

## Pengaruh Bentuk Sediaan terhadap Potensi Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dalam Sistem Nanopartikel

### Effect of Dosage Form on Antioxidant Activity of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Ethanol Extract in Nanoparticles System

Malinda Prihantini\*, Nopbrilliant Fine Setya, Anisa Rizki Amelia, Tsabita Udkhiya Zulfa

Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Kota Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

**Abstrak:** Flavonoid dalam ekstrak etanol daun sirsak (EEDS) memiliki berbagai efek farmakologis, tetapi mudah terdegradasi akibat pengaruh keasaman (pH), oksigen, dan paparan sinar yang kuat. Enkapsulasi menggunakan polimer kitosan dalam nanopartikel mampu mengatasi keterbatasan tersebut. Formulasi sistem nanopartikel dalam sediaan losio dan krim dapat meningkatkan kenyamanan penggunaan oleh konsumen. Oleh karena itu, penelitian dilakukan untuk mengetahui pengaruh bentuk sediaan losio dan krim terhadap aktivitas antioksidan nanopartikel EEDS. Ekstraksi daun sirsak dilakukan dengan perendaman pada suhu ruang selama 3 hari menggunakan pelarut etanol 70%. Sistem nanopartikel EEDS dibuat dengan tiga konsentrasi EEDS F1 100 mg, F2 200 mg, dan F3 300 mg. Sistem nanopartikel kemudian diformulasikan ke dalam sediaan losio dan krim. Evaluasi aktivitas antioksidan dilakukan dengan mereaksikannya dengan DPPH, dan didapatkan nilai  $IC_{50}$  sediaan losion pada (F1)  $83,34 \pm 0,130$ ; (F2)  $74,69 \pm 0,131$ ; dan (F3)  $64,26 \pm 0,129$  bpj, sedangkan nilai  $IC_{50}$  krim sebesar (F1)  $84,32 \pm 0,133$ ; (F2)  $75,35 \pm 0,130$ ; dan (F3)  $63,74 \pm 0,120$  bpj. Aktivitas antioksidan nanopartikel EEDS dalam sediaan losio dan krim termasuk dalam kategori antioksidan kuat. Analisis statistik menggunakan *t-test Independent* terhadap aktivitas antioksidan dari kedua sediaan diperoleh  $p > 0,05$ , sehingga disimpulkan bahwa kemampuan menangkal radikal bebas dari EEDS dalam sistem nanopartikel tidak dipengaruhi oleh bentuk sediaanannya.

**Kata Kunci:** *annonaceae*, enkapsulasi, kitosan, semipadat, radikal bebas

**Abstract:** Flavonoids in soursop leaf ethanol extract have various pharmacological effects, but are easily degraded due to the influence of pH, oxygen, and strong light exposure. Encapsulation using chitosan polymer in nanoparticles is able to overcome these limitations. The formulation of the nanoparticle system in lotion and cream preparations can increase the comfort of use by consumers. Therefore, this study was conducted to determine the effect of lotion and cream dosage forms on the antioxidant activity of soursop leaf ethanol extract nanoparticles. Soursop leaf extraction was carried out by soaking at room temperature for 3 days using 70% ethanol as solvent. The soursop leaf ethanol extract nanoparticle system was prepared with three graded soursop leaf ethanol extract concentrations F1 100 mg, F2 200 mg, and F3 300 mg. The nanoparticle system is then formulated into lotion and cream preparations. Evaluation of antioxidant activity was carried out by reacting it with DPPH, and the  $IC_{50}$  value of lotion preparation was obtained and showed the result was (F1)  $83,34 \pm 0,130$ ; (F2)  $74,69 \pm 0,131$ ; and (F3)  $64,26 \pm 0,129$  ppm, while the  $IC_{50}$  value of cream was (F1)  $84,32 \pm 0,133$ ; (F2)  $75,35 \pm 0,130$ ; and (F3)  $63,74 \pm 0,120$  ppm. The antioxidant activity of soursop leaf ethanol extract nanoparticles in lotion and cream preparations is included in the category of strong antioxidants. Statistical analysis using independent *t-test* of the antioxidant activity showed  $p > 0.05$ , so it was concluded that the ability to scavenge free radicals from soursop leaf ethanol extract in the nanoparticle system was not affected by the dosage form.

