



# Jurnal Ilmiah Kefarmasian

Journal homepage : <http://e-jurnal.stikesalirsyadclp.ac.id/index.php/jp>

## Pengembangan Nanopartikel Kitosan Dan Kurkumin Dengan Menggunakan Tween 80 dan PEG 400 Sebagai Pengawet Pada Bakso

## Development Of Chitosan and Curcumin Nanoparticles Using Tween 80 And PEG 400 As A Preservative in Meatballs

Septiana Indratmoko<sup>1\*</sup> Tri Kusuma Dewi<sup>2</sup>, Asep Nurrahman<sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup> Universitas Al-Irsyad Cilacap, Jawa Tengah, Indonesia

e-mail : [\\*indratmoko86@gmail.com](mailto:indratmoko86@gmail.com)

### INFO ARTIKEL

### ABSTRAK / ABSTRACT

#### *Kata Kunci :*

*Bakso,  
kitosan,  
kurkumin,  
nanopartikel,  
pengawet*

Bakso merupakan makanan dengan nilai gizi tinggi, namun waktu simpannya relatif singkat karena memiliki kadar air yang tinggi. Sehingga, diperlukan pengawet untuk menambah waktu simpannya, seperti kitosan dan kurkumin. Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji formulasi nanopartikel kitosan dan kurkumin terhadap karakteristik dan pengaruhnya sebagai antimikroba. Nanopartikel kitosan dan kurkumin diformulasi dengan surfaktan, dan kosurfaktan terpilih. Nanopartikel kitosan dan kurkumin dapat dihasilkan dengan perbandingan tween 80 dan PEG 400 4:1. Kemudian diuji ukuran partikel, potensial zeta, *drug loading*, dan stabilitasnya. Ukuran partikel nanopartikel kitosan dan kurkumin yang dihasilkan sebesar 19,7 nm, nilai potensial zeta sebesar +32,7 mV, serta *drug loading* sebesar 125 mg/mL. Hasil yang diperoleh dengan formulasi tersebut stabil dan dapat menghambat proses pembusukan bakso dengan baik. Waktu perendaman selama 90 menit pada suhu 2-8°C, memberikan pengaruh terhadap waktu simpan bakso yang bertahan hingga 66 hari.

#### *Keyword :*

*Chitosan,  
curcumin,  
meatballs,  
nanoparticles,  
preservative*

Meatballs are foods with high nutritional value, but the shelf time is relatively short because it has a high water content. So, preservatives are needed to increase their shelf time, such as chitosan and curcumin. This study was conducted to examine the formulation of chitosan nanoparticles and curcumin against their characteristics and effects as antimicrobials. Chitosan and curcumin nanoparticles are formulated with surfactants, and surfactants are selected. Chitosan and curcumin nanoparticles can be produced in a tween ratio of 80 and PEG 400 4:1. It then tested the particle size, zeta potential, drug loading, and stability. The resulting chitosan and curcumin nanoparticle particle size is 19.7 nm, zeta potential value of +32.7 mV, and drug loading of 125 mg/mL. The results obtained with the formulation are stable and can inhibit the process of meatball decay well. Soaking time for 90 minutes at a temperature of 2-8°C, giving an effect on the storage time of meatballs that last up to 66 days.

## A. PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu Negara dengan keanekaragaman kuliner Nusantara. Sebagai contoh kuliner Nusantara yang sering dijumpai yaitu bakso. Pada saat ini masih banyak ditemukan bahan kimia yang beredar untuk dipergunakan sebagai pengawet makanan. Penggunaan pengawet pada bahan pangan telah banyak digunakan sebagai upaya untuk memperpanjang masa simpan agar dapat menutupi kerugian bagi para pedagang (1).

Kitosan merupakan senyawa polimer yang dihasilkan dari ekstraksi hewan bercangkang keras (krustasea) dan biomaterial terbanyak setelah selulosa (2). Kitosan telah banyak digunakan sebagai bahan pembuat biodegradable film dan pengawet pangan yang tahan terhadap mikroba. Sifat antibakteri kitosan berasal dari struktur polimer yang mempunyai gugus amin bermuatan positif, sedangkan polisakarida lain umumnya bermuatan negatif atau netral (3). Kitosan memiliki sifat anti mikroba yang dapat menghambat bakteri patogen dan mikroorganisme pembusuk, termasuk jamur dan bakteri (4). Dalam bentuk mikro atau nanopartikel kitosan mempunyai banyak keunggulan yakni tidak toksik, stabil selama penggunaan, luas permukaan yang tinggi, serta dapat dijadikan matriks untuk berbagai jenis obat dan ekstrak tanaman (5).

