

REVIEW ARTIKEL : PENGGUNAAN TEKNOLOGI NANO PADA FORMULASI OBAT HERBAL

Berlian Hanutami N.P, Arif Budiman

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Bandung-Sumedang Km. 21 Jatinangor, Sumedang 45363, Indonesia
bhanutami@gmail.com

Abstrak

Penggunaan obat herbal dalam beberapa waktu terakhir mulai meningkat di dunia khususnya di berbagai negara seperti Indonesia, China dan India. Penggunaan obat herbal mengalami peningkatan karena memiliki efek farmakologi hampir pada semua penyakit dengan efek samping yang ringan. Permasalahan umum dalam obat herbal yaitu bioavailabilitas, kelarutan, absorpsi zat aktif dan stabilitas yang rendah. Untuk mengatasi permasalahan ini maka dilakukan pengembangan terhadap teknologi yang digunakan untuk formulasi obat herbal. Salah satu contoh yaitu teknologi nano. Teknologi nano adalah suatu teknologi dimana partikel obat dibuat dalam skala nano (10 nm – 1000nm). Penggunaan teknologi nano diharapkan dapat mengatasi masalah dalam obat herbal serta meningkatkan efek terapi dan mengurangi toksisitas. Contoh teknologi nano yang dapat digunakan yaitu polimer nanopartikel, solid lipid nanopartikel, magnetik nanopartikel dan lain-lain. Teknologi nano dibuat dengan menggunakan metode preparasi yang cocok untuk setiap jenis obat herbal.

Kata Kunci: Teknologi Nano, Obat Herbal, Formulasi, Bioavailabilitas

Abstract

The use of herbal medicines recently increased in the world especially in various countries such as Indonesia, China and India. The use of herbal medicine has increased because it has a pharmacological effect in almost all diseases with low side effects. Common problems in herbal medicine are bioavailability, solubility, active substance absorption and low stability. To overcome this problem, the development of technology used for herbal medicine formulation has grown. One of example is nano technology. Nanotechnology is a technology where drug particles are made on a nano scale (10 nm - 1000nm). The use of nano technology is expected to solve the problem in herbal medicine as well as improve therapeutic effects and reduce toxicity. Examples of nanotechnologies that can be used are polymer nanoparticles, solid lipid nanoparticles, magnetic nanoparticles and others. Nanotechnology is made by using a suitable preparation method for each type of herbal medicine

Keywords: Nanotechnology, Herbal Medicine, Formulation, Bioavailability

Pendahuluan

Penggunaan obat herbal telah dipraktikkan selama ribuan tahun lalu dan merupakan suatu bagian dari beberapa negara seperti Indonesia, China dan India. Adanya peningkatan dalam penggunaan

obat herbal dikarenakan obat herbal memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat sintesis, selain itu adanya suplemen diet dan nutrasetikal yang berasal dari tumbuhan juga ikut berperan dalam meningkatkan herbal di

pasar (Thapa, et al., 2013). Dalam beberapa waktu terakhir, obat herbal telah banyak digunakan untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit. Obat herbal memiliki ratusan kandungan konstituen yang seluruhnya bekerja sama dalam melawan penyakit (Yadav, et al., 2011).

Kendala yang sering dialami adalah zat aktif pada obat herbal sulit untuk menembus membran lipid dari sel tubuh karena mereka memiliki ukuran molekul yang besar dan kelarutan dalam air yang rendah sehingga menyebabkan absorpsi dan bioavailabilitas buruk, karena kendala tersebut banyak tanaman yang memiliki zat aktif potensial tetapi tidak dapat digunakan secara *in vivo* meskipun pada uji *in vitro* memiliki hasil yang baik (Saraf dan Ajazuddin, 2010; Arif, 2015).

Nanopartikel merupakan suatu teknologi yang bertujuan untuk mengembangkan ukuran dari bentuk sediaan pada rentang ukuran 10 nm – 1000 nm (Aloys, et al., 2016). Nanoteknologi mampu menghasilkan suatu sediaan obat herbal pada skala atom dan molekuler sehingga menyebabkan perubahan sifat

kimia, biologi dan aktivitas katalitik (Ansari, et al., 2012).

