

**REVIEW KOMPOSIT PATI – KITOSAN: PERANNYA DALAM
BERBAGAI SISTEM PENGHANTARAN OBAT**

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar sarjana Farmasi
pada Program Studi Farmasi**

Disusun Oleh:

Putri Nabila Zulvianti

1704015058



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
2021**

Skripsi dengan judul

**REVIEW KOMPOSIT PATI – KITOSAN: PERANNYA DALAM
BERBAGAI SISTEM PENGHANTARAN OBAT**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
PUTRI NABILA ZULVIANTI, NIM 1704015058

Ketua
Wakil Dekan I
apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si.

Tanda Tangan



Tanggal

27/12/21

Penguji I
Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si.

14-12-2021

Penguji II
apt. Fahjar Priska, M.Farm.

13-12-2021

pembimbing:
Pembimbing I
apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Farm.

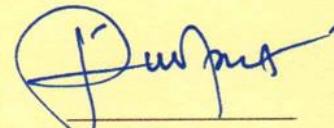
16-12-2021

Pembimbing II
apt. Nining, M.Si.

22-12-2021

Mengetahui:

Ketua Program Studi Farmasi
Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.



25-12-2021

Dinyatakan Lulus pada tanggal: **1 Desember 2021**

REVIEW KOMPOSIT PATI – KITOSAN: PERANNYA DALAM BERBAGAI SISTEM PENGHANTARAN OBAT

Putri Nabila Zulvianti

1704015058

ABSTRAK

Pati adalah polisakarida yang berasal dari alam yang banyak terdapat secara luas dalam biji, buah, akar, dan batang. Pati sering digunakan sebagai salah satu zat tambahan dalam sediaan farmasi karena pati memiliki sifat polimer hidrofilik yang dapat dengan mudah diubah menjadi berbagai bentuk karena tidak beracun, bersifat *biodegradable, inert*, biokompatibilitas, mudah ditemukan dan harganya yang relatif murah. Dalam dunia farmasi untuk mengoptimalkan fungsi dari pati biasanya pati sering digabungkan dengan kitosan sebagai komposit, karena penggabungan tersebut dapat meningkatkan kelarutan, meningkatkan aktivitas farmakologi, meningkatkan stabilitas, meningkatkan biodegradabilitas dan memberikan sifat unggul pada sediaan tersebut. Penulisan *narrative review* ini bertujuan untuk mengumpulkan informasi tentang penggunaan komposit pati-kitosan sebagai eksipien dalam berbagai sistem penghantaran obat. Penulisan karya tulis ilmiah ini menggunakan metode *narrative review*. Penelusuran pustaka dilakukan pada bulan Oktober 2021-November 2021 menggunakan database *Google, Google Scholar, Science Direct, Pubmed* dan *MDPI*. Sumber pustaka yang digunakan yaitu 10 tahun terakhir dengan rentang tahun 2011-2021 dengan kriteria inkulsi yaitu komposit pati kitosan yang memiliki peran dalam sistem penghantaran obat; kriteria eksklusi yaitu pati dan kitosan yang tidak berkaitan dengan sistem penghantaran obat. Berdasarkan *narrative review* yang dilakukan didapatkan hasil dari pati dan kitosan yang dapat digunakan untuk sistem penghantaran obat dalam berbagai sediaan seperti film, nanopartikel, tablet dan juga gel. Adanya peningkatan manfaat pada komposit pati kitosan dalam sediaan film, nanopartikel, tablet dan juga gel. Komposit ini dapat memberikan material baru yang lebih optimal dibandingkan dengan penggunaan tunggal.

Kata kunci: Eksipien, Kitosan, Komposit polimer, Pati, Sistem Penghantaran Obat.

