

PREPARASI, KARAKTERISASI, AKTIVITAS DAN STABILITAS NANOPARTIKEL EMAS RUTIN TRIHIDRAT 0.1 % DENGAN PVA 2.5 %

Setya Dewi Wulandari¹, Bambang Hernawan Nugroho²

^{1,2}Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia
Yogyakarta

ABSTRAK

Nanopartikel emas paling banyak diminati karena dapat digunakan sebagai sensor, katalis, mudah disintesis dan difungsionalisasi, biokompatibilitas (toksisitas rendah), dan sifat optik yang mudah diatur. Salah satu senyawa yang dapat digunakan untuk membantu proses tersebut adalah senyawa rutin. Rutin memiliki aksi fisiologis seperti antiinflamasi, antibakteri, antioksidan, dan antitumor. Namun sediaan yang dihasilkan pada penelitian sebelumnya tidak stabil karena mengalami agregasi yang cepat sehingga terjadi flokulasi pada sediaan, oleh karena itu dibutuhkan penambahan *stabilizer* seperti PVA agar agregasi tidak terjadi terlalu cepat dan sediaan tidak mengalami flokulasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengkarakterisasi dan meningkatkan stabilitas nanopartikel emas dengan penambahan PVA sebagai penstabil sediaan. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah nanopartikel emas dibuat dengan menggunakan metode *reductions*. Karakterisasi dan stabilitas dilakukan dengan melihat warna, panjang gelombang, ukuran partikel, PDI, zeta potensial, dan morfologi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nanopartikel emas sampel rutin trihidrat terbentuk dalam waktu ± 9 detik untuk perlakuan dan ± 5 detik untuk kontrol. Panjang gelombang seluruh formula berada dalam kisaran nanopartikel emas 500 – 550 nm pada jam ke 24. Ukuran partikel dan PDI dari formula terbaik (HAuCl₄ 900 μ L, rutin trihidrat 1000 μ L, dan PVA 525 μ L) nanopartikel emas yaitu 116,9 nm dan 0,049. Morfologi nanopartikel emas yang terbentuk berbentuk bulat, segitiga, persegi, segi lima, dan heksagonal. Hasil uji sitotoksik pada sel T47D didapatkan nilai *Inhibition Concentration* (IC₅₀) pada nanopartikel emas rutin trihidrate dengan PVA adalah 35.954 % dan IC₅₀ pada sel vero adalah 60,0499 % sehingga terbukti sediaan mampu meningkatkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D. Stabilitas sediaan dapat mencapai waktu hingga 5 minggu dengan dilihat dari parameter panjang gelombang, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial. Kesimpulannya adalah dengan menambahkan 525 μ L dari 2,5% PVA dapat memiliki aktivitas anti sel kanker T47D dan menstabilkan sediaan hingga 5 minggu.

Kata kunci: Rutin Trihidrat, PVA, Nanopartikel Emas, Aktivitas, Stabilitas.

1. PENDAHULUAN

Kanker adalah kanker yang paling sering menyebabkan kematian [1]. Banyak senyawa pada tanaman yang dapat dimanfaatkan untuk mengobati kanker seperti minyak atsiri, alkaloid dan flavonoid. Salah satu senyawa tanaman yang dapat digunakan sebagai anti kanker adalah rutin. Dengan adanya rutin, maka resistensi sel kanker terhadap agen kemoterapi dapat dihambat sehingga rutin

cocok digunakan baik sebagai agen kemoprevensi maupun agen pendamping kemoterapi (kokemoterapi).

Sintesis nanopartikel emas adalah salah satunya, karena dapat diaplikasikan sebagai sensor dan katalis [2, 3]. Namun biasanya nanopartikel emas distabilkan oleh agen pencegah agregasi seperti polimer (PVP, PVA) karena sifatnya yang tidak stabil. Modifikasi nanopartikel emas dengan PVA dilakukan dengan tujuan

untuk mengetahui aktivitas anti kanker, meningkatkan kestabilan dan reaktivitas nanopartikel [4]. Nanopartikel emas dengan metode biosintesis merupakan metode ramah lingkungan penghasil nanopartikel logam [5]. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat aktivitas, antikanker meningkatkan reaktivitas dan kestabilan sediaan nanopartikel emas rutin trihidrat dengan menggunakan penstabil PVA, karena belum pernah dilakukan sebelumnya khususnya menggunakan senyawa rutin trihidrat.

