

# Studi Literatur Penggunaan Kitosan dan Natrium Alginat pada Nanoenkapsulasi Senyawa Antioksidan

Sinta Nurlaela, Ratih Aryani, Aulia Fikri Hidayat

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

*email: snnurlaela98@gmail.com, ratih\_aryani@ymail.com, aulia.fikri.h@gmail.com*

**ABSTRACT:** Antioxidant have perishable properties due to their high sensitivity to light, temperature, pH, and oxygen. This weakness can be overcome by Nanoencapsulation. Nanoencapsulation is the compound coating process by using a polymer ranged from 10-1000 nm. This study aims to conduct a literature study on the use of chitosan and sodium alginate in nanoencapsulation process of antioxidant. This literature study used data sources research from indexed national and international journals as the method. The polymers commonly used in nanoencapsulation process are chitosan and sodium alginate. The result showed that the use of chitosan and sodium alginate as coating agent were always followed by the addition of crosslinking agents such as CaCl<sub>2</sub> which strength the bonds and acted like stabilizer of the charge. The combination of chitosan and sodium alginate formed a cross bonding due to the different charge of ions. The concentration of sodium alginate commonly used at the range of 0,5-3%, while chitosan is at 1%, then CaCl<sub>2</sub> at 0,15 M. These concentrations produce spherical nanoencapsulates with nano particle size and have a great encapsulation efficiency.

**Keywords:** Nanoencapsulation, Antioxidant, Chitosan, Sodium Alginate.

**ABSTRAK:** Senyawa antioksidan memiliki sifat mudah rusak karena sensitifitasnya yang tinggi terhadap cahaya, suhu, pH, dan oksigen. Pembuatan nanoenkapsulasi dapat digunakan untuk mengatasi kelemahan senyawa tersebut. Nanoenkapsulasi merupakan proses penyalutan suatu senyawa dengan menggunakan polimer berukuran 10-1000 nm. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi literatur mengenai penggunaan kitosan dan natrium alginat pada nanoenkapsulasi senyawa antioksidan. Metode yang digunakan pada studi literatur ini yaitu telaah sumber data dari jurnal nasional maupun jurnal internasional yang terindeks. Polimer yang umum digunakan dalam nanoenkapsulasi adalah kitosan dan natrium alginat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan penyalut kitosan dan natrium alginat selalu diikuti dengan penambahan agen penaut silang seperti CaCl<sub>2</sub> untuk menguatkan ikatan dan sebagai penstabil muatan. Penggabungan penyalut kitosan dan natrium alginat akan membentuk ikatan silang karena adanya ion yang berbeda muatan. Natrium alginat yang umum digunakan sebagai penyalut yaitu pada rentang konsentrasi 0,5-3%, sedangkan kitosan yang umum digunakan yaitu pada konsentrasi 1%, dan CaCl<sub>2</sub> yaitu pada konsentrasi 0,15 M. konsentrasi tersebut menghasilkan nanoenkapsulat yang sferis, ukuran partikel pada rentang nano, serta efisiensi enkapsulasi yang besar.

**Kata Kunci:** Nanoenkapsulasi, Antioksidan, Kitosan, Natrium Alginat.

## 1 PENDAHULUAN

Radikal bebas merupakan suatu atom ataupun molekul yang bersifat reaktif karena mempunyai satu atau lebih elektron bebas yang tidak berpasangan. Radikal bebas apabila dibiarkan dapat menyebabkan sel menjadi rusak, menimbulkan berbagai jenis penyakit seperti

kanker, asma, anemia, inflamasi dan proses penuaan dini (Agarwal, 2010). Sehingga diperlukan suatu senyawa yang mampu menstabilkan radikal bebas yaitu antioksidan.

Antioksidan merupakan suatu senyawa yang mampu mendonorkan proton kepada radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi stabil. Senyawa

antioksidan diperlukan oleh tubuh untuk mencegah terjadinya stres oksidatif, dimana stres oksidatif berperan penting dalam etiologi terjadinya berbagai penyakit degeneratif. Akan tetapi antioksidan memiliki sifat mudah rusak karena sensitifitasnya yang tinggi terhadap cahaya, suhu, pH, dan oksigen. Sehingga perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan kestabilan senyawa antioksidan, salah satunya dengan cara dibuat nanoenkapsulasi (Isnindar, *et al.*, 2011).

