
KAJIAN NANO PARTIKEL *CORE SHELL* N-OKTIL SINAMAT SEBAGAI ANTI ERITEMA

Achmad Wildan^{1*}, Erlita Verdia Mutiara¹, Mighfar Syukur¹, Erwin Indriyani¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang, Indonesia

Jl. Sarwo Edhie Wibowo Km. 1 Plamongansari

*Email : achmadwildan58@gmail.com

Abstrak

N-oktil sinamat merupakan senyawa yang mempunyai potensi sebagai antioksidan, anti inflamasi dan anti eritema. N-oktil sinamat mempunyai sifat sukar larut dalam air sehingga mempengaruhi rendahnya bioavailabilitas dalam sirkulasi sistemik. Untuk mengurangi permasalahan tersebut, n-oktil sinamat diformulasikan dalam bentuk nanopartikel core shell dengan menggunakan polimer kitosan. Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis nanopartikel n-oktil sinamat menggunakan metode core shell menggunakan kitosan dan natrium alginat serta mengevaluasi kemampuan stabilitas nanopartikel secara in vitro. Karakterisasi nanopartikel yang dilakukan meliputi uji efisiensi adsorpsi, penentuan ukuran partikel dengan alat Particle Size Analyzer dan pengamatan morfologi dengan alat Transmisi Electron Microscopy (TEM) serta untuk identifikasi digunakan FTIR dan GC-MS. Uji anti eritema dilakukan untuk mengetahui potensi senyawa hasil sintesis dengan menghitung persen eritema. Hasil penelitian menunjukkan berdasarkan FTIR dan GC-MS senyawa yang terbentuk adalah n-oktil sinamat. Nanopartikel core shell n-oktil sinamat mempunyai ukuran partikel rata-rata adalah 68,1 nm berdasarkan pengujian Particle Size Analyzer. Pengamatan morfologi menunjukkan bahwa partikel mempunyai bentuk bulat dengan permukaan tidak rata. Nanopartikel n-oktil sinamat/Alginat/Kitosan 500 ppm mempunyai kemampuan antieritema dengan besar persen eritema sebesar 0,712 % yang masuk dalam kategori sunblock. Hal ini menunjukkan nanopartikel n-oktil sinamat/alginat/kitosan berpotensi untuk dikembangkan sebagai anti eritema

Kata kunci: anti eritema, core shell, nanopartikel, n-oktil sinamat

PENDAHULUAN

Asam sinamat dan turunannya dari jalur biosintetik asam sikimat sangat penting fungsinya dalam proses sintesis senyawa-senyawa lainnya. Turunan asam sinamat memiliki penting diantaranya digunakan dalam pengobatan karena memiliki aktivitas antioksidan, antiseptik, insektisida, hepatoprotektif, anxiolitik, antikolesterol (Guzman, 2014; Voigt, 2010). Dengan mempertimbangkan interaksi antara struktur dan molekul target, asam sinamat dan turunannya secara terus menerus memiliki beberapa aktivitas biologis. Namun, konsentrasi yang ditemukan pada sumber tanaman tergolong rendah, dan penggunaannya dalam skala besar tidak memungkinkan. Di sisi lain, dengan sintesis organik, dimungkinkan untuk memperoleh sejumlah besar molekul dari struktur sederhana hingga kompleks dan berkontribusi pada pasar industri (Branca dkk., 2021). Berdasarkan hal ini, studi kimia obat yang menerapkan organik sintesis dan metode komputasi dapat berkontribusi besar terhadap pengembangan obat baru. Selain itu, senyawa tersebut mempunyai struktur sederhana, yang memungkinkan produksi skala besar (Pawar dan Lali, 2016).

n-Oktil sinamat merupakan turunan ester dari asam sinamat. Senyawa ini disintesis dengan menggunakan reaksi esterifikasi antara asam sinamat dan n-oktanol menggunakan katalis asam sulfat pekat. Esterifikasi merupakan metode sederhana untuk mengubah asam organik seperti asam karboksilat menjadi turunan esternya. Esterifikasi dengan bantuan katalis asam merupakan hal yang umum dalam pembuatan ester (Kadidae, dkk. 2020).