2. METODE

2.1 Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah rutin trihidrat (Sigma-aldrich), PVA (Sigma-aldrich), aqua pro injection, emas murni, HCl, HNO₃, 0.45 µm filter, sel kanker kepadatan, media kultur, dan alkohol 70% yang telah disediakan oleh Departemen Farmasi Universitas Islam Indonesia. Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah analytical balance (Mettler Toledo, Germany), micropipette (Thermo Scientific dan Finnipipette), Uv-Vis spectrophotometer (Hittachi), particle size analyzer (Horiba, Japan), ultrasonic homogenizer, FTIR, SEM, TEM, ELISA reader dan seperangkat alat gelas (pyrex).

2.2 Prosedur

2.2.1 Preparasi Sampel Rutin Trihidrat, Asam Kloroaurat, dan PVA

Dibuat rutin trihidrat 0,1 % dengan ditimbang 0,1 gram rutin trihidrat. dilarutkan dalam 100 ml campuran aqua pro injeksi dan alkohol 70% dengan perbandingan 1:1 sambil dipanaskan dan diaduk dengan magnetic stirrer pada suhu ± 70°C selama 30 menit. Dibuat asam kloroaurat 10.000 ppm dengan dilarutkan emas murni dari aneka tambang 1 gram dengan aquaregia (campuran dari larutan HCl 30 ml dan HNO₃ 10 ml) kemudian dipanaskan sampai semua logam (emas) melarut. Selanjutnya ditambahkan aquadest hingga volume total 100 ml. Dibuat PVA 2,5 % dengan melarutkan PVA 2,5 gram kedalam aquades dan diaduk hingga 100 ml. Kemudian di magnetic stirrer dengan 175 rpm suhu 60°C selama 24 jam. Setelah larut digunakan saringan 0,45 µm untuk menyaring residu PVA yang tidak larut.

2.2.2 Preparasi Nanopartikel Emas Rutin Variasi PVA

Disiapkan 1000 µL sampel rutin trihidrat 0,1% kemudian dimasukkan dalam microtube. Diambil dengan pipet asam kloroaurat 1 mM sebanyak 900 µL kemudian dimasukkan ke dalam microtube yang sudah berisi sampel rutin trihidrat 0,1% 1000 µL lalu diaduk selama 2 jam menggunakan magnetic stirrer. Larutan digunakan setelah 24 jam kemudian ditambah PVA 2,5 % sebanyak 25 µL sampai 1000 µL dengan interval antar formula sebanyak 25 µL. Larutan nanopartikel emas rutin bersama larutan PVA di stirrer selama 2 jam. Dibuat dalam 40 variasi formula.

2.2.3 Karakterisasi Nanopartikel Emas

Dilakukan observasi visual perubahan warna 40 formulasi nanopartikel emas. Perubahan warna keunguan menandakan sediaan sudah terbentuk nanopartikel emas [6]. Observasi panjang gelombang 40 formula nanopartikel emas dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer Uv-vis pada jam ke 0 dan 24 dalam rentang antara 400 nm sampai 600 nm. Pengukuran nanopartikel emas menggunakan PSA dilakukan untuk melihat ukuran partikel dan polydisperse index formula terbaik hasil karakterisasi sebelumnya. Pengukuran sampel pada range 2000-200 cm⁻¹ dengan menggunakan fourier transform infrared (FTIR) dilakukan untuk melihat profil gugus fungsi nanopartikel emas. Profil morfologi nanopartikel emas dilakukan dengan menganalisis formula terpilih menggunakan SEM yaitu dengan meneteskan sampel dengan jumlah yang kecil ke dalam kisi karbon berlapis tembaga, kemudian lapisan tipis sampel dibiarkan sampai mengering. Sedangkan TEM dilakukan dengan meneteskan sampel formula terpilih sebanyak 10 µl kedalam grid, kemudian didiamkan selama 1 menit. Volume residu pada grid diserap menggunakan kertas saring. Grid dikeringkan selama 30 menit dan selanjutnya diobservasi.

