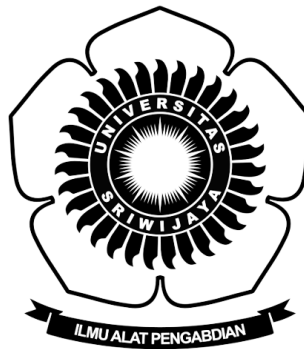


**OPTIMASI FORMULASI NANOPARTIKEL EKSTRAK
DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* Kunth.) BERBASIS
POLIMER KITOSAN-ALGINAT TERKONJUGASI ASAM
FOLAT**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

VIOLENT

08061182126019

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Optimasi Formulasi Nanopartikel Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat

Nama Mahasiswa : Violent

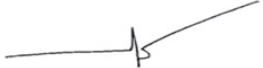

NIM : 08061182126019

Jurusan : Farmasi



Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **14 Januari 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 20 Januari 2025

Pembimbing:

1. Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc.
NIP. 198605282012121005
()
2. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.
NIP. 198803252015042002
()

Pembahas:

1. Dr.rer.nat. Apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002
()
2. Prof. Dr. Salni, M.Si.
NIP. 196608231993031002
()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

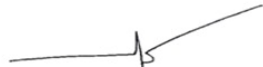
Judul Skripsi : Optimasi Formulasi Nanopartikel Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat
Nama Mahasiswa : Violent
NIM : 08061182126019
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **24 Februari 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Indralaya, 24 Februari 2025

Ketua:

1. Dr. Apt. Shaum Shiyon, M.Sc.
NIP. 198605282012121005



(.....)

Anggota:

1. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.
NIP. 198803252015042002


(.....)

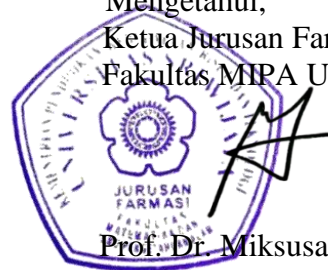
2. Dr.rer.nat. Apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002


(.....)

3. Prof. Dr. Salni, M.Si.
NIP. 196608231993031002


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Violent
NIM : 08061182126019
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 24 Februari 2025
Penulis,



Violent
NIM. 08061182126019

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Violent
NIM : 08061182126019
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*)” atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Optimasi Formulasi Nanopartikel Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya

Indralaya, 24 Februari 2025
Penulis,



Violent
NIM. 08061182126019

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

In The Name of Father, and of The Son, and of The Holy Spirit.

“Janganlah takut, sebab Aku menyertai engkau, janganlah bimbang, sebab Aku ini Allahmu; Aku akan meneguhkan, bahkan akan menolong engkau; Aku akan memegang engkau dengan tangan kanan-Ku yang membawa kemenangan”

(Yesaya 41:10)

“Tuhan tidak bilang itu akan mudah, tapi Dia berkata Dia akan bersama mu”

(Mazmur 34:19)

“Segala perkara dapat ku tanggung di dalam Dia yang memberi kekuatan kepadaku”

(Filipi 4:13)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Tuhan Yesus Kristus, orang tua, saudara, keluarga besar, almamater kebanggaan, sahabat, dan semua orang baik yang telah memberikan semangat dan doa.

Motto:

“The scary news is you’re on your own now, but the cool news is you’re on your own now”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam atas rahmat, berkat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “**Optimasi Formulasi Nanopartikel Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat**”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus yang mengasihiku dengan segala rahmat, berkat dan karunia-Nya yang telah memberikan kekuatan, keteguhan, dan kesehatan bagi penulis dalam menyelesaikan studi S1 Farmasi.
2. Kedua orang tuaku tercinta yaitu mamaku (Juliati) dan ayahku (Suhandi) yang selalu memberi dukungan penuh, kasih sayang, kepedulian, dukungan material perhatian, motivasi, dan telah memberikan doa setiap hari untuk kelancaran dan kesuksesan kepadaku dalam menyelesaikan studi ini sampai selesai.
3. Teruntuk diriku sendiri, Violent. Terima kasih telah bertahan hidup sampai saat ini. Terima kasih telah berjuang dan tidak menyerah dengan segala badai dan drama kehidupan ini, teruslah percaya diri dan berambisi menjadi yang terbaik.
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan lancar dan sukses.
5. Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyani, M.Sc. dan Ibu Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, semangat, doa, nasihat dan

berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai dengan baik.

6. Ibu Apt Fitriya, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik terima kasih banyak atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan selama perkuliahan.
7. Bapak Dr.rer.nat. Apt. Mardiyanto, M.Si. dan Bapak Prof. Dr. Salni, M.Si. selaku dosen pembahas terima kasih banyak atas koreksi dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, staff, dan analis di Farmasi Unsri yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu telah memberikan bantuan kepada penulis dari mulai perkuliahan sampai penyusunan skripsi ini sampai selesai.
9. Partner penelitianku Laurentia Helena terima kasih telah berjuang dan bertahan dari sampai akhir melewati momen tersulit penelitian dan penyusunan skripsi.
10. Terima kasih untuk teman sekelas dan seperjuanganku (Nabila Putri Alamsyah dan Yohana Putri) telah menemani dan membantu selama perkuliahan.
11. Terima kasih untuk Mellyani Angelica Susanti yang selalu menjadi partner lombaku selama ini dan telah menemani serta memberikan banyak semangat dan *vibes* positif selama masa perkuliahan hingga selesai.
12. Teruntuk aslab steril (Farah Daffa, Rumiya Dwi Nindi, Yohana Putri, Sesya Riffdah, Dian Arifando, Umi Tsalsa, dan Riska Dwi), terima kasih telah bersama-sama rela pulang malam menjadi penjaga lab tekfar dan saling membantu selama praktikum steril.
13. Teruntuk partner tekfarku (Mellyani Angelica, Yohana Putri, Muhammad Danil, Farah Daffa, dan Fakhira Nabila), terima kasih telah membantu dan memberikan saran selama penelitian berlangsung. *We're all in the same boat!*
14. Pejuang PP Layo-Palembang (Rahmah Siti Aisyah dan Luthfiyah Mutmainnah, dan *owner* travel merah Nathasya Shassy) terima kasih telah bersama-sama pulang dan pergi selama perkuliahan semester 3 berlangsung. Terima kasih juga khusus untuk Riska Dwi telah menemani pergi dan pulang selama perkuliahan semester 4 sampai semester 7 ini.
15. Teruntuk Fakhira Nabila, terima kasih telah membersamai revisian skripsi ini selama liburan natal hingga tahun baru dan menjadi tempat curhat keluh kesah

bersama.

16. Terima kasih untuk seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2021 terutama shift A atas kebersamaan dan kenangan indah selama masa perkuliahan dan praktikum. *See u on top guys!*
17. Terima kasih untuk idolaku RIIZE yang telah memberikan semangat dan dukungan secara tidak langsung untuk tetap bertahan melalui masa sulit dalam perkuliahan, penelitian sampai penyusunan skripsi ini hingga selesai.
18. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu-persatu, terima kasih telah banyak membantu serta memberikan dukungan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT memberkahi dan memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, 24 Februari 2025
Penulis,



Violent
NIM. 08061182126019

Optimasi Formula Nanopartikel Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat

Violent

08061182126019

ABSTRAK

Daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) mengandung senyawa golongan flavonoid kuersetin yang berpotensi sebagai anti kanker. Ekstrak daun kenikir memiliki kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah sehingga dibutuhkan suatu modifikasi sistem penghantaran obat berupa nanopartikel berbasis polimer kitosan-alginat terkonjugasi asam folat. Kitosan terkonjugasi asam folat membawa obat menuju reseptor folat yang diekspresikan secara berlebih pada sel kanker. Tujuan penelitian ini untuk memperoleh formula optimum terbaik dan mengetahui hasil karakterisasi nanopartikel. Konsentrasi polimer yang digunakan dengan variasi konsentrasi kitosan dan alginat F1 (0,3% dan 0,3%), F2 (0,3% dan 0,6%), F3 (0,6% dan 0,3%), dan F4 (0,6% dan 0,6%). Ekstrak daun kenikir menghasilkan rendemen sebesar 25,03% dan hasil skrining fitokimia mengandung senyawa flavonoid, tanin, triterpenoid, steroid, alkaloid, dan saponin. Karakterisasi ekstrak diperoleh kadar air 7,40%, kadar sari larut air 45,60%, kadar sari larut etanol 74,16%, dan kadar abu total 3,60%. Hasil karakterisasi konjugat dengan FTIR menunjukkan konjugasi berhasil ditandai dengan muncul ikatan amida yang stabil dari asam folat dan kitosan. Jumlah asam folat yang berhasil terkonjugasi sangat tinggi diperoleh sebesar 99,49%. Karakterisasi nanopartikel semua formula memiliki ukuran dalam rentang 145-450 nm, PDI 0,305-0,481, zeta potensial -18 sampai -19 mV, dan %EE 88-92%. Formula optimum diperoleh dengan konsentrasi kitosan 0,3% dan konsentrasi alginat 0,6% dengan ukuran partikel 132,2 nm, PDI 0,266, zeta potensial -29,4 mV. Uji morfologi TEM nanopartikel memiliki bentuk bulat tidak teratur dengan distribusi partikel seragam. Hasil karakterisasi formula optimum uji *cycling test* diperoleh mengalami penurunan %EE dari 93,761% menjadi 88,956% dan penurunan pH dari 7,4 menjadi 7,3 namun sediaan nanopartikel masih dikatakan stabil. Berdasarkan hasil pengujian yang diperoleh, formula optimum menghasilkan karakterisasi sediaan nanopartikel yang stabil pada pH basa 6-7,4, kitosan berhasil terkonjugasi dengan asam folat untuk penargetan sel kanker dan obat mampu dilepaskan dengan baik dengan presen pelepasan obat sebesar 83,01%.

Kata kunci: asam folat, ekstrak daun kenikir, kitosan, nanopartikel, natrium alginat

**Optimization Nanoparticle Formulation of Kenikir leaf (*Cosmos caudatus*
Kunth.) Based on Folic Acid Conjugated Chitosan-Alginate Polymer**

Violent

08061182126019

ABSTRACT

Kenikir leaves (*Cosmos caudatus* Kunth.) contain flavonoid group compound quercetin which has potential as anti-cancer. The extract of kenikir leaves has low solubility and bioavailability so that a modification of the drug delivery system is needed in the form of folic acid-conjugated chitosan-alginate polymer-based nanoparticles. Folic acid-conjugated chitosan carries the drug to folate receptors that are overexpressed in cancer cells. The purpose of this study was to obtain the best optimum formula and determine the results of nanoparticle characterization. The polymer concentration used with variation of chitosan and alginate concentration F1 (0.3% and 0.3%), F2 (0.3% and 0.6%), F3 (0.6% and 0.3%), and F4 (0.6% and 0.6%). The extract of kenikir leaves produced a yield of 25.03% and the results of phytochemical screening contained flavonoids, tannins, triterpenoids, steroids, alkaloids, and saponins. Extract characterization obtained a moisture content of 7.40%, water soluble juice content of 45.60%, ethanol soluble juice content of 74.16%, and total ash content of 3.60%. The results of conjugate characterization with FTIR showed successful conjugation characterized by the appearance of stable amide bonds from folic acid and chitosan. The amount of folic acid that was successfully conjugated was very high at 99.49%. Nanoparticle characterization of all formulas had sizes in the range of 145-450 nm, PDI 0.305-0.481, zeta potential -18 to -19 mV, and %EE 88-92%. The optimum formula obtained chitosan concentration of 0.3% and alginate concentration of 0.6% with a particle size of 132.2 nm, PDI of 0.266, zeta potential of -29.4 mV. TEM morphology test of nanoparticles has irregular round shape and uniform distribution. The characterization results of the optimum formula of the cycling test obtained decreased %EE from 93.761% to 88.956% and decreased pH from 7.4 to 7.3 but the nanoparticle preparation is still said to be stable. Based on the test results obtained, the optimum formula produces a stable nanoparticle preparation characterization at an alkaline pH of 6-7.4, chitosan is successfully conjugated with folic acid for cancer cell targeting, and the drug was released well with a drug release percentage of 83.01%.

Keyword(s): chitosan, folic acid, kenikir leaves extract, nanoparticle, sodium alginate

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK.....	x
<i>ABSTRACT</i>	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tumbuhan Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i> Kunth.).....	7
2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman.....	7
2.1.2 Manfaat Tumbuhan Kenikir	9
2.1.3 Kandungan Senyawa Kimia	10
2.2 Nanopartikel Terkonjugasi Ligan	11
2.3 Komponen Nanopartikel	13
2.3.1 Kitosan.....	13
2.3.2 Natrium Alginat.....	15
2.3.3 Kalsium Klorida (CaCl ₂).....	16
2.3.4 Asam Folat	18

2.4	Metode Pembuatan Nanopartikel Gelasi Ionik	21
2.5	Karakterisasi Nanopartikel	22
2.5.1	Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial	22
2.5.2	Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	23
2.6	Desain Faktorial.....	23
2.7	Karakterisasi Formula Optimum.....	24
2.7.1	Uji Stabilitas Fisik (<i>Cycling Test</i>)	24
2.7.2	Uji Pelepasan Obat <i>In Vitro</i>	25
BAB III METODE PENELITIAN		27
3.1	Waktu dan Tempat.....	27
3.2	Alat dan Bahan	27
3.2.1	Alat.....	27
3.2.2	Bahan.....	27
3.3	Prosedur Penelitian	28
3.3.1	Identifikasi Simplisia.....	28
3.3.2	Preparasi Sampel	29
3.3.3	Ekstraksi Daun Kenikir	29
3.3.4	Skrining Fitokimia.....	30
3.3.5	Karakterisasi Ekstrak.....	31
3.3.6	Uji Kuantitatif Senyawa Flavonoid Ekstrak Daun Kenikir.....	33
3.3.7	Optimasi Formula Nanopartikel.....	35
3.3.8	Preparasi Kitosan Terkonjugasi Asam Folat (AF-K).....	35
3.3.9	Preparasi Nanopartikel Ekstrak Daun Kenikir Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat.....	37
3.4	Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Daun Kenikir Berbasis Polimer-Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat.....	38
3.4.1	Ukuran Partikel dan <i>Poyidispersity Index</i> (PDI)	38
3.4.2	Zeta Potensial.....	38
3.4.3	Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	39
3.5	Penentuan Formula Optimum.....	40
3.6	Karakterisasi Formula Optimum	40
3.6.1	Uji Stabilitas (<i>Cycling Test</i>).....	40
3.6.2	Uji Stabilitas pH Gastrointestinal	40
3.6.3	Uji Morfologi Partikel	41
3.6.4	Uji Pelepasan Obat <i>In Vitro</i>	41

3.6.5 Model Kinetika Pelepasan Obat	41
3.6.6 Analisis Data.....	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1 Hasil Ekstraksi dan Karakterisasi Ekstrak Daun Kenikir	43
4.1.1 Hasil Skrining Fitokimia	43
4.1.2 Hasil Karakterisasi Ekstrak Daun Kenikir	46
4.1.3 Hasil Penetapan Panjang Gelombang Maksimum	48
4.1.4 Hasil Penetapan Kurva Baku Kuersetin	49
4.1.5 Hasil Penetapan Kadar Total Flavonoid.....	50
4.2 Optimasi dan Karakterisasi Formula Nanopartikel.....	51
4.2.1 Hasil Kitosan Terkonjugasi Asam Folat (AF-K)	52
4.2.2 Hasil Karakterisasi Kitosan Terkonjugasi Asam Folat	55
4.2.3 Hasil Pembuatan Nanopartikel.....	58
4.2.4 Hasil Karakterisasi Nanopartikel.....	61
4.2.5 Penentuan Formula Optimum Nanopartikel Ekstrak Daun Kenikir Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat	84
4.3 Karakterisasi Formula Optimum Nanopartikel Ekstrak Daun Kenikir Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat	85
4.3.1 Hasil Analisis Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas (PDI), dan Zeta Potensial	85
4.3.2 Hasil Pengujian <i>Cycling Test</i>	86
4.3.3 Hasil Pengujian Stabilitas pH.....	88
4.3.4 Hasil Pengujian Morfologi Nanopartikel (TEM)	89
4.3.5 Hasil Pengujian Pelepasan Obat <i>In Vitro</i>	90
4.3.6 Hasil Analisis Model Kinetika Pelepasan Obat	92
BAB V PENUTUP.....	95
5.1 Kesimpulan	95
5.2 Saran	95
DAFTAR PUSTAKA.....	97
LAMPIRAN.....	108
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	152

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (a) Tanaman kenikir, (b) daun kenikir, (c) bunga kenikir	8
Gambar 2. Struktur kimia kuersetin	10
Gambar 3. Target aktif nanopartikel dengan ligan.....	13
Gambar 4. Struktur alginat.....	15
Gambar 5. <i>Crosslinking</i> kalsium alginat dengan kitosan	17
Gambar 6. Mekanisme obat terkonjugasi asam folat pada reseptor.....	19
Gambar 7. Proses pembuatan nanopartikel	22
Gambar 8. Diagram alur prosedur penelitian	28
Gambar 9. Grafik kurva kalibrasi kuersetin.....	50
Gambar 10. Struktur asam folat.....	52
Gambar 11. Serbuk konjugasi asam folat-kitosan (AF-K)	52
Gambar 12. Kestabilan asam folat pada pH asam dan basa	53
Gambar 13. Reaksi pembentukan konjugat AF-K.....	55
Gambar 14. Spektra FTIR kitosan, asam folat, asam folat-kitosan (AF-K).....	56
Gambar 15. Grafik kurva kalibrasi asam folat.....	58
Gambar 16. Nanopartikel ekstrak daun kenikir berbasis polimer kitosan- alginat terkonjugasi asam folat (DK-AF-K-Alg-NP)	59
Gambar 17. Gelasi ionik alginat dan kitosan dengan <i>crosslinker</i> CaCl ₂	60
Gambar 18. Ilustrasi ukuran partikel kitosan konsentrasi rendah dan tinggi.....	63
Gambar 19. Kurva <i>predicted vs actual</i> respon ukuran partikel.....	64
Gambar 20. (a) Kurva <i>normal plot</i> , (b) Grafik Pareto <i>chart</i> ukuran partikel	65
Gambar 21. (a) Kurva <i>interaction</i> , (b) Grafik 3D <i>surface</i> ukuran partikel	65
Gambar 22. Kurva <i>predicted vs actual</i> respon indeks polidispersitas	69
Gambar 23. (a) Kurva <i>normal plot</i> , (b) Grafik Pareto <i>chart</i>	72
Gambar 24. (a) Kurva <i>interaction</i> , (b) Grafik 3D <i>surface</i> PDI.....	70
Gambar 25. Polielektrolit interaksi antara kalsium alginat dan kitosan.....	72
Gambar 26. Zeta potensial gugus asam folat, kitosan, dan alginat	74
Gambar 27. Kurva <i>predicted vs actual</i> respon zeta potensial	75
Gambar 28. (a) Kurva <i>normal plot</i> , (b) Grafik Pareto <i>chart</i> zeta potensial.....	76
Gambar 29. (a) Kurva <i>interaction</i> , (b) Grafik 3D <i>surface</i> zeta potensial	77
Gambar 30. Ilustrasi nanoenkapsulasi nanopartikel.....	80

Gambar 31.	Kurva <i>predicted vs actual</i> respon efisiensi enkapsulasi.....	82
Gambar 32.	(a) Kurva <i>normal plot</i> , (b) Grafik Pareto <i>chart</i>	85
Gambar 33.	(a) Kurva <i>interaction</i> , (b) Grafik 3D <i>surface</i> efisiensi enkapsulasi.....	83
Gambar 34.	Grafik stabilitas pH gastrointestinal	88
Gambar 35.	(a) Hasil TEM perbesaran 40000x (b) Hasil TEM perbesaran 40000x dengan ImageJ®	89
Gambar 36.	Ilustrasi <i>tight junction</i> kitosan.....	92
Gambar 37.	Mekanisme pelepasan obat	94

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Rentang konsentrasi polimer kitosan-alginat	35
Tabel 2. Formulasi kitosan terkonjugasi asam folat (AF-K)	36
Tabel 3. Formulasi nanopartikel ekstrak daun kenikir berbasis polimer kitosan- alginat terkonjugasi asam folat (DK-AF-K-Alg-NP)	38
Tabel 4. Rumus model kinetika pelepasan obat	42
Tabel 5. Hasil skrining fitokimia ekstrak daun kenikir	44
Tabel 6. Hasil karakterisasi ekstrak daun kenikir	46
Tabel 7. Hasil pengukuran absorbansi kuersetin	49
Tabel 8. Hasil kadar total flavonoid ekstrak	51
Tabel 9. Hasil pengukuran absorbansi asam folat	57
Tabel 10. Hasil asam folat terkonjugasi	58
Tabel 11. Hasil karakterisasi formula DK-AF-K-ALG-NP	61
Tabel 12. Hasil analisis ukuran partikel	62
Tabel 13. Hasil analisis statistika respon ukuran partikel	64
Tabel 14. Analisis ANOVA pada hasil ukuran partikel	66
Tabel 15. Hasil analisis indeks polidispersitas	68
Tabel 16. Hasil analisis statistika respon indeks polidispersitas	68
Tabel 17. Analisis ANOVA pada hasil indeks polidispersitas	71
Tabel 18. Hasil karakterisasi zeta potensial	73
Tabel 19. Hasil analisis respon zeta potensial dengan optimasi desain faktorial	75
Tabel 20. Analisis ANOVA pada hasil zeta potensial	77
Tabel 21. Hasil karakterisasi efisiensi enkapsulasi	79
Tabel 22. Hasil respon efisiensi enkapsulasi dengan optimasi desain faktorial	81
Tabel 23. Analisis ANOVA pada efisiensi enkapsulasi	83
Tabel 24. Hasil ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial	85
Tabel 25. Hasil <i>cycling test</i> formula optimum	87
Tabel 26. Hasil uji pelepasan obat secara <i>in vitro</i>	90
Tabel 27. Hasil model kinetika pelepasan	93

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	108
Lampiran 2. Preparasi Kitosan Terkonjugasi Asam Folat.....	109
Lampiran 3. Preparasi Nanopartikel Ekstrak Daun Kenikir Berbasis Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat	110
Lampiran 4. Hasil Identifikasi Tanaman Daun Kenikir.....	111
Lampiran 5. Preparasi Ekstrak Daun Kenikir.....	113
Lampiran 6. Perhitungan Rendemen Ekstrak Daun Kenikir.....	114
Lampiran 7. Hasil Skirining Fitokimia	115
Lampiran 8. Perhitungan Karakterisasi Ekstrak.....	117
Lampiran 9. Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Kenikir.....	119
Lampiran 10. Perhitungan Bahan.....	122
Lampiran 11. <i>Certificate of Analysis</i>	125
Lampiran 12. Penentuan Persen Terkonjugasi Asam Folat.....	129
Lampiran 13. Dokumentasi Preparasi Kitosan Terkonjugasi Asam Folat	132
Lampiran 14. Dokumentasi Pembuatan Sediaan Nanopartikel.....	133
Lampiran 15. Perhitungan Efisiensi Enkapsulasi Nanopartikel.....	134
Lampiran 16. Hasil Pengujian Ukuran Partikel dan PDI.....	135
Lampiran 17. Hasil Pengujian Zeta Potensial.....	137
Lampiran 18. Hasil Optimasi Formula Nanopartikel Ekstrak Daun Kenikir Berbasis Polimer Kitosan-Alginat	139
Lampiran 19. Hasil PSA dan Zeta Potensial Formula Optimum.....	140
Lampiran 20. Hasil <i>Cycling Test</i>	142
Lampiran 21. Hasil SPSS® <i>Paired Sample T-Test</i> Uji Stabilitas	144
Lampiran 22. Perhitungan Uji Stabilitas terhadap pH	145
Lampiran 23. Perhitungan Ukuran Partikel Menggunakan ImageJ®	147
Lampiran 24. Hasil Uji Pelepasan Obat <i>in vitro</i>	148
Lampiran 25. Hasil Model Kinetika Pelepasan.....	150

