

Formulasi Dan Karakterisasi Sistem Penghantaran Nanopartikel α -mangostin Dengan Kitosan-Alginat Sebagai Polimer

Nurul Auliasari*, Hanina Liddini Hanifa, Anita Permatasari
Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut

*Corresponding author: nurul@uniga.ac.id

Abstract

The nanoparticle delivery system was created with the aim of targeting and optimizing pharmacological effects and minimizing side effects so that it is expected to be an alternative to new delivery systems that can provide greater benefits. Chitosan-based nanoparticle delivery system as a carrier for the active ingredient isolate α -mangostin which is a xanthone derivative and is known to have various activities but is known to have easily degraded properties which can affect the bioavailability of the α -mangostin. Therefore nanoparticle delivery system is made to maximize the delivery of the active substance to its target. This study aims to formulate and characterize α -mangostin nanoparticles with chitosan-alginate polymers using the ionic gelation method. This study was an experimental study in which α -mangostin isolates were formulated into a nanoparticle delivery system with various concentrations of chitosan; alginate; TPP ; and α -mangostin as follows: F1 (1 mg/mL; 5 mg/mL; 0.75 mg/mL; 0.0125 mg/mL), F2 (1 mg/mL; 5 mg/mL; 0.75 mg /mL; 0.0250 mg/mL) and F3 (1 mg/mL; 5 mg/mL; 0.75 mg/mL; 0.0500 mg/mL) using the ionic gelation method. Then characterization was carried out in the form of particle size analyzer, polydispersity index and entrapment efficiency. The results of the characterization of α -mangostin nanoparticles showed that F1 was the formula with the smallest particle size of 728.5 nm, a polydispersity index of 0.487 and an entrapment efficiency of >80%. Increasing the concentration of α -mangostin can increase the size of the particles formed, which means that increasing the concentration of the active substance used can affect the size of the particles.

Keywords: Nanoparticle, α -mangostin, chitosan, ionic gelation

Abstrak

Sistem penghantaran nanopartikel dibuat dengan tujuan untuk menargetkan dan mengoptimalkan efek farmakologis obat serta meminimalisir efek samping obat sehingga diharapkan mampu menjadi alternatif sistem penghantaran obat baru yang dapat memberikan manfaat lebih besar. Sistem penghantaran nanopartikel berbasis kitosan sebagai pembawa bahan aktif isolat α -mangostin yang merupakan turunan xanthon dan diketahui memiliki berbagai aktivitas namun diketahui memiliki sifat mudah terdegradasi yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas α -mangostin tersebut. Oleh karena itu sistem penghantaran nanopartikel dibuat untuk memaksimalkan penghantaran zat aktif menuju ke targetnya. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan formulasi dan karakterisasi nanopartikel α -mangostin dengan polimer kitosan-alginat menggunakan metode gelasi ionik. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dimana isolat α -mangostin yang diformulasikan ke dalam sistem penghantaran nanopartikel dengan variasi konsentrasi kitosan; alginat; TPP ; dan α -mangostin sebagai berikut: F1 (1 mg/mL; 5 mg/mL; 0,75 mg/mL; 0,0125 mg/mL), F2 (1 mg/mL; 5 mg/mL; 0,75 mg/mL; 0,0250 mg/mL) dan F3 (1 mg/mL; 5 mg/mL; 0,75 mg/mL; 0,0500 mg/mL) menggunakan metode gelasi ionik. Kemudian dilakukan karakterisasi berupa uji ukuran partikel, indeks polidispersitas dan efisiensi penjerapan. Hasil karakterisasi nanopartikel α -mangostin menunjukkan bahwa F1 merupakan formula dengan ukuran partikel paling kecil yaitu 728,5 nm dan indeks polidispersitas 0,487 serta efisiensi penjerapan >80%. Peningkatan konsentrasi α -mangostin dapat meningkatkan ukuran partikel yang terbentuk, yang artinya peningkatan konsentrasi zat aktif yang digunakan dapat mempengaruhi ukuran partikel