REVIEW KOMPOSIT PATI – KITOSAN: PERANNYA DALAM BERBAGAI SISTEM PENGHANTARAN OBAT

Putri Nabila Zulvianti

1704015058

ABSTRACT

Starch is a polysaccharide of natural origin that is widely found in seeds, fruits, roots, and stems. Starch is often used as an excipient in pharmaceutical preparations because starch has the properties of hydrophilic polymers that can easily be converted into various forms, non-toxic, biodegradable, inert, easy to find, and inexpensive. In the pharmaceutical world to optimize the function of starch is usually combined with chitosan as a composite. The combination can increase solubility, increase pharmacological activity, stability, biodegradability, and provide superior properties to the preparation. This narrative review aims to collect information on the use of starch-chitosan composites as excipients in various drug delivery systems. Writing scientific papers using a narrative review. A library search was carried out in October 2021-November 2021 using the Google database, Google Scholar, Science Direct, Pubmed dan MDPI. The literature sources used were ten research articles from 2011 – 2021 with inclusion criteria: chitosan starch composite, which has a role in the drug delivery system; the exclusion criteria are starch and chitosan which are not related to the drug delivery system. Based on the review of the articles carried out, we was found that starch and chitosan can be used for drug delivery systems in various preparations such as films, nanoparticles, tablets, and gels. There is an increase in the benefits of chitosan starch composites in preparing films, nanoparticles, tablets, and gels. Composite can provide a new material that is more optimal than single-use.

Keywords: *Excipient, Chitosan, Polymer composite, Strach, Drug Delivery System.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT dengan segala nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul: “**REVIEW KOMPOSIT PATI – KITOSAN: PERANNYA DALAM BERBAGAI SISTEM PENGHANTARAN OBAT**”.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mendapat gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi dan Sains jurusan Program Studi Farmasi UHAMKA, Jakarta. Pada kesempatan yang baik ini, penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan FFS UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu apt. Kori Yati, M,Farm., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Bapak apt. Kriana Effendi, M,Farm., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta,
7. Ibu apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Farm., selaku dosen Pembimbing I yang telah mengajarkan, mengarahkan dan membimbing penulis hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
8. Ibu apt. Nining, M,Si. selaku dosen pembimbing II yang telah banyak membimbing, mengajarkan, dan mengarahkan penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.
9. Ibu Dra. Fitriani, M.Si. selaku Pembimbing Akademik atas bimbingan dan nasihatnya selama penulis menjalankan proses perkuliahan.

10. Kepada Allah subhanahu wata'ala. Serta kepada kedua orangtua saya, Bapak Zulkifli dan Ibu Mardiyanti yang tidak henti-hentinya memberikan doa dan dukungan kepada penulis.
11. Dosen, Laboran dan seluruh Civitas kampus yang tidak bisa penulis sebutkan tanpa mengurangi rasa hormat penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
12. Kepada sahabat tercinta saya, Dian, Awalia, Lutfi, Leo, Widya, Nanda, Sarah, Ika, Aderahma, Citra, Nisa, Abib dan kekasih hati saya Meidy. Dan teman-teman saya yang lainnya yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu. Terimakasih karena sudah membantu, menemani dan mensuport saya dan tak pernah bosan mendengarkan keluhan saya dalam menyelesaikan skripsi saya ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi masih ada kekurangan, untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap, skripsi ini dapat bermanfaat bagi pihak yang memerlukan.

Jakarta, November 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	Error! Bookmark not defined.
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB I <u>PENDAHULUAN</u>	1
A.Latar Belakang	1
B.Permasalahan Penelitian.....	5
C.Tujuan Penelitian	5
D.Manfaat Penelitian	5
BAB II <u>METODOLOGI PENELITIAN</u>	6
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	7
BAB IV <u>SIMPULAN DAN SARAN</u>	25
A.Simpulan	25
B.Saran.....	25
DAFTAR PUSTAKA	26
LAMPIRAN	30

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia amilosa (a) amilopektin (b) dan heliks amilosa (c).....	1
Gambar 2. Struktur kimia kitosan	3
Gambar 3. Diagram alir penyusunan literatur.....	6
Gambar 4. Spektrum FTIR dari, pati, kitosan, film pati-kitosan	9
Gambar 5. Difraksi Sinar-X film kitosan bebas (a) film terplastisasi gliserol (b) film pati/kitosan.....	9



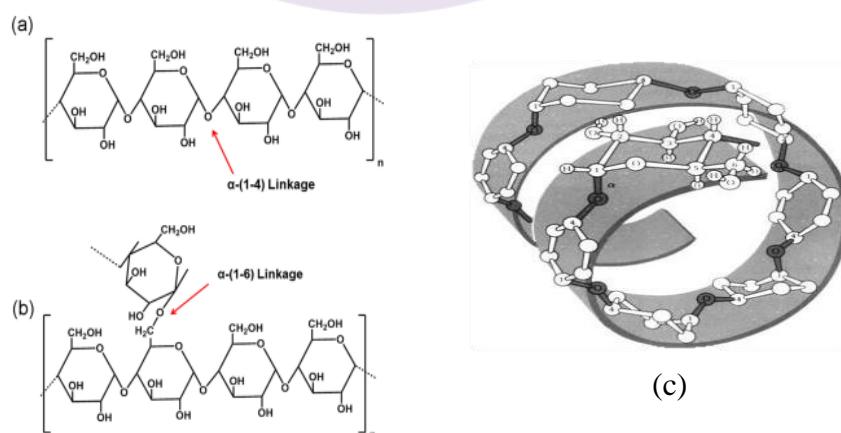
BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Eksipien farmasi merupakan suatu zat tambahan selain zat aktif yang ditambahkan ke dalam formulasi atau proses pembuatan pada sediaan farmasi (Putri dan Husni, 2018). Eksipien yang digunakan harus memiliki beberapa sifat diantaranya tidak toksik, stabil secara fisika maupun kimia, *inert* secara farmakologi dan harganya yang relatif murah (Priyanta dan Arisanti, 2012). Eksipien digunakan untuk tujuan dan fungsi tertentu tergantung jenis sediaan yang dibuat, penambahan eksipien dengan zat aktif dapat memberikan perlindungan pada zat aktif, meningkatkan stabilitas, meningkatkan keamanan dan efektifitas dari sediaan itu sendiri (Putri dan Husni, 2018). Eksipien yang sering digunakan dalam sediaan farmasi yang berasal dari alam salah satunya adalah pati.

Pati adalah polisakarida yang berasal dari alam yang banyak terdapat secara luas dalam biji, buah, akar, dan batang. Pati terdiri dari dua jenis molekul yaitu amilosa dan amilopektin dengan struktur kimia yang tersusun seperti Gambar 1. Amilosa berbentuk heliks dengan molekulnya terikat oleh α -(1,4)-D-glukosa, dengan berat molekul rata-ratanya adalah 10^5 Da. Sebaliknya amilopektin adalah kelompok polimer bercabang yang tiap unitnya dihubungkan secara linier oleh ikatan α -(1,4) pada rantai lurusnya, serta ikatan α -(1,6) pada titik percabangan (Wu *et al.*, 2019). Pati termasuk kedalam polimer alam, karena pati dihasilkan dari pemanfaatan karbon dioksida dan air melalui proses fotosintesis, serta dapat terdegradasi dengan sempurna (Kamsiati *et al.*, 2017).



Gambar 1. Struktur kimia amilosa (a) amilopektin (b) dan heliks amilosa (c)

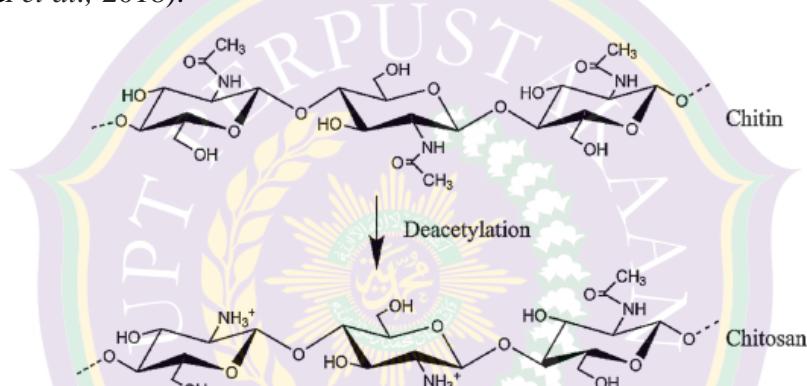
Pati mulai banyak digunakan sebagai salah satu zat tambahan dalam sediaan farmasi karena pati memiliki sifat polimer hidrofilik yang dapat dengan mudah diubah menjadi berbagai bentuk karena tidak beracun, bersifat biodegradable, *inert*, biokompatibilitas, mudah ditemukan dan harga nya yang relatif murah (Wu *et al.*, 2019; Yasar *et al.*, 2018). Maka dari itu pati sering sekali digunakan dalam sediaan farmasi karena pati dapat berfungsi sebagai pembawa obat yang dapat meningkatkan kelarutan obat, meningkatkan biokompatibilitas, mengurangi efek samping dari molekul obat, dan stabilitas penyimpanannya (Abukhadra *et al.*, 2020).

Pati yang digunakan dalam sediaan farmasi masih memiliki beberapa kekurangan seperti sukar larut dalam air dingin, sifat alir yang buruk, kompaktibilitas yang buruk (Priyanta dan Arisanti, 2012), sifat mekanik dan produk akhir yang buruk (Alwaan *et al.*, 2018; Subramanian *et al.*, 2014). Oleh karena itu, perlu penambahan dari material lain yang mampu membantu fungsi dari pati agar lebih fungsional atau efektif. Pati sering digabungkan dengan polimer atau material lain sebagai pengisi maupun agen penguat, salah satu material yang sering di gabungkan dengan pati yaitu kitosan.

Kitosan merupakan karbohidrat alami yang mudah di dapatkan dan termasuk kedalam polimer molekul tinggi yang dapat diperoleh melalui deasetilasi kitin seperti yang terlihat pada Gambar 2 (Sarwar *et al.*, 2020). Deasetilasi adalah proses perubahan gugus asetamida (NHCOCH_3) pada kitin menjadi gugus amina (NH_2) atau singkatnya adalah penghilangan gugus asetyl. Tujuan dilakukannya deasetilasi adalah untuk memutuskan ikatan kovalen antara gugus asetyl dengan nitrogen pada gugus asetamida kitin untuk menghasilkan gugus amina terdeasetilasi. Kitosan merupakan polisakarida rantai linier yang terdiri dari *N-acetyl-2-amino-2-deoxy-d-glucopyranose* (unit asetat) dan *2-amino 2-deoxy-d-glucopyranose* (unit deasetilasi), dimana unit berulangnya dihubungkan oleh ikatan β -(1,4)-glikosidik (Ahmed dan Ikram, 2017). Kehadiran gugus amino primer reaktif dapat memberikan sifat khusus yang membuat kitosan berguna dalam aplikasi farmasi. Kitosan yang tersedia secara komersial memiliki berat molekul rata-rata bekisar antara 3800 dan 20.000 Dalton dan 66%-95% dideasetilasi. Kelarutan kitosan bergantung pada derajat deasetilasi, pH dan protonasi gugus amino bebas. Kitosan

memiliki kelarutan yang mudah larut dalam larutan asam encer dan tidak larut dalam air (Bansal et al., 2011).

Kitosan dapat ditemukan dalam arthropoda, spons laut, protista, diatom, hidroid, brakiopoda, polychetes, dan cangkang krustasea (Panonnummal et al., 2020). Untuk mendapatkan kitosan dapat dilakukan dengan cara ekstraksi melalui demineralisasi, deproteinasi, dan deklorisasi (Ahmed dan Ikram, 2017). Sifat fisikokimia pada kitosan memiliki banyak potensi diantaranya yaitu mudah membentuk gel, film, partikel, serat nano dan *scaffolding*. Sedangkan untuk sifat biologisnya kitosan bersifat tidak beracun, biokompaktil, biodegradabel, sitotoksitas rendah, memiliki aktivitas hemostatik, dan kemampuannya dalam mengikat logam (Wu et al., 2019; Pertiwi et al., 2018; Subramanian et al., 2014; Hamed et al., 2018).



Gambar 2. Struktur kimia kitosan

Kitosan sering kali digunakan sebagai pembawa obat karena dapat memberikan peningkatan manfaat seperti pelepasan obat terkontrol dan lambat, meningkatkan stabilitas dan kelarutan obat, dan meningkatkan khasiat (Alwaan et al., 2018). Selain itu kitosan juga memiliki imunogenisitas yang rendah dan kapasitas adsorpsi yang tinggi, sehingga kitosan sering direkomendasikan sebagai salah satu komponen terbaik yang digunakan dalam sistem penghantaraan obat (Abukhadra et al., 2020).

Kitosan dan pati sama-sama memiliki kekurangan dan kelebihan berdasarkan sifat fisik maupun kimianya. Kitosan memiliki beberapa kekurangan diantaranya kelarutannya yang rendah dalam air, dan sifat mekanik yang buruk yang mengakibatkan kerapuhan pada suhu kamar (Wu et al., 2019). Ada beberapa upaya yang dapat dilakukan untuk mengembangkan bahan fungsional kitosan diantaranya

dengan pencampuran kitosan pada polimer alam, polimer sintetik, atau mineral alam yang dapat digunakan untuk meningkatkan sifat mekanik dan bioavailabilitasnya (Wu *et al.*, 2019). Pencampuran material tersebut merupakan pendekatan alternatif untuk menggabungkan serangkaian karakteristik fisiko-mekanis yang diinginkan dalam material baru (Sarwar *et al.*, 2020).

Penggunaan pati maupun kitosan sebagai eksipien farmasi telah banyak digunakan tetapi untuk memaksimalkan hasil atau fungsional dari kedua material tersebut pati dan kitosan sering digabungkan menjadi satu material baru yang dimana kekurangan dan kelebihan dari kedua material dapat ditutupi satu sama lainnya. Pencampuran pati dan kitosan merupakan salah satu cara untuk meningkatkan sifat mekanik, penghalangan uap air, sifat antimikroba, meningkatkan biodegradabilitas pada film kitosan (Shehabeldine dan Hasanin, 2019) serta dapat memberikan sifat unggul pada sediaan (Soe *et al.*, 2020). Penggabungan dari penambahan material tersebut biasa disebut juga sebagai komposit (Lisdayana *et al.*, 2019).

Komposit merupakan suatu sistem campuran atau gabungan dari dua jenis material atau lebih (Fajri *et al.*, 2013). Pada dasarnya komposit adalah gabungan dari dua material yang sifatnya berbeda satu sama lain seperti bentuk, komposisi, sifat fisik dan kimianya (Lisdayana *et al.*, 2019). Tujuan pembentukan komposit adalah untuk menghasilkan material dengan sifat baru yang berbeda dengan sifat material penyusunnya, serta saling menutupi kelemahan dari kedua jenis material tersebut (Jordy *et al.*, 2019). Selain itu, material baru diharapkan memiliki sifat mekanik, sifat fisik, serta sifat kimia yang lebih baik dari pada material penyusunnya (Suryanti, 2019). Secara fungsi, komposit tersusun atas dua komponen. Komponen pertama berupa matriks yang berfungsi sebagai pengikat dan melindungi pengisi dari kerusakan eksternal; komponen kedua berupa pengisi yang berfungsi sebagai penguat matriks. Pembentukan komposit terjadi karena adanya ikatan permukaan antara matriks dan pengisi akibat gaya adhesi dan kohesi (Lisdayana *et al.*, 2019). Ikatan pada komposit terbentuk dari interaksi kitosan yang bermuatan positif dan polimer lain yang bermuatan negatif (Nining *et al.*, 2021).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian ini yang bertujuan untuk mengumpulkan informasi mengenai komposit pati-kitosan

perannya dalam sistem penghantaran obat dengan metode *narrative review* sehingga, didapatkan informasi baru mengenai komposit pati-kitosan dan diharapkan dapat dijadikan sebagai bukti ilmiah dalam pengembangan dan penelitian baru atau penelitian lebih lanjut untuk meningkatkan pemanfaatan komposit pati-kitosan dalam sistem penghantaran obat.

B. Permasalahan Penelitian

Pati adalah polisakarida yang berasal dari alam yang biasa digunakan dalam sediaan farmasi karena memiliki kelebihan diantaranya tidak beracun, bersifat biodegradable, inert dan memiliki biokompatibilitas yang baik (Wu *et al.*, 2019). Dalam perannya di sediaan farmasi pati masih memiliki kekurangan maka dari itu untuk melengkapi fungsi pati dalam sediaan, pati sering digabungkan dengan Kitosan. Penggabungan antara kitosan dan pati ini disebut sebagai komposit. Tujuan dari suatu bahan di komposit yaitu agar menghasilkan material dengan sifat baru yang berbeda dengan sifat material penyusunnya, serta saling menuutupi kelemahan dari kedua jenis material (Jordy *et al.*, 2019). Sehingga permasalahan penelitian ini adalah bagaimana perannya komposit pati-kitosan dalam sistem penghantaran obat yang ditinjau dari beberapa artikel penelitian?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari *narrative review* ini adalah untuk mengumpulkan informasi mengenai pemanfaatan komposit pati-kitosan sebagai eksipien dalam sistem penghantaran obat dengan berbagai literatur yang terkait.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada peneliti mengenai perkembangan penggunaan komposit pati-kitosan dalam sistem penghantaran obat dan diharapkan dapat dijadikan rujukan untuk melakukan penelitian baru.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. (2017). Nanopartikel dengan gelasi ionik. *Jurnal Farmaka*, 15(1), 45–52.
- Abukhadra, M. R., Refay, N. M., Nadeem, A., El-Sherbeeny, A. M., & Ibrahim, K. E. (2020). Insight into the role of integrated carbohydrate polymers (starch, chitosan, and β -cyclodextrin) with mesoporous silica as carriers for ibuprofen drug; equilibrium and pharmacokinetic properties. *International Journal of Biological Macromolecules*, 156, 537–547.
- Ahmed, S., & Ikram, S. (2017). Chitosan: Derivatives, Composites and Applications. In *Scivener Publishing*.
- Alwaan, I. M., Ahmed, M., Al-Kelaby, K. K. A., & Allebban, Z. S. M. (2018). Starch-Chitosan Modified Blend As Long-Term Controlled Drug Release For Cancer Therapy. *Pakistan Journal of Biotechnology*, 15(4), 947–955.
- Assaad, E., Blemur, L., Lessard, M., & Mateescu, M. A. (2012). Polyelectrolyte complex of carboxymethyl starch and chitosan as protein carrier: Oral administration of ovalbumin. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 23(13), 1713–1728.
- Assaad, E., Wang, Y. J., Zhu, X. X., & Mateescu, M. A. (2011). Polyelectrolyte complex of carboxymethyl starch and chitosan as drug carrier for oral administration. *Carbohydrate Polymers*, 84(4), 1399–1407.
- Baghaie, S., Khorasani, M. T., Zarabi, A., & Moshtaghian, J. (2017). Wound healing properties of PVA/starch/chitosan hydrogel membranes with nano Zinc oxide as antibacterial wound dressing material. 28(18), 2220–2241.
- Baniani, D. D., Bagheri, R., & Solouk, A. (2017). Preparation and characterization of a composite biomaterial including starch micro/nano particles loaded chitosan gel. *Carbohydrate Polymers*, 174, 633–645.
- Bansal, V., Sharma, P. K., Sharma, N., Pal, O. P., & Malviya, R. (2011). Applications of Chitosan and Chitosan Derivatives in Drug Delivery. *Biological Research*, 5(1), 28–37.
- Calinescu, C., Mondovi, B., Federico, R., Ispas-Szabo, P., & Mateescu, M. A. (2012). Carboxymethyl starch: Chitosan monolithic matrices containing diamine oxidase and catalase for intestinal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 428(1–2), 48–56.
- Fajri, R. I., Tarkono, ., & Sugiyanto, . (2013). Studi Sifat Mekanik Komposit Serat Sansevieria Cylindrica Dengan Variasi Fraksi Volume Bermatrik Polyester. *Jurnal Ilmiah Teknik Mesin*, 1(2), 704947.
- Faridah, H. D., & Susanti, T. (2018). Polissakarisa Sebagai Material Pengganti Gelatin Pada Halal Drug Delivery System. *Journal of Halal Product and Research (JHPR)*, 1(2), 15–21.
- Hamed, H., Moradi, S., Hudson, S. M., & Tonelli, A. E. (2018). Chitosan based hydrogels and their applications for drug delivery in wound dressings: A

- review. *Carbohydrate Polymers*, 199, 445–460.
- Huo, W., Xie, G., Zhang, W., Wang, W., Shan, J., Liu, H., & Zhou, X. (2016). Preparation of a novel chitosan-microcapsules/starch blend film and the study of its drug-release mechanism. *International Journal of Biological Macromolecules*, 87, 114–122.
- Indah, P., Zaman, N. N., Arifki, H. H., Silalahi, K., Wenni H.P.P, N., & Wathon, A. (2018). Kitosan Sebagai Eksipien Dalam Sistem Penghantaran Obat Baru. *Farmaka*, 16(3), 310–321.
- Jordy, W., Fadli, A., & Drastinawati, D. (2019). Sintesis Magnetite/Hidroksiapatit Composite Menggunakan Metode Presipitasi Dengan Variasi Magnetite Dan Suhu Pemanasan. *Jurnal Online Mahasiswa (JOM) Bidang Teknik Dan Sains*, 6(0), 1–6.
- Kamsiati, E., Herawati, H., & Purwani, E. Y. (2017). Potensi Pengembangan Plastik Biodegradable Berbasis Pati Sagu Dan Ubikayu Di Indonesia / The Development Potential of Sago and Cassava Starch-Based Biodegradable Plastic in Indonesia. *Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Pertanian*, 36(2), 67.
- Leonida, M., Ispas-Szabo, P., & Mateescu, M. A. (2018). Self-stabilized chitosan and its complexes with carboxymethyl starch as excipients in drug delivery. *Bioactive Materials*, 3(3), 334–340.
- Lestari, A. D. N., Siswanta, D., Martien, R., & Mudasir, M. (2020). Synthesis, Characterization, and Stability Evaluation of β -Carotene Encapsulated in Starch-Chitosan/Tripolyphosphate Matrices. *Indonesian Journal of Chemistry*, 20(4), 929–940.
- Li, H., Gao, X., Wang, Y., Zhang, X., & Tong, Z. (2013). Comparison of chitosan/starch composite film properties before and after cross-linking. *International Journal of Biological Macromolecules*, 52(1), 275–279.
- Lian, R., Cao, J., Jiang, X., & Rogachev, A. V. (2021). Physicochemical, antibacterial properties and cytocompatibility of starch/chitosan films incorporated with zinc oxide nanoparticles. *Materials Today Communications*, 27, 102265.
- Lisdyanaya, N., Larasati, D., & Yunira, E. (2019). Teknologi Produksi Plastik Biodegradable Berbasis Pati Dan Pemanfaatannya Sebagai Bahan Kemasan. *ScholarArchive.Org*, 11(2).
- Michael, A. O., Omoteso, O. A., Adepoju, A. O., & Jaiyeoba, K. T. (2018). Starch nanoparticles in drug delivery: A review. *Polimery w Medycynie*, 48(1), 41–45.
- Mohanty, D. P., Biswal, S. K., & Nayak, P. L. (2015). International Journal of Current Engineering and Technology Preparation of Starch-Chitosan Nanocomposites for Control Drug Release of Curcumin. 336/ *International Journal of Current Engineering and Technology*, 5(1).