DAFTAR SINGKATAN

AEAC	: <i>Ascorbic Acid Equivalent Antioxidant</i>
AF-K	: <i>Asam Folat-Kitosan</i>
a.u.	: <i>Arbitrary Unit</i>
BCL-2	: <i>Limfoma sel B</i>
DK-AF-K-Alg-NP	: <i>Daun Kenikir-Asam Folat-Kitosan-Alginat-Nanopartikel</i>
DMSO	: <i>Dimetilsulfoksida</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DOE	: <i>Design Of Experiment</i>
EDC	: <i>1-Etil-3(3-Dimetilaminopropil) Karbodiimida</i>
EE	: <i>Efisiensi Enkapsulasi</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
G1/M	: <i>Fase G1/Fase M</i>
G1/S	: <i>Fase G1/Fase Sintesis</i>
IC ₅₀	: <i>Inhibition Concentration</i>
kDa	: <i>Kilo Dalton</i>
NHS	: <i>N-hidroksisuksimida</i>
NF-kappaB	: <i>Nuclear Factor-kappa B</i>
MCF-7	: <i>Michigan Cancer Foundation-7</i>
MCL-1	: <i>Myeloid Cell Leukemia-1</i>
MMP	: <i>Matrix Metallo Proteinase</i>
MWCO	: <i>Molecular Weight Cut-off</i>
p.a.	: <i>Pro Analysis</i>
PABA	: <i>Para Amino Benzoic Acid</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
PEC	: <i>Kompleks Polielektrolit</i>
pH	: <i>Potential of Hydrogen</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
P53	: <i>Protein 53</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
Rpm	: <i>Revolutions Per Minute</i>
ROS	: <i>Spesies Oksigen Reaktif</i>
SPSS®	: <i>Statistical Package for Social Science</i>
TEM	: <i>Transmission Electron Microscopy</i>
T47D	: <i>Human Ductal Breast Epithelial Tumor Cell Line</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit yang telah menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia termasuk Indonesia. Kanker payudara termasuk 1 dari 10 kanker ganas yang terdiagnosis pada 1 juta wanita setiap tahun (Sasco, 2003). Berdasarkan riset dari *American Cancer Society* (2013), menunjukkan bahwa di Amerika kanker payudara menempati urutan kedua penyebab kematian akibat kanker setelah kanker paru-paru sebanyak 232.340 kasus dengan 39.620 wanita dan 410 pria meninggal dunia pada kelompok usia 20-59 tahun. Menurut *International Agency Research Center* (2014), Indonesia menduduki posisi pertama negara di Asia dengan jumlah kasus kanker payudara tertinggi sebanyak 25.208 kasus. Berdasarkan situasi tersebut diperlukan pengembangan obat terapi kanker baru dengan target spesifik dan selektivitas tinggi yang memanfaatkan potensi bahan alam.

Daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) mengandung metabolit sekunder dari senyawa flavonoid yang mempunyai aktivitas farmakologis sebagai antikanker. Efek antikanker tersebut berkaitan dengan anti-proliferasi, pro-apoptosis, dan anti-angiogenesis (Li *et al.* 2021). Kuersetin adalah senyawa flavonoid yang paling dominan dalam daun kenikir dengan kadar sebesar $51,3 \pm 4,1$ mg (Andarwulan *et al.* 2012). Berbagai penelitian memperlihatkan efek kuersetin pada apoptosis sel dan mekanismenya terhadap sel kanker paru-paru, leukemia, kolon, rahim, lambung, dan payudara (Tang *et al.* 2020).

Berdasarkan hasil penelitian dari Fita *et al.* (2015) membuktikan bahwa ekstrak daun kenikir memiliki efek sitotoksik yang lebih besar dalam menekan pertumbuhan sel kanker payudara T47D melalui mekanisme apoptosis. Daun kenikir memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker dengan aktivitas antioksidan yang sangat kuat sesuai dengan penelitian dari Nurhayati *et al.* (2018) menunjukkan bahwa nilai IC_{50} ekstrak etanol daun kenikir sebesar 13,30 $\mu\text{g/mL}$. Berdasarkan penelitian dari Tsai *et al.* (2018) menyatakan bahwa obat kanker doxorubicin memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker usus dengan IC_{50} sebesar 3,49 $\mu\text{g/mL}$. Oleh karena itu, dapat disimpulkan aktivitas sitotoksik daun kenikir terhadap sel kanker tidak begitu jauh dengan obat kanker karena nilai IC_{50} daun kenikir tergolong kuat.

Glikosida flavonoid kuersetin daun kenikir memiliki kelarutan dalam air yang rendah (0,01 mg/mL) sehingga menyebabkan bioavailabilitasnya rendah, ketidakstabilan kimia, dan waktu paruh biologis yang singkat (11-12 jam) (Susanto *et al.* 2020). Senyawa glikosida flavonoid juga mudah mengalami hidrolisis menjadi aglikon pada usus sehingga efektivitas dan farmakologis tanaman menjadi tidak maksimal (Juliantoni *et al.* 2020). Oleh karena itu, untuk mengatasi hal tersebut dibutuhkan suatu sistem penghantaran obat yang efektif untuk menjaga kestabilan senyawa aktif sehingga dapat mencapai sel target dengan baik.

Salah satu sistem penghantaran nanoteknologi yang mampu membawa obat dengan ukuran molekul kecil atau makromolekul besar ke tempat sel target adalah nanopartikel. Nanopartikel dengan ukuran 10-1000 nm menghantarkan obat dengan cara obat dilarutkan, diperangkap, dienkapsulasi, dan dilekatkan pada matriks nanopartikel. Penghantaran obat dengan sistem nanopartikel dapat meningkatkan

kelarutan zat aktif yang sukar larut, meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas zat aktif, meningkatkan target dan pelepasan obat ke daerah target, dan mengurangi efek iritasi pada saluran cerna (Khandbahale dan Saudagar, 2017).

Polimer yang dapat digunakan dalam formulasi nanopartikel adalah kitosan yang termasuk polimer polisakarida kationik tidak bercabang membentuk nanopartikel dengan menangkap makromolekul. Kitosan bersifat tidak toksik dan kompatibel namun memiliki keterbatasan mudah larut dalam pH asam di lambung. Kemampuan mengembang kitosan terhadap lingkungan air yang tinggi dan cepat menyerap air sehingga membuat pelepasan obat menjadi lebih cepat (Alauhdin dan Widiarti, 2014)

Salah satu cara mengatasi keterbatasan kitosan dilakukan modifikasi dengan penambahan polimer lain untuk memperkuat struktur kitosan. Gugus amino kitosan bermuatan positif dan memiliki muatan kepadatan yang tinggi dalam suasana asam sehingga mampu berinteraksi secara spontan dengan polimer anionik membentuk kompleks polielektrolit (PEC) (Mateescu *et al.* 2015). Polimer kitosan yang bersifat kationik dapat dikombinasikan dengan alginat yang bersifat anionik membentuk kompleks polielektrolit. Alginat pada pH rendah dapat mencegah pelepasan bahan obat yang dienkapsulasi sedangkan pada pH tinggi membentuk lapisan kental yang larut sehingga dapat melepaskan obat (Natrajan *et al.* 2015).

Metode pembuatan nanopartikel dapat dilakukan dengan sistem dispersi polimer melalui gelasi ionik. Keuntungan sistem penghantaran nanopartikel dengan polimerik meningkatkan bioavailabilitas obat dan dapat difungsionalisasi dengan ligan penargetan untuk meningkatkan pengiriman obat ke sel kanker secara spesifik. Metode gelasi ionik melibatkan ikatan silang antara polielektrolit dengan pasangan ion

multivalen. Pembentukan kompleksasi polielektrolit dengan polielektrolit yang berlawanan pada permukaan partikel dapat meningkatkan kekuatan mekanik partikel yang terbentuk (Park *et al.* 2017). Gelasi ionik tidak menggunakan pelarut organik dan prosesnya sederhana dapat dikontrol dengan mudah (Samudra *et al.* 2021).

Sistem penghantaran obat dengan nanopartikel diyakini dapat memberikan efek yang berkelanjutan dan pelepasan obat terkontrol yang mengarah pada peningkatan indeks terapeutik namun, sistem tersebut masih dibatasi oleh kurangnya selektivitas terhadap sel tumor. Asam folat berperan sebagai nutrisi penting untuk sintesis DNA dan RNA yang dibutuhkan sel kanker. Kebutuhan asam folat pada sel kanker jauh lebih besar dari sel normal karena tingkat pertumbuhan dan pembelahan sel yang tinggi (Yang *et al.* 2014). Oleh karena itu, upaya untuk mengatasi permasalahan tersebut dibuat dalam sistem penghantaran nanopartikel terkonjugasi ligan asam folat. Morfologi permukaan nanopartikel dapat dimodifikasi dengan konjugasi ligan penargetan seperti asam folat untuk meningkatkan afinitas reseptor folat dan internalisasi jaringan target. Asam folat dapat berikatan secara spesifik dengan reseptor folat (Kumbhar *et al.* 2022).

Asam folat sebagai ligan penargetan untuk penghantaran terapi ke sel kanker melalui endositosis nanopartikel yang dimediasi reseptor folat. Reseptor folat diekspresikan lebih banyak pada sel kanker dibandingkan dengan sel normal sehingga dapat digunakan untuk mentargetkan obat secara spesifik ke sel kanker (Kumar *et al.* 2015). Penelitian Ashrafizadeh *et al.* (2023) menunjukkan formulasi nanoenkapsulasi *lechitin*-kitosan obat doxorubin terkonjugasi asam folat memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 lebih tinggi dibandingkan

dengan doxorubin yang tidak terkonjugasi asam folat. Penggabungan ligan target dengan kitosan juga dapat menjaga sifat fisikokimia kitosan dan memberikan aktivitas secara spesifik terhadap target sel kanker (Natrajan *et al.* 2015).