n-Oktil sinamat berhasil disintesis oleh mutiara pada tahun 2021 menggunakan gelombang ultrasonik dan melihat aktivitasnya yang luar biasa sebagai antioksidan dan anti inflamasi. Melihat potensinya yang sangat besar, maka untuk meningkatkan potensi penerapannya di bidang kesehatan, beberapa teknik formulasi telah dikembangkan, salah satunya adalah formulasi dalam bidang

nanoteknologi (Volume dan Ariastika, 2020). Nanoteknologi telah memberikan banyak manfaat di bidang farmasi, kosmetik, dll (Pathak, et. al. 2017). Penggunaan asam sinamat sebagai antibakteri masih terbatas karena kemampuan larut dalam air yang masih rendah. Oleh karena itu, diperlukan upaya untuk mengatasi kekurangan asam sinamat, salah satunya adalah dengan penerapan nanoteknologi. Penerapan nanoteknologi dapat meningkatkan stabilitas termal, bioavailabilitas oral, dan kelarutan dalam air (Huang, 2010).

Salah satu nanoteknologi yang diformulasikan adalah *core shell* atau cangkang inti. Nanopartikel cangkang inti adalah nano partikel heterogen yang terdiri dari dua atau lebih bahan (logam, unsur, atau biomolekul) satu bahan nano bertindak sebagai inti pusat sedangkan bahan/bahan lainnya terletak di sekitar inti pusat (kulit) (Khatami, dkk. 2018). Cangkang inti secara aktif mendominasi formulasi nanopartikel dan menawarkan manfaat besar terutama dalam sistem penghantaran obat (Gofur dkk., 2020). Lapisan permukaan yang menutupi inti dapat menyebabkan penurunan toksisitas dan peningkatan biokompatibilitas di dalamnya (Soppimath dkk., 2021) telah berhasil mensintesis cangkang inti yang responsif terhadap pH dan penghantaran molekul obat (Szczech dan Szczepanowicze, 2020). Dalam cangkang inti lipid yang distabilkan oleh polimer Pluronic F-127, lipid dari cangkang inti sangat efektif dalam mengendalikan pelepasan protein seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular serta cangkang inti yang menghadirkan peluang untuk modifikasi permukaan untuk pengiriman yang ditargetkan (Gofur dkk., 2020)

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini memformulasi nanopartikel *core-shell* dengan menggunakan polimer seperti kitosan. Kitosan merupakan biopolimer alami yang diperoleh dari proses deasetilasi senyawa kitin pada cangkang hewan krustasea seperti kepiting dan udang. Kitosan bersifat tidak beracun, biodegradable, biokompatibel dan mukoadhesif. Teknik yang digunakan dalam penelitian ini adalah kitosan yang dilapisi n-oktil sinamat sehingga mudah mencapai target yang diinginkan dan penambahan kitosan mencegah degradasi dan meningkatkan biostabilitas (Qi dkk., 2005). Berdasarkan penelitian sebelumnya (mutiara dkk., 2022) n-oktil sinamat mempunyai kemampuan sebagai antiinflamasi dan antioksidan maka dilakukan pengembangan dalam bentuk nanopartikel core shell. Salah satu pengujian adalah antieritema. Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis nanopartikel n-oktil sinamat menggunakan metode core shell menggunakan kitosan dan natrium alginat serta mengevaluasi stabilitas nanopartikel secara in vitro serta pengujiannya sebagai anti eritema.

METODOLOGI

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah asam sinamat, aseton, n-heksana, etanol p.a (Merck), $MgSO_4$ anhidrat, asam asetat glasial, kitosan, natrium alginat, dietil eter, etanol, $CaCl_2$, etil asetat, asam sulfat pekat. , Oktanol (Merck), air suling silika gel GF 254. kloroform, aquabides, asam asetat anhidrida, metanol

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah peralatan gelas di laboratorium, sonikator, alat titik leleh, GC-MS, Particle Size Analyzer (PSA), Mikroskopi Elektron Transmisi (TEM), Vacuum Rotary Evaporator , filter Buchner, pelat KLT, spektrofotometer UV-Vis, pelat silika gel G60F254, dan tabung kapiler.

