



**FORMULASI NANOPARTIKEL EKSTRAK BUAH PARIJOTO (*Medinilla speciosa*  
Blume) DENGAN VARIASI ENKAPSULAN KITOSAN,  
ALGINAT DAN NATRIUM TRIPOLIFOSFAT**

**SKRIPSI**

**Oleh :**

**ANICETA REGINA PENI**

**050217A009**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS NGUDI WALUYO  
2019**



**LEMBAR PENGESAHAN ARTIKEL**

Artikel dengan judul "Formulasi Nanopartikel Ekstrak Buah parijoto (*Medinilla speciosa* Blume)" yang disusun oleh :

Nama : Aniceta Regina Peni

NIM : 050217A009

Program Studi : S1-Farmasi

Telah disetujui dan disahkan oleh pembimbing utama skripsi Program Studi Farmasi Universitas Ngudi Waluyo.

Ungaran, Agustus 2019

**Pembimbing Utama**

Rissa Laila Vifta, S.Si, M.Sc  
NIDN. 0027079001



## Formulasi Nanopartikel Ekstrak Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) dengan Variasi Enkapsulan Kitosan, Alginat dan Natrium Tripolifosfat

*Nanoparticles Formulation Of Parijoto Fruit Extract (Medinilla speciosa Blume) With Variations in The Enkapsulan of Chitosan, Alginate and Sodium Tripolyphosphate*

Aniceta Regina Peni<sup>(1)</sup>, Rissa Laila Vifta<sup>(2)</sup>, Ragil Setia Dianingati<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Program Studi S1 Farmasi, Universitas Ngudi Waluyo

Email : [anicetaregina39@gmail.com](mailto:anicetaregina39@gmail.com)

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) merupakan salah satu tanaman yang mempunyai kandungan senyawa metabolit sekunder flavonoid, alkaloid, tanin dan saponin, yang cenderung memiliki kelarutan yang rendah, ukuran partikel yang besar dan bioaktivitas yang rendah. Peningkatan aktifitas senyawa aktif buah parijoto dapat dilakukan dengan pembentukan nanopartikel. Pembentukan nanopartikel buah parijoto dilakukan dengan teknik gelasi ionik menggunakan kitosan, alginat dan NaTPP.

**Tujuan :** Mengetahui konsentrasi kitosan, alginat dan NaTPP yang menghasilkan karakteristik nanopartikel ekstrak buah parijoto yang optimum dilihat dari % transmitan, ukuran dan distribusi partikel, serta morfologi partikel.

**Metode Penelitian :** Penelitian ini termasuk dalam metode penelitian eksperimental laboratorium untuk memperoleh data hasil.

**Hasil :** Pembentukan nanopartikel ekstrak buah parijoto dengan variasi konsentrasi kitosan, alginat dan NaTPP yang paling optimal adalah konsentrasi 0.02%; 0.01%; 0.01%. Hasil karakterisasi nanopartikel diperoleh nilai % transmitan yang mendekati 100% yaitu 99.949%, ukuran partikel <200 nm yaitu  $187.7 \pm 2.44$  nm, distribusi ukuran partikel dibawah 0.3 yaitu  $0.240 \pm 0.02$ , dan morfologi nanopartikel dengan ukuran 711 nm.

**Kesimpulan :** Konsentrasi kitosan, alginat, NaTPP 0,02; 0,01;0,01 menghasilkan nanopartikel ekstrak buah parijoto yang memenuhi persyaratan sebagai nanopartikel dilihat dari nilai % transmitan, ukuran dan distribusi ukuran partikel, serta morfologi partikel.

**Kata Kunci :** Nanopartikel, Parijoto, Kitosan, Alginat, NaTPP

### ABSTRACT

**Background :** *Parijoto* fruit (*Medinilla speciosa* Blume) is one plant that has a compound content of secondary metabolites of flavonoids, alkaloids, tannins and saponins, which tend to have low solubility, large particle size and Low bioactivity. Increased activity of the active compound of *parijoto* fruit can be done by forming nanoparticles. The formation of *parijoto* fruit nanoparticles carried out with ionic gelation techniques using Chitosan, alginate and NaTPP.

**Objective :** The objective of the study is to know the concentration of chitosan, alginate and NaTPP that produce the optimum characteristics of *parijoto* fruit extracts from the view of the % Transmittan, size and distribution of particle, as well as morphological particle.

