



FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL EKSTRAK DAUN SENGGANI (*Melastoma malabathricum* L.) PADA BERBAGAI VARIASI KOMPOSISI KITOSAN DENGAN METODE GELASI IONIK

Annajim Daskar¹, Pri Iswati Utami², Ika Yuni Astuti³, Ferri Antoni⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Aisyah Pringsewu, Lampung, Indonesia

²Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jawa Tengah, Lampung

⁴Mahasiswa Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Aisyah Pringsewu, Lampung, Indonesia

Penulis Korespondensi: nazim.21700@gmail.com*

ABSTRAK

Senggani merupakan tumbuhan liar yang banyak ditemukan hampir di seluruh wilayah Indonesia khususnya di tempat-tempat yang mendapatkan cukup sinar matahari. Senggani dikenal oleh masyarakat sebagai tanaman yang berkhasiat sebagai obat. Nanopartikel dapat diaplikasikan untuk menghantarkan obat dengan molekul kecil atau makromolekul dengan cara memerangkap atau mengenkapsulasi molekul obat ke dalam suatu polimer. Salah satu polimer yang dapat diaplikasikan dalam formulasi nanopartikel adalah kitosan dengan agen silang natrium tri-poli-fosfat (NaTPP). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formulasi nanopartikel ekstrak daun senggani dengan berbagai variasi komposisi kitosan dan karakterisasi nanopartikel ekstrak daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) dengan metode gelasi ionik. Optimasi formula dilakukan dengan software Design Expert menggunakan metode Mixture Simplex Lattice dengan cara memasukkan hasil transmitan, variabel kitosan, dan komposisi natrium tripoliphosphat. Karakterisasi nanopartikel yang dilakukan meliputi morfologi partikel, ukuran partikel, dan zeta potensial kemudian dilakukan pengujian antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Hasil penelitian menunjukkan formula terbaik mengandung 0,08% kitosan, 0,01% NaTPP, dan transmitan sebesar 91%. Karakteristik nanopartikel didapatkan ukuran partikel sebesar 97,4 nm, zeta potensial -19,1 mV, dan bentuk partikel seperti Kristal. Pengujian antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* didapatkan rata – rata zona hambat sebesar 9,8 mm.

Kata kunci : nanopartikel ekstrak daun senggani, kitosan, NaTPP, ukuran partikel, zeta potensial, morfologi partikel.

ABSTRACT

Senggani is a wild plant that is found in almost all parts of Indonesia, especially in places that get enough sunlight. Senggani is known by the public as a plant that has medicinal properties. Nanoparticles can be applied to deliver drugs with small molecules or macromolecules by trapping or encapsulating drug molecules into a polymer. One of the polymers that can be applied in the formulation of nanoparticles is chitosan with sodium tri-poly-phosphate (NaTPP) cross-agent. This study aims to determine the formulation of nanoparticles of senggani leaf extract with various variations of chitosan composition and characterization of nanoparticles of senggani leaf extract (*Melastoma malabathricum* L.) by ionic gelation method. The optimization of the formula was carried out by Design Expert

software using the Mixture Simplex Lattice method by entering the results of transmitter, chitosan, and the composition of sodium tripolyphosphate. The characterization of nanoparticles included particle morphology, particle size, and zeta potential, then antibacterial testing was carried out against *Staphylococcus aureus* bacteria. The results showed that the best formula contained 0.08% chitosan, 0.01% NaTPP, and 91% transmittance. Characteristics of nanoparticles obtained particle size of 97.4 nm, zeta potential -19.1 mV, and the shape of the particles such as crystals. Antibacterial testing against *Staphylococcus aureus* bacteria obtained an average inhibition zone of 9.8 mm.

Keyword : senggani leaf extract nanoparticles, chitosan, NaTPP, particle size, zeta potential, particle morphology.