Prosedur

Sintesis n-Oktil Sinamat

n-Oktil sinamat disintesis menggunakan prosedur berdasarkan Hidajati dkk. (2008) dengan sedikit ubahan. Masing-masing $\pm 0,246$ mol asam sinamat dan 2,5 mol n-oktanol dan 2,7 ml H_2SO_4 pekat, serta batu didih dimasukkan ke dalam erlenmeyer. Selanjutnya dilakukan sonikasi pada suhu $70^{\circ}C$ selama 7 jam. Residu yang dihasilkan dituang ke dalam corong pisah dan ditetesi dengan larutan $NaHCO_3$ anhidrat hingga netral. Setelah pH netral ditambahkan eter. Kemudian fasa eter dipisahkan dan ditambahkan $MgSO_4$ anhidrat ke dalam corong pisah lalu dikocok selama 5 menit dan didiamkan selama 20 menit. Filtrat dan residu dipisahkan dengan cara disaring dan diupkan

untuk menghilangkan sisa n-oktanol. Kemudian residu diekstraksi menggunakan pelarut n-heksana. Ekstrak yang diperoleh dimurnikan menggunakan kromatografi kolom. Fase diam yang digunakan adalah silika gel G60 F254 dan n-heksana:etil asetat:aseton (65:15:5) sebagai eluen. Kemudian filtratnya didinginkan hingga diperoleh kristal n-oktil sinamat. Senyawa hasil sintesis diuji titik lelehnya dengan menggunakan alat titik leleh, FTIR dan GC-MS

Sintesis nano patikel core shell alginat/kitosan/n-oktil sinamat

Sintesis nanopartikel cangkang inti Alginat/Kitosan/n-oktil sinamat dilakukan dengan mekanisme pembentukan *core shell* secara bertahap. Tahap pertama dilakukan dengan teknik gelasi dengan membuat larutan n-oktil sinamat 0,3% dalam etanol 70% yang dicampurkan tetes demi tetes ke dalam larutan kitosan 0,2% dalam asam asetat 0,1 M pH 5. Perbandingan larutan yang dibuat adalah 1:10 dan 10:1 (Arshad, dkk., 2014). Solusinya diaduk selama 30 menit. Tahap kedua adalah penambahan campuran 20 mL larutan Natrium Alginat 0,2% dan 10 mL CaCl₂ 0,3%. Larutan dilanjutkan pengadukan selama 30 menit dan dilanjutkan pengadukan selama 1 jam. Endapan yang dihasilkan disentrifugasi dengan kecepatan 5000rpm selama 20 menit. Larutan dicuci dengan NaCl 0,05% sebanyak 2 kali (Oshi, et. al., 2020). Nanopartikel yang dihasilkan disimpan dalam aquadest demineralisasi.

Uji TEM dan Distribusi Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel dilakukan dengan mengukur diameter nanopartikel dalam cairan tersuspensi. Sampel nanopartikel sebanyak 2 tetes dimasukkan ke dalam kuvet dan ditambahkan 5 mL air suling. Partikel diukur dengan (Zetasizer ZS nano). Panjang gelombang yang digunakan digunakan dan semua pengukuran dilakukan rangkap tiga dan ukuran dinyatakan dalam nm ± SD. Distribusi ukuran partikel dinyatakan dalam bentuk poly dispersity indeks (PDI). Morfologi nanopartikel diuji menggunakan alat TEM

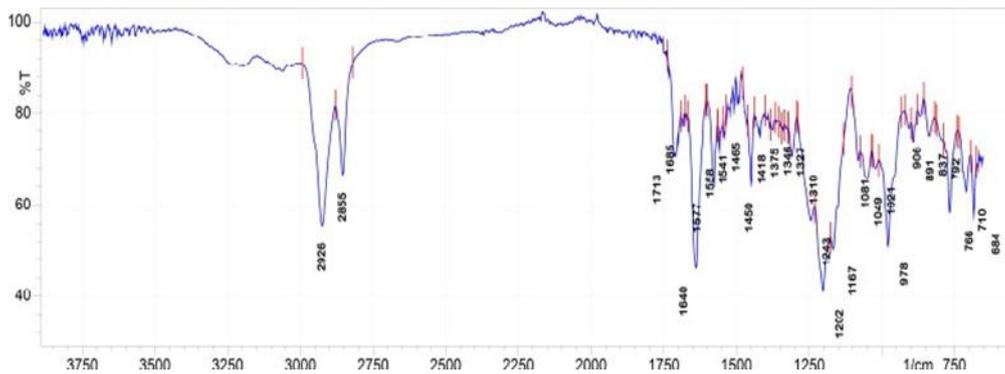
Uji Antieritema

Penentuan aktivitas senyawa *n*-oktil sinamat sebagai antieritema dilakukan dengan menentukan nilai % transmisi eritema secara *in vitro* dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Senyawa *n*-oktil sinamat sebanyak 50 mg dilarutkan dalam methanol 50 mL, kemudian dibuat deret konsentrasi 60-100 ppm. Serapan senyawa *n*-oktil sinamat diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 290-320 nm dengan interval 5 nm. Hasil yang didapat kemudian dihitung dan ditentukan % transmisi eritemanya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

