

Karakterisasi Enkapsulat Nanogel Kurkumin dengan Basis Alginat Dialdehid

Arsy Auliyana Dewi, Ratih Aryani, Arlina Prima Putri

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

arlina.prima.p@unisba.ac.id, ratih_aryani@ymail.com, arlina.prima.p@unisba.ac.id

Abstract. Curcumin is a hydrophobic polyphenol that is insoluble in water but soluble in organic solvents. Curcumin has shortcomings such as low bioavailability, therefore it is necessary to do coating or encapsulation to increase stability. This research aims to characterize the nanoencapsulation of curcumin alginate dialdehyde based on the values of % transmittance, functional groups, particle size, zeta potential, and percent absorption. The nanogel results obtained were in samples 4 containing a ratio of alginate dialdehyde: sodium alginate (2:8) and 6 containing a ratio of alginate dialdehyde: sodium alginate (2:8) with a curcumin concentration of 1% because it produced a % transmittance of 94% in sample 4 and 92% in sample 6. Then in FTIR-ATR characterization, there are O-H and C=O groups while the results in sample 6 are aromatic C=C groups from these results indicate that there are alginate dialdehyde and curcumin groups in the nanogel sample. While the particle size characteristics in sample 4 are $277.244 \text{ nm} \pm 21.823 \text{ nm}$ while in sample 6 are $204.833 \text{ nm} \pm 1.249 \text{ nm}$ and the polydispersity index value in sample 4 is 0.299 ± 0.05 while in sample 6 is 1.175 ± 0.047 . The result of zeta potential characterization in sample 4 is $-2.867 \text{ mV} \pm 0.471$ and in sample 6 is $-3.767 \text{ mV} \pm 0.124$. While the results of the percent of curcumin sorption obtained 17.605%.

Keywords: *Alginate Dialdehyde, Nanogel, Curcumin.*

Abstrak. Kurkumin merupakan polifenol hidrofobik yang tidak larut dalam air namun larut dalam pelarut organik. Kurkumin memiliki kekurangan seperti ketersediaan hayati yang rendah maka dari itu perlu dilakukan pelapisan atau enkapsulasi untuk meningkatkan stabilitas. Dalam penelitian yang dilakukan ini mempunyai tujuan untuk mengkarakterisasi nanoenkapsulasi kurkumin alginat dialdehid berdasarkan nilai % transmitan, gugus fungsi, ukuran partikel, zeta potensial, dan persen penyerapan. Hasil nanogel yang diperoleh yaitu pada sampel 4 yang mengandung perbandingan alginat dialdehid : natrium alginat (2:8) dan 6 yang mengandung perbandingan alginat dialdehid : natrium alginat (2:8) dengan konsentrasi kurkumin 1% karena menghasilkan % transmitan 94% pada sampel 4 dan 92% pada sampel 6. Kemudian pada karakterisasi FTIR-ATR yaitu terdapat gugus O-H dan C=O sedangkan hasil pada sampel 6 yaitu terdapat gugus C=C aromatik dari hasil tersebut menandakan bahwa terdapatnya gugus alginat dialdehid dan kurkumin dalam sampel nanogel. Sedangkan pada karakteristik ukuran partikel pada sampel 4 yaitu $277,244 \text{ nm} \pm 21,823 \text{ nm}$ sedangkan pada sampel 6 yaitu $204,833 \text{ nm} \pm 1,249 \text{ nm}$ dan nilai indeks polidispersitas pada sampel 4 yaitu $0,299 \pm 0,05$ sedangkan pada sampel 6 yaitu $1,175 \pm 0,047$. Hasil karakterisasi zeta potensial yang pada sampel 4 yaitu $-2,867 \text{ mV} \pm 0,471$ dan pada sampel 6 yaitu $-3,767 \text{ mV} \pm 0,124$. Sedangkan hasil persen penyerapan kurkumin diperoleh 17,605%.