2.2.4 Uji Aktivitas Sel Kanker

MTT assay adalah metode yang digunakan untuk uji sitotoksik. Sel dengan kepadatan 10.000-50.000 sel/ml diambil sebanyak 100 µl, kemudian dimasukkan pada mikroplate (96 sumuran). Mikroplate diinkubasi selama 24 jam pada incubator CO₂ dengan suhu 37°C. Mikroplate yang

telah diinkubasi ditambahkan sampel uji sebanyak 100 µl dengan masing-masing kadar yang ditentukan dan diinkubasi kembali selama 24 jam pada *incubator* CO₂. Setelah itu ditambahkan media komplit yang baru sebanyak 100 l dan ditambahkan 10 µl MTT assay 0,5%. Kemudian, diinkubasi selama 3 jam pada *incubator* CO₂ dengan suhu 37°C. Mikroplate yang telah diinkubasi ditambahkan SDS 10% dan diinkubasi kembali selama 24 jam pada suhu ruangan dan gelap. Pembacaan hasil dilakukan menggunakan ELISA *reader* pada panjang gelombang 550 nm. Untuk analisis data, data absorbansi yang diperoleh dihitung untuk melihat viabilitas sel dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{ Hidup} = \frac{(A-C)}{(B-C)} \times 100 \%$$

Keterangan: A = Absorbansi sampel, B = Absorbansi kontrol sel, dan C = Absorbansi kontrol media. Nilai IC₅₀ dihitung menggunakan regresi linear antara konsentrasi ekstrak dengan % penghambatan (Arifah, I.S., dkk., 2015).

2.2.5 Uji Stabilitas

Observasi panjang gelombang serapan Uv-vis nanopartikel emas dan pengukuran nanopartikel emas menggunakan PSA dilakukan sampai 6 minggu menggunakan formula kontrol dan formula terpilih dari formulasi

variasi PVA untuk mengetahui batas kestabilannya. Formula kontrol adalah formula terbaik dari penelitian sebelumnya yang telah diseleksi dan hanya menggunakan asam kloroaurat dan rutin trihidrat. Sedangkan, formula terpilih adalah formula terbaik dari hasil formulasi variasi PVA sebagai penstabil yang dilihat dari perubahan warna, panjang gelombang, ukuran partikel dan polydisperse index.

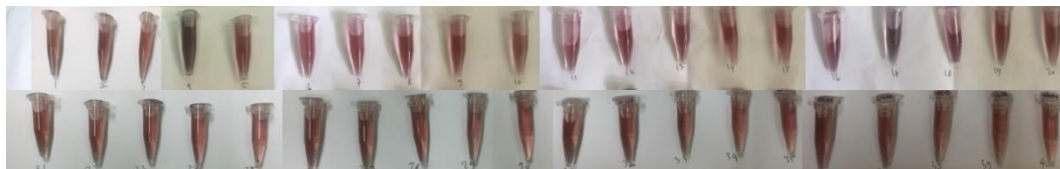
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Karakterisasi Nanopartikel

Emas

3.1.1 Hasil Observasi Visual Perubahan Warna Nanopartikel Emas

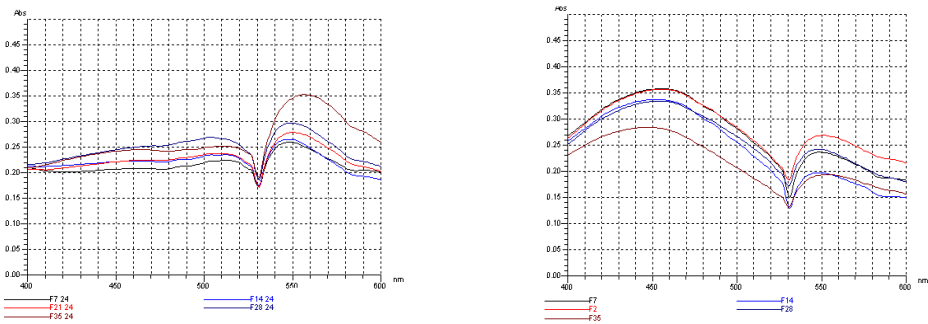
Dari pengamatan perubahan warna secara visual yang dilakukan, seluruh sediaan mengalami perubahan warna. Perubahan warna tersebut terjadi dalam hitungan detik yaitu ± 9 detik menjadi warna ungu atau gelap dan tidak mengalami perubahan hingga jam ke 24. Sehingga dapat disimpulkan sediaan sudah terbentuk nanopartikel emas yang menandakan terbentuknya nanopartikel emas karena banyak ion Au³⁺ yang tereduksi menjadi Au⁰ akibat tumbukan antarpartikel bioreduktor dan ion Au³⁺ yang sering terjadi [6]. Hasil perubahan warna dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Perubahan warna formula 1 - 20 (atas) dan formula 21 - 40 (bawah)

