



***Nanostructured Lipid Carriers* Termodifikasi Kitosan dari Cangkang Keong Mas (*Pomacea canaliculata*) sebagai Penghantar Obat Kurkumin yang Terkontrol dan Tertarget Sel Kanker Payudara**

(Nanostructured Lipid Carriers Modified with Chitosan from Golden Apple Snail Shells (*Pomacea canaliculata*) as Controlled and Targeted Curcumin Drug Delivery for Breast Cancer Cells)

Husna Habib Musthofa^a, Puput Veronikasari^b, Rossalia Soraya^a, Muhammad Nursyam Maulana^a, Hilmi Amirul Haq^c, Fajar Rakhman Wibowo^{a*}

^aProgram Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret

^bProgram Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret

^cProgram Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

Jalan Ir. Sutami 36 A, Kentingan, Surakarta, 57126, Indonesia

*Corresponding author: fajarrakhman@staff.uns.ac.id

DOI: [10.20961/alchemy.21.2.92355.264-276](https://doi.org/10.20961/alchemy.21.2.92355.264-276)

Received 18 August 2024, Revised 9 December 2024, Accepted 7 January 2025, Published 30 September 2025

Kata kunci:

kanker payudara;
keong mas;
kitosan;
NLCs;
penghantar obat.

ABSTRAK. Pengobatan kanker payudara saat ini masih sangat bergantung pada kemoterapi yang memiliki efek samping fisik dan psikologis. Kurkumin mudah terdegradasi dan memiliki biavaibilitas yang rendah. Kurkumin adalah senyawa lipofilik yang stabilitasnya dapat ditingkatkan dengan menggunakan sistem penghantaran obat berbasis *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) yang dimodifikasi dengan kitosan untuk melindungi bahan tersebut dari degradasi dalam sistem oral. Asam folat juga digunakan untuk menargetkan sel kanker payudara T47D. Kitosan disintesis dari cangkang keong mas menghasilkan bubuk putih (32,28%) dengan derajat deasetilasi 76,55%. Kitosan dikonjugasikan dengan asam folat (Chi-FA). Material NLCs termuat kurkumin disintesis melalui reaksi emulsi-evaporasi-solidifikasi. Material NLCs termuat kurkumin (Cur@NLCs) menunjukkan dua model matriks berdasarkan uji transmitansinya dengan distribusi ukuran partikel sebesar 174,4 nm dan zeta potensial -56,9 mV. Modifikasi permukaan Cur@NLCs dengan Chi-FA menghasilkan ukuran partikel 105,5 nm dan potensial zeta -45,9 mV. Studi pelepasan menunjukkan bahwa keberadaan kitosan dapat menekan pelepasan kurkumin dalam *phosphate buffered saline* (PBS) pada pH 1,2 dan pH 7,4 serta meningkatkan laju pelepasan pada pH 6,8. Uji toksisitas material menunjukkan peningkatan toksisitas pada sel T-47D. Penelitian ini menunjukkan bahwa modifikasi tersebut dapat mengontrol dan menargetkan sel kanker.

Keywords:

breast cancer;
golden apple snail;
chitosan;
NLCs;
drug delivery.

ABSTRACT. Current breast cancer treatment still relies heavily on chemotherapy, which has physical and psychological side effects. Curcumin is easily degraded and has low bioavailability. Curcumin is a lipophilic compound whose stability can be improved by using *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs)-based drug delivery systems modified with chitosan to protect the material from degradation in the oral system. Folic acid is also used to target T47D breast cancer cells. Chitosan was synthesized from golden apple snail shells to produce a white powder (32.28%) with a deacetylation degree of 76.55%. The chitosan was conjugated with folic acid (Chi-FA). Curcumin-loaded NLCs were synthesized through an emulsion-evaporation-solidification reaction. Curcumin-loaded NLCs (Cur@NLCs) showed two matrix models based on the transmittance test with a particle size distribution of 174.4 nm and a zeta potential of -56.9 mV. Surface modification of Cur@NLCs with Chi-FA resulted in a particle size of 105.5 nm and a zeta potential of -45.9 mV. Release studies showed that the presence of chitosan could suppress the release of curcumin in PBS at pH 1.2 and pH 7.4, and increase the release rate at pH 6.8. The material toxicity test showed an increase in toxicity to T-47D cells. This study shows that the modification can control and target cancer cells.

PENDAHULUAN

Kanker disebabkan oleh pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkontrol dan merupakan penyebab utama kematian. Berdasarkan data dari *World Cancer Research Fund International* (2022), menyatakan bahwa kanker

Cite this as: Musthofa, H. H., Veronikasari, P., Soraya, R., Maulana, M. N., Haq, H. A., and Wibowo, F. R., 2025. *Nanostructured Lipid Carriers* Termodifikasi Kitoran dari Cangkang Keong Mas (*Pomacea canaliculata*) sebagai Penghantar Obat Kurkumin yang Terkontrol dan Tertarget Sel Kanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 21(2), 264-276. <http://dx.doi.org/alchemy.21.2.92355.264-276>.

payudara mengalami peningkatan sebanyak 2.296.840 kasus baru dari tahun 2021 dan Indonesia menempati peringkat delapan dengan 66.271 kasus baru. Pengobatan umum saat ini yang dilakukan untuk penderita kanker adalah kemoterapi. Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan sistemik yang digunakan untuk memperlambat atau menghentikan pertumbuhan sel-sel kanker yang membelah secara cepat. Pengobatan kemoterapi menggunakan agen sitotoksik dengan risiko efek samping yang signifikan (Anand *et al.*, 2023). Terobosan baru diperlukan sebagai upaya untuk mengurangi efek samping dengan kombinasi obat guna meningkatkan aplikasi klinis salah satunya dengan penggunaan kurkumin.

Kurkumin merupakan suatu senyawa polifenol yang dapat menurunkan ekspresi P-gp dan menurunkan efluks yang dimediasi oleh P-gp pada sel kanker yang resisten terhadap suatu obat (Sianipar *et al.*, 2018). Berdasarkan penelitian Barcelos *et al.* (2022), menyatakan bahwa kurkumin efektif dalam menghambat proliferasi, penurunan viabilitas, dan menginduksi apoptosis pada kanker payudara. Namun, kurkumin memiliki kestabilan yang rendah, mudah terdegradasi dan memiliki bioavailabilitas yang rendah (Yeo *et al.*, 2022). Menurut Sudjarwo *et al.* (2023), stabilitas kurkumin menurun secara signifikan ketika pH > 7. Oleh karena itu, diperlukan adanya sistem penghantaran obat yang mampu memperbaiki sifat farmakokinetik beserta stabilitasnya. Teknologi nanopartikel menjadi inovasi untuk meningkatkan efektivitas terapeutik dan sifat fisikokimia salah satunya dengan penghantaran obat.

Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) adalah pengembangan sistem penghantaran obat yang dibentuk oleh campuran lipid padat dan lipid cair dalam inti, sehingga matriks yang terbentuk merupakan campuran dari lipid padat dan minyak tetapi tetap padat pada suhu tubuh. Sistem penghantaran obat berbasis lipid disusun oleh lipid yang diturunkan secara biokompatibel sehingga memiliki efek toksisitas rendah (Aspadijah *et al.*, 2020). NLCs dapat diaplikasikan sebagai penghantar kurkumin untuk melindungi dari degradasi senyawa, meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitasnya. Selain itu, NLCs dapat digunakan sebagai kontrol dalam pelepasan obat dan mengurangi frekuensi pemberian dosis (Elkhateeb *et al.*, 2023). Permukaan NLCs perlu dilakukan modifikasi untuk meningkatkan penghantaran komponen kurkumin ke dalam sel kanker menggunakan polimer yang sesuai. Menurut Hassan *et al.*, (2024), permukaan NLCs termodifikasi kitosan dapat meningkatkan stabilitas NLCs dan beberapa keuntungan termasuk bio/mukoadhesif, peningkatan penetrasi, *biodegradability*, dan biokompatibilitasnya.