Kata Kunci: *Alginat Dialdehid, Nanogel, Kurkumin.*

A. Pendahuluan

Alginat berperan penting dalam farmasi sebagai ekscipien dan biomolekul matriks dalam produk obat seperti *controlled system delivery*, *specific targeted delivery*, atau *delivering special packages* misalnya bakteriofag [4], [5], [14]. Alginat banyak digunakan dalam sel enkapsulasi dan biofabrikasi karena memiliki sifat yang cepat untuk gelas dengan kation divalen [11]. Enkapsulasi dari pelepasan pada bahan alginat dapat secara signifikan meningkatkan kemanjuran dan penargetannya lebih tinggi dibandingkan dengan yang basis lain, dan dapat meningkatkan ketersediaan hayati [7].

Alginat dialdehid merupakan modifikasi kimia dari biopolymer alginate yang bertujuan agar mengubah reaktifitas alginat dengan menambahkan gugus fungsi yang relatif seperti kelompok aldehida [13]. Alginat tidak mendorong pelekatan sel yang efisien yang mengacu pada interaksi sel-material yang sangat buruk, alginat juga memiliki degradabilitas yang lambat dan degradasi yang tidak terkendali kinetiknya. Keterbatasan pada alginat tersebut dapat diatasi menggunakan penggabungan gelatin dengan ikatan silang kovalen dengan alginat dialdehida (ADA). Alginat dialdehid adalah teroksidasi sebagian produk alginat yang dapat memfasilitasi ikatan silang kovalen dengan gelatin dengan pembentukan basa Schiff akibat reaksi gugus amino bebas dari asam amino lisin atau hidrolisis residu gelatin dan gugus aldehida yang tersedia dari alginat dialdehid [13].

Kurkumin telah terbukti memiliki beberapa kelebihan diantaranya mempunyai aktivitas farmakologi sebagai antioksidan [17], antiinflamasi, antimikroba [6] dan antifibrosis. Masalah utama yang menghambat kurkumin untuk digunakan secara klinis yaitu terletak pada kelarutannya yang rendah dan tingkat degradasinya yang tinggi dalam tubuh. Hal tersebut disebabkan karena sifat kurkumin yang hidrofobik sehingga sulit larut dalam cairan didalam tubuh, konsentrasi serum yang rendah, distribusi jaringan yang terbatas karena memiliki permeabilitas yang rendah, metabolisme di hati yang cepat dan juga waktu paruh yang singkat.

Hidrogel merupakan jaringan polimer dengan ikatan silang tiga dimensi yang mampu menyerap air dalam jumlah yang banyak ketika direndam dalam larutan air. Hidrogel berbentuk padat dari segi bentuk, cair dari segi jumlah air yang banyak dan kemampuan molekulnya untuk berdifusi diluar dan di dalam gel. Kemampuan menyesuaikan sifat hidrogel dalam berbagai parameter dan data jika berbagai senyawa polimer tersedia, bahan lunak ini cocok digunakan untuk berbagai aplikasi seperti polimer superabsorben, rekayasa jaringan, dan sistem penghantaran bioaktif [15].

Nanoteknologi yaitu strategi sebagai sistem penghantaran obat yang cerdas. Dilaporkan bahwa pengembangan sediaan kurkumin dengan nanoteknologi mampu meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas dengan peningkatan kelarutan dan kecepatan disolusi. Nanoteknologi merupakan manipulasi materi menjadi nanopartikel dengan ukuran antara 1-1000 nanometer [11]. Nanogel yaitu bagian dari hidrogel yang berbentuk nano dan merupakan teknik nanoteknologi yang populer dalam penghantaran obat yang efektif dalam tubuh dan dalam pengobatan topikal. Pada struktur yang berukuran nano dapat mengurangi efek toksisitas molekul obat dan dapat memberikan pelepasan obat yang terkendali pada tempat target [10].