**Keywords:** *annonaceae*, encapsulation, chitosan, free radicals, semisolid.

## PENDAHULUAN

Ekstrak etanol daun sirsak (EEDS) diketahui memiliki berbagai potensi farmakologis—salah satunya terhadap masalah kulit—yang erat

kaitannya dengan aktivitas antioksidan dari metabolit sekunder yang dikandungnya (Simangunsong et al., 2021.). Penelitian Prihantini (2012) mengidentifikasi salah satu senyawa

\* email korespondensi: [malindap@unwahas.ac.id](mailto:malindap@unwahas.ac.id)

antioksidan dalam EEDS adalah golongan flavonoid glikosida dengan posisi OH pada C-7. Flavonoid adalah golongan metabolit sekunder yang mudah terdegradasi seperti mengalami oksidasi, fotolisis, dan degradasi kimia lainnya akibat pengaruh suhu dan pH (Bilia et al., 2014). Pembentukan nanopartikel menggunakan penyalut polimer hidrofilik seperti kitosan merupakan pendekatan yang mampu menjawab masalah tersebut. Kitosan memerangkap dan mengenkapsulasi bahan aktif dalam suatu sistem nanopartikel, sehingga melindunginya dari pengaruh lingkungan yang merugikan (Mohammed et al., 2017).

Desmiaty et al., (2017) membuktikan bahwa modifikasi serbuk EEDS menjadi bentuk serbuk nanopartikel mampu meredam radikal bebas lebih baik dengan nilai IC<sub>50</sub> lebih rendah (46,48 bpj) dibandingkan sebelum dibuat nanopartikel yaitu 52,08 bpj. Hasil penelitian Setiawan et al., (2022) menunjukkan formulasi EEDS menjadi sediaan losio berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan EEDS.

Sediaan losio dan krim adalah bentuk sediaan yang mendominasi penghantaran kosmetik perawatan tubuh untuk mengatasi penuaan dini. Krim merupakan sediaan semipadat berupa sistem emulsi A/M atau M/A berisi bahan obat yang terdispersi maupun terlarut (Bora et al., 2014). Losio dapat berupa sistem suspensi maupun emulsi seperti krim dengan konsistensi lebih cair. Perbedaan formulasi keduanya dapat mempengaruhi karakteristik fisik sediaan dan penetrasi percutan dari bahan aktif, sehingga berpengaruh terhadap aktivitasnya. Oleh karena itu, penelitian dilakukan untuk mengidentifikasi pengaruh dari formulasi dalam bentuk sediaan yang berbeda terhadap aktivitas EEDS menangkal radikal bebas.

### METODE PENELITIAN

**Alat.** Alat dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Ohaus PA214), oven (Memert), blender (Panasonic), penguap vakum berputar (Heidolph WE 2000), *magnetic stirrer* (Scilogex MS-H280-Pro), instrument analisis ukuran partikel dan potensial zeta (Horiba SZ-100), kompor elektrik (Maspion),

mixer (Maspion), pipet mikro (Gibco), instrumen spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu 1800).

**Bahan.** Daun sirsak segar diperoleh dari Kebun Buah Agro Cepoko, Kecamatan Gunungpati, Kota Semarang. DPPH (*2,2-difenil-1-pikrilhidrazil*) (SIGMA-ALDRICH), kitosan (ChiMultiguna), asam askorbat dan metanol (*pro analysis* - Merck KGaA), bahan lain yaitu natrium tripolifosfat (NaTPP), etanol 70%, asam asetat, asam stearat, setil alkohol, metil dan propil paraben, *adepts lanae*, parafin cair, gliserin, trietanolamin, cera alba, tween 80, span 80, carbopol 940, dan NaOH seluruhnya diperoleh dari MKR-Chemical dengan kualitas farmasetis.

### Prosedur Penelitian

#### 1. Determinasi tanaman

Determinasi terhadap tanaman dilakukan di Laboratorium Ekologi dan Biosistemik Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Diponegoro Semarang bertujuan untuk memastikan kebenaran identitas bahan yang digunakan pada penelitian.

#### 2. Ekstraksi

EEDS dihasilkan melalui perendaman (maserasi) menggunakan etanol 70% pada suhu ruang terhadap 500 gram simplisia. Proses perendaman pertama dengan rasio 1:7 selama 3 hari, dan remaserasi selama 2 hari dengan rasio bahan-pelarut 1:3 sambil diberi pengadukan. Pelarut diuapkan menggunakan penguap vakum berputar diatur pada suhu 50°C, dan diperoleh ekstrak dengan konsistensi kental, tetapi masih dapat mengalir (Setiawan et al., 2022). Dilakukan perhitungan rendemen dengan rumus:

$$\text{Randemen} = \frac{\text{Berat ekstrak}}{\text{Berat serbuk simplisia}} \times 100\%$$

#### 3. Pembuatan Nanopartikel

Sebelum membuat nanopartikel, dilakukan pembuatan larutan stok kitosan 0,2% b/v menggunakan pelarut asam asetat 1% b/v, larutan stok NaTPP 0,1% b/v dalam pelarut air suling, dan larutan stok ekstrak F1 (100 mg), F2 (200 mg), dan F3 (300 mg) EEDS menggunakan etanol 70% sebanyak 10 mL. Pembuatan nanopartikel EEDS dilakukan

dengan mencampur 1 mL NaTPP dan 6 mL larutan kitosan ke dalam 1 mL larutan ekstrak (Prihantini dkk., 2019). Pengadukan dilakukan menggunakan pengaduk magnetik selama 3 jam dengan kecepatan 1500 rpm (Pambudi, 2018).

#### 4. Karakterisasi Nanopartikel

Nanopartikel dievaluasi karakteristik fisiknya dengan parameter yang diamati berupa ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta. Sebanyak 1 mL sampel dimasukkan dalam kuvet, kemudian dilakukan pembacaan dengan instrumen.

Pengukuran diameter dan distribusi partikel menggunakan metode *Photon-Correlation Spectroscopy* (PCS) atau *Dynamic Light Scattering* (DLS). Prinsipnya adalah dengan memanfaatkan efek Doppler yang terjadi ketika cahaya laser monokromatik dari alat mengenai partikel sferis yang sedang mengalami gerak Brown dalam suatu sistem koloidal nanopartikel. Efek Doppler berupa pergeseran panjang gelombang dari cahaya laser yang ditembakkan akan sebanding dengan ukuran dari partikel (Pal et al., 2011).

Muatan permukaan nanopartikel menentukan stabilitas nanopartikel selama penyimpanan. Karakteristik ini ditentukan secara tidak langsung melalui potensial zeta yang diukur berdasarkan resultan muatan listrik pada lapisan ganda elektrik partikel yang dibatasi oleh lapisan Stern dan lapisan difusi elektrik (Pal et al., 2011).

#### 5. Pembuatan Losio Nanopartikel EEDS

Pembuatan dan formula losio EEDS dalam sistem nanopartikel mengacu pada penelitian Dominica dan Handayani (2019), tetapi setelah melalui orientasi di laboratorium, dilakukan beberapa perubahan komposisi bahan. Losio diperoleh dengan mencampur 2% cera alba, 5% asam stearat, 7% span 80, dan 0,6% propil paraben sebagai fase minyak yang dicampurkan dengan 0,5% tween 80 dan 0,3% metil paraben sebagai fase air. Kedua fase dilebur dengan memanaskannya di penangas air pada suhu 75°C sambil diaduk menggunakan *mixer* skala 1 dimana setiap 2 menit pengadukan diberi jeda 20 detik selama 20 menit. Kemudian sistem nanopartikel EEDS (F1-0,1%, F2-0,2%, F3-0,3%) dan 0,25% carbopol 940 yang telah

diberi NaOH ditambahkan ke dalam basis losio, digenapkan dengan air suling hingga 100%, dan diaduk hingga diperoleh losio yang homogen.