Kata kunci: Nanopartikel, α -mangostin, kitosan, gelasi ionik

PENDAHULUAN

Seiring perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi terutama pada sediaan obat, kini banyak dikembangkan suatu sistem

penghantaran obat untuk mengatasi beberapa kekurangan yang dimiliki oleh bentuk sediaan konvensional. Pada sebagian besar kasus bentuk sediaan konvensional, sedikitnya

jumlah dosis yang dapat mencapai target, sementara sebagian lainnya larut di dalam tubuh pada saat menuju target dikarenakan sifat fisikokimia zat itu sendiri (Iswandana dkk, 2013). Dilansir dari majalah farmaseutika tahun 2012 pada beberapa kasus tahapan awal molekul obat yang terjadi pada sediaan konvensional ialah tidak dapat menembus membran dengan baik sehingga ketersediaan hayati senyawa dalam sirkulasi sistemik maupun jaringan yang sakit menjadi sangat rendah. Beberapa kelebihan dari sistem penghantaran obat adalah dapat mengatur ukuran partikel, menentukan target pengobatan dan pelepasan obat, serta memaksimalkan kerja dan efek terapeutik dari sediaan (Iswandana dkk, 2013). Salah satu sistem penghantaran obat yang banyak dikembangkan hingga saat ini adalah sistem penghantaran berbasis nanopartikel yaitu teknologi yang memiliki ukuran 10-1000nm (Noval & Malahayati, 2021).

Sistem penghantaran nanopartikel dibuat dengan tujuan untuk mengatasi kelarutan bahan aktif yang sukar larut, meningkatkan bioavailabilitas yang rendah, meningkatkan stabilitas bahan aktif dari degradasi lingkungan sehingga diharapkan mampu menjadi alternatif sistem penghantaran baru yang dapat memberikan manfaat lebih besar (Abdassah, 2017).

Pada penelitian ini, dibuat sistem penghantaran nanopartikel berbasis kitosan sebagai *nanocarier*/pembawa bahan aktif berupa isolat α -mangostin. α -mangostin merupakan turunan xanthon yang diketahui memiliki berbagai aktivitas salah satunya yaitu sebagai antibakteri, senyawa α -mangostin sendiri berupa zat berwarna kuning, tidak larut dalam air, larut dalam methanol, eter, aseton, etil asetat, dan kloroform, senyawa α -mangostin diketahui memiliki sifat mudah terdegradasi sehingga berpengaruh terhadap bioavailabilitasnya yang rendah. Oleh karena itu sistem penghantaran nanopartikel dibuat untuk memaksimalkan penghantaran α -mangostin tersebut menuju ke targetnya (Mehtab & Nizam, 1988).

Nanopartikel adalah partikel koloid dengan diameter kisaran 1-1000 nm yang digunakan untuk mengenkapsulasi, mengadsorpsi atau secara kimia menempelkan bagian senyawa aktif. Nanopartikel merupakan sistem

penghantaran obat dengan memodifikasi kinetika, distribusi dan pelepasan obat yang terikat. Nanopartikel dikembangkan sebagai pendekatan penting untuk sistem penghantaran obat konvensional, protein rekombinan, vaksin dan yang terbaru adalah nukleotida obat dengan memodifikasi kinetika, distribusi dan pelepasan obat yang terikat (Wang et al, 2020). Metode gelasi ionik merupakan metode yang banyak digunakan dalam pembuatan nanopartikel dikarenakan prosesnya yang sederhana, tidak menggunakan pelarut organik, dan dapat dikontrol dengan mudah (Samudra et al., 2021).

Pada formulasi nanopartikel yang akan dibuat, kitosan dipilih karena memiliki sifat yang tidak beracun, *biocompatible*, *biodegradable*. Selain itu kitosan memiliki kemampuan dalam mengontrol pelepasan zat aktif. Untuk membentuk nanopartikel sambung silang kitosan, bahan yang digunakan adalah kitosan dan tripolifosfat (TPP). Penambahan TPP bertujuan untuk membentuk sambung silang ionik antara molekul kitosan sehingga dapat digunakan sebagai *cross linker*. Pembentukan ikatan sambung silang ini akan memperkuat kekuatan mekanis dari partikel yang terbentuk (Iswanda et al., 2013).