B. Metodologi Penelitian

Penelitian Penelitian ini dilakukan secara eksperimental Laboratorium Riset Farmasi Unisba yaitu dilakukan dengan pembuatan sediaan nanogel kurkumin dengan cara:

Nanogel kurkumin dibuat dengan menggunakan metode mikroemulsi terbalik. Terdapat dua fase yaitu fase minyak terdiri dari 25 mL minyak parafin dan 1 mL surfaktan span 20 dan dimasukkan kedalam labu alas bulat 100 mL, lalu diaduk 15 menit. Sedangkan fasa air pertamanya dibuat larutan natrium alginat dengan konsentrasi (0,5%) (b/v) dalam 100 mL labu ukur (air yang di masukkan sedikit demi sedikit). Fasa air terdiri dari campuran 7 mL larutan alginat dialdehida dan 1 mL kurkumin dalam etanol. Kemudian fasa air perlahan-lahan diteteskan pada fasa minyak. Selanjutnya campuran ini diaduk dengan kecepatan 1000 rpm selama 1 jam sampai membentuk emulsifikasi.

Untuk nanogel blanko, fase minyak dan fase air yang telah dicampur membentuk emulsifikasi ditambahkan sebanyak 4 mL larutan BaCl₂ dengan konsentrasi 1% (b/v) secara

perlahan sambil diaduk. Kemudian disiapkan 2 sampel yang berisi nanogel blanko seperti pada tabel berikut:

Tabel 1. Formulasi Konsentrasi Nanogel

Sampel	Alginat 0,5%	ADA 0,5%	Konsentrasi Kurkumin
1	9	1	0%
2	9	1	0,5%
3	9	1	1%
4	8	2	0%
5	8	2	0,5%
6	8	2	1%

Nanogel blanko pertama yaitu sampel 1 (S1) berisi sodium alginat 0,5% 9 mL dimasukkan kedalam gelas ukur 10 mL kemudian ditambahkan larutan ADA 0,5% 1 mL. Kemudian untuk nanogel blanko kedua yaitu sampel 4 (S4) berisi sodium alginat 0,5% 8 mL dimasukkan kedalam gelas ukur 10 mL kemudian ditambahkan larutan ADA 0,5% 2 mL.

Nanogel yang berisi kurkumin diperoleh dengan menambahkan 1 mL larutan kurkumin dengan konsentrasi 0,5 % dan 1% (dalam etanol 100 mL) dan 2 mL larutan BaCl₂ 1% (b/v) ke dalam mikroemulsi W/O sambil diaduk. Pembuatan nanogel kurkumin dilakukan sesuai Tabel IV.1. Nanogel sampel 2 (S2) berisi sodium alginat 0,5% 9 mL dimasukkan kedalam gelas ukur 10 mL kemudian ditambahkan larutan ADA 0,5% 1 mL dan kurkumin dengan konsentrasi 0,5 %. Lalu nanogel sampel 3 (S3) berisi sodium alginat 0,5% 9 mL dimasukkan kedalam gelas ukur 10 mL kemudian ditambahkan larutan ADA 0,5% 1 mL dan kurkumin dengan konsentrasi 1%. Lalu nanogel sampel 5 (S5) berisi sodium alginat 0,5% 8 mL dimasukkan kedalam gelas ukur 10 mL kemudian ditambahkan larutan ADA 0,5% 2 mL dan kurkumin dengan konsentrasi 0,5 %. Selanjutnya nanogel sampel 6 (S6) berisi sodium alginat 0,5% 8 mL dimasukkan kedalam gelas ukur 10 mL kemudian ditambahkan larutan ADA 0,5% 2 mL dan kurkumin dengan konsentrasi 1%.

Campuran tersebut kemudian diaduk selama 1 jam pada suhu 40°C untuk memungkinkan terjadinya gelatin. Nanogel dipisahkan dengan sentrifugasi, dicuci dengan air pro injeksi, lalu nanogel dikeringkan dengan menggunakan freeze dry.