- Nining, N., Elfiyani, R., & Wulandari, E. (2021). Comparison eugenol and oleic acid as a plasticizer on characteristic of dextromethorphan hydrobromide film by solvent casting method. *Pharmaceutical Sciences Asia*, 48(2), 139–146.
- Panonnummal, R., Antony, N., & Sabitha, M. (2020). Drug delivery and tissue engineering applications of chitosan-based biomaterial systems. In *Handbook of Chitin and Chitosan* (pp. 555–588). Elsevier.
- Peidayesh, H., Ahmadi, Z., Khonakdar, H. A., Abdouss, M., & Chodák, I. (2020). Baked hydrogel from corn starch and chitosan blends cross-linked by citric acid: Preparation and properties. *Polymers for Advanced Technologies*, 31(6), 1256–1269.
- Putri, R. E., & Husni, P. (2018). Potensi Pati Asal Tanaman Waluh (*Sechium edule*) sebagai Alternatif Eksipien Farmasi. *Farmaka*, 16, 213–221.
- Ramadon, D., Kefarmasian, A. M.-J. I., & 2017, U. (2015). Pemanfaatan nanoteknologi dalam sistem penghantaran obat baru untuk produk bahan alam. *Jifi.Farmasi.Univpancasila.Ac.Id*, 14(2), 118–127.
- Rissang Bagus Sigit Priyanta, Cokorda Istri Sri Arisanti, I. G. N. J. A. P. (2012). *Sifat Fisik Granul Amilum Jagung Yang Dimodifikasi Secara Enzimatis Dengan Lactobacillus Acidophilus Pada Berbagai Waktu Fermentasi* | *Jurnal Farmasi Udayana*. vol 1, no, 8.
- Saikia, C., Hussain, A., Ramteke, A., Sharma, H. K., & Maji, T. K. (2015). Carboxymethyl starch-chitosan-coated iron oxide magnetic nanoparticles for controlled delivery of isoniazid. *Journal of Microencapsulation*, 32(1), 29–39.
- Sarwar, M. S., Huang, Q., Ghaffar, A., Abid, M. A., Zafar, M. S., Khurshid, Z., & Latif, M. (2020). A Smart Drug Delivery System Based on Biodegradable Chitosan/Poly(allylamine hydrochloride) Blend Films. *Pharmaceutics*, 12(2), 131.
- Shehabeldine, A., & Hasanin, M. (2019). Green synthesis of hydrolyzed starch-chitosan nano-composite as drug delivery system to gram negative bacteria. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 12, 100252.
- Soares, L. de S., Gomes, B. T., Milião, G. L., da Rocha, R. A., Teixeira, A. V. N. de C., Coimbra, J. S. dos R., & de Oliveira, E. B. (2021). Mixed starch/chitosan hydrogels: elastic properties as modelled through simulated annealing algorithm and their ability to strongly reduce yellow sunset (INS 110) release. *Carbohydrate Polymers*, 255, 117526.
- Soe, M. T., Pongjanyakul, T., Limpongsa, E., & Jaipakdee, N. (2020). Modified glutinous rice starch-chitosan composite films for buccal delivery of hydrophilic drug. *Carbohydrate Polymers*, 245, 116556.
- Subramanian, S. B., Francis, n A. P., & Thiagarajan Devasena. (2014). Chitosan-starch nanocomposite particles as a drug carrier for the delivery of bis-desmethoxy curcumin analog. *Carbohydrate Polymers*, 114, 170–178.
- Suryanti, H. (2019). Biokomposit Starch-Nanoclay: Sintesis Dan Karakterisasi. In

universitas negri malang. universitas negri malang.

- Talón, E., Trifkovic, K. T., Vargas, M., Chiralt, A., & González-Martínez, C. (2017). Release of polyphenols from starch-chitosan based films containing thyme extract. *Carbohydrate Polymers*, 175, 122–130.
- Vieira, J. N., Posada, J. J., Rezende, R. A., & Sabino, M. A. (2014). Starch and chitosan oligosaccharides as interpenetrating phases in poly(N-isopropylacrylamide) injectable gels. *Materials Science and Engineering: C*, 37(1), 20–27.
- Vilar, G., Tulla-Puche, J., & Albericio, F. (2012). Polymers and drug delivery systems. *Current Drug Delivery*, 9(4), 367–394.
- Wang, G., Li, R., Parseh, B., & Du, G. (2021). Prospects and challenges of anticancer agents' delivery via chitosan-based drug carriers to combat breast cancer: a review. *Carbohydrate Polymers*, 268, 118192.
- Winarti, L. (2013). Sistem penghantaran obat tertarget, macam, jenis-jenis sistem penghantaran, dan aplikasinya. *Stomatognatic (J. K. G Unej)*, 10(2), 75–81.
- Wu, W.-C., Hsiao, P.-Y., & Huang, Y.-C. (2019). Effects of amylose content on starch-chitosan composite film and its application as a wound dressing. *Journal of Polymer Research 2019* 26:6, 26(6), 1–13.
- Yasar, H., Ho, D.-K., Rossi, C. De, Herrmann, J., Gordon, S., Loretz, B., & Lehr, C.-M. (2018). Starch-Chitosan Polyplexes: A Versatile Carrier System for Anti-Infectives and Gene Delivery. *Polymers 2018, Vol. 10, Page 252*, 10(3), 252.
- Zhao, Y., & Saldaña, M. D. A. (2019). Hydrolysis of cassava starch, chitosan and their mixtures in pressurized hot water media. *The Journal of Supercritical Fluids*, 147, 293–301.