Kitosan merupakan polimer yang dapat diperoleh dari bahan baku cangkang keong mas dengan kandungan yang cukup tinggi (34,66%) dari sumber lainnya seperti kulit udang (31,50%), cangkang kepiting (37,50%), cangkang kerang (30%), dan jamur merang (2,94%) (Ariyanti *et al.*, 2020; Ayu *et al.*, 2023; Mashuni *et al.*, 2022). Cangkang keong mas (*Pomacea canaliculata*) banyak ditemukan di Indonesia dan sering dianggap sebagai hama. Polimer ini memiliki manfaat luar biasa dan aplikasi komprehensif untuk berbagai metode pemberian obat, termasuk pemberian obat oral, parenteral, topikal, transdermal, vagina, dan rektal. Daging keong sering dimanfaatkan untuk konsumsi dan menyisakan cangkangnya yang belum dimanfaatkan secara optimal (Mursal *et al.*, 2022). Berdasarkan penelitian dari Ayu *et al.* (2023), telah berhasil melakukan sintesis yang menunjukkan hasil kitosan sebesar 53,91% dari massa kitin cangkang keong mas. Nanopartikel kitosan dapat sebagai pembawa dan penghantar zat aktif secara tertarget pada sel kanker payudara yang memiliki lingkungan asam sehingga zat aktif tersebut terakumulasi dalam sel kanker serta mengakibatkan peningkatan aktivitas sitotoksiknya. Hal ini menjadi potensi sebagai pelapis penghantar obat berbasis NLCs yang sejauh ini belum diteliti. Penargetan sel kanker payudara dengan NLCs yang dimodifikasi permukaannya dapat ditingkatkan dengan asam folat (FA) untuk meningkatkan efek terapeutik (Narmani *et al.*, 2019).

Pengembangan sistem penghantaran tertarget dibutuhkan tiga komponen utama, yaitu agen terapeutik, *targeting moiety*, dan *carrier*. Asam folat merupakan *agent targeting moiety* yang mampu berikatan dengan reseptor folat pada permukaan sel dimana reseptor folat jauh lebih banyak diekspresikan di sel kanker dibandingkan di sel normal, sehingga asam folat dapat mengoptimalkan penghantaran obat (Fauziah *et al.*, 2022). Ekspresi reseptor folat berlebih pada sel kanker dapat ditargetkan oleh FA melalui endositosis termediasi reseptor (Jin *et al.*, 2019). Asam folat berpotensi sebagai obat karena tidak menimbulkan risiko reaksi kekebalan atau toksisitas terhadap sel normal (Nguyen *et al.*, 2023). Oleh karena itu, penelitian ini melakukan sintesis kitosan dari cangkang keong mas (*P. canaliculata*) sebagai pelapis pada modifikasi permukaan NLCs termuat kurkumin sebagai obat kanker yang terkontrol serta penambahan asam folat sebagai agen penarget sel kanker payudara. Sifat menguntungkan dari kitosan cangkang keong mas terkonjugasi asam folat pada NLCs dapat menjadi terobosan

baru untuk meningkatkan selektivitas obat kanker payudara. Di sisi lain, riset ini juga mengangkat potensi kitosan dari cangkang keong mas untuk dapat dimanfaatkan secara optimal.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan antara lain seperangkat alat gelas, ayakan 200 mesh, oven listrik (Memmert Atmosafe UN30-1060E7086), *syringe* 0,25 mm, neraca analitik ohaus, *hotplate magnetic stirrer* (Thermo Scientific CIMAREX), sentrifugator (Oregon), *ultrasonic homogenizer* (Model 150VT), pH meter Automatic Temperature Compensation (ATC), serta instrumen spektrofotometri UV-Vis (Shimadzu, Double Beam UV 1800), *Scanning Electron Microscope-Energy Dispersive X-Ray* (SEM-EDX), *Transmission Electron Microscopy* (Talos F200X), *Particle Size Analyzer* (PSA) (Malvern Zetasizer Ver. 8.00.4813), *X-Ray Diffraction* (XRD) (Expert Pan Analytical, range $2\theta = 3 - 95^\circ$ detektor Cu), *Fourier-Transform Infrared* (FTIR) (Simadzu), *ELISA reader spectrophotometer*, sumuran, dan mikroskop inverted. Bahan-bahan yang digunakan adalah limbah cangkang keong mas, air suling (PT. Citosa Kamila Prima), *aqua bidest for injection* (Ikapfarmindo), natrium hidroksida (NaOH), asam klorida (Merck, 37%), dimetil sulfoksida anhidrat (DMSO) (Merck, 100%), kurkumin (Merck, 100%), *1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride* (EDC), *N-Hydroxysuccinimide* (NHS) (Merck, 97%), *phosphate buffer saline* (PBS) (Sigma Aldrich), *glycerol monostearate* (GMS), *capric triglyceride* (Miglyol 812-N), milk sunflower lechitin USA, etanol (Merck, 100%), tween 80 (Merck, 96%), kertas pH universal (Merck), asam folat (sigma aldrich, 99%), membran dialisis 14.000 Dalton (Carolina, diameter 1,75 inch), *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) 0,25% (sigma aldrich, 99%), *3-(4,5-dimetilazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromide* (MTT) (sigma aldrich, 99%), pereaksi stopper SDS 10%, natrium dodesilsulfat (Merck), dan sel T47D.

Sintesis Kitosan dari Cangkang Keong mas (*Pomacea canaliculata*)

Sintesis Kitosan dilakukan berdasarkan penelitian [Kanani et al. \(2023\)](#). Proses dimulai dengan menambahkan 300 g serbuk cangkang keong mas ke dalam larutan NaOH 3% (rasio 3:1 v/b) dan mengaduknya selama 1 jam. Pemanasan dilakukan dengan *hot plate* pada suhu 85 °C selama 30 menit, disaring, dan dinetralkan. Serbuk cangkang keong hasil deproteinasi ditambahkan larutan HCl 1,25 N (15:1 v/b) dan dilakukan pemanasan pada suhu 75 °C selama 1 jam. Larutan disaring, dinetralkan, dan dikeringkan. Serbuk kering kemudian didispersikan dan dipanaskan pada suhu 140 °C menggunakan *hot plate* selama 1 jam dengan menggunakan NaOH 40% (15:1 v/b). Larutan disaring, dinetralkan dan dikarakterisasi menggunakan FTIR, XRD, SEM-EDX, dan zeta potensial.

Pengkonjugasian Kitosan dengan Asam Folat (Chi-FA)

Sintesis Chi-FA dilakukan dengan mengikuti penelitian [Naeeni et al. \(2024\)](#). Asam folat (150 mg; 0,167 mmol) dilarutkan dalam 60 mL DMSO pada suhu ruang. Larutan kemudian ditambahkan EDC (645 mg, 3,36 mmol) dan NHS (380 mg, 3,36 mmol). Campuran diaduk dengan *stirrer* selama 24 jam pada suhu ruang sehingga dihasilkan larutan DMSO ester teraktivasi asam folat berwarna merah-coklat. Kitosan (60 mg) dilarutkan dalam 15 mL buffer asam asetat-natrium asetat pH 7,4. Larutan DMSO ester teraktivasi asam folat kemudian ditambahkan larutan kitosan pada ruang gelap dalam suhu ruang, kemudian diaduk selama 24 jam. pH larutan disesuaikan hingga pH 9,0 dengan penambahan NaOH 0,1 M. Garam asam fosfat dihilangkan dengan proses dialisis dalam PBS selama 3 hari dan 3 hari selanjutnya dalam air suling. Larutan disentrifugasi dan endapan yang dihasilkan dikarakterisasi dengan FTIR, Spektrofotometer UV-Vis, dan zeta potensial.

Sintesis Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) Termuat Kurkumin (Cur@NLCs)

Material Cur@NLCs dibuat dengan metode emulsi-evaporasi-solidifikasi berdasarkan penelitian [Elkhateeb et al. \(2023\)](#). Kurkumin dilarutkan dalam 7% *gliseril monostearat* (lipid padat), 3% *capric triglyceride* (lipid cair), dan 5% lesitin dalam 15% (b/v) etanol 70%. Selanjutnya, fase organik dipanaskan hingga 70 °C, sedangkan fase air, terdiri dari 2% tween 80 (surfaktan) terlarut dalam 67,5% akuades juga dipanaskan hingga 70 °C. Fase organik yang terbentuk ditambahkan ke fase air tetes demi tetes pada suhu 70 °C selama 3 jam 1000 rpm. Campuran disonikasi selama 15 menit pada 7 kHz. Suspensi Cur@NLCs berwarna kuning yang diperoleh kemudian dilakukan karakterisasi menggunakan FTIR, PSA, Spektrofotometer UV-Vis, dan zeta potensial.

Pelapisan Chi-FA pada Cur@NLCs menjadi Cur@NLCs-Chi-FA

Modifikasi permukaan Cur@NLCs dengan Chi-FA mengikuti penelitian dari Hassan *et al.*, (2024). Material Cur@NLCs didispersikan dalam larutan Chi-FA 1% (b/v) 10 mL yang telah disesuaikan pH nya menjadi 6 dan telah diaduk semalaman. Rasio penggunaan material ini dilakukan dengan perbandingan 1:10 (Chi-FA:Cur@NLCs; v/v). Campuran diaduk dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 1 jam pada suhu 37 °C. Hasil modifikasi kemudian dilakukan karakterisasi menggunakan FTIR, PSA, TEM, dan zeta potensial.