3.1.2 Hasil Observasi Panjang Gelombang Serapan Spektro Uv-Vis Nanopartikel Emas

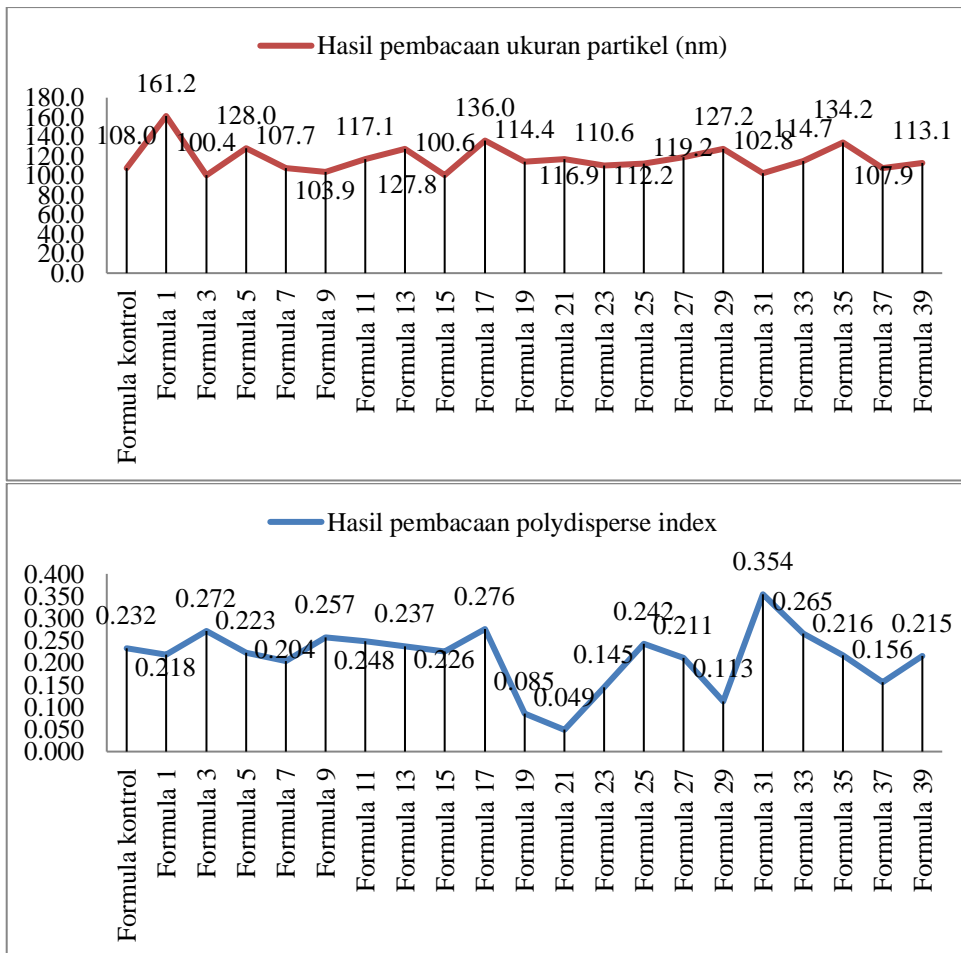
Hasil panjang gelombang serapan Uv-vis nanopartikel emas dari perwakilan 40 formula dapat dilihat di Gambar 2.