Nanoenkapsulasi merupakan suatu metode yang dilakukan untuk melindungi atau menyalut suatu senyawa (dapat berupa cairan, padatan, maupun gas) dengan menggunakan polimer yang berukuran 10-1000 nm. Dimana nanoenkapsulasi memiliki beberapa keuntungan yaitu melindungi senyawa dari penguraian, mengendalikan pelepasan senyawa aktif, mencegah perubahan warna, bau, dan mempertahankan stabilitas zat inti (Deepak, 2013).

Dalam proses nanoenkapsulasi dibutuhkan suatu penyalut untuk melindungi zat inti. Bahan penyalut yang digunakan pada proses nanoenkapsulasi harus bersifat tidak bereaksi dengan bahan inti dan tidak beracun. Jenis bahan penyalut yang sering digunakan untuk nanoenkapsulasi adalah kitosan, natrium alginat, polivinil alkohol, maltodekstrin, etil selulosa, dan natrium tripolifosfat. Penggunaan bahan penyalut tersebut akan sangat berpengaruh terhadap efisiensi enkapsulasi, karena berkaitan dengan jumlah bahan aktif yang dapat tersalut (Jyothi *et al.*, 2012).

Penggunaan penyalut seperti natrium alginat dan kitosan lebih sering digunakan karena kedua polimer tersebut bersifat tidak toksik, biokompatibel, biodegradabel, dan tidak beracun sehingga aman untuk dikonsumsi. Penggabungan penyalut kitosan dan natrium alginat akan membentuk ikatan silang karena adanya ion yang berbeda muatan. Alginat yang bermuatan negatif yang berasal dari gugus karboksil akan berikatan dengan gugus amino yang bermuatan positif pada kitosan (Patil *et al.*, 2010; Sandi *et al.*, 2018).

Berdasarkan uraian diatas maka rumusan masalah pada *literature review* ini adalah bagaimana pengaruh penggunaan kitosan dan natrium alginat terhadap karakteristik nanoenkapsulat yang dihasilkan. Tujuan dari *literature review* ini yaitu untuk mengetahui dan mengkaji lebih lanjut pengaruh dari penggunaan

bahan penyalut kitosan dan natrium alginat terhadap karakteristik nanoenkapsulat yang dihasilkan. Sehingga dari tujuan tersebut diharapkan dapat memberikan informasi mengenai penggunaan bahan penyalut kitosan dan natrium alginat untuk mendapatkan nanoenkapsulat senyawa antioksidan dengan karakteristik yang baik.

## 2 LANDASAN TEORI

Antioksidan berfungsi untuk menetralsasi radikal bebas, sehingga tubuh terlindungi dari penyakit degeneratif. Mekanisme kerja dari antioksidan adalah memutuskan rantai reaksi pembentukan radikal bebas dengan cara mentransfer atom H, mengurangi konsentrasi oksigen reaktif, mengurangi radikal bebas pada tahap inisiasi, dan mengkelat katalis logam transisi ( $Fe^{2+}$  dan  $Cu^{2+}$ ). Metode pengujian untuk antioksidan yang paling umum digunakan adalah metode DPPH. Metode DPPH merupakan analisis untuk mengetahui aktivitas antioksidan menggunakan DPPH (1,1 -diphenyl-2-picrylhydrazyl). (Kumar, 2011; Molyneux, 2004).

Nanoenkapsulasi merupakan salah satu cara untuk mempertahankan kestabilan suatu senyawa melalui proses penyalutan dalam bentuk nano partikel. Proses nanoenkapsulasi memiliki beberapa keuntungan seperti: bahan inti akan terlindungi dari pengaruh lingkungan luar dengan adanya lapisan dinding polimer, dapat mencegah perubahan warna dan bau serta stabilitas dari bahan inti dapat dipertahankan. Nanoenkapsulasi dapat dilakukan dengan beberapa teknik salah satunya yaitu dengan teknik gelasi ionik. Prinsip dasar untuk metode ini adalah adanya daya tarik elektrostatik antara molekul bermuatan sebaliknya. Gaya tersebut dapat terjadi antara komponen bioaktif dan bahan nanokapsul. Metode gelasi ionik didasarkan pada kemampuan polielektrolit untuk bertaut silang dengan keberadaan ion lawan membentuk hidrogel (Patil *et al.*, 2010; Chan *et al.*, 2010).

Bahan penyalut pada nanoenkapsulasi merupakan bahan yang berfungsi untuk melapisi bahan inti (zat aktif). Bahan penyalut mempunyai peran penting dalam enkapsulasi antioksidan, karena bertanggung jawab untuk melindungi dan mengontrol pelepasan senyawa aktif dalam antioksidan tersebut. Bahan penyalut yang dipilih pada enkapsulasi tergantung pada sifat zