



Pengaruh Nanoenkapsulasi pada Aktivitas Senyawa yang Berpotensi Sebagai Antioksidan

Eni Susilawati, Budi P. Soewondo*

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

ARTICLE INFO

Article history :

Received : 2/4/2022
Revised : 2/7/2022
Published : 6/7/2022



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 2
No. : 1
Halaman : 1 - 8
Terbitan : **Juli 2022**

ABSTRAK

Antioksidan sangat diperlukan oleh tubuh karena merupakan senyawa yang dapat mencegah beberapa penyakit kronis maupun degeneratif. Namun antioksidan memiliki beberapa kelemahan diantaranya tidak stabil terhadap cahaya, pH, suhu, oksigen dan dapat bereaksi dengan senyawa lain. Karena alasan inilah dilakukan teknik nanoenkapsulasi sebagai salah satu alternatif. Kajian pustaka ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh metode dan formulasi nanoenkapsulasi terhadap aktivitas senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai antioksidan. Kajian pustaka ini diharapkan dapat memberikan tinjauan dasar pemanfaatan teknologi nanopartikel yang dapat diaplikasikan lebih lanjut dalam bidang kefarmasian. Metode yang digunakan pada kajian pustaka ini adalah SLR (Systematic Literature Review). Pustaka yang digunakan berupa jurnal ilmiah meliputi jurnal nasional dan internasional bereputasi dengan tema terkait metode nanoenkapsulasi dan formulasinya serta karakteristik senyawa antioksidan. Hasil penelusuran pustaka menunjukkan bahwa nanoenkapsulasi dapat meningkatkan stabilitas dan aktivitas antioksidan. Metode yang paling baik dan banyak digunakan untuk nanoenkapsulasi antioksidan adalah metode gelasi ionik dengan penyalut kitosan dan NaTPP dengan berbagai perbandingan.

Kata Kunci : Nanoencapsulation; Antioxidant; Ionic gelation.

ABSTRACT

Antioxidants are needed by the body because they can prevent several chronic and degenerative diseases. Nevertheless, antioxidant has several weakness, such as unstable to light, pH, temperature, oxygen and can react with other compounds. For these reasons, nanoencapsulation technique is an alternative way. The aims of this research were to determine the effect of nanoencapsulation methods and formulations on compounds that have potential as antioxidants. This research is expected to provide the use of nanoparticle technology that can be further applied in pharmaceutical study. This study used SLR (Systematic Literature Review) as the method. International and national indexed papers with subject related to nanoencapsulation methods, its formulations and the antioxidant characterization has used as references. The review results show that nanoencapsulation can increase the stability and activity of antioxidant. The best and most widely used method for antioxidant nanoencapsulation is the ionic gelation method coated with chitosan and NaTPP in various concentration.

Keywords : Nanoencapsulation; Antioxidant; Gelasi ionic.

@ 2022 Jurnal Riset Farmasi Unisba Press. All rights reserved.

A. Pendahuluan

Antioksidan adalah senyawa yang sangat berperan dalam bidang medis karena dapat mencegah atau menghambat beberapa penyakit kronis maupun degeneratif [1]. Untuk melindungi tubuh dari serangan radikal bebas, maka tubuh memerlukan antioksidan. Stabilitas antioksidan dapat dipegaruhi oleh cahaya, pH, suhu, oksigen dan dapat bereaksi dengan senyawa lain [2]. Kemungkinan modifikasi sifat kimia dan fisik dari nanopartikel ini menggunakan strategi dan kondisi sintetik yang berbeda dan/atau melalui perlakuan kimia pascasintetis sebagian besar bertanggung jawab atas pertumbuhan pesat minat pada bahan nano dan aplikasinya dalam katalisis [3]. Stabilitas komponen-komponen ini dan cara interaksinya dalam campuran adalah penting jika ingin digunakan dengan efek yang maksimal. Sebuah studi tentang degradasi asam rosmarinic, carnosol, asam carnosic, dan campuran ketiganya dilakukan dalam larutan etanol pada suhu dan paparan cahaya yang berbeda [4]. Maka dari itu, pada proses pengolahan antioksidan harus hati-hati agar tidak mempengaruhi stabilitas antioksidannya. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan stabilitas dan mencegah kehilangan aktivitas antioksidannya adalah dengan proses enkapsulasi [5].

