

FORMULASI DAN UJI STABILITAS ANTIOKSIDAN KRIM NANOPARTIKEL KITOSAN-EKSTRAK ETANOL DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) MENGUNAKAN METODE CYCLING TEST

Malinda Prihantini*, Danang Novianto Wibowo, Nur Azizah, Noprillan Fine Setya

Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim

Jl. Menoreh Tengah X/22, Sampangan, Semarang 50236.

*Email: malindap@unwahas.ac.id

Abstrak

Ekstrak etanol (70%) daun sirsak mengandung flavonoid yang bersifat tidak stabil terhadap suhu tinggi, pH dan cahaya. Sistem nanopartikel dengan penyalut kitosan mengenkapsulasi flavonoid dan melindungi dari ketidakstabilan. Sediaan krim meningkatkan akseptabilitas dan kenyamanan penggunaan. Penelitian ini bertujuan melakukan formulasi dan mengetahui stabilitas antioksidan krim nanopartikel ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) setelah 6 siklus penyimpanan cycling test. Daun sirsak diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Nanopartikel EEDS dibuat menggunakan metode gelasi ionik dengan magnetic stirrer. Kemudian dibuat sediaan krim dengan variasi konsentrasi EEDS F1 (100 mg), F2 (200 mg), F3 (300 mg). Sediaan krim nanopartikel EEDS disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam dan 40°C selama 24 jam (1 siklus) selama 6 siklus dan dibandingkan aktivitas antioksidannya sebelum dan sesudah cycling test. Karakteristik sediaan dianalisis secara deskriptif, sedangkan aktivitas antioksidan dianalisis menggunakan Paired Sample T-test. Krim nanopartikel EEDS F1, F2, dan F3 memiliki warna putih, bentuk semi padat, homogen, pH 5-6 sesuai pH kulit, daya sebar 5-6 cm, daya lekat 3-5, dan viskositas sesuai rentang SNI 16-4399-1996. Aktivitas antioksidan F1, F2, dan F3 mengalami penurunan setelah disimpan selama 6 siklus cycling test dengan signifikansi <0,05, tetapi masih termasuk dalam kategori antioksidan kuat.

Kata kunci: *Annona muricata*, antioksidan, freeze-thaw, sirsak, stabilitas

PENDAHULUAN

Daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan (Prihantini, 2012). Namun, flavonoid bersifat tidak stabil terhadap faktor lingkungan seperti temperatur, pH, dan cahaya (Bilia dkk, 2014). Sistem nanopartikel dengan penyalut kitosan mampu melindungi dan mempertahankan stabilitas flavonoid melalui enkapsulasi dalam matriks nanopartikel (Mohanraj dan Chen., 2006). Nurviana dkk., (2020) membuktikan bahwa modifikasi ekstrak biji limus menjadi nanopartikel ekstrak biji limus dapat meningkatkan aktivitas antioksidan, ditunjukkan dengan penurunan IC₅₀ dari 9,127 ppm menjadi 1,166 ppm. Pambudi (2018) melakukan pembuatan sistem nanopartikel ekstrak etanol daun sirsak (EEDS) (*Annona muricata* L.) dengan penyalut kitosan-NaTPP menunjukkan bahwa sistem nanopartikel yang diperoleh memiliki ukuran partikel 180-256 nm, indeks polidispersitas ±0,5, potensial zeta >30mV, dan hasil kromatografi lapis tipis menunjukkan adanya kandungan flavonoid dalam sistem.

Sistem nanopartikel ekstrak etanol daun sirsak dalam bentuk larutan memiliki keterbatasan untuk diaplikasikan pada kulit. Pembuatan sediaan krim M/A mengatasi keterbatasan tersebut karena lebih mudah menyebar rata di kulit, tidak lengket, dan mudah dibersihkan sehingga meningkatkan akseptabilitas dan kenyamanan penggunaan (Rosen, 2005). Kestabilan krim ditunjukkan oleh kemampuan produk tersebut mempertahankan khasiat sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan (Martin dkk, 2008). *Cycling test* merupakan salah satu metode pengujian stabilitas dipercepat dalam suhu ekstrim dan dengan tingkat stres yang tinggi untuk menguji kestabilan emulsi terhadap peristiwa kristalisasi atau pengendapan (Niazi, 2004). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian melakukan formulasi sediaan krim nanopartikel EEDS dan melakukan pengujian stabilitas antioksidan dari sediaan tersebut setelah 6 siklus penyimpanan cycling test.