Berdasarkan latar belakang diatas maka akan dilakukan formulasi dan karakterisasi sistem penghantaran nanopartikel α -mangostin menggunakan polimer kitosan-alginat sebagai polimer untuk membantu memaksimalkan efek terapeutik dari α -mangostin. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melakukan formulasi dan karakterisasi nanopartikel α -mangostin kitosan-alginat dengan metode gelasi ionik.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi isolat α -mangostin (Lab Kimia Organik-FMIPA UNIGA), aquabidest, aquadeion (ONELAB[®]), etanol 96% (Daya Chemical[®]), kitosan (Nitra Kimia[®]), TPP (SIGMA-ALDRICH[®]), alginat (CV. Vemetro Putra[®]).

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Particle Size Analyzer* (HORIBA[®]), ultrasentrifuga (DLAB[®]), tabung sentrifuga 15 mL, vial gelas, mikropipet, jarum suntik 1 mL,

cool box, *cool gel*, timbangan analitik (*KERN*[®]), magnetik stirer, sonikasi (*GTSONIC*[®]), *stop watch*, pipet tetes, gelas kimia 50 mL, gelas ukur 10 mL (Iwaki Pyrex[®]).

Metode

Formulasi nanopartikel α -mangostin

Kitosan-alginat dibuat dengan mencampurkan 1 mg/mL kitosan dan alginat pada berbagai konsentrasi yaitu 5 mg/mL; 6,25 mg/mL; dan 7,5 mg/mL ke dalam mortir panas yang berisi aquabidest kemudian digerus kuat hingga homogen dan dilanjutkan dengan proses pencampuran menggunakan *magnetic stirrer* (Ismail dkk, 2014). Selanjutnya α -mangostin yang telah dibuat larutan stok 1000 ppm diambil masing-masing sebanyak 18,75 μ L (konsentrasi 0,0125 mg/mL); 37,5 μ L (konsentrasi 0,0250 mg/mL); dan 75 μ L (konsentrasi 0,0500 mg/mL) untuk kemudian ditambahkan ke dalam campuran polimer kitosan-alginat hasil optimasi terbaik dibawah magnetik stirer pada suhu ruang (Ragasa et al, 2010). Kemudian TPP dengan konsentrasi 0,75 mg/mL ditambahkan ke dalam campuran larutan kitosan-alginat yang mengandung α -mangostin dalam bentuk tetesan-tetesan menggunakan jarum suntik 1 mL dibawah magnetik stirer (perbandingan larutan kitosan-alginat terhadap TPP adalah 5:2). Larutan kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 50 menit. Lapisan supernatan dipisahkan, sedangkan endapan yang terbentuk diresuspensi dalam 1,5 mL aquadeion dengan bantuan ultrasonikasi selama 10 menit.

Karakterisasi nanopartikel

Ukuran partikel dan indeks polidispersitas

Evaluasi ukuran partikel dan indeks polidispersitas dilakukan dengan mengambil 5 mL nanopartikel berbasis kitosan yang mengandung α -mangostin, diameternya diukur menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*) dimana alat ini akan menganalisis fluktuasi berdasarkan penghamburan cahaya.

Evaluasi efisiensi penjerapan

Evaluasi efisiensi penjerapan formula nanopartikel dilakukan dengan menentukan kurva kalibrasi dari α -mangostin pada panjang

gelombang 316 nm (Liana, 2014). Kemudian supernatan dari hasil sentrifugasi nanopartikel pada masing-masing konsentrasi diambil sebanyak 5 mL kemudian diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 316 nm (Liana, 2014). Hasil absorbansi yang diperoleh dari pengukuran supernatan tersebut dapat dihitung sebagai kadar α -mangostin yang tidak terjerap/terenkapsulasi di dalam nanopartikel atau α -mangostin bebas. Adapun persen efisiensi penjerapan senyawa α -mangostin dapat dihitung menggunakan rumus dibawah ini.

$$\% EE = \frac{a - b}{a} \times 100$$

keterangan :

- % EE = persen efisiensi enkapsulasi
- a = konsentrasi awal zat aktif
- b = konsentrasi zat aktif yang tidak terjerap