PENDAHULUAN

Senggani merupakan tumbuhan liar yang banyak ditemukan hampir di seluruh wilayah Indonesia khususnya di tempat-tempat yang mendapatkan cukup sinar matahari. Senggani dikenal oleh masyarakat sebagai tanaman yang berkhasiat sebagai obat (1).

Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa daun senggani mengandung senyawa tanin dan flavonoid yang berfungsi menghambat pertumbuhan bakteri (3). Hasil pengujian antibakteri daun senggani terhadap *Staphylococcus aureus* untuk konsentrasi 20% menunjukkan zona hambat sebesar 12,6 mm termasuk dalam respon hambatan kuat dan untuk konsentrasi terbesar adalah 80% dengan zona hambat sebesar 21,3 mm (5). Konsentrasi hambat minimum (KHM) ekstrak etanol daun senggani diperoleh pada konsentrasi 6,25 mg/mL pada *S. aureus* dengan diameter zona hambat $7,23 \text{ mm} \pm 0,275 \text{ mm}$ (6).

Nanopartikel dapat diaplikasikan untuk menghantarkan obat dengan molekul kecil atau makromolekul dengan cara memerangkap atau mengenkapsulasi molekul obat ke dalam suatu polimer. Salah satu polimer yang dapat diaplikasikan dalam formulasi nanopartikel adalah kitosan dengan agen silang natrium tri-poli-fosfat (NaTPP) (7).

Gelasi ionik dapat dimanfaatkan untuk pembentukan nanopartikel, metode ini mempunyai kelebihan yaitu prosesnya yang sederhana atau mudah, pelarut yang digunakan bukan berasal dari pelarut organik serta prosesnya dapat dikontrol dengan mudah (10).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formulasi nanopartikel ekstrak daun senggani dengan berbagai variasi komposisi kitosan dan karakterisasi nanopartikel ekstrak daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) dengan metode gelasi ionik.

1. METODE

1.1. Alat

Alat yang akan digunakan adalah lemari pengering, toples kaca, sendok panjang, evaporator, magnetic stirrer, alat-alat gelas, penangas air, neraca analitis, oven, alat destilasi, lumpang porselen, stamper, pot plastik, sudip, aluminium foil, objek glass, deck glass, cawan petri, autoklaf, tabung reaksi, rak tabung reaksi, inkubator, beker gelas, erlenmeyer, laminar airflow, kain kasa, kapas, gelas ukur, kertas saring *Particle Size Analyzer* (PSA), *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

1.2. Bahan

Bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah daun senggani, asam asetat glasial, kitosan, etanol, Na-TPP, n-butanol, akuades, *Nutrient Agar* (NA) dan *Nutrient Broth* (NB), bakteri *S. aureus*

1.3. Pembuatan Ekstrak Daun Senggani

Ekstrak daun senggani pada penelitian ini dibuat dengan cara menimbang simplisia sebanyak 500 gram, kemudian dilakukan maserasi dengan pelarut organik etanol 96%, sesekali dilakukan pengadukan lalu disaring menggunakan kertas saring dan ampasnya direndam kembali dengan etanol, kemudian dipisahkan kembali. Seluruh maserat yang

diperoleh digabungkan dan dipekatkan dengan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak cair, untuk selanjutnya disebut dengan ekstrak daun senggani.

1.4. Pembuatan Nanopartikel Ekstrak

Daun Senggani

Pembuatan nanopartikel kitosan - ekstrak daun senggani, dilakukan dengan menimbang 1 gram ekstrak daun senggani, Ekstrak daun senggani, kemudian dilarutkan dalam 35 mL etanol 96% dicampur dengan 15 mL akuades dalam gelas beker 1000 mL hingga larut, kemudian ditambahkan dengan 100 mL larutan kitosan dalam larutan asam asetat 1 %. Selanjutnya secara bertahap ke dalam campuran tersebut ditambahkan 350 mL NaTPP sambil disertai pengadukan pada kecepatan yang stabil. Setelah semua bahan tercampur, dilakukan pengadukan dengan homogenizer driven stirrer selama kurang lebih 1 jam pada kecepatan yang stabil. Koloid nanopartikel kitosan dan NaTPP-daun senggani, kemudian dilakukan uji transmisi.

1.5. Optimasi Formula

Optimasi formula dilakukan dengan *software Design Expert* menggunakan metode *Mixture Simplex Lattice* dengan cara

memasukkan hasil trasmitan, , variabel kitosan, dan komposisi natrium tripoliphosphat. Formula yang dianggap memiliki desirability paling tinggi dipilih, sehingga formula optimum yang terpilih akan menghasilkan sifat fisik sesuai yang diharapkan.

Tabel 4.1. Optimasi Nanopartikel Ekstrak Daun Senggani

Formula	Kitosan (%)	NaTPP (%)	Transmitan (%)
1	0,185	0,01	80,9
2	0,15	0,01	82,1
3	0,22	0,01	82,7
4	0,22	0,01	90
5	0,08	0,01	91
6	0,115	0,01	83
7	0,08	0,01	90
8	0,15	0,01	82,9

Tabel 4. 2 Hasil formula optimum dengan metode D-Optimum Design

No	Chit osan	natpp	transmit an	Desir ability
1	0,080	0,01	90,343	0,935

1.6. Ukuran Partikel dan Zeta Potensial Menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*)

Karakterisasi dilakukan dengan alat PSA. Sampel dimasukkan kedalam dispersan berupa aquades pH 7 lalu ditempatkan didalam kuvet. Kuvet kemudian ditembakkan sinar tampak sehingga terjadi difraksi. Pengukuran ukuran partikel memanfaatkan prinsip penghamburan cahaya tampak.

1.7. Morfologi Menggunakan SEM

Karakterisasi dilakukan dengan alat SEM. Sampel disiapkan dengan menaruh sampel pada carbon tape yang ditempelkan pada plat. Plat kemudian dimasukkan ke dalam alat SEM dan ditembakkan dengan elektron untuk penggambaran perbesaran

1.8. Pengujian Aktivitas Antibakteri

Pengujian aktivitas antimikroba dari ekstrak dan nanopartikel ekstrak daun senggani terhadap *S. aureus* dilakukan dengan metode difusi. Pengujian antibakteri menggunakan kontrol positif cefixime dan kontrol negatif aquades. Dimasukkan suspensi bakteri sebanyak 100 µl dan 20 ml *nutrient agar* pada suhu 45-50°C pada cawan petri, pembenihan dihomogenkan dan dibiarkan memadat pada suhu kamar. Setelah memadat letakkan kertas cakram yang telah dijenuhkan dengan sediaan yang diuji.

Masing-masing cawan petri kemudian diinkubasi dalam keadaan posisi terbalik pada suhu 37°C selama 48 jam. Aktivitas antibakteri diamati berdasarkan pengukuran diameter daerah hambat

2. HASIL

Sediaan nanopartikel yang didapatkan berwarna kuning keruh, tidak memiliki bau yang khas, dan terdapat sedikit endapan dibagian bawah wadah. Endapan yang terbentuk terjadi setelah proses akhir pembuatan nanopartikel.



Gambar 4.1. Sediaan Nanopartikel Ekstrak Daun Sengani

2.1. Optimasi Formula

Formula nanopartikel ekstrak daun sengani dilakukan formulasi menggunakan *Design Expert* dan didapatkan hasil uji transmittan menggunakan spektro uv-vis. Hasil analisis nanopartikel dan transmittan dengan metode *D-Optimum Design* berdasarkan nilai *desirability*. *Desirability* menunjukkan seberapa terpenuhi atau mendekati titik optimum. Nilai *Desirability* mendekati 1 adalah nilai yang diharapkan (28). Titik optimum yang baik memiliki *desirability* yang tinggi atau mendekati. Formula nanopartikel ekstrak daun sengani

yang terpilih yaitu dengan nilai *desirability* 0,935.

