



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506



## Formulasi dan Evaluasi Nanopartikel Ekstrak Biji Alpukat (*Persea Americana* Mill) Dengan Polimer Plga

Rini Ambarwati\*, Erni Rustiani

Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Pakuan, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

\*E-mail: [riniambarwati2507@gmail.com](mailto:riniambarwati2507@gmail.com)

(Submit 01/03/2022, Revisi 30/03/2022, Diterima 11/04/2022, Terbit 29/05/2022)

### Abstrak

Biji alpukat mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder diantaranya alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, terpenoid atau steroid dan fenolik. Senyawa kimia yang berperan sebagai antioksidan adalah senyawa flavonoid dan tanin. Jenis flavonoid dalam biji alpukat yaitu kuersetin. Kuersetin memiliki karakteristik fisika kimia yang sukar larut dalam air. Kelarutan obat yang tidak baik memiliki bioavailabilitas yang rendah sehingga ekstrak biji alpukat ini dibuat dalam bentuk nanopartikel karena sediaan nanopartikel bersifat *biodegradable* yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air dengan meningkatkan bioavailabilitas. Metode pembuatan nanopartikel dalam penelitian ini yaitu menggunakan metode *solvent evaporation* dengan cara bahan obat dicampurkan dengan suatu polimer dan menggunakan pelarut etil asetat. Nanopartikel dibuat dalam empat formula, dengan memvariasikan konsentrasi dari PLGA. Nanopartikel yang terbentuk kemudian dikarakterisasi meliputi pengujian ukuran partikel, nilai zeta potensial, indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan, bentuk morfologi partikel menggunakan SEM. Hasil nanopartikel yang terbaik didapat pada formula F4 yang memiliki karakteristik mutu fisik terbaik dengan ukuran partikel 137,1 nm; Indeks Polidispersitas 0,336; Zeta potensial -19 mV; efisiensi penjerapan 85,63% dan morfologi pada perbesaran 30.000x berbentuk bulat atau *sferis*.

**Kata kunci:** Biji Alpukat; Nanopartikel; PLGA; *Spray Dry*

### Pendahuluan

Alpukat (*Persea americana* Mill) merupakan tanaman herbal yang memiliki banyak manfaat bagi kesehatan sehingga masyarakat sering menggunakannya sebagai obat herbal. Namun, masyarakat cenderung tidak menggunakan biji alpukat untuk pengobatan dan lebih sering menjadikannya sebagai sampah. Biji alpukat mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder diantaranya alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, terpenoid atau steroid dan fenolik<sup>1,2</sup>.

Biji alpukat kering memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan biji alpukat yang masih segar.<sup>3</sup> Jenis flavonoid dalam biji alpukat yaitu kuersetin. Kuersetin memiliki karakteristik fisika kimia yang sukar larut dalam air. Selain itu, biji alpukat mengandung 15-25% minyak.<sup>4</sup> Minyak yang terkandung dalam biji alpukat memiliki sifat yang sukar larut dalam air. Kelarutan obat yang tidak baik memiliki bioavailabilitas yang rendah sehingga ekstrak biji alpukat ini dibuat dalam bentuk nanopartikel karena sediaan nanopartikel bersifat *biodegradable* yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air dengan meningkatkan bioavailabilitas kelarutan.<sup>5</sup>

Pemilihan bentuk nanopartikel ekstrak biji alpukat diharapkan mampu meningkatkan kelarutan biji alpukat yang sukar larut dalam air. Selain itu, diharapkan juga mampu menjaga stabilitas antioksidan sehingga ekstrak tidak kehilangan aktivitasnya, memodifikasi sistem penghantaran obat, memperbaiki bioavailabilitas yang buruk, meningkatkan stabilitas zat aktif, memperbaiki penyerapan suatu senyawa makromolekul, dan mengurangi efek iritasi zat aktif pada pencernaan<sup>6</sup>.