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan formulasi dan karakterisasi sistem penghantaran nanopartikel α -mangostin dengan kitosan-alginat sebagai polimer yang dilakukan secara eksperimental di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Garut dan Laboratorium Pusat Nanosains dan Nanoteknologi Institut Teknologi Bandung. Penelitian ini diawali dengan optimasi formula nanopartikel yang dibuat dengan metode gelasi ionik menggunakan kitosan sebagai polimer. Kitosan memiliki gugus amino yang mengalami protonasi sehingga membentuk NH_3^+ yang kemudian membentuk ikatan sambung silang dengan sodium tripolifosfat (STPP) (Mohanraj et al, 2007). Dalam kombinasinya, formula nanopartikel ditambahkan dengan natrium alginat untuk mempertahankan muatan negatif dalam kondisi asam yang ideal untuk membentuk kompleks dengan kation polivalen seperti kitosan, kation bertindak sebagai penghubung antara rantai polimer anionik membentuk jaringan hidrogel yang dapat mengontrol pelepasan sediaan (Loquercio et al, 2015). Adapun formulasi dan hasil evaluasi nanopartikel dapat dilihat pada Tabel 1. dibawah ini.

Tabel 1. Formulasi nanopartikel (kitosan-alginat)-TPP (Nanopartikel Kosong) dengan variasi konsentrasi natrium alginat

Kitosan	Konsentrasi (mg/mL)			α -Mangostin	Perbandingan	
	Alginat	TPP			Kitosan-Alginat	TPP
1	5 6,25 7,5	0,75	-	5	2	

Tabel 2. Hasil optimasi nanopartikel dengan variasi konsentrasi natrium alginat (nanopartikel kosong)

Formula	Konsentrasi (mg/mL)			α -Mangostin	Perbandingan		Hasil	
	Kitosan	Alginat	TPP		Kitosan-Alginat	TPP	Ukuran Partikel (nm)	Indeks Poldispersitas
F1		5					672,1	0,594
F2	1	6,25	0,75	-	5	2	707,1	0,465
F3		7,5					1458,9	0,545

Berdasarkan data hasil optimasi pada tabel diatas, diperoleh ukuran partikel nanopartikel berbasis kitosan-alginat sebagai polimer pada rentang 672,1-1458,9 nm dengan rentang indeks poldispersitas 0,465-0,594. Adapun berdasarkan ukuran nanopartikel, nanopartikel pada F1 menunjukkan ukuran yang paling kecil dibandingkan dengan F2 dan F3. Hasil tersebut sejalan dengan semakin besarnya konsentrasi natrium alginat yang digunakan yaitu F1 (5 mg/mL); F2 (6,25 mg/mL); dan F3 (7,5 mg/mL). Sementara itu, nilai indeks poldispersitas untuk ketiga formula masih berada pada rentang indeks poldispersitas yang baik yaitu 0,01-0,6 yang menunjukkan kategori monodispersi. Nilai indeks poldispersitas ini menunjukkan distribusi ukuran partikel yang merupakan

karakteristik yang penting dalam mempengaruhi *drug loading*, pelepasan obat dan stabilitas. (Amyliana et al, 2021). Indeks poldispersitas dikategorikan menjadi 2, yaitu monodispersi pada rentang 0,01-0,6 sedangkan kategori poldispersi adalah > 0,6 (Kulkarni & Feng, 2013).

Selanjutnya, berdasarkan hasil optimasi formula nanopartikel kosong dengan berbagai variasi konsentrasi natrium alginat maka F1 dipilih sebagai formula optimum untuk dilanjutkan pada tahap formulasi nanopartikel α -Mangostin. Hasil evaluasi formulasi nanopartikel α -Mangostin dapat dilihat pada Tabel 3 dibawah ini.

Tabel 3. Hasil evaluasi nanopartikel (kitosan-alginat)-TPP yang mengandung Isolat α -Mangostin

Formula	Konsentrasi (mg/mL)			α -Mangostin	Perbandingan		Hasil	
	Kitosan	Alginat	TPP		Kitosan-Alginat	TPP	Ukuran Partikel (nm)	Indeks Poldispersitas
F1	1	5	0,75	0,0125	5	2	728,5	0,487
F2	1	5	0,75	0,0250	5	2	759,0	0,405
F3	1	5	0,75	0,0500	5	2	1561,2	0,572