Enkapsulasi adalah suatu teknik untuk melapisi atau menyalut suatu bahan aktif dengan lapisan dinding polimer sehingga menghasilkan partikel kecil berukuran mikro (1-5.000 μm) ataupun nano (< 1 μm) [6]. Pelapisan atau penyalutan ini dapat melindungi bahan aktif dari kondisi lingkungan sekitar seperti cahaya, suhu, kelembaban dan dari interaksi dengan zat lainnya [7].

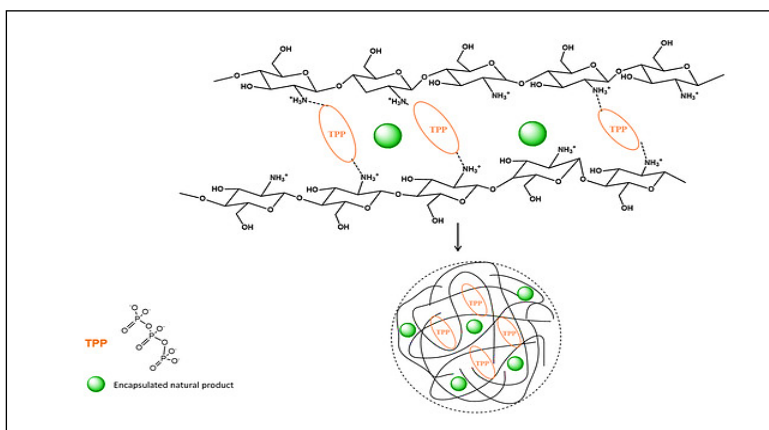
Berdasarkan uraian diatas, maka dilakukan penelusuran pustaka mengenai pengaruh nanoenkapsulasi pada aktivitas senyawa yang berpotensi sebagai antioksidan. Adapun rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana pengaruh nanoenkapsulasi terhadap aktivitas senyawa yang berpotensi sebagai antioksidan berdasarkan pemilihan metode enkapsulasi dan formulasinya. Sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh metode dan formulasi nanoenkapsulasi terhadap aktivitas senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai antioksidan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kajian dasar pemanfaatan teknologi nanopartikel yang dapat diaplikasikan lebih lanjut dalam bidang kefarmasian.

B. Metode Penelitian

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan. Radikal dapat berasal dari atom hidrogen, molekul oksigen, atau ion logam transisi [8]. Radikal bebas dalam jumlah normal bermanfaat untuk fungsi biologis, seperti membunuh beberapa jenis bakteri dan jamur serta pengaturan pertumbuhan sel. Dalam jumlah berlebih mengakibatkan stress oksidatif atau dikenal dengan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Keadaan ini dapat merusak komponen tubuh yaitu sel, jaringan, hingga ke organ. ROS dapat menghancurkan membran sel, asam nukleat dan protein. Peristiwa ini dapat mempercepat terjadinya proses penuaan dan menginisiasi timbulnya penyakit kanker [9].

Antioksidan adalah suatu senyawa yang dapat mencegah atau menghambat oksidasi pada suatu sel yang disebabkan oleh radikal bebas [10]. Antioksidan diperlukan untuk menghambat reaksi oksidasi oleh radikal bebas atau menetralkan dan menghancurkan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan biomolekul seperti DNA, protein, dan lipoprotein didalam tubuh yang akhirnya dapat memicu terjadinya penyakit dan penyakit degeneratif [8]. antioksidan sudah banyak diaplikasikan di bidang makanan dan kosmetik. Untuk melindungi tubuh dari serangan radikal bebas, maka tubuh memerlukan antioksidan. Stabilitas antioksidan dapat dipegaruhi oleh cahaya, pH, suhu, oksigen dan dapat bereaksi dengan senyawa lain [2]. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan stabilitas dan mencegah kehilangan aktivitas antioksidannya adalah dengan proses enkapsulasi [5].

