

Karakterisasi Suspensi Fitosom Ekstrak Kental Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) Menggunakan Fosfatidilkolin

Hesti Purwaningsih¹, Muhammad Ilyas Nur Rachman¹, Yura Witsqa Firmansyah^{2,3}, Whisnu Ajie⁴

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Vokasi Universitas Santo Borromeus, Kabupaten Bandung Barat, Indonesia

²Jurusan Keselamatan dan Kesehatan Kerja, Politeknik Kesdam VI Banjarmasin, Kota Banjarmasin, Indonesia

³Program Studi Ilmu Lingkungan, Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret, Kota Surakarta, Indonesia

⁴Program Studi Fisioterapi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Santo Borromeus, Bandung Barat, Indonesia

*Koresponden email: yurawf@student.uns.ac.id

Diterima: 02 November 2024

Disetujui: 16 November 2024

Abstract

The benefits of binahong leaves (*Anredera cordifolia*) in the treatment of external wounds and as an anti-inflammatory agent can be optimised when used in topical form compared to the extract form. This research aims to determine the particle size characteristics and entrapment efficiency of the phytosome suspension of thick ethanol extract of binahong leaves using phosphatidylcholine via PSA and calculate the entrapment efficiency using the 1:1 formula. The research was carried out using a laboratory experimental method where the phytosome suspension was prepared by thin layer hydration. Phytosomes are a technology developed for the formulation of drugs and nutraceuticals containing hydrophilic active compounds from natural sources (such as herbs). This is achieved by complexing the active ingredients (phytoconstituents) with phospholipids. The resulting phytosomes typically have an average particle size of 50 nm to 500 μm , which is the result of complexation between the plant active ingredients and phosphatidylcholine. The phytosome suspension is prepared from a mixture of phytosome complex, ethanol and water, which has been subjected to thin layer hydration. The results of previous studies show that it is possible to prepare phytosome complex suspensions using natural materials and phosphatidylcholine carriers, with the resulting particle size characteristics and entrapment efficiency varying. The mean particle size of the phytosome suspension of the thick ethanol extract of Binahong leaves was $1.154 \pm 0.745 \mu\text{m}$ with a polydispersity index of 0.416 and an entrapment efficiency value of 82.7140%.

Keywords: *phytosome, anredera cordifolia extract, psa, entrapment efficiency, thin layer hydration*

Abstrak

Manfaat daun binahong (*Anredera cordifolia*) dalam pengobatan luka luar juga sebagai anti inflamasi dapat dioptimalkan ketika dalam bentuk topikal dibandingkan bentuk ekstraknya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik ukuran partikel dan efisiensi penjerapan suspensi fitosom ekstrak kental etanol daun binahong menggunakan fosfatidilkolin melalui PSA dan perhitungan efisiensi penjerapan dengan formula 1:1. Penelitian dilakukan dengan metode eksperimen laboratorium dimana pembuatan suspensi fitosom dilakukan melalui hidrasi lapis tipis. Fitosom adalah teknologi yang dikembangkan untuk memformulasikan obat dan produk nutraceutical yang mengandung senyawa aktif hidrofilik dari sumber alami (seperti herbal). Hal ini dicapai dengan membentuk kompleks senyawa aktif (fitokonstituen) dengan fosfolipid. Fitosom yang dihasilkan biasanya memiliki ukuran partikel rata-rata mulai dari 50 nm hingga 500 μm , yang merupakan hasil kompleksasi antara bahan aktif tanaman dan fosfatidilkolin. Suspensi fitosom terbuat dari campuran antara kompleks fitosom, etanol dan air yang telah dilakukan hidrasi lapis tipis. Hasil studi terdahulu menunjukkan bahwa pembuatan suspensi kompleks fitosom menggunakan bahan alam dan pembawa fosfatidilkolin dapat dilakukan dimana karakteristik ukuran partikel dan efisiensi penjerapan yang dihasilkan beragam. Ukuran rata-rata partikel dari suspensi fitosom ekstrak kental etanol daun binahong sebesar $1,154 \pm 0,745 \mu\text{m}$ dengan nilai indeks polidispersitas 0,416 dan nilai efisiensi penyerapannya sebesar 82,7140%.