METODOLOGI

1. Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan adalah daun sirsak (*Annona muricata* L.) diperoleh dari Gunungpati, Semarang Jawa Tengah Indonesia, etanol 70%, kitosan, natrium tripolifosfat (NaTPP), asam asetat glasial, setil alkohol, asam stearat, metil paraben, propil paraben, DPPH, metanol dan asam askorbat (kualitas analitis), aquadest. Seluruh bahan kecuali dinyatakan lain, memiliki kualitas farmasetis diperoleh dari MKR Chemicals. Alat yang digunakan adalah PSA-Zeta Sizer (Horiba SZ-100), *magnetic stirrer* (Scilogex MS-H280-Pro), Evaporator (Heidolph), neraca analitik (Ohaus), seperangkat alat gelas (Pyrex), kompor elektrik (Maspion), mixer (Maspion), alat uji homogenitas berupa obyek glass, alat uji daya lekat, alat uji daya sebar, viscometer rion (VT-06), pH meter (HANNAJ0045115), mikropipet (Gibco), Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu), *Climatic chamber* (HWS – 70BX).

2. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirsak

EEDS diperoleh dari hasil maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Serbuk simplisia yang digunakan sebanyak 500 gram dan pelarut sebanyak 5 L. Maserasi pertama dengan rasio 1:7 selama 3 hari, kemudian remaserasi dengan rasio 1:3 bahan terhadap pelarut selama 3 hari dan diaduk sesekali. Kedua maserat dicampur kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50 derajat Celcius hingga menjadi ekstrak kental. Rendemen dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{Bobot ekstrak etanol daun sirsak}}{\text{Bobot serbuk simplisia daun sirsak}} \times 100\% \quad (1)$$

3. Pembuatan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Pembuatan nanopartikel EEDS dimulai dengan membuat larutan stok kitosan konsentrasi 0,2% b/v dalam asam asetat 1% b/v dan larutan stok NaTPP 0,1% b/v dalam aquadestilata, serta larutan stok EEDS 100 mg (FI), 200 mg (FII), dan 300 mg (FIII) dalam 1mL etanol 70%. Sebanyak 6 mL larutan kitosan dicampur dengan 1 mL larutan NaTPP dan 1 mL larutan EEDS (Prihantini dkk., 2019). Dilakukan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 1500 rpm selama 10 menit (Pambudi, 2018).

4. Karakterisasi Sistem Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Karakteristik sistem nanopartikel yang diuji meliputi penentuan ukuran partikel, potensial zeta, dan indeks polidispersitas menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*)-Zeta Sizer. Prinsip kerja alat ini dengan penembakan cahaya, kemudian cahaya akan ditangkap oleh detektor untuk menghasilkan informasi diameter, potensial zeta dan distribusi partikel (Pal dkk., 2011). Sebanyak 1 mL sampel dimasukkan dalam kuvet, kemudian dilakukan pembacaan oleh alat.

5. Pembuatan Krim Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Formula krim nanopartikel EEDS (Tabel 2) mengacu pada penelitian Sitompul dan Sutriningsih (2017) dengan berbagai modifikasi terhadap komposisi bahan yang digunakan berdasarkan hasil orientasi di laboratorium. Krim dibuat dengan mencampurkan bahan fase minyak yaitu asam stearat, setil alkohol, *adepts lanuae*, dan propil paraben (A) dengan bahan fase air yaitu trietanolamin, metil paraben, gliserin dan akuades (B) sedikit demi sedikit pada suhu 70 derajat Celcius. Campuran A dan B diaduk dengan *mixer* skala 1 hingga terbentuk basis krim. Terakhir, sistem nanopartikel ekstrak etanol daun sirsak ditambahkan kedalam basis krim dan diaduk hingga homogen (Sitompul dan Sutriningsih., 2017). Krim yang dihasilkan diuji karakteristiknya meliputi organoleptis, homogenitas, pH, daya sebar, daya lekat, dan viskositas.