Enkapsulasi adalah suatu teknik untuk melapisi atau menyalut suatu bahan aktif dengan lapisan dinding polimer sehingga menghasilkan partikel kecil berukuran mikro ataupun nano. Teknologi enkapsulasi telah dikembangkan dalam industri obat-obatan dan makanan. Ekstrak herbal atau antioksidan dikapsulkan dengan tujuan utama untuk mengontrol lepasnya inti, memperpanjang umur simpan dan meningkatkan kualitas partikel [11] [12]. Ilustrasi enkapsulasi partikel ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Enkapsulasi partikel [13]

Pelapisan atau penyalutan ini dapat melindungi bahan aktif dari kondisi lingkungan sekitar seperti cahaya, suhu, kelembaban dan dari interaksi dengan zat lainnya [7]. Partikel dengan ukuran nano memungkinkan terjadinya distribusi yang lebih baik pada produk serta dapat memperluas permukaan kontak partikel dengan bahan. Nanoenkapsulasi memungkinkan bahan aktif untuk lepas secara berkala melalui lapisan enkapsulan sehingga hal ini dapat meningkatkan efisiensi penggunaan bahan aktif.

Kapsul terdiri dari dua bahan utama yaitu bahan inti yang disebut *core* dan bahan penyalut yang disebut sebagai dinding atau membran [14] [15]. Bahan inti merupakan bahan spesifik yang akan disalut dapat berupa padatan, cairan maupun gas. Bahan penyalut digunakan untuk menyelimuti inti dengan tujuan tertentu seperti menutupi rasa dan bau yang tidak enak, perlindungan terhadap kelembaban, cahaya, panas dan/atau oksidasi. Menurut [16] bahan penyalut yang sering digunakan dalam pembuatan enkapsulasi antara lain: natrium alginat, gum arab, karagenan, dekstran, etil selulosa, karboksi metil selulosa (CMC), selulosa asetat flatat, polivinil alkohol, polivinil asetat, polietilen, asam poliakrilik, gelatin, dan beberapa lemak.

Metode yang digunakan pada kajian pustaka ini adalah SLR (Systematic Literature Review). Pustaka yang digunakan berupa jurnal ilmiah meliputi jurnal nasional dan internasional bereputasi, dengan tema terkait metode nanoenkapsulasi dan formulasinya serta karakteristik senyawa antioksidan.

C. Hasil dan Pembahasan

Penerapan teknologi nano dapat menjadi salah satu solusi pada senyawa aktif yang memiliki bioavailabilitas rendah. Partikel berukuran nano mempunyai luas permukaan yang luas sehingga memungkinkan untuk berfungsi lebih efektif [17]. Faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan proses enkapsulasi adalah sifat fisiko kimia bahan inti dan bahan penyalut, tahap dan proses enkapsulasi, sifat dan struktur dinding kapsul serta kondisi pembentukan kapsul. Ukuran diameter partikel yang terbentuk tergantung pada ukuran bahan inti, jenis dan konsentrasi yang digunakan [18]. Banyaknya faktor yang mempengaruhi enkapsulasi memungkinkan adanya pengaruh aktivitas antioksidan sebelum dan setelah dilakukan proses enkapsulasi.