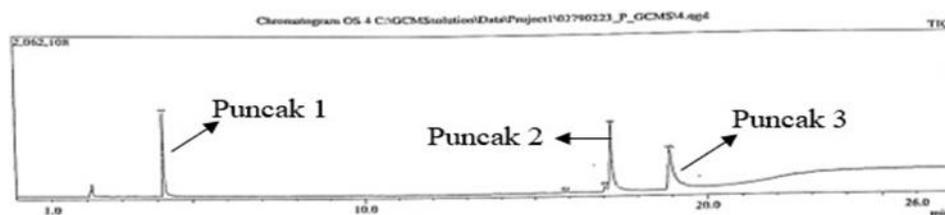
Karakterisasi n-oktil Sinamat

Sintesis *n*-oktil sinamat pada penelitian ini diperoleh melalui reaksi esterifikasi dengan mereaksikan 0,246 mol asam sinamat dan 2,5 mol *n*-oktanol menggunakan katalis H₂SO₄ dengan bantuan gelombang ultrasonik selama 5 jam pada suhu 70⁰C. Penelitian ini mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Mutiara dkk. (2016) dengan sedikit modifikasi. Yield yang dihasilkan sebesar 38,31% dengan titik leleh 135,6-142,90C. Senyawa ini memiliki kelarutan yang sangat baik dalam etanol, aseton, kloroform, *n*-heksana, dan dietil eter. Senyawa yang telah disintesis kemudian dilakukan uji karakterisasi dengan FTIR dan GC-MS.



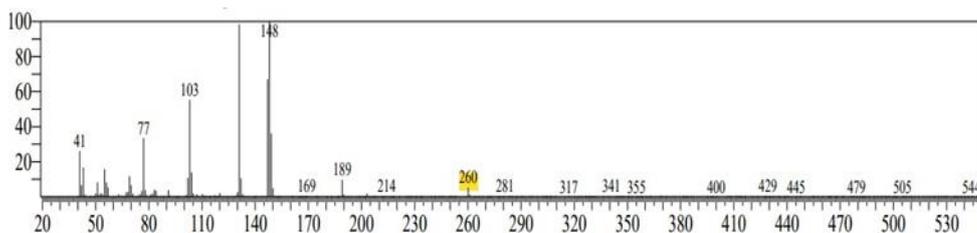
Gambar 1. Spektrum FTIR senyawa n-oktil sinamat

Pada Gambar 1, spektrum FTIR menunjukkan telah berbeda dengan senyawa awalnya dengan hilangnya gugus OH asam pada bilangan gelombang 3200-2200 cm^{-1} , gugus OH dari alkohol yaitu oktanol pada bilangan 3300 cm^{-1} dan terbentuknya senyawa n-oktil sinamat ditunjukkan oleh terbentuknya gugus C-O ester pada bilangan gelombang 1243 cm^{-1} dan ikatan (C=O) ester muncul pada bilangan gelombang 1640 cm^{-1} . Ikatan (C=C) aromatik pada cincin benzene memiliki serapan 1558 cm^{-1} serta ikatan C-H alifatik muncul pada 2928 dan 2855 cm^{-1} . Senyawa n-oktil sinamat memiliki ikatan C=C alifatik dengan serapan yang muncul dengan nilai 987 cm^{-1} , ikatan CH₃ metil muncul pada 1375 cm^{-1} , CH₂ metilen muncul pada 1450 cm^{-1} .