Teknologi nano memiliki beberapa keuntungan yaitu dapat memodifikasi karakteristik permukaan dan ukuran partikel sehingga obat herbal dapat ditargetkan untuk suatu organ seperti otak, paru-paru, ginjal dan saluran pencernaan dengan selektivitas dan efektivitas dan keamanan yang tinggi selain itu pelepasan senyawa aktif dapat dikontrol sehingga meminimalisir efek samping dan obat herbal dengan ukuran nano dapat diberikan dalam konsentrasi tinggi dikarenakan ukuran yang kecil dan kapasitas pemuatan yang tinggi (Dewandari, et al., 2013). Persyaratan nanopartikel yang ideal yaitu partikel tersebut harus dapat masuk ke dalam aliran darah dan mencapai ke dalam sel dan jaringan target (Abirami, et al., 2014).

Teknologi nano direkomendasikan untuk obat herbal karena berbagai alasan seperti adanya efek samping pada formula yang dipasarkan saat ini, terdapat faktor ketidakpatuhan pasien karena pada formulasi yang tersedia menggunakan

dosis besar dan kurang efektif, formulasi yang ada tidak memiliki spesifitas target untuk berbagai penyakit kronis (Ansari, et al., 2012) dengan adanya teknologi nano bioavailabilitas dan absorpsi bahan aktif dapat meningkat karena adanya peningkatan luas permukaan partikel dan kelarutan, selain itu dalam ukuran nano partikel memiliki waktu tinggal yang lebih lama karena dijerap oleh mukosa usus (Dewandari, et al., 2013).

Tipe Teknologi Nano Dalam Farmaseutikal

1. Polimer Nanopartikel

Polimer nanopartikel merupakan suatu koloid berbentuk bola yang memiliki ukuran sangat kecil (10^{-9}m). Polimer ini memiliki kemampuan untuk menjerap obat dalam matriks atau mengkonjugasi pada permukaannya. Pelepasan obat pada nanopartikel terjadi melalui difusi dan erosi dari matriks (Yadav, et al., 2011). Istilah polimer nanopartikel merupakan istilah yang diberikan khusus untuk nanosphere dan nanokapsul. Nanosphere merupakan suatu partikel matriks yang dimana seluruh massa padat dan molekul

dapat teradsorpsi pada permukaan bola atau dienkapsulasi dalam partikel. Nanokapsul merupakan sistem vesikular dan bertindak seperti reservoir dimana zat yang terjerap terbatas dan terdapat rongga yang terdiri dari inti yang bersifat cairan (Rao dan Kurt, 1991). Dekstran, gelatin dan kitosan merupakan contoh polimer alami sedangkan polimer ester, anhidrida dan amida, merupakan polimer sintesis (Yadav, et al., 2011).

2. Solid Lipid Nanopartikel (SLN)

Solid lipid nanopartikel memiliki ukuran partikel 50-1000nm. SLN merupakan sistem partikulat yang meliputi biodegradasi fisik lipid dan stabilisator (Yadav, et al., 2011). SLN terbuat dari lipid alami atau lipid sintesis seperti lesitin dan trigliserida yang padat pada suhu kamar (Li, et al., 2009). Teknologi SLN muncul karena adanya keterbatasan dalam teknologi polimer nanopartikel. SLN menggunakan lipid sebagai pembawa alternatif terutama untuk obat yang bersifat lipofilik. SLN merupakan generasi baru dari emulsi lipid yang

berukuran submikron, dimana lipid cair (minyak) telah disubstitusi dengan lipid padat. Karakter SLN yaitu ukuran kecil, luas permukaan besar, pemuatan obat tinggi dan adanya interaksi fase pada antarmuka (Mukherjee, et al., 2009).

Kelebihan SLN yaitu :

- a. Mengontrol pelepasan obat
- b. Meningkatkan stabilitas farmasetik
- c. Teknologi berbasis air
- d. Mudah untuk disterilisasi
- e. Lebih terjangkau dibanding polimer nanopartikel
- f. Mudah dalam proses validasi
- g. Dapat membawa obat yang bersifat hidrofilik dan lipofilik
- h. Mudah disterilkan (Mukherjee, et al., 2009).