Hasil berupa nanogel yang kemudian akan dilakukan evaluasi karakteristik mutu fisik diantaranya yang pertama uji organoleptis untuk mengetahui secara fisik sediaan nanogel dari warna dan bau. Selanjutnya dilakukan karakterisasi gugus fungsi dengan FTIR-ATR menggunakan alat IRTracer 100 Shimadzu, kemudian ukuran partikel dengan penentuan zeta potensial menggunakan alat Zetasizer dengan metode *Dynamiic Light Scattering* (DLS), persen penyerapan dengan perhitungan kadar kurkumin dalam menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis.

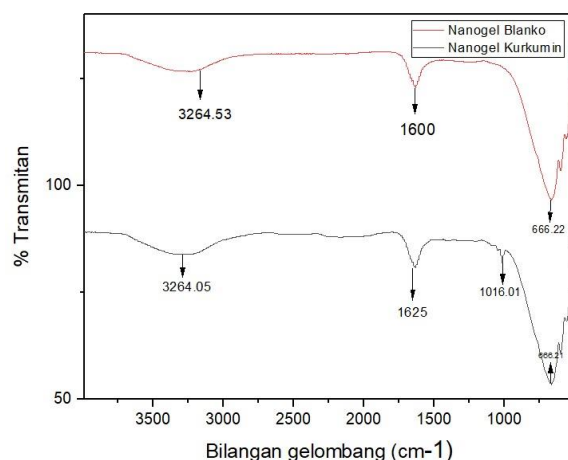
C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil nanogel terbaik diperoleh pada sampel 4 yang mengandung perbandingan alginat dialdehid : natrium alginat (2:8) dan 6 yang mengandung perbandingan alginat dialdehid : natrium alginat (2:8) dengan konsentrasi kurkumin 1% karena menghasilkan % transmittan 94% pada sampel 4 dan 92% pada sampel 6.

Tabel 2. Hasil Karakterisasi Nanogel

Evaluasi	Sampel Sediaan					
	S1	S2	S3	S4	S5	S6
Organoleptis	Cair, bau khas, jernih, tidak berwarna	Cair, bau khas, jernih, kekuningan	Cair, bau khas, jernih, kekuningan	Cair, bau khas, jernih, tidak berwarna	cair, bau khas, jernih, kekuningan	Cair, bau khas, jernih, kekuningan
% Transmittan	82,0±1,2	90,4±0,3	76,8±1,2	94,0±1,2	78,7±0,8	92,2±1,1

Dilakukan pengujian organoleptis yang meliputi warna, bau dan bentuk seperti pada Tujuan pengujian ini untuk melihat bentuk fisik dari sediaan nanogel. Hasil yang didapat menunjukkan hasil yang sesuai.



Gambar 1. Hasil Karakterisasi FTIR-ATR

Spektrum IR kurkumin yang terdapat pada Gambar 1. menunjukkan getaran khas dari gugus karbonil dan C=C cincin aromatik pada daerah 1626-1603 nm. Puncak karakteristik kurkumin ini juga hadir dalam nanogel yang mengandung kurkumin. Dari hasil yang tersebut terdapat pergeseran bilangan gelombang pada nanogel blanko dengan nanogel kurkumin yang berarti hasil tersebut menunjukkan adanya senyawa alginat dan kurkumin [2].

Hasil ukuran partikel yang diperoleh dari sampel S4 dan S6 menunjukkan hasil yang baik karena hasil yang diperoleh berada pada rentang ukuran partikel 10 hingga 1000 nm [3]. Diperoleh pada nanogel blanko yaitu 277,244 nm dan nanogel kurkumin memperoleh hasil 204,833 nm hasil keduanya menyatakan bahwa memenuhi syarat sehingga hasil nanogel blanko dan nanogel kurkumin memiliki distribusi ukuran partikel yang baik [16].

Hasil Nilai PI yang diperoleh dari hasil sampel 4 yaitu $+24,967 \pm 0,047$ menunjukkan hasil memenuhi rentang karena hasil nilai PI yang baik yaitu pada kisaran 0,01-0,7 [12] dan hasil sampel 6 yaitu $1,175 \pm 0,894$ yang menunjukkan distribusi yang tidak memenuhi rentang namun ukuran yang luas dan terdapat partikel yang besar atau terdapat agregat yang dapat mengalami sedimentasi [1].