Konsentrasi isolat α -mangostin yang digunakan pada penelitian ini adalah merujuk pada Pothitirat et al, 2009 dalam Ragasa et al. 2010, dimana pada artikel tersebut dijelaskan bahwa α -mangostin memiliki aktivitas sebagai antimikroba pada rentang nilai MIC (*Minimum Inhibition Concentration*) atau KHM (Konsentrasi Hambat Minimum) pada rentang konsentrasi 12,5-50 $\mu\text{g/mL}$. Oleh karena itu pada penelitian ini digunakan konsentrasi α -mangostin pada formula nanopartikel berturut-turut untuk F1, F2 dan F3 adalah 12,5 $\mu\text{g/mL}$ atau 0,0125 mg/mL; 25 $\mu\text{g/mL}$ atau 0,0250 mg/mL; dan 50 $\mu\text{g/mL}$ atau 0,0500 mg/mL.

Berdasarkan data evaluasi nanopartikel α -mangostin diperoleh data ukuran partikel pada rentang 728,5-1561,2 nm untuk F1-F3 dan indeks polidispersitas pada rentang 0,487-0,572. Dari hasil tersebut diketahui bahwa F1 dan F2 telah memenuhi syarat nanopartikel yakni berada pada rentang 10-1000 nm dengan F1 yang memiliki ukuran partikel paling kecil, sementara F3 menunjukkan ukuran partikel 1561,2 nm yang melebihi rentang ukuran nanopartikel yaitu 10-1000 nm (Noval & Malahayati, 2021). Dari hasil evaluasi nanopartikel yang mengandung isolat α -

mangostin sebagai zat aktif menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi α -mangostin dapat meningkatkan ukuran partikel yang terbentuk, yang artinya peningkatan konsentrasi zat aktif yang digunakan dapat mempengaruhi ukuran partikel (Iswandana dkk, 2013). Kemudian nilai indeks polidispersitas pada ketiga formula telah memenuhi persyaratan kategori monodispersi yakni berada pada rentang 0,01-0,6 (Kulkarni & Feng, 2013).

Selanjutnya, nanopartikel yang sudah dibuat dilakukan evaluasi efisiensi penjerapan/*Entrapment Efficiency* (EE) dengan tujuan untuk mengetahui jumlah atau persentase zat aktif dalam hal ini α -mangostin yang berhasil terjerap/terenkapsulasi dalam sistem penghantaran nanopartikel (Yun & Chiewchan, 2021). Efisiensi penjerapan α -mangostin dilakukan dengan mengukur α -mangostin bebas di dalam supernatan. Kadar α -mangostin dapat diketahui secara spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum 316 nm (Cahyaningrum, 2014) dengan terlebih dahulu dilakukan penentuan kurva kalibrasi α -mangostin. Adapun hasil pengukuran persen efisiensi penjerapan (%EE) α -mangostin dapat dilihat pada Tabel 4 dibawah ini:

Tabel 4. Hasil evaluasi efisiensi penjerapan formulasi nanopartikel (kitosan-alginat)-TPP yang mengandung isolat α -mangostin

Formula	Efisiensi Penjerapan (%)	Kriteria Efisiensi Penjerapan (%)
F1	80,48	
F2	82,36	>80 (Rini dan Erni, 2022)
F3	89,70	

Berdasarkan data hasil evaluasi efisiensi penjerapan pada tabel diatas menunjukkan hasil persentase efisiensi penjerapan sebesar 80,48%; 82,36% dan 89,7% untuk F1, F2 dan F3. Ketiganya telah memenuhi kriteria efisiensi penjerapan dimana persentase efisiensi penjerapan dikatakan baik apabila nilainya lebih dari 80% (Rini dan Erni, 2022). Nilai efisiensi penjerapan menunjukkan bahwa semakin besar nilai efisiensi penjerapan maka semakin baik fungsi polimer dalam hal ini kitosan-alginat dalam melindungi zat aktif α -mangostin dari pengaruh luar. Sehingga hal ini dapat berpengaruh terhadap bioavailabilitas

dan stabilitas zat aktif yang semakin meningkat (Taurina dkk, 2017).

