

**PENGARUH NATPP DAN KITOSAN DALAM PEMBENTUKAN
NANOPARTIKEL KAFEIN DARI TEH HITAM (*CAMELLIA
SINENSIS (L.) KUNTZE*) KAYU ARO KERINCI DENGAN
MENGUNAKAN METODE GELASI IONIK**

Bettya Untari¹, Ruri Putri Mariska², M. Henityo Agung As'adi³

STIKES Harapan Ibu Jambi

Email: bettyfarma752@gmail.com¹

ABSTRAK

Teh hitam mengandung kafein yang berkhasiat sebagai stimulan sistem saraf pusat dan mempercepat metabolisme (diuretik). Konsumsi kafein berguna untuk meningkatkan kewaspadaan, menghilangkan kantuk dan menaikkan mood. Menurut SNI 01-7152-2006 batas maksimum kafein dalam makanan dan minuman adalah 150 mg/hari dan 50 mg/sajian. Namun, konsumsi kafein dalam jumlah berlebihan juga dapat menimbulkan efek samping. Tujuan pembuatan nanopartikel kafein pada penelitian ini untuk menargetkan kerja kafein pada *site of action* yang spesifik, mengubah parameter farmakokinetik, mengurangi frekuensi pemberian dosis, mengontrol pelepasan obat dan perbaikan pada stabilitas sediaan. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah Gelasi Ionik. Dalam penelitian ini dilakukan ekstraksi, isolasi dan identifikasi kafein dari teh hitam. Dari 100 gram teh hitam diperoleh kristal kafein sebanyak 0,069 gram atau sekitar 0,348%. Hasil identifikasi kemurnian kafein hasil isolasi dengan spektrofotometer uv-vis dan kromatografi lapis tipis (KLT) menunjukkan bahwa kafein yang diperoleh memiliki karakteristik yang mirip dengan kafein standar. Preparasi nanopartikel kafein dilakukan menggunakan metode gelasi ionik dengan polimer NaTPP dan Kitosan serta Tween 80 sebagai *stabilizer*. Formulasi dibuat dengan beberapa variasi konsentrasi polimer. Hasil karakterisasi nanopartikel menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) pada semua formula menunjukkan hasil yang baik dimana termasuk dalam rentang nanopartikel 1-1000 nm. Namun, formula terbaik yaitu pada formula 1 dengan ukuran nanopartikel 83,91 nm dan nilai *Polydispersity Indeks* (PDI) yaitu 0,3867 serta hasil uji zeta potential mendapatkan hasil 8,041 mV. **Kata Kunci:** Gelasi Ionik, Kafein, Kitosan, Nanopartikel, PSA, Teh Hitam.

ABSTRACT

Black tea contains caffeine which is effective as a central nervous system stimulant and speeds up metabolism (diuretic). Consuming caffeine is useful for increasing alertness, eliminating drowsiness and improving mood. According to SNI 01-7152-2006 the maximum limit for caffeine in food and drinks is 150 mg/day and 50 mg/serving. However, consuming excessive amounts of caffeine can also cause side effects. The aim of making caffeine nanoparticles in this research is to target the action of caffeine at a specific site of action, change pharmacokinetic parameters, reduce dosing frequency, control drug release and improve dosage stability. The method used in this research is Ionic Gelation. In this research, extraction, isolation and identification of caffeine from black tea were carried out. From 100 grams of black tea, 0.069 grams of caffeine crystals or around 0.348% are obtained. The results of identifying the purity of isolated caffeine using a UV-vis spectrophotometer and thin layer chromatography (TLC) show that the caffeine obtained has characteristics similar to standard caffeine. Caffeine nanoparticle preparation was carried out using the ionic gelation method with NaTPP polymer and Chitosan and Tween 80 as a stabilizer. Formulations are made with several variations in polymer concentration. The results of nanoparticle characterization using PSA (Particle Size Analyzer) for all formulas showed good results which were included in the 1-1000 nm nanoparticle range. However, the best formula is

formula 1 with a nanoparticle size of 83.91 nm and a Polydispersity Index (PDI) value of 0.3867 and the zeta potential test results obtained a result of 8.041 mV.