**Research Methods :** This research was experimental research methods.

**Result :** Formation of *parijoto* fruit extract nanoparticles with varying concentrations of chitosan, alginate and NaTPP are the most optimal concentrations of 0.02%; 0.01%; 0.01%. The



results of nanoparticle characterization obtained the value of % transmittance close to 100% which is 99,949%, the particle size of  $< 200$  nm is  $187.7 \pm 2.44$  nm, the particle size distribution under the 0.3 is  $0.240 \pm 0.02$ , and the morphology of nanoparticles with a size of 711 nm.

**Conclusion :** Concentration of Chitosan, alginate, NaTPP 0.02; 0.01; 0.01 of the *parijoto* fruit extract nanoparticles that fulfill the requirement as nanoparticles seen from the value of % Transmittance, size and distribution of particle size, as well as the morphological of particles.

**Keywords :** Nanoparticles, *Parijoto*, Chitosan, Alginate, NaTPP.

## PENDAHULUAN

Nanopartikel merupakan formulasi suatu partikel yang terdispersi pada ukuran nanometer atau skala per seribu mikron. Nanopartikel pada obat secara umum harus terkandung obat dengan jumlah yang cukup didalam matriks pada tiap butir partikel, sehingga memerlukan ukuran yang relatif lebih besar dibanding nanopartikel non-farmasetik (Martien *et al.*, 2012). Nanopartikel menurut bidang farmasi yaitu senyawa obat dengan cara tertentu dibuat berukuran nanometer disebut nanokristal, atau senyawa obat dienkapsulasi dalam suatu sistem pembawa tertentu berukuran nanometer disebut nanocarrier (Abdassah, 2009).

Aplikasi penggunaan nanopartikel mulai dimanfaatkan untuk peningkatan aktifitas farmakologis bahan alam. Pembentukan nanopartikel pada bahan alam telah dilakukan oleh Dewandari *et al.* (2015) menggunakan ekstrak sirih merah (*Piper crocatum*) dapat meningkatkan aktifitas farmakologis sebagai antihiperlipidemia dan antioksidan. Gredi *et al.*, (2017) dengan pembentukan nanopartikel menggunakan daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat meningkatkan efektivitas analgetik. Tanaman lain yang memiliki aktivitas farmakologis cukup potensial adalah Buah Parijoto (Megawati *et al.*, 2017).

Aktifitas farmakologis senyawa-senyawa yang terkandung pada buah parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) dapat dioptimalkan melalui pembentukan nanopartikel. Pembentukan nanopartikel pada penelitian ini menggunakan teknik gelasi ionik. Teknik gelasi ionik merupakan kompleksasi ionik yang

memungkinkan untuk penggunaan dua macam biopolimer dalam satu sistem formulasi. Kedua biopolimer yang digunakan harus memiliki muatan yang berlawanan, sehingga dapat membentuk matriks yang fleksibel untuk menjebak obat dengan sifat yang lebih luas. Kitosan merupakan biopolimer yang bermuatan positif sedangkan alginat merupakan enkapsulan bermuatan negatif yang digunakan pada matriks obat, sehingga keduanya dapat dimanfaatkan sebagai kombinasi enkapsulan dengan teknik gelasi ionik (Martien *et al.*, 2012). Enkapsulasi oleh alginat memberikan perlindungan dan stabilitas di sepanjang saluran pencernaan sehingga meningkatkan jumlah obat dalam sirkulasi (Gitari *et al.*, 2017) ; (Suryani *et al.*, 2016).

Pada penelitian ini akan dianalisis optimalisasi variasi konsentrasi kitosan, alginat, dan NaTPP untuk membentuk ekstrak buah parijoto menjadi sediaan nanopartikel.

## METODE PENELITIAN

### 1. Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah buah parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) (Merck), kitosan (Merck), natrium alginat (Merck), Na tripolifosfat dari Antrone Jogja, etanol p.a (Bratachem), asam asetat glasial (Merck), Pb asetat (Merck), NaOH (Merck), FeCl<sub>3</sub> (Merck), HCl 2N (Merck), pereaksi dragendroff (Merck), pereaksi mayer (Merck), aquadest (Bratachem). Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain seperangkat alat maserasi, blender, batang

pengaduk, kertas saring, alat gelas (pyrex), waterbath, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800), particle size analyzer (Malvern), alat sentrifuge, *magnetic stirrer* (Thermo scientific), alat sentrifugasi (*Centrifuge PLC-05*), Scanning Elektron Microcopy (SEM) (*Phenom Pro-X*), dan Spektrofotometer *Fourier Transform InfraRed* (FTIR) (*Perkin Elmer Spectrum 100*).