Berdasarkan penjelasan di atas, peneliti tertarik melakukan penelitian terkait formula nanopartikel ekstrak daun kenikir dengan kombinasi polimer kitosan dan alginat yang terkonjugasi asam folat. Penelitian dilakukan optimasi terhadap konsentrasi kitosan-alginat dan asam folat menggunakan metode desain faktorial 2^2 berdasarkan hasil karakterisasi setiap formula yang telah diperoleh. Karakterisasi sediaan yang dilakukan meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), zeta potensial, dan efisiensi enkapsulasi (%EE). Hasil formula optimum dilakukan karakterisasi kembali terkait uji PSA, zeta potensial, % EE, uji *cycling test*, uji TEM, uji stabilitas terhadap pH gastrointestinal, dan uji pelepasan obat secara *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakterisasi ekstrak daun kenikir sebagai senyawa bioaktif dari nanopartikel?
2. Bagaimana karakter formula optimum nanopartikel ekstrak daun kenikir berbasis polimer kitosan-alginat terkonjugasi asam folat?
3. Bagaimana karakter formula optimum nanopartikel ekstrak daun kenikir berbasis polimer kitosan-alginat terkonjugasi asam folat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui karakter ekstrak daun kenikir sebagai senyawa bioaktif dari nanopartikel.
2. Memperoleh karakter formula optimum nanopartikel ekstrak daun kenikir

berbasis polimer kitosan-alginat terkonjugasi asam folat.

3. Memperoleh karakter formula optimum nanopartikel ekstrak daun kenikir berbasis polimer kitosan-alginat terkonjugasi asam folat.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai sumber informasi ilmiah terkait formulasi pengembangan obat dengan target spesifik sel kanker dan memperoleh konsentrasi formula optimum nanopartikel kitosan-alginat ekstrak daun kenikir terkonjugasi asam folat. Selain itu, diharapkan juga dapat memberikan solusi terhadap permasalahan stabilitas dan bioavailabilitas dari senyawa aktif.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. (2017). Nanopartikel dengan gelasi ionik. *Jurnal Farmaka*, **15**(1): 45–52.
- Abotaleb, M., Samuel, S.M., Varghese, E., Varghese, S., Kubatka, P., Liskova, A., *et al.* (2019). Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers*, **5**(4): 11(1). <https://doi.org/10.3390/cancers>.
- Adliani, N.B.H. & Karsono. (2017). Pembuatan sediaan beads alginat yang dapat mengapung di lambung. *JSAT*, **1**(1): 40–43.
- Afifah, P., Permata, B.,R. & Wardani, T.S. (2023). Penetapan kadar flavonoid total dan uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* K.) Menggunakan Metode Abts. *Parapemikir : Jurnal Ilmiah Farmasi*, **12**(3): 350. <https://doi.org/10.30591/pjif>.
- Ahda, M., Jaswir, I., Khatib, A., Ahmed, Q.U. & Syed, S.N.A. (2023). A review on *Cosmos caudatus* as a potential medicinal plant based on pharmacognosy, phytochemistry, and pharmacological activities. *International Journal of Food Properties*, **26**(1): 344–358. <https://doi.org/10.1080/10942912.2022.2158862>.
- Ahirrao, S.P., Gide, P.S., Shrivastav, B. & Sharma, P. (2014). Research and reviews: journal of pharmaceutics and nanotechnology ionotropic gelation: a promising cross linking technique for hydrogels. *Rrjpnt*, **2**(1): 1–6.
- Ahlan, S., Rahmat, I., Nurfatima S. & Marasabessy. (2020). Identifikasi senyawa metabolit sekunder ekstrak daun bintaro (*Cerbera manghas* l.) dengan pelarut etanol 70%, aseton dan n-hexan. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, **4**(1): 71–81. <https://doi.org/10.57214/jusika.v4i1>.
- Ahmed, R., Wang, M., Qi, Z., Hira, N.U.A., Jiang, J., Zhang, H., *et al.* 2021. Pickering emulsions based on the ph-responsive assembly of food-grade chitosan. *ACS Omega*, **6**(28): 17915–17922. <https://doi.org/10.1021/acsomega>.
- Aibani, N., Rai, R., Patel, P., Cuddihy, G. & Wasan, E.K. (2021). Chitosan nanoparticles at the biological interface: implications for drug delivery. *Pharmaceutics*, **13**(10): 41-47. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics1310>.
- Ajeigbe, K., Aibangbee, K., Saeed, S., Ajeigbe, O. & Onifade, A. (2022). Folic acid protects and heals gastric mucosa: role of acid output, inflammatory cytokines, angiogenic and growth factors. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, **83**(1): 56-64. <https://doi.org/10.1186/s419>.
- Al Kausar, R., Ocha, L., Abnurama, A. & Wulandari, S. (2023). Skrinning fitokimia dan uji daya hambat ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) terhadap bakteri staphylococcus aureus dengan metode difusi cakram. *Jurnal Analis*

Farmasi, **8(1)**: 24-29.

- Alauhdin, M. & Widiarti, N. (2014). Sintesis dan modifikasi lapis tipis kitosan-tripolifosfat. *Jurnal MIPA*, **37(1)**: 46–52.
- Alfionita, T. & Zainul, R. (2018). Calcium chloride: characteristics and molecular interaction in solution. *Jurnal Kimia*, **3(2)**: 1–27.
- Amalia, T.R., Maulidya, V. & Sastyarina, Y. (2024). Karakterisasi dan pengaruh komposisi kitosan terhadap stabilitas ukuran nanopartikel ekstrak bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.) menggunakan metode gelasi ionik. *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*, **10(1)**: 68–73.
- American Cancer Society. 2013. *Organisasi, Perilaku, Struktur, Proses*. Jilid 1. Jakarta: Erlangga.
- An, Y., Chen, W., Cao, Y., Chen, B., Li, Q., Zhou, X., *et al.* (2024). The mechanism of folic acid on N-methyl-N²-nitro-N-nitrosoguanidine-induced chronic atrophic gastritis through the PI3K/Akt pathway. *Investigación Clínica*, **65(1)**: 48–58. <https://doi.org/10.54817>.
- Andarwulan, N., Kurniasih, D., Apriady, R.A., Rahmat, H., Roto, A.V., Bolling, B. W., *et al.* (2012). Polyphenols, carotenoids, and ascorbic acid in underutilized medicinal vegetables. *Journal of Functional Foods*, **4(1)**: 339–347. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2012.01.003>.
- Andhariya, J.V. & Burgess, D.J. (2016). Recent advances in testing of microsphere drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **13(4)**: 593–608. <https://doi.org/10.1517/1742524>.
- Angelina, M., Amelia, P., Irsyad, M., Meilawati, L. & Hanafi, M. (2015). Karakterisasi ekstrak etanol herba katumpangan air (*Peperomia pellucida* L. Kunth) (characterization of ethanol extract from katumpangan air herbs (Peperomia). *Biopropal Industri*, **6(2)**: 53–61.
- Arsa, A.K. & Achmad, Z. (2020). Ekstraksi minyak atsiri dari rimpang temu ireng (*Curcuma aeruginosa* roxb) dengan pelarut etanol dan n-heksana. *Jurnal Teknologi Technoscintia*, **13(1)**: 83–94.
- Ashrafizadeh, M., Hushmandi, K., Mirzaei, S., Bokaie, S., Bigham, A., Makvandi, P., *et al.* (2023). Chitosan-based nanoscale systems for doxorubicin delivery: Exploring biomedical application in cancer therapy. *Bioengineering and Translational Medicine*, **8(1)**: 1–29. <https://doi.org/10.12>.
- Bartczak, D. & Kanaras, A.G. (2011). Preparation of peptide-functionalized gold nanoparticles using one pot EDC/Sulfo-NHS coupling. *Langmuir*, **27(16)**: 10119–10123. <https://doi.org/10.1021/la2022177>.
- Bhagawan, W.S., Atmaja, R.R.D. & Atiqah, S.N. (2017). Optimization and