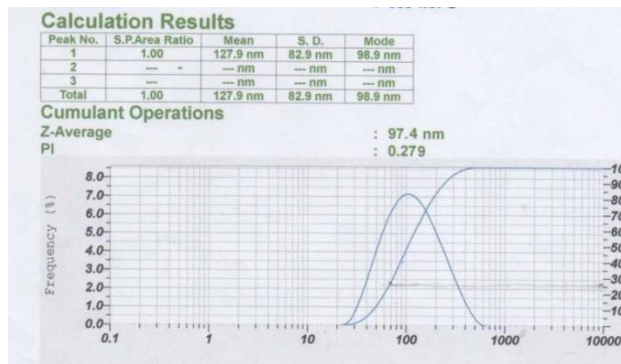
Formula nanopartikel ekstrak daun sengani didapatkan hasil uji transmittan sehingga dapat dilakukan analisis menggunakan metode *Design Expert*. Persen transmittan digunakan untuk mengukur kejernihan kuantitatif dari suatu larutan. Nilai persen transmittan yang tinggi artinya ukuran partikel semakin kecil (29). Formula optimum berdasarkan nilai *desirability* tertinggi didapatkan pada formula V, dimana formula ini memiliki nilai transmittan tertinggi dari formula yang lainnya.

Formulasi yang dibantu menggunakan *Design-Expert* lebih menguntungkan dikarenakan dalam tahapan di dalamnya telah tersedia panduan yang memberikan arahan dan dapat dipilih sesuai tujuan design of experiments (DOE) atau desain eksperimental yang akan dilakukan. Kelebihan DOE dengan *Design-Expert* adalah dapat mengurangi waktu pengembangan formulasi dan memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi dibuktikan dengan dengan derajat *desirability* dan *persentase prediction error* (27).

2.2. Ukuran Partikel dan Zeta Potensial

Ukuran nanopartikel dapat diukur menggunakan alat Particle Size Analyzer

(PSA). Hasil pengujian ukuran partikel, nanopartikel ekstrak daun senggani memiliki ukuran sebesar 97,4 nm. Ukuran partikel tersebut sesuai dengan rentang ukuran nanopartikel yaitu 1 – 1.000nm. Nilai indeks polidispersitas dari distribusi ukuran partikel digunakan sebagai parameter keseragaman ukuran (30). Hasil analisis nilai PI dari nanopartikel ekstrak daun senggani yang telah dibuat adalah 0,279. Secara keseluruhan nilai PI yang dihasilkan masuk ke dalam rentang distribusi partikel yang sempit dan dapat dikatakan homogen.



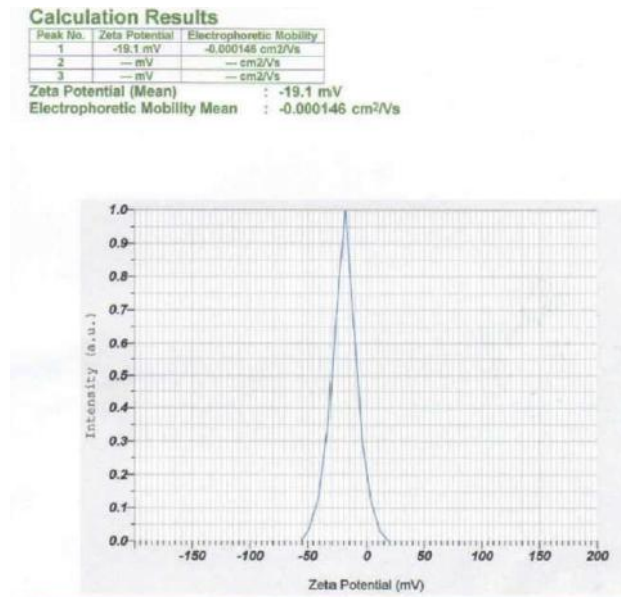
Gambar 4.2. Ukuran Partikel Nanopartikel Ekstrak Daun Senggani

Perbandingan komponen atau perbandingan kitosan dan NaTPP menjadi titik kritis berhasilnya nanopartikel yang terbentuk. Semakin tinggi konsentrasi kitosan yang digunakan maka akan meningkatkan ukuran partikel dan dapat menginduksi terjadinya aglomerasi, karena

struktur folding rantai polimer yang terdispersi semakin besar (31). Ukuran partikel dan PDI dari system penghantaran nano merupakan criteria fisika utama yang mempengaruhi penembusan bahan aktif melalui membran sel (32).