Penelitian mengenai nanopartikel ekstrak biji alpukat telah dilakukan sebelumnya menggunakan polimer kitosan dengan metode *spray drying*. Hasil nanopartikel yang terbaik memiliki ukuran partikel 246,56 nm dan PDI 0,485. Pada penelitian sebelumnya hasil ukuran partikel dan PDI cenderung tidak stabil sehingga dilakukan reformulasi salah satunya mengganti jenis polimer menggunakan PLGA (*Poly-Lactic-co-Glycolic Acid*) dan PVA (*Poly Vinyl Alcohol*) sebagai *stabilizing agent* dengan lama pengadukan selama 30 menit dengan kecepatan 5000 rpm<sup>7</sup>. Penelitian nanopartikel menggunakan polimer PLGA dan PVA telah dilakukan sebelumnya dengan hasil formula terbaik nanopartikel *Andrographolida* menggunakan PVA 5% dengan karakteristik nanopartikel yang memiliki ukuran partikel 256,2 nm; nilai PDI 0,321; nilai zeta potensial -26,16 mV<sup>8</sup>.

Polimer PLGA memiliki beberapa keunggulan seperti biodegradabilitas yang sempurna, biokompatibilitas, disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dan *European Medicine Agency* (EMA) sebagai sistem penghantaran obat<sup>9</sup>. Kombinasi polimer PLGA dan *stabilizing agent* PVA diharapkan dapat mengontrol ukuran partikel, karena dengan penambahan konsentrasi PVA maka ukuran partikel dapat mengecil<sup>10</sup>. Metode pembuatan nanopartikel dalam penelitian ini yaitu menggunakan metode *solvent evaporation* dengan cara bahan obat dicampurkan dengan suatu polimer dan menggunakan suatu pelarut yang sesuai baik pelarut organik maupun pelarut polar. Metode pengeringan *spray drying* ini dipilih karena metode ini memiliki waktu produksi yang singkat, dan menghasilkan bentuk partikel yang seragam.

## Metode

### Alat

Alat-Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu alat-alat gelas laboratorium (*Pyrex*®, Paris, Prancis), *Magnetic Stirrer* (*Thermo Scientific*, Waltham, U.S), *Spray dryer* (*Buchi B-190*®, Switzerland) *Particle Size Analyzer* (*Malvern*®, Worcestershire, United Kingdom) , *Scanning Electron Microscope* (*EVO MA 10*®, Canada), Neraca Timbangan Analitik (*Ohaus*®, Polandia, Eropa), *Grinder*, Mesh, *Vaccum Dryer* (*OSK 6513*®, Ogawa, Seiki) Oven, Spektrofotometri UV-Vis (*Jasco V-730*®, Japan), Tannur (*Ney*®), *Ultrasonicator* (*Sonica*, Ultrasonic Cleaner), *homogenizer* (*IKA*®, RW 20 digital)

### Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu Biji Alpukat yang diperoleh dari penjual jus di desa Megamendung, Kabupaten Bogor, Etil Asetat (*Brataco*, Jakarta, Indonesia), Aqua Destilata (*Brataco*, Jakarta, Indonesia), Etanol 96% (*Brataco*, Jakarta, Indonesia), PLGA (*Shenzhen*, Guangdong, China), PVA (*Pharmapreneur*, Jakarta, Indonesia), Kuersetin (*Sigma-Aldrich*, St Louis, Amerika Serikat),  $\text{AlCl}_3$  (*Brataco*, Jakarta, Indonesia), Natrium Asetat (*Brataco*, Jakarta, Indonesia).