3. Magnetik Nanopartikel (MN)

Magnetik nanopartikel merupakan suatu teknologi yang direayasa dibawah pengaruh magnet eksternal. MN biasanya terdiri dari besi, nikel, kobalt dan oksida seperti magnetit (Fe_3O_4), Kobalt ferit (Fe_2CoO_4) dan kromium dioksida (CrO_2). Klasifikasi

MN berdasarkan kerentanan, yaitu rasio induksi magnetik (M) terhadap luas magnet (H). Kelebihan MN adalah dapat meningkatkan stabilitas kimia serta biokompatibilitas dan mengurangi risiko agregasi partikel (Indira dan Lakshmi, 2010)

4. Logam dan Inorganik Nanopartikel

Logam nanopartikel dapat disintesis dan dimodifikasi dengan variasi gugus fungsi agar dapat dikonjugasikan dengan antibodi dan ligan. Beberapa contoh logam nanopartikel yang telah dikembangkan adalah gold nanopartikel dan silver nanopartikel. Gold nanopartikel memiliki ukuran 2 - 100 nm. Ukuran nanopartikel yang terkonjugasi bergantung pada jumlah thiol atau gold. Bila jumlah thiol tinggi maka ukuran partikel kecil. Silver nanopartikel merupakan teknologi yang unik karena dapat digunakan ke dalam aplikasi antimikroba, biosensor, produk kosmetik dan komponen elektronik (Iravani, et al., 2014).

5. Quantum Dot

Quantum dot muncul karena adanya variasi dalam sifat optik, elektronik dan ukuran partikel suatu padatan. QD merupakan suatu kristal berukuran nanometer yang memiliki ukuran berkisar 2 nm -20 nm dan diameter kurang dari 10 nm. Keuntungan menggunakan quantum dot adalah memiliki ukuran yang terkontrol sehingga sifat konduktif material juga dapat dikontrol. QD biasa digunakan untuk aplikasi yang berhubungan dengan optik (Fujioka, et al., 2008).

6. Polimerik Misel (PM)

Polimerik Misel merupakan salah satu cangkang berinti yang memiliki struktur nano. PM terbentuk di dalam larutan berair pada saat konsentrasi dari kopolimer meingkat yang disebut konsentrasi misel kritis (CMC) atau konsentrasi agregasi kritis (CAC) (Xu Wei, et al., 2013) Secara teori pembentukan misel didasarkan pada penurunan energi. Penurunan energi disebabkan oleh hilangnya fragmen hidrofobik dan adanya ikatan hidrogen

dalam air (K. Van Butsele, et al., 2009).

7. Dendrimer

Dendrimer merupakan suatu makromolekul yang memiliki struktur tiga dimensi bercabang. Dendrimer memiliki keunikan karena bentuknya yang bulat dan didalamnya terdapat ruangan kosong di dalamnya. Dimana ruangan kosong tersebut bisa menjerap molekul lain sehingga dapat mencegah dari oksidasi dan pembentukan agregat (Mazumder, et al., 2013).

Metode Preparasi Teknologi Nano

1. Metode Tekanan Tinggi-Homogenisasi

Pada metode ini lipid diberi tekanan tinggi (100-2000 bar) melalui tegangan tinggi yang nantinya akan menghasilkan partikel submikrometer atau di kisaran nanometer. Metode ini merupakan metode yang cocok digunakan untuk skala besar pada obat yang konjugasi dengan lipid dan emulsi parenteral dan biasanya digunakan dalam solid lipid nanopartikel (Sahni JK, et al., 2011).

Terdapat dua teknik dalam metode homogenisasi yaitu homogenisasi panas dan homogenisasi dingin. Pada homogenisasi panas obat dimasukkan ke dalam lipid cair lalu fase lipid-obat akan terdispersi ke dalam larutan panas yang berisi surfaktan. Dilakukan pengadukan terus menerus untuk membentuk emulsi m/a. kemudian dihomogenisasi pada suhu diatas titik lebur lipid menggunakan supogenizer bertekanan tinggi untuk membentuk emulsi m/a dan didinginkan pada suhu kamar sampai memadat dan terbentuk nanopartikel padat (Gupta, et al., 2017).

