ginsenosida', *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Jakarta, Indonesia.
- Wu. Y., Yang, W., Wang, C., Hu, J., Fu, S., *et al.* 2005, chitosan nanoparticles as a delivery system form ammonium glycyrrhizinate. *International Journal of Pharmaceutics*. 235 – 245.
- Yu HL, Kiran S, Kurt ML, Jyuhn HJ, Fwu LM, Han WY, dan Hsing WS. 2008, Multi-ion-crosslinked nanopar-ticles with pH-responsive characteristics for oral delivery of protein drugs, *Journal of Controlled Release* **132**: 141-149.