## 2. Metode Penelitian

Metode dari penelitian yang digunakan adalah metode eksperimental laboratorium untuk memperoleh data hasil. Penelitian ini bertujuan untuk membuat nanopartikel ekstrak buah parijoto terenkapsulasi kitosan-alginat dengan metode gelasi ionik. Tahapan penelitian dimulai dari penyiapan sampel, ekstraksi buah parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%, pembuatan nanopartikel dengan variasi konsentrasi kitosan, alginat, dan NaTPP, analisis hasil optimasi nanopartikel ekstrak buah parijoto meliputi pengamatan distribusi dan ukuran partikel, nilai % transmittan, pengamatan gugus fungsi nanopartikel menggunakan FTIR, serta pengamatan bentuk morfologi menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

#### Pembuatan Nanopartikel Ekstrak Buah Parijoto

Pembuatan nanopartikel ekstrak buah parijoto dilakukan dengan metode gelasi ionik menggunakan kitosan, alginat dan NaTPP sebagai pembentukan nanopartikel yang kemudian dilihat karakteristik dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, PSA, FTIR dan SEM untuk melihat pembentukan nanopartikel ekstrak buah parijoto. Hasil variasi konsentrasi kitosan (0,01%; 0,02%; 0,04%), alginat (0,005%; 0,01%; 0,02%) dan NaTPP (0,005%; 0,01%; 0,02%) diperoleh hasil optimal dari variasi konsentrasi kitosan, alginat dan

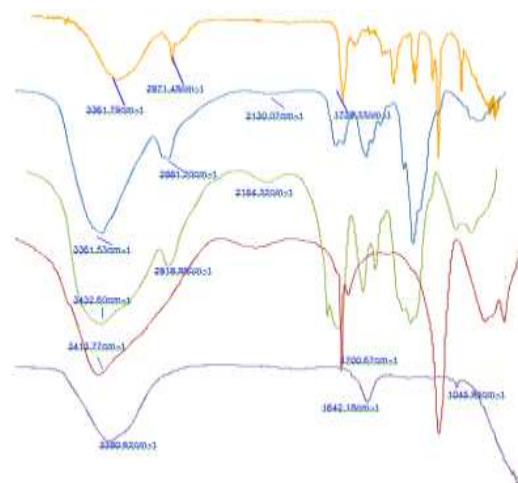
NaTPP yaitu 0.02%; 0.01%; 0.01% dengan hasil dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Konsentrasi Optimal**

Visual	%T	Ukuran (R±SD)	Distribusi (R±SD)
Jernih	99.949	187.7 ±	0.240 ±
Transparan		2.44	0.02

#### Pengamatan Gugus Fungsi Nanopartikel

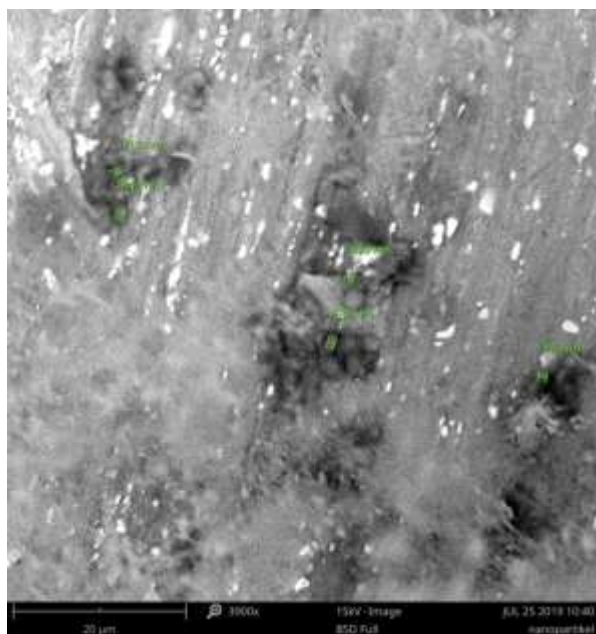
Pengamatan gugus fungsi nanopartikel dapat dilakukan dengan menggunakan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) dengan hasil sebagai berikut :



**Gambar 1. Hasil FTIR**

#### Pengamatan Morfologi nanopartikel

Pengamatan morfologi ukuran nanopartikel ekstrak buah parijoto dilakukan menggunakan alat SEM dengan tegangan 15 kV dan perbesaran 3900 kali.