2. Metode Koaservasi Kompleks

Koaservasi merupakan metode pemisahan fase cair menjadi fase yang banyak mengandung polimer (koaservasi) dan fase yang sedikit mengandung polimer. Pemisahan kedua polimer terjadi jika terdapat gaya elektrostatis di air. Metode koaservasi kompleks adalah metode emulsifikasi untuk membuat emulsi m/a dengan cara melapisi permukaan

tetes minyak dengan mengatur pH larutan. Metode ini biasa digunakan untuk enkapsulasi bahan aktif (Aloys, et al., 2016). Singkatnya metode ini merupakan proses pemisahan dua fase cair pada sistem koloid yang dihasilkan oleh interaksi antara dua muatan yang dicampurkan dalam air (Ansari, et al., 2012).

3. Metode Ko-presipitasi

Metode ini merupakan modifikasi dari metode koaservasi kompleks, biasanya berukuran 30-100 nm diperoleh dari reaksi garam Fe (II) dan ion nitrat. Fase dan ukuran partikel bergantung pada konsentrasi kation dan pH. Biasa digunakan pada magnetik nanopartikel. Keuntungan metode ini adalah peningkatan dispersi pada obat-obatan yang sukar larut air (Hasany, et al., 2012).

4. Metode *Salting-out*

Salting out didasarkan pada pemisahan dari pelarut yang larut dalam air. Metode ini merupakan modifikasi dari emulsifikasi pelarut-difusi. Polimer dan zat aktif awalnya dilarutkan ke

dalam pelarut seperti aseton lalu diemulsi ke dalam gel yang mengandung *salting out agent* (MgCl, CaCl, MgCOOH dan sukrosa) dan stabilizer koloid (polivinilpirolidon atau hidroksietilselulosa), lalu emulsi m/a diencerkan untuk meningkatkan difusi aseton ke dalam fasa air sehingga menginduksi pembentukan nanosphere. Pemilihan *salting out agent* penting karena memiliki peran penting dalam enkapsulasi, langkah terakhir yaitu pelarut dan *salting out agent* dieliminasi dengan *cross-flow filtration*. Metode ini biasa digunakan untuk polimer nanopartikel. Keuntungannya adalah meminimalkan tekanan saat proses enkapsulasi dan bisa digunakan untuk zat yang sensitif terhadap panas (Nagavarma, et al., 2012).

5. Metode Nanopresipitasi

Nanopresipitasi merupakan metode yang melibatkan presipitasi polimer dari larutan anorganik dan difusi pelarut organik pada fase cair tanpa surfaktan. Polimer (PLA) dilarutkan

ke dalam pelarut dengan polaritas menengah lalu dimasukkan ke dalam larutan yang mengandung stabilizer sebagai surfaktan lalu akan dihasilkan suspensi koloid. Teknik ini terbatas untuk pelarut yang larut dalam air dan biasa digunakan pada polimer nanopartikel (Nagavarma, et al., 2012).

Singkatnya metode ini didasarkan pada deposisi polimer setelah pemindahan pelarut semipolar dengan air pada larutan lipofilik sehingga tegangan antar muka antar dua fase menurun dan luas permukaan meningkat dengan adanya tetesan kecil tanpa pengadukan (Ansari, et al., 2012).

6. Metode Difusi-Emulsifikasi Pelarut

Metode ini didasarkan pada kelarutan suatu partikel dalam pelarut organik sebagai fase m/a. Proses diawali dengan mencampurkan zat dengan surfaktan lipofilik lalu dilarutkan ke dalam pelarut air, ditambahkan dengan surfaktan hidrofilik dandiaduk dengan tekanan tinggi lalu pelarut akan

berdifusi ke dalam dua fase yang lama kelamaan akan membentuk suatu partikel yang kecil (nanopartikel). Metode ini cocok untuk zat yang hidrofobik maupun hidrofilik. Kelemahan dari metode ini adalah adanya penggunaan pelarut organik dan gaya geser yang tinggi selama proses pembuatan nanopartikel (Kumar, et al., 2012).