Kata Kunci: *fitosom, ekstrak binahong, psa, efisiensi penjerapan, hidrasi lapis tipis*

1. Pendahuluan

Tanaman binahong telah dimanfaatkan secara turun temurun untuk mengobati berbagai macam penyakit dan berbagai jenis luka, termasuk luka bakar, luka pasca operasi, luka akibat kecelakaan, dan luka akibat benda tajam. Daun tanaman binahong diketahui mengandung senyawa kimia yang dipercaya dapat memperlancar proses penyembuhan luka, seperti flavonoid, saponin, alkaloid, dan asam askorbat [1]. Pada

penelitian sebelumnya ekstrak binahong yang dibuat menjadi sediaan salep dengan konsentrasi 5% dapat mempercepat proses penyembuhan luka bakar[1,2]. Selain itu, ekstrak etanol daun binahong dapat meningkatkan penyembuhan luka diabetes juga memiliki aktivitas antibakteri yang berasal dari zat aktifnya yaitu flavonoid ketika dibuat sediaan topikal[2,3,4]. Senyawa flavonoid yang terdapat pada bahan alam memiliki kelarutan yang tinggi didalam air, namun ukuran partikelnya yang besar mempengaruhi kemampuan permeabilitasnya dalam menembus barrier lipid bilayer pada tubuh manusia sehingga absorpsi pada kulit yang rendah menyebabkan bioavailabilitas di dalam tubuh juga rendah, oleh karena itu pengaplikasian NDDS(New Drug Delivery System) pada produk herbal dapat memiliki beberapa keuntungan untuk senyawa bahan alam, seperti meningkatkan bioavailabilitas, memperbaiki biodistribusi dan mencegah terjadinya degradasi fisik ataupun kimia[3, 4, 5].

Kemajuan terbaru dalam sistem penghantaran obat menawarkan manfaat untuk meningkatkan penetrasi kulit. Di antara perkembangan dalam penghantaran transdermal ini adalah sistem vesikuler, yang mencakup fitosom. Fitosom dibentuk dengan menggabungkan fosfolipid, seperti fosfatidilkolin, dengan senyawa aktif yang berasal dari bahan alami dalam pelarut polar seperti etanol [6]. Sistem ini dianggap aman, dengan komponen yang cocok untuk aplikasi farmasi. Selain itu, fitosom meningkatkan penyerapan dan ketersediaan hayati senyawa alami yang larut dalam air, yang mengarah pada peningkatan kemanjuran terapeutik [7,8]. Studi lain menunjukkan bahwa ukuran fitosom berupa partikel dapat signifikan meningkatkan penetrasi bahan aktif ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam[9,10]. Dalam penelitian ini, dua parameter utama yang dievaluasi untuk karakterisasi fitosom adalah ukuran partikel dan efisiensi penyerapan. Ukuran partikel diukur menggunakan alat PSA(Particle Size Analyzer), sedangkan efisiensi penyerapan dinilai untuk menentukan seberapa banyak senyawa aktif dapat dimuat dalam fitosom[11].

2. Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode eksperimen laboratorium dengan tujuan untuk mengetahui ukuranpartikel dan nilai efisiensi penyerapan dari suspensi fitosom ekstrak kental etanol daun binahong menggunakan pembawa fosfatidilkolin dengan formula 1:1 menggunakan metode hidrasi lapis tipis[11]. Pembuatan fitosom dilakukan di Laboratorium Kimia Universitas Santo Borromeus. Pengujian ukuran partikel dan uji efisiensi penyerapan dilakukan di Laboratorium Sentral UNPAD

