

**OPTIMASI FORMULASI NANOPARTIKEL KITOSAN-  
ALGINAT PEMBAWA KATEKIN TERKONJUGASI ASAM  
FOLAT**

**SKRIPSI**

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



**Oleh :**

**PUTERI SEKAR ARUM**

**08061282025051**

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

**2024**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Optimasi Formulasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat

Nama Mahasiswa : Puteri Sekar Arum

NIM : 08061282025051

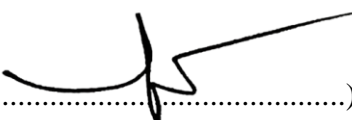
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan pembimbing dan pembahas pada seminar hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 21 Desember 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 3 Januari 2024

Pembimbing :

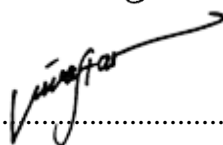
1. Dr. Apt. Shaum Shiyon, M.Sc.  
NIP. 1986052820121005

(.....  


Pembahas :

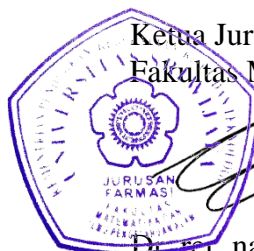
1. Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002
2. Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt.  
NIP. 199504272022032013

(.....  


(.....  


Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah : Optimasi Formulasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat  
Nama Mahasiswa : Puteri Sekar Arum  
NIM : 08061282025051  
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 10 Januari 2024

Ketua :

1. Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc.  
NIP. 1986052820121005

(.....)

Penguji :

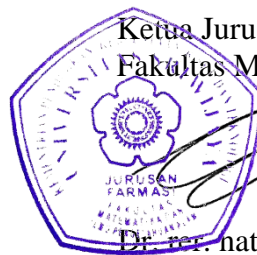
2. Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002
3. Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt.  
NIP. 199504272022032013

(.....)

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



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

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Puteri Sekar Arum

NIM : 08061282025051

Fakultas/Jurusan : MIPA/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.

Inderalaya, 12 Januari 2024

Penulis



Puteri Sekar Arum

NIM. 08061282025051

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

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Puteri Sekar Arum  
NIM : 08061282025051  
Fakultas/Jurusan : MIPA/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 Kitosan-ALginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmediia/ 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 penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 12 Januari 2024

Penulis



Puteri Sekar Arum

NIM. 08061282025051

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)*

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari semua urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap”

(Q.S Al-Insyirah: 5 – 8)

“Barangsiapa menjadikan mudah urusan orang lain, niscaya ALLAH akan memudahkan urusannya di dunia dan akhirat.”

(HR. Muslim)

“Dan karena rahmat-Nya, Dia jadikan untukmu malam dan siang, supaya kamu beristirahat pada malam itu dan supaya kamu mencari sebagian dari karunia-Nya (pada siang hari) dan agar kamu bersyukur kepada-Nya,”

(QS. Al-Qashash: 73)

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, ibu, ayah, adik, sahabat, almamater dan orang-orang terkasih di sekeliling yang selalu memberikan semangat serta doa.**

**Motto:**

*Allah does not require of any soul more than what it can afford.*

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi Formulasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin 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, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan studi S1 Farmasi ini.
2. Kedua orang tuaku tercinta, yaitu Ayahku Tri Saptono dan Ibuku Suci Mugisari. Orang hebat yang selalu menjadi penyemangat saya sebagai sandaran terkuat dari kerasnya dunia, yang tiada henti-hentinya mendo'akan setiap langkah putri kecilmu agar semuanya berjalan dengan lancar, selalu memberikan motivasi, memberikan nasehat, kasih sayang, perhatian, dukungan material sehingga dapat menyelesaikan studi S1 Farmasi ini sampai selesai.
3. Kepada adikku Rayhan Agustian, nenekku dan kakekku yang selalu menghiburku, memberi semangat, dan mendoakanku.
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, SE. M.Si selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si.,PhD selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
5. Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc. selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, memberikan semangat, doa,

nasihat, dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Terima kasih sudah mau menerima baik buruk sifat penulis selama perkuliahan hingga skripsi ini selesai.

6. Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
7. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt dan Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt. selaku dosen pembahas atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Fitriya, M.Si., Apt., Ibu Elsa Fitriya Apriani, M.Farm., Apt., Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Ibu Anisa Amriani, M.Farm., Apt., Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt., Ibu Sternatami Liberitera, M.Farm., Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Ros dan Kak Fitri) yang telah banyak memberikan banyak bantuan selama proses praktikum hingga penelitian.
10. Partner penelitianku Adinda Nur Fathiya terima kasih telah menjadi partner terkeren yang sabar selalu mendukung, memberikan semangat, mendoakan dan selalu membantu selama pembuatan skripsi ini.
11. Teman perkuliahanku Muthia Irmadita dan Annisa Nur Rachma yang selalu menemani, mendukung dan memberikan semangat selama perkuliahan.
12. Tim gilagelo Athirah, Nahla, Innah, Azza, Rifdah dan Nadiya yang selalu membantu, mendukung dan memberikan semangat selama pembuatan skripsi.
13. Teman seperantauan Indo Kumalahikmah, Nia Pratama dan Mutiara Arini tempat berkeluh kesah yang selalu meluangkan waktu untuk menemani dikala senang dan susah, membantu, mendukung dan memberikan semangat selama perkuliahan ini.



