

Nano-Alfamangostin : Gelasi Ionik dan Karakterisasi

Ulsana Siesi Alifah *, Taufik M. Fakhri, Muchtaridi

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

ulsanasiesi24@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com, muchtaridi@unpad.ac.id

Abstract. Alpha-mangostin is a secondary metabolite isolated from mangosteen rind extract and is a xanthone derivative found in mangosteen rind (*Garcinia mangostana* L.) which has various pharmacological activities such as antioxidant, anticancer and anti-inflammatory. The use of alpha-mangostin as a therapeutic agent is limited due to its low solubility and limited bioavailability. This research aims to synthesize and characterize nano alpha-mangostin using the ionic gelation method. Synthesis was carried out by combining α -mangostin, chitosan, sodium tripolyphosphate (TPP), and alginate. Nanoparticle characterization was carried out using Particle Size Analyzer (PSA), Transmission Electron Microscope (TEM), Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy, High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), and zeta potential analysis. The results show that the nanoparticles in the study have an average size of 417,6 nm with a polydispersity index value of 1.704, which indicates quite good physical stability. Morphology using SEM and TEM interpreted the nanoparticles to be round in shape with a smooth surface, while FTIR analysis indicated successful interaction between α -mangostin and the polymer matrix. The percent content of encapsulated α -mangostin was 0.9%, and the zeta potential value of -31 mV indicated high electrostatic.

Keywords: *Alpha-Mangostin, Nanoparticles, Ionic Gelation, Characterization.*

Abstrak. Alfa-mangostin adalah metabolit sekunder yang diisolasi dari ekstrak kulit buah manggis dan merupakan turunan xanthone yang terdapat dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang memiliki berbagai aktivitas farmakologi seperti antioksidan, antikanker, dan antiinflamasi. Penggunaan alfa-mangostin sebagai agen terapeutik terbatas karena kelarutannya yang rendah dan bioavailabilitasnya yang terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis dan mengkarakterisasi nano alfa-mangostin menggunakan metode gelasi ionik. Sintesis dilakukan dengan menggabungkan α -mangostin, kitosan, natrium tripolifosfat (TPP), dan alginat. Karakterisasi nanopartikel dilakukan menggunakan Particle Size Analyzer (PSA), Transmission Electron Microscope (TEM), Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy, High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), dan analisis zeta potensial. Hasil menunjukkan bahwa nanopartikel pada penelitian memiliki ukuran rata-rata 417,6 nm dengan nilai indeks polidispersitas 1,704 yang menunjukkan stabilitas fisik yang cukup baik. Morfologi menggunakan SEM dan TEM menginterpretasikan nanopartikel berbentuk bulat dengan permukaan halus, sedangkan analisis FTIR mengindikasikan keberhasilan interaksi antara α -mangostin dengan matriks polimer. Persen kadar α -mangostin yang terenkapsulasi adalah 0,9%, dan nilai zeta potensial -31 mV menunjukkan stabilitas elektrostatik yang tinggi..

Kata Kunci: *Alfa-Mangostin, Nanopartikel, Gelasi Ionik, Karakterisasi.*

A. Pendahuluan

Manggis merupakan tanaman dari famili Guttiferae yang merupakan tanaman asli dari Asia Tenggara dan banyak dibudidayakan untuk di panen (Theapparad dkk., 2019). Manggis adalah salah satu buah tropis yang banyak digunakan sebagai obat tradisional di Asia Tenggara. Karena kaya akan antioksidan, kulit buah manggis adalah salah satu produk limbah yang dapat dimanfaatkan (Tjahjani dkk., 2014). Senyawa bioaktif golongan polifenol seperti xanthone, flavonoid dapat ditemukan dalam kulit buah manggis (Zhang et al., 2020). Sebagian besar xanthone di kulit manggis adalah α -mangostin (Mishima dkk., 2013).

Manggis dikenal memiliki kandungan metabolit sekunder yang sangat kaya, terutama xanthone yang terdapat dalam ekstraknya. Xanthone ini memiliki peran penting dalam menjaga berbagai aktivitas biologis tubuh, termasuk sebagai agen anti-kanker, anti-bakteri, anti-inflamasi, anti-alergi, anti-tumor, anti-hipertensi, serta anti-mikroba (Mohammad dkk., 2019).