Nilai zeta potensial menunjukkan muatan dalam permukaan suatu partikel. Partikel yang mengalami kecenderungan agregasi maupun tolak menolak disebabkan oleh muatan partikel. Zeta potensial dapat diukur dengan alat zeta sizer. Uji zeta potensial digunakan untuk mengkarakterisasi sifat dari muatan permukaan nanopartikel. Nanopartikel dengan nilai zeta potensial lebih kecil dari -30 mV dan lebih besar dari +30mV dapat dikatakan memiliki stabilitas lebih tinggi (33).

Nilai zeta potensial yang kurang stabil menunjukkan kekuatan partikel untuk tolak menolak semakin lemah sehingga partikel mengalami kecenderungan agregasi dan dispersi (34). Penelitian ini menghasilkan nilai zeta potensial negatif dari sediaan nanopartikel ekstrak daun senggani yang telah dibuat. Nilai zeta potensial negatif dapat disebabkan karena terdapat ekstrak daun senggani yang tidak terjerap oleh kitosan dan natpp. Dapat disimpulkan nanopartikel ekstrak daun senggani mengandung muatan negatif.



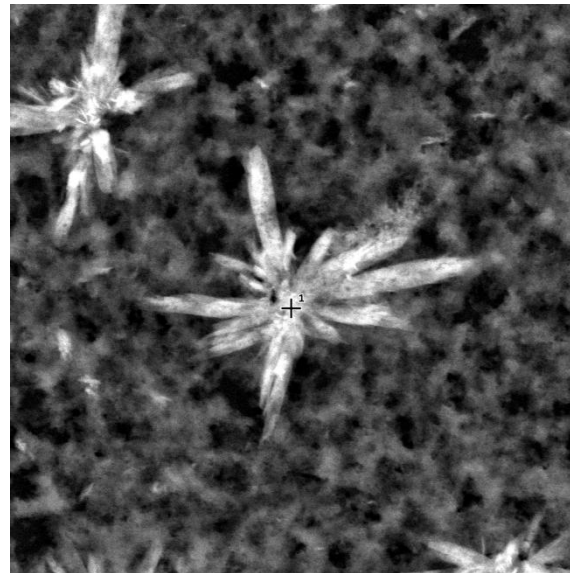
Gambar 4.3 Zeta Potensial Nanopartikel Ekstrak Daun Senggani

2.3. Morfologi Partikel

Morfologi suatu material dapat dilihat dengan menggunakan Teknik mikroskopi. Bentuk dan permukaan nanopartikel dapat diamati menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM). Karakterisasi menggunakan SEM bertujuan untuk melihat morfologi permukaan partikel atau bentuk 3 dimensi partikel dan ukuran partikel tersebut melalui sebuah gambar (35). Hasil yang diperoleh pada pengujian SEM dengan perbesaran 7500x mendapatkan bentuk nanopartikel ekstrak daun senggani yang tersalut. Namun, mempunyai bentuk yang tidak sferis dengan permukaan yang tidak merata dan membentuk kristal bintang. Permukaan yang tidak merata disebabkan

oleh reaksi sambung silang polimer yang berjalan belum sempurna.