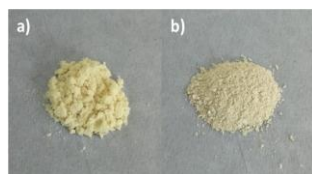
In Vitro Studi Pelepasan (*Release*) Obat dan Sitotoksik

Studi pelepasan obat mengikuti penelitian Rahman *et al.* (2023) melalui dialisis. Sebanyak 1 mg/mL Cur@NLCs-Chi-FA ditambahkan dalam buffer pH yang berbeda (1,2; 6,8; dan 7,4). Media disolusi dipanaskan pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dengan kecepatan 100 rpm. Sampel diambil pada interval waktu yang ditentukan (0; 1; 2; 3; 5; 7; 12; 24; 36; 48; dan 72 jam), kemudian diukur menggunakan UV-Vis pada panjang gelombang λ 420 nm. Studi rilis dilakukan dengan menggunakan dua perlakuan. Perlakuan pertama dengan menggunakan media pH 1,2 (2 jam), pH 7,4 (5 jam), dan pH 6,8 (65 jam). Perlakuan kedua menggunakan media pH 1,2 (2 jam), pH 7,4 (70 jam). Uji aktivitas sitotoksik dilakukan dengan memodifikasi penelitian Wati *et al.* (2016). Kultur sel T-47D diamati di bawah mikroskop inverted. Media kultur yang telah konfluen dibuang dan dicuci dengan PBS. Sel kemudian diberikan tripsin EDTA 0,25% dan diinkubasi di dalam inkubator CO₂ selama 3 menit. Sel didistribusikan ke dalam sumuran (10.000 sel/sumuran). Sel diinkubasi selama 24 jam di dalam inkubator CO₂. Larutan uji dibuat stok dalam pelarut DMSO dan diencerkan menggunakan media kultur sesuai seri konsentrasi yang ditentukan. Sel dicuci dengan PBS kemudian larutan uji dimasukkan ke dalam sumuran (*triplo*). Sel diinkubasi kembali selama 24 jam di dalam incubator CO₂. Setelah inkubasi, larutan uji dibuang dan ditambahkan pereaksi MTT (100 μ L/sumuran). Pereaksi *stopper* ditambahkan setelah 3 jam inkubasi dengan MTT dan diinkubasi semalaman pada suhu kamar dan terlindung dari cahaya. Pada akhir inkubasi, *plate* digoyang dengan *horizontal shaker* selama 10 menit kemudian dibaca dengan *ELISA reader* pada panjang gelombang 595 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis Kitosan dari Cangkang Keong Mas

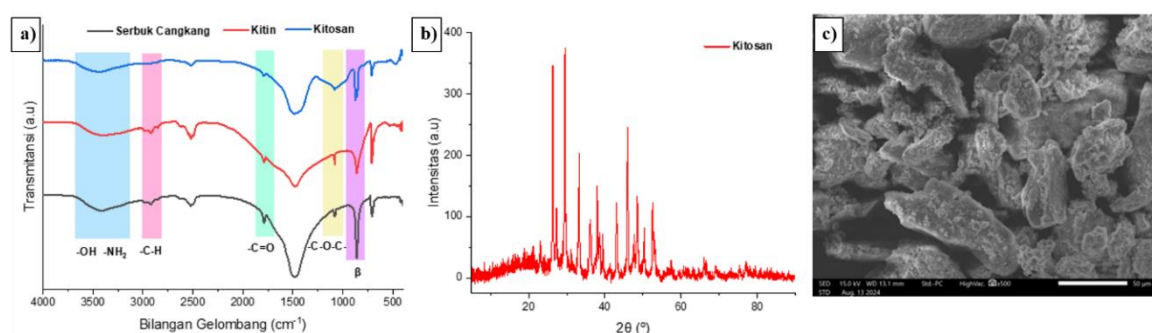
Cangkang keong mas disintesis dengan melakukan preparasi sampel terlebih dahulu. Cangkang keong mas didapatkan di daerah Bejaten, Pabelan, Semarang. Cangkang dibersihkan dan dilakukan penghalusan. Serbuk cangkang dilakukan pengayakan 200 mesh untuk mendapatkan ukuran yang hampir seragam. Serbuk kemudian dilakukan tahap deproteinasi dengan NaOH 3% untuk mereduksi protein dan dilanjutkan tahapan demineralisasi dengan HCl 1,25 N untuk menghilangkan mineral yang terkandung dalam cangkang. Serbuk kitin yang didapatkan kemudian dilakukan tahapan deasetilasi atau pelepasan gugus asetil dengan basa kuat pada suhu tinggi untuk mendapatkan kitosan. Kitosan yang didapatkan berupa serbuk berwarna putih kecoklatan (*Gambar 1b*) memiliki nilai derajat deasetilasi sebesar 76,55%. Warna dan nilai tersebut telah sesuai SNI 7949:2022 (*Gambar 1a*). Kitosan yang didapatkan pada penelitian ini memiliki rendemen sebesar 32,28%. Data rendemen pada sintesis kitosan dari cangkang keong mas ditunjukkan pada *Tabel S1*.



Gambar 1. (a) Perbandingan kitosan komersial dan (b) kitosan hasil sintesis.

Keberhasilan sintesis kitosan dilihat dari hasil karakterisasi menggunakan FTIR, XRD, dan SEM. Hasil karakterisasi ditunjukkan pada *Gambar 2*. Berdasarkan hasil spektra FTIR kitosan (*Gambar 2a*) menunjukkan pita serapan pada daerah 3447 cm^{-1} yang memungkinkan adanya tumpang tindih antara gugus -OH dan -NH_2 (Aboelela *et al.*, 2023). Serapan pada 2926 cm^{-1} menunjukkan vibrasi dari -C-H (Soma *et al.*, 2018). Selain itu, penurunan intensitas serapan -C=O pada 1792 cm^{-1} yang mengindikasikan bahwa gugus karbonil amida (-NHCOCH_3) kitin telah terhidrolisis (Fatnah *et al.*, 2020). Serapan yang muncul pada 1123 cm^{-1} dan 1056 cm^{-1} merupakan ikatan -C-O-C- , serta pita serapan pada 847 cm^{-1} merupakan ikatan β -1,4-glikosidik pada kitosan

(Mashuni *et al.*, 2022). Pada spektra kitosan, terdapat serapan pada 1500 cm^{-1} yang kemungkinan menunjukkan adanya impurities, yang juga terkonfirmasi melalui karakterisasi XRD (Gambar 2b). Berdasarkan hasil analisis XRD, terdapat puncak pada $9,4^\circ$ dan $18,9^\circ$ yang berdasarkan penelitian dari Alimi *et al.* (2023) merupakan puncak khas dari kitosan. Selain itu, kitosan berdasarkan *Joint Committee on Powder Diffraction Standards* (JCPDS) No.39-1894 memiliki puncak spesifik pada $2\theta = 15,0^\circ$; $20,4^\circ$; $23,0^\circ$; $25,0^\circ$; dan $29,0^\circ$. Penelitian ini diperoleh beberapa puncak spesifik dari kitosan pada $2\theta = 23,1^\circ$ serta $29,5^\circ$ yang memiliki intensitas cukup tinggi. Merujuk data JCPDS No.83-0578 pada $2\theta = 29,0^\circ$ juga merupakan puncak spesifik dari CaCO_3 . Puncak dengan intensitas yang tinggi juga ditunjukkan pada $2\theta = 26,3^\circ$. Puncak ini merupakan puncak spesifik dari SiO_2 ($2\theta = 26,6^\circ$) berdasarkan JCPDS No.46-1045. Kitosan merupakan polimer dengan kristanilitas yang rendah dan cenderung berbentuk amorf. Struktur amorf ini dapat meningkatkan laju disolusi superior kurkumin. Namun, struktur kitosan yang diperoleh merupakan campuran dari kristal dan amorf dengan indeks kristanilitas sebesar 23,38%. Analisis morfologi menggunakan SEM (Gambar 2c) menunjukkan bahwa kitosan hasil sintesis memiliki karakteristik material berpori dengan permukaan kasar yang tidak seragam. Selain itu, pengukuran SEM mengindikasikan bahwa kitosan masih mengandung unsur Ca dan Si dengan persentase massa masing-masing sebesar $13,22 \pm 0,36\%$ dan $9,19 \pm 0,28\%$.