Nanopartikel kurkumin sebagai antibakteri dapat terbentuk dalam bentuk film atau membran maupun hydrogel. Efek antibakteri pada nanopartikel kurkumin mempunyai aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan yang dalam bentuk biasa (6).

Tween 80 dan PEG 400 dipilih sebagai surfaktan dan kosurfaktan. Tween 80 merupakan surfaktan non ionik untuk menjaga keseimbangan antara gugus hidrofil dan lipofil (7). PEG 400 merupakan kosurfaktan dapat mengurangi tegangan permukaan, meningkatkan kelarutan zat yang sukar larut dalam air (8).

Pada penelitian ini akan dibuat pengawet nanopartikel kitosan dan kurkumin menggunakan tween 80 dan PEG 400. Nanopartikel kitosan dan kurkumin yang dihasilkan, kemudian diuji karakteristik dan pengaruh terhadap daya pengawet bakso.

## B. METODE

### Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis (Genesys), timbangan analitik (Pioneer™), corong pisah, statif dan klem, *hotplate magnetic stirrer* (Thermo Scientific), sonikator (Delta), *micropipet* (Socorex), *vortex mixer* (VM-300), cawan porselen, *waterbath*, alat-alat gelas (Pyrex), gunting, stopwatch (Diamond), masker (Sensi Mask), sarung tangan (Sensi Gloves), *Zetasizer* (Horiba), *Particle Size Analyzer* (Horiba).

### Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah kitosan (Chimultiguna), ekstrak temulawak (Java Plan), asam asetat (Brataco), akuades (Brataco), alkohol (Gama Medika), tween 80 (Brataco), PEG 400 (Brataco), etil asetat (Brataco).

### Prosedur Penelitian

#### 1. Preparasi Kurkumin

Fraksinasi dilakukan dengan cara 20gram ekstrak temulawak ditambahkan larutan etil asetat dan alkohol perbandingan 1:1 dengan volume pelarut 200 mL dimasukkan dalam corong pisah dan digojok sampai homogen, kemudian didiamkan sampai terbentuk dua lapisan dengan etil asetat pada bagian atas dan alkohol pada bagian bawah. Fraksi etil asetat dipisahkan dari alkohol dan dilakukan pemanasan menggunakan *waterbath* sehingga diperoleh hasil fraksinasi (kurkumin).

#### 2. Uji Kelarutan Kitosan dan Kurkumin dalam Fase Pembawa Tween 80 dan PEG 400

- a. Uji Kelarutan Kitosan  
Pembuatan kitosan dengan melarutkan kitosan sebanyak 0,2 g dalam 10 mL asam asetat. Pengecilan ukuran (*sizing*) dilakukan dengan metode *magnetic stirrer* selama 30 menit, sampai terlihat larutan jernih. (9)
- b. Uji Kelarutan Kurkumin dalam Fase Pembawa Tween 80 dan PEG 400  
Sebanyak 10 mg kurkumin ditambahkan kedalam 10 mL pembawa (tween 80, PEG 400) secara terpisah. Campuran ini dikondisikan dalam *magnetic stirrer* 40°C selama 10 menit. Proses pelarutan kurkumin dalam pembawa dimaksimalkan dengan alat sonikator selama 15 menit dan dibiarkan selama dua hari dalam suhu ruang. Setelah dua hari kurkumin yang tidak terlarut dipisahkan dari kurkumin yang terlarut melalui sentrifugasi 3000 rpm selama 20 menit, kemudian diamati kelarutannya (10).