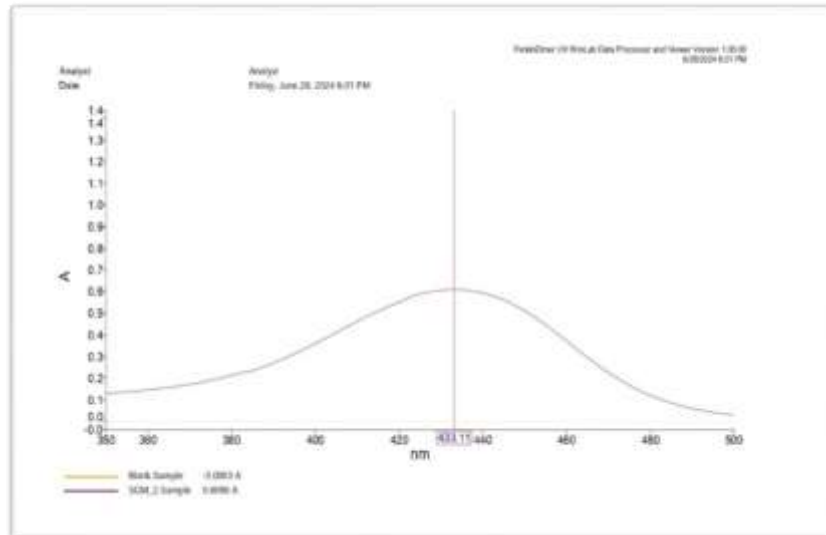
Alat yang digunakan mencakup *magnetic stirrer* (Digital hotplatestirrer LMS-2003D), *Rotary evaporator*, *Microcentrifuge*, Timbangan digital, Stirrer bar 2.5cm, Corong 50mm, Kertas saring, PSA (*Particle Size Analyzer*) Beckman Coulter LS 13 320, Spektrofotometri UV-Vis Lambda 35, *Beaker glass* (*pyrex*) 100mL, Labu ukur (*pyrex*) 100mL;50mL;10mL, Kaca arloji, Pipet volume 2mL, Vial 50m. Bahan berupa Ekstrak kental etanol 70% daun binahong *pharmapreneurstore* (PT. Palapa Muda Perkasa), Fosfatidilkolin (Sigma- aldrich), Quercetin (Sigma-aldrich), AlCl₃ (Lab sentral Unpad), Sodium asetat (Xilong scientific), Etanol p.a (Smart Lab Indonesia), Methanol redes (Lab sentral unpad), dan aquadest(Lab sentral unpad).

Pembuatan fitosom menggunakan metode dispersi mekanik dan penguapan pelarut dengan perbandingan 1:1: mendispersikan 1 g fosfatidilkolin kedalam etanol p.a 50 mL pada beaker glass 100mL tertutup alufoil, aduk dengan magnetic stirrer pada kecepatan 750 rpm menggunakan stirrer bar ukuran 2.5 cm sampai larut, kemudian masukkan 1 g ekstrak kental daun binahong dan dihomogenkan dengan magnetic stirrer pada kecepatan 750 rpm selama 60 menit[5]. Kompleks fitosom kemudian di-evaporasi dengan rotary evaporator dengan kecepatan 45 rpm pada suhu 40±20C hingga diperoleh film lapis tipis lalu disimpan pada desikator semalaman dan dihidrasi dengan 20 mL akuades kemudian di-evaporasi kembali pada kecepatan 90 rpm pada suhu 45⁰C selama 20 menit. Suspensi kemudian diuji ukuran partikel beserta efisiensi penyerapannya [11,12].

3. Hasil dan Pembahasan

Pengujian Kuantitatif flavonoid ekstrak etanol daun binahong

Uji ini dilakukan untuk mengukur kuantitas senyawa flavonoid yang ada dalam ekstrak. Kandungan flavonoid total pada tanaman dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti waktu pengambilan sampel, suhu lingkungan, paparan cahaya, kelembaban, dan lainnya. Menurut penelitian Rusdiati Helmidanora dan Yulia Sukawaty [9], kadar flavonoid ditentukan dengan metode spektrofotometri UV-Vis karena flavonoid menunjukkan serapan pada spektrum sinar tampak karena struktur aromatik terkonjugasi [9,15]. Ekstrak kental daun binahong diukur panjang gelombang maksimumnya pada rentanggelombang 400-500 nm dengan kuersetin sebagai baku pembandingnya.