**Gambar 2. Hasil SEM**

### **Pembahasan**

Pembentukan nanopartikel ekstrak buah parijoto dilakukan dengan metode gelas ionik yang menggunakan kitosan dan alginat sebagai bahan enkapsulan dan NaTPP sebagai bahan penaut silang. Pembuatan nanopartikel ekstrak buah parijoto dimulai dengan melarutkan terlebih dahulu ekstrak buah parijoto kedalam etanol p.a. Kemudian ditambahkan larutan kitosan yang sebelumnya sudah dilarutkan dengan asam asetat (terjadi ikatan antara kitosan dan ekstrak). Kitosan yang dilarutkan pada larutan dengan pH asam akan mengubah gugus amina ( $-NH_2$ ) menjadi terionisasi positif ( $-NH_3^+$ ). Setelah pencampuran berlangsung selama 5 menit, larutan alginat ditambahkan sedikit demi sedikit kedalam campuran tersebut dan dilakukan pengecilan ukuran dengan *magnetic stirrer* selama 5 menit. Setelah terjadi pencampuran dengan larutan alginat gugus dari kitosan yang telah terionisasi positif membentuk interaksi ionik dengan alginat yang bermuatan negatif. Secara keseluruhan sistem yang terbentuk cenderung memisahkan gugus

amonium bebas yang akan saling tolak menolak sehingga melemahkan kompleks nanopartikel yang telah terbentuk. Oleh karena itu ditambahkan suatu pengait silang (NaTPP) yang mampu menstabilkan muatan positif yang tersisa (Martien *et al.*, 2012).

Hasil pembuatan nanopartikel ekstrak buah parijoto dari setiap konsentrasi didapatkan konsentrasi kitosan, alginat, dan NaTPP yang optimal yaitu konsentrasi 0.02%; 0.01%; dan 0.01%. Hasil optimal yang didapatkan kemudian dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk % transmittan, PSA untuk ukuran dan distribusi ukuran partikel serta SEM untuk morfologi nanopartikel ekstrak buah parijoto. Dari hasil pengukuran didapatkan nilai % transmittan yang mendekati 100%, yaitu dengan nilai rata-rata % transmittan yaitu 99.949%. Dengan adanya hasil tersebut menunjukkan bahwa ukuran partikel yang semakin kecil dengan luas permukaan yang semakin besar sehingga mempermudah dalam pembacaan serapan. Ukuran partikel yang kecil yaitu 187,7 nm menyebabkan gerak brown yang terjadi semakin cepat sehingga mencegah proses sedimentasi dan mengakibatkan larutan semakin jernih (Sumardjo, 2006). Dari hasil penelitian dapat diketahui bahwa ukuran partikel sangat dipengaruhi oleh konsentrasi kitosan, alginat, dan NaTPP yang digunakan, dimana ukuran partikel meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi kitosan, alginat dan NaTPP. Dari hasil penelitian pada konsentrasi optimal didapatkan nilai PDI dengan rata-rata 0.240, nilai ini dikatakan baik sesuai dengan penelitian Abdassah (2009) yang menyatakan untuk partikel berukuran 100-300 nm, nilai PDI umumnya dibawah 0.3 maka dapat dikatakan baik.

Analisis keberadaan ekstrak buah parijoto dalam nanopartikel dilakukan untuk mengetahui kemampuan penyalutan dari kitosan dan alginat. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk menentukan keberadaan ekstrak adalah *Fourier Transform Infra Red*



(FTIR). FTIR yang digunakan pada penelitian ini menggunakan bilangan gelombang 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ . Spektrum IR pada sampel nanopartikel dengan metode gelasi ionik tidak terjadi ikatan antara ekstrak, kitosan, alginat dan NaTPP, hal ini karena ekstrak tidak tersebar merata didalam kitosan, yang memungkinkan ekstrak buah parijoto hanya berada dipermukaan, tetapi tidak berikatan dengan kitosan, alginat maupun NaTPP. Ekstrak buah parijoto hanya terenkapsulasi atau terperangkap dipermukaan, sehingga nanopartikel yang terbentuk hanya ada gugus karakteristik tetapi tidak memiliki ikatan (Umawiranda dan Cahyaningrum, 2014).