14. Sahabat-sahabatku Misnawati, Lidya Oktavia, Taufiqah, Lulu Sulistian, Miftahul Rahmati Yulfa, Nelli Chlarita, Nabila Defitriyana, Nazila Azmi, Amaliya Nur dan Khairun Nisa yang telah menemani dan memberikan dukungan penulisan skripsi, membantu dalam semua hal, motivasi, canda, dan mendengar keluh kesah penulis walaupun kita terpisah jauh.
15. Kakak asuhku (Rahmanita Sukranayah Puteri) dan Adik asuhku (Dina Sabila) yang telah membantu dan memberikan semangat selama masa perkuliahan dan penelitian.
16. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2020, terima kasih untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati selama 3,5 tahun ini. *See you on top guys and see you when I see you!*
17. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 dan 2023 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
18. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu-persatu dan telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap 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.

Inderalaya, 12 Januari 2024

Penulis



Puteri Sekar Arum

NIM. 08061282025051

## **Optimization of the Formula of Chitosan-Alginate Nanoparticles Carrying Folic Acid Conjugated Catechins**

**Puteri Sekar Arum  
08061282025051**

### **ABSTRACT**

Catechins are natural compounds in the phenolic group with anti-cancer activity. However, catechins have low bioavailability in the gastrointestinal tract which can affect the pharmacological activity of catechins, so modification of the delivery system in the form of nanoparticles with a combination of folic acid conjugated chitosan-alginate coating is required. The aim of this research is to obtain an optimum formula to produce catechin carrier nanoparticles with the best characteristics. Chitosan-alginate nanoparticles carrying folic acid-conjugated catechins were made using the ionic gelation method with varying coating concentrations, then characterized including particle size, polydispersity index, zeta potential, and encapsulation efficiency. The coating concentration was varied with a chitosan-alginate ratio of 0.3:0.3 (F1), 0.6;0.3 (F2), 0.3:0.6 (F3), and 0.6:0.6 (F4). The optimum formula was determined using *Design Expert 12*<sup>®</sup> software, and re-characterization and evaluation tests were carried out in the form of stability tests, In-Vitro drug release and drug release kinetic profiles. A high chitosan concentration results in a larger particle size and polydispersity index and a smaller encapsulation efficiency. The higher alginate concentration produces small particle sizes, large polydispersity index, smaller zeta potential and greater encapsulation efficiency. The optimum formula was achieved by F3 with a polymer concentration of 0.3% chitosan and 0.6% alginate. The optimum formula obtained has the characteristics of an average particle size of 241,1 nm, a polydispersity index of 0,334, and a zeta potential of -40,87 mV. F3 was proven to be able to maintain physical stability for 12 days of testing, had a maximum release capacity of 70,828% at 24 hours and had drug release kinetics through a diffusion process and was classified as a Higuchi model.

**Key words:** Chitosan, Folic Acid, Alginate, Nanoparticles, Catechin

## **Optimasi Formulasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat**

**Puteri Sekar Arum  
08061282025051**

### **ABSTRAK**

Katekin merupakan senyawa alam golongan fenolik dengan aktivitas anti kanker. Namun, katekin memiliki bioavailabilitas yang rendah pada saluran cerna yang dapat mempengaruhi aktivitas farmakologis katekin sehingga dibutuhkan modifikasi sistem penghantaran berupa nanopartikel dengan kombinasi penyalut kitosan-alginat terkonjugasi asam folat. Tujuan penelitian ini memperoleh formula optimum untuk menghasilkan nanopartikel pembawa katekin dengan karakteristik terbaik. Pembuatan nanopartikel kitosan-alginat pembawa katekin terkonjugasi asam folat dibuat melalui metode gelasi ionik dengan variasi konsentrasi penyalut, kemudian dikarakterisasi meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, dan efisiensi enkapsulasi. Konsentrasi penyalut divariasikan dengan rasio kitosan-alginat 0,3:0,3 (F1), 0,6:0,3 (F2), 0,3:0,6 (F3), dan 0,6:0,6 (F4). Formula optimum ditentukan dengan software *Design Expert 12*<sup>®</sup> dan dilakukan karakterisasi ulang serta uji evaluasi berupa uji stabilitas, pelepasan obat secara In-Vitro, dan profil kinetika pelepasan obat. Konsentrasi kitosan yang tinggi menghasilkan ukuran partikel dan indeks polidispersitas yang lebih besar serta efisiensi enkapsulasi yang lebih kecil. Konsentrasi alginat yang semakin tinggi menghasilkan ukuran partikel kecil indeks polidispersitas besar, dan zeta potensial kecil, serta efisiensi enkapsulasi yang semakin besar. Formula optimum dicapai oleh F3 dengan konsentrasi polimer kitosan 0,3% dan alginat 0,6%. Formula optimum yang didapatkan memiliki karakteristik rata-rata ukuran partikel 241,1 nm, indeks polidispersitas 0,334, serta zeta potensial sebesar -40,87 mV. F3 terbukti mampu mempertahankan kestabilan fisik selama 12 hari uji, memiliki kemampuan pelepasan maksimum sebesar 70,828% pada waktu 24 jam serta memiliki kinetika pelepasan obat melalui proses difusi dan tergolong model higuchi.