Tabel 2. Formula krim nanopartikel EEDS

Bahan	Formula (%)			
	F0	F1	F2	F3
Nanopartikel EEDS (mg/mL)	-	100	200	300
Setil alkohol	3	3	3	3
Asam stearat	10	10	10	10
Propil paraben	0,1	0,1	0,1	0,1
Metil paraben	0,02	0,02	0,02	0,02
Parafin cair	1	1	1	1
<i>Adeps lanae</i>	5	5	5	5
TEA	3	3	3	3
Gliserin	10	10	10	10
<i>Aquadest add to</i>	100	100	100	100

6. Stabilitas Antioksidan Krim Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Sirsak

a. Uji Stabilitas Dengan Metode *Cycling Test*

Krim nanopartikel EEDS disimpan selama 24 jam di lemari pendingin dengan suhu 4°C dan 24 jam di *climatic chamber* pada bersuhu 40°C (1 siklus). Perlakuan diulangi sebanyak 6 kali (Cannell, 1984).

b. Uji Aktivitas Antioksidan

Krim nanopartikel EEDS ditimbang sebanyak 100 mg. Sampel dilarutkan dalam metanol pro analisis hingga diperoleh konsentrasi 1000 ppm, kemudian dibuat deret konsentrasi 15, 30, 60, 90, dan 120 ppm. Sebanyak 2 mL larutan DPPH 0,1 mM ditambahkan 1 mL larutan uji, dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Dihomogenkan dan diinkubasi pada kondisi terhindar dari cahaya selama ±30 menit. Absorbansi dibaca pada panjang gelombang 516 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis, dan perhitungan kadar dilakukan terhadap baku pembanding asam askorbat.

c. Analisis Data

Data karakteristik sediaan dianalisis secara deskriptif, sedangkan data aktivitas antioksidan dianalisis secara statistik menggunakan *Paired Sample T-test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil determinasi menunjukkan bahwa sampel yang digunakan benar merupakan tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) Hasil ekstrak kental EEDS diperoleh sebanyak 133 g sehingga rendemennya adalah 26,6%. Menurut Farmakope Herbal Indonesia (2008) rendemen ekstrak kental daun sirsak adalah tidak kurang dari 11,4%. Rendemen dapat dipengaruhi oleh metode ekstraksi, ukuran partikel simplisia, lama waktu ekstraksi, perbandingan simplisia terhadap pelarut dan jenis pelarut yang digunakan.

Diperoleh sistem nanopartikel EEDS dengan tampilan jernih berwarna hijau kekuningan. Hasil karakteristik sistem nanopartikel EEDS dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Karakteristik Sistem Nanopartikel EEDS

Formula	Ukuran Partikel (nm)	Indeks Polidispersitas	Potensial Zeta (mV)
FI	444,5	0,365	54,0
FII	551,7	0,517	51,4
FIII	612,8	0,556	41,3

Keterangan :

FI : Formula sistem nanopartikel dengan variasi konsentrasi konsentrasi EEDS 100 mg

FII : Formula sistem nanopartikel dengan variasi konsentrasi konsentrasi EEDS 200 mg

FIII: Formula sistem nanopartikel dengan variasi konsentrasi konsentrasi EEDS 300 mg

Sistem nanopartikel EEDS menunjukkan hasil larutan jernih berwarna kekuning-kuningan. Nanopartikel EEDS memiliki ukuran yang masuk dalam kisaran ukuran nanopartikel yaitu 10-1000

nm (Tiyaboonchai, 2003). Hasil nilai indeks polidispersitas menunjukkan distribusi partikel yang homogen atau seragam dimana rentang nilai indeks polidispersitas berada diantara 0 sampai dengan 1. Nanopartikel dengan indeks polidispersitas >0,7 menandakan distribusi ukuran yang sangat luas dengan partikel besar atau aglomerat yang berpotensi mengakibatkan sedimentasi (Nidhin dkk., 2008). Indeks polidispersitas 0,01-0,5 dapat dikatakan sistem berada dalam kondisi monodispersi dengan ukuran partikel yang seragam dan homogen (Haque, 2015). Berdasarkan nilai indeks polidispersitas, sistem nanopartikel EEDS yang dihasilkan termasuk kategori monodispersi.