SEM dilakukan untuk mengetahui karakterisasi morfologi permukaan dari nanopartikel ekstrak buah parijoto. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dengan menggunakan SEM, didapatkan hasil ukuran nanopartikel sebesar 711 nm pada tegangan 15 kV dan pebesaran 3900x. Morfologi permukaan nanopartikel ekstrak buah parijoto menunjukkan adanya aglomerasi partikel dengan ukuran yang tidak seragam. Aglomerasi merupakan penumpukan partikel atau zat. Aglomerasi terjadi akibat adanya suatu ikatan kimia antara adsorbat dan adsorben. Padatan yang dapat menyerap partikel disebut adsorben sedangkan zat yang terserap disebut adsorbat (Rianita, 2011).

### **SIMPULAN**

Ukuran nanopartikel rata-rata  $187.7 \pm 2.44$  nm; distribusi ukuran  $0.240 \pm 0.02$ , % transmisi 99.949 %, morfologi partikel 711 nm, dengan komposisi ekstrak 1 gram; kitosan 0.02%; alginat 0.01%; dan NaTPP 0.01%, menunjukkan ekstrak buah parijoto sangat potensial untuk dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat yang efektif.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pembimbing I Ibu Rissa Laila Vifta dan pembimbing II ibu Ragil Setia Dianingati yang

telah membimbing dan memberikan masukan selama penelitian ini. Dan terimakasih tak terhingga kepada kedua orangtua atas pendanaan terhadap penelitian ini.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Abdalla, K. H. *et al.* 2015. Green Synthesis of Silver Nanoparticles using Cinnamon (*Cinnamomum cassia*), Characterization and Antibacterial Activity. *International Journal of Science and Research*. 6(6), pp. 2319–7064.
- Abdassah, M. 2009. Nanopartikel Dengan Gelasi Ionik. *Farmaka*. 15(1), pp. 45–52.
- Aranaz, I., Mengibar, M., Harris, R., Panos, I., Miralles, B., Acosta, N., Galed, G. *et al.* 2009. Functional Characterization of Chitin and Chitosan. *Current Chemical Biology*. 3(2), pp. 203–230.
- Choiri, Z., Ronny M., Nanung D.D., dan Zuprizal. 2016. Biosintesis dan Karakterisasi Nano-Enkapsulasi Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) dengan Kitosan-Sodium Tripolifosfat sebagai kandidat Antioksidan Alami. *Prosiding Simposium Nasional penelitian dan Pengembangan Peternakan Tropik*. 2(2), pp. 22-28.
- Darmawan, K. H. *et al.* 2017. Pemanfaatan Nano Ekstrak Etanolik Kombinasi Meniran (*Phyllanthus Niruri* L.) Dan Bawang Putih (*Allium Sativum* L.) Sebagai Immunomodulator Alami Dalam Pengembangan Nanoherbal, Studi In Silico Dan In Vitro Utilization Of Nano Ethanolic Extract Combinati. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. Vol. 02, pp. 110–119.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta : Depkes RI.