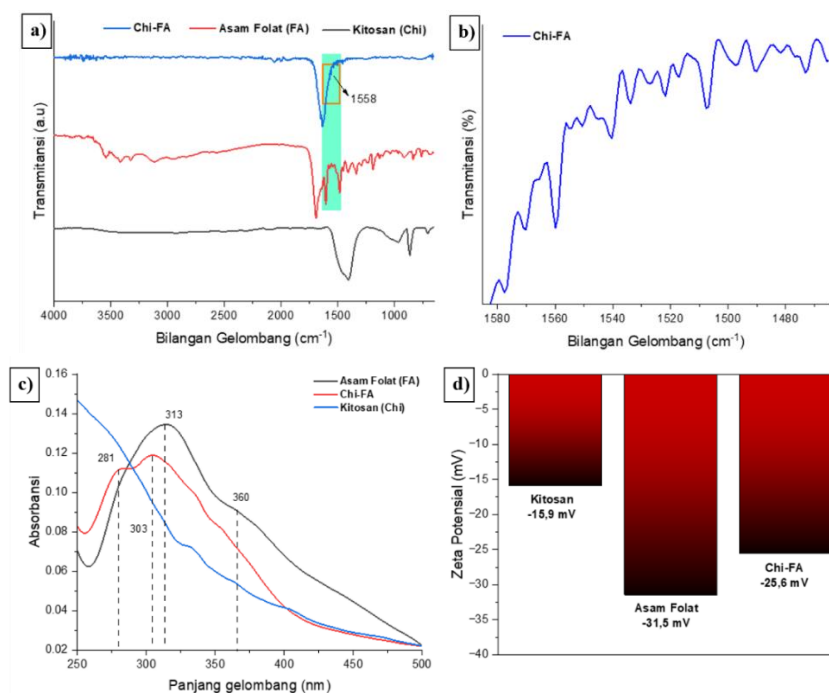


Gambar 2. (a) Hasil karakterisasi FTIR kitosan hasil sintesis, (b) XRD kitosan hasil sintesis, dan (c) SEM kitosan hasil sintesis dari cangkang keong mas.

Sintesis Chi-FA

Konjugasi kitosan pada asam folat dilakukan dengan menjalankan reaksi coupling. EDC/NHS digunakan dalam kondisi gelap untuk mengaktifasi gugus karboksil asam folat, mengakibatkan perubahan warna dari kuning menjadi merah bata setelah pengadukan selama 24 jam. Asam folat teraktivasi kemudian bereaksi dengan gugus O-H dari kitosan, membentuk gugus ester yang stabil (Zhao *et al.*, 2022). Konjugat yang terbentuk didialisis dengan PBS pH 7,4 dan akuades selama 6 hari untuk menghilangkan sisa EDC/NHS yang tidak bereaksi (Belloti *et al.*, 2021). Chi-FA yang dihasilkan kemudian dikarakterisasi menggunakan FTIR, spektrofotometer UV-Vis, dan analisis zeta potensial, yang hasilnya ditunjukkan pada Gambar 3.

Hasil karakterisasi FTIR (Gambar 3ab) menunjukkan keberhasilan melalui kemunculan serapan pada daerah 1558 cm^{-1} yang merupakan serapan khas dari gugus amida yang terbentuk setelah proses konjugasi (Kumbhar *et al.*, 2022). Hasil spektra juga menunjukkan hilangnya serapan kitosan pada 1500 cm^{-1} yang sebelumnya diasumsikan oleh serapan dari impurities. Hal ini menunjukkan bahwa impurities dimungkinkan telah berkurang secara signifikan akibat proses dialisis. Konfirmasi keberhasilan penkonjugasian juga dapat dilakukan dengan mengukur panjang gelombang melalui spektrofotometer UV-Vis pada media asam asetat 1% (Gambar 3c). Kitosan memiliki serapan yang menaik, sedangkan asam folat memiliki serapan pada 313 nm dan 360 nm. Serapan Chi-FA menunjukkan puncak dari 313 nm menjadi 303 nm dan kemunculan puncak pada 281 nm. Puncak ini menunjukkan keberhasilan pengkonjugasian kitosan pada asam folat. Hal ini juga sesuai dengan penelitian dari Zu *et al.* (2011). Keberhasilan ini juga terlihat dari penurunan nilai zeta potensial (Gambar 3d) yang terjadi setelah konjugasi, di mana nilai zeta potensial menurun dari $-31,5\text{ mV}$ menjadi $-25,6\text{ mV}$. Penurunan ini disebabkan oleh pengaruh muatan kitosan yang berinteraksi dengan asam folat (Ullah *et al.*, 2022).



Gambar 3. (a) Hasil karakterisasi FTIR (b) perbesaran spektra FTIR Chi-FA pada 1600 – 1300 cm⁻¹ (c) spektrofotometer UV-Vis , dan (d) zeta potensial dari Chi-FA.

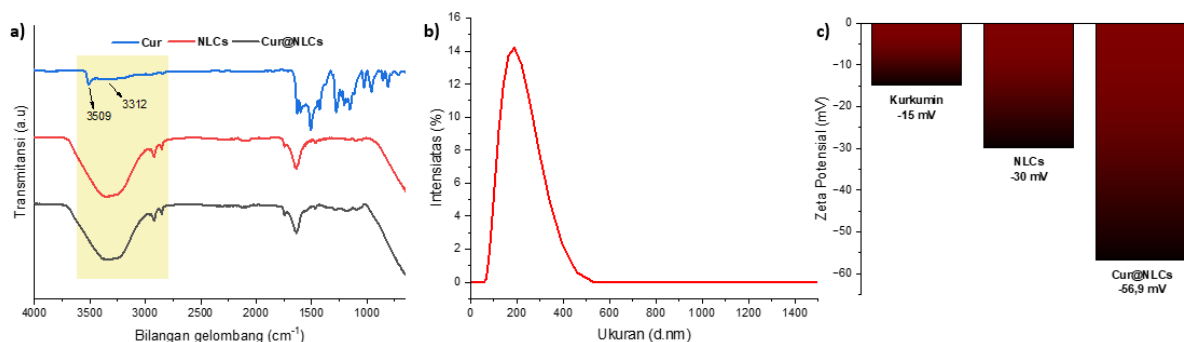
Sintesis Cur@NLCs

Sintesis NLCs kosong dan Cur@NLCs dilakukan melalui metode emulsi-evaporasi-solidifikasi dengan membuat fasa air dan fasa organik. Fasa air dibuat dengan menggunakan tween 80 sebagai surfaktan dengan media akuades. Fasa organik dibuat dengan menggunakan lesitin (surfaktan), gliserol monostearat (lipid padat), *caprylic triglyceride* (lipid cair) dalam media etanol 70%. Fase air kemudian dimasukkan perlahan ke dalam fase organik dan dilakukan sonikasi untuk menghomogenkan campuran, sehingga diperoleh ukuran nano (Ramadhan *et al.*, 2024). Hasil sintesis didapatkan NLCs dan Cur@NLCs masing-masing berupa larutan kental berwarna putih susu dan jingga yang ditunjukkan pada Gambar 4. Hasil sintesis Cur@NLCs menunjukkan warna kurkumin yang menonjol.



Gambar 4. (a) Hasil sintesis NLCs dan (b) Cur@NLCs.

Indikator keberhasilan sintesis Cur@NLCs diperoleh dengan pengujian FTIR, PSA, dan zeta potensial. Hasil karakterisasi ini ditunjukkan pada Gambar 5.

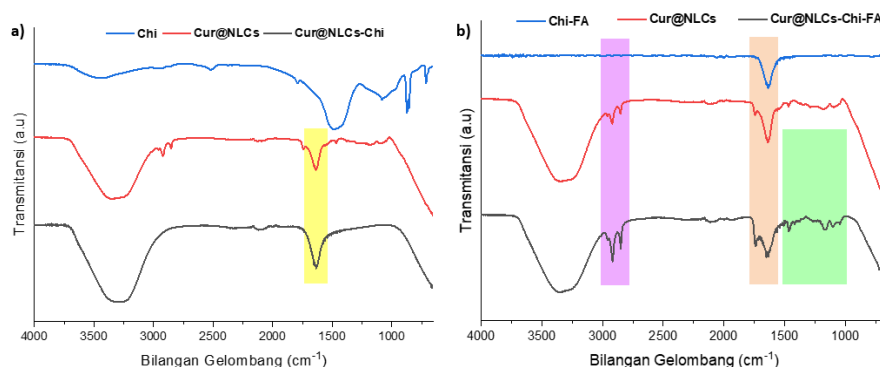


Gambar 5. (a) Hasil karakterisasi FTIR, (b) distribusi ukuran partikel, dan (c) zeta potensial dari kurkumin, NLCs, dan Cur@NLCs.