Metode Spray Drying

Enkapsulasi dengan proses *spray drying* umum dilakukan karena biaya proses murah, proses pengeringan yang cepat, menghasilkan partikel kering yang berkualitas baik, dan mudah untuk *scale-up*. Enkapsulasi dengan *spray drying* ini telah berhasil diterapkan untuk beberapa zat warna antosianin [19]; [20]; [21]. Tabel 1. menunjukkan beberapa hasil penelitian yang menggunakan metode gelas ionik pada proses enkapsulasi, perbandingan formula, jenis penyalut yang digunakan serta hasil yang didapat dari penelitian tersebut.

Berdasarkan tabel diatas, penelitian [22] menunjukkan aktivitas antioksidan ekstrak (belum dilakukan enkapsulasi) lebih tinggi dibandingkan aktivitas antioksidan yang telah dilakukan enkapsulasi. Hal ini dapat disebabkan oleh nilai derajat deasetilasi sampel kitosan, bobot molekul kitosan, waktu inkubasi setelah penambahan DPPH dan peluang terjadinya disolusi senyawa antioksidan selama proses enkapsulasi cukup besar [22].

Tabel 1. Perbandingan formula, jenis penyalut dan hasil untuk metode *spray drying*

Peneliti	Metode	Formula	Penyalut	Hasil
Falah, dkk., 2011	Spray drying	4:1	Kitosan : NaTPP	Pembuatan nanopartikel ekstrak kulit mahoni tersalut kitosan menghasilkan ukuran partikel 240-1000 nm. Morfologi permukaan tidak beraturan dengan permukaan kasar dan berkerut Uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH memperlihatkan nanopartikel ekstrak kulit mahoni dengan penyalut kitosan lebih rendah(>100) dari ekstrak kasarnya (<50).
Hardi dkk., 2020	Spray drying	5: 1	Kitosan : NaTPP	Menghasilkan ukuran partikel 14,24 µm, efisiensi enkapsulasi 66,85%, nilai IC50 ekstrak 205,42 ppm sedangkan nilai IC50 setelah enkapsulasi 246,32 ppm.
Yunilawati dkk., 2014	Spray drying	5%	Maltodekstrin	Kondisi optimal didapatkan pada suhu inlet 166,96 °C; kadar air 4,79%; dan kadar ekstrak antosianin total 1700 mg/L sedangkan kadar antosianin total terenkapsulasi 968,65 mg/kg .
Ali dkk., 2014	Spray drying	0,12%	Kitosan	Dari hasil penelitian didapatkan efisiensi enkapsulasi 23,21%; morfologi partikel bulat dan mengkeru (<i>shrinkage</i>), ukuran partikel 29,16; dan nilai total fenol 2,233%.
Safithri dkk., 2018	Spray drying	1: 3	Gum arab: maltodekstrin	Menghasilkan ukuran partikel 52,1 nm, indeks polidispersitas 0,324; aktivitas antioksidan 34,30 µM trolox/ g ekstrak.

Metode Gelasi Ionik

Gelasi atau pembentukan gel merupakan penggabungan atau pengikatan silang rantai-rantai polimer membentuk jaringan tiga dimensi dan dapat merangkap air di dalamnya menjadi suatu struktur yang kompak dan kaku [23]. Metode ini didasarkan pada kemampuan makromolekul untuk bertaut silang dengan adanya ion yang bermuatan berlawanan untuk membentuk hidrogel. Tabel 2. menunjukkan beberapa hasil penelitian yang menggunakan metode gelasi ionik pada proses enkapsulasi, perbandingan formula, jenis penyalut yang digunakan serta hasil yang didapat dari penelitian tersebut.

Enkapsulasi dengan menggunakan metode gelasi ionik menghasilkan kapsul dengan kemampuan mukoadhesif yang lebih besar dibandingkan dengan metode lain [17]. Metode gelasi ionik paling baik karena memiliki sifat biokompatibilitas yang baik, aplikasi metode mudah, tidak membutuhkan pelarut organik dalam jumlah banyak sehingga lebih ekonomis [24]. Metode gelasi ionik telah banyak digunakan pada proses enkapsulasi polisakarida alam seperti alginat, pektin, kitosan, dan karboksimetil selulosa [25].