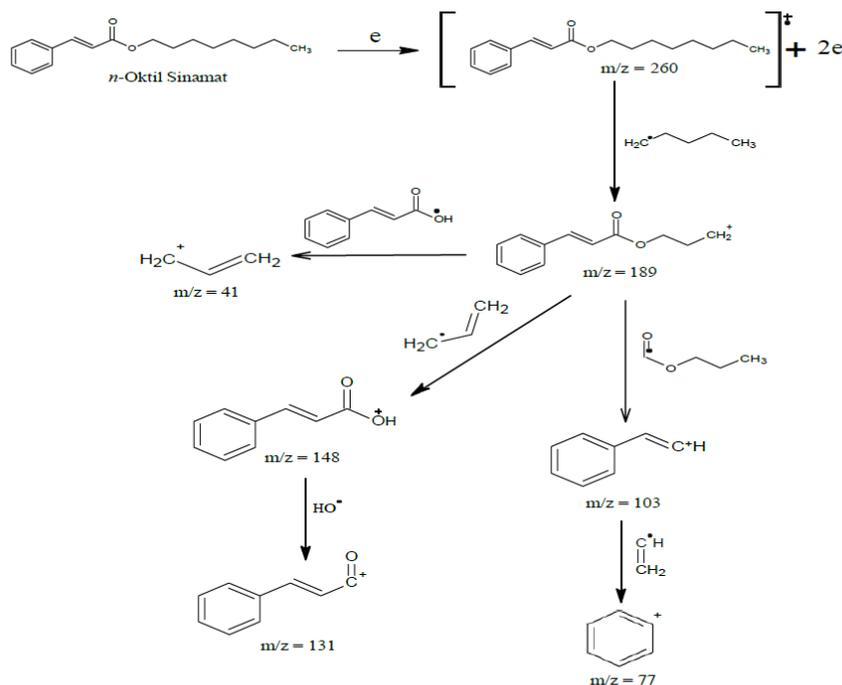
Gambar 2. Kromatogram Senyawa n-Oktil Sinamat

Kromatogram hasil GC pada Gambar 2 terbentuk 3 puncak yang menunjukkan bahwa senyawa n-oktil sinamat masih belum murni. Senyawa n-oktil sinamat pada gambar 3 ditunjukkan pada puncak ke 2 dengan waktu reensi 17,19 menit dan persen kelimpahan 35,40 %.



Gambar 3. Spektra Massa senyawa n-Oktil sinamat

Spektra massa pada gambar 3 menunjukkan pucak berupa ion molekul pada 260 m/z yang dimiliki bobot senyawa n-oktil sinamat. Fragmentasi senyawa menghasilkan puncak pada 260, 189, 148, 131, 103, 77 dan 41 m/z .

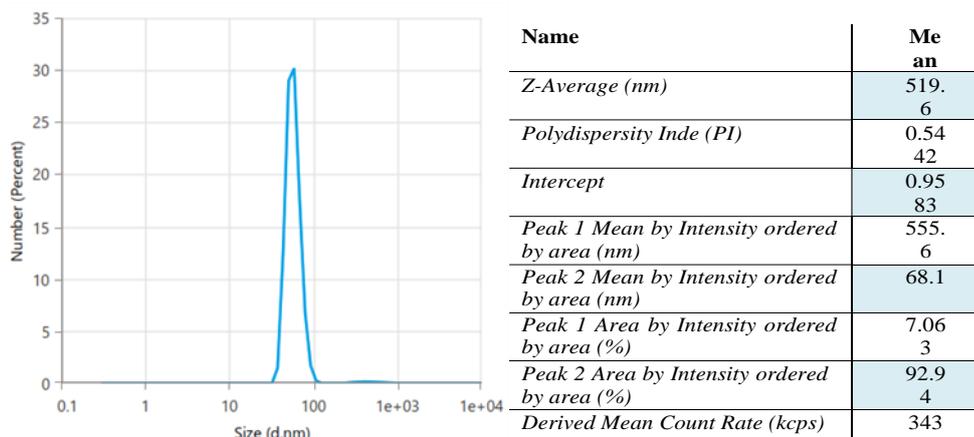


Gambar 4. Pola Fragmentasi n-Oktil Sinamat

Hasil karakterisasi terdapat sedikit perbedaan dengan penelitian yang dilakukan oleh mutiara dkk (2022) dikarenakan oleh metode sintesis yang digunakan berbeda yaitu menggunakan reaksi coupling.