#### 6. Pembuatan Krim Nanopartikel EEDS

Pembuatan dan formula krim nanopartikel EEDS mengacu pada penelitian Prihantini et al., (2021). Krim dibuat dengan mencampurkan 3% setil alkohol, 5% *adepts lanae*, 1% parafin cair, 10% asam stearat, dan 0,1% propil paraben sebagai fase minyak dengan 0,02% metil paraben, 10% gliserin dan 3% TEA sebagai bahan fase air yang keduanya dipanaskan di penangas air pada suhu 70°C, sambil diaduk menggunakan *mixer* dengan kecepatan terendah hingga terbentuk basis krim. Kemudian sistem nanopartikel EEDS (F1-0,1%, F2-0,2%, F3-0,3%) dan air suling ditambahkan hingga 100%, lalu diaduk hingga homogen.

#### 7. Karakterisasi Fisik Sediaan Losio dan Krim

Losio dan krim yang dihasilkan kemudian dievaluasi karakteristik fisiknya meliputi organoleptis, homogenitas, dan pH sediaan. Pengujian organoleptis dilakukan melalui pengamatan visual terhadap warna dan identifikasi menggunakan pancaindera lainnya terhadap bau serta tekstur sediaan. Pengujian homogenitas dilakukan dengan mengoleskan sediaan pada kaca objek dan diamati homogenitasnya secara visual. Pengujian pH menggunakan pH-meter semipadat yang telah terkalibrasi.

#### 8. Uji Aktivitas Antioksidan EEDS dan Sistem Nanopartikel EEDS

Sebanyak masing-masing 100 mg EEDS dan sistem nanopartikel EEDS dilarutkan dalam metanol proanalisis hingga didapatkan konsentrasi 1000 bpj, lalu dilakukan pengenceran untuk memperoleh seri konsentrasi 15, 30, 60, 90, dan 120 bpj. Sebanyak 2 mL larutan DPPH 0,1 mM dalam tabung reaksi ditambahkan 1 mL larutan uji. Dihomogenkan dan diinkubasi pada kondisi terhindar cahaya selama 25 menit. Diukur absorbansi menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada  $\lambda 516$  nm, dan perhitungan kadar dilakukan terhadap baku pembanding asam askorbat (Sitompul dan Sutriningsih, 2017).

### 9. Uji Aktivitas Antioksidan Losio dan Krim

Losio dan krim ditimbang sebanyak 100 mg dan dilarutkan dalam metanol proanalisis hingga konsentrasi 1000 bpj, lalu dilakukan pengenceran untuk memperoleh seri konsentrasi 15, 30, 60, 90, dan 120 bpj. Sebanyak 2 mL larutan DPPH 0,1 mM dalam tabung reaksi ditambahkan 1 mL larutan uji. Dihomogenkan dan diinkubasi pada kondisi terhindar cahaya selama 25 menit. Diukur absorbansi menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada  $\lambda$ 516 nm (Setiawan et al., 2022).

#### Analisis Data

Hasil berupa data kualitatif dianalisis secara deskriptif, sedangkan data kuantitatif aktivitas antioksidan dari sediaan losio dan krim dianalisis secara statistika menggunakan uji T. Aktivitas antioksidan dari kedua bentuk sediaan dinyatakan berbeda bermakna jika diperoleh signifikansi (p) kurang dari 0,05.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Kunci determinasi membuktikan tanaman sebagai bahan aktif adalah *Annona muricata* L. Diperoleh ekstrak kental EEDS yang dihasilkan adalah 133 g dengan rendemen sebesar 26,6%. Hasil jauh lebih besar dibandingkan dengan parameter standar ekstrak kental daun sirsak yang terdapat di Farmakope Herbal Indonesia (2008) yang mensyaratkan rendemen pada umumnya tidak kurang dari 11,4%. Rendemen ekstrak menggambarkan banyaknya senyawa metabolit yang tersari, semakin besar rendemen maka metabolit yang tersari di dalam ekstrak semakin banyak (Handa dkk., 2008).