Pada kedua metode diatas, kebanyakan jenis penyalut yang digunakan yaitu kitosan dan natrium tripolifosfat. Keunggulan kitosan sebagai bahan enkapsulan yaitu kitosan dapat mengurangi efek samping, memperpanjang durasi aktivitas obat dan meningkatkan efisiensi terapi [26]. Kitosan juga mempunyai sifat mukoadhesif (melekat pada mukosa usus), sehingga dapat memperpanjang waktu retensi nanokapsul pada saluran pencernaan [27]. Kemampuan *bioadhesive* dari kitosan dapat meningkatkan penyerapan bahan aktif. Peningkatan berat molekul kitosan dapat meningkatkan kemampuan *bioadhesive* kitosan [17]. Penggunaan kitosan sebagai bahan penyalut perlu ditambahkan natrium tripolifosfat (NaTTP) sebagai agen penaut silang

untuk menstabilkan polimer nanopartikel [28]. Hal ini dapat terjadi karena muatan positif kitosan akan berikatan dengan muatan negatif NaTPP [29].

Nanoenkapsulasi menggunakan kitosan dan NaTPP menghasilkan kapsul yang berbentuk seperti bola yang lonjong. Bentuk tersebut terjadi karena adanya interaksi ion yang bermuatan berlawanan antara bahan aktif yang bermuatan negatif, kitosan yang bermuatan positif dan NaTPP yang bermuatan negatif, sehingga terjadi proses gelasi ionik membentuk partikel yang bulat [30]. Prinsip dasar pembuatan nanoenkapsulasi menggunakan metode gelasi ionik adalah adanya daya tarik elektrostatik antara molekul yang berlawanan muatan. Gaya tersebut dapat terjadi antara bahan aktif dan bahan nanokapsul [27]. Keberadaan gugus fosfat anion dari NaTPP berinteraksi dengan gugus amina yang terdapat pada kitosan dengan membentuk ikatan silang intramolekuler dan ektramolekuler [29].

Tabel 2. Perbandingan formula, jenis penyalut dan hasil untuk metode gelasi ionik

Peneliti	Metode	Formula	Penyalut	Hasil
Mentari dan Vifta, 2019	Gelasi ionik	5: 1	Kitosan : NaTPP	Menghasilkan karakteristik fisika-kimia sebagai nanopartikel dengan nilai transmitansi 99.5%, ukuran partikel 360 nm, serta indeks polidispersitas 0.677. Aktivitas antioksidan Nano-Kitosan Biji Timun Suri menghasilkan nilai IC ₅₀ sebesar 95,477 ppm, lebih besar dibandingkan dengan ekstraknya yang memiliki nilai IC ₅₀ 294,404 ppm dengan kategori lemah.
Choiri <i>et al.</i> , 2016	Gelasi ionik	5: 1	Kitosan : NaTPP	Menghasilkan ukuran partikel 534 nm, potensial zeta +6 mV, morfologi partikel bulat dan halus, aktivitas antioksidan meningkat sebesar 60,5%
Rizal, 2018	Gelasi ionik	2:1	Kitosan : NaTPP	Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun nangka (EEDN) dan sediaan nanopartikel EEDN positif mengandung flavonoid. Memiliki nilai ukuran partikel 199,2 nm, indeks polidispersitas 0,414 dan nilai zeta potensial 44,7 mV.
Saputra dkk., 2016	Gelasi ionik	3:1	Kitosan : NaTPP	Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etanol daun sirih berpotensi sebagai antioksidan dan memiliki ukuran partikel sebesar 257,8 nm, indeks polidispersitas 0,236, nilai zeta potensial +30,7 mV, nilai persen inhibisi ekstrak yang tidak terjerap sebesar 16,434%
Husniati, 2019	Gelasi ionik	4:1	Kitosan : NaTPP	Telah dilakukan proses sintesis enkapsulasi antosianin dari bunga <i>Euphorbia milii</i> Memiliki ukuran partikel 298 nm, indeks polidispersitas 0,515 dan nilai zeta potensial 32 mV.