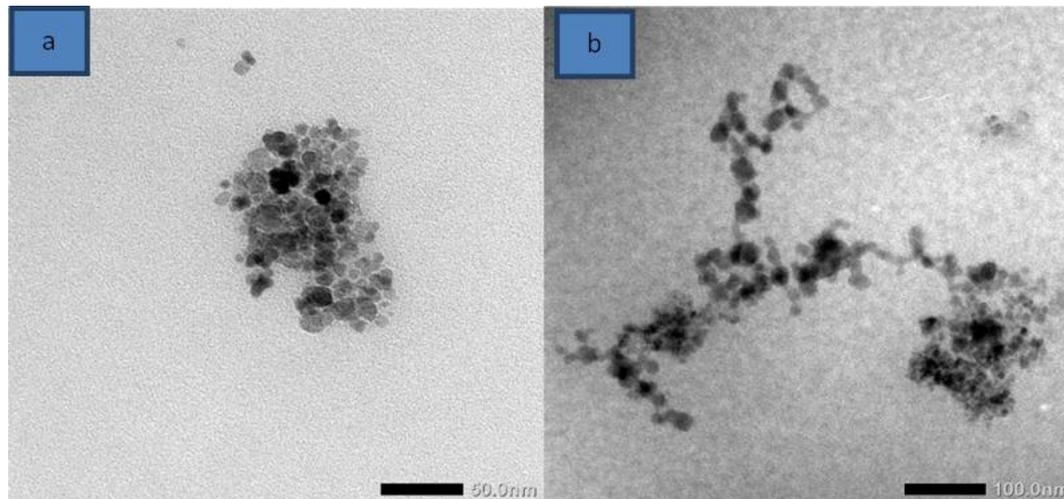
Uji TEM dan Distribusi Ukuran Partikel

Nanopartikel disintesis berdasarkan pembuatan nanopartikel *core shell*. Pembuatan nanopartikel dilakukan Liu dkk. (2018) dengan sedikit modifikasi. N-oktil sinamat ditambahkan natrium alginat, kalsium klorida dan kitosan, kemudian diaduk selama 60 menit. Reaksi tersebut akan menghasilkan koloid putih semi hidrogel. Kemudian diendapkan selama 12 jam. Nanopartikel *core shell* diambil dengan cara sentrifugasi pada kecepatan 5000rpm selama 20 menit. Endapan dilarutkan dalam air suling untuk dianalisis dengan Particle Size Analyzer (PSA) untuk mengetahui ukuran partikel senyawa hasil sintesis dan homogenitas distribusi partikel. (Gambar 2)



Gambar 5. Distribusi ukuran partikel nano partikel core shell n-Oktil Sinamat

Berdasarkan analisis Particle Size Analyzer nano core shell n-oktil sinamat terlihat distribusi ukuran partikel menunjukkan ukuran nano, dengan rata-rata distribusi partikel sebesar 40 nm, 60 nm dan 90 nm. Sedangkan beberapa masih menunjukkan ukuran > 100 nm. Jika dilihat dari rata-rata data secara keseluruhan, partikel tersebut mempunyai rata-rata sebesar 519,6 mn. Persentase partikel didominasi oleh ukuran kurang dari 100 nm dengan hasil puncak pengukuran berada pada 68,1 nm. Berdasarkan analisis PSA juga menunjukkan bahwa ukuran partikel cukup homogen, karena nilai Poly Dispersity Index (PDI) yang diperoleh sebesar 0,5442 dimana nilai tersebut kurang dari 0,7 (Mudalige dkk., 2018) (Gambar 5)



Gambar 6. Hasil pemindaian mikroskop elektron dari (a) n-oktil sinamat (b) nanopartikel *core shell* n-oktil sinamat/Alginat/Kitosan

Karakterisasi TEM terlihat bahwa sebelum pembuatan nanopartikel n-oktil sinamat/Alginat/Kitosan, partikel n-oktil sinamat mempunyai ukuran lebih kecil dari 50 nm seperti terlihat pada Gambar 6. n-Oktil sinamat yang disintesis mempunyai sifat karena sulit larut dalam pelarut polar, sehingga untuk memperoleh distribusi partikel dalam pelarut polar dilakukan pelapisan atau pembuatan nanopartikel berbahan dasar alginat/kitosan. Setelah dilakukan pelapisan menggunakan alginat/kitosan, terlihat ukurannya sedikit lebih besar dengan ukuran yang masih dikatakan nanopartikel. Hasil TEM sebanding dengan pengukuran PSA yang dilakukan sebelumnya dimana partikel yang diukur melalui distribusi dalam pelarut cair memiliki ukuran kurang dari 100 nm.