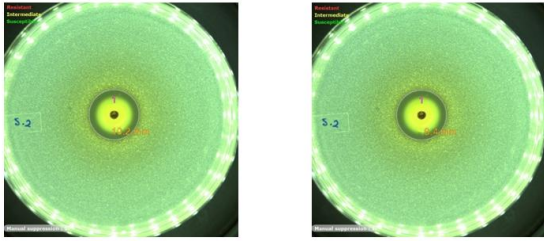
Morfologi permukaan mempengaruhi kemampuan nanopartikel untuk menembus membrane sel target. Permukaan nanopartikel yang bulat lebih mudah untuk memasuki sel (36).



Gambar 4.4. Morfologi Nanopartikel

2.4. Uji Antibakteri

Penelitian ini menggunakan ekstrak daun senggani, nanopartikel ekstrak daun senggani, serta kontrol positif yang menunjukkan adanya aktivitas antibakteri yang dapat dilihat dari adanya zona bening di sekitar sumuran yang dibuat pada media agar. Pada kontrol negatif tidak didapatkan adanya zona hambat pada bakteri *Staphylococcus aureus*.



Gambar 4.5. Diameter zona hambat nanopartikel ekstrak daun senggani terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*

Hasil pengamatan pada ekstrak daun senggani terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* menunjukkan rata – rata daya hambat sebesar 19 mm. Nanopartikel yang digunakan untuk pengujian setelah dilakukan optimasi formula yaitu pada formula ke V dimana menunjukkan rata – rata zona hambat sebesar 9,8 mm.

Pengujian ini menggunakan cefixime sebagai kontrol positif. Pemilihan cefixime sebagai kontrol positif karena cefixime merupakan antibiotik spectrum luas. Zona hambat yang terbentuk disekitar sumuran yang diberi kontrol positif yaitu sebesar 35,4 mm, dengan kategori daya hambat sangat kuat.

Tabel 4.5 Zona Hambat terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*

Sampel	1	2
Ekstrak senggani	18,8 mm	19,2 mm
Nanopartikel senggani	10,2 mm	9,4 mm

Kontrol positif	35,4 mm	35,4 mm
Kontrol negative	0	0

Terbentuknya zona hambat pada formula nanopartikel juga dipengaruhi oleh adanya senyawa kitosan. Kitosan merupakan salah satu bahan yang dikenal karena aktivitasnya melawan berbagai mikroorganisme, dimana mekanisme antimikroba yang paling dapat diterima ditemukan termasuk keberadaan kelompok bermuatan dalam backbone polimer dan interaksi ionic mereka dengan konstituen dinding bakteri (37).

Aktivitas antibakteri nanopartikel dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain konsentrasi, ukuran dan bentuk nanopartikel, serta mikroorganisme yang di uji. Ukuran nanopartikel lebih kecil memiliki kecenderungan tinggi untuk menembus dinding sel bakteri yang lebih dalam dan berinteraksi dengan membrane yang menyebabkan kerusakan membrane sel. Morfologi dari ekstrak daun senggani yaitu berbentuk seperti Kristal (38).

3. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Ekstrak daun senggani (*Melastoma malabathricum L.*) dapat dibuat

menjadi sediaan nanopartikel dengan ukuran partikel sebesar 97,4 nm. Nanopartikel ekstrak daun senggani (*Melastoma malabathricum L.*) berwarna kuning keruh dengan pengujian menggunakan PSA didapatkan ukuran partikel sebesar 97,4 nm, nilai zeta potensial sebesar 19,1mV, memiliki morfologi partikel berbentuk seperti Kristal yang diuji menggunakan *Scanning electron microscopy*. Nanopartikel ekstrak daun senggani (*Melastoma malabathricum L.*) yang sudah di optimasi menggunakan *Desain expert* dengan komposisi kitosan 0,080%, NaTPP 0,01% memiliki nilai transmittan 90,343. Formula ini memiliki zona hambat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dimana rata – rata zona hambat yang terbentuk yaitu sebesar 9,8 mm, dengan kekuatan daya hambat bakteri kategori sedang.

DAFTAR PUSTAKA

- Rusdiati Helmidanora¹, Eka Satur², Triswanto Sentat³ YS. AKTIVITAS SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN SENGGANI (*Melastoma malabathricum L.*) UNTUK LUKA BAKAR. *J Pharm Sci Med Res*. 2018;2.
- Kusumowati ITD. Daya antibakteri ekstrak etanol daun senggani. *Biomedika*. 2014;6:22–5.
- Yelin Gloria, Dini Delfina YB. UJI EFEKTIVITAS ANTIBAKTERI DAUN SENGGANI (*Melastoma candidum*) TERHADAP BAKTERI *Streptococcus mutans*. *J Biosci*. 2019;5:31.
- Ika Trisharyanti Dian Kusumowati, Rosita Melannisa AP. DAYA ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAUN SENGGANI (*Melastoma affine D. Don*). *Biomedika*. 2014;6:22.
- Sapitri A. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Senduduk (*Melastoma malabathricum L.*) Terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *J Pembelajaran Dan Biol Nukl*. 2020;6:139–52.
- Pratiwi Apridamayanti, Rafika Sari AR. Antioxidant, antibacterial activity and FICI (Fractional Inhibitory Concentration Index) of ethanolic extract of *Melastoma malabathricum* leaves with amoxicillin against pathogenic bacteria. *Nusant Biosci*. 2021;13:140–7.
- Kafshgari MH, Khorram M, Khodadoost M. & S. Khavari. Reinforcement of Chitosan Nanoparticles Obtained by an Ionic Cross-linking Process. 2011;445–56.
- Eriawan R. Pengujian Aktivitas Antiacne Nanopartikel Kitosan - Ekstrak Kulit Buah Manggis KITOSAN (*Garcinia mangostana*). *Media Litbangkes*. 2014;24:19–27.
- Deni R. Peningkatan Aktivitas Antimikroba Ekstrak Nanas (*Ananas comosus (L.) Merr*) Dengan Pembentukan Nanopartikel. *J Sains dan Kesehat*. 2016;1:236–44.
- Mardiyati E, El. S, Ria D. Sintesis Nanopartikel Kitosan- Trypoly Phosphate Dengan Metode Gelasi Ionik : Pengaruh Konsentrasi dan Rasio Volume Terhadap Karakteristik Partikel. *Pros Pertem ilmiah Ilmur Pengetah dan Teknol Bahan*.