**Kata kunci :** Kitosan, Asam Folat, Alginat, Nanopartikel, Katekin

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT .....	x
ABSTRAK .....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xix
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Katekin .....	6
2.2 Nanopartikel Terkonjugasi Ligan .....	7
2.3 Kitosan .....	11
2.4 Alginat.....	13
2.5 Asam Folat .....	14
2.6 Gelasi Ionik .....	17
2.7 Desain Faktorial .....	18
2.8 Uji Stabilitas ( <i>Cycling Test</i> ).....	19
2.9 Uji Pelepasan secara <i>In-Vitro</i> .....	20
BAB III METODE PENELITIAN.....	22
3.1 Waktu dan Tempat .....	22
3.2 Alat dan Bahan.....	22
3.2.1 Alat.....	22

3.2.2 Bahan.....	22
3.3 Prosedur Penelitian.....	23
3.3.1 Optimasi Formula Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat (K-AF-K-Alg-NP).....	23
3.3.2 Preparasi Kitosan Terkonjugasi Asam Folat (AF-K).....	24
3.3.3 Karakterisasi Kitosan Terkonjugasi Asam Folat (AF-K).....	25
3.3.4 Preparasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat .....	25
3.3.5 Karakterisasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat .....	26
3.4 Penentuan Formula Optimum .....	28
3.5 Karakterisasi Formula Optimum.....	28
3.5.1 Uji Stabilitas ( <i>Cycling Test</i> ).....	28
3.5.2 Uji Pelepasan Obat secara <i>In-Vitro</i> .....	28
3.5.3 Model Kinetika Pelepasan Obat.....	29
3.5.4 Analisis Data .....	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	31
4.1 Preparasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat .....	31
4.1.2 Hasil Kitosan Terkonjugasi Asam Folat .....	31
4.1.3 Hasil Karakterisasi Kitosan Terkonjugasi Asam Folat (AF-K) .....	32
4.1.4 Hasil Preparasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat .....	33
4.1.5 Hasil Karakterisasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat.....	35
4.2 Penentuan Formula Optimum Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat .....	54
4.3 Hasil Karakterisasi Formula Optimum Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat.....	54
4.3.1 Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, Zeta Potensial.....	54
4.3.2 Hasil Uji Stabilitas ( <i>Cycling Test</i> ).....	55
4.3.3 Hasil Uji Pelepasan Obat secara <i>In-Vitro</i> .....	56
4.3.4 Hasil Analisis Model Kinetika Pelepasan Obat .....	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	61
5.1 Kesimpulan .....	61
5.2 Saran.....	62

DAFTAR PUSTAKA .....	63
LAMPIRAN .....	72
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	94

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur katekin .....	6
Gambar 2. Nanopartikel sebagai transportasi target obat antikanker .....	8
Gambar 3. Struktur kitin dan kitosan .....	11
Gambar 4. Struktur molekul alginat .....	13
Gambar 5. Struktur molekul asam folat .....	15
Gambar 6. Diagram spesifisitas nanopartikel asam folat sebagai pengikatan ligan penargetan dengan reseptor folat pada sel kanker .....	16
Gambar 7. Proses reaksi konjugasi kitosan dan asam folat .....	16
Gambar 8. Diagram alur prosedur penelitian .....	23
Gambar 9. Kitosan terkonjugasi asam folat .....	31
Gambar 10. Spektrum FTIR kitosan, asam folat-kitosan (afk), asam folat .....	32
Gambar 11. NP kitosan-alginat pembawa katekin terkonjugasi asam folat.....	34
Gambar 12. Kurva Predicted vs Actual respon ukuran partikel.....	37
Gambar 13. (a) Kurva Normal Plot, (b) Grafik Pareto Chart ukuran partikel .....	37
Gambar 14. (a) Kurva Interaksi, (b) Grafik 3D Surface ukuran partikel .....	38
Gambar 15. Kurva Predicted vs Actual respon indeks polidispersitas .....	41
Gambar 16. (a) Kurva Normal Plot, (b) Grafik Pareto Chart indeks polidispersitas .....	42
Gambar 17. (a) Kurva Interaksi, (b) Grafik 3D Surface indeks polidispersitas....	42
Gambar 18. Kurva Predicted vs Actual respon zeta potensial .....	45
Gambar 19. (a) Kurva Normal Plot, (b) Grafik Pareto Chart zeta potensial.....	46
Gambar 20. (a) Kurva Interaksi, (b) Grafik 3D Surface zeta potensial .....	47

Gambar 21. Ilustrasi enkapsulasi nanopartikel kitosan-alginat pembawa katekin terkonjugasi asam folat .....	50
Gambar 22. Kurva Predicted vs Actual respon efisiensi enkapsulasi .....	51
Gambar 23. (a) Kurva Normal Plot, (b) Grafik Pareto Chart efisiensi enkapsulasi .....	52
Gambar 24. (a) Kurva Interaksi, (b) Grafik 3D Surface efisiensi enkapsulasi .....	52
Gambar 25. Kurva model pelepasan obat Higuchi .....	59



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formulasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat .....	24
Tabel 2. Rentang Konsentrasi Kitosan Dan Alginat Sebagai Penyalut .....	24
Tabel 3. Rumus Model Kinetika Pelepasan .....	29
Tabel 4. Hasil analisis ukuran partikel.....	35
Tabel 5. Analisis respon ukuran partikel dengan optimasi desain faktorial. ....	36
Tabel 6. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil ukuran partikel. ....	39
Tabel 7. Persamaan regresi ukuran partikel .....	39
Tabel 8. Hasil analisis indeks polidispersitas.....	40
Tabel 9. Analisis respon indeks polidispersitas dengan optimasi desain faktorial	40
Tabel 10. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil indeks polidispersitas .....	43
Tabel 11. Persamaan regresi indeks polidispersitas .....	43
Tabel 12. Hasil analisis zeta potensial .....	44
Tabel 13. Analisis respon ukuran partikel dengan optimasi desain faktorial .....	45
Tabel 14. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil zeta potensial.....	47
Tabel 15. Persamaan regresi zeta potensial.....	48
Tabel 16. Hasil analisis efisiensi penjerapan .....	49
Tabel 17. Analisis respon efisiensi enkapsulasi dengan optimasi desain faktorial	50
Tabel 18. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil efisiensi enkapsulasi .....	53
Tabel 19. Persamaan regresi efisiensi enkapsulasi .....	53

Tabel 20. Hasil ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial formula optimum .....	55
Tabel 21. Hasil <i>cycling test</i> formula optimum .....	55
Tabel 22. Hasil Uji Pelepasan Obat secara <i>In-Vitro</i> .....	56
Tabel 23. Notasi <i>pos hoc duncan</i> analisis statistik pelepasan obat secara <i>in-vitro</i>	58
Tabel 24. Hasil model kinetika pelepasan.....	59

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	72
Lampiran 2. Preparasi Kitosan Terkonjugasi Asam Folat .....	73
Lampiran 3. Preparasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat .....	74
Lampiran 4. Perhitungan Bahan Preparasi Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat .....	75
Lampiran 5. Penentuan Kurva Kalibrasi Katekin .....	77
Lampiran 6. Hasil Pengujian PSA .....	78
Lampiran 7. Hasil Pengujian Zeta Potensial .....	82
Lampiran 8. Perhitungan Efisiensi Enkapsulasi.....	86
Lampiran 9. Hasil Optimasi Formula Nanopartikel Kitosan-Alginat Pembawa Katekin Terkonjugasi Asam Folat .....	87
Lampiran 10. Hasil PSA dan Zeta Potensial Formula Optimum.....	88
Lampiran 11. Hasil Cycling Test .....	89
Lampiran 12. Hasil Uji Pelepasan In-Vitro dengan Membran Dialisis .....	90
Lampiran 13. Hasil Pengujian SPSS Data Uji Pelepasan Obat secara In-Vitro ...	91
Lampiran 14. Hasil Model Kinetika Pelepasan.....	92

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Masalah kesehatan yang sering dihadapi oleh masyarakat Indonesia adalah penyakit kanker. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, angka kejadian kanker di Indonesia mengalami peningkatan, dari 1,4 per 1000 penduduk pada tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk (Kemenkes, 2018). Situasi ini mendorong perlunya pengembangan pengobatan kanker yang efektif dan efisien guna meningkatkan kualitas hidup secara optimal (Dewi, 2017).

Menurut Fan *et al.*, (2017), katekin juga bisa memiliki aktivitas anti-karsinogenik dalam banyak sistem eksperimental dan berbagai organ salah satunya prostat, dan kelenjar susu. Katekin sebagai antikarsinogenik bekerja dengan menekan induksi faktor proangiogenik, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Bioavailabilitas katekin relatif buruk. Hal ini dikarenakan kelarutan katekin yang terbatas dalam cairan gastrointestinal penyerapan lambat dan susah, sistem ekskresi dan metabolisme yang cepat serta distribusi jaringan yang luas (Dai *et al.*, 2020).

Berdasarkan informasi tersebut, diperlukan suatu metode pengiriman obat yang dapat meningkatkan ketersediaan biologis katekin. Saat ini, sedang dilakukan pengembangan sistem pengiriman obat baru yang dikenal sebagai *Novel Drug Delivery System* (NDDS). Penggunaan NDDS untuk bahan alam harus diperhatikan karena penting bahwa sistem penghantarannya mampu mengirimkan obat dengan tingkat kecepatan yang sesuai dengan kebutuhan tubuh selama periode pengobatan

dan juga mampu mentransfer senyawa aktif dari formulasi obat ke tempat target aksi obat. Salah satu jenis sistem penghantaran yang termasuk dalam kategori NDDS adalah nanopartikel (Ramadon & Mun'im, 2015).

Nanopartikel merujuk pada partikel dengan ukuran berkisar antara 10 hingga 1000 nm. Partikel ini dapat dibuat melalui sintesis dari lemak, protein, karbohidrat, atau polimer sintetik lainnya. Sistem nanopartikel ini dibuat dengan cara obat dapat dilarutkan, diserap, dienkapsulasi, atau dihubungkan dengan matriks nanopartikel. Nanopartikel dapat memperbaiki bioavailabilitas oral dari obat-obat yang kelarutannya rendah dan meningkatkan penghantaran suatu obat melewati membran (Aqil *et al.*, 2013).

Proses pembuatan nanopartikel melalui gelasi ionik melibatkan pencampuran dua fase cairan yang terdiri dari polimer hidrofilik dan biodegradable yang memiliki muatan positif. Fase cairan tersebut berinteraksi dengan polianion yang bermuatan negatif untuk membentuk koaservat. Salah satu polimer yang umum digunakan yaitu kitosan. Rantai polimer kitosan yang bermuatan positif berinteraksi secara elektrostatis dengan mukosa yang bermuatan negatif untuk mendistribusikan obat secara mukoadhesif (Laili *et al.*, 2014).

Kitosan sering dimanfaatkan dalam sistem penghantaran obat. Namun demikian, kitosan larut dalam suasana asam sehingga tidak mampu mengendalikan pelepasan obat saat berada di lambung. Hal ini yang mendasari perlunya modifikasi dari kitosan untuk meningkatkan ketahanan dalam lambung (Triantoro, 2014). Kendala tersebut dapat diatasi dengan cara kitosan dikombinasikan dengan alginat. Alginat merupakan polimer anionik yang daya tahan yang efektif selama berulang

kali kontak dengan cairan di dalam lambung dan melarut pada pH tinggi (Adliani *et al.*, 2016).

Modifikasi kitosan-alginat yang terkonjugasi dengan asam folat digunakan agar obat terkirim secara efektif ke sel target penyakit salah satunya sel kanker. Asam folat digunakan sebagai ligan yang karena dapat meningkatkan endositosis partikel melalui reseptor folat dan ditransfer ke organel sel dan kemudian melepaskan obat ke dalam sel. Nanopartikel terkonjugasi asam folat berhasil digunakan untuk menargetkan sel tumor karena asam folat memiliki kemampuan untuk menempel secara tepat pada reseptor asam folat (FR) pada permukaan sel kanker (Alirezaei *et al.*, 2022).

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan, diperlukan studi lebih lanjut mengenai optimasi formula nanopartikel katekin dengan bantuan *software design expert 12* untuk mengetahui keadaan optimum dengan variasi konsentrasi kitosan alginat dan asam folat menggunakan rancangan model desain faktorial berdasarkan hasil karakterisasi yang telah diperoleh pada setiap formula. Formula optimum yang telah dihasilkan dikarakterisasi kinetika pelepasan obatnya untuk mengetahui seberapa efektif hasil enkapsulasi yang telah dihasilkan terhadap pelepasan obat pada waktu tertentu.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana hasil karakterisasi nanopartikel kitosan-alginat pembawa katekin terkonjugasi asam folat?
2. Berapa konsentrasi formula optimum dari kitosan dan alginat sebagai polimer atau penyalut yang dihasilkan?

3. Bagaimana hasil pelepasan obat yang dihasilkan pada formula optimum?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui hasil karakterisasi karakterisasi nanopartikel kitosan-alginat pembawa katekin terkonjugasi asam folat pada setiap formula.
2. Mengetahui konsentrasi formula optimum dari kitosan dan alginat sebagai polimer atau penyalut yang dihasilkan.
3. Mengetahui hasil pelepasan obat yang dihasilkan pada formula optimum.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Menambah informasi ilmiah dalam formulasi nanopartikel dalam bidang teknologi farmasi.
2. Hasil penelitian dapat menjadi informasi baru dan menjadi dasar untuk pengembangan obat baru.
3. Diperoleh komposisi formula nanopartikel kitosan-alginat yang optimal.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Abdassah, M. (2017). Nanopartikel Dengan Gelasi Ionik. *Farmaka*. 15 (1) : 45-52.
- Adliani, N., Bangun, H., & Karsono. (2016). Preparation And Evaluation Of Floating-Mucoadhesive Alginate Beads As Gastroretentive Drug Delivery System Of Antacids. *International Journal Of Pharmtech Research*, 9(5), 212–222.
- Ahdyani, R., Rahayu, S., & Zamzani, I. (2020). Review : Pengembangan Sistem Penghantaran Berbasis Nanopartikel Dalam Sediaan Kosmesetika Herbal (Review: Development Of Nanoparticel-Based Delivery System In Herbal Cosmesetics). *Journal of Current Pharmaceutical Scinces*. 4(1) : 289-299.
- Ahmad, A., Salomon, L. L., & Jessica, J. (2019). Desain Eksperimen Untuk Meningkatkan Kualitas Kekuatan Produk Dengan Pendekatan Analisis Desain Faktorial. *Jurnal Ilmiah Teknik Industri*, 6(3): 209-220.
- Alagga, A. A., & Gupta, V. (2022). *Drug Absoption*. Stat Pearls. Florida, United States.
- Alirezaei, M., Ghobeh, M., & Es-Haghi, A. (2022). Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid)(Plga)-Based Nanoparticles Modified With Chitosan-Folic Acid To Delivery Of Artemisia Vulgaris L. Essential Oil To Ht-29 Cancer Cells. *Process Biochemistry*, 121, 207–215.
- Amatya, S., Park, E. J., Park, J. H., Kim, J. S., Seol, E., Lee, H., Choi, H., Shin, Y.-H., & Na, D. H. (2013). Drug Release Testing Methods Of Polymeric Particulate Drug Formulations. *Journal Of Pharmaceutical Investigation*, 43(4), 259–266.
- Ambarwati, R. (2022). Formulasi Transfersom Ekstrak Daun Pandan Wangi (*Pandanus Amaryllifolius*. R) Dengan Variasi Konsentrasi Fosfolipid Dan Tween 80 Sebagai Pembentuk Vesikel. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 3(2): 261-267.
- Amini, Y., Amel Jamehdar, S., Sadri, K., Zare, S., Musavi, D., & Tafaghodi, M. (2017). Different Methods To Determine The Encapsulation Efficiency Of Protein In Plga Nanoparticles. *Bio-Medical Materials And Engineering*, 28(6), 613–620.



- 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.
- Aqil, F., Munagala, R., Jeyabalan, J., & Vadhanam, M. V. (2013). Bioavailability Of Phytochemicals And Its Enhancement By Drug Delivery Systems. *Cancer Letters*, 334(1), 133–141.
- Aranaz, I., Alcántara, A. R., Civera, M. C., Arias, C., Elorza, B., Heras Caballero, A., & Acosta, N. (2021). Chitosan: An Overview Of Its Properties And Applications. *Polymers*, 13(19), 3256.
- Arofik, H. N., & Muchtaromah, B. (2023). Aplikasi Teknologi Nanopartikel Pada Pengobatan Kanker. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin*, 2(4), 1578–1585.
- Dai, W., Ruan, C., Zhang, Y., Wang, J., Han, J., Shao, Z., Sun, Y., & Liang, J. (2020). Bioavailability Enhancement Of Egcg By Structural Modification And Nano-Delivery: A Review. *Journal Of Functional Foods*, 65, 103732.
- Dang, Y., & Guan, J. (2020). Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems For Cancer Therapy. *Smart Materials In Medicine*, 1, 10–19.
- Daskar, A., Utami, P. I., Astuti, I. Y., & Antoni, F. (2022). Formulasi Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Daun Senggani (*Melastoma Malabathricum L.*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan Dengan Metode Gelasi Ionik. *Journal Pharmacy Aisyah*, 1(2), 46–56.
- De Moraes Profirio, D., & Pessine, F. B. T. (2018). Formulation Of Functionalized Plga Nanoparticles With Folic Acid-Conjugated Chitosan For Carboplatin Encapsulation. *European Polymer Journal*, 108, 311–321.
- Defrates, K., Markiewicz, T., Gallo, P., Rack, A., Weyhmiller, A., Jarmusik, B., & Hu, X. (2018). Protein Polymer-Based Nanoparticles: Fabrication And Medical Applications. *International Journal Of Molecular Sciences*, 19(6), 1717.
- Deng, Y., Zhang, X., Shen, H., He, Q., Wu, Z., Liao, W., & Yuan, M. (2020). Application Of The Nano-Drug Delivery System In Treatment Of Cardiovascular Diseases. *Frontiers In Bioengineering And Biotechnology*, 7.

- Dizaj, S. M., Jafari, S., & Khosroushahi, A. Y. (2014). A Sight On The Current Nanoparticle-Based Gene Delivery Vectors. *Nanoscale Research Letters*, 9(252), 1–9.
- Fan, F. Y., Sang, L. X., Jiang, M., & Mcphee, D. J. (2017). Catechins And Their Therapeutic Benefits To Inflammatory Bowel Disease. In *Molecules* 22 (3): 1-29.
- Firdyawati. (2014). *Formulasi Mikropartikel Teofilin Menggunakan Penyalut Kitosan-Alginat Yang Dipaut Silang Dengan Natrium Tripolifosfat*. Skripsi Jurusan Farmasi Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- Hariyadi, D. M., Hendradi, E., & Irawan, M. B. (2016). Preparation And Characterization Of Ba-Alginate Microspheres Containing Ovalbumin. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 8(1), 303–309.
- Hatmayana, R., Noval, Mardiyah, 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.
- Hidayat, I. R., Zuhrotun, A., & Sopyan, I. (2020). Design-Expert Software Sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 6(1): 99-120.
- 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.
- Juwita, N. K., Djajadisastra, J., & Azizahwati. (2013). Uji Penghambatan Tirosinase Dan Stabilitas Fisik Sediaan Krim Pemutih Yang Mengandung Ekstrak Kulit Batang Nangka (*Artocarpus Heterophyllus*). *Pharmaceutical Sciences And Research*, 8(2): 105-125.
- Khandel, P., Shahi, S. K., Kanwar, L., & Yadaw, R. K. (2018). Biochemical Profiling Of Microbes Inhibiting Silver Nanoparticles Using Symbiotic Organisms. *International Journal Of Nano Dimension*, 9(3), 273–285.
- Kim, S., Jo, S., Kim, M.-S., Kam, H., & Shin, D. H. (2021). Inhibition Of  $\alpha$ -D-Glycero-B-D-Manno-Heptose 1-Phosphate Adenylyltransferase From *Burkholderia Pseudomallei* By

- Epigallocatechin Gallate And Myricetin. *Biochemical Journal*, 478(1), 235–245.
- 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), 1313.
- Koesoemawardani, D., & Ali, M. (2016). Rusip With Alginate Addition As Seasoning. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 19(3), 277.
- Kurniasari, D., & Atun, S. (2017). Pembuatan Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Temu Kunci (*Boesenbergia Pandurata*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan The Preparation And Characterization Of Fingerroot (*Boesenbergia Pandurata*) Etanol Extract Nanoparticles With Various Citosan Compositon. In *J. Sains Dasar*. 6(1): 31-35.
- Laili, N. H., Winarti, L., & Oktora Ruma Kumala Sari, L. (2014). Preparasi Dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan-Naringenin. Dengan Variasi Rasio Massa. *Pustaka Kesehatan*. 2 (2): 308-313.
- Leksono, W. B., Pramesti, R., Santosa, G. W., & Setyati, W. A. (2018). Jenis Pelarut Metanol Dan N-Heksana Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Rumput Laut *Gelidium Sp.* Dari Pantai Drini Gunungkidul – Yogyakarta. *Jurnal Kelautan Tropis*, 21(1), 9.
- 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.
- Maesaroh, U., Dono, N. D., & Zuprizal, Z. (2019). Aplikasi Teknologi Nanoenkapsulasi Sebagai Delivery System Fitobiotik Alami Untuk Ternak. *Buletin Profesi Insinyur*, 2(2), 91–95.
- Mahendra, I., & Azhar, M. (2022). Ekstraksi Dan Karakterisasi Katekin Dari Gambir (*Uncaria Gambir Roxb*). *Procedia Chemistry*, 11(1), 5–7.
- Malrianti, Y., Kasim, A., Asben, A., Syafri, E., Yeni, G., & Fudholi, A. (2021). Catechin Extracted From *Uncaria Gambier Roxb* For Nanocatechin Production: Physical And Chemical Properties. *International Journal Of Design & Nature And Ecodynamics*, 16(4), 393–399.
- Mardikasari, S. A., Suryani, Akib, N. I., & Indahyani, R. (2020). Mikroenkapsulasi Asam Mefenamat Menggunakan Polimer Kitosan Dan

- Natrium Alginat Dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal Of Pharmacy) (E-Journal)*, 6(2): 192-203.
- Mitchell, M. J., Billingsley, M. M., Haley, R. M., Wechsler, M. E., Peppas, N. A., & Langer, R. (2021). Engineering Precision Nanoparticles For Drug Delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(2), 101–124.
- Molupe, N., Babu, B., Oluwole, D. O., Prinsloo, E., Gai, L., Shen, Z., Mack, J., & Nyokong, T. (2020). Photodynamic Activity Of 2,6-Diiodo-3,5-Dithienylvinylenebodipys And Their Folate-Functionalized Chitosan-Coated Pluronic® F-127 Micelles On Mcf-7 Breast Cancer Cells. *Journal Of Porphyrins And Phthalocyanines*, 24(05n07), 973–984.
- Mpofu, S. J., Arotiba, O. A., Hlekelele, L., Ndinteh, D. T., & Krause, R. W. M. (2014). Determination Of Catechins From *Elephantorrhiza Elephantina* And *Pentanisia Prunelloides* Using Voltammetry And Uv Spectroscopy. *Natural Product Communications*, 9(1): 41-43.
- Mundekkad, D., & Cho, W. (2022). Nanoparticles In Clinical Translation For Cancer Therapy. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(3), 1685.
- Naderi, N., & House, J. D. (2018). Recent Developments In Folate Nutrition. *Advances in food and nutrition research*, 83: 195-213.
- Naglah, A. M., Refat, M. S., Al-Omar, M. A., Bhat, M. A., Alkahtani, H. M., & Al-Wasidi, A. S. (2019). <P>Synthesis Of A Vanadyl (Iv) Folate Complex For The Treatment Of Diabetes: Spectroscopic, Structural, And Biological Characterization</P>. *Drug Design, Development And Therapy*, 13: 1409–1420.
- Neneng Alifia Nur Fauziah, Sani Ega Priani, & Dina Mulyanti. (2022). Kajian Pengembangan Sediaan Nanokapsul Terkonjugasi Asam Folat Untuk Penghantaran Tertarget Agen Sitotoksik Pada Terapi Kanker. *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2(2): 281-290.
- Ningrum, W. A., Wirasti, W., Permadi, Y. W., & Himmah, F. F. (2021). Uji Sediaan Lotion Nanopartikel Ekstrak Terong Belanda Sebagai Antioksidan. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 14(1), 99-104.
- Ningsih, N., Yasni, S., & Yuliani, S. (2017). Sintesis Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis Merah Dan Kajian Sifat Fungsional Produk Enkapsulasinya. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 28(1), 27–35.

- Nugroho, B. H. (2017). *Preparasi Dan Karakterisasi Nanopartikel Isolat Andrografolida Dengan Variasi Perbandingan Pva (Polyvinyl Alcohol)*. Skripsi Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia.
- Oktami, E., Lestari, F., & Aprilia, H. (2021). Studi Literatur Uji Stabilitas Sediaan Farmasi Bahan Alam. *Prosiding Farmasi*, 7(1), 72–77.
- Oprime, P. C., Pureza, V. M. M., & Oliveira, S. C. De. (2017). Sequenciamento Sistemático De Experimentos Fatoriais Como Alternativa À Ordem Aleatória. *Gestão & Produção*, 24(1), 108–122.
- Pool, H., Quintanar, D., Figueroa, J. De D., Marinho Mano, C., Bechara, J. E. H., Godínez, L. A., & Mendoza, S. (2012). Antioxidant Effects Of Quercetin And Catechin Encapsulated Into Plga Nanoparticles. *Journal Of Nanomaterials*, 2012, 1–12.
- Prasetyaningrum, S. (2015). *Pengaruh Penambahan Peg (Polyethylen Glicol) Terhadap Karakteristik Cangkang Kapsul Alginat*. Skripsi Jurusan Farmasi Universitas Airlangga.
- Pratiwi, G., Susanti, S., Shiyani, S., & Selatan Indonesia, S. (2021). Application Of Factorial Design For Optimization Of Pvc-Hpvc Polymers In Matrix Film Ibuprofen Patch-Transdermal Drug Delivery System. *J.Chemom.Pharm.Anal*, 1(1), 11–21.
- Purwanti, A., & Yusuf, M. (2014). Evaluasi Proses Pengolahan Limbah Kulit Udang Untuk Meningkatkan Mutu Kitosan Yang Dihasilkan. In *Jurnal Teknologi*. 7 (1): 83-90.
- Ramadon, D., & Mun'im, A. (2015). Pemanfaatan Nanoteknologi Dalam Sistem Penghantaran Obat Baru Untuk Produk Bahan Alam (Utilization Of Nanotechnology In Drug Delivery System For Natural Products). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(2), 118–127.
- Rasali, N. M. J., Nagao, Y., & Samsudin, A. S. (2019). Enhancement On Amorphous Phase In Solid Biopolymer Electrolyte Based Alginate Doped  $NH_4NO_3$ . *Ionics*, 25(2), 641–654.
- Ratajczak, A. E., Szymczak-Tomczak, A., Rychter, A. M., Zawada, A., Dobrowolska, A., & Krela-Kaźmierczak, I. (2021). Does Folic Acid Protect Patients With Inflammatory Bowel Disease From Complications? *Nutrients*, 13(11), 4036.

- San, H. H. M., Alcantara, K. P., Bulatao, B. P. I., Sorasitthiyankarn, F. N., Nalinratana, N., Suksamrarn, A., Vajragupta, O., Rojsitthisak, P., & Rojsitthisak, P. (2022). Folic Acid-Grafted Chitosan-Alginate Nanocapsules As Effective Targeted Nanocarriers For Delivery Of Turmeric Oil For Breast Cancer Therapy. *Pharmaceutics*, 15(1), 110.
- Sandi, S., Miksusanti, Mardiyanto, Yosi, F., & Liana Sari, M. (2018). Preparation And Characterization Of Bio-Polymeric Nano Feed Incorporating Silage-Derived Organic -Acids And The Polar Fraction Of Papaya Leaf Extract. *Journal Of Physics: Conference Series*, 1095 (1) : 1-12.
- Sathiyaseelan, A., Saravanakumar, K., Manivasagan, P., Jeong, M. S., Jang, E.-S., & Wang, M.-H. (2022). Folic Acid Conjugated Chitosan Encapsulated Palladium Nanoclusters For NIR Triggered Photothermal Breast Cancer Treatment. *Carbohydrate Polymers*, 280, 119021.
- Setiawan, A., Widiana, D., & Nugroho, P. (2015). Sintesis Dan Karakterisasi Kitosan Mikropartikel Dengan Modifikasi Gelasi Ionik . *Journal Of Fisheries Sciences*, 17(2), 90–95.
- Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Butnariu, M., Rotariu, L. S., Sytar, O., Sestito, S., Rapposelli, S., Akram, M., Iqbal, M., Krishna, A., Kumar, N. V. A., Braga, S. S., Cardoso, S. M., Jafarnik, K., Ekiert, H., Cruz-Martins, N., Szopa, A., Villagran, M., Mardones, L., ... Calina, D. (2021). Chitosan Nanoparticles As A Promising Tool In Nanomedicine With Particular Emphasis On Oncological Treatment. *Cancer Cell International*, 21(1), 318.
- Shiyan, S. (2021). *Teknologi Fitofarmasetika: Sistem Pembawa Katekin Dan Egcg Pada Terapi Diabetes*. Deepublish. Sleman, Indonesia.
- Surendra, A., & Rostinawati, T. (2019). Review : Aplikasi Teknologi Nanopartikel Dan Biosensor Dalam Diagnosis Kanker. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 4(1), 43–50.
- Tagde, P., Kulkarni, G. T., Mishra, D. K., & Kesharwani, P. (2020). Recent Advances In Folic Acid Engineered Nanocarriers For Treatment Of Breast Cancer. *Journal Of Drug Delivery Science And Technology*, 56 (101613) : 1-9.
- 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)*. 22(1), 16–20.

Tian, H., Zhang, T., Qin, S., Huang, Z., Zhou, L., Shi, J., Nice, E. C., Xie, N., Huang, C., & Shen, Z. (2022). Enhancing The Therapeutic Efficacy Of Nanoparticles For Cancer Treatment Using Versatile Targeted Strategies. *Journal Of Hematology & Oncology*, 15(1), 1-40.

Triantor, A. (2014). *Kompleks Polielektrolit Kitosan-Xanthan Sebagai Bahan Penyalut Pada Tablet Salut Film Lepas Lambat*. Skripsi Jurusan Farmasi Universitas Indonesia.

Ubaydillah, M. I., & Faqihuddin. (2021). Pengaplikasian Alginat Dalam Sistem Mikrosfer Pada Industri Farmasi: Review. *SNHRP*, 3: 72-79.

Ullah, S., Azad, A. K., Nawaz, A., Shah, K. U., Iqbal, M., Albadrani, G. M., Al-Joufi, F. A., Sayed, A. A., & Abdel-Daim, M. M. (2022). 5-Fluorouracil-Loaded Folic-Acid-Fabricated Chitosan Nanoparticles For Site-Targeted Drug Delivery Cargo. *Polymers*, 14(10), 2010.

Umawiranda, P. F., & Cahyaningrum, S. E. (2014). Enkapsulasi Pirazinamid Menggunakan Alginat Dan Kitosan. *Journal Of Chemistry*, 3(3), 146–153.

Vertzoni, M., Augustijns, P., Grimm, M., Koziolk, M., Lemmens, G., Parrott, N., Pentafragka, C., Reppas, C., Rubbens, J., Van Den Abeele, J., Vanuytsel, T., Weitschies, W., & Wilson, C. G. (2019). Impact Of Regional Differences Along The Gastrointestinal Tract Of Healthy Adults On Oral Drug Absorption: An Ungap Review. *European Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 134, 153–175.

Vinothini, K., Rajendran, N. K., Ramu, A., Elumalai, N., & Rajan, M. (2019). Folate Receptor Targeted Delivery Of Paclitaxel To Breast Cancer Cells Via Folic Acid Conjugated Graphene Oxide Grafted Methyl Acrylate Nanocarrier. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110, 906–917.

Wang, J., & Zhuang, S. (2017). Removal Of Various Pollutants From Water And Wastewater By Modified Chitosan Adsorbents. *Critical Reviews In Environmental Science And Technology*, 47(23), 2331–2386.

Weng, J., Tong, H. H. Y., & Chow, S. F. (2020). In Vitro Release Study Of The Polymeric Drug Nanoparticles: Development And Validation Of A Novel Method. *Pharmaceutics*, 12(8), 732.

- Winarti, L. (2015). *Review Artikel: Penggunaan Formulasi Nanopartikel Kitosan Sebagai Sistem Penghantaran Gen Non Viral Untuk Terapi Gen. STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi*, 8(3), 142-150
- Windolf, H., Chamberlain, R., & Quodbach, J. (2021). Predicting Drug Release From 3d Printed Oral Medicines Based On The Surface Area To Volume Ratio Of Tablet Geometry. *Pharmaceutics*, 13(9), 1453.
- Yeni, G., Firdausni, Three Anova, I., Kamsina, & Wahyuningsih, T. (2021). Characterization Of Catechin Microcapsules From Gambier Using Modified Flour Coatings From Bengkuang. *Journal Of Physics: Conference Series*, 1940(1), 012087.
- Zaini, A. N., & Gozali, D. (2016). Pengaruh Suhu Terhadap Stabilitas Obat Sediaan Suspensi. *Farmaka*, 14(2), 1–11.
- Zainuddin, Z. S., & Hamid, A. K. (2021). *Chitosan-Based Oral Drug Delivery System For Peptide, Protein And Vaccine Delivery*. In *Chitin And Chitosan - Physicochemical Properties And Industrial Applications*. Intechopen, London, United Kingdom.