7. Metode Cairan Superkritik

Cairan superkritik merupakan metode preparasi dari polimer nanopartikel yang menggunakan pelarut ramah lingkungan. Hasil yang diinginkan yaitu PN dengan kemurnian tinggi tanpapenggunaan pelarut organik (Nagavarma, et al., 2012). Terdapat dua jenis metode cairan superkritik :

a. Ekspansi Cepat Larutan Superkritis (RESS)

Zat terlarut dilarutkan ke dalam cairan superkritis disertai tekanan yang cepat dan akan terbentuk partikel terdispersi (Sane, et al., 2007).

b. Ekspansi Cepat Larutan Superkritis Menjadi Pelarut Cair (RESOLV)

Merupakan modifikasi dari metode RESS dimana melibatkan perluasan larutan superkritis ke dalam pelarut. Ukuran biasanya <50 nm (Nagavarma, et al., 2012).

8. Metode *Self-assembly*

Self-Assembly merupakan suatu proses fisik yang melibatkan komponen atom dan molekul yang digabung menjadi suatu struktur nano dengan reaksi fisik atau kimia tanpa ada pengaruh dari lingkungan luar (Ansari, et al., 2012).

9. Dialisis

Dialisis digunakan untuk sampel yang ukuran dan distribusinya kecil. Pada proses ini polimer dilarutkan ke dalam pelarut organik dan ditempatkan pada tabung dialisis dengan berat molekul yang sudah diketahui. Pelarut yang digunakan dapat mempengaruhi morfologi dan distribusi ukuran partikel (Nagavarma, et al., 2012).

Formulasi Nanopartikel dan Aktivitas Farmakologi

Formulasi	Metabolit Sekunder	Aktifitas Biologi	Metode Preparasi	Hasil	Referensi
Polimer Nanopartikel <i>Crossandra infundibuliformis</i>	flavonoid, tannin dan steroid	Antibakteri dan Antifungi	Evaporasi pelarut (Nanopresipitasi)	Viskositas tinggi dan penyebaran pada kulit yang baik	(Jyothi, et al., 2017).
Polimer Nanopartikel Capsaicin	Capsaicin	Analgesik	Emulsifikasi Pelarut dan Nanopresipitasi	Stabilitas meningkat	(Kim, et al., 2011).
Nanosuspensi <i>Coriandrum sativum</i>	Alkaloid, fenol, minyak atsiri	Antioksidan	Nanopresipitasi	Efisiensi tinggi dan stabilitas meningkat	(Jahan, et al., 2015).
Enkapsulasi Nanopartikel <i>Piper crocatum</i>	Alkaloid, Flavonoid, tanin	Antihiperglikemik dan Antioksidan	Gelasi Ionik	Stabilitas dalam penyimpanan meningkat	(Dewandari, et al., 2013).
Enkapsulasi Nanopartikel Kamfotekin	Kamfotekin	Antikanker	Dialisis	Waktu sirkulasi di darah meningkat, stabilitas zat aktif meningkat	(Min KH, et al., 2008).
Nanokapsul Artemisin	Artemisin	Antikanker	<i>Self-Assembly</i>	Pelepasan obat semakin efektif	(Chen Y, et al., 2009).
Nanopartikel <i>Centella asiatica</i>	Asiatikosida, Asam asiatik	Antikecemasan, Alergi, Sifilis	Gelasi Ionik	Bioavailabilitas meningkat	(Chakraborty, et al., 2016).
Nanopartikel Silymarin	Silymarin	Hepatoprotektif	Tekanan Tinggi-Homogenisasi	Bioavailabilitas meningkat	(Chakraborty, et al., 2016).
Berberin Loaded Nanopartikel	Berberin	Antitumor	Difusi-Emulsifikasi Pelarut	Pelepasan obat meningkat pada pH 5,5	(Khemani, et al., 2012).
Taxel Loaded Nanopartikel	Taxel	Antikanker	Emulsi-Evaporasi Pelarut	Bioavailabilitas meningkat	(Li, et al., 2009).
Naringenin Loaded Nanopartikel	Naringenin	Antioksidan dan Antiinflamasi	Nanopresipitasi	Bioavailabilitas dan kelarutan meningkat	(Yen, et al., 2008).
Solid Lipid Nanopartikel <i>Plectranthus amboinicus</i> dan <i>Hemigraphis colorata</i>	Tanin dan Saponin	Antimikroba, Antiinflamasi and antioksidan	Difusi-Emulsifikasi Pelarut	Penetrasi ke dalam kulit meningkat dengan efek samping minimum	(Megha, et al., 2013).
Solid Lipid Nanopartikel Kurkumin	Kurkumin	Antikanker	Mikroemulsi	Bioavailabilitas meningkat	(Mukerjee A dan Vishwanathan JK,

						2009)
Solid Lipid Nanopartikel Salvia miltiorrhiza	Kriptotansin on	Antiinflamasi, Antibakteri, Anti angiogenik	Tekanan Tinggi-Homogenisasi	Bioavailabilitas meningkat	(Hu L, et al., 2010).	

Simpulan

Obat herbal mulai digunakan dalam beberapa waktu terakhir karena memiliki potensi yang baik untuk beberapa penyakit.

Obat herbal memiliki beberapa kelemahan seperti tingkat kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah, absorpsi oral rendah dan toksisitas yang sulit diprediksi.

Untuk meminimalisir masalah tersebut, teknologi nano dapat menjadi suatu solusi yang baik. Beberapa tipe teknologi nano yang dapat digunakan yaitu polimer, solid lipid, magnetik, inorganik, quantum dot, polimerik misel dan dendrimer. Teknologi nano tersebut dapat dibuat dengan metode preparasi yang cocok untuk masing-masing tipe.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyadari bahwa terdapat banyak pihak yang membantu dalam penyusunan review ini baik secara moril maupun materiil. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih

kepada Arif Budiman, M.Si., Apt. Selaku dosen pembimbing atas kesediaannya dalam menelaah artikel ini.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authoship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Abirami et al. 2014. Herbal Nanoparticle For Anticancer Potential- A Review. *J Of Pharm and Pharmaceu Sci*. Vol 3(8) : 2123-2132
2. Aloys, et al. 2016. Microencapsulation by Complex Coacervation: Methods, Techniques, Benefits, and Applications - A Review. *American J of Food Sci and Nut Res*. Vol 3(6) : 188-192
3. Ansari, et al. 2012. Influence Of Nanotechnology On Herbal Drugs: A Review. *J Adv Pharm Tech Res*. Vol 8(3) : 142- 146

4. Chakraborty, et al. 2016. Nanotechnology in herbal medicines: A review. *Int J Of Herb Med*. Vol 4(3) : 21-27
5. Chen Y, et al. 2009. Study Of Artemisin Nanocapsules As Anticancer Drug Delivery Systems. *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology and Medicine*. Vol 5: 316-322.
6. Budiman, A., Nurlatifah, E., & Amin, S. (2016). Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Glibenclamide by Cocrystal Approach with Solvent Drop Grinding Method. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*, 7(5), 248-250.
7. Dewandari, et al. 2013. Ekstraksi dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Sirih Merah (Piper Crocatum). *Jurnal Pascapanen*. Vol 10(2) : 58-65
8. Fujioka, et al. 2008. Luminescent passive-oxidized silicon quantum dots as biological staining labels and their cytotoxicity effects at high concentration. *Nanotechnology*. Vol 19:7-15.
9. Gupta, et al. 2017. Systematic Approach for the Formulation and Optimization of Solid Lipid Nanoparticles of Efavirenz by High Pressure Homogenization Using Design of Experiments for Brain Targeting and Enhanced Bioavailability. *BioMed Res International*. Vol 20(17) : 1-18
10. Hasany, et al. 2012. Systematic Review of the Preparation Techniques of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles. *Nanosci & Nanotech*. Vol 2(6) : 148-158
11. Hu L, et al. 2010. Preparation And Enhanced Oral Bioavailability Of Cryptotanshinone-Loaded Solid Lipid Nanoparticles. *AAPS Pharm Sci Tech*. Vol 11(2) : 582-587
12. Indira dan Lakshmi. 2010. Magnetic nanoparticles : A Review. *International J of Pharmaceutical Sci and Nanotech*. Vol 3(3) : 1035-1042
13. Iravani, et al. 2014. Synthesis Of Silver Nanoparticles: Chemical, Physical And Biological Methods. *Res Pharm Sci*. Vol 9(6) : 385-406