### 3. Optimasi Formula Nanopartikel Kitosan dan Kurkumin

#### a. Optimasi Formula Surfaktan dan Kosurfaktan

Formulasi sistem nanopartikel kitosan dan kurkumin dibuat dengan perbandingan yang dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Optimasi Formula Surfaktan dan Kosurfaktan**

Formulasi	Tween 80 (mL)	PEG 400 (mL)
1	6	0
2	5,4	0,6
3	4,8	1,2
4	4,2	1,8
5	3,6	2,4
6	3	3
7	2,4	3,6
8	1,8	4,2
9	1,2	4,8
10	0,6	5,4
11	0	6

#### 1. Uji Stabilitas

Sediaan sistem nanopartikel kitosan dan kurkumin sebanyak 100 µL ditambahkan akuades hingga volume 5 mL. Media dihangatkan dan dijaga tetap berada pada suhu 37°C sebagaimana suhu fisiologis tubuh. Campuran dihomogenisasi dengan *vortex* selama 30 detik. Hasil pencampuran diamati setiap hari selama 2 minggu untuk mengetahui stabilitasnya apakah ada pemisahan atau endapan (10).

#### 2. Uji Turbiditas

Sejumlah 100 µL sistem nanopartikel kitosan dan kurkumin ditambah akuades hingga volume akhir 5,0 mL. Campuran dihomogenisasikan dengan bantuan *vortex* selama 30 detik. Hasil campuran yang homogen dan memberikan tampilan visual jernih menjadi tanda awal keberhasilan pembuatan nanopartikel. Sediaan yang telah diperoleh diukur serapannya pada panjang gelombang 650 nm dengan blanko akuades untuk mengetahui tingkat kejernihannya. Semakin jernih absorbansi semakin mendekati absorbansi akuades maka diperkirakan tetapan sediaan telah mencapai ukuran nano (11).

#### b. Pembuatan Nanopartikel Kitosan

Pembuatan nanopartikel kitosan dengan cara kitosan 1,5 % b/v dilarutkan dalam asam asetat. Proses berlangsung selama 1 jam dengan pengadukan konstan pada suhu 40°C menggunakan alat *magnetic stirrer* 1000 rpm.

#### c. Optimasi Drug Loading

Optimasi dilakukan terhadap seri bobot kurkumin yaitu 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg dan 150 mg. Kurkumin ditambahkan kedalam

5 mL formula optimal yang telah didapatkan (tween 80, PEG 400). Cara pembuatan ini mengacu pada metode *solid dispersion technique* (12). Kemudian dihomogenkan dengan *vortex* selama 5 menit, dengan sonikator selama 5 menit, dengan *magnetic stirrer* 45°C selama 5 menit, diulangi kembali dengan cara yang sama sebanyak 2 kali. Pengamatan kelarutan kurkumin formula optimal dilakukan secara visual. Konsentrasi tertinggi yang menghasilkan campuran jernih tanpa keberadaan partikel kurkumin bebas merupakan konsentrasi maksimal yang dapat dicapai melalui metode ini.

#### d. Pembuatan Nanopartikel Kitosan dan Kurkumin

Kurkumin 10 mg ditambahkan kedalam formula optimal (tween 80 dan PEG 400). Selanjutnya nanopartikel kitosan diteteskan secara bertahap ke dalam nanopartikel kurkumin yang dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* 500 rpm dengan suhu 45°C sampai terbentuk nanopartikel atau terlihat jernih. Setelah terbentuk nanopartikel kemudian dilakukan uji stabilitas dan uji turbiditas.

#### e. Karakterisasi Nanopartikel Kitosan dan Kurkumin

Nanopartikel kitosan dan kurkumin disiapkan 100 µL ditambah dengan akuades hingga volume sebanyak 5 mL kemudian dihomogenkan dengan *vortex* selama 30 detik. Nanopartikel ini dikarakterisasi menurut dua parameter yaitu ukuran tetesan dan distribusi ukuran tetesannya dengan alat *Particle Size Analyzer* dan pengukuran potensial zeta dilakukan dengan alat *Zetasizer*.(10)

### 4. Uji Efektivitas Pengawetan

- 1) Masing-masing bakso diberi perlakuan sebagai berikut:

- a. Perlakuan A: Bakso tanpa perendaman.
  - b. Perlakuan B: Bakso direndam larutan nanopartikel kitosan dan kurkumin selama 15 menit.
  - c. Perlakuan C: Bakso direndam larutan nanopartikel kitosan dan kurkumin selama 30 menit.
  - d. Perlakuan D: Bakso direndam larutan nanopartikel kitosan dan kurkumin selama 60 menit.
  - e. Perlakuan E: Bakso direndam larutan nanopartikel kitosan dan kurkumin selama 90 menit.
- 2) Bakso ditiriskan, dimasukkan kedalam wadah tertutup kemudian dimasukkan kedalam suhu sejuk (2-8°C).
  - 3) Dilakukan pengamatan setiap hari sampai bakso mengalami perubahan secara fisik, catat hari terjadinya perubahan fisik bakso.