- Esquivel, R., Josue J., Mario A., Jaime I., and Miguel A.V. 2015. Synthesis and Characterization of New Thiolated Chitosan Nanoparticles Obtained by Ionic Gelation Method. *International Journal of Polymer Science, Hindawi Publishing Corporation*. Vol 7 : 1-18.
- Fajriaty, I. et al. 2017. Skrining Fitokimia Dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Dari Ekstrak Etanol Buah Lerak (Sapindus rarak). *Jurnal Pendidikan Informatika dan Sains*. 6(2), pp. 243–256.
- Fathi, M., dan Julian, D. 2014. Nanoencapsulation of food ingredients using carbohydrate based delivery systems. *Trends in Food Science & Technology*. 39(1), pp. 18–39.
- Geraldine, E. and Hastuti, E. 2018. Formulation of Sunscreen Cream of Parijoto Fruit Extract (*Medinilla speciosa Blume*) and In Vitro SPF Value Test. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. 15(2), pp. 92–98.
- Gitari, N. M., Hartawan, I. G. and Dwija, I. B. 2017. Potensi Nanopartikel Alginat-Kitosan-Ekstrak Daun Kedondong Hutan (*Spondias Pinata* (L.F.) Kurz.) Dalam Penatalaksanaan Tuberkulosis Dan Multi Drug Resistance Tuberculosis (Mdr-Tb). *Jurnal Scientific Pinisi*. 3(2), pp. 135–143.
- Hermanus, D. K. N. 2012. Sintesis dan karakterisasi nanopartikel ekstrak kulit kayu mahoni (*Swietenia macrophylla* King.) sebagai bahan suplemen antihiperkolesterolemia. Departemen Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor. *Skripsi. Institut Pertanian Bogor*.
- Irianto, H. E. 2011. Proses Dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan. *Riset Pengolahan Produk dan Bioteknologi*. 6(1), pp. 1–8.
- Ismail, 2015. Faktor Yang Mempengaruhi Keputusan Masyarakat Memilih Obat Tradisional Di Gampong Lam Ujong. *Idea Nursing Journal*. 6(1), pp. 7–14.
- Iswandana, Raditya, Anwar, Effionora, Jufri, M. 2013. Formulasi Nanopartikel Verapamil Hidroklorida dari Kitosan dan Natrium Tripolifosfat dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 6(4), p. 4.
- Konwar, R. and Ahmed, A. B. 2016. Nanoparticle: an Overview of Preparation, Characterization and Application. *International Research Journal of Pharmacy*. 4(4), pp. 47–57.
- Mardiyati, E., Sjaikhurizzal E.M., dan Damai R.S. 2012. Sintesis Nanopartikel Kitosan-Tripolyphosphate dengan Metode Gelasi Ionik : Pengaruh Konsentrasi dan Rasio Volume Terhadap Karakteristik Partikel. *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*. ISSN : 1411-2213.
- Martien, R. et al. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat Technology Developments Nanoparticles As Drug Delivery Systems. *Majalah Farmasetik*. 8(1), pp. 133–144.
- Maryanti, A. 2015. Isolasi dan karakterisasi kapang endofit dari ranting tanaman parijoto (*Medinilla Speciosa Reinw. ex Blume*) dan uji aktivitasnya sebagai antibakteri. *Skripsi. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta*.
- Mentari, F. 2018. Biosintesis dan Karakterisasi Nano Ekstrak Biji Timun Suri (*Cucumis mel L*) sebagai Kandidat Antioksidan. *Skripsi. Universitas Ngudi Waluyo Ungaran*.
- Mohanraj, V.J. and Y. Chen. 2006. Nanoparticles : A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 5(1), pp. 561-573.



- Muzzarelli, R. A. A. 1985. Chitin in Polysaccharides. Vol 3. Aspinal (ed O). Orlando San Diego : Academic Inc. 147.
- Ngadiwiyana, Purbowatiningrum, Enny F., dan Ismiyanto. 2017. *Cinnamomum cassia* Extract Encapsulated Nanochitosan as Antihypercholesterol. *JCC Materials Science and Engineering*. 3(2), 172.
- Ningsih, N., Sedarnawati Y., dan Sri Y. 2017. Sintesis Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis Merah dan Kajian Sifat Fungsional Produk Enkapsulasinya. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. 28 (1), pp. 1979-7788.
- Niswah, L. 2014. Uji Aktivitas Antibakteri Dari Ekstrak Buah Parijoto ( *Medinilla Speciosa* Blume ). *Skripsi*. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Park, K., Yeo, Y., Swarbrick, J. 2007. Microencapsulation Technology in : Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd Edition. *New York: Informa Healthcare USA, Inc.*, 11(2), pp. 2315-2325.
- Pawar, S. N. and Edgar, K. J. 2012. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials Elsevier Ltd*. 33(11), pp. 3279–3305.
- Rachmawati, H., Reker-Smit, C., Hooge, M.N.L., Loenen-Weemaes, A.M.V., Poelstra, K., Beljaars, L. 2007. Chemical Modification of Interleukin-10 with Mannose 6-Phosphate Groups Yield a Liver- Selective Cytokine. *DMD. National Library of Medicine*. 35(5) : 814-821.
- Ramadhan, L.O.A.N., C.L. Radiman, D. Wahyuningrum, V. Suendo, L.O. Ahmad, dan S. Valiyaveetiil. 2010. Deasetilasi Kitin secara Bertahap dan Pengaruhnya terhadap Derajat Deasetilasi serta Massa Molekul Kitosan. *Jurnal Kimia Indonesia*. 5(1), 17-21.
- Ranjit, K. and Baquee, A. 2016. Nanoparticle: an Overview of Preparation, Characterization and Application. *International Research Journal of Pharmacy*. 4(4), pp. 47–57.
- Rawat, M.D., Singh, and S. Saraf. 2006. Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(9): 1790-1798.
- Rismana, E. *et al.* 2013. Sintesis dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan – Ekstrak Kulit Buah Manggis ( *Garcinia Mangostana* ). *Sains dan Teknologi Indonesia*. 14(3), pp. 189–196.
- Rompas, Romario, Edy, Hosea, Yudistira, A. 2013. Isolasi dan Identifikasi Flavonoid dalam Daun Lamun ( *Syringodium Isoetifolium* ). *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*. 1(2) pp. 1689–1699.
- Sahasathian, T., Praphairaksit, N. and Muangsin, N. 2010. Mucoadhesive and floating chitosan-coated alginate beads for the controlled gastric release of amoxicillin. *Archives of Pharmacal Research*. 33(6), pp. 889–899.
- Sailaja, R.R.N and M.V. Deepthy. 2010. Mechanical and Thermal Properties of Compatibilized Composites of Polyethylene and Esterified Lignin. *Material and Design*, 31(9) : 4369-4379.
- Sinardi, Soewondo, P. and Notodarmojo, S. 2013. Pembuatan, karakterisasi dan aplikasi kitosan dari cangkang kerang hijau ( *mytilus viridis linneaus* ) sebagai koagulan penjernih air. *Konferensi Nasional Teknik Sipil*. 7(7), pp. 24–26.
- Stoica, R., R. Somoghi, dan R.M.Ion. 2013. Preparation of Chitosan-Tripolyphosphate Nanoparticles for the Encapsulation of Polyphenols