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa formulasi terbaik nanopartikel terdapat pada formulasi 1 (F1) dengan konsentrasi kitosan 1 mg/mL; Alginat 5 mg/mL; TPP 0,75 mg/mL; dan α -mangostin 0,0125 mg/mL dengan ukuran partikel 728,5 nm dan indeks polidispersitas 0,487 serta efisiensi penjerapan dengan nilai >80%. Semakin besar nilai efisiensi penjerapan maka semakin baik fungsi polimer dalam melindungi zat aktif. Sehingga dengan demikian formulasi

nanopartikel α -mangostin dengan menggunakan polimer kitosan-alginat ini dapat membantu meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas dari α -mangostin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Dekan FMIPA beserta Kaprodi S1 Farmasi Universitas Garut karena telah memberikan dukungan selama pelaksanaan penelitian hingga dapat didiseminasikan pada Seminar Nasional Diseminasi Penelitian Universitas Bakti Tunas Husada.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. 2017. Nanopartikel Dengan Gelasi ionik. *Farmaka*, 15(1), 45–52.
- Ambarwati Rini dan Rustiani Erni. 2022. Formulasi dan Evaluasi Nanopartikel Ekstrak Biji Alpukat (*Persea Americana Mill*) dengan Polimer PLGA. Program Studi Farmasi FMIPA, Universitas Pakuan: Bogor Jawa Barat.
- Amyliana, N.A & Agustini, R. 2021. **Formulasi Dan Karakterisasi Nanoenkapsulasi Yeast Beras Hitam Dengan Metode Sonikasi Menggunakan Poloxamer**. *Unesa Journal of Chemistry* 10(2):184-191.
- Consolacion Y. Ragasa, Camille Joyce J. Crisostomo, Karla Divina C. Garcia , and Chien-Chang Shen. 2010. Antimicrobial xanthenes from *Garcinia mangostana* L. *The Philippine Scientist*, Volume 47: 64-65.
- Ismail, I. Hasriani, Surya, N. 2014. Formulasi dan Karakterisasi Nanokapsul Asiklovir Tersalut Kitosan-Alginat yang Dipaut Silang dengan Natrium Tripolifosfat. *Jurnal Fakultas Farmasi Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar*. 2 (4): 138-143.
- Iswandana, R., Anwar, E., & Jufri, M. 2013. Formulasi Nanopartikel Verapamil Hidroklorida dari Kitosan dan Natrium Tripolifosfat dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 6(4): 201–210.
- Kulkarni, S. A. & Feng, S. 2013. Effects of Particle Size and Surface Modification on Cellular Uptake and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery. *Pharm Res* 30: 2512–2522.
- Liana, C. P. 2014. Perbandingan Stabilitas Antioksidan antara Ekstrak etanol 50% Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L.) dengan Bentuk Mikropartikelnya menggunakan Metode DPPH. UIN Syarif Jakarta Fakultas kedokteran dan ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi.
- Loquercio Andre, Castell-Perez Elena, Gomes Carmen, and Moreira Rosana G. 2015. Preparation of Chitosan-Alginate Nanoparticles for Trans-Cinnamaldehyde Entrapment. *Nanoscale Food Science*. 80 (10).
- Mohanraj, V. J. and Y Chen. 2006. Nanoparticles. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*: 5 (1): 561-573.
- Noval, N., & Malahayati, S. 2021. Teknologi Penghantaran Obat Terkendali. CV Pena Persada: Jawa Tengah.
- Samudra, A. G., Ramadhani, N., Lestari, G., & Nugroho, B. H. 2021. Formulasi Nanopartikel Kitosan Ekstrak Metanol Alga Laut Coklat (*Sargassum hystrix*) Dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Ilmiah Manuntung* 7(1): 92–99.
- Taurina, W, Sari, R. Hafinur, U.C. Wahdaningsih, S. Isnindar. 2017. Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan Terhadap Ukuran Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Etanol 70% Kulit Jeruk Siam (*Citrus nobilis* L. var *Microcarpa*). *Traditional Medicine Journal*, 22(1): 16-20.
- Wang, X. Jia, W. Yang, C. He, R. Jiao, F. Qin, W. Cui, Y. Zhang, Z. Li, W. Song, H. 2021. Innovative application of sodium tripolyphosphate for the flotation separation of scheelite from calcite. *Minerals Engineering*. Volume 170.
- Yun P, Devahastin S, Chiewchan N. 2021. Microstructures of encapsulates and their relations with encapsulation efficiency and controlled release of bioactive constituents: A review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*.20(2):1768-1799.