Aktivitas antioksidan yang dihasilkan pada ekstrak dan nanoenkapsulat ekstrak dipengaruhi adanya kandungan flavonoid yang merupakan salah satu golongan senyawa fenolik. Senyawa fenolik mempunyai kemampuan dalam mengikat radikal bebas, termasuk hidroksil, peroksid dan radikal superoksida dan dapat membentuk kompleks dengan ion logam katalitik sehingga menjadi inaktif [31]. Peningkatan aktivitas antioksidan pada nanopartikel crosslink dipengaruhi oleh perubahan ukuran partikel. Ukuran partikel kecil akan menghasilkan luas permukaan yang besar, dengan demikian sejumlah senyawa fenolik seperti flavonoid yang terjerap pada permukaan nanopartikel akan lebih banyak, sehingga aktivitas antioksidan yang dihasilkan semakin besar [32] [33].

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil kajian pustaka dapat disimpulkan bahwa metode yang paling baik dan banyak digunakan untuk nanoenkapsulasi antioksidan adalah metode gelasi ionik dengan penyalut kitosan dan NaTPP dengan berbagai perbandingan. Enkapsulasi dengan menggunakan metode gelasi ionik menghasilkan kapsul dengan kemampuan mukoadhesif yang lebih besar dibandingkan dengan metode lain. Kitosan dapat memperpanjang durasi aktivitas obat, meningkatkan efisiensi terapi dan mengurangi efek samping serta mempunyai sifat mukoadhesif. Gugus fosfat anion dari NaTPP berinteraksi dengan gugus amina yang terdapat pada kitosan dengan membentuk ikatan silang menghasilkan kapsul berbentuk seperti bola lonjong.

Daftar Pustaka

- [1] M. Wadhawan and A. C. Anand, "Coffee and liver disease," *J. Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 6, no. 1, pp. 40–46, 2016, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2016.02.003>
- [2] M. Pettinato, B. Aliakbarian, A. A. Casazza, and P. Perego, "Encapsulation of antioxidants from spent coffee ground extracts by spray drying," *Chem. Eng. Trans.*, vol. 57, pp. 1219–1224, 2017, doi: <https://doi.org/10.3303/CET1757204>.
- [3] M. B. Gawande *et al.*, "Cu and Cu-based nanoparticles: synthesis and applications in catalysis," *Chem. Rev.*, vol. 116, no. 6, pp. 3722–3811, 2016, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00482>.
- [4] Y. Zhang, J. P. Smuts, E. Dodbiba, R. Rangarajan, J. C. Lang, and D. W. Armstrong, "Degradation study of carnosic acid, carnosol, rosmarinic acid, and rosemary extract (*Rosmarinus officinalis* L.) assessed using HPLC," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 60, no. 36, pp. 9305–9314, 2012, doi: <https://doi.org/10.1021/jf302179c>.
- [5] N. P. Stamford, "Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives," *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 11, no. 4, pp. 310–317, 2012, doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.12006>.
- [6] N. F. SUAIB, "NANOENKAPSULASI ASAP CAIR TEMPURUNG KELAPA DENGAN METODE KOASERVASI KOMPLEKS," Gajah Mada, 2015.
- [7] R. Yunilawati, Y. Yemirta, H. N. Cahyaningtyas, A. A. Aviandharie, S. A., and D. Rahmi, "Optimasi Proses Spray Drying Pada Enkapsulasi Antosianin Ubi Ungu," *J. Kim. dan Kemasan*, vol. 40, no. 1, pp. 17–24, 2018, doi: <http://dx.doi.org/10.24817/jkk.v40i1.3761>.
- [8] A. Alfira, "Uji Aktifitas Antioksidan Ekstrak dan Fraksi Aktif Kulit Batang Sintok," *Farmasi*, 2014.
- [9] S. D. Jacinto, E. F. Ramos, A. P. T. Siguan, and R. J. C. Canoy, "Determining the antioxidant property of plant extracts: a laboratory exercise," *Asian J. Biol. Educ.*, vol. 5, pp. 22–25, 2011, [Online]. Available: <http://www.aabe.sakura.ne.jp>
- [10] Eka Nurjanah and Nety Kurniaty, "Sintesis Tetrapeptida Linear Phe-Leu-Ala-Pro (FLAP) sebagai Kandidat Antioksidan dengan Metode Solid Phase Peptide Synthesis (SPPS)," *J. Ris. Farm.*, vol. 1, no. 2, pp. 89–96, Dec. 2021, doi: 10.29313/jrf.v1i2.452.
- [11] B. Shu, W. Yu, Y. Zhao, and X. Liu, "Study on microencapsulation of lycopene by spray-drying," *J. Food Eng.*, vol. 76, no. 4, pp. 664–669, 2006, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2005.05.062>.