Keywords: *Black Tea, Caffeine, Chitosan, Ionic Gelation, Nanoparticles, PSA.*

PENDAHULUAN

Teh hitam (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) yang masuk dalam famili Theaceae diyakini mempunyai manfaat kesehatan, yakni memiliki khasiat sebagai antiinflamasi, anti oksidasi, anti alergi, dan anti obesitas (Wilantari, 2018). Teh merupakan tanaman yang dapat tumbuh dengan baik di daerah yang mempunyai iklim sejuk (Kurnia Ramdan et al., 2022). Indonesia sendiri memiliki banyak daerah yang beriklim sejuk salah satunya adalah kabupaten kerinci yang berada di Provinsi Jambi yang memiliki Perkebunan teh terbesar yakni Perkebunan Teh Kayu Aro. Teh kayu aro tumbuh didataran tinggi yaitu 1400-1700 mdpl dan merupakan teh hitam yang diproduksi dengan sistem CTC. Teh hitam ini memiliki rasa, aroma dan warna air seduhan yang kurang kuat bila dibandingkan dengan teh hitam yang diproses dengan sistem Orthodox (Yulia et al., 2018)

Teh hitam adalah jenis teh yang dibuat melalui proses pelayuan, penggilingan, oksimatis dan pengeringan (Wilantari, 2018). Teh hitam umumnya lebih banyak mengandung kafein, dari pada teh yang tidak berfermentasi (Widodo et al., 2021).

Kafein merupakan salah satu kandungan kimia yang terdapat dalam daun teh dan termasuk dalam senyawa aktif golongan alkaloid. Sifat dari golongan ini pada umumnya tidak mudah menguap dan tidak mudah larut dalam air dan mudah larut dalam pelarut organik, namun kafein sangat mudah larut dalam airpanas dan larut dalam kloroform pada suhu ruang (Kurnia Ramdan et al., 2022). Kafein diserap oleh saluran usus dengan bioavailabilitasnya sebesar 100% dan sangat larut dalam air serta berbagai pelarut organik non-polar. Ketika dikonsumsi secara oral, kafein membutuhkan 30-120 menit untuk mencapai konsentrasi plasma maksimum (Auliansyah & Carolia, 2018). Untuk menjaga agar konsentrasi kafein tetap konstan dalam plasma, maka perlu untuk dibuat dalam bentuk nanopartikel menggunakan polimer agar kafein dilepaskan secara perlahan sehingga dapat bertahan lama dan berefek lama sesuai yang diharapkan (Saputri et al., 2022).

Nanopartikel adalah partikel berukuran 10-1000 nanometer berguna untuk memodifikasi sistem penghantaran obat sehingga dapat memperbaiki absorpsi suatu senyawa makromolekul (Wirasti et al., 2021). Polimer yang dapat diaplikasikan dalam formulasi nanopartikel salah satunya adalah Kitosan dengan agen ikatan silang Natrium Tripolyphospat (NaTPP) (Samudra et al., 2021).

Tujuan pembuatan nanopartikel pada penelitian ini untuk mengurangi toksisitas dan meminimalkan efek samping dari kafein sehingga menargetkan kerja obat pada site of action yang spesifik. Selain itu, dapat mengurangi dosis dengan adanya perubahan pada parameter farmakokinetik, mengurangi frekuensi pemberian dosis dengan mengontrol pelepasan obat dan perbaikan pada stabilitas sediaan (Yunida et al., 2021).

Salah satu metode yang digunakan untuk sintesis nanopartikel kitosan adalah metode Gelasi Ionik. Gelasi ionik merupakan metode yang menarik perhatian peneliti dikarenakan prosesnya yang sederhana, serta dapat dikontrol dengan mudah. Prinsip pembentukan

nanopartikel pada metode ini adalah terjadinya interaksi elektrostatik antara gugus amina pada kitosan yang 3 bermuatan positif dengan polianion NaTPP yang bermuatan negatif membentuk struktur intramolekul tiga dimensi (Putri et al., 2019). Pembentukan ikatan sambung silang ini akan memperkuat kekuatan mekanis dari partikel yang terbentuk sehingga dapat membentuk kompleks dengan ukuran dalam rentang nanopartikel (Windy et al., 2022).

Berdasarkan studi literatur tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait pengaruh polimer kitosan dan NaTPP terhadap pembentukan nanopartikel kafein pada ekstrak tanaman teh hitam (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) serta mengkaraktarisasinya.