Gambar. 2. Hasil pembacaan spektro UV jam ke – 0 (kiri) dan jam ke – 24 (kanan)

Dari Gambar 2. hasil menunjukkan bahwa dari keempat puluh formula, seluruhnya terbentuk nanopartikel emas pada jam ke 24, karena menunjukkan panjang gelombang <500 nm pada jam ke

0 baik untuk formula kontrol maupun perlakuan. Sedangkan, untuk hasil pada jam ke 24 semua formula menunjukkan panjang gelombang >500 nm berada pada rentang 500 nm sampai 550 nm [7].



Gambar 3. Hasil pembacaan PSA ukuran partikel (atas) dan polydisperse index (bawah)

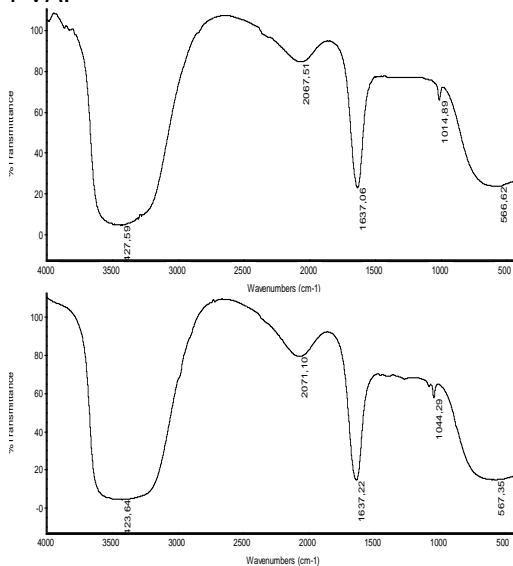
3.1.3 Hasil pengukuran nanopartikel emas menggunakan particle size analyzer (PSA)

Hasil pengukuran nanopartikel emas menggunakan PSA dari perwakilan 20 formula dapat dilihat di Gambar 3.

Dari Gambar 3. hasil menunjukkan bahwa dari kedua puluh formula semuanya menunjukkan ukuran partikel <120 nm baik untuk formula kontrol maupun perlakuan. Sedangkan, untuk hasil polydisperse index semua formula menunjukkan PDI <0.3. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan sudah terbentuk nanopartikel emas dikarenakan berada pada rentang <8 μm [8] dan dari nilai PDI yang berada pada rentang <0,7[9] yang menunjukkan bahwa sediaan memiliki distribusi partikel yang sangat baik. Dari hasil yang telah diperoleh, dipilih formula 21 sebagai formula terpilih dengan ukuran partikel dibawah rata-rata dan PDI paling kecil yaitu 0,049 untuk kemudian di lihat karakteristiknya menggunakan FTIR, SEM, TEM, begitu juga untuk uji aktivitas antikanker dan uji stabilitas.

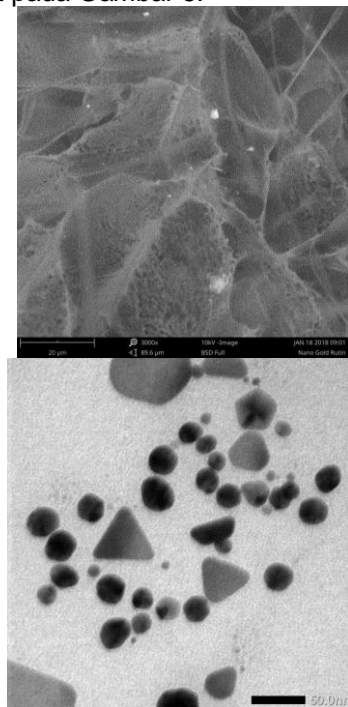
3.1.4 Hasil Profil Gugus Fungsi Nanopartikel Emas Fourier Transform Infrared (FTIR)

FTIR digunakan untuk menentukan kemungkinan gugus fungsional yang bertanggungjawab untuk mereduksi nanopartikel emas. Berikut tiga puncak serapan utama nanopartikel emas rutin trihidrat dengan PVA yang telah diamati pada 3423,64 cm^{-1} (OH- regangan luas), 1637,22 cm^{-1} (C alifatis $\equiv\text{C}$ - atau obligasi aromatik), dan 1044,29 cm^{-1} (-CO- ke -CC- antisymmetric ditambah regangan). Hasilnya menunjukkan bahwa ada kelompok-kelompok fungsional yang berbeda signifikan diantara nanopartikel emas rutin trihidrat saja dibandingkan nanopartikel emas rutin trihidrat dengan PVA.