Berdasarkan serapan FTIR (**Gambar 5a**), kurkumin menunjukkan puncak pada serapan 3509 cm^{-1} dan pita lebar pada 3312 cm^{-1} yang menunjukkan adanya kelompok gugus -OH . Hilangnya puncak serapan gugus -OH pada 3509 cm^{-1} ini pada Cur@NLC menunjukkan interaksi dengan lipid melalui ikatan hidrogen antarmolekul (Selvaraj and Yoo, 2019). Ketidakhadiran puncak baru/pelebaran puncak dari NLCs menjadi Cur@NLCs menunjukkan bahwa proses yang dilakukan tidak mempengaruhi struktur kurkumin. Berdasarkan pengukuran distribusi ukuran partikel (**Gambar 5b**), Cur@NLCs memiliki ukuran rata-rata sebesar $174,4\text{ nm}$ dengan nilai PDI sebesar $0,199$. Kecilnya nilai PDI menunjukkan distribusi partikel yang semakin homogen (Elkhateeb *et al.*, 2023). Material NLCs dilakukan pengukuran nilai zeta potensial (**Gambar 5c**) dan menunjukkan peningkatan nilai zeta potensial setelah termuat oleh kurkumin dari -30 mV menjadi $-56,9\text{ mV}$. Peningkatan ini menunjukkan keberadaan kurkumin yang terhimpit di sekitar permukaan NLCs. Pengukuran kapasitas pemuatan dan Cur@NLCs diuji menggunakan instrumen UV-Vis. Pengukuran dilakukan setelah sentrifugasi dengan absorbansi diukur pada puncak serapan kurkumin (420 nm). Hasilnya menunjukkan % *drug loading* sebesar $4,46\%$ dan % *encapsulation efficiency* mencapai $94,40\%$. Nilai ini mendekati hasil yang dilaporkan oleh Elkhateeb *et al.* (2023), yaitu $3,09\%$ untuk *drug loading* dan $95,84\%$ untuk *encapsulation efficiency*.

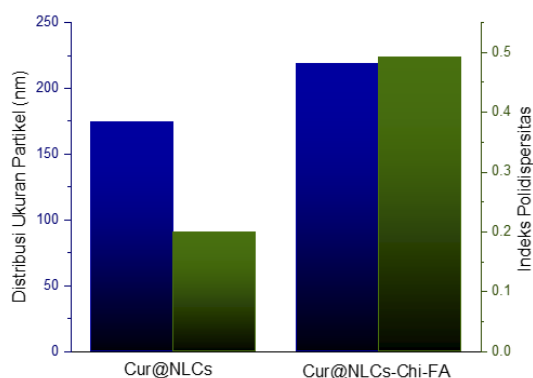
Sintesis Cur@NLCs-Chi-FA

Modifikasi Cur@NLCs dengan Chi-FA dilakukan dengan melarutkan Chi-FA dalam asam asetat 1% dan ditetaskan secara perlahan pada dispersi Cur@NLCs. Penelitian ini juga dilakukan pelapisan Cur@NLCs dengan kitosan tanpa asam folat untuk mengetahui perbandingan hasil yang didapatkan dengan perbandingan $1:10$ (Kitosan:Cur@NLCs; v/v). Hasil menunjukkan warna kurkumin mengalami pemudaran setelah dilakukan pelapisan dengan kitosan. Hal ini menunjukkan bahwa permukaan terluar dari Cur@NLCs telah terlapisi. Keberhasilan sintesis Cur@NLCs-Chi dan Cur@NLCs-Chi-FA diidentifikasi dengan pengujian FTIR untuk mengetahui gugus fungsinya. Hasil karakterisasi FTIR ditunjukkan pada **Gambar 6**.



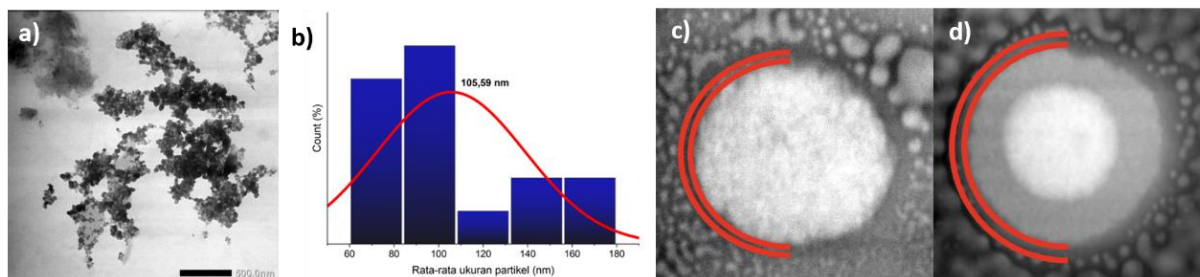
Gambar 6. (a) Hasil spektra FTIR Cur@NLCs-Chi dan (b) Cur@NLCs-Chi-FA.

Keberhasilan pelapisan kitosan dapat dilihat dari penajaman pada puncak serapan 1636 cm^{-1} yang diberikan oleh kitosan. Keberhasilan pelapisan Chi-FA juga dapat dilihat dari penajaman puncak serapan sekitar $2800 - 2900\text{ cm}^{-1}$, $1600 - 1700\text{ cm}^{-1}$, dan munculnya serapan-serapan pada daerah $1000 - 1500\text{ cm}^{-1}$ yang disumbangkan oleh asam folat. Hasil sintesis dilakukan pengukuran distribusi ukuran partikel untuk mengetahui distribusi ukuran dari material yang disintesis. Hasil karakterisasi PSA ditunjukkan pada **Gambar 7**.



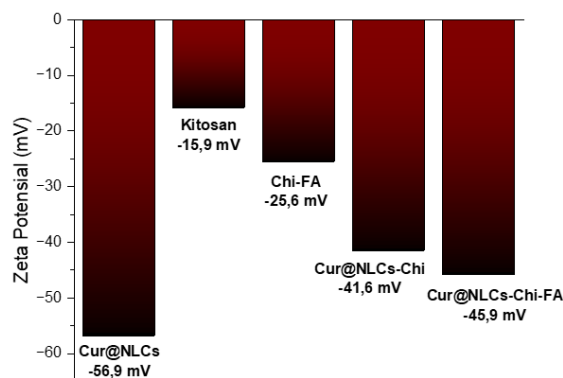
Gambar 7. Hasil karakterisasi PSA (warna biru) dan PDI (warna hijau) Cur@NLCs dan Cur@NLCs-Chi-FA.

Rentang ukuran partikel NLCs berada pada 10 – 1000 nm. Hasil pengujian menunjukkan modifikasi pelapisan meningkatkan distribusi ukuran partikelnya. Pelapisan Cur@NLCs dengan Chi-FA meningkatkan ukurannya dari 174,4 nm menjadi 258,8 nm. Selain itu, nilai PDI juga mengalami peningkatan menjadi 0,492. Ukuran material Cur@NLCs-Chi-FA secara spesifik, morfologi, dan keberhasilan pelapisan terkonfirmasi berdasarkan analisis TEM. Hasil karakterisasi TEM ditunjukkan pada [Gambar 8](#).



Gambar 8. (a) Material Cur@NLCs-Chi-FA perbesaran 500 nm, (b) analisis ukuran rata-rata material, and (c) konfirmasi pelapisan dan (d) morfologi material.

Material Cur@NLCs-Chi-FA memiliki ukuran rata-rata sebesar 105,5 nm. Material berbentuk bulat dengan dua model NLCs teridentifikasi *homogeneous matrix model* (c) dan *drug enriched core model* (d). Model tersebut memiliki keuntungannya masing-masing. Kurkumin yang merata pada NLCs menunjukkan stabilitas yang tinggi dan potensi pelepasan yang terkontrol (lebih lambat). Sedangkan pada model kurkumin yang berada di NLCs memberikan perlindungan obat dari degradasi yang lebih baik. *Homogeneous matrix model* dimungkinkan terbentuk lebih dominan dibandingkan *drug enriched core model*. Hal ini diketahui berdasarkan hasil pengujian zeta potensial Cur@NLCs yang lebih negatif daripada NLCs. Pelapisan kitosan dan Chi-FA pada Cur@NLCs mempengaruhi kestabilan material. Kestabilan material dapat dilihat dari muatan material yang diketahui melalui pengukuran zeta potensial. Penggunaan zeta potensial bertujuan untuk mengetahui gaya tarik/tolak partikel dari material yang disintesis. Hasil karakterisasi zeta potensial ditunjukkan pada [Gambar 9](#).