Hasil nilai potensial zeta pada sistem nanopartikel EEDS >30 mV menunjukkan sistem memiliki kestabilan yang baik (Akhtar dkk, 2012). Nilai potensial zeta merupakan salah satu parameter stabilitas sistem dispersi koloidal terhadap kemungkinan terbentuknya aglomerat akibat pengaruh muatan partikel. Sistem nanopartikel dengan potensial zeta (+/-) 30 mV menunjukkan suspensi yang stabil (Mohanraj dan Chen, 2006). Di bawah nilai tersebut sistem nanopartikel dapat mengalami agregasi akibat interaksi antarpartikel (Nanocomposix, 2012).

Hasil pengamatan organoleptis dan homogenitas menunjukkan bahwa krim nanopartikel EEDS stabil ditandai dengan tidak adanya perubahan bau, warna, bentuk dan sediaan tetap homogen pada siklus 0 hingga siklus 6 seperti yang terlihat pada Tabel 4. Hasil pengamatan organoleptis dan homogenitas yang dilakukan Sitompul dan Sutriningsih (2017) terhadap krim ekstrak etanol daun sirsak menunjukkan hasil organoleptis berupa warna hijau, bau khas, bentuk kental dengan tekstur lembut dan homogen.

Tabel 4. Karakteristik sediaan krim nanopartikel EEDS

Formula	Organoleptis			Pengujian				
	Warna	Bentuk	Bau	Homogenitas	pH	Daya Sebar (cm)	Daya Lekat (Detik)	Viskositas (cP)
F0	Putih	Semi Padat	Khas	Homogen	6,09±0,02	6,37±0,06	3,92±0,05	18666,67±577,35
F1	Putih	Semi Padat	Khas	Homogen	5,40±0,02	6±0,10	4,14±0,04	21000±1000
F2	Putih	Semi Padat	Khas	Homogen	5,36±0,01	5,7±0,10	4,53±0,18	23000±1000
F3	Putih	Semi Padat	Khas	Homogen	5,25±0,02	5,4±0,10	5,84±0,25	32667±1527,53

Keterangan :

F0 : Krim tanpa EEDS

F1 : Krim dengan variasi konsentrasi sistem nanopartikel EEDS 100 mg

F2 : Krim dengan variasi konsentrasi sistem nanopartikel EEDS 200 mg

F3 : Krim dengan variasi konsentrasi sistem nanopartikel EEDS 300 mg

Hasil uji pH sesuai dengan karakteristik pH yang dapat diterima kulit yaitu pH 4,5-6,5 (Tranggono dan Latifah, 2007). Sediaan dengan pH lebih rendah daripada batas pH yang dapat diterima oleh kulit, dapat mengakibatkan iritasi kulit, sedangkan jika terlalu tinggi dapat mengakibatkan kulit bersisik. Hasil uji daya sebar F1, F2, dan F3 menunjukkan terjadinya penurunan dengan adanya peningkatan konsentrasi nanopartikel EEDS. Zulfa, dan Mufrod (2018) dalam penelitiannya tentang karakteristik fisik krim ekstrak kulit buah nenas dengan formula bahan tambahan yang sama dengan penelitian ini, menyatakan bahwa nilai daya sebar berbanding terbalik dengan nilai viskositas, yaitu ketika suatu sediaan semakin kental maka cenderung mengalami kesulitan saat diaplikasikan. Menurut Garg dkk. (2002), konsistensi semisolid yang sangat nyaman digunakan adalah yang memiliki daya sebar 5-7 cm.

Hasil pengujian daya sebar menunjukkan bahwa daya sebar menurun seiring dengan meningkatnya variasi konsentrasi nanopartikel EEDS. Hasil tersebut berbanding terbalik dengan hasil viskositas, semakin rendah viskositas suatu sediaan maka penyebaran akan semakin luas. Ningrum dkk., (2021) pada pengujian daya sebar lotion nanopartikel ekstrak terong belanda diameter yang dihasilkan lebih besar dibandingkan dengan lotion ekstrak terong belanda. Hal ini dikarenakan ukuran nanopartikel yang lebih kecil memberikan luas area kontak yang lebih besar, sehingga mampu menjangkau area yang lebih luas saat digunakan. Dampaknya, efek yang dihasilkan lebih optimal. Hasil uji daya lekat mengalami peningkatan seiring bertambahnya

konsentrasi nanopartikel EEDS. Penelitian Zulfa dan Mufrod (2018) mengenai karakteristik fisik krim ekstrak kulit buah nanas dengan formula bahan tambahan yang sama dengan penelitian ini, menyatakan bahwa daya lekat krim meningkat dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak, sejalan dengan nilai viskositas.

Nilai viskositas pada ketiga formula masih memenuhi rentang viskositas untuk sediaan krim menurut SNI 16-4399-1996 yaitu 2000 cP - 50.000 cP. Viskositas meningkat meningkatnya konsentrasi nanopartikel EEDS. Hal ini diduga berhubungan dengan karakteristik kitosan sebagai polimer yang bersifat menarik air dan menggunakannya untuk membentuk struktur tiga dimensi melalui ikatan hidrogen sehingga kitosan mengembang dan dapat meningkatkan viskositas.

Nilai IC_{50} F1, F2, dan F3 mengalami peningkatan setelah melalui proses *cycling test* pada siklus 6 tetapi aktivitas antioksidannya masih dalam kategori kuat. Penurunan aktivitas antioksidan selama masa penyimpanan dapat disebabkan oleh paparan suhu yang tinggi. Semakin tinggi suhu pemanasan, semakin banyak pula senyawa antioksidan yang rusak. Demikian juga dengan lama pemanasan, semakin lama waktu pemanasan senyawa antioksidan yang terdegradasi akan meningkat (Hanik, 2019). Hasil uji statistika terhadap aktivitas antioksidan pada siklus 0 dan siklus 6 dengan *Paired Samples T Tes* menunjukkan bahwa F1, F2 dan F3 memperoleh nilai Sig (2 tailed) < 0,05. Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara siklus 0 dengan siklus 6.

Tabel 5. Nilai IC_{50} Vitamin C, EEDS, Krim Nanopartikel EEDS

Siklus	Sampel	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Intesitas Antioksidan
	EEDS	87,702	Kuat
0 (sebelum <i>cycling test</i>)	F1	84,30 \pm 0,99	Kuat
	F2	74,27 \pm 1,38	Kuat
	F3	63,62 \pm 1,49	Kuat
6 (setelah <i>cycling test</i>)	F1	88,73 \pm 0,79	Kuat
	F2	78,89 \pm 0,96	Kuat
	F3	71,99 \pm 0,49	Kuat