Gambar 4. Spektrum FTIR Formula Kontrol (kiri) dan Perlakuan (kanan) 3.1.5 Hasil profil morfologi nanopartikel emas menggunakan SEM dan TEM

Morfologi nanopartikel emas dapat diketahui dengan *scanning electron microscopy* (SEM) dan *transmission electron microscopy* (TEM). Morfologi nanopartikel juga dapat dilihat dengan SEM yaitu dengan melihat bentuk partikel pada permukaan sampel melalui proses scan dengan menggunakan pancaran energi yang tinggi. Partikel nanopartikel emas rutin trihidrat yang terlihat adalah tidak beraturan. TEM yang digunakan adalah JEOL JEM dan dihitung pada 100 kv. Sampel yang digunakan untuk pengujian morfologi partikel nano dengan TEM adalah formula 21. Formula 21 dipilih karena memiliki ukuran yang kecil dan distribusi partikel terkecil dibandingkan dengan formula lainnya. Nanopartikel emas rutin trihidrat dengan PVA mempunyai bentuk yang bermacam-macam seperti bulat, segitiga, persegi, trapesium, pentagon, dan hexagon sehingga sudah sesuai dengan variasi nanopartikel emas[8]. Hasil dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Bentuk Nanopartikel dengan SEM dan TEM pada Perbesaran yang Berbeda

3.2 Hasil uji aktivitas sitotoksik pada sel T47D

Uji sitotoksik untuk melihat aktivitas antikanker dari nanopartikel emas rutin trihydrate pada formula terbaik, yaitu formula 21 dengan perbandingan rutin : HAuCl₄ : PVA (1000 µl : 900 µl : 525 µl) dan juga pada nanopartikel emas rutin trihydrate tanpa PVA terhadap kultur sel T47D (sel kanker payudara) dilakukan menggunakan metode MTT (microculture tetrazolium technique). Pada formula 21 dilakukan pengujian aktivitas dengan metode MTT assay dengan konsentrasi 50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,125%, 1,562%, dan 0,781%. Prinsip dari metode ini adalah pada sel hidup aktivitas mitokondria selalu konstan, sehingga peningkatan atau penurunan viabilitas sel berhubungan secara langsung dengan aktivitas mitokondria. Hasil uji antiproliferatif dengan nilai IC₅₀ dapat dibedakan dalam beberapa kategori yaitu : aktivitas antiproliferatif sangat kuat (IC₅₀<100ppm); aktivitas antiproliferatif sedang (100ppm>IC₅₀ atau IC₅₀<1000ppm) dan tidak memiliki aktivitas antiproliferatif (>1000ppm)[10]. Dari data dan hasil yang diperoleh pada Tabel 1 dapat diketahui bahwa sampel perlakuan mempunyai aktivitas antiproliferatif paling baik karena mempunyai nilai IC₅₀ paling kecil yaitu 35,954 ppm. Sampel perlakuan (menggunakan PVA) sudah mampu membunuh 50% sel MCF-7 hanya dengan konsentrasi 35,954 ppm. Nilai IC₅₀ isolat non polar B diperoleh dari mensubsitusikan Y= 50. Regresi linier isolat non polar B memiliki nilai koefesien korelasi kategori sangat kuat (>0,75 R atau R <0,99) karena nilai R yaitu 0,9[11].