- 2012;90:93.
- Dalimartha setiawan. Atlas tumbuhan obat indonesia. Jakarta: Trubus Agriwidya; 1999. 130–132 p.
- Wijayakusuma H.M hembing. Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia. Jakarta: Pustaka Kartini; 1994. 20–27 p.
- Barnawi hasan. Ekstrak daun senggani (melastoma malabathricum. L) sebagai antibakteri terhadap streptococcus mutans. UTB. 2017;27.
- Agromedia redaksi. Buku Pintar Tanaman Obat. Jakarta: Agro media pustaka; 2008. 30 p.
- Hariana Arief. 262 Tumbuhan obat dan khasiatnya. Nugroho Sony, editor. Jakarta: Penebar Swadaya; 2013. 335 p.
- Hariana Arief. Tumbuhan obat dan khasiatnya 3. Depok: Penebar Swadaya; 2013. 66–67 p.
- Kementrian Kesehatan RI. Farmakope Herbal. 2017;5–6.
- Kementrian Kesehatan RI. Farmakope Indonesia edisi VI. 2020;48.
- Agoes G. Teknologi bahan alam. Bandung: ITB; 2009. 31–35 p.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta; 2000. 175–179 p.
- Mohanraj VJ, Y. C. Nanoparticles : A Review. Trop J Pharm Res. 2006;5:1.
- Rawat MD, Singh, S. S. Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs. Biol Pharm Bull. 2006;29.
- Rachmawati H, Reker-Smit C, Hooge MN. Chemical Modification of Interleukin-10 with Mannose 6-Phosphate Groups Yield a Liver-Selective Cytokine. DMD. 2007;35 : 814-821.
- Marline Abdassah. Nanopartikel dengan gelasi Ionik. farmaka. 15:45.
- Martien R, K. IDIA, Farida V, Sari DP. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Pengantaran Obat. Maj Farmasetik. 2012;8:1.
- Murugesan Chandrasekaran 1 KDK 2 and SCC 3. Antibacterial Activity of Chitosan Nanoparticles. Processes. 2020;
- Iyan Rifky Hidayat*,1, Ade Zuhrotun2 IS. Design-expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. Maj Farmasetika. 2021;99–120.
- Farshad Hamidi, Mojtaba Azadi Aghdam, Fatemeh Johar MH, Baghani M& AN. Ionic gelation synthesis, characterization and adsorption studies of cross-linked chitosantripolyphosphate (CS-TPP) nanoparticles for removal of As (V) ions from aqueous solution: kinetic and isotherm studies. Taylor Fr [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1080/15569543.2021.1933532>
- Raditya Iswandana, Effionora Anwar dan MJ. Formulasi Nanopartikel Verapamil Hidroklorida dari Kitosan dan Natrium Tripolifosfat dengan Metode Gelasi Ionik. J Farm Indones. 2013;
- Wen Fana,b, Wei Yanb, Zushun Xub, Hong Nia. Formation mechanism of monodisperse, low molecular weight chitosan nanoparticles by ionic gelation technique. Colloids Surfaces B Biointerfaces. 2012;
- Siti Nur Agmarina1, Wirasti2 NI. Uji Karakteristik Nanopartikel pada Ekstrak dan Sediaan Tablet Daun Afrika (*Vernonia amygdalina Del.*). 2019;
- Andréia Lange de Pinho Nevesa, Camila Cardoso Miliolia, Leidiani Müllera H, Gracher Riellaa, Nivaldo Cabral Kuhnena HKS. Factorial design as tool in chitosan nanoparticles development by ionic gelation technique. Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp. 2014;

- Mousa A. Alghuthaymi, Amany M. Diab ,
Aml F. Elzahy, Khaled E. Mazrou,
Ahmed A. Tayel, and Shaaban H.
Moussa. Green Biosynthesized
Selenium Nanoparticles by Cinnamon
Extract and Their Antimicrobial
Activity and Application as Edible
Coatings with Nano-Chitosan. *J Food
Qual.* 2021;
- Rini Dwiastuti. SEA. Formulasi Sediaan Gel
Nanopartikel Lipid Ekstrak Daun
Binahong (*Anredera cordifolia (Ten.)
Steenis*). *Pharm Med J.* 2020;
- Dewi Rahma Fitri 1*, Dedri Syafei2 CPS.
Karakteristik Nanopartikel Ekstrak
Etanol 70% Daun Jarak Pagar
(*Jatropha Curcas L.*) dengan Metode
Gelasi Ionik. *J Farm Higea.* 2021;13.
- Dian Eleveny, Martha Flareyanti, Fahleni Dr.
Formulasi Sediaan Nanopartikel
Ekstrak Bonggol Nanas (*Ananas
Comosus (L).(Merr)* sebagai
Antimikroba. *J ILMU
KEFARMASIAN Indones.* 2017;15.
- Department of Food Hygiene, National
Nutrition Institute (NNI), General
Organization of Teaching Hospitals
and Institutes (GOTHI), Cairo EM.
Enhancing The Antibacterial Effect of
Bacteriocin from *Lactococcus Lactis*
Subsp. *Lactis* Using Chitosan
Nanoparticles. *J Microbiol Biotech
Food Sci / Emad Atef Helmy Guirguis.*
2021;
- Irma Antasionasti1, Imam Jayanto1, Surya
Sumantri Abdullah1 JPS. Karakterisasi
Nanopartikel Ekstrak Etanol Kayu
Manis (*Cinnamomum burmanii*)
dengan Kitosan Sodium Tripolifosfat
sebagai Kandidat Antioksidan. *Chem
Prog.* 2020;