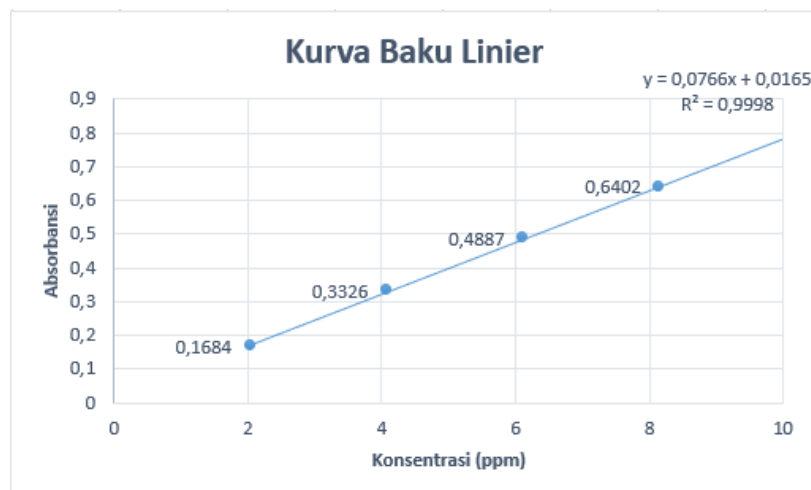


Gambar 1. Panjang gelombang maksimum ekstrak

Setelah didapatkan hasil panjang gelombang maksimum, seri larutan baku (2,04;4,08;6,12;8,16 dan 10,20 ppm) yang telah dibuat dikuantifikasikan serapannya pada panjang gelombang maksimum 433 nm. Kemudian dibuat grafik persamaan regresi liniernya.

Tabel 1. Absorbansi kurva standar

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
2,04	0.1684
4,08	0.3326
6,12	0.4887
8,16	0.6402
10,20	0.7955



Gambar 2. Absorbansi kurva baku

Tabel 2. Absorbansi sampel

Nama sampel	Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
Ekstrak kental daun binahong	1060	0.3177
Fitosom (1:1)	1061	0.0195

Ekstrak yang dibuat dengan konsentrasi 1060 ppm lalu diuji serapannya pada panjang gelombang maksimum 433 nm dan diperoleh nilai absorbansinya yaitu 0,3177 lalu dihitung kadar flavonoid total ekstrak berdasarkan persamaan regresi linier kurva baku $y=ax + b$.

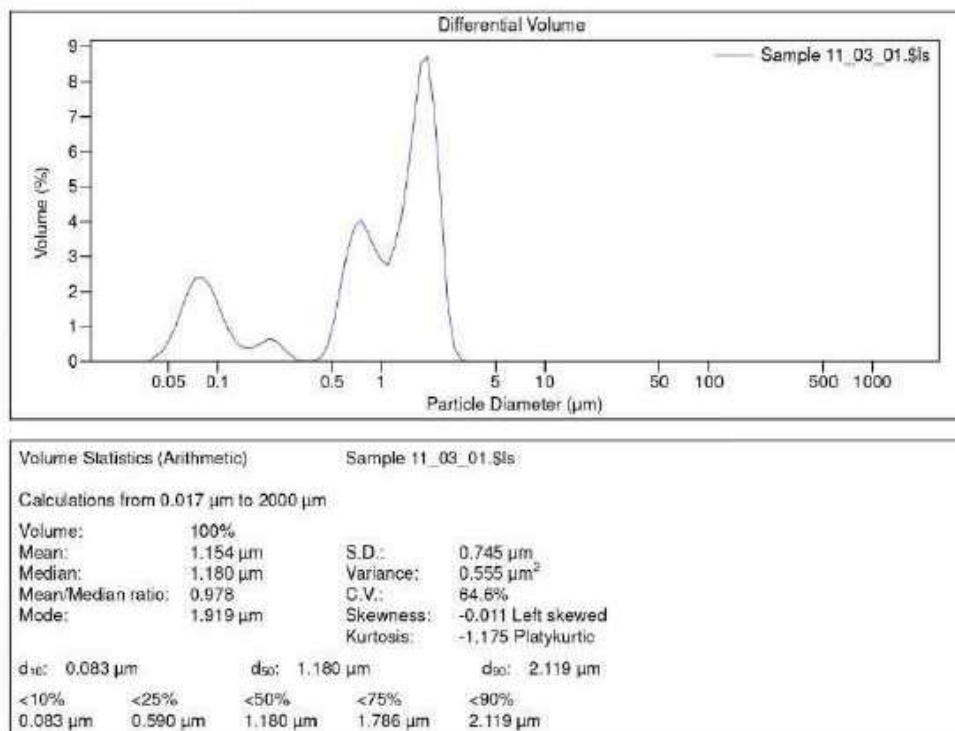
Tabel 3. Kadar total flavonoid binahong

y	a	b
0.3177	0.0766	0.0165
x	3,9321	µg/mL
	0,0039321	mg/mL
KTF Ekstrak kental binahong	((50 x 0,0039321 x 1)/0,05) 3,9321 mgQE/g Ekstrak	

Kandungan flavonoid total dalam sampel direpresentasikan sebagai QE (Quercetin Equivalent), yang menunjukkan miligram ekuivalen quercetin per gram ekstrak. Dalam penelitian ini, kandungan flavonoid total ditentukan sebesar 3,9321 mg QE per gram ekstrak. Nilai ini menjadi acuan untuk menghitung efisiensi penyerapan suspensi fitosom yang diformulasikan..

Ukuran partikel suspensi fitosom ekstrak kental etanol daun binahong

Vesikel idealnya diharapkan memiliki ukuran yang relatif kecil, mulai dari mikrometer hingga nanometer, untuk memudahkan penetrasi melalui lapisan kulit [11]. Analisis ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan instrumen Beckman Coulter LS 13 320 PSA dengan metode difraksi laser. Hasil pengukuran disajikan dalam bentuk distribusi, yang memberikan gambaran menyeluruh tentang kondisi sampel.



Gambar 3. Hasil PSA

Tabel 4. Ukuran Vesikel Fitosom ekstrak daun binahong

Formula	Parameter	Rerata ukuran (µm)	Standar deviasi	Indeks polidispersitas
1:1	Ukuran partikel	1,154	± 0,745 µm	0,416

Pengujian ukuran partikel suspensi fitosom dari formula 1:1 menunjukkan rata-rata ukuran partikel 1,154 µm dengan standar deviasi ± 0,745 µm dan indeks polidispersitasnya sebesar 0,416. Indeks polidispersitas mencerminkan distribusi ukuran partikel, biasanya berkisar antara 0,01 hingga 0,7. Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 7, nilai indeks polidispersitas tetap berada di bawah 0,7, yang menandakan distribusi ukuran partikel yang homogen atau seragam [11,16], hasil ini memenuhi rentang ukuran partikel fitosom dari hasil kompleksasi antara bahan aktif pada tanaman dengan fosfatidilkolin yakni 50 nm - 500 µm[3,10] dengan kategori distribusi vesikel yakni monodispersi karena indeks polidispersitas yang diperoleh termasuk pada rentang 0,01 – 0,7[11].

Penentuan efisiensi penyerapan fitosom

Pengukuran efisiensi penyerapan (%EE) dilakukan untuk menilai kemampuan vesikel dalam merangkul sejumlah obat tertentu. Nilai %EE mewakili rasio konsentrasi obat yang dipertahankan dalam sistem pembawa terhadap total obat yang ditambahkan pada awalnya. Idealnya, nilai %EE harus mendekati 100%, yang menunjukkan peningkatan jumlah obat yang dienkapsulasi di dalam vesikel. Pengukuran %EE dilakukan dengan terlebih dahulu menyentrifugasi suspensi fitosom, mengikuti metode yang dijelaskan oleh Bendas dan Mina [11] digunakan untuk memisahkan vesikel fitosom yang mengandung obat dengan obat yang tidak terjerap pada vesikel atau obat bebas, kemudian diambil supernatannya untuk diukur absorbansinya pada panjang gelombang 433 nm dan dimasukkan kedalam persamaan kurva baku $y=ax+b$ untuk dihitung jumlah kadar flavonoid yang tidak terserap.

Tabel 5. Kadar flavonoid supernatan suspensi fitosom

y	a	b
0.0195	0.0766	0.0165
x	0,0392	µg/mL
	0,0000392	mg/mL
KTF Supernatan Suspensi fitosom	0,6797	mgQE/17,3410g Supernatan Suspensi fitosom

Jumlah flavonoid yang terdeteksi di supernatan suspensi fitosom yakni 0.0384 mg lalu dikalikan dengan jumlah total suspensi fitosom 17.3410 gram sehingga didapatkan nilai 0.6661 mg. Flavonoid yang tidak terjerap pada keseluruhan suspensi fitosom yang didalamnya terdapat 1 gram ekstrak kental daun binahong. Persen efisiensi penyerapan kemudian dihitung dengan rumus :

Q_t : kadar flavonoid dalam 1 gram ekstrak 3,9321 mg

$$EE: \frac{Q_t - Q_s}{Q_t} \times 100\%$$

Q_s : Kadar flavonoid dalam supernatan suspensi 0,6797 mg

Tabel 6. Nilai % EE Fitosom ekstrak daun binahong

Konsentrasi Penyusun Fitosom (Ekstrak : Fosfatidilkolin)	Efisiensi Penyerapan (%)
1 : 1	82,7140

Berdasarkan hasil perhitungan, suspensi fitosom yang telah dibuat memiliki % EE sebesar 82,7140 yang berarti jumlah flavonoid yang tidak terserap dalam suspensi fitosom sebesar 17,2860%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pembuatan fitosom dengan metode penguapan pelarut dan hidrasi lapis tipis mendapatkan % efisiensi penyerapan yang baik karena memenuhi rentang penyerapan yang baik yakni 80-100% [16].

4. Kesimpulan

Metode hidrasi lapis tipis merupakan metode yang efektif untuk membentuk suspensi fitosom dari ekstrak kental daun binahong dengan pembawa fosfatidilkolin. Dengan formulasi 1:1 antara ekstrak daun binahong dan fosfatidilkolin, diperoleh ukuran partikel yang relatif kecil yaitu sebesar $1,154 \pm 0,745 \mu\text{m}$. Hal ini menunjukkan bahwa suspensi fitosom yang dihasilkan memiliki distribusi ukuran partikel yang homogen, dengan nilai indeks polidispersitas sebesar 0,416. Selain itu, suspensi fitosom ini juga menunjukkan efisiensi penyerapan yang tinggi sebesar 82,7140%. Efisiensi penyerapan yang tinggi ini menandakan bahwa suspensi fitosom mampu meningkatkan bioavailabilitas ekstrak daun binahong ketika dikonsumsi. Dengan demikian, hasil penelitian ini memberikan kontribusi penting dalam pengembangan formulasi fitosom untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi dari ekstrak tumbuhan obat seperti daun binahong.

5. Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Universitas Santo Borromeus dan Laboratorium Sentral Universitas Padjajaran yang membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