Didapatkan hasil nanogel blanko yaitu $-2,867 \pm 0,047$ mV dan nanogel kurkumin $-3,767 \pm 0,124$ mV. Hasil yang diperoleh tidak memenuhi syarat karena sampel nanogel blanko S4 dan nanogel kurkumin S6 tidak memasuki rentang yaitu nilai yang diperoleh lebih besar dari +30 mV atau kurang dari -30 mV dan dapat terjadi karena span 20 merupakan surfaktan nonionik dan tidak bermuatan, maka dari itu nilai zeta yang diperoleh kecil [8].

Pemuatan pemuatan efisiensi kurkumin kisaran 17,605%. Penentuan efisiensi enkapsulasi kurkumin hasil yang diperoleh yaitu:

$$\begin{aligned}
 \text{Encapsulation Efficiency (\%)} &= \frac{\text{Jumlah total kurkumin dalam mikrogel (mg)}}{\text{Jumlah kurkumin yang ditambahkan (mg)}} \times 100 \\
 &= \frac{692,209 \text{ mg}}{40 \text{ mg}} \times 100 \\
 &= 17,605\%
 \end{aligned}$$

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Hasil karakteristik nanogel yang diperoleh dari hasil FTIR-ATR pada sampel 4 yaitu terdapat gugus O-H dan C=O sedangkan hasil pada sampel 6 yaitu terdapat gugus C=C aromatik.
2. pada karakteristik ukuran partikel pada sampel 4 yaitu 277.244 ± 21.823 nm sedangkan pada sampel 6 yaitu 204.833 ± 1.249 nm dan nilai indeks polidispersitas pada sampel 4 yaitu 0.299 ± 0.05 sedangkan pada sampel 6 yaitu 1.175 ± 0.894 .
3. Hasil karakterisasi zeta potensial yang pada sampel 4 yaitu $-2,877 \pm 0.047$ mV dan pada sampel 6 yaitu $-3,767 \pm 0.124$ mV.
4. Hasil persen penyerapan kurkumin diperoleh 17,605%.

Acknowledge

Ucapan terima kasih kepada pihak-pihak terkait yang membantu penelitian yaitu ibu seluruh dosen beserta staf akademis. Orang tua dan keluarga saya yang memberi *do'a* dan dukungan. Para rekan seperjuangan dan sahabat yang telah mendukung selama proses penelitian.

Daftar Pustaka

- [1] Shelsa Berliana Yudita and Ratu Choesrina, "Studi Literatur Aktivitas Antidiabetes pada Tiga Tanaman Suku Asteraceae Secara In Vivo," *J. Ris. Farm.*, pp. 133–138, 2022, doi: 10.29313/jrf.v2i2.1479.
- [2] H. A. P. Hanifah Arini Putri and Dina Mulyanti, "Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)," *J. Ris. Farm.*, pp. 43–48, 2023, doi: 10.29313/jrf.v3i1.3120.
- [3] N. F. S. Nadila Fanny Shafira and Mentari Luthfika Dewi, "Formulasi Masker Bioselulosa dengan Essence Kombucha Bunga Telang (*Clitoria Ternatea* L.) Sebagai Antioksidan," *J. Ris. Farm.*, pp. 37–42, 2023, doi: 10.29313/jrf.v3i1.3162.
- [4] Abdassah, M. (2017). Nanopartikel dengan gelas ionik. *Jurnal Farmaka*, 15(1), 45–52.
- [5] Adassooriya, N., de Silva, P., & Amaratunga, G. (2015). A curcumin activated carboxymethyl cellulose-montmorillonite clay nanocomposite having enhanced curcumin release in aqueous media. *Carbohydrate Polymers*, 134, 695–699. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.08.030>
- [6] Almasi, H., Jahanbakhsh Oskouie, M., & Saleh, A. (2021). A review on techniques utilized for design of controlled release food active packaging. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(15), 2601–2621. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1783199>
- [7] Barros, J. A. R., Melo, L. D. R. de, Silva, R. A. R. da, Ferraz, M. P., Azeredo, J. C. V. de