## C. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Preparasi Kurkumin

Ekstrak temulawak dilakukan fraksinasi agar mendapatkan hasil fraksinasi (kurkumin). Kurkumin yang dihasilkan sebanyak 1,130gram dengan rendemen sejumlah 5,65%. Setelah dilakukan fraksinasi kemudian diuji kadar kurkumin menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 424 nm dengan persamaan kurva baku kurkumin  $Y = 0,105 X + 0,073$ . Ekstrak temulawak dengan kadar kurkumin didapatkan hasil sebesar 31,79%.

### 2. Uji Kelarutan Kitosan dan Kurkumin dalam Fase Pembawa Tween 80 dan PEG 400

#### a. Kelarutan Kitosan

Hasil uji kelarutan menunjukkan 0,2gram kitosan terlarut sempurna dalam asam asetat. Kitosan tidak larut dalam air namun larut dalam asam (13). Berdasarkan hasil

pengujian Istiqomah, 2012 kitosan mudah larut dalam asam organik seperti asam asetat.

b. Kelarutan Kurkumin dalam Fase Pembawa Tween 80 dan PEG 400

Kelarutan kurkumin dalam fase pembawa menunjukkan 10 mg kurkumin terlarut sempurna dalam tween 80 dan PEG 400 dan menghasilkan larutan yang jernih. Kurkumin merupakan senyawa non polar *liposoluble* yang tidak larut dalam air, tetapi cukup larut dalam pelarut organik, dan larut dengan baik dalam pelarut alkohol yang bersifat semi polar (etanol dan metanol) (14).

### 3. Optimasi Formula Nanopartikel Kitosan dan Kurkumin

#### a. Optimasi Formula Surfaktan dan Kosurfaktan

Optimasi formula memiliki 11 formulasi dengan perbedaan perbandingan antara tween 80 dan PEG 400. Ke 11 formula dilakukan uji stabilitas dan turbiditas.

Hasil uji stabilitas ke 11 formula dengan formula ke 1, 2, 3, 4, 5, 6 dan 11 tidak ada pemisahan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa formula tersebut stabil. Sedangkan formula ke 7, 8, 9 dan 10 terdapat pemisahan. Hal ini dapat terjadi karena komposisi surfaktan sangat mempengaruhi stabilitas campuran, semakin banyak komposisi surfaktan maka campuran akan semakin jernih (15).

Hasil uji turbiditas ke 11 formula dengan nilai transmitansi tertinggi pada formula ke 3 sebesar 99,9%. Semakin tinggi nilai transmitansi atau absorbansi mendekati akuades yaitu 100%, maka diperkirakan tetesan telah mencapai ukuran nanometer (11).

Dari data hasil uji stabilitas dan turbiditas dapat diketahui formula optimal. Formula optimal yaitu formula ke 3 dengan perbandingan antara tween 80 dan

PEG 400 sebesar 4:1 yang memiliki nilai transmitansi tertinggi yaitu 99,9% dan tidak ada pemisahan.

#### b. Pembuatan Nanopartikel Kitosan

Wardaniati dan Setyaningsih (2009), yang menyatakan bahwa kitosan cukup dilarutkan dengan asam asetat encer (1%) hingga membentuk larutan kitosan homogen yang relatif lebih aman. Hasil dari nanopartikel kitosan yaitu terbentuk larutan kental dan berwarna kuning pucat.

#### c. Optimasi *Drug Loading*

Hasil pengamatan *drug loading* menunjukkan konsentrasi maksimal kurkumin dalam nanopartikel yaitu 125 mg/5 mL, pada 150 mg kurkumin tidak dapat larut dalam formula optimal.

#### d. Pembuatan Nanopartikel Kitosan dan Kurkumin

Nanopartikel kitosan diteteskan secara bertahap ke dalam nanopartikel kurkumin yang dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* 500 rpm pada suhu 45°C sampai terbentuk nanopartikel atau terlihat jernih. Kemudian dilakukan uji stabilitas dan uji turbiditas. Hasil nilai transmitansi nanopartikel kitosan dan kurkumin yang didapatkan sebesar 98,2% dan tidak ada pemisahan.

#### e. Karakterisasi Ukuran, Distribusi Ukuran dan Potensial Zeta

##### 1. Ukuran dan Distribusi Ukuran Tetesan Partikel

Ukuran tetesan partikel yang dihasilkan bernilai 19,7 nm. Nanopartikel adalah partikel yang memiliki satu dimensi yaitu kurang dari 100 nanometer (14). Hal ini dapat membuktikan formula nanopartikel kitosan dan kurkumin yang dibuat telah mampu menghasilkan nanopartikel. Ukuran partikel dalam bentuk nanopartikel mempunyai keuntungan yaitu dapat meningkatkan kelarutan

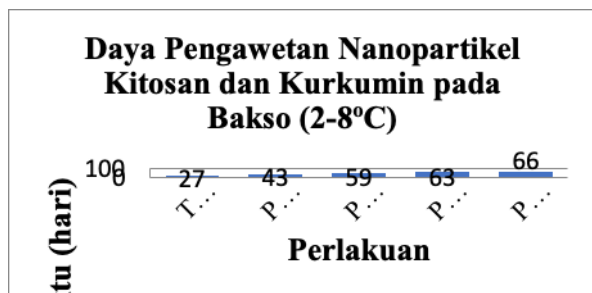
senyawa dan meningkatkan absorpsi (16).

## 2. Potensial Zeta

Potensial zeta yang dihasilkan sebesar +32,7 mV. Semakin tinggi nilai zeta potensial, semakin besar tolakan elektrostatik antar nanopartikel dalam larutan, sehingga dapat menghasilkan nanopartikel yang lebih stabil untuk waktu yang lama tanpa terjadi pengendapan serta mempertahankan homogenitasnya. Partikel dengan nilai potensial zeta yang diharapkan adalah sebesar (+/-) 30 mV. Dari hasil yang didapatkan nilai potensial zeta lebih besar dari nilai yang diharapkan. Meskipun nilai potensial zeta lebih besar namun nanopartikel yang dihasilkan menunjukkan kestabilan yang baik dibuktikan dengan tidak terjadinya flokulasi (17)

## 4. Uji Efektivitas Pengawetan

Uji efektivitas pengawetan dilakukan untuk mengetahui pengaruh nanopartikel kitosan dan kurkumin terhadap daya pengawetan bakso. Grafik hasil uji efektivitas pengawetan dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 4. Hasil Uji Efektivitas Pengawetan

Perlakuan yang dilakukan dalam penelitian ini yaitu dengan melarutkan sediaan nanopartikel kitosan dan kurkumin dengan akuades dengan perbandingan 1:10 kemudian larutan digunakan untuk merendam bakso. Bakso disimpan pada wadah tertutup rapat dan disimpan pada suhu sekitar 2-

8°C dimana suhu tersebut merupakan suhu sejuk. Pengamatan dilakukan setiap hari sampai bakso mengalami perubahan secara fisik. Dari gambar 1 didapatkan hasil perendaman nanopartikel kitosan dan kurkumin dalam waktu 90 menit dapat menghambat pertumbuhan jamur selama 66 hari.

Penggunaan kitosan dan kurkumin dalam bentuk nanopartikel sebenarnya bertujuan agar penghambatan proses pembusukan pada bakso dapat berlangsung lebih efektif. Aktivitas penghambatan proses pembusukan tersebut disebabkan karena nanopartikel kitosan dan kurkumin bersifat sebagai bahan anti mikroba. Selain karena kitosan dan kurkumin memiliki sifat anti mikroba, pemilihan kitosan dan kurkumin sebagai bahan yang dapat menghambat proses pembusukan pada bakso disebabkan karena kitosan dan kurkumin juga bersifat non-imunogenik dan non-karsinogenik sehingga cocok digunakan dalam teknologi pangan.