6. Referensi

- [1] Amad RA, Taharuddin. Efektifitas Pemberian Daun Binahong (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*) terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Tikus: *Literature Review*[Internet]. *Borneo Student Research*.2020;2(1):203-208 Available from <https://journals.umkt.ac.id/index.php/bsr/article/download/1605/796>
- [2] Agung NC, Nilla YA. Uji aktivitas salep anti jerawat ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia(Ten) Steenis*) terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*[Internet]. *Jurnal Para Pemikir*.2018;7(2):239-243. Available from <https://ejournal.poltekharber.ac.id/index.php/parapemikir/article/view/938/749>
- [3] Delly R, Abdul M. Pemanfaatan nanoteknologi dalam sistem penghantaran obat baru untuk produk bahan alam (*Utilization of Nanotechnology in Drug Delivery System for Natural Products*)[Internet]. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2016;14(2):118-127. Available from <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/20>
- [4] Akbar Rozaaq Mugni, Aliya Nur Hasanah. Artikel Tinjauan: Fitosom Sebagai Sistem Penghantar Obat Transdermal[Internet].*Farmaka*.2018;16(1):61-71. Available from [http://download.garuda.kemdikbud.go.id/article.php?article=1451820&val=1386&title=FITOSOM %20SEBAGAI%20SISTEM%20PENGHANTAR%20OBAT%20TRANSDERMAL%20Formulasi%20Baru%20Obat%20Herbal%20untuk%20Perkembangan%20Farmasetika%20di%20Indonesia](http://download.garuda.kemdikbud.go.id/article.php?article=1451820&val=1386&title=FITOSOM%20SEBAGAI%20SISTEM%20PENGHANTAR%20OBAT%20TRANSDERMAL%20Formulasi%20Baru%20Obat%20Herbal%20untuk%20Perkembangan%20Farmasetika%20di%20Indonesia)
- [5] Karlina AT, Sartini , Agnes L.Preparasi fitosom ekstrak etanol kulit buah kakao (*Theobroma cacao L.*) menggunakan variasi konsentrasi fosfatidilkolin[Internet]. *JF FIK UINAM*.2016;4:159-164. Available from http://portalriset.uin-alauddin.ac.id/bo/upload/penelitian/penerbitan_jurnal/vol%204%20No%204%20artikel%206.pdf
- [6] Alifia PB, Pipit S. Karakterisasi fitosom ekstrak pegagan (*Centela asiatica*)[Internet]. *JF FIK UINAM*. 2018;6(1):72-83. Available from : https://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/jurnal_farmasi/article/view/6743
- [7] Astrid et al. Formulasi dan Karakterisasi Ekstrak etanol wualae (*Etlingera elatior*) dalam Sistem penghantaran vesikuler fosfolipid[Internet]. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 2022;8(1):24-33. Available from <https://www.neliti.com/id/publications/472833/formulasi-dan-karakterisasi-ekstrak-etanol-wualae-etlingera-elatior-dalam-sistem>
- [8] C. Hegela, C. Jonesb, F. Cabreraa, et al. *Particle Size Characterization: Comparison Of Laser Diffraction (Ld) And Scanning Electron Microscopy (SEM)* [Internet]. *Acta Microscopia*. 2013;20(3/4):309-318. Available from: http://147.229.35.49/pdf/20_3_309.pdf
- [9] Werdiningsih W, Nurjanah TP,Ninis Y. Penetapan kadar flavonoid ekstrak etanol 70% daun binahong (*Anredera cordifolia [Ten] Steenis*) di Desa pelem, tanjunganom, Kab. nganjuk[Internet]. *J. Sintesis*.2022;3(2):54-61. Available from : <http://eprints.iik.ac.id/id/eprint/280/>
- [10] Husni P, Kartika P. Pengembangan formula nano-fitosom serbuk liofilisasi seduhan teh hitam (*Camellia sinensis L. Kuntze*)[Internet]. *IJPST*.2017;4(3):100-111. Available from : <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/article/download/10916/6973>
- [11] Nur Illiyin et al. Preparasi fitosom ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) sebagai antioksidan[Internet]. *JSFP*. 2021;7(3):393-404. Available from : https://www.researchgate.net/profile/Andi-Nafisah-Adjeng/publication/358777498_Preparation_Of_Phytosome_Of_Kersen_Leaves_Muntingia_calabura_L_Ethanol_Exrtact_As_Antioxidant/links/62f0c07e0b37cc34477cda2e/PREPARATION-OF-PHYTOSOME-OF-KERSEN-LEAVES-Muntingia-calabura-L- Ethanol-Exrtact-As-Antioxidant.p
- [12] Pavan M Patel et al. Phytosome: An Emerging Technique for Improving Herbal Drug Delivery[Internet]. *The Journal of Phytopharmacology*. 2023;12(1):51-58. Available from https://phytopharmajournal.com/assets/pdf_files/Vol12_Issue1_08.pdf
- [13] Sundaresan Nandhini, Kaliappan Ilango. Development and characterization of a nano-drug delivery system containing vasaka phospholipid complex to improve bioavailability using quality by design approach[Internet]. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2021;16(1):103-117. Available from https://journals.lww.com/rips/fulltext/2021/16010/development_and_characterization_of_a_nano_drug.10.aspx
- [14] Jecinta Wanjiru, Jeremiah Gathirwa, Elingarami Sauli, Hulda Shaid Swai. Formulation, Optimization, and Evaluation of Moringa oleifera Leaf Polyphenol-Loaded Phytosome Delivery System against Breast Cancer Cell Lines[Internet]. *Molecules*. 2022;27(14):4430. Available from

-
- <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/14/4430>
- [15] Mahmood Barani et al. *Phytosomes as Innovative Delivery Systems for Phytochemicals: A Comprehensive Review of Literature*[Internet]. International Journal of Nanomedicine. 2021;16: 6983-7022. Available from <https://www.dovepress.com/phytosomes-as-innovative-delivery-systems-for-phytochemicals-a-compreh-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
- [16] Wintari taurina et al. Optimasi Kecepatan Dan Lama Pengadukan Terhadap Ukuran Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Etanol 70% Kulit Jeruk Siam (*Citrus nobilis L.var Microcarpa*)[Internet]. *Traditional Medicine Journal*. 2022;22(1):16-20 Available from <https://journal.ugm.ac.id/TradMedJ/article/download/24302/15830>