### Prosedur Rinci

1. Formula yang dilakukan mengacu pada penelitian sebelumnya yang telah dimodifikasi<sup>7,8</sup>. Konsentrasi PLGA yang digunakan adalah 0,25% (F2), 0,5% (F3), 0,75% (F4) dan F1 tanpa PLGA. Setiap formula akan dibuat sebanyak 1000 gram (1 *batch*).
2. Pembuatan Larutan PLGA  
Ditimbang 1 gram PLGA kemudian dilarutkan dalam 10 mL etil asetat lalu dihomogenkan dengan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 1000 rpm selama 15 menit
3. Pembuatan Larutan PVA  
5 gram PVA dilarutkan ke dalam 100 mL aquadest kemudian dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 1000 rpm sampai PVA larut dengan sempurna<sup>8</sup>.
4. Pembuatan Nanopartikel  
Pembuatan Nanopartikel PLGA-PVA mengacu pada penelitian sebelumnya di mana pembuatan nanopartikel PLGA-Ekstrak Biji Alpukat dilakukan menggunakan metode *solvent evaporation* yang terdiri dari 2 fase yaitu fase air (larutan PVA) dan fase organik (larutan PLGA)<sup>8</sup>. Formula Nanopartikel dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Formulasi Nanopartikel

| Bahan                | Formula (%b/b) |      |      |      |
|----------------------|----------------|------|------|------|
|                      | 1              | 2    | 3    | 4    |
| Ekstrak Biji Alpukat | 0,75           | 0,75 | 0,75 | 0,75 |
| Etanol 96%           | 10             | 10   | 10   | 10   |
| PLGA                 | -              | 0,25 | 0,5  | 0,75 |
| PVA 5%               | 3,75           | 3,75 | 3,75 | 3,75 |
| Aquadest Ad          | 100            | 100  | 100  | 100  |

Larutan PVA 5% (Fase air) sebagai *stabilizing agent* sebagai masa 1 ditimbang 37,5 gram. Larutan PLGA (Fase organik) sebagai massa 2 ditimbang masing-masing 2,5 gram, 5 gram dan 7,5 gram kemudian ditambahkan dengan 7,5 gram ekstrak Biji Alpukat yang telah dilarutkan dengan 100 gram etanol 96%. Cara pencampuran dilakukan dengan meneteskan massa 2 pada massa 1 (Emulsi O/W) secara perlahan dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* menggunakan kecepatan 1000 rpm selama 2 jam. Campuran tersebut dihomogenkan menggunakan *ultrasonicator* selama 10 menit kemudian dilakukan pengadukan menggunakan *homogenizer* dengan kecepatan 5000 rpm selama 30 menit<sup>8</sup>.

Campuran yang sudah terbentuk diencerkan dengan aquadest sampai 1000 mL. Larutan diuapkan dengan menggunakan *magnetic stirrer* kecepatan 1000 rpm sampai sisa pelarut organik hilang, dengan cara mencium bau dari campuran tersebut. Larutan PLGA-ekstrak biji alpukat yang sudah hilang sisa pelarut organiknya dimasukkan ke dalam alat *spray drying* dengan standar *nozzle* 0,5 mm kondisi semprot di dalam diatur dengan pengaturan tekanan 6 mL/menit, suhu inlet 145°C, suhu outlet 75-80°C dan laju aliran udara atomisasi adalah 6m<sup>3</sup>/menit<sup>7</sup>.

## Hasil

### *Organoleptik*

Hasil yang didapat dari pengujian ini yaitu serbuk kasar, tidak memiliki bau khas dan berwarna kuning kecoklatan. Hasil uji organoleptik dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Serbuk Nanopartikel hasil *Spray dry*, F1 = Formulas 1, F2=Formula 2, F3=Formula 3 dan F4=Formula 4

### Ukuran Partikel dan Polidispersitas Indeks

Penentuan ukuran partikel Nanopartikel PLGA-PVA Ekstrak Biji Alpukat dilakukan dengan menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*). Pengujian ini dilakukan sebanyak 3 (tiga) kali pengulangan. Hasil nilai ukuran partikel dan Indeks Polidispersitas dapat dilihat pada Tabel 2

**Tabel 2.** Hasil Ukuran Partikel dan PDI

| Formula | Rata-rata Ukuran Partikel (nm) $\pm$ SD | Rata-rata Indeks Polidispersitas $\pm$ SD |
|---------|---|---|
| 1       | 141,5 $\pm$ 19,043                      | 0,426 $\pm$ 0,09                          |
| 2       | 184,3 $\pm$ 16,439                      | 0,338 $\pm$ 0,037                         |
| 3       | 159,4 $\pm$ 4,035                       | 0,358 $\pm$ 0,02                          |
| 4       | 137,1 $\pm$ 1,631                       | 0,336 $\pm$ 0,01                          |

### Zeta Potensial

Hasil pengukuran zeta potensial dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil dari keempat formula tergolong rendah yaitu dibawah  $\pm 30$  mV.

**Tabel 3.** Hasil Zeta Potensial

| Formula | Rata-Rata Zeta Potensial (mV) $\pm$ SD |
|---------|--|
| 1       | -18,1 $\pm$ 1,32                       |
| 2       | -15,5 $\pm$ 1,10                       |
| 3       | -16,5 $\pm$ 1,15                       |
| 4       | -19,0 $\pm$ 3,06                       |

### Efisiensi Penjerapan

Pengujian ini dilakukan menggunakan alat Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 438 nm.

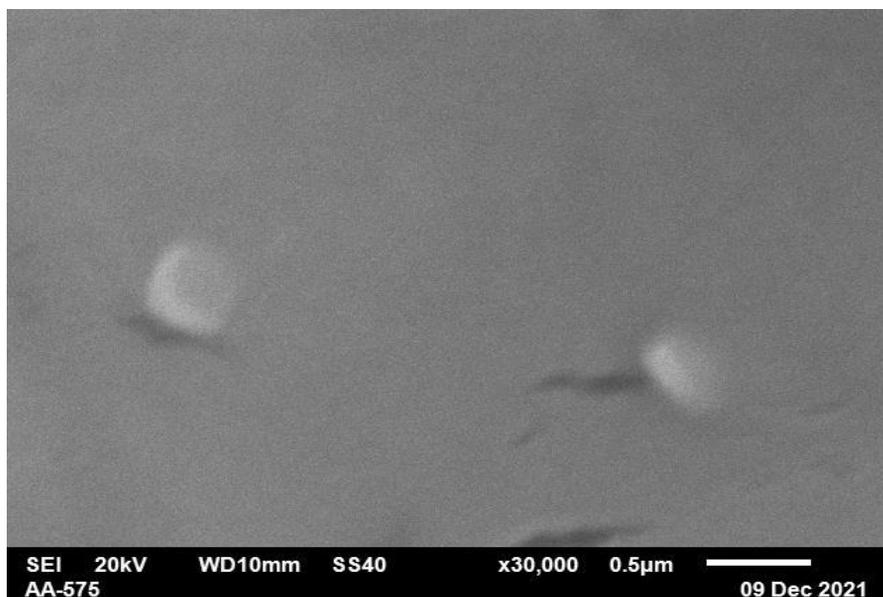
**Tabel 4.** Hasil Efisiensi Penjerapan

| Formula | Rata-rata %Efisiensi Penjerapan $\pm$ SD |
|---------|--|
| 1       | 80,69 $\pm$ 0,365                        |
| 2       | 82,12 $\pm$ 0,66                         |
| 3       | 82,48 $\pm$ 0,01                         |
| 4       | 85,63 $\pm$ 0,65                         |

### Scanning Electron Microscope (SEM)

Sampel formula yang digunakan dalam pengujian morfologi yaitu formula 4 dengan konsentrasi PLGA 7,5% + PVA 5% karena formula 4 memiliki ukuran partikel dan nilai Indeks Polidispersitas paling rendah yaitu 137,1 nm  $\pm$  1,631 dan nilai PDI 0,336  $\pm$  0,01 dan nilai zeta potensial paling tinggi yaitu -19,0 mV.

Pada hasil SEM perbesaran 30.000x menunjukkan morfologi berbentuk bulat atau sferis. Hasil pengamatan menggunakan alat SEM dapat dilihat pada lampiran Gambar 2.



**Gambar 2.** Morfologi Nanopartikel berdasarkan pengamatan menggunakan alat SEM

## Pembahasan

### *Organoleptik*

Hasil proses *Spray Drying* diuji organoleptik diantaranya bentuk, bau dan warna. Uji organoleptik dilakukan dengan menggunakan indera manusia sebagai alat untuk mengukur kualitas suatu bahan atau produk. Hasil yang didapat dari pengujian ini yaitu serbuk kasar, tidak memiliki bau khas dan berwarna kuning kecoklatan.

### *Ukuran Partikel*

Keempat formula yang didapat memiliki ukuran partikel berkisar antara 1-1000 nm sesuai dengan persyaratan<sup>11</sup>. Pada penelitian sebelumnya, menghasilkan ukuran partikel yang paling kecil pada konsentrasi PLGA yang paling kecil<sup>12</sup>. Namun, dalam penelitian ini semakin besar jumlah PLGA semakin memberikan nilai ukuran partikel yang paling kecil. Hal ini terjadi karena pada penelitian sebelumnya<sup>12</sup> menggunakan pelarut aseton sedangkan pada penelitian ini menggunakan pelarut etil asetat. Pemilihan pelarut etil asetat karena etil asetat bersifat semipolar sehingga dapat menarik senyawa polar maupun nonpolar dan etil asetat tidak toksik dan tidak menyebabkan iritan. Selain itu pemilihan etil asetat juga karena PLGA dapat larut dalam pelarut organik seperti diklorometana, kloroform, etil asetat dan format etil<sup>13</sup>. Ukuran Partikel yang dihasilkan ini karena adanya peran PVA yang dapat menurunkan ukuran partikel<sup>10</sup>.

### *Polidispersitas Indeks*

Nilai Indeks Polidispersitas (PDI) memberikan gambaran luas atau sempitnya distribusi ukuran partikel. Semakin kecil nilai PDI maka semakin stabil juga formula sediaan yang dibuat, karena semakin besar nilai PDI menunjukkan partikel yang terbentuk tidak seragam sehingga suatu formula yang memiliki nilai PDI lebih besar akan terflokulasi dengan cepat<sup>14</sup>. Nilai PDI keempat formula ini masuk ke dalam rentang nilai tengah dari nilai Indeks Polidispersitas yaitu 0,08-0,7 karena jika nilai PDI >0,7 akan menunjukkan distribusi yang sangat luas dari ukuran partikel dan terjadinya sedimentasi sangat memungkinkan<sup>15</sup>. Kestabilan formula yang didapatkan tidak terlepas dari peran PVA sebagai *stabilizer* karena PVA dan PLGA akan bergabung sehingga terbentuk ikatan silang antara fase air dan fase organik dengan membentuk lapisan yang seragam<sup>10</sup>.

### *Zeta Potensial*

Pengujian zeta potensial nanopartikel PLGA-PVA dilakukan dengan menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*) pada suhu 25°C. Zeta potensial merupakan parameter muatan listrik antara partikel koloid. Semakin besar nilai zeta potensial maka akan semakin mencegah terjadinya flokulasi (penggabungan koloid dari kecil menjadi besar). Syarat zeta potensial yaitu  $\pm 30$ mV.