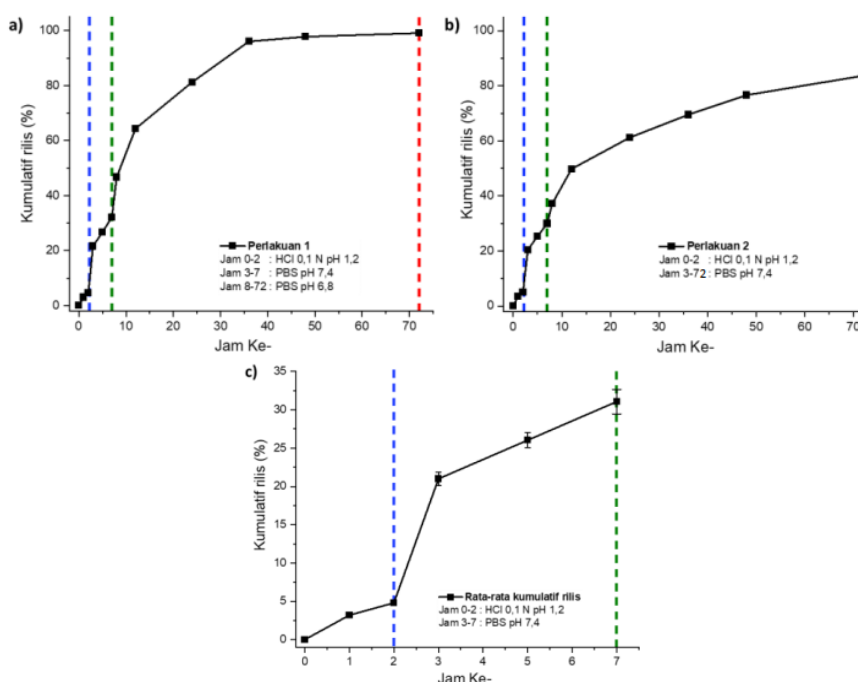
Gambar 9. Hasil pengujian zeta potensial Cur@NLCs-Chi dan Cur@NLCs-Chi-FA.

Material Cur@NLCs yang dimodifikasi dengan kitosan menunjukkan penurunan nilai zeta potensial menjadi -41,6 mV akibat pengaruh kitosan tersintesis yang memiliki muatan -15,9 mV. Material Cur@NLCs yang ter-coating Chi-FA juga mengalami penurunan nilai zeta potensial dari -56,9 mV menjadi -45,9 mV. Hasil ini menunjukkan bahwa modifikasi ini cukup baik, karena partikel saling tolak menolak dalam medium dispersi. Nilai zeta potensial dengan nilai absolut >30 mV menunjukkan kondisi stabil, sementara nilai potensial zeta yang rendah berpotensi menyebabkan flokulasi ([Kepekci et al., 2021](#)).

Studi Pelepasan (*Release*) Obat

Uji rilis secara *in vitro* dilakukan dengan mensimulasikan material ketika dikonsumsi secara oral sehingga material termuat kurkumin akan melalui saluran pencernaan (lambung dan usus) sampai menuju lingkungan sel kanker. Uji ini dilakukan dengan menggunakan 3 variasi pH buffer diantaranya HCl 0,1 N pH 1,2 (lambung), PBS pH 7,4 (normal dan usus), dan PBS pH 6,8 (pH kanker). Sampel dilakukan analisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ 420 nm untuk mengetahui jumlah obat yang dilepaskan. Waktu yang dipergunakan juga

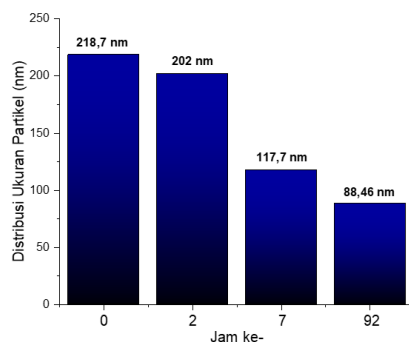
menyesuaikan proses yang terjadi dalam tubuh. Proses pencernaan pada bagian lambung biasanya memerlukan waktu sekitar 2 jam dan akan berlanjut ke bagian usus selama 5 jam. Material setelah melalui simulasi di saluran pencernaan akan terserap ke tubuh dan menuju lingkungan sel kanker. Oleh karena itu, uji rilis ini dilakukan dengan 2 perlakuan. Perlakuan pertama (media pH 1,2;7,4;6,8) dilakukan untuk mengetahui kondisi pelepasan apabila material memasuki lingkungan kanker (pH 6,8) langsung setelah saluran saluran pencernaan setelah jam ke-7, sedangkan perlakuan kedua (media pH 1,2;7,4) dilakukan sebagai simulasi kondisi pelepasan apabila tidak tertuju pada pH kanker pada setelah jam ke-7 hingga ke-72 dan media yang dihunikan tetap buffer pH 7,4. Hasil uji rilis material Cur@NLCs-Chi-FA ditunjukkan pada Gambar 10.



Gambar 10. Hasil Uji rilis material Cur@NLCs-Chi-FA (a) perlakuan 1, (b) perlakuan 2, dan (c) rata-rata kumulatif rilis perlakuan 1 dan 2 pada jam ke 0-7.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada pH 1,2 (kondisi lambung), material Cur@NLCs dapat menekan pelepasan kurkumin dengan baik, yaitu sekitar 4,8%. Pelepasan kurkumin pada pH 6,8 (perlakuan satu) menunjukkan hasil pelepasan hingga 99,13% pada jam ke-72 yang ditunjukkan pada Tabel S2. Hasil yang berbeda dilihat dari variasi dua (PBS 1,2; 7,4) pada pH 7,4 menunjukkan pelepasan yang lebih kecil (83,65%) yang ditunjukkan pada Tabel S3. Modifikasi permukaan menggunakan Chi-FA pada Cur@NLCs dapat menekan pelepasan kurkumin di pH 1,2 dan 7,4. Hal tersebut menunjukkan keberhasilan kontrol dan penargetan berdasarkan pH yang dibuat. Hyun *et al.* (2022) menyatakan bahwa material Cur@NLCs tanpa adanya modifikasi yang dilakukan studi rilis pada buffer pH 1,2 menunjukkan kenaikan kumulatif rilis sebesar 6%. Kondisi pencernaan usus, pelepasan kurkumin dapat mencapai 95% (Tang *et al.*, 2023). Hasil yang didapatkan pada penelitian ini menunjukkan nilai yang lebih kecil sehingga dapat diasumsikan bahwa modifikasi pelapisan Chi-FA dapat berperan dengan baik dalam menekan pelepasan. Proses rilis juga dilakukan pengujian distribusi ukuran partikel (PSA) pada jam ke-2, 7, dan 96 untuk menganalisis degradasi material. Hasil pengukuran PSA dapat dilihat pada Gambar 11.

Pengukuran ukuran partikel ketika uji rilis bertujuan untuk mengetahui kondisi material melalui ukurannya. Hasil menunjukkan pada kondisi lambung (jam ke-2) mengalami sedikit penurunan dari 218,7 nm menjadi 202 nm. Ukuran ini menunjukkan ketika perpindahan antara pH 1,2 ke-7,4 masih terdapat material Chi-FA. Pengujian pada jam ke-7 (perpindahan pH 7,4 ke-6,8) juga mengalami penurunan hingga 117,7 nm. Penurunan ini cukup drastis sehingga dimungkinkan material Chi-FA telah terdegradasi. Pengukuran juga dilakukan pada saat jam ke-96 yang menunjukkan ukuran 88,46 nm. Uji toksisitas dilakukan pada material Cur@NLCs-Chi dan Cur@NLCs-Chi-FA pada sel kanker payudara T-47D selama 24 jam. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh penggunaan asam folat dan menguji efikasi obat. Nilai IC_{50} didapatkan melalui pengukuran %viabilitas sel T-47D.



Gambar 11. Hasil PSA material Cur@NLCs-Chi-FA kondisi uji rilis.

Aktivitas sitotoksik dibagi menjadi tiga berdasarkan IC_{50} . Nilai $IC_{50} < 100 \mu\text{g/mL}$ merupakan sitotoksik tinggi, $100 \mu\text{g/mL} < IC_{50} < 1000 \mu\text{g/mL}$ merupakan sitotoksik sedang, dan $IC_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$ tidak memiliki aktivitas sitotoksik. Kurkumin dan Cur@NLCs merupakan material yang memiliki toksisitas rendah pada sel vero (IC_{50} 350.99 $\mu\text{g/mL}$ dan 258.88 $\mu\text{g/mL}$) (Lohan *et al.*, 2023). Material Chi-FA berdasarkan literatur tidak memiliki sitotoksitas dan dapat meningkatkan penyerapan obat oleh sel (Zoe *et al.*, 2023). Modifikasi pelapisan kitosan dan Chi-FA pada material Cur@NLCs dapat meningkatkan toksisitas pada sel T-47D. Peningkatan tersebut dapat dilihat dari menurunnya nilai IC_{50} menjadi $\pm 12 \mu\text{g/mL}$. Hal ini menunjukkan bahwa modifikasi yang dilakukan dapat mempermudah obat masuk dalam sel kanker. Nilai IC_{50} antara material Cur@NLCs-Chi (Tabel S4–S6) dan Cur@NLCs-Chi-FA (Tabel S7–S9) menunjukkan hasil yang tidak cukup berbeda yang ditunjukkan pada Tabel 1. Hasil ini dikonfirmasi oleh penelitian dari Patel *et al.* (2024). Penghantaran obat berbasis NLCs termodifikasi Chi-FA telah diteliti sebelumnya dengan senyawa aktif *stylosin* dengan konsentrasi 100 – 200 $\mu\text{g/mL}$ menunjukkan keamanannya dalam menghambat sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal (Sadeghi *et al.*, 2023).