Salah satu kendala yang dihadapi mangostin adalah kelarutannya yang rendah dan bioavailabilitasnya yang rendah sehingga perlu diatasi agar dapat diberikan sebagai obat oral/obat topikal (Riau Wati & Chaerunisaa, 2020). Kemajuan nanoteknologi sangat berkembang karena memiliki banyak keunggulan seperti ukuran partikel yang lebih kecil memiliki sifat yang unik dibandingkan dengan ukuran partikel yang lebih besar, fleksibel dipadukan dengan teknologi lain, dan dapat dikembangkan untuk berbagai keperluan. Nanoteknologi telah banyak dikembangkan sebagai penghantar zat aktif dalam suatu produk pangan maupun obat untuk mengontrol laju pelepasan senyawa zat aktif, meningkatkan kelarutan, dan meningkatkan penyerapan dalam (Ningsih dkk., 2017). Nanoteknologi memainkan peran penting dalam bidang kedokteran dan penyampaian obat, terutama karena keterbatasan dan masalah utama yang mempengaruhi bahan aktif farmasi konvensional dan formulasi sediaan jadi (Verma dkk., 2021).

Nanopartikel memiliki rentang ukuran 1 hingga 100 nm. Karena rasio volume permukaannya yang sangat besar dan ukurannya yang kompak, nanopartikel menunjukkan karakteristik fisik dan kimia tertentu yang tidak biasa. Untuk meningkatkan sifat farmakologi, nanopartikel memainkan peran penting dalam pengiriman obat ke wilayah yang ditargetkan (Sandip K. Suryawanshi et al., 2022). Salah satu cara untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif herbal adalah dengan menggunakan nanopartikel. Tujuan utama penggunaan nanopartikel adalah sebagai sistem penghantar obat untuk mengontrol ukuran partikel, karakteristik permukaan, dan pelepasan zat aktif ke area tertentu di dalam tubuh yang dimaksudkan untuk diterapi. Permukaan yang lebih besar memiliki luas yang lebih besar, dan permukaan yang lebih besar akan menghasilkan interaksi yang lebih besar, yang dapat menyebabkan peningkatan kelarutannya (Julianawati dkk., 2019). Karena memiliki difusi dan penetrasi yang lebih baik ke dalam lapisan mukus, nanopartikel dianggap dapat meningkatkan bioavailabilitas biomolekul (Kurniasari & Atun, 2017).

Nanopartikel memiliki bentuk, ukuran dan struktur yang berbeda. Bentuknya ada yang bulat, silindris, tubular, kerucut, berongga, spiral, datar, dan lain-lain atau tidak beraturan dan ukurannya bervariasi dari 1 nm hingga 100 nm. Permukaannya bisa seragam atau tidak beraturan dengan variasi permukaan. Beberapa nanopartikel berbentuk kristal atau amorf dengan padatan monokristalin atau polikristalin yang lepas atau menggumpal (Machado dkk., 2015). Partikel nano menunjukkan sifat fisik, kimia dan biologi yang unik pada skala nano dibandingkan dengan partikelnya pada skala yang lebih tinggi. Fenomena ini disebabkan oleh luas permukaan volume yang relatif lebih besar, peningkatan reaktivitas atau stabilitas dalam proses kimia, peningkatan kekuatan mekanik, dan lain-lain.

Teknik gelasi ionik menggunakan kitosan sebagai senyawa polikation untuk menghasilkan interaksi ionik. Dalam teknik ini, nanopartikel juga dibuat oleh senyawa polianion, seperti tripolifosfat (Tiyaboonchai, 2003). Gelasi ionik dapat digunakan untuk membentuk nanopartikel. Keunggulan dari metode ini adalah prosesnya yang mudah dan sederhana, pelarut yang digunakan bukan berasal dari pelarut organik, dan prosesnya dapat dikendalikan dengan mudah (Mardiyati dkk., 2012).

Teknik gelasi ionik menawarkan beberapa keunggulan dalam bidang farmasi, menjadikannya pilihan populer untuk sintesis nanopartikel dan sistem penghantaran obat. Metode ini menggunakan biopolimer alami seperti kitosan dan alginat yang dikenal memiliki biokompatibilitas dan toksisitas rendah. Proses ini melibatkan pembentukan hidrogel melalui ikatan silang ionik, yang memungkinkan enkapsulasi molekul bioaktif dalam kondisi ringan, sehingga menjaga integritas dan aktivitas obat yang dienkapsulasi (Gutiérrez-Ruiz dkk., 2024; Lai dkk., 2024). Salah satu keuntungan utama teknik

gelasi ionik adalah kemampuannya untuk menghasilkan nanopartikel dengan profil pelepasan terkontrol, sehingga meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas obat. Misalnya, nanopartikel yang dibuat dengan kitosan dan natrium tripolifosfat (TPP) melalui gelasi ionik menunjukkan peningkatan kapasitas pemuatan obat dan kinetika pelepasan berkelanjutan, yang bermanfaat untuk pemberian obat yang ditargetkan dan mengurangi frekuensi penggunaan (penggunaan (Gutiérrez-Ruiz dkk., 2024; Yan dkk., 2020). Selain itu, metode ini relatif sederhana dan hemat biaya, memerlukan peralatan minimal, dan memungkinkan peningkatan produksi (Yan dkk., 2020).

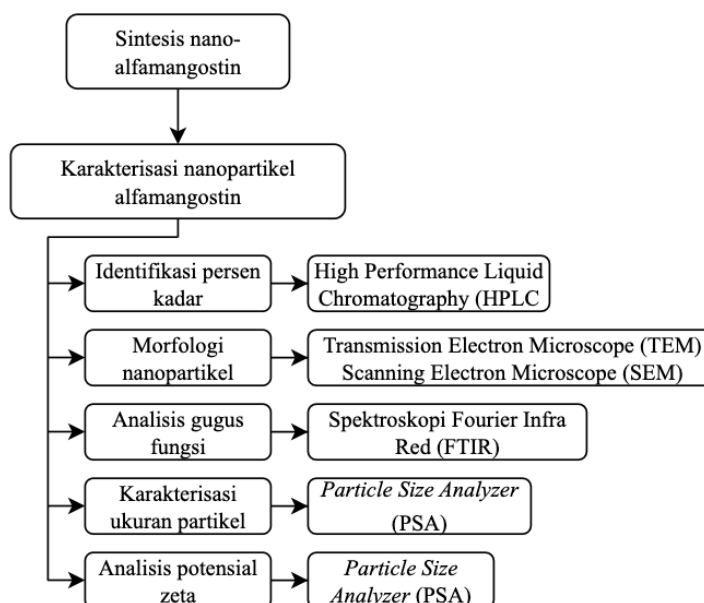
Selain itu, teknik gelasi ionik telah menjanjikan dalam meningkatkan kemanjuran terapeutik obat-obatan. Obat dengan meningkatkan kelarutan dan penyerapan seluler. Misalnya, nanopartikel berbasis alginat menunjukkan peningkatan serapan seluler dan penargetan tumor, yang penting untuk pengobatan kanker yang efektif (Lai dkk., 2024).

Karakterisasi nanopartikel sangat penting untuk memahami sifat-sifatnya dan mengoptimalkan penggunaannya dalam berbagai aplikasi. Teknik utama meliputi difraksi sinar-X (XRD), pemindaian mikroskop elektron (SEM) dan mikroskop elektron transmisi (TEM), yang memberikan informasi rinci tentang ukuran, bentuk, luas permukaan, dan komposisi. Sifat-sifat ini penting untuk menentukan aktivitas dan efektivitas nanopartikel dalam aplikasi seperti penghantaran obat, katalisis, dan elektronik. Properti memastikan reproduktifitas dan membantu optimalisasi proses sintesis, yang diperlukan untuk menghasilkan nanopartikel yang memenuhi persyaratan spesifik. Misalnya, koordinasi ligan pada nanopartikel perak dapat dipelajari menggunakan teknik seperti NMR dan SERS, yang memberikan wawasan tentang stabilitas dan interaksi permukaannya. Selain itu, kombinasi teknik karakterisasi yang berbeda dapat memberikan informasi yang saling melengkapi, sehingga meningkatkan pemahaman tentang sifat fisik dan kimia nanopartikel. Secara umum, karakterisasi nanopartikel yang akurat sangat penting untuk pertumbuhannya dan pengembangan aplikasi di berbagai bidang ilmiah dan industri (Mourdikoudis dkk., 2018).

Salah satu alat yang dapat digunakan untuk menguji distribusi ukuran partikel berukuran nanometer adalah partikel ukuran analisis (PSA). Prinsip pengukuran alat ini bergantung pada hamburan cahaya laser oleh partikel dalam sampel. Cahaya yang dipancarkan oleh laser dipancarkan melalui jarum kecil yang dikenal sebagai pinhole, dan partikel-partikel dalam sampel menghamburkan kembali cahayanya melalui jarum kecil dan masuk ke detektor. Sinyal analog diubah menjadi sinyal digital, yang kemudian diproses untuk membentuk deret hitung (Nuraeni dkk., 2013).

B. Metode

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental yang dilakukan di Lab Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran dan Laboratorium Riset Farmasi Unisba dari bulan September hingga Desember. Penelitian yang dilakukan yaitu mengenai sintesis nano partikel alfamangostin dengan metode gelasi ionik dan karakterisasi menggunakan beberapa instrumen. Tahapan yang dilakukan meliputi sintesis nano-alfamangostin, karakterisasi morfologi nanopartikel menggunakan SEM dan TEM dilakukan di Labotopia, analisis gugus fungsi menggunakan FTIR dilakukan di Laboratorium Riset Farmasi Unisba, karakterisasi ukuran partikel dan analisis zeta potensial dilakukan di UNPAD dan identifikasi persen kadar dilakukan di Laboratorium analisis farmasi dan kimia medisinal fakultas farmasi Universitas Padjajaran.



Gambar 1. Diagram alir prosedur kerja

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Sintesis Nano-Alfamangostin

Proses sintesis nanopartikel-alamangostin dilakukan dengan reaksi gelasi ionik menggunakan metode *spray drying* menghasilkan serbuk nanopartikel berwarna coklat kehijauan. Prinsip dari metode gelasi ionik adalah terjadi interaksi elektrostatis antara gugus amino kitosan yang bermuatan positif dan gugus negatif dari polianion pada TPP. Pada pembuatan nanopartikel ini digunakan penstabil yaitu tripolifosfat, penambahan NaTPP (natrium tripolifosfat) pada pembuatan nanopartikel kitosan adalah sebagai zat-zat pengikat silang akan memperkuat matriks nanopartikel kitosan, sehingga nanopartikel kitosan yang terbentuk akan lebih stabil (Putri dkk., 2019).

Kitosan dan TPP merupakan salah satu pasangan yang banyak digunakan dalam pembuatan nanopartikel terutama pada metode gelasi ionik. Kation dan polianion yang dilepaskan dari terlarutnya Cs dalam aquades dan TPP dalam asam setat akan membentuk interaksi elektrostatis. Ketika TPP (yang bersifat polianionik) diteteskan ke dalam larutan kitosan (bersifat kationik), interaksi elektrostatis antara grup amino positif pada kitosan dan ion fosfat negatif pada TPP menyebabkan kitosan membentuk struktur gel atau nanopartikel (Hoang dkk., 2022). Peran alginat pada sintesis ini adalah sebagai polimer yang memungkinkan modifikasi kimia untuk meningkatkan kelarutan dalam air, meningkatkan penargetan, dan meningkatkan stabilitas (Niculescu & Grumezescu, 2022). Pada sintesis nanopartikel dilakukan juga proses sonikasi, tujuan dari proses ini adalah diharapkan ukuran partikel yang dihasilkan semakin kecil karena prinsip sonikasi adalah dengan menggunakan gelombang ultrasonik di atas 20 kHz agar dinding sel dapat dipecah, sifat akustik gelombang ultrasonik yang dirambatkan melalui medium yang dilewati. Pada saat gelombang merambat, medium yang dilewatinya akan mengalami getaran (Kurniawan dkk., 2023).

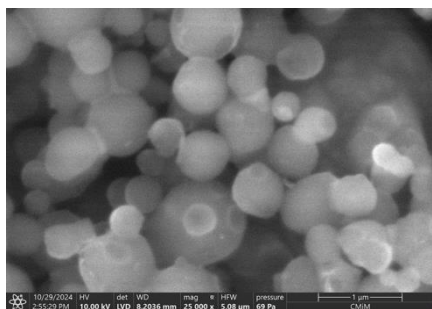
Uji Persen Kadar

Penelitian ini menetapkan kadar nano-alfamangostin menggunakan HPLC (High-Performance Liquid Chromatography), yang memiliki kelebihan dalam efisiensi sampel, akurasi, dan presisi, namun memerlukan biaya tinggi. Nano-alfamangostin diuji menggunakan sistem kromatografi fase terbalik dengan fase gerak polar (metanol dan asam asetat glasial) dan fase diam non-polar (kolom C-18). Validasi metode pada penelitian sebelumnya oleh (Muchtari dkk., 2016) menunjukkan hasil akurasi (recovery 90,609–106,545%), presisi (%RSD < 2%), spesifisitas, serta batas deteksi (LOD: 2,121 µg/mL) dan kuantifikasi (LOQ: 7,072 µg/mL) yang baik. Linearitas

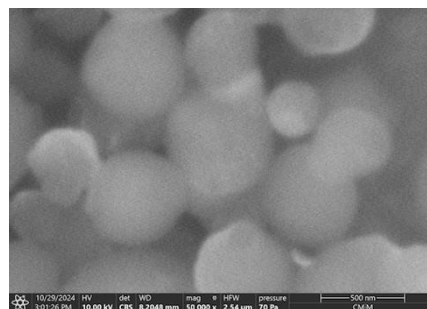
tercapai pada konsentrasi 5–200 $\mu\text{g/mL}$ dengan koefisien korelasi 0,9999. Penetapan kadar α -mangostin pada nanopartikel menghasilkan persentase kadar 0,9%, menunjukkan sedikit penurunan selama sintesis, tetapi tetap menjanjikan sebagai sistem penghantaran obat.

Morfologi Nanopartikel

Dari hasil karakterisasi menggunakan Thermospecific Quanta 650 SEM didapatkan hasil sebagai berikut.

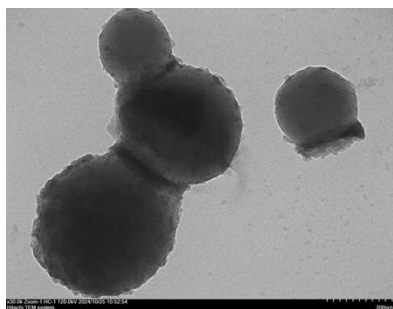


(a) Perbesaran 25.000 x

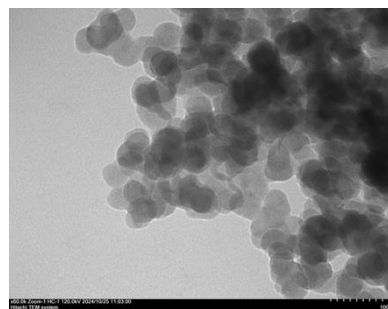


(b) perbesaran 50.000 x

Dari hasil karakterisasi menggunakan TEM HT 7700 didapatkan hasil sebagai berikut



(c)



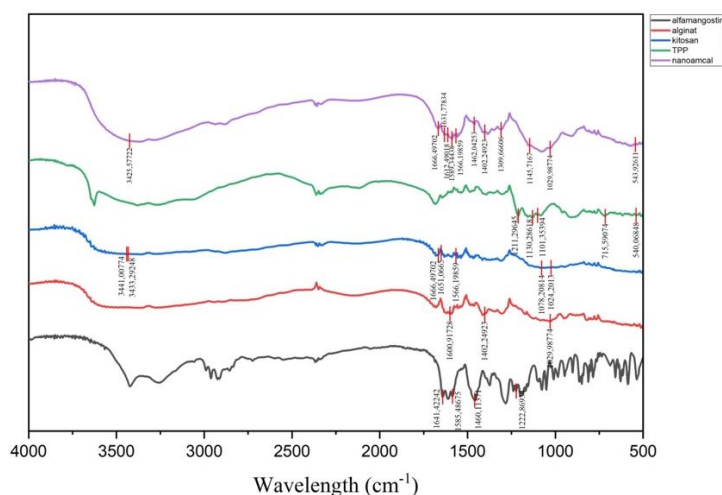
(d)

Gambar 2. Karakterisasi SEM (a) dan (b); Karakterisasi TEM (c) dan (d)

Berdasarkan hasil analisis karakterisasi morfologi nano-alfamangostin menggunakan TEM HT7700 dan Thermospecific Quanta 650 SEM didapatkan hasil bahwa bentuk umum nanopartikel yang dihasilkan berbentuk sferis atau mendekati sferis dengan permukaan yang sedikit tidak rata. Dari hasil pengukuran SEM dapat dihitung dimensi aktual dari nanopartikel tersebut menggunakan *software image j*, didapatkan pengukuran pada gambar (a) adalah rata-rata ukuran 496,61 nm dan pada gambar (b) rata-rata ukuran 501,17 nm. Adanya perbedaan ukuran partikel tersebut terjadi karena pada saat preparasi sampel tidak dilakukan sonikasi terlebih dahulu sehingga suspensi nanopartikel yang akan di uji teraglomerasi di mana partikel halus dalam suspensi saling bergabung atau menumpuk membentuk agregat yang lebih besar

Analisis Gugus Fungsi

Analisis gugus fungsi menggunakan FTIR dilakukan untuk menganalisis ikatan kimia dalam suatu material, termasuk interaksi antar komponen dalam nanopartikel. Pada penelitian analisis gugus fungsi menggunakan FTIR sangat penting dalam mengidentifikasi perubahan atau interaksi kimia yang terjadi



Analisis FTIR menunjukkan interaksi molekul antara alfa-mangostin, kitosan, alginat, dan TPP dalam pembentukan nanopartikel. Pergeseran puncak pada 3439 cm^{-1} (hidroksil, -OH) menjadi 3425 cm^{-1} menandakan ikatan hidrogen antara alfa-mangostin dan polimer. Puncak karbonil (C=O) bergeser dari 1641 cm^{-1} menjadi 1666 cm^{-1} , menunjukkan interaksi kimia dengan polimer. Puncak fosfat (P=O) TPP pada $1210\text{--}1240\text{ cm}^{-1}$ menghilang, menunjukkan ikatan silang ionik antara TPP dan kitosan. Puncak lain, seperti -CH_3 pada 1462 cm^{-1} dan C-O-C pada 1024 cm^{-1} , tetap terdeteksi, mengindikasikan keberhasilan enkapsulasi alfa-mangostin tanpa kerusakan struktural signifikan pada polimer. Hasil ini mengonfirmasi pembentukan nanopartikel melalui interaksi elektrostatis, ikatan hidrogen, dan ikatan silang ionik.

Ukuran Partikel

Hasil pengukuran menunjukkan ukuran rata-rata nanopartikel adalah $417,6\text{ nm}$ dengan indeks polidispersitas (PDI) $1,704$, mendekati penelitian (Muchtardi dkk., 2023) yang menghasilkan partikel 500 nm . Penelitian Auliasari et al. (2023) dengan metode gelasi ionik menghasilkan ukuran $728,5\text{ nm}$ dan PDI $0,487$. Ukuran nanopartikel ini memenuhi kriteria nano ($1\text{--}1000\text{ nm}$), namun nilai PDI yang tinggi menunjukkan kurangnya homogenitas, sehingga berpotensi terjadi sedimentasi

Potensial Zeta

Pengukuran zeta potensial menggunakan Horiba SZ-100 menunjukkan nilai -31 mV , menandakan nanopartikel memiliki stabilitas tinggi. Zeta potensial mencerminkan jumlah muatan partikel, penting dalam menentukan kontrol dispersi suspensi. Nilai negatif menunjukkan permukaan nanopartikel alfa-mangostin bermuatan negatif, sesuai dengan karakteristik stabilitas nanopartikel (Sharma, 2018). Koloid dengan nilai potensial zeta tinggi (negatif atau positif) stabil secara listrik sedangkan koloid dengan nilai potensial zeta rendah cenderung mengental atau berfloklulasi (Nafee dkk., 2007).