Hasil dari keempat formula tergolong rendah yaitu dibawah  $\pm 30$  mV. Nilai zeta potensial sekitar  $\pm 20$  mV hanya memberikan stabilitas jangka pendek. Namun, dalam hal ini jika nilai zeta potensial hanya  $\pm 20$  mV atau lebih rendah dapat memberikan stabilitas yang cukup. Jika nilai zeta potensial rendah akan distabilkan oleh lapisan PVA<sup>16</sup>. Penggunaan PVA dapat menstabilkan nanopartikel yang terbentuk karena PVA akan membentuk jaringan yang stabil hal ini karena adanya polimer ampifilik pada PVA sehingga akan membentuk jaringan yang stabil pada permukaan polimer<sup>17</sup>. Jaringan inilah yang akan melindungi muatan permukaan dan bergeser dari permukaan partikel sehingga menjadikan zeta potensial bermuatan negatif. Seperti yang telah diprediksi dalam penelitian ini zeta potensial akan bermuatan negatif karena adanya gugus karboksil ( $\text{COO}^-$ ) dari polimer PLGA<sup>18</sup>. Muatan listrik yang tinggi pada permukaan nanopartikel akan mencegah terjadinya agregasi dari nanopartikel tersebut karena kuatnya gaya tolak menolak antar partikel<sup>19</sup>.

### *Efisiensi Penjerapan*

Pengujian efisiensi penjerapan bertujuan untuk mengetahui jumlah senyawa flavonoid dalam biji alpukat yang terjerap dalam nanopartikel polimer serta melihat kemampuan PLGA dalam melindungi zat aktif dalam nanopartikel. Semakin tinggi efisiensi penjerapan maka semakin banyak zat aktif yang terjerap dalam sediaan nanopartikel polimer. Pengujian ini dilakukan menggunakan alat Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 438 nm. Hasil persen efisiensi penjerapan dikatakan baik apabila hasilnya >80%<sup>20</sup>.

Persen efisiensi penjerapan yang paling tinggi yaitu pada formula 4 dengan nilai Rata-Rata  $\pm$  SD sebesar  $85,63 \pm 0,65$ ; formula 1 sebesar  $80,69 \pm 0,365$  formula 2 sebesar  $82,12 \pm 0,66$  dan formula 3 sebesar  $82,48 \pm 0,01$ . Dari keempat formula semuanya memenuhi persyaratan yaitu lebih dari 80%.<sup>20</sup>

### *Scanning Electron Microscope (SEM)*

Pengujian morfologi dilakukan menggunakan alat *Scanning Electron Microscope (SEM)*. Karakterisasi menggunakan instrumen SEM memiliki tujuan yaitu untuk melihat morfologi permukaan nanopartikel<sup>21</sup>. Pada hasil SEM perbesaran 30.000x menunjukkan morfologi berbentuk bulat atau sferis.

### **Kesimpulan**

Nanopartikel ekstrak biji alpukat formula 4 dengan konsentrasi PLGA 0,25% dan PVA 5% memiliki karakteristik mutu fisik terbaik dengan ukuran partikel 137,1 nm; Indeks Polidispersitas 0,336; Zeta potensial -19 mV; efisiensi penjerapan 85,63% dan morfologi pada perbesaran 30.000x berbentuk bulat atau sferis.

### **Daftar Pustaka**

1. Kopon AM, Bausele AB, Boelen EG. Skrining Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Metanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill) Asal Pulau Timor. *Akta Kimia Indonesia*. 2020;5(1): 43-52
2. Mustopa HL. Uji Potensi Antioksidan Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill) dan Pengembangan Formulasi Krim Antioksidannya. (Skripsi). Bandung: Politeknik Kesehatan Bandung; 2015
3. Malangi LP, Meiske SS, Jessy JEP. Penentuan Kandungan Tanin Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill). *Jurnal Mipa Unsrat*. 2012;1(1): 5-10
4. Prasetyowati, Pratiwi R, Fera T.O. Pengambilan Minyak Biji Alpukat (*Persea Americana* Mill) Dengan Metode Ekstraksi. *Jurnal Teknik Kimia*. 2010; 2(17):16-24
5. Anderson JM, Shive MS. Biodegradation and biocompatibility of PLA dan PLGA microspheres. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012; 64 : 72-82
6. Mohanraj VJ, Chen Y. Nanopartikel-A Review. *Journal Of Pharmaceutical Research*. 2006; 5(1):561-573
7. Rohana A. Formulasi Nanopartikel Ekstrak Biji Alpukat Menggunakan Polimer Kitosan Dengan Metode Spray Drying. (Skripsi). Bogor : Universitas Pakuan; 2020
8. Cita M. Preparasi Dan Karakterisasi Nanopartikel Isolat *Andrographolida* Dengan Variasi Perbandingan PVA (Poly Vinyl Alcohol). (Skripsi). Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia; 2107.
9. Husni P. Potensi Polimer Poly-Lactic-co-Glycolic Acid untuk Terapi Kanker dan Perkembangan Uji Kliniknya. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 2018;7(1):59-68