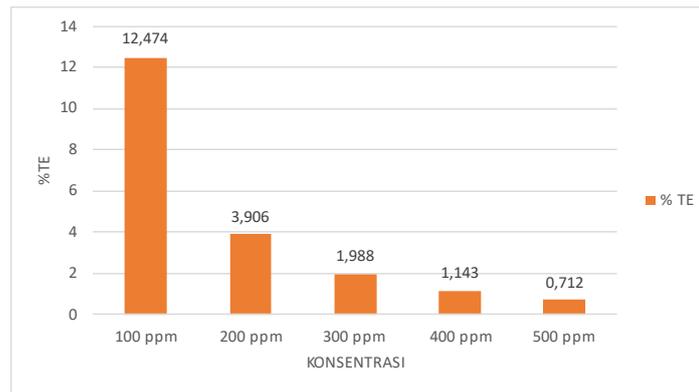
Uji Antieritema

Aktivitas antieritema dilakukan dengan menentukan %TE (persen transmisi eritema) secara *in vitro* menggunakan spektrofotometer UV. Pengukuran antieritema menggunakan deret konsentrasi 100, 200, 300, 400, dan 500 ppm.

Hasil pengukuran %TE diperoleh dari pengukuran transmitans dengan Spektrofotometri UV setiap 5 nm pada panjang gelombang 290-320 nm dikalikan dengan fluks eritema dengan rumus :

$$\% \text{ Transmisi Eritema} = \frac{Ee}{\sum Fe} = \frac{\sum(T \times Fe)}{\sum Fe} \quad (1)$$

T adalah Nilai transmisi, Fe Fluks eritema Ee merupakan banyaknya fluks eritema yang diteruskan oleh tabir surya dan $\sum Fe$ menyatakan jumlah total energi sinar UV yang menyebabkan eritema (Balsam,1972: 286).



Gambar 7. Persen Eritema nanopartikel *core shell* n-oktil sinamat

Hasil pengukuran diperoleh konsentrasi optimum 500 ppm dengan kategori proteksi sunblock. Proteksi sunblock dapat memberikan perlindungan secara total terhadap radiasi sinar UV-A dan sinar UV-B serta mencegah terjadinya pigmentasi sehingga jika kulit terpapar sinar matahari akan menyebabkan sedikit eritema atau kemerahan tanpa adanya rasa sakit dan mencegah terjadinya penggelapan pada kulit. Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa konsentrasi yang digunakan semakin tinggi maka %TE yang diperoleh semakin kecil. Semakin kecil nilai persen eritema maka semakin banyak sinar yang diserap oleh sampel sehingga aktivitas tabir surya sebagai antieritema semakin baik.

KESIMPULAN

Sintesis n-oktil sinamat yang diperoleh melalui reaksi esterifikasi dengan mereaksikan asam sinamat dan n-oktanol menggunakan katalis H_2SO_4 dengan bantuan gelombang ultrasonik telah berhasil dilakukan. Preparasi nanopartikel n-oktil sinamat/Alginat/kitosan juga menunjukkan keberhasilan dengan memperoleh ukuran nano yang dibuktikan dengan karakterisasi PSA dan TEM. Uji anti eritema menunjukkan hasil yang baik dengan persen eritema 0,712% dengan kategori proteksi sunblock.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Yayasan Farmasi Semarang dan LPPM STIFAR Semarang yang telah memberikan dukungan dana terhadap penelitian ini. Ucapan terima kasih disampaikan kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam penyusunan dan analisis sampel yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA

- Ariastika, D., Suryani, Wahyuni, and Rahmapiu, (2016), Formulasi Nanopartikel Kurkumin dengan Teknik Gelasi Ionik Menggunakan Kitosan, Tripolifosfat dan Natrium Alginat serta Uji Stabilitasnya Secara In Vitro, *Maj. Farm.*, vol. 2, no. 1, p. 18.
- Arshad, M. A., Khurshid, U., Ahmad, S., Ijaz, S., Rashid, F., and Azam, R., (2014), Review on methods used to determine Antioxidant activity, *Jezs*, vol. 1, no. 1, pp. 41–46.
- Balsam, M.S. and Sagarin, E. (1972), *Cosmetics: Science and Technology*. Canada: John Wiley & Sons, Inc.
- França, S. B., dos S. Correia, P. S., de Castro I. B. D., E. F. da Silva Júnior, M. E. de S. B. Barros, and da P. Lima D. J., (2021), Synthesis, applications and Structure-Activity Relationship (SAR) of cinnamic acid derivatives: a review. *Res. Soc. Dev.*, vol. 10, no. 1, p. e28010111691.
- Gofur, N. R. P., (2020), The effect of curcumin in core-shell nanoparticle as therapy in radiotherapy-induced hyposalivation, *Syst. Rev. Pharm.*, vol. 11, no. 10, pp. 367–370.
- Gunathilake, K. D. P. P., Ranaweera, K. K. D. S., and Rupasinghe, H. P. V., (2018), In vitro anti-inflammatory properties of selected green leafy vegetables, *Biomedicines*, vol. 6, no 4, p 1-10