D. Kesimpulan

Sintesis nanopartikel didapatkan bobot sebesar $9,2148\text{ gr}$ dalam bentuk serbuk coklat kehijauan. Karakterisasi FTIR menunjukkan bahwa alfamangostin berhasil terenkapsulasi ke dalam nanopartikel dengan bantuan polimer sebagai matriks yang stabil dan pengukuran ukuran partikel menggunakan particle size analyzer menghasilkan ukuran partikel $417,6\text{ nm}$ yang sudah sesuai dengan persyaratan ukuran nanopartikel yaitu pada rentang $1\text{--}1000\text{ nm}$ dengan indeks polidispersitas $1,704$ yang menandakan nanopartikel tidak homogen. Pengukuran potensial zeta didapatkan hasil -30 mV menandakan bahwa stabilitas nanopartikel berada pada kondisi stabil dan hasil morfologi SEM menginterpretasikan ukuran partikel yang tidak homogen tetapi masih berada pada kisaran 500 nm dan TEM menunjukkan nanopartikel umumnya berbentuk bulat dengan permukaan halus dan ukuran hampir seragam.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada Bapak apt. Taufik M. Fakhri, S.farm., M.Farm selaku dosen pembimbing utama dan Bapak prof. apt. Muchtaridi, Ph.D selaku dosen pembimbing serta yang selalu mengarahkan penulis dalam penelitian ini. Serta saya ucapkan terima kasih kepada keluarga, sahabat dan teman-teman yang selalu mendukung penulis.

Daftar Pustaka

- Eni Susilawati, & Budi P. Soewondo. (2022). Pengaruh Nanoenkapsulasi pada Aktivitas Senyawa yang Berpotensi sebagai Antioksidan. *Jurnal Riset Farmasi*, 1–8. <https://doi.org/10.29313/jrf.v2i1.692>
- Putri Aulia Silvana, P. A. S. (2023). Pengaplikasian Nanoteknologi dalam Terapi Gagal Ginjal Akut. *Jurnal Riset Farmasi*, 75–80. <https://doi.org/10.29313/jrf.v3i2.3115>
- Gutiérrez-Ruiz, S. C., Cortes, H., González-Torres, M., Almarhoon, Z. M., Güreş, E. S., Sharifi-Rad, J., & Leyva-Gómez, G. (2024). Optimize the parameters for the synthesis by the ionic gelation technique, purification, and freeze-drying of chitosan-sodium tripolyphosphate nanoparticles for biomedical purposes. *Journal of Biological Engineering*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13036-024-00403-w>
- Julianawati, T., Hendarto, H., & Widjiati, W. (2019). Penetapan Total Flavonoid, Aktivitas Antioksidan dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa pterygosperma* Gaertn.). *Jurnal Penelitian Kesehatan "SUARA FORIKES" (Journal of Health Research "Forikes Voice")*, 11(1). <https://doi.org/10.33846/sf111110>
- Kurniasari, D., & Atun, S. (2017). Pembuatan Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan. *Jurnal Sains Dasar*, 6(1). <https://doi.org/10.21831/jsd.v6i1.13610>
- Lai, J., Azad, A. K., Sulaiman, W. M. A. W., Kumarasamy, V., Subramanian, V., & Alshehade, S. A. (2024). Alginate-Based Encapsulation Fabrication Technique for Drug Delivery: An Updated Review of Particle Type, Formulation Technique, Pharmaceutical Ingredient, and Targeted Delivery System. Dalam *Pharmaceutics* (Vol. 16, Nomor 3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030370>
- Machado, S., Pacheco, J. G., Nouws, H. P. A., Albergaria, J. T., & Delerue-Matos, C. (2015). Characterization of green zero-valent iron nanoparticles produced with tree leaf extracts. *Science of the Total Environment*, 533. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.06.091>
- Mardiyati, E., Muttaqien, S. El, & Setyawati, D. R. (2012). Sintesis nanopartikel kitosan- trypoly phosphate dengan metode gelasi ionik: pengaruh konsentrasi dan rasio volume terhadap karakteristik partikel. *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*.
- Mishima, K., Kawakami, R., Yokota, H., Harada, T., Kato, T., Irie, K., Mishima, K., Fujiwara, M., Matsuyama, K., Mustofa, S., & Salim, A. (2013). Extraction of xanthenes from the pericarps of *garcinia mangostana* linn. with supercritical carbon dioxide and ethanol. *Solvent Extraction Research and Development, Japan*, 20. <https://doi.org/10.15261/serdj.20.79>
- Mohammad, N. A., Abang Zaidel, D. N., Muhamad, I. I., Abdul Hamid, M., Yaakob, H., & Mohd Jusoh, Y. M. (2019). Optimization of the antioxidant-rich xanthone extract from mangosteen (*Garcinia*

- mangostana L.) pericarp via microwave-assisted extraction. *Heliyon*, 5(10). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02571>
- Mourdikoudis, S., Pallares, R. M., & Thanh, N. T. K. (2018). Characterization techniques for nanoparticles: Comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties. Dalam *Nanoscale* (Vol. 10, Nomor 27). <https://doi.org/10.1039/c8nr02278j>
- Muchtaridi, M., Suryani, A. I., Wathoni, N., Herdiana, Y., Mohammed, A. F. A., Gazzali, A. M., Lesmana, R., & Joni, I. M. (2023). Chitosan/Alginate Polymeric Nanoparticle-Loaded α -Mangostin: Characterization, Cytotoxicity, and In Vivo Evaluation against Breast Cancer Cells. *Polymers*, 15(18). <https://doi.org/10.3390/polym15183658>
- Muchtaridi, M., Suryani, D., Qosim, W. A., & Saptarini, N. M. (2016). Quantitative analysis of α -mangostin in mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) pericarp extract from four district of West Java by HPLC method. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(8).
- Ningsih, N., Yasni, S., & Yuliani, S. (2017). Sintesis Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis Merah Dan Kajian Sifat Fungsional Produk Enkapsulasinya. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 28(1), 27–35. <https://doi.org/10.6066/jtip.2017.28.1.27>
- Nuraeni, W., Daruwati, I., W, E. M., & Sriyani, M. E. (2013). Verifikasi Kinerja Alat Particle size analyzer (PSA) Horiba Lb-550 Untuk Penentuan Distribusi Ukuran Nanopartikel. *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir*.
- Putri, A. I., Sundaryono, A., & Chandra, I. N. (2019) Karakterisasi Nanopartikel Kitosan Ekstrak Daun Ubijalar (*Ipomoea batatas* L.) Menggunakan Metode Gelasi Ionik. *Alotrop*, 2(2). <https://doi.org/10.33369/atp.v2i2.7561>
- RiauWati, R., & Chaerunisaa, A. Y. (2020). Review Teknik Mikroenkapsulasi Pada Ekstrak Mangosteen (A Review Of Microencapsulation Techniques In Mangosteen Extract). *Journal of Current Pharmaceutical Science*, 3(2).
- Sandip K. Suryawanshi, Rahul V. Mali, Rakesh L. Patil, & Sonia T. Sevlani. (2022). Nanoparticle. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology*. <https://doi.org/10.48175/ijarsct-7644>
- Sharma, M. (2018). Transdermal and Intravenous Nano Drug Delivery Systems: Present and Future. Dalam *Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems: Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814029-1.00018-1>
- Theapparatt, Y., Khongthong, S., Rodjan, P., Lertwittayanon, K., & Faroongsarng, D. (2019). Physicochemical properties and in vitro antioxidant activities of pyroligneous acid prepared from brushwood biomass waste of Mangosteen, Durian, Rambutan, and Langsat. *Journal of Forestry Research*, 30(3). <https://doi.org/10.1007/s11676-018-0675-9>
- Tiyaboonchai, W. (2003). Chitosan Nanoparticles : A Promising System for Drug Delivery. *Naresuan University Journal*, 11(3).

- Tjahjani, S., Widowati, W., Khiong, K., Suhendra, A., & Tjokropranoto, R. (2014). Antioxidant Properties of *Garcinia Mangostana* L (Mangosteen) Rind. *Procedia Chemistry*, 13. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2014.12.027>
- Verma, V., Ryan, K. M., & Padrela, L. (2021). Production and isolation of pharmaceutical drug nanoparticles. Dalam *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 603). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120708>
- Yan, J., Guan, Z. Y., Zhu, W. F., Zhong, L. Y., Qiu, Z. Q., Yue, P. F., Wu, W. T., Liu, J., & Huang, X. (2020). Preparation of puerarin chitosan oral nanoparticles by ionic gelation method and its related kinetics. *Pharmaceutics*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030216>
- Zhang, X., Liu, J., Yong, H., Qin, Y., Liu, J., & Jin, C. (2020). Development of antioxidant and antimicrobial packaging films based on chitosan and mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) rind powder. *International Journal of Biological Macromolecules*, 145. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.038>