10. Nafee N, Taetz S, Schneider M, Schaefer UF, Lehr C-M. Chitosan-coated PLGA nanoparticles for DNA/RNA delivery: effect of the formulation parameters on complexation and transfection of antisense oligonucleotides. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med*. 2007; 3(3):173–83.
11. Kurniasari D, Atun S. Pembuatan dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*) Pada Berbagai Variasi Kombinasi Kitosan. *Jurnal Sains Dasar*. 2017;6(1): 31-35
12. Ansari MJ, Saad MA. Nano-encapsulation And Characterization Of Baricitinib Using Poly-Lactic-Glycolic Acid Co-polymer. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2019. 27(4): 491-501
13. Arpagaus C. PLA/PLGA Nanoparticles Prepared by Nano Spray Drying. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2019;49: 405-426
14. Honary S, Zahir, F. Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-drug Delivery Systems- A Review (Part 1). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2013;12 (2): 255-264
15. Prihantini M, Zulfa E, Prastiwi LD, Yulianti ID. Pengaruh Waktu Ultrasonikasi Terhadap Karakteristik Fisika Nanopartikel Kitosan Ekstrak Etanol Daun Suji (*Pleomele angustifolia*) dan Uji Stabilitas Fisika Menggunakan Metode Cycling Test. 2019;16(2):125-133
16. Mujiyanti DR, Surianthy MD, Junaidi AB. Kajian Karakterisasi Nanosilika dari Tetraethylorthosilicate dengan Penambahan Polivinil Alkohol (PVA) Menggunakan Scanning Electron Microscopy dan Particle Size Analyzer. *Jurnal Fisika Flux*. 2019;16(2):103-111
17. Sawant KK, Dodiya SS. Recent advances and patents on solid lipid nanoparticles. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2008;2(2):120–35.
18. Fonesca-Gomes J, Loureiro JA, Tanqueiro SR, Mouro FM, Ruivo P, Carvalho T, et al. In vivo Bio-Distribution and Toxicity Evaluation of Polymeric and Lipid-Based Nanoparticles : A Potential Approach for Chronic Diseases Treatment. [Int Jnanomedicine](#). 2020; 15: 8609–8621.
19. Yunida, Kamaluddin MT, Theodorus, Mangunsong, S. Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kafein Hasil Isolasi dari Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora* var. Robusta ). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 2021;7(1):47-59
20. Almiahsari, A., Danimayotsu, AA., Permatasari, D. Pengaruh Rasio Kitosan dan Atenolol Terhadap Diameter Ukuran, Efisiensi Penjerapan dan Profil Pelepasan Pada Formula Mikrosfer Atenolol Dengan Metode Emulsifikasi. *Phamaceutical Journal Of Indonesia*. 2019;4(1):1-9
21. Mohan AC, Renjanadevi B. Preparation of Zinc Oxide Nanoparticles and its Characterization Using Scanning Electron Microscopy (SEM) and X-Ray Diffraction (XRD). *Procedia Technology* 24. 2016: 761-766