Sistem nanopartikel EEDS yang dihasilkan berwujud larutan jernih agak hijau kekuningan dengan karakteristik ukuran partikel F1 ( $422,67 \pm 38,25$  nm), F2 ( $712,67 \pm 159,72$  nm), dan F3 ( $749,70 \pm 122,33$  nm). Indeks polidispersitas F1 ( $0,33 \pm 0,03$ ), F2 ( $0,52 \pm 0,02$ ), dan F3 ( $0,56 \pm 0,03$ ). Potensial zeta F1 (+54,0 mV), F2 (+51,4 mV), dan F3 (+41,3 mV). Hasil tersebut menunjukkan sistem nanopartikel EEDS memenuhi kaidah nanopartikel karena memiliki ukuran di bawah 1000 nm (Nikam et al., 2014). Indeks polidispersitas menunjukkan

sistem nanopartikel EEDS bersifat monodisperse dengan kondisi ukuran dari partikel relatif sama dan terdispersi secara homogen (Haque, 2015). Jika nilai lebih besar dari 0,7 sistem nanopartikel cenderung berisi aglomerat yang cepat mengendap (Strambeanu et al., 2015).

Hasil potensial zeta menunjukkan sistem nanopartikel EEDS memiliki kecenderungan stabil selama penyimpanan. Potensial zeta merupakan resultan muatan listrik dalam sistem dispersi yang diukur pada daerah lapisan listrik ganda yang menunjukkan derajat tolak-menolak antar partikel. Potensial zeta (+/-) >30 mV menunjukkan sistem yang stabil dengan kecenderungan tolak menolak antarpartikel (Pal dkk., 2011). Nilai potensial zeta yang lebih rendah mengakibatkan partikel saling tarik-menarik sehingga menginisiasi terjadinya agregasi antarpartikel menghasilkan partikel berukuran lebih besar (Nanocomposit, 2012).

Losio nanopartikel EEDS memiliki bentuk semipadat, warna putih, aroma khas basis, homogen, dan pH F1  $5,95 \pm 0,02$ ; F2  $5,84 \pm 0,04$ ; F3  $5,75 \pm 0,01$ . Nilai ini dapat diterima oleh kulit yaitu berkisar antara 4-6,5 sehingga aman untuk digunakan (Hakim, 2020). Krim nanopartikel EEDS yang diperoleh memiliki warna putih, bentuk semipadat, aroma khas basis krim, homogen, dengan pH sesuai pH kulit.



Gambar 1. Losio Nanopartikel EEDS

Aktivitas antioksidan dinilai dari kemampuan sampel meredam radikal bebas DPPH yang ditunjukkan melalui perubahan warna ungu menjadi kuning karena DPPH berperan sebagai pendonor elektron (Hasmila et al., 2019). Nilai  $IC_{50}$  menunjukkan konsentrasi efektif ekstrak yang mampu meredam 50% dari total DPPH. Nilai  $IC_{50}$  berbanding terbalik dengan kemampuan antioksidan meredam radikal bebas, sehingga semakin kecil nilai

IC<sub>50</sub> maka aktivitas antioksidan semakin besar (Tristantini dkk., 2016). Vitamin C sebagai pembanding digunakan pada penelitian ini karena merupakan antioksidan sekunder yang mampu berikatan dengan radikal bebas. Selain itu, aktivitas antioksidannya juga sangat tinggi, dan relatif mudah diperoleh (Hasmila et al., 2019).