METODE

a. Waktu dan tempat penelitian

Waktu penelitian telah dilaksanakan pada bulan April 2024 sampai Juli 2024. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Penelitian STIKES Harapan Ibu Jambi. Determinasi sampel dilakukan di Laboratorium Sistemika Tumbuhan Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta. Selain itu, Uji *Particle Size Analyzer* (PSA) dan Zeta Potensial dilakukan di PT. DKSH MESI Jakarta.

b. Alat dan bahan

Alat yang digunakan meliputi timbangan analitik, *hot plate*, saringan teh, cawan penguap, kertas saring, corong pisah, *magnetic stirrer* (C-MAG HS 7®), pH meter (Hanna®), *sonicator*, *particle size analyzer* (Beckmen Coulter®), dan alat-alat gelas yang terdapat di laboratorium seperti erlenmeyer, batang pengaduk, beaker glass dan lain lain.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi bahan baku dan bahan kimia. Bahan baku yang digunakan adalah teh hitam (*Camellia Sinensis* L) dari Pabrik Teh Hitam PTPN VI kayu aro di kabupaten kerinci. Sedangkan bahan kimia yang digunakan terdiri dari NaTPP (*Arrow Fine Chemicals*®), aquadest, kitosan (*Sigma Aldrich*®), kafein murni (*Sigma Aldrich*®), natrium karbonat (NaCO_3), diklorometana (CH_2Cl_2), aseton, n-heksan, asam asetat, tween 80.

c. Pengambilan dan Determinasi Sampel

Tanaman teh diperoleh dari perkebunan teh kayu aro yang terletak di Kabupaten Kerinci Provinsi Jambi, kemudian dideterminasi di Laboratorium Sistemika Tumbuhan Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada (UGM).

d. Ekstraksi Teh Hitam

Ekstraksi dilakukan dengan metode infusa menggunakan 20 gram serbuk daun teh hitam (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) dengan penambahan 5 gram NaCO_3 dalam 100 mL air bersuhu 90 °C selama 30 menit.

e. Isolasi Senyawa Kafein

Isolasi kafein dilakukan dengan cara fraksinasi atau ekstraksi cair-cair (ECC) menggunakan corong pisah. Filtrat dari hasil ekstraksi teh hitam dimasukkan dalam corong pisah kemudian ditambahkan diklorometana sebanyak 10 mL, setelah itu di gojog lalu diamkan hingga membentuk 2 fase, ambil fase diklorometana (bening). Setelah itu, diamkan di suhu ruang hingga terbentuk kristal kafein.

f. Identifikasi Kemurnian Kafein

Setelah didapat kristal kafein kemudian dilakukan identifikasi dengan metode

KLT, fase diam menggunakan lempeng silica gel dan fase gerak yang digunakan yaitu diklorometana – etanol (99 : 1) sebanyak 30 mL. Selanjutnya yaitu untuk mengetahui kristal yang dihasilkan sudah murni apa belum maka dilakukan uji pemurnian dengan metode spektrofotometri UV-Vis dengan pengukuran rentang panjang gelombang 200 - 350 nm.

g. Pembuatan Nanopartikel

Pembuatan suspensi nanopartikel dimulai dengan menimbang 50 mg isolat kafein yang dicampurkan dengan larutan kitosan (variasi konsentrasi 0,1 – 0,2%) sebanyak 18 mL menggunakan pengaduk magnetik pada kecepatan 1500 selama 30 menit. Kemudian tambahkan larutan Na-TPP (variasi konsentrasi 0,1 – 0,2%) sebanyak 9 mL secara tetes demi tetes menggunakan pengaduk magnetik pada kecepatan 1500 Rpm selama 30 menit. Kemudian tambahkan larutan tween 80 (konsentrasi 0,5%) 3 mL secara tetes demi tetes menggunakan pengaduk magnetik pada kecepatan 1500 selama 30 menit hingga terbentuk suspensi nanopartikel.

Tabel 1 Rancangan Formula Nanopartikel Kafein Dari Ekstrak Teh Hitam (*Camellia Sinensis. L*) Dengan Varian Konsentrasi Polimer.