- [12] S. L. Kosaraju, L. D'ath, and A. Lawrence, "Preparation and characterisation of chitosan microspheres for antioxidant delivery," *Carbohydr. Polym.*, vol. 64, no. 2, pp. 163–167, 2006, doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2005.11.027>.
- [13] A. Detsi *et al.*, "Nanosystems for the Encapsulation of Natural Products: The Case of Chitosan Biopolymer as a Matrix," *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 7, p. 669, 2020.
- [14] K. Kailasapathy, "Microencapsulation of probiotic bacteria: technology and potential applications," *Curr. Issues Intest. Microbiol.*, vol. 3, no. 2, pp. 39–48, 2002.
- [15] W. Krasaekoopt, B. Bhandari, and H. Deeth, "Evaluation of Encapsulation Techniques of Probiotics for Yoghurt," *Int. dairy J.*, vol. 13, no. 1, pp. 3–13, 2003, doi: [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(02\)00155-3](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(02)00155-3).
- [16] N. K. Sachan, B. Singh, and K. R. Rao, "Controlled Drug Delivery Through Microencapsulation," *Malaysian J Pharm Sci*, vol. 4, no. 1, pp. 65–81, 2006.
- [17] Z. Choiri, R. Martien, N. D. Dono, and Z. Zuprizal, "Biosintesis dan Karakterisasi Nano-Enkapsulasi Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) Dengan Kitosan-Sodium Tripolifosfat sebagai Kandidat Antioksidan Alami," in *Prosiding Simposium Nasional, Penelitian dan Pengembangan Peternakan Tropik Tahun*, 2016, pp. 22–28.
- [18] I. Marzuki, "Pelepasan Terkendali Kalium Klorida dalam Mikrosfer Kitosan dengan Metode Tautan Silang," *Univ. Indones.*, 2012.
- [19] A. Sharifi, M. Niakousari, A. Maskooki, and S. A. Mortazavi, "Effect of spray drying conditions on the physicochemical properties of barberry (*Berberis vulgaris*) extract powder," *Int. Food Res. J.*, vol. 22, no. 6, pp. 2364–2370, 2015, doi: Journal homepage: <http://www.ifrj.upm.edu.my>.
- [20] P. Robert and C. Fredes, "The encapsulation of anthocyanins from berrytype fruits. Trends in foods," *Molecules*, vol. 20, no. 4, pp. 5875–5888, 2015, doi: <https://doi.org/10.3390/molecules20045875>.
- [21] K. C. Borges, M. D. F. Bezerra, M. P. Rocha, E. S. D. Silva, M. I. Fujita, A., Genovese, and R. T. P. Correia, "Fresh and Spray Dried Pitanga (*Eugenia uniflora*) and Jambolan (*Syzygium cumini*) Pulp are Natural Sources of Bioactive Compounds with Functional Attributes," *J. Probiotics Heal.*, pp. 2329–8901, 2016, [Online]. Available: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/45390>
- [22] J. Hardi, D. Citra, and D. J. Pusptasari, "Efisiensi Mikroenkapsulasi Ekstrak Kulit Buah Naga Super Merah (*Hylocereus costaricensis*) Tersalut Maltodekstrin Berdasarkan Kecepatan Pengadukan," *J. Ris. Kim.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–8, 2020, doi: <https://doi.org/10.22487/kovalen.2020.v6.i1.12647>.