Gambar 2. Krim Nanopartikel EEDS

Hasil pengukuran aktivitas antioksidan (Tabel 1) pada EEDS menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> 87,702 bpj dan nilai IC<sub>50</sub> sistem nanopartikel EEDS diperoleh sebesar 80,70 bpj yang tergolong antioksidan kuat (IC<sub>50</sub> 50-100 bpj). Hasil tersebut menunjukkan bahwa modifikasi larutan EEDS menjadi larutan sistem nanopartikel EEDS dapat meningkatkan aktivitas antioksidan. Adanya peningkatan aktivitas antioksidan dikarenakan kemampuan sediaan nanopartikel dalam meningkatkan kestabilan senyawa antioksidan dan meningkatkan luas permukaan dari ekstrak, sehingga kontak antara senyawa antioksidan dan radikal bebas lebih besar dan lebih aktif dalam penurunan efek radikalnya (Biswas, 2014 dan Mappamasing et al., 2015).

Tabel 1. Hasil Pengukuran Aktivitas Antioksidan

Sampel		Rata-rata Nilai IC <sub>50</sub> ±SD
Vitamin C		6,25±0,143
EEDS		87,70±0,149
Sistem Nanopartikel EEDS	F1	80,70±0,170
	F2	73,48±0,143
	F3	65,24±0,149
Losio	F1	83,34±0,130
	F2	74,69±0,131
	F3	64,26±0,129
Krim	F1	84,32±0,133
	F2	75,35±0,130
	F3	63,74±0,120

Hasil pengukuran aktivitas antioksidan sediaan losio dan krim nanopartikel EEDS mengalami peningkatan seiring dengan meningkatnya nanopartikel EEDS. Penelitian Hakim et al., (2020) menunjukkan bahwa sediaan lulur krim EEDS pada konsentrasi 1,4%; 2,8%; dan 4,2% menghasilkan IC<sub>50</sub> sebesar 30,72; 26,82; 24,03 bpj. Perbedaan nilai IC<sub>50</sub> tersebut dapat dipengaruhi oleh sumber bahan aktif yang berasal dari tempat yang berbeda, sehingga bahan memiliki jumlah kandungan kimia yang berbeda. Selain itu, lama waktu ekstraksi, konsentrasi EEDS yang digunakan, dan bahan basis yang digunakan juga dapat mempengaruhi hasil. Berdasarkan analisis statistika diperoleh nilai signifikansi aktivitas antioksidan antara bentuk sediaan losio dan krim pada semua formula menunjukkan  $p > 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa

bentuk sediaan semipadat losio dengan krim dengan komposisi dan kandungan bahan tambahan yang berbeda, tidak mempengaruhi aktivitas antioksidan dari EEDS dalam sistem nanopartikel, yang ditunjukkan melalui nilai IC<sub>50</sub>.

## SIMPULAN

Hasil dari penelitian disimpulkan bahwa EEDS yang diformulasikan dalam bentuk sediaan losio memiliki kemampuan menangkal radikal bebas yang setara dengan EEDS yang diformulasikan dalam sediaan krim, dan aktivitas antioksidan kedua sediaan termasuk dalam kategori antioksidan kuat. Bahan tambahan di dalam sediaan tidak mempengaruhi aktivitas dari EEDS yang telah dibuat dalam sistem nanopartikel.



## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis tujukan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian (LP2M) Universitas Wahid Hasyim dalam mendukung penelitian melalui hibah penelitian DIPA Unwahas tahun 2021.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bilia, A. , Isacchi, B. , Righeschi, C. , Guccione, C. dan Bergonzi, M., 2014, Flavonoids Loaded In Nanocarriers: An Opportunity to Increase Oral Bioavailability And Bioefficacy, *Food and Nutrition Science*, **5**(13), 1212-1327.
- Biswas, A.K., Islam, M.R., Choudhury, Z.S., Mostafa, A., dan Kadir, M.F., 2014, Nanotechnology based approaches in cancer therapeutics, *Nanoscience and Nanotechnology*, **5**, 11.
- Bora, A., Deshmukh, S., & Swain, K, 2014, RECENT ADVANCES IN SEMISOLID DOSAGE FORM. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **5**(9), 3596.
- Desmiaty, Y., Rahmat, D., & Afifah, H, 2017, *Preparation Of Nanoparticles Containing Soursop (Annona Muricata L.) Leaves Extract Using Gelation Ionic Method And Determination Of Its Antioxidant Activity*.
- Depkes RI., 2008, Farmakope Herbal Indonesia Edisi II, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 453-456.
- Dominica, D., dan Handayani, D., 2019, Formulasi dan Evaluasi Sediaan *Lotion* dari Ekstrak Daun Lengkek (*Dimocarpus Longan*) sebagai Antioksidan, *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **6**(1), 2580-8303.
- Hakim, Z.R., Meliana, D., dan Utami, P.I., 2020, Formulasi dan Uji Sifat Fisik Sediaan Lulur Krim dari Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) serta Penentuan Aktivitas Antioksidannya, *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, **7**(2), 135-142.
- Hasmila, I., Natsir, H., & Soekamto, N. H., 2019, Phytochemical analysis and antioxidant activity of soursop leaf extract (*Annona muricata* Linn.), *Journal of Physics: Conference Series*, **1341**(3).
- Haque, F. A. K, 2015, Karakteristik Nanoemulsi Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale* var. *amarum*), *Skripsi*, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Mappamasing, F., Anwar, E., Mun'im, A., 2017, Formulasi, Karakterisasi dan Uji Penetrasi In Vitro Resveratrol Solid Lipid Nanopartikel Dalam Krim Topikal, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **13**(2), 137-144.
- Mohammed, M. A., Syeda, J. T. M., Wasan, K. M., & Wasan, E. K., 2017, An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery, In *Pharmaceutics* (Vol. 9, Nomor 4). MDPI AG.
- Nikam, A. P., Ratnaparkhiand, M. P., & Chaudhari, S. P., 2014, *NANOPARTICLES-AN OVERVIEW*. **3**(5), 1121–1127. [www.ijrdpl.com](http://www.ijrdpl.com)
- Simangunsong, M. C., Pangkahila, W., Gede, A. A., & Wiraguna, P., 2021, *Topical administration of 40% soursop (Annona muricata) leaves extract cream prevented melanin elevation in UVB-rays exposed guinea pigs (Cavia porcellus) skin*.
- Nanocomposix, 2012, Zeta Potential Analysis Of Nanoparticles Vol 1.1., *NanoComposix*, SanDiego.
- Pal, S.L., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P., dan Manavalan, R., 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **1**(6), 228–234.
- Pambudi, S.R., 2018, Pembuatan dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan-Natrium Tripolifosfat, *Skripsi*, Universitas Wahid Hasyim Semarang.
- Prihantini, M., 2012, Isolasi Suatu Senyawa Antioksidan dari Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.), *Tugas Akhir*, Institut Teknologi Bandung.
- Prihantini, M., Rochman, M. F., Azizah, N., dan Setya, N. F., 2021, Formulasi Dan Uji Stabilitas Antioksidan Krim Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Menggunakan Metode Cycling Test, *Jurnal Cendekia Eksakta*, **6**(2), 88-93.
- Prihantini, M., Zulfa, E., Prastiwi, L.D., dan Yulianti, I.D., 2019, Pengaruh Waktu Ultrasonikasi Terhadap Karakteristik Fisik Nanopartikel Kitosan Ekstrak Etanol Daun Suji (*Pleomele angustifolia*) dan Uji Stabilitas Fisika Menggunakan Metode Cycling Test, *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, **16**(2), 125-1333.

- Strambeanu, N., Demetrovici, L., Dragos, D., & Lungu, M., 2015, Nanoparticles: Definition, classification and general physical properties. In *Nanoparticles' Promises and Risks: Characterization, Manipulation, and Potential Hazards to Humanity and the Environment* (hal. 3–8). Springer International Publishing.
- Tristantini, Dewi., Alifah, I., Bhayangkara, T. P., dan Jason, G. J, 2016, Pengujian Aktivitas Antioksidan Menggunakan Metode DPPH pada Daun Tanjung (*Mimusops elangi* L.), *Prosiding Seminar Nasional Teknik Kimia "Kejuangan"-UPN Veteran Yogyakarta*.