	Kafein	Kitosan	NaTPP	Tween 80
F1	50 mg	0,1% (18 mL)	0,1% (9 mL)	0,5% (3 mL)
F2	50 mg	0,2% (18 mL)	0,2% (9 mL)	0,5% (3 mL)
F3	50 mg	0,1% (18 mL)	0,2% (9 mL)	0,5% (3 mL)
F4	50 mg	0,2% (18 mL)	0,1% (9 mL)	0,5% (3 mL)

h. Karakterisasi Nanopartikel

1). Uji Organoleptis

Uji organoleptis yang dilakukan yaitu berupa pemeriksaan tekstur, warna, dan bau yang dilakukan secara visual

2). Uji Ukuran Partikel

Pengujian ukuran partikel menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) dengan prinsip kerja alat ini adalah hamburan cahaya dinamis atau *dynamic light scattering* (DLS) (Windy et al., 2022).

3). Uji Zeta Potensial

Pemeriksaan zeta potensial diukur menggunakan alat *Particle Size Analyzer*. Sampel sediaan diambil sebanyak 5 mL dimasukkan kedalam kuvet. Kemudian alat akan mengukur sampel dalam waktu 15 menit (Windy et al., 2022). Potensi zeta digunakan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan nanopartikel. Nanopartikel dengan potensi zeta di atas (\pm) 30 mV dinyatakan stabil karena muatan permukaan dapat mencegah agregasi partikel (Kannadasan et al., 2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil determinasi tersebut dipastikan bahwa tumbuhan yang digunakan untuk penelitian ini adalah spesies *Camellia sinensis* (L.) Kuntze. Ekstraksi teh hitam menggunakan metode infusa dengan penambahan Na₂CO₃. Hasil rata-rata infusa yang diperoleh sekitar \pm 150 mL dalam 1 kali ekstraksi. Kemudian dilakukan Ekstraksi Cair-Cair (ECC) menggunakan pelarut diklorometana dan disublimasi pada suhu ruang dengan penambahan aseton panas dan n-heksan sehingga diperoleh isolat kristal kafein dengan

rata-rata sebanyak 0,348%. Hasil isolate yang diperoleh dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 2, Hasil isolat kafein.

Isolasi ke-	Berat teh hitam	Hasil isolat kafein	Persentase kafein
1	20 gram	0,083 gram	0,415 %
2	20 gram	0,074 gram	0,379 %
3	20 gram	0,043 gram	0,215 %
4	20 gram	0,062 gram	0,310 %
5	20 gram	0,086 gram	0,430 %
Total	100 gram	0,348 gram	0,348 %
Rata-rata		0,069 gram	0,348 %

Total hasil isolat kafein dari 100 gram teh hitam yakni sebanyak 0,348 gram atau sekitar 0,348 %. Adapun gambar hasil isolat kafein yang diperoleh dapat dilihat pada gambar 1

Gambar 1. Hasil isolat kafein teh hitam.



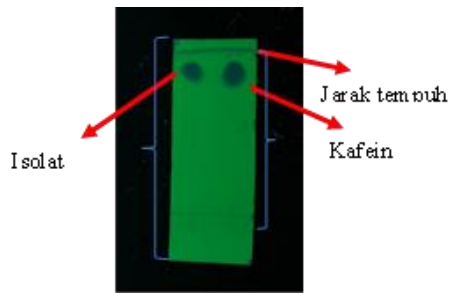
Berdasarkan pengamatan organoleptis, hasil kristalisasi kafein yang diperoleh memiliki pemerian berupa serbuk kasar berwarna putih, bentuk kristal, dan bau khas aromatik

Hasil uji kemurnian isolat kafein dari teh hitam yang dibandingkan dengan kafein murni dapat dilihat pada data panjang gelombang maksimal yang didapatkan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang diukur pada serapan cahaya di daerah ultraviolet dengan rentang 200-350 nm.

Tabel 3. Hasil pengukuran panjang gelombang dan absorpsi

Sampel	Konse ntrasi	Panjang Gelombang	Absor ban
Kafein murni	4 ppm	266,60 nm	0,294
	5 ppm	266,80 nm	0,776
	6 ppm	267,20 nm	0,703
Isolat kafein	4 ppm	269,20 nm	0,542
	5 ppm	269,00 nm	0,533
	6 ppm	269,50 nm	0,374

Kristal kafein hasil isolasi dan kafein standar sebelumnya dilarutkan dengan kloroform. Fase gerak yang digunakan yakni kloroform : ethanol 96% (99:1) dalam 30 mL. Spot kafein dapat dilihat dibawah sinar uv 254 nm.



Tabel 5. Data perbandingan nilai Rf kafein murni : Isolat kafein

Sampel	Jarak tempuh sampel (cm)	Jarak tempuh eluen (cm)	Nilai Rf
Kafein murni	3,6	3,9	0,92
Isolat kafein	3,5	3,9	0,89

Dari tabel diatas, maka dapat diketahui nilai Rf yang didapatkan pada kafein murni yaitu 0,92 dan pada kafein hasil isolat dari teh hitam yaitu 0,89.

Formulasi nanopartikel isolat kafein dari teh hitam (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) dibuat dalam 4 formula suspensi nanopartikel dan 1 formula pembanding yang terbuat dari isolat kafein yang dilarutkan dengan aquadest panas tanpa penambahan polimer. Polimer NaTPP dan Kitosan yang akan digunakan masing-masing dibuat larutan terlebih dahulu dengan beberapa varian konsentrasi. Selain itu dibuat juga larutan Tween 80 (0,5%) sebagai stabilizernya.

Gambar 2. Formula Nanopartikel



Hasil pengamatan uji organoleptis nanopartikel kafein dari teh hitam telah memenuhi standar organoleptis karena formula nanopartikel yang dibuat tidak terdapat perubahan baik warna, bau dan bentuk dan tidak ditemukan adanya endapan atau pemisahan fase pada komponen sediaan.

Tabel 6. Hasil Uji Organoleptis

Formula	Tekstur	Warna	Bau
F1	Cair	Bening	Khas
F2	Cair	Bening	Khas
F3	Cair	Bening	Khas
F4	Cair	Bening	Khas
FP	Cair	Bening	Khas

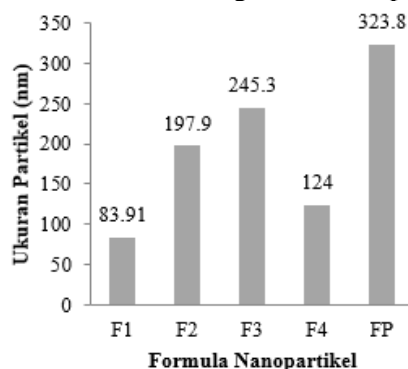
Hasil pengujian ukuran nanopartikel kafein dari teh hitam menggunakan alat Particle Size Analyzer (PSA) dimanaukuran nanopartikel yang baik ada pada formula 1.

Tabel 4. 1. Hasil uji PSA dan Polidispersity Indeks (PDI)

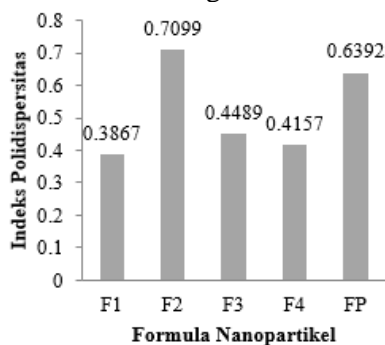
Formula	Ukuran Partikel (nm)	Nilai PDI
F1	83,91	0,3867
F2	197,9	0,7099
F3	245,3	0,4489
F4	124	0,4157
FP	323,8	0,6392

Berdasarkan data tersebut dapat dilihat diagram perbandingan ukuran partikel dan nilai PDI pada setiap formula pada gambar 4 dan gambar 4.

Gambar 4. 1 Diagram ukuran partikel



Gambar 4. 2 Diagram nilai PDI



Menurut Abdassah (2017), nanopartikel adalah partikel berukuran 1-100 nm dan kebanyakan metode menyarankan sebaiknya ukuran diameter nanopartikel antara 200-400 nm. Formula suspensi nanopartikel terbaik yaitu pada formula 1 dengan ukuran partikel 83,91 nm dan nilai PDI 0,3867. Polydispersity Indeks (PDI) menyatakan tingkat kehomogenan atau keseragaman distribusi ukuran partikel dimana jika nilai PDI berkisar antara 0,01-0,7 menunjukkan bahwa nanopartikel yang dihasilkan mempunyai tingkat homogenitas yang baik atau disebut monodispers, sedangkan nilai PDI > 0,7 adalah nanopartikel yang mempunyai distribusi ukuran partikel yang luas atau disebut kurang homogen atau polydispers (Putri et al., 2019). Nilai indeks polidispersitas ini merupakan karakteristik yang penting dalam mempengaruhi drug loading, pelepasan obat dan stabilitas obat (Auliasari et al., 2023).

Peneitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Samudra et al

(2021), dimana pada penelitian tersebut dikatakan bahwa peningkatan rasio kitosan dalam formula meningkatkan ukuran partikel dari nanopartikel. Jumlah kitosan yang berlebih kemudian di kompleks melalui tautan silang dengan counter ion, natrium tri-poli-fosfat (NaTPP), jumlah kitosan akan meningkatkan ukuran partikel karena struktur folding rantai polimer yang terdispersi semakin besar dan semakin banyak.

Hasil pengujian zeta potensial pada formulasi nanopartikel kafein dari teh hitam (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) menunjukkan hasil terbaik pada formula 4 dan formula pembanding. Hal ini dikarenakan hasil yang didapat mendekati ± 30 mV. Pada data tersebut juga didapatkan hasil konduktivitas pada semua formula baik yaitu < 5 mS/cm.

Tabel 4. 2. Hasil pengukuran zeta potensial

Formula	Zeta Potential (mV)	Conductivity (mS/cm)
F1	8,041	0,6129
F2	2,721	0,8766
F3	-2,917	0,8998
F4	20,38	0,6766
FP	-26,87	0,0541

Karakterisasi formula nanopartikel juga dilakukan dengan pengamatan pada nilai zeta potensialnya. Berdasarkan literatur, nanopartikel dengan nilai potensial zeta lebih kecil dari -30 mV dan lebih besar dari +30 mV memiliki stabilitas lebih tinggi sehingga dapat mencegah terjadinya agregasi (Abdassah, 2017). Semakin kecil nilai Conductivity yang didapat, semakin baik pula hasil potensial zeta nya. Nilai konduktivitas larutan yang baik adalah < 5 mS/cm.

Dari hasil penelitian didapatkan hasil terbaik pada formula 4 dengan nilai zeta potensial 20,38 mV. Nilai zeta potensial yang positif disebabkan karena kontribusi dari muatan parsial pada permukaan yang didominasi oleh kitosan (bermuatan positif) sehingga beda potensial antara electrical double layer dan medium bernilai positif (Samudra et al., 2021). Nilai zeta potensial pada seluruh formula belum melebihi -30 mV dan +30 mV berarti bahwa larutan nanopartikel seluruh formula tersebut merupakan larutan koloid yang belum cukup stabil.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat ditarik beberapa kesimpulan diantaranya:

1. Kafein dapat diisolasi dari teh hitam (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) dimana rata-rata hasil isolat yang didapat dalam 20gram teh hitam sekitar 0,348%. Selain itu, hasil identifikasi dengan uji KLT dan Spektrofotometri UV-Vis menunjukkan bahwa kafein yang diperoleh memiliki karakteristik yang mirip dengan kafein standar.
2. Perbedaan variasi konsentrasi polimer NaTPP dan Kitosan mempengaruhi pembentukan nanopartikel isolat kafein dari teh hitam (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) yang didapat. Hal ini dipengaruhi oleh ikatan sambung silang yang terjadi pada formula.
3. Semua formula menunjukkan hasil yang baik dimana termasuk dalam rentang nanopartikel 1-1000 nm. Namun, formula terbaik yaitu pada formula 1 dimana memiliki ukuran nanopartikel 83,91 nm dengan nilai *Polydispersity Indeks* (PDI) yaitu

0,3867 dan zeta potential 8,041 mV. Sedangkan formula dengan stabilitas yang paling baik yakni pada formula 4, dimana nilai zeta potensialnya 20,38 mV.

Saran

Dari penelitian yang telah dilakukan, peneliti menyarankan kepada peneliti selanjutnya agar di lanjutkan dengan uji *Scanning Electron Microscopy* (SEM) untuk melihat hasil dari morfologi nanopartikel tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. (2017). Nanopartikel dengan gelasi ionik. *Jurnal Farmaka*, 15(1), 45–52.
- Auliansyah, D., & Carolia, N. (2018). Peran kafein dalam tatalaksana nyeri kepala dan kafein withdrawal. *Jurnal Kesehatan Dan Agromedicine*, 5(2), 592–595. <https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/agro/article/view/2117>
- Auliasari, N., Hanifa, H. L., & Permatasari, A. (2023). Formulasi Dan Karakterisasi Sistem Penghantaran Nanopartikel α -mangostin Dengan Kitosan-Alginat Sebagai Polimer. 3(September), 222–228.
- Kannadasan, D. M., Bichala, P. K., Agrawal, A., & Singh, S. (2020). a Review: Nano Particle Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*, 5(12), 46–58. <https://doi.org/10.47760/ijpsm.2020.v05i12.008>
- Kurnia Ramdan, S. R., Yusuf, A. L., & Setiawan, A. (2022). Isolasi Dan Identifikasi Kafein Dari Daun The Hijau, Tah Hitam Dan The Olong Menggunakan Spektrofotometri UV Vis. *Pharmacy Genius*, 01(01), 62–73.
- 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), 203–207. <https://doi.org/10.33369/atp.v2i2.7561>
- Samudra, A. G., Ramadhani, N., Lestari, G., & Nugroho, B. H. (2021). Formulasi Nanopartikel Kitosan Ekstrak Metanol Alga Laut Coklat (*Sargassum hystrix*) Dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 7(1), 92–99.
- Saputri, R., Kamaluddin, M. T., Magister, S., Biomedik, I., Kedokteran, F., Sriwijaya, U., Kedokteran, F., Kedokteran, F., Sriwijaya, U., Farmasi, D., Kesehatan, P., & Kesehatan, K. (2022). Karakterisasi Preparat Nanopartikel Kafein Dari Ekstrak Kopi Robusta Menggunakan PLGA Dan PVA. *Oceana Biomedicina Journal*, 5(2), 107–118.
- Widodo, H., Saing, B., & Fhauziah, E. (2021). Studi Ekstraksi Teh Hitam terhadap Kandungan Tanin untuk Pembuatan Minuman Teh. *Jurnal Jaring SainTek*, 3(1), 1–5. <https://doi.org/10.31599/jaring-saintek.v3i1.326>
- Wilantari, P. D. (2018). Isolasi Kafein Dengan Metode Sublimasi Dari Dengan Fraksi Etil Asetat Serbuk Daun *Camelia Sinensis*. *Jurnal Farmasi Udayana*, 8(1), 53. <https://doi.org/10.24843/jfu.2018.v07.i02.p03>
- Windy, Y. M., Dilla, K. N., Claudia, J., Noval, N., & Hakim, A. R. (2022). Karakterisasi dan Formulasi Nanopartikel Ekstrak Tanaman Bundung (*Actinoscirpus grossus*) dengan Variasi Konsentrasi Basis Kitosan dan Na-TPP Menggunakan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Surya Medika*, 8(3), 25–29. <https://doi.org/10.33084/jsm.v8i3.4495>
- Wirasti, Rahmatullah, S., Slamet, Permadi, Y. W., & Agmarina, S. N. (2021). Pengujian Karakter Nanopartikel Metode Gelasi Ionik Ekstrak Dan Tablet Daun Afrika (*Vernonia Amygdalina Del.*). *Jurnal Wiyata*, 8(2), 147–151.
- Yulia, A., Yernisa, Y., & Feni, F. (2018). Karakteristik Kimia dan Penerimaan Konsumen Minuman Herbal Teh Hitam Kayu Aro - Kayu Manis Asal Kabupaten Kerinci Provinsi Jambi. *Jurnal Ilmiah Ilmu Terapan Universitas Jambi|JIITUJ|*, 2(1), 14–24. <https://doi.org/10.22437/jiituj.v2i1.5645>
- Yunida, Y., Kamaluddin, M. T., Theodorus, T., & Mangunsong, S. (2021). Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kafein Hasil Isolasi dari Biji Kopi Robusta. *Jurnal Mandala*

Pharmacon Indonesia, 7(1), 47–59. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v7i1.68>