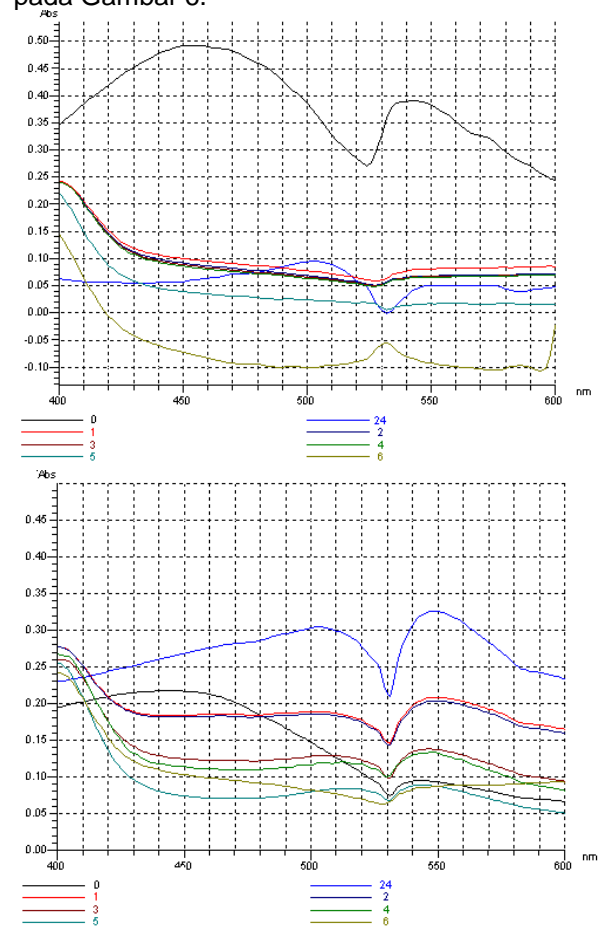
Tabel 1. Perbandingan Nilai IC₅₀ Nanopartikel Emas Rutin pada Sel T47D dan Sel Vero

Sampel	IC ₅₀ (ppm)	
	T47D	Vero
Perlakuan	35,954	60,0499
Kontrol	36,0303	58,9522

3.3 Hasil uji stabilitas

Hasil spektrofotometer Uv-vis menunjukkan bahwa dari formula kontrol, sediaan stabil saat jam ke 0 dan 24 namun mulai tidak stabil saat minggu ke 1 karena panjang gelombang sudah melebihi rentang nanopartikel emas (500-550 nm) yaitu mencapai 597 nm dengan absorbansi maksimal 0,080,

begitu juga saat minggu ke 6, sediaan juga lebih tidak stabil karena mencapai panjang gelombang 600 nm dengan absorbansi maksimal -0.023 dimana sudah berbeda signifikan dengan rentang karakteristik nanopartikel emas. Namun, untuk formula perlakuan (formula 21), sediaan stabil hingga minggu ke 5 yaitu dengan panjang gelombang 534 nm dan absorbansi 0,089serta tidak stabil pada minggu ke - 6 karena mencapai panjang gelombang 597 nmdan absorbansi 0,088. Sehingga dapat disimpulkan variasi PVA berhasil dapat meningkatkan kestabilan nanopartikel emas rutin trihidrat hingga 5 minggu dan hal ini sudah sesuai dengan penelitian sebelumnya[12] yang membuktikan PVA dapat menstabilkan nanopartikel emas hingga 4 minggu meskipun tidak dengan senyawa rutin. Hasil pembacaan Uv dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Overlay Uv Formula Kontrol (Kiri) dan Formula Perlakuan (Kanan)

Hasil PSA menunjukkan bahwa formula kontrol tidak stabil saat jam ke 24 hingga minggu ke 6 dari segi ukuran partikel dan polydisperse index.

Sedangkan formula 21 stabil mulai dari jam ke 0 hingga minggu ke 6 baik dari ukuran partikel maupun polydisperse index dikarenakan berada pada rentang <8 µm dan PI pada rentang <0,7[8, 9]. Dari segi zeta potensial pun formula 21 lebih stabil dibandingkan dengan formula kontrol karena lebih mendekati -30

mV[12], [13]yaitu -5,3 mV pada jam ke 24, meskipun nilai tersebut menandakan terjadinya agregasi yang cepat[15]. Hasil pengukuran nanopartikel emasmenggunakan PSA dari perwakilan formula kontrol dan perlakuan dapat dilihat di Tabel 2.