KESIMPULAN

Krim nanopartikel EEDS F1, F2, dan F3 memiliki warna putih, bentuk semi padat, homogen, pH 5-6 sesuai pH kulit, daya sebar 5-6 cm, daya lekat 3-5 detik, dan viskositas sesuai rentang SNI 16-4399-1996. Aktivitas antioksidan F1, F2, dan F3 mengalami penurunan setelah disimpan selama 6 siklus *cycling test* dengan Sig (2 tailed) < 0,05, tetapi aktivitas antioksidan ketiga formula masih termasuk dalam kategori antioksidan kuat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih yang tiada terkira ditujukan kepada almarhumah apt. Elya Zulfa, M.Sc. sebagai inisiator dan penyusun metodologi pada peta jalan penelitian ini, yang senantiasa menunjukkan dedikasi dan tanggung jawabnya dalam kondisi apapun. Semoga Allah SWT menjadikan artikel ini sebagai amal jariyah beliau.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhtar, F., Rizvi, M.M.A., Kar, S.K., (2012), Oral Delivery of Curcumin Bound to Chitosan Nanoparticles Cured Plasmodium Yoellii Infected Mice. *Biotechnology Advances*, 30 (1), pp. 310- 320.
- Badan Standarisasi Nasional [BSN], (1996), Sediaan Tabir Surya, SNI 16-4399-1996, Jakarta.
- Bilia, A. R., Isacchi, B., Righeschi, C., dan Guccione, C., (2014), Flavonoids Loaded In Nanocarriers: An Opportunity to Increase Oral Bioavailability And Bioefficacy, *Food and Nutrition Science*, pp. 1212-1227.
- Cannell, J. S., (1984), Fundamental Of Stability Testing, *International Journal Of Cosmetic Science*, 7, pp. 291-303.
- Depkes RI., (2008), Farmakope Herbal Indonesia Edisi II, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, pp. 453-456.

-
- Garg, A., Anggarwal, D., Garg, S., Sigla, A.K., (2002), Spreadling of Semisolid Formulation: An Update, *Pharmaceutical Technology*, pp. 84-102.
- Hanik, F. M. P., (2019), Uji Stabilitas Fisik dan Aktivitas Antioksidan Masker *Peel Off* Ekstrak Etanol Biji Kedelai (*Glycine max*), *Skripsi*, Universitas Wahid Hasyim, Semarang.
- Haque, F. A. K., (2015), Karakteristik Nanoemulsi Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale* var. *amarum*), *Skripsi*, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Martin, A., Swarbrick, J., dan Cammarata, A., (2008), *Farmasi Fisik II Dasar-Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetika*, UI Press, Jakarta, pp. 1143-1164.
- Mohanraj U. J dan Y Chen, (2006), Nanoparticles – A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5(1), pp. 561-573.
- Nanocomposix, (2012), *Zeta Potential Analysis Of Nanoparticles Vol 1.1.*, NanoComposix, SanDiego.
- Niazi, S.K., (2004), *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Semisolid Products Volume 4*, CRC Press, Boca raton.
- Nidhin M., Indumathy R., Sreeram KJ., Nair BU, (2008), Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles of Narrow Size Distribution on Polysaccharide Templates, *Journal Bull. Mater. Sci.* 31 (1), pp. 93-96.
- Ningrum, W.A., Wirasti, Permadi, Y.W., Himmah, F.F., dan Ulfa, F., (2021), Uji Sediaan Lotion Nanopartikel Ekstrak Terong Belanda Sebagai Antioksidan, *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 14(1), pp. 101-104.
- Nurviana, V., Alifiar, L., Wulandari, W.T., Dewi, R., dan Nuraeni, R., (2020), Potensi Antioksidan Sediaan Nanopartikel Ekstrak Kernel Biji Limus (*Mangifera foetida* Lour), *Jurnal Farmasi Udayana*, pp. 144-151.
- Pal, S.L., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R., (2011), Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(06), 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., 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), pp. 125-1333.
- Rosen M., (2005), *Delivery system handbook for personal care and cosmetic products: technology, applications and formulations*, New York: William Andrew, pp. 881-908.
- Sitompul, E. L. N, dan Sutriningsih., (2017), Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*. L) dengan Metode 1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazil (DPPH) dan Uji Stabilitas Formulasi Sediaan Krim, *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 2(2).
- Tiyaboonchai W., (2003), Chitosan Nanoparticles : A Promising System for Drug Delivery, *Naresuan University Journal*, 11(3), pp. 51-66.
- Tranggono, R. I dan Latifah. F., (2007), *Buku pegangan Ilmu Pegetahuan Kosmetik*, Jakarta, PT.Gramedia Pustaka Utama. 19-25.
- Zulfa, E., dan Mufrod, (2018), Evaluasi karakteristik fisika-kimia sediaan krim dan lotion ekstrak kulit buah nanas (*Ananas comosus* L. Merr), *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK)*, 15(2), pp. 41-47.