- R., Pinheiro, V. M. de C., Colaço, B. J. A., Fernandes, M. H. R., Gomes, P. de S., & Monteiro, F. J. (2020). Encapsulated bacteriophages in alginate-nanohydroxyapatite hydrogel as a novel delivery system to prevent orthopedic implant-associated infections. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 24, 102145. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102145>
- [8] Batool, S. R., Nazeer, M. A., Ekinici, D., Sahin, A., & Kizilel, S. (2020). Multifunctional alginate-based hydrogel with reversible crosslinking for controlled therapeutics delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 150, 315–325. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.042>
- [9] Ceylan, Z., Meral, R., Kose, S., Sengor, G., Akinay, Y., Durmus, M., & Ucar, Y. (2020). Characterized nano-size curcumin and rosemary oil for the limitation microbial spoilage of rainbow trout fillets. *Lwt*, 134(April), 109965. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109965>
- [10] Chouhan, C., Rajput, R. P. S., Sahu, R., Verma, P., & Sahu, S. (2020). An Updated Review on Nanoparticle Based Approach for Nanogel Drug Delivery System. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(5-s), 254–266. <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i5-s.4465>
- [11] Eid, A. M. M., Elmarzughi, N. A., & El-Enshasy, H. A. (2013). Preparation and evaluation of olive oil nanoemulsion using sucrose monoester. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(SUPPL 3), 434–440.
- [12] Grøndahl, L., Lawrie, G., Anitha, A., & Shejwalkar, A. (2019). Applications of alginate biopolymer in drug delivery. In *Biointegration of Medical Implant Materials*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102680-9.00014-7>
- [13] Kohei Yabuuchi et al. (2023). Preparation of Cholesterol-Modified Hyaluronic Acid. Lee, W.-H., Loo, C.-Y., Bebawy, M., Luk, F., Mason, R., & Rohanizadeh, R. (2013). Curcumin and its Derivatives: Their Application in Neuropharmacology and Neuroscience in the 21st Century. *Current Neuropharmacology*, 11(4), 338–378. <https://doi.org/10.2174/1570159x11311040002>
- [14] Lee, W. H., Loo, C. Y., Young, P. M., Traini, D., Mason, R. S., & Rohanizadeh, R. (2014). Recent advances in curcumin nanoformulation for cancer therapy. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 11(8), 1183–1201. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.916686>
- [15] Lestari, M. L. A. D., & Indrayanto, G. (2014). Curcumin. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* (Vol. 39). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00003-9>
- [16] Liu, H. Y., Du, L., Zhao, Y. T., & Tian, W. Q. (2015). In vitro hemocompatibility and cytotoxicity evaluation of halloysite nanotubes for biomedical application. *Journal of Nanomaterials*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/685323>
- [17] Moga, A., Yandrapalli, N., Dimova, R., & Robinson, T. (2019). Optimization of the Inverted Emulsion Method for High-Yield Production of Biomimetic Giant Unilamellar Vesicles. *ChemBioChem*, 20(20), 2674–2682. <https://doi.org/10.1002/cbic.201900529>
- [18] Muthal, A. D., Kshirsagar, S. J., Bhambere, D. S., Patil, M. P., Ahhirao, S. S., & Vishwakarma, R. P. (2022). a Brief Overview of Nanogel. *Certified Journal | Muthal et Al. World Journal of Pharmaceutical Research*, 11(4), 1922–1942. <https://doi.org/10.20959/wjpr20224-23678>
- [19] Pasaribu, S. P., Kaban, J., Ginting, M., & Sinaga, K. R. (2017). Synthesis of Dialdehyde Alginate by Oxidation Reaction Sodium Alginate with Sodium Metaperiodate. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 14(2), 134–138.
- [20] Pedrosa, S. S., Gonçalves, C., David, L., & Gama, M. (2014). A novel crosslinked hyaluronic acid nanogel for drug delivery. *Macromolecular Bioscience*, 14(11), 1556–1568. <https://doi.org/10.1002/mabi.201400135>
- [21] Pradita, E. Y., & Wahyuni, S. (2023). Indonesian Journal of Chemical Science Nanogel Synthesis Of Chitosan-Alginate-Siam Orange (Citrus nobilis Lour) Extract and Its