- Guzman, J. D., (2014), Natural cinnamic acids, synthetic derivatives and hybrids with antimicrobial activity, *J. Molecules*, vol. 19, no. 12. MDPI AG, pp. 19292–19349.
- Hidajati, N., and Suyatno, (2008), Sintesis Senyawa Tabir Matahari n-Oktil Para-Metoksi Sinamat Menggunakan Material Awal Etil Para-Metoksi Sinamat Hasil Isolasi dari Rimpang Kencur (*Kaemferia galanga L.*) Synthesis of a Sunscreen Compound n-Octyl Para-Menthoxo Cinnamat using Ethyl Para- M, *J. Ilmu Dasar*, vol. 9, no. 1, pp. 22–27, 2008.
- Jeconiah, D. (2023), Esterifikasi Asam Sinamat Dengan Oktanol Menggunakan Pereaksi Kopleng Berbantu Gelombang Ultrasonik Sebagai Antieritema, *Farmasi Indonesia*, Vol. 10, no 1, p 22
- Kadidae L. O., Ruslin R., L. Nurliana, and Kadir, L. A. , (2020), Sintesis Ester Asam Sinamat Menggunakan Variasi Katalis Asam. *J. Pijar Mipa*, vol. 15, no. 3, p. 240.
- Khatami, M. H. Q. Alijani, M. S. Nejad, and R. S. Varma, (2018), Core shell nanoparticles: Greener synthesis using natural plant products, *Appl. Sci.*, vol. 8, no. 3, pp. 1–17.
- Liu, J, J. Xiao, F. Li, Y. Shi, D. Li, and Q. Huang, Q., (2018), *Chitosan-Sodium Alginate Nanoparticle as a Delivery System for ε-Polylysine: Preparation, Characterization and Antimicrobial Activity*, vol. 91. Elsevier B.V.
- Mudalige, T., Qu, H., Van Haute D. , Ansar, S. M., Paredes, A. and Ingle, T. (2018), *Characterization of Nanomaterials: Tools and Challenges*. Elsevier Inc.
- Mutiara, E., Wildan, A., Advistasari, Y. D., Indriyanti, E., and Syukur, M., (2022), A Green Synthesis Of N-Octyl Cinnamate By Sonochemical Method And Potential As Antioxidant And Antiinflammatory In-Vitro, vol. 12, no. 9, pp. 14–22.
- Oshi, M. A., *et al.*, (2020), Curcumin Nanocrystal/pH-Responsive Polyelectrolyte Multilayer Core-Shell Nanoparticles for Inflammation-Targeted Alleviation of Ulcerative Colitis, *Biomacromolecules*, vol. 21, no. 9, pp. 3571–3581.
- Pawar, H.S., Wagh, A. S. and Lali, A. M., (2016), Triethylamine: A potential N-base surrogate for pyridine in Knoevenagel condensation of aromatic aldehydes and malonic acid. *New J. Chem.*, vol. 40, no. 6, pp. 4962–4968.
- Pathak, L., Amrutanand, T., and Agrawal, Y. (2017), Alginate-chitosan coated lecithin core shell nanoparticles for curcumin: Effect of surface charge on release properties and biological activities. *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, vol. 51, no. 2, pp. 270–279.
- Qi, L. F., Xu, Z. R., Li, Y., Jiang, X., and Han, X. Y., (2005), In vitro effects of chitosan nanoparticles on proliferation of human gastric carcinoma cell line MGC803 cells, *World J. Gastroenterol.*, vol. 11, no. 33, pp. 5136–5141.
- Szczęch, M. and Szczepanowicz, K., (2020), Polymeric core-shell nanoparticles prepared by spontaneous emulsification solvent evaporation and functionalized by the layer-by-layer method, *Nanomaterials*, vol. 10, no. 3, pp. 5–8.
- Vogt, T., (2010), Phenylpropanoid biosynthesis. *Mol. Plant*, vol. 3, no. 1, pp. 2–20.
- Volume, P. and Ariastika, D. (2020), Formulasi Nanopartikel Kurkumin dengan Teknik Gelasi Ionik Menggunakan Kitosan , Tripolifosfat dan Natrium Alginat serta Uji Stabilitasnya Secara In Vitro. vol. 2, no. 1, pp. 17–21.