- [23] T. U. Adiningsih, "Preparasi dan Karakterisasi Beads Zink Pektinat Mengandung Pentoksifilin dengan Metode Gelasi Ionik," 2012.
- [24] S. Moradi Bidhendi, H. Zolfagharian, N. Mohamadpour Dounighi, P. Saraei, F., Khaki, and F. Inanlou, "Design and Evaluate Alginat Nanoparticles as a Protein Delivery System," *Arch. Razi Inst.*, vol. 68, no. 2, pp. 139–146, 2013, doi: 10.7508/ARI.2013.02.008.
- [25] J. S. Patil, M. V. Kamalapur, S. C. Marapur, and D. V. Kadam, "Iontropic gelation and potlyelectrolyte complexation: The novel techniques to design hydrogel particulate sustained, modulated drug delivery system: A review," *Dig. J. Nanomater. Biostructures*, vol. 5, no. 1, pp. 241–248, 2010.
- [26] I. Aranaz, M. Mengibar, R. Harris, I. Paños, N. Miralles, B., Acosta, and Á. Heras, "Functional characterization of chitin and chitosan functional characterization of chitin and chitosan," *Curr. Chem. Biol.*, vol. 3, no. 2, pp. 203–230, 2009, doi: <https://doi.org/10.2174/187231309788166415>.
- [27] M. Fathi, Á. Martín, and D. J. McClements, "Nanoencapsulation of food ingredients using carbohydrate based delivery systems," *Trends food Sci. Technol.*, vol. 39, no. 1, pp. 18–39, 2014.
- [28] C. E. Mora-Huertas, H. Fessi, and A. Elaissari, "Polymer-based nanocapsules for drug delivery," *Int. J. Pharm.*, vol. 385, no. 1–2, pp. 113–142, 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.018>.
- [29] B. R. Shah, C. Zhang, Y. Li, and B. Li, "Bioaccessibility and antioxidant activity of curcumin after encapsulated by nano and Pickering emulsion based on chitosan-tripolyphosphate nanoparticles.," *Food Res. Int.*, vol. 89, pp. 399–407, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.08.022>.

- [30] S. A. Agnihotri, N. N. Mallikarjuna, and T. M. Aminabhavi, "Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery," *J. Control. release*, vol. 100, no. 1, pp. 5–28, 2004, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.08.010>.
- [31] E. Milda and Embuscado, "Species and herbs: Natural Sources of Antioxidant-a mini Review," *J. Fuctional Food*, vol. 13, no. 2, pp. 125–134, 2019.
- [32] N. Charensriwilaiwat, T. Rojanarata, T. Ngawhirunpat, M. Sukma, and P. Opanasopit, "Electrospun Chitosan-Based Nanofiber Mats Loaded with *Garcinia mangostana* extracts," *Int. J. Pharm.*, vol. 452, no. 1–2, pp. 333–343, 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.05.012>.
- [33] I. Sriyanti, D. Edikresnha, A. Rahma, M. M. Munir, H. Rachmawati, and K. Khairurrijal, "Correlation Between Structures And Antioxidant Activities Of Polyvinylpyrrolidone/*Garcinia mangostana* L. Extract Composite Nanofiber Mats Prepared Using Electrospinning," *J. Nanomater.*, pp. 1–10, 2017, doi: <https://doi.org/10.1155/2017/9687896>.