- Extracted From Rose Hips. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 8(3), p. 955-963.
- Suciati, T., Prasetya, D. and Fidrianny, I. 2011. Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Mukoadhesif Ekstrak Etanol *Centella asiatica* (L) urb. *Acta Pharmaceutika Indonesia* . 36, pp. 54–60.
- Sugita, P., Tuti W., Ahmad S., dan Dwi W. 2009. *Kitosan : Sumber Biomaterial Masa Depan*. Bandung : IPB. 18-19.
- Sung-Tao Lee, Fwu-Long Mi, Yu-Ju Shen, dan Shin-Shing Shyu. 2001. Equilibrium and Kinetic Studies of Copper Ion Uptake by Chitosan-Tripolyphosphate Chelating Resin. *Polymer*. 42(5): 1879-1892.
- Suryani *et al.* 2016. Formulasi Nanopartikel Kurkumin dengan Teknik Gelasi Ionik Menggunakan Kitosan, Tripolifosfat dan Natrium Alginat serta Uji Stabilitasnya Secara In Vitro. *Pharmauho*, 2(1), pp. 17–21.
- Szekalska, M. *et al.* 2016. Alginate: Current Use and Future Perspectives in Pharmaceutical and Biomedical Applications. *International Journal of Polymer Science*, 2016 pp. 1-17.
- Tiyaboonchai, Waree. 2013. Chitosan Nanoparticles : A Promising System for Drug Delivery. *Naresuan University Journal*; 11(3) : 51-66.
- Tussanti, I. and Johan, A. 2014. Sitotoksitas in vitro ekstrak etanolik buah parijoto (*Medinilla speciosa*, reinw. ex bl) terhadap sel kanker payudara T47D. *Jurnal Gizi Indonesia*, 2(2), pp. 53–58.
- Umawiranda, P. and Cahyaningrum, S. 2014. Encapsulation Of Pyrazinamide Using Alginate And Chitosan. *Journal of Chemistry*, 3(3).
- Varshosaz, J., dan S. Karimzadeh. 2007. Development of Crosslinked Chitosan Films for Oral Mucosal Delivery of Lidocaine. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2(2), pp.43-52.
- Vifta, R. L. and Advistasari, Y. D. 2018. Skrining Fitokimia, Karakterisasi, dan Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* B.). *Prosiding Seminar Nasional Unimus*. 1(1), pp. 8–14.
- Yuda, P., Cahyaningsih, E. and Winariyanthi, N. luh. 2017. Skrining Fitokomia Dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Tanaman Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* L.). *Medicamento*, 2(2), pp. 3-8.
- Yu shin, L., Kiran S., Kurt M.L., Jyuhn H.J., Long F., Han Y., dan Hsing W.S. 2008. Multi-ion-crosslinked Nanoparticles with pH-responsive Characteristic for Oral Delivery of Protein Drug. *J Cont Rel.* 4(2), 132 : 141-149.