- quercetin release test of moringa leaf extract (*Moringa Oleifera*) in gel-microemulsion preparation. *Journal of Islamic Pharmacy*, **2(2)**: 34-29.
- Bi, J., Lu, Y., Dong, Y. & Gao, P. (2018). Synthesis of folic acid-modified dox@zif-8 nanoparticles for targeted therapy of liver cancer. *Journal of Nanomaterials*, **28(2)**: 2–7. <https://doi.org/10.1155/2018/1357812>.
- Boshnjaku, V., Shim, K.W., Tsurubuchi, T., Ichi, S., Szany, E.V., Xi, G., *et al.* (2012). Nuclear localization of folate receptor alpha: A new role as a transcription factor. *Scientific Reports*, **2(3)**: 1–7. <https://doi.org/10.1038/srep00980>.
- Bunawan, S.N., Bunawan, H., Baharum, N., Amin, N.M. & Noor, N.M. (2014). *Cosmos Caudatus* Kunth: a traditional medicinal herb. *Global Journal of Pharmacology*, **8(3)**: 420–426. <https://doi.org/10.5829/idosi.gjp.2014.8.3.84>.
- Chaurasia, S., Mounika, K., Bakshi, V. & Prasad, V. (2017). 3-month parenteral PLGA microsphere formulations of risperidone: fabrication, characterization and neuropharmacological assessments. *Materials Science and Engineering*, **75(4)**: 1496–1505. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.065>.
- Chen, H., Xie, L. Q., Qin, J., Jia, Y., Cai, X., *et al.* (2016). Surface modification of PLGA nanoparticles with biotinylated chitosan for the sustained in vitro release and the enhanced cytotoxicity of epirubicin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **138(23)**: 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.11.033>.
- Cheng, L., Ma, H., Shao, M., Fan, Q., Lv, H., Peng, J., *et al.* (2017). Synthesis of folate-chitosan nanoparticles loaded with ligustrazine to target folate receptor positive cancer cells. *Molecular Medicine Reports*, **16(2)**: 1101–1108. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6740>.
- Cheung, A., Bax, H.J., Josephs, D.H., Ilieva, K.M., Pellizzari, G., Opzoomer, J., *et al.* (2016). Targeting folate receptor alpha for cancer treatment. *Oncotarget*, **7(32)**: 52553–52574. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9651>.
- Choukaife, H., Doolaanea, A.A. & Alfatama, M. (2020). Alginate nanoformulation: Influence of process and selected variables. In *Pharmaceuticals*, **13(11)**: 14-20. <https://doi.org/10.3390/ph13110335>.
- Chuang, J.J., Huang, Y.Y., Lo, S.H., Hsu, T.F., Huang, W.Y., Huang, S.L., *et al.* (2017). Effects of pH on the shape of alginate particles and its release behavior. *International Journal of Polymer Science*, **20(17)**: 20-28. <https://doi.org/10.1155/2017/3902704>.
- Cossarizza, A., Gibellini, L., Pinti, M., Nasi, M., Montagna, J.P., De Biasi, S., *et al.* (2011). Quercetin and cancer chemoprevention. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **11(34)**: 45-56. <https://doi.org/10.1093/ecam/neq053>.

- Gonzalez, M., Fernande, M., San, J., Mijangos, C. & Hernández, R. (2019). Local and controlled release of tamoxifen from multi (layer-by-layer) alginate/chitosan complex systems. *Carbohydrate Polymers*, **206(45)**: 428–434. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.11.007>.
- De, A., Roychowdhury, P., Bhuyan, N.R., Ko, Y.T. & Singh, S.K. 2023. Folic acid functionalized diallyl trisulfide. *Solid Lipid*.
- Devi, S., Ayu, D. & Ajeng Listyani, T. (2022). Penetapan kadar total flavonoid dan aktivitas antioksidan ekstrak etanol batang dan daun turi putih (*Sesbania grandiflora* L) dengan metode abts. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **11(3)**: 195-201. <https://doi.org/10.30591/pjif.v11i3.4176>.
- Durakovic, B. (2017). Design of experiments application, concepts, examples: State of the art. *Periodicals of Engineering and Natural Sciences*, **5(3)**: 421–439. <https://doi.org/10.21533/pen.v5i3.145>.
- Elvira, E., Abidin, Z. & Razak, R. (2024). Analisis kandungan flavonoid ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos Caudatus*). *Makassar Pharmaceutical Science Journal*, **1(37)**: 347–357. <https://journal.farmasi.umi.ac.id/index.php/mpsj>.
- Gharedaghi, E., Faramarzi, M.A., Amini, M.A., Rouholamini, A., Rezayat, S.M., Amani, A., *et al.* (2012). Effects of processing parameters on particle size of ultrasound prepared chitosan nanoparticles: an artificial neural networks study. *Pharmaceutical Development and Technology*, **17(5)**: 638–647. <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.696269>.
- Fatanah, D.N., Abdullah, N., Hashim, N. & Hamid, A.A. (2018). Antioxidant and mutagenic activity of herbal tea prepared from *Cosmos caudatus* leaves at different maturity stages. *Sains Malaysiana*, **47(4)**: 725–730. <https://doi.org/10.17576/jsm-2018-4704-10>.
- Figliola, C., Marchal, E., Groves, B.R. & Thompson, A. (2019). A step-wise synthetic approach is necessary to access γ -conjugates of folate: Folate-conjugated prodigiosenes. *RSC Advances*, **9(25)**: 14078–14092. <https://doi.org/10.1039/c9ra01435g>.
- Fita, F.E., Listianingsih, D., Hapsari, Y.A., Pradana, R. G. & Arifin, I. (2015). Efek sitotoksik kombinasi ekstrak metanol daun kenikir (*Cosmos caudatus*, Kunth) dan doksorubisin terhadap sel kanker payudara t47d secara in-vitro dan in-silico. *Seminar Nasional Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine*, 51–56. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Gaikwad, V.L., Choudhari, P.B., Bhatia, N.M. & Bhatia, M.S. 2019. Characterization of pharmaceutical nanocarriers: In vitro and in vivo studies. *In Nanomaterials for Drug Delivery and Therapy*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816505-8.00016-3>.
- Ganesan, K., Wang, Y., Gao, F., Liu, Q., Zhang, C., Li, P., *et al.* (2021). Targeting

- engineered nanoparticles for breast cancer therapy. *Pharmaceutics*, **13(11)**: 1–32. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics1311100>.
- Gazzali, A.M., Lobry, M., Colombeau, L., Acherar, S., Azais, H., Mordon, S., *et al.* (2016). Stability of folic acid under several parameters. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **93(23)**:, 419–430. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.045>.
- Giri, T.K. 2016. Alginate containing nanoarchitectonics for improved cancer therapy. In *Nanoarchitectonics for Smart Delivery and Drug Targeting*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47347-7.00020-3>.
- Habibi, A.I., Firmansyah, R.A. & Setyawati, S.M. (2018). Skrining fitokimia ekstrak n-Heksan korteks batang salam (*Syzygium polyanthum*). *Indonesian Journal of Chemical Science*, **7(1)**: 1–4.
- Handayani, F., Apriliana, A. & Arlanda, D. (2022). Karakterisasi simplisia kulit batang selutui puka (*Tabernaemontana macrocarpa* Jack.). *Bivalen: Chemical Studies Journal*, **5(2)**: 37–42.
- Hatmayana, R., Noval, N., Mahdiyah, D., Ramadhani, R.A. & Auliyani, N. (2022). Karakterisasi nanokapsul ekstrak daun serunai (*Chromolaena odorata* L.) dengan variasi kitosan-alginat menggunakan metode emulsi-difusi. *Jurnal Surya Medika*, **8(3)**: 187–194. <https://doi.org/10.33084/jsm.v8i3.4512>.
- Hidayat, I.R., Zuhrotun, A. & Sopyan, I. (2020). Design-Expert software sebagai alat optimasi formulasi sediaan farmasi. *Majalah Farmasetika*, **6(1)**: 99–120. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842>.
- Hidayati, D.N., Parusiza, I.M. & Fauzizah, N. (2022). Cytotoxic activity of eugenia polyantha wight leaves extract, purified extract and ethyl acetate fraction in t47d and determination of flavonoid levels. *Indonesian Journal of Chemical Science*, **11(1)**: 16–25. <https://doi.org/10.15294/ijcs.v11i1.51056>.
- Honary, S. & Zahir, F. (2013). Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems - a review (part 1). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **12(2)**: 255–264.
- Husnani. (2023). Penetapan kadar flavonoid total ekstrak etanol umbi wortel (*Daucus corata* L.) dengan metode spektrofotometri UV-VIS. *An-Najat*, **1(2)**: 133–142. <https://jurnal.stikes-ibnusina.ac.id/index.php/an-Najat/article/view>.
- Imaniar, R., Latifah. & Sugiyo, W. (2013). Ekstraksi dan karakterisasi senyawa bioaktif dalam daun kenikir (*Cosmos sulphureus* Kuning) sebagai bahan bioinsektisida alami. *Indonesian Journal Of Chemical Science*, **2(1)**: 51–55. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>.
- Irwan., Dewi, N.P. & Mulyani, S. (2017). Uji efek ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus

- wistar (*Rattus norvegicus*) diabetes hiperkolestroemia. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, **14(2)**: 118–128.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) / WHO. 2014. GLOBOCAN 2014: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence world wide in 2014.
- Islam, M.S., Haque, P., Rashid, T.U., Khan, M.N., Mallik, A.K., Khan, M.N.I., *et al.* (2017). Core–shell drug carrier from folate conjugated chitosan obtained from prawn shell for targeted doxorubicin delivery. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **28(4)**: 1–9. <https://doi.org/10.1007/s10856-017-5859-x>.
- Juliantoni, Y., Hajrin, W. & Subaidah, W.A. (2020). Nanoparticle formula optimization of juwet seeds extract (*Syzygium cumini*) using simplex lattice design method. *Jurnal Biologi Tropis*, **20(3)**: 416–422. <https://doi.org/10.29303/jbt.v20i3.2124>.
- Kampa, M., Alexaki, V.I., Notas, G., Nifli, A.P., Nistikaki, A., Hatzoglou, A., *et al.* (2004). Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast Cancer Research : BCR*, **6(2)**: 63–74. <https://doi.org/10.1186/bcr752>.
- Katas, H., Hussain, Z. & Ling, T.C. (2012). Chitosan nanoparticles as a percutaneous drug delivery system for hydrocortisone. *Journal of Nanomaterials*, **20(12)**: 14–20. <https://doi.org/10.1155/2012/372725>.
- Katuwavila, N.P., Perera, A.D.L.C., Samarakoon, S.R., Soysa, P., Karunaratne, V., Amaratunga, G.A.J., *et al.* (2016). Chitosan-alginate nanoparticle system efficiently delivers doxorubicin to mcf-7 cells. *Journal of Nanomaterials*, **6(24)**: 14–25. <https://doi.org/10.1155/2016/3178904>.
- Khandbahale, S.V. & Saudagar, R.B. (2017). Nanoparticle-A Review. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*, **7(3)**: 162. <https://doi.org/10.5958/2231-5659.2017.00026>.
- Kim, Y., Park, E.J., Kim, T.W. & Na, D.H. (2021). Recent progress in drug release testing methods of biopolymeric particulate system. *Pharmaceutics*, **13(8)**: 1–23. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081313>.
- Kumar, S., Chauhan, N., Gopal, M., Kumar, R. & Dilbaghi, N. (2015). Development and evaluation of alginate-chitosan nanocapsules for controlled release of acetamiprid. *International Journal of Biological Macromolecules*, **81**: 631–637. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac>.
- Kumbhar, S.T., Patil, R.Y., Bhatia, M.S., Choudhari, P.B. & Gaikwad, V.L. (2022). Synthesis and characterization of chitosan nanoparticles decorated with folate and loaded with dasatinib for targeting folate receptors in cancer cells. *Open Nano*, **7(10)**: 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.onano.2022.100043>.

- Lanjhiyana, S.K., Bajpayee, P., Kesavan, K., Lanjhiyana, S. & Muthu, M.S. (2013). Chitosan-sodium alginate blended polyelectrolyte complexes as potential multiparticulate carrier system: Colon-targeted delivery and gamma scintigraphic imaging. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **10**(1): 5–15.
- Li, F., Liu, J., Tang, S., Yan, J., Chen, H., Li, D., *et al.* (2021). Quercetin regulates inflammation, oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial structure and function in H9C2 cells by promoting PVT1 expression. *Acta Histochemica*, **123**(8): 151-159. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151819>.
- Liu, B., Wang, Y., Yu, Q., Li, D. & Li, F. (2018). Synthesis, characterization of catechin-loaded folate-conjugated chitosan nanoparticles and their anti-proliferative effect. *CYTA - Journal of Food*, **16**(1): 868–876. <https://doi.org/10.1080/19476337.2018.1491625>.
- Magalhães, G.A., Moura Neto, E., Sombra, V.G., Richter, A.R. & Abreu, C.M.W.S. (2016). Chitosan/sterculia striata polysaccharides nanocomplex as a potential chloroquine drug release device. *International Journal of Biological Macromolecules*, **88**: 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.03.09>.
- Maharani, P., Ikasari, E., Purwanto, U. & Bagiana, I. (2022). Optimasi na-alginat dan ca-klorida pada nanopartikel ekstrak terpurifikasi fukoidan dari rumput laut cokelat (*Sargassum polycystum*). *PMJ*, **5**(2): 38–45. <https://doi.org/10.35799/pmj.v5i2.45100>.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, I.D.K., Farida, V. & Sari, D.P. (2012). Technology Developments Nanoparticles as Drug. *Majalah Farmasetik*, **8**(1): 133–144. <https://jurnal.ugm.ac.id/majalahfarmasetik/article/view/2409>.
- Masitoh, A. & Sopyan, I. (2019). Formulasi nanopartikel tanaman herbal untuk terapi kanker. *Farmasetika.Com (Online)*, **4**(5): 165–172. <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v4i5.23111>.
- Molupe, N., Babu, B., Oluwole, D.O., Prinsloo, E., Gai, L., Shen, Z., *et al.* (2020). Photodynamic activity of 2,6-diiodo-3,5-dithienylvinylene and their folate-functionalized chitosan-coated Pluronic F-127 micelles on MCF-7 breast cancer cells. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **24**(5–7): 973–984. <https://doi.org/10.1142/S108842461950>.
- Moshawih, S., Singh, M., Ahmad, Z., Amiruddin, Z. & Nazrul, M. (2017). A comprehensive review on *Cosmos caudatus* (ulam raja): pharmacology, ethnopharmacology, and phytochemistry. *IRJES*, **1**(1): 15-20.
- Motwani, S.K., Chopra, S., Talegaonkar, S., Kohli, K., Ahmad, F.J., Khar, R.K., *et al.* (2008). Chitosan-sodium alginate nanoparticles as submicroscopic reservoirs for ocular delivery: Formulation, optimisation and in vitro characterisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **68**(3): 513–525. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.09.009>.

- Mukhopadhyay, P., Chakraborty, S., Bhattacharya, S., Mishra, R. & Kundu, P.P. (2015). PH-sensitive chitosan/alginate core-shell nanoparticles for efficient and safe oral insulin delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, **72**: 640–648. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.08.00>.
- Mukhtarini. (2014). Ekstraksi, pemisahan senyawa, dan identifikasi senyawa aktif. *J. Kesehatan.*, **7(2)**: 361-366.
- Mustafa, R.A., Hamid, A.A., Mohamed, S. & Bakar, F.A. (2010). Total phenolic compounds, flavonoids, and radical scavenging activity of 21 selected tropical plants. *Journal of Food Science*, **26**: 75(1). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01401.x>.
- Naghibi, H.R., Ghaffarzagdegan, R., Mirzakanlouei, S., Ghazizadeh, L. & Dorkoosh, F.A. (2017). Preparation, characterization, and optimization of folic acid-chitosan-methotrexate core-shell nanoparticles by box-behnken design for tumor-targeted drug delivery. *AAPS PharmSciTech*, **18(1)**: 115–129. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0445-3>.
- Naskar, S., Sharma, S. & Kuotsu, K. (2019). Chitosan-based nanoparticles: An overview of biomedical applications and its preparation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **49(8)**: 66–81.
- Natrajan, D., Srinivasan, S., Sundar, K. & Ravindran, A. (2015). Formulation of essential oil-loaded chitosan-alginate nanocapsules. *Journal of Food and Drug Analysis*, **23(3)**: 560–568. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.01.001>.
- Nurhayati, B., Rahayu, I.G., Rinaldi, S.F., Zaini, W.S., Afifah, E., Arumwardana, S., *et al.* (2018). The antioxidant and cytotoxic effects of *Cosmos caudatus* Ethanolic Extract on Cervical Cancer. *Indonesian Biomedical Journal*, **10(3)**: 243–249. <https://doi.org/10.18585/inabj.v10i3.441>.
- Nurmala, N., Suratman, A. & Suherman, S. (2023). Glutaraldehyde crosslinked alginate-chitosan nanoparticles as paracetamol adsorbent. *Indonesian Journal of Chemistry*, **23(6)**: 1542–1554. <https://doi.org/10.22146/ijc.82431>.
- Park, K., Yeo, Y. & Swarbrick, J. (2007). Microencapsulation technology in: encyclopedia of pharmaceutical technology 3rd edition. *New York: Informa Healthcare USA, Inc.*, **23(1)**: 15–25. <https://doi.org/10.1081/E-EPT-120028567>.
- Pratiwi, G., Susanti, S. & Shiyan, S. (2020). Application of factorial design for optimization of pvc-hpmc polymers in matrix film ibuprofen patch-transdermal drug delivery system. *Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical Analysis*, **14**: 1(1). <https://doi.org/10.22146/ijcpa.486>.
- Radman, H.M., Yusof, K., Saad, Q.H.M., Ngah, W.Z.W. & Abdullah, A. (2014). The effect of *Ulam raja* (*Cosmos caudatus*) on drug metabolizing enzymes, lipid peroxidation and antioxidant status in mice liver. *International Journal*

of *PharmTech Research*, **6(4)**: 1213–1225.