14. Jahan, et al. 2015. Formulation And Characterisation Of Nanosuspension Of Herbal Extracts For Enhanced Antiradical Potential. *Journal of Experimental Nanoscience*. Vol 11(1) : 72-80
15. Jyothi, et al. 2017. Development of Nanoparticulate Hydrogel Loaded with *Crossandra infundibuliformis* Extract. *J Young Pharm*. Vol 9(1) : 78-82
16. Khemani, et al. 2012. Encapsulation of Berberine in Nano-Sized PLGA Synthesized by Emulsification Method. *ISRN Nanotechnology*. Vol 20(12) : 1-9
17. Kim, et al. 2011. Nanoparticle Formulation for Controlled Release of Capsaicin. *J of Nanoscience and Nanotech*. Vol 11 : 4586-4591
18. Kumar, et al. 2012. Nanotechnology as Emerging Tool for Enhancing Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs. *J Of BioNanoSci*. Vol 2: 227-250
19. K. Van Butsele, et al. 2009. Synthesis and pH-dependent micellization of diblock copolymer mixtures. *Journal of Colloid and Interface Sci*. Vol 329(2) : 235– 243
20. Li, et al. 2009. Application of Targeted Drug Delivery System In Chinese Medicine. *Journal of Controlled Release*. Vol 138:103-112
21. Mazumder, et al. 2013. Synthesis, Characterization, and Applications of Dendrimer-Encapsulated Zero-Valent Ni Nanoparticles as Antimicrobial Agents. *ISRN Nanomaterials*. Vol 20 (13) : 1-9
22. Megha, et al. 2013. Formulation Of Nano-Encapsulated Poly-Herbal Ointment For Antiinflammation. *Der Pharmacia Lettre*. Vol 5(6) : 164-170
23. Min KH, et al. 2008. Hydrophobically Modified Glycol Chitosan Nanoparticles-Encapsulated Camptothecin Enhance The Drug Stability And Tumor Targeting In Cancer Therapy. *J Control Release*. Vol 127 : 208-218.
24. Mukerjee A, dan Vishwanathan JK. 2009. Formulation, Characterization And Evaluation Of Curcumin-Loaded

- PLGA Nanospheres For Cancer Therapy. *Anticancer Res.* Vol 29 : 3867-3875
25. Mukherjee, et al .2009. Solid Lipid Nanoparticles: A Modern Formulation Approach in Drug Delivery System. *Indian J of Pharm Scie.* Vol 71(4) : 394-358
 26. Nagavarma, et al. 2012. Different Techniques For Preparation Of Polymeric Nanoparticles- A Review. *Asian J of Pharm and Cli Res.*Vol 5(3) : 16-23
 27. Rao dan Kurt. 2011. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters. *Progress in Polymer Science.* Vol 36:887-913
 28. Sahni JK, et al. 2011. Promising Role of Nanopharmaceuticals in Drug Delivery. *Pharma Times.* Vol 43:16 - 18
 29. Sane, et al. 2007. Effect of material properties and processing conditions on RESS of poly(l-lactide). *J Supercrit Fluids.* Vol 40(1) :134–143
 30. Saraf and Ajazuddin. 2010. Applications Of Novel Drug Delivery System For Herbal Formulations. *Fitoterapia.* Vol 81(7). 680-689
 31. Thapa et al. 2013. Herbal Medicine Incorporated Nanoparticles: Advancements in Herbal Treatment. *Asian J of Biomedical and Pharm Sci.*Vol 3(14) : 7-14
 32. Xu Wei, et al. 2013. Polymeric Micelles, a Promising Drug Delivery System to Enhance Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. *Journal of Drug Delivery.* Vol 20(13) : 1-15
 33. Yadav D, et al. 2011. Novel Approach: Herbal Remedies And Natural Products In Pharmaceutical Science As Nano Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharmacy and Technology.* Vol 3(3) : 3092-3116
 34. Yen, et al. 2008. Naringenin Loaded Nanoparticles Improve The Physiochemical Properties And Hepatoprotective Effects Of Naringenin In Orally Administered Rats With CCl₄ Induced Acute Liver Failure. *Pharm Res.* Vol 26 : 893-902