Tabel 1. Aktivitas sitotoksik beberapa material.

Material	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Waktu	Jenis Sel	Referensi
Cur	26.36	24 jam	T-47D	Widyananda <i>et al.</i> (2018)
Cur	44.80	72 jam	MCF-7	Saedi <i>et al.</i> (2018)
Cur@NLCs	29.90	72 jam	MCF-7	Saedi <i>et al.</i> (2018)
Cur@NLCs-Chi	12.46	24 jam	T-47D	Riset ini
Cur@NLCs-Chi-FA	12.87	24 jam	T-47D	Riset ini

KESIMPULAN

Sintesis kitosan dari cangkang keong mas berhasil dilakukan dengan rendemen 32,28%, menghasilkan material berwarna putih kecoklatan. Keberhasilan sintesis ini terkonfirmasi melalui analisis FTIR, XRD, SEM, dan pengukuran zeta potensial. Material Cur@NLCs-Chi-FA juga terkonfirmasi melalui analisis gugus fungsi di FTIR, peningkatan distribusi ukuran partikel, nilai zeta potensial, serta analisis TEM. Keberadaan kitosan yang terkonjugasi dengan asam folat terbukti efektif dalam menekan pelepasan kurkumin pada PBS dengan pH 1,2 dan 7,4, serta menyebabkan lonjakan pelepasan pada pH 6,8. Berdasarkan uji sitotoksitas material, modifikasi pelapisan pada NLCs dapat meningkatkan toksisitas yang ditandai dengan menurunnya nilai IC_{50} . Hal tersebut menunjukkan modifikasi yang dilakukan dapat mengontrol dan menargetkan pada sel kanker.

INFORMASI PENDUKUNG

Tabel S1 – S9 tersedia dalam Informasi Tambahan (*Supplementary Information*) yang dapat dilihat pada tautan <https://jurnal.uns.ac.id/alchemy/article/view/92355/supp.info>.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didukung oleh program Ucapan terima kasih disampaikan kepada Belmawa Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi serta Universitas Sebelas Maret yang telah mendanai penelitian ini dengan skim PKM-RE 2024 dengan nomor kontrak 2546/E2/DT.01.00/2024.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam artikel ini.

KONTRIBUSI PENULIS

HHM: Konseptualisasi, Metodologi, Analisis Formal, Penyelidikan; PF: Penyelidikan, Validasi, Menulis – Draf Asli; RS: Penyelidikan, Menulis – Tinjauan dan Penyuntingan, Administrasi Proyek; MNM: Penyelidikan, Sumber Daya, Kurasi Data, Visualisasi; HAH: Penyelidikan, Sumber Daya; FRW: Pengawasan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aboeela, M.M., Abd El-Ghany, N.A., and Elsabee, M.Z., 2023. Surface Modification of Polypropylene by Grafting Films for Active Food Packaging. *Egyptian Journal of Chemistry*, 66, 439–458. <https://doi.org/10.21608/EJCHEM.2023.173356.7168>.
- Alimi, B.A., Pathania, S., Wilson, J., Duffy, B., and Frias, J.M.C., 2023. Extraction, Quantification, Characterization, and Application in Food Packaging of Chitin and Chitosan from Mushrooms: A Review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 237, 124195. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124195>.
- Anand, U., Dey, A., Chandel, A.K.S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D.K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J.K., Dewanjee, S., Vallamkondu, J., and Pérez de la Lastra, J.M., 2023. Cancer Chemotherapy and beyond: Current Status, Drug Candidates, Associated Risks and Progress in Targeted Therapeutics. *Genes and Diseases*, 10, 1367–1401. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>.
- Ariyanti, A., Masruriati, E., Imadahidayah, T., and Sulistianingsih, E.N., 2020. Pemanfaatan Kitosan dari Cangkang Kerang Bulu (*Anadara antiquata*) sebagai Pengawet Ikan Pari (*Dasyatis sp.*) dan Udang Vaname (*Litopenaeus vannamei*). *Riset Informasi Kesehatan*, 9, 12–21. <https://doi.org/10.30644/rik.v9i1.241>.
- Aspadih, V., Fristiody, A., and Wahyuningrum, S.N., 2020. Review Artikel: Penggunaan Lipid Asam Stearat dalam Sistem Penghantaran Obat Berbasis Nanopartikel. *Media Farmasi*, 16, 141–154. <https://doi.org/10.32382/mf.v16i2.1622>.
- Ayu, L. S., Rosida, D. F., Kongpichitchoke, T., Priyanto, A. D., and Putra, A. Y. T., 2023. Physicochemical Properties of Golden Apple Snail (*Pomacea canaliculata*) Shell Chitosan. *Food Science and Technology Journal (Foodscitech)*, 6, 51–60.
- Barcelos, K.A., Mendonça, C.R., Noll, M., Botelho, A.F., Francischini, C.R.D., and Silva, M.A.M., 2022. Antitumor Properties of Curcumin in Breast Cancer Based on Preclinical Studies: A Systematic Review. *Cancers*, 14, 1–36. <https://doi.org/10.3390/cancers14092165>.
- Bellotti, E., Cascone, M.G., Barbani, N., Rossin, D., Rastaldo, R., Giachino, C., and Cristallini, C., 2021. Targeting Cancer Cells Overexpressing Folate Receptors with New Terpolymer-Based Nanocapsules: Toward a Novel Targeted DNA Delivery System for Cancer Therapy. *Biomedicines*, 9, 1275. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091275>.
- Elkhateeb, O., Badawy, M.E.I., Tohamy, H.G., Abou-Ahmed, H., El-Kammar, M., and Elkhennany, H., 2023. Curcumin-Infused Nanostructured Lipid Carriers: A Promising Strategy for Enhancing Skin Regeneration and Combating Microbial Infection. *BMC Veterinary Research*, 19, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03774-2>.
- Fatnah, N., Azizah, D., and Cahyani, M.D., 2020. Synthesis of Chitosan from Crab's Shell Waste (*Portunus pelagicus*) in Mertasinga-Cirebon. In: *International Conference on Progressive Education*. ICOPE, 2019, pp. 370–375. <https://doi.org/10.2991/assehr.k.200323.152>.
- Fauziah, N.A.N., Priani, S.E., and Mulyanti, D., 2022. Kajian Pengembangan Sediaan Nanokapsul Terkonjugasi Asam Folat untuk Penghantaran Tertarget Agen Sitotoksik pada Terapi Kanker. In: *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2, 281–290. <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4137>.
- Hassan, D.M., El-Kamel, A.H., Allam, E.A., Bakr, B.A., and Ashour, A.A., 2024. Chitosan-Coated Nanostructured Lipid Carriers for Effective Brain Delivery of Tanshinone IIA in Parkinson's Disease: Interplay between Nuclear Factor-Kappa β and Cathepsin B. *Drug Delivery and Translational Research*, 14, 400–417. <https://doi.org/10.1007/s13346-023-01407-7>.
- Hyun, J.E., Yi, H.Y., Hong, G.P., and Chun, J.Y., 2022. Digestion Stability of Curcumin-Loaded Nanostructured Lipid Carrier. *LWT*, 162, 113474. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113474>.
- Jin, K.T., Lan, H.R., Chen, X.Y., Wang, S.B., Ying, X.J., Lin, Y., and Mou, X.Z., 2019. Recent Advances in Carbohydrate-Based Cancer Vaccines. *Biotechnology Letters*, 41, 641–650. <https://doi.org/10.1007/s10529-019-02675-5>.