## KESIMPULAN

Formulasi nanopartikel menggunakan surfaktan (tween 80) dan kosurfaktan (PEG 400) dapat menghasilkan nanopartikel kitosan dan kurkumin dengan perbandingan 4:1. Tetapan ukuran partikel yang dihasilkan sebesar 19,7 nm, profil potensial zeta sebesar +32,7 mV, *drug loading* sebesar 125 mg/5 mL serta nanopartikel kitosan dan kurkumin menghasilkan sediaan yang stabil. Formulasi nanopartikel kitosan dan kurkumin dapat berpengaruh terhadap daya pengawetan bakso.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Direktorat Sistem Inovasi dan Direktorat Perusahaan Pemula Berbasis teknologi yang telah mendanai penelitian ini sehingga dapat terselesaikan tepat waktu.

## PUSTAKA

1. Susilo. Pemanfaatan Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Laverrhoa Bilimbi L.*) Sebagai Bahan Pengawet Ikan Bandeng Segar (*Chanos Chanos F.*). UMS; 2012.
2. Mincea, M., Negrulescu, A., Ostafe V. Preparation, modification, and application of chitin nanowhisker: A Review. *Rev Adv Mater Sci.* 2012;
3. Perinelli, D. R., Fagioli, L., Campana, R., Jenny, K. W., Lam, J. K. W., Baffone, W., Palmieri, G. F., Casettari, L., Bonacucina G. Chitosan-based nanosystems and their exploited antimicrobial activity. *Eur J Pharm Sci.* 2018;
4. Hafdani, F. N., and Sadeghinia N. A Review on application of chitosan as a natural antimicrobial. *Eng Technol.* 2011;
5. Agnihotri, S. A., Mallikarjuna, N. N., Aminabhavi, T. M. Recent advances on chitosanbased micro and nanoparticles in drug delivery. *J Control Release.* 2004;
6. Khasanah, F. E. N., Husni P. Nanopartikel Kurkumin Solusi Masalah Kanker Dan Antibakteri, Review. 2016;
7. Nurlaela, E., S, N., Ikhsanudin A. Optimasi Komposisi Tween 80 dan Span 80 sebagai Emulgator dalam Repelan Minyak Atsiri Daun Sere (*cymbopogon citratus (d.c) stapf*) Terhadap Nyamuk *Aedes Aegypti* Betina pada Basis Vanishing Cream dengan Metode Simplex Lattice Design. *J Ilm Kefarmasian.* 2012;
8. Putri E. Pengaruh Perbandingan Surfaktan Tween 80 dan Kosurfaktan PEG 400 dalam Formulasi Sediaan Mikroemulsi Askorbil Palmitat dan Alfa Tokoferol untuk Antiaging. 2014.
9. Suptijah, P., Jacoeb, A. M., Rachmania, D., 2011, Karakterisasi Nano Kitosan Cangkang Udang *Vannamei (Litopenaeus vannamei)* dengan Metode Gelasi Ionik, *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 14(2): 78-84
10. Indratmoko S, Martien R, Ismail H. Pengembangan Nanopartikel Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza, Roxb*) Dengan Teknik Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Menggunakan Fase Minyak Ikan Cucut Botol (*Centrocygnus crepidater*) Sebagai Obat Antiinflamasi. *Fak Farm Univ Gadjah Mada, Yogyakarta.* 2014;
11. Patel, J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., dan Sheth N. Design and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan for oral drug delivery. *Int J Pharm Investig.* 2011;
12. Shah, P., Bhalodia, D., Shelat P. Nanoemulsion: A pharmaceutical review. *Sys Rev Pharm.* 2010;
13. Thariq , M.R.A., Fadli, A., Rahmat, A., Handayani R. Pengembangan Kitosan Terkini pada Berbagai Aplikasi Kehidupan: Review. Universitas Riau; 2016.
14. Popuri, A. K., Pagala B. Extraction of Curcumin from Turmeric Roots. *Int J Innov Res Stud.* 2013;
15. Anindhita, M. A., Oktaviani, N., 2016, Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) dengan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Minyak Pembawa, *Jurnal Pena Medika*, 6(2): 103-111.
16. Park B. Current and future applications of nanotechnology. *Issues Environ Sci Technol.* 2007;
17. Rismana, E., Kusumaningrum, S., Bunga, O., Rosidah, I. M. Sintesis Dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan - Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana*). *J Sains dan Teknol Indones.* 2013;
18. Mohanraj, V. J., Chen, Y., 2006, Nanoparticles – A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5(1): 561-573.