- Ramadon, D. & Mun'im, A. (2016). Pemanfaatan nanoteknologi dalam sistem penghantaran obat baru untuk produk bahan alam. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **14(2)**: 118–127.
- Salomon, L.L., Kosasih, W. & Angkasa, S.O. (2017). Perancangan eksperimen untuk meningkatkan kualitas ketangguhan material dengan pendekatan analisis general factorial design (studi kasus: produk solid surface). *Jurnal Rekayasa Sistem Industri*, **4(1)**: 20-27. <https://doi.org/10.26593/jrsi.v4i1.1386.20-26>.
- 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.
- San, H.H.M., Alcantara, K.P., Bulatao, B.P.I., Sorasitthiyankarn, F.N., Nalinratana, N., Suksamrarn, A., *et al.* (2023). Folic acid-grafted chitosan-alginate nanocapsules as effective targeted nanocarriers for delivery of turmeric oil for breast cancer therapy. *Pharmaceutics*, **15(1)**: 1–24. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010110>.
- Sangi, M.S., Momuat, L.I. & Kumaunang, M. (2012). Uji toksisitas dan skrining fitokimia tepung gabah pelepah aren (*Arenga Pinnata*). *Jurnal Ilmiah Sains*, **12(2)**: 127-137. <https://doi.org/10.35799/jis.12.2.2012.716>.
- Sasco, A.J. (2003). Breast cancer and the environment. *Hormone Research*, **60(3)**: 50-59.
- Seyedreihani, S.F., Tan, T.C., Alkarkhi, A.F.M. & Easa, A.M. (2017). Total phenolic content and antioxidant activity of *Ulam raja* (*Cosmos caudatus*) and quantification of its selected marker compounds: Effect of extraction. *International Journal of Food Properties*, **20(2)**: 260–270. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1155055>.
- Song, H., Su, C., Cui, W., Zhu, B., Liu, L., Chen, Z., *et al.* (2013). Folic acid-chitosan conjugated nanoparticles for improving tumor-targeted drug delivery. *BioMed Research International*, **20(13)**: 16-24. <https://doi.org/10.1155/2013/723158>.
- Suryani, Putri, A.E. & Agustyiani, P. (2017). Formulasi dan uji stabilitas sediaan gel ekstrak terpurifikasi daun paliasa (*Kleinhovia Hospita L.*) yang berefek antioksidan. *Pharmaconjurnal Ilmiah Farmasi-Unsrat*, **6(3)**: 157–169.
- Susanto, S., Winarno, E.K. & Winarno, H. (2020). Cytotoxic activity against I1210 leukemia cells from the ethyl acetate fraction of kenikir leaves (*Cosmos. Caudatus*) preserved by gamma irradiation. *JKPK*, **5(3)**: 311-321. <https://doi.org/10.20961/jkpk.v5i3.46544>.

- Takka, S. & Gürel, A. (2010). Evaluation of chitosan/alginate beads using experimental design: Formulation and in vitro characterization. *AAPS PharmSciTech*, **11**(1): 460–466. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9406-z>.
- Tang, S.M., Deng, X.T., Zhou, J., Li, Q.P., Ge, X.X., Miao, L., *et al.* (2020). Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **121**(7): 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109604>.
- Taurina, W., Martien, R. & Ismail, H. (2013). Preparasi nanopartikel gamavuton-0 menggunakan kitosan rantai pendek dan tripolifosfat sebagai cross linker. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **10**(2): 60–68. <https://doi.org/10.20885/jif.vol10.iss2>.
- Trisakti, I., Da'i, M., Wikantyasning, E.R. & Mirzaei, M. (2024). Characterization of zerumbone loaded chitosan-folic acid nanoparticles and its cytotoxic activity against mcf-7 cells. *Letters in Applied NanoBioScience*, **13**(3): 1–12. <https://doi.org/10.33263/LIANBS133.143>.
- Tsai, M.L., Bai, S.W. & Chen, R.H. (2008). Cavitation effects versus stretch effects resulted in different size and polydispersity of ionotropic gelation chitosan-sodium tripolyphosphate nanoparticle. *Carbohydrate Polymers*, **71**(3): 448–457. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.20>.
- Umawiranda, P.F. & Cahyaningrum, S.E. (2014). Enkapsulasi pirazinamid menggunakan alginat dan kitosan. *UNESA Journal of Chemistry*, **3**(3): 146–153.
- Untari, B., Wijaya, D.P., Mardiyanto, Herlina, Angraeni, V., Firana, A., *et al.* (2019). Physical interaction of chitosan-alginate entrapping extract of papaya leaf and formation of submicron particles dosage form. *Science and Technology Indonesia*, **4**(3): 64–69.
- Utami, Y.P. (2020). Pengukuran parameter simplisia dan ekstrak etanol daun patikala (etlingera elatior (Jack) R.M. Sm) asal kabupaten enrekang sulawesi selatan. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, **24**(1): 6–10. <https://doi.org/10.26554/sti.2019.4.3.64-69>.
- Vergote, I.B., Marth, C. & Coleman, R.L. (2015). Role of the folate receptor in ovarian cancer treatment: evidence, mechanism, and clinical implications. *Cancer and Metastasis Reviews*, **34**(1): 41–52. <https://doi.org/10.20956/mff.v24i1.9831>.
- Vllasaliu, D., Exposito-Harris, R., Heras, A., Casettari, L., Garnett, M., Illum, L., *et al.* (2010). Tight junction modulation by chitosan nanoparticles: Comparison with chitosan solution. *International Journal of Pharmaceutics*, **400**(1–2): 183–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.08.020>.
- Wahyuni, N.E., Yusuf, M. & Tutik, T. (2022). Pengaruh konsentrasi pelarut terhadap aktivitas antioksidan dan kandungan total flavonoid ekstrak etanol

- kulit bawang merah (*Allium Cepa* L.). *Jurnal Farmasi Malahayati*, **4(2)**: 216–226.
- Wusigale. & Liang, L. (2020). Folates: Stability and interaction with biological molecules. *Journal of Agriculture and Food Research*, **2(3)**: 100-119.
- Yan, S., Na, J., Liu, X. & Wu, P. (2024). Different targeting ligands-mediated drug delivery systems for tumor therapy. *Pharmaceutics*, **16(2)**: 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2020>.
- Yang, C., Gao, S. & Kjems, J. (2014). Folic acid conjugated chitosan for targeted delivery of siRNA to activated macrophages in vitro and in vivo. *Journal of Materials Chemistry B*, **2(48)**: 8608–8615. <https://doi.org/10.1039/c4tb013>.
- Yulizar, Y., Ayu, M. & Hafizah, E. (2014). *Theoretical Analysis of Interaction Energy in Alginate-Capped Gold*. **14(3)**: 239–245.
- Zaini, A.N. & Gozali, D. (2020). Pengaruh suhu terhadap stabilitas obat sediaan suspensi. *Farmaka*, **14(2)**: 1–15. <https://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article>.
- Zhang, M., Kim, Y.K., Cui, P., Zhang, J., Qiao, J., He, Y., *et al.* (2016). Folate-conjugated poly spermine for lung cancer-targeted gene therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **6(4)**: 336–343. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.03.010>.
- Zhong, Y., Meng, F., Deng, C. & Zhong, Z. (2014). Ligand-directed active tumor-targeting polymeric nanoparticles for cancer chemotherapy. *Biomacromolecules*, **15(6)**: 1955–1969. <https://doi.org/10.1021/bm5003009>.
- Zwicke, G.L., Mansoori, G.A. & Jeffery, C.J. (2012). Targeting of cancer nanotherapeutics. *Nano Reviews*, **1**: 1–11.