Tabel 2.Hasil pembacaan PSA berdasarkan waktu

Waktu	Formula kontrol			Formula 21		
	Particle size [nm]	PDI [Đ]	Zeta potential [mV]	Particle size [nm]	PDI [Đ]	Zeta potential [mV]
Jam ke-0	108.0 ± 4.4	0.232 ± 0.0	-2.7 ± 0.1	103.7 ± 2.0	0.325 ± 0.0	-3.0 ± 0.1
Jam ke-24	227.5 ± 35.9	0.895 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	110.8 ± 3.7	0.261 ± 0.1	-5.3 ± 0.5
Minggu ke-1	276.9 ± 6.5	1.247 ± 0.0	-	124.9 ± 13.3	0.380 ± 0.1	-
Minggu ke-2	275.0 ± 7.8	1.225 ± 0.1	-	104.8 ± 4.7	0.383 ± 0.0	-
Minggu ke-3	278.9 ± 20.2	1.210 ± 0.2	-	110.6 ± 16.2	0.382 ± 0.0	-
Minggu ke-4	274.8 ± 68.8	1.310 ± 0.4	-	136.2 ± 32.2	0.462 ± 0.1	-
Minggu ke-5	277.3 ± 70.6	1.189 ± 0.4	-	111.9 ± 2.1	0.186 ± 0.1	-
Minggu ke-6	234.6 ± 53.0	1.070 ± 0.4	-	106.3 ± 6.5	0.301 ± 0.1	-

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh dapat disimpulkan bahwa variasi PVA menyebabkan perbedaan yang cukup signifikan dari segi aktivitas sel kanker, kestabilan maupun karakteristik pada hampir seluruh formula yaitu dengan menambahkan PVA 525 µL dengan konsentrasi 2,5 % dapat memiliki aktivitas anti sel kanker T47D dan menstabilkan sediaan hingga 5 minggu.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementrian Riset dan Teknologi Tinggi Republik Indonesia atas dana yang disalurkan sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

DAFTAR PUSTAKA

[1] WHO, "WHO cancer factsheet no. 297," 2009.
 [2] M. Inayah, "Sintesis nanopartikel emas menggunakan bioreduktor dari ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai indikator kolorimetri keberadaan logam Zn.)," 2015.
 [3] L. M. Sanda and dkk., "Sintesis nanopartikel emas dengan metode reduksi menggunakan bioreduktor ekstrak daun ketapang (*Terminalia catappa*),," 2014.

[4] R. Nagarajan and et al., "Nanoparticles: synthesis, stabilization, passivation, and functionalization," *Wash. DC Am. Chem. Soc.*, 2008.
 [5] K. M. Moghaddam, "University of medical sciences, tehran, iran. J young investigation," 2010.
 [6] E. F. Yanti and T. Taufikurohmah, "Synthesis and characterization of nanogold using matrix cetostearyl alcohol as free radicals scavenging in cosmetic," *UNESA J Chem*, vol. 2, no. 1, 2013.
 [7] Annamalai, "Green synthesis, characterization and antimicrobial activity of Au NPs using *Euphorbia hirta* L. leaf extract," *Colloids Surf B Biointerfaces*, vol. 108, pp. 60–5, 2013.
 [8] A. Khan and et al., "Gold nanoparticles: synthesis and applications in drug delivery," *Trop J Pharm Res*, vol. 13, no. 7, p. 1169, 2014.
 [9] Anonym, "Zetasizer nano ZS training course," *UK Malvern*, pp. 1–120, 2010.
 [10] P. Prayong, S. Barusrux, and N. Weerapreeyakul, "Screening of Some Indigenous Thai Plants.," *Fitoterapia*, vol. 79, no. 7–8, p. 600, 2008.

- [11] J. Sarwono, *Statistik itu Mudah: Panduan Lengkap untuk Belajar 35 Komputerisasi Statistik Menggunakan SPSS* 16. Yogyakarta: Andi Publisher, 2009.
- [12] P. Pimpang and et al., "Monodispersity and stability of gold nanoparticles stabilized by using polyvinyl alcohol," *Chiang Mai J. Sci.*, vol. 38, no. 1, pp. 31–38, 2011.
- [13] S. A. Wissinga, O. Kayserb, and R. H. Muller, "Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery," *Adv Drug Deliv. Rev*, vol. 56, pp. 1257–1272, 2004.
- [14] C. Jacob, O. Kayser, and R. H. Müller, "Nanosuspensions as a new approach for the formulation for the poorly soluble drug tarazepide," *Int J Pharm*, vol. 196, pp. 161–164, 2000.
- [15] S. Honary and F. Zahir, "Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems - review (part 2)," *Trop. J. Pharm. Res.*, vol. 12, no. 2, pp. 265–273, 2013.