- Antibacterial Activity. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(1), 58–69.
- [22] Rachmawati, H. (2013). Curcumin nanoforms promise better therapeutic values. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 211–220.
- [23] Rachmaniar, R., Permata Sari, I., Andareza, A., Fadillah, S., & Rizky Lestario, J. (2024). Karakteristik Nanoemulsi Isolat Brazilin dari Tanaman Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) Asli Indonesia. *Majalah Farmasetika*, 9(2), 205. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v9i2.50495>
- [24] Sarker, B., Papageorgiou, D. G., Silva, R., Zehnder, T., Gul-E-Noor, F., Bertmer, M., Kaschta, J., Chrissafis, K., Detsch, R., & Boccaccini, A. R. (2014). Fabrication of alginate-gelatin crosslinked hydrogel microcapsules and evaluation of the microstructure and physico-chemical properties. *Journal of Materials Chemistry B*, 2(11), 1470–1482. <https://doi.org/10.1039/c3tb21509a>
- [25] Singh, B., Kumar, A., & Rohit. (2020). Synthesis and characterization of alginate and sterculia gum based hydrogel for brain drug delivery applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 148, 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.147>
- [26] Shahbazizadeh, S., Naji-Tabasi, S., Shahidi-Noghabi, M., & Pourfarzad, A. (2021). Development of cress seed gum hydrogel and investigation of its potential application in the delivery of curcumin. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 101(15), 6505–6513. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11322>
- [27] Singh, N., Gill, V., & Gill, P. (2013). Nanogel Based Artificial Chaperone Technology : an Overview. *American Journal of Advanced Drug Delivery*, 1, 271–276.
- [28] Soukoulis, C., & Bohn, T. (2018). A comprehensive overview on the micro- and nano-technological encapsulation advances for enhancing the chemical stability and bioavailability of carotenoids. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(1), 1–36. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.971353>
- [29] Wahyu Ariani, L., & Wulandari. (2018). Formulasi Dan Stabilitas Fisik Sediaan Nanogel Minyak Biji Matahari. *Repository.Stifar.Ac.Id*, 1–9. <https://repository.stifar.ac.id/Repository/article/download/229/293>
- [30] Yuan, J., Liu, R., Ma, Y., Zhang, Z., & Xie, Z. (2018). Curcumin Attenuates Airway Inflammation and Airway Remodeling by Inhibiting NF- κ B Signaling and COX-2 in Cigarette Smoke-Induced COPD Mice. *Inflammation*, 41(5), 1804–1814. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0823-6>
- [31] Yuliani, S. H., Hartini, M., Pudyastuti, B., & Istyastono, E. P. (2016). Comparison of Physical Stability Properties of Pomegranate Seed Oil Nanoemulsion Dosage Forms With Long-Chain Triglyceride and Medium-Chain Triglyceride As the Oil Phase. *Traditional Medicine Journal*, 21(2), 93–98.
- [32] Zarekar, N. S., Lingayat, V. J., & Pande, V. V. (2017). Nanogel as a Novel Platform for Smart Drug Delivery System. *Nanoscience and Nanotechnology Research*, Vol. 4, 2017, Pages 25–31, 4(1), 25–31. <https://doi.org/10.12691/NNR-4-1-4>
- [33] Zeng, Q., Han, Y., Li, H., & Chang, J. (2014). Bioglass/alginate composite hydrogel beads as cell carriers for bone regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 102(1), 42–51. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.32978>