- Kanani, N., Wardhono, E.Y., Adiwibowo, M.T., Pinem, M.P., Wardalia, W., Demustila, H., Farhan, M., and Anwari, R., 2023. Ekstraksi Kitosan Berbasis Cangkang Keong Mas (*Pomacea canaliculata*) Menggunakan Gelombang Ultrasonikasi. *Jurnal Integrasi Proses*, 12, 73–80. <https://doi.org/10.36055/jip.v12i2.22217>.
- Kepekçi, R.A., Yener İlçe, B., and Demir Kanmazalp, S., 2021. *Plant-Derived Biomaterials for Wound Healing*. Studies in Natural Products Chemistry. pp. 227–264. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819489-8.00001-6>.
- Kumbhar, S.T., Patil, R.Y., Bhatia, M.S., Choudhari, P.B., and Gaikwad, V.L., 2022. Synthesis and Characterization of Chitosan Nanoparticles Decorated with Folate and Loaded with Dasatinib for Targeting Folate Receptors in Cancer Cells. *OpenNano*, 7, 100043. <https://doi.org/10.1016/j.onano.2022.100043>.
- Lohan, S., Verma, R., Kaushik, D., and Bhatia, M., 2023. Optimization and Evaluation of Microwave-Assisted Curcumin-Loaded Nanostructured Lipid Carriers: A Green Approach. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9, 117. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00572-3>.
- Mashuni, M., Ritonga, H., Jahiding, M., and Hamid, F.H., 2022. Sintesis Kitosan dari Kulit Udang sebagai Bahan Membran Elektrode Au/Kitosan/GTA/ACHe untuk Deteksi Pestisida. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 18, 112–121. <https://doi.org/10.20961/alchemy.18.1.56551.112-121>.
- Mursal, I.L.P., and Latipah, T., 2022. Pengaruh Variasi Suhu Deasetilasi terhadap Karakteristik Kitosan dari Limbah Cangkang Siput Sawah (*Filopaludina javanica*). In: *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Hasil Penelitian Program Studi SI Farmasi*. Desember 2022, Tasikmalaya, Indonesia, pp. 304–314.
- Naeeni, N.B., Tabrizi, M.H., Karimi, E., and Ghafaripour, H., 2024. Synthesis and Characterization of Liposomal Nanoparticles Coated with Chitosan–Folate for Efficient Delivery of Lawsone to Pancreatic Cancer Cells. *Polymer Bulletin*, 81, 2671–2683. <https://doi.org/10.1007/s00289-023-04860-z>.
- Narmani, A., Rezvani, M., Farhood, B., Darkhor, P., Mohammadnejad, J., Amini, B., Refahi, S., and Abdi Goushbolagh, N., 2019. Folic Acid Functionalized Nanoparticles as Pharmaceutical Carriers in Drug Delivery Systems. *Drug Development Research*, 80, 404–424. <https://doi.org/10.1002/ddr.21545>.
- Nguyen, D.T., Nguyen, T.P., Dinh, V.T., Nguyen, N.H., Nguyen, K.T.H., Nguyen, T.H., Ngan, T.T., Nhi, T.T.Y., Le, B.H.T., Le Thi, P., Dang, L.H., and Tran, N.Q., 2023. Potential from Synergistic Effect of Quercetin and Paclitaxel Co-Encapsulated in the Targeted Folic–Gelatin–Pluronic P123 Nanogels for Chemotherapy. *International Journal of Biological Macromolecules*, 243, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125248>.
- Patel, P., Raval, M., Airao, V., Ali, N., Shazly, G.A., Khan, R., and Prajapati, B., 2024. Formulation of Folate Receptor-Targeted Silibinin-Loaded Inhalable Chitosan Nanoparticles by the QbD Approach for Lung Cancer Targeted Delivery. *ACS Omega*, 9, 10353–10370. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07954>.
- Rahman, M.A., Ali, Abuzer, Rahamathulla, M., Salam, S., Hani, U., Wahab, S., Warsi, M.H., Yusuf, M., Ali, Amena, Mittal, V., and Harwansh, R.K., 2023. Fabrication of Sustained Release Curcumin-Loaded Solid Lipid Nanoparticles (Cur-SLNs) as a Potential Drug Delivery System for the Treatment of Lung Cancer: Optimization of Formulation and In Vitro Biological Evaluation. *Polymers*, 15, 1–16. <https://doi.org/10.3390/polym15030542>.
- Ramadhan, W., Islami, D., Iballa, B.D.M., Pratama, A., and Rizkiyani, A.D., 2024. Uji Aktivitas Antibakteri Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam. L). *JFARM - Jurnal Farmasi*, 2, 28–35. <https://doi.org/10.58794/jfarm.v2i1.654>.
- Sadeghi, S., Homayouni Tabrizi, M., and Farhadi, A., 2023. Folic Acid-Chitosan Coated Stylosin Nanostructured Lipid Carriers: Fabrication, in Vitro–in Vivo Assessment in Breast Malignant Cells. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 34, 791–809. <https://doi.org/10.1080/09205063.2022.2145868>.
- Saedi, A., Rostamizadeh, K., Parsa, M., Dalali, N., and Ahmadi, N., 2018. Preparation and Characterization of Nanostructured Lipid Carriers as Drug Delivery System: Influence of Liquid Lipid Types on Loading and Cytotoxicity. *Chemistry and Physics of Lipids*, 216, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2018.09.007>.
- Selvaraj, K., and Yoo, B.K., 2019. Curcumin-Loaded Nanostructured Lipid Carrier Modified with Partially Hydrolyzed Ginsenoside. *AAPS PharmSciTech*, 20, 252. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1467-z>.
- Sianipar, E.A., Louisa, M., and Wanandi, S.I., 2018. Kurkumin Meningkatkan Sensitivitas Sel Kanker Payudara terhadap Tamoksifen Melalui Penghambatan Ekspresi P-Glikoprotein dan Breast Cancer Resistance Protein. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 4, 1–11. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2018.v4.i1.9209>.
- Soma, Y.V.A., Daniel, D., and Saleh, C., 2018. Penentuan Derajat Asilasi (DA) dengan Metode Base Line dari Sintesis N-Aldimin Kitosan. *Jurnal Atomik*, 3, 9–12.
- Sudjarwo, S., Bobsaid, J., Windianto, F.R., Rizkyah, C., Shaffiq, N., Putra, A.S., Jaelani, M.I., Zulfah, Y., Nareswari, A.B., Fridayanti, S.I., Devitri, N.A., Yakub, N., Putri, Y.B.P., and Widayawati, R., 2023.

- Improving the Bioavailability of Curcumin in Curcuma Heyneana by Preparing Solid Dispersion. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 10, 23–27. <https://doi.org/10.20473/bikfar.v10i1.44546>.
- Tang, C.H., Chen, H. Le, and Dong, J.R., 2023. Solid Lipid Nanoparticles (SLNs) and Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) as Food-Grade Nanovehicles for Hydrophobic Nutraceuticals or Bioactives. *Applied Sciences (Switzerland)*, 13, 1726. <https://doi.org/10.3390/app13031726>.
- Ullah, S., Azad, A.K., Nawaz, A., Shah, K.U., Iqbal, M., Albadrani, G.M., Al-Joufi, F.A., Sayed, A.A., and Abdel-Daim, M.M., 2022. 5-Fluorouracil-Loaded Folic-Acid-Fabricated Chitosan Nanoparticles for Site-Targeted Drug Delivery Cargo. *Polymers*, 14. <https://doi.org/10.3390/polym14102010>.
- Widyananda, M.H., Puspitarini, S., Rohim, A., Khairunnisa, F.A., Jatmiko, Y.D., Masruri, M., and Widodo, N., 2022. Anticancer Potential of Turmeric (*Curcuma longa*) Ethanol Extract and Prediction of Its Mechanism through the Akt1 Pathway. *F1000Research*, 11, 1000. <https://doi.org/10.12688/f1000research.75735.1>.
- Wijayanti, P.A., Puspaningtyas, A.R., and Pangaribowo, D.A., 2015. Uji Sitotoksitas dan Proliferasi Senyawa 1-(4-Trifluorometilbenzoioksimetil)-5-Fluorourasil terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 3, 419–423.
- World Cancer Research Fund, 2024. *Breast cancer statistics*. <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/breast-cancer-statistics/> (diakses pada 1 November 2024).
- Yeo, S., Kim, M.J., Shim, Y.K., Yoon, I., and Lee, W.K., 2022. Solid Lipid Nanoparticles of Curcumin Designed for Enhanced Bioavailability and Anticancer Efficiency. *ACS Omega*, 7, 35875–35884. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04407>.
- Zhao, Q., Fan, L., Liu, Y., and Li, J., 2022. Recent Advances on Formation Mechanism and Functionality of Chitosan-Based Conjugates and Their Application in o/w Emulsion Systems: A Review. *Food Chemistry*, 380, 131838. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131838>.
- Zoe, L.H., David, S.R., and Rajabalaya, R., 2023. Chitosan Nanoparticle Toxicity: A Comprehensive Literature Review of in Vivo and in Vitro Assessments for Medical Applications. *Toxicology Reports*, 11, 83–106. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.06.012>.
- Zu, Y., Zhao, Q., Zhao, X., Zu, S., and Meng, L., 2011. Process Optimization for the Preparation of Oligomycin-Loaded Folate-Conjugated Chitosan Nanoparticles as a Tumor-Targeted Drug Delivery System Using a Two-Level Factorial Design Method. *International journal of nanomedicine*, 6, 3429–3411. <https://doi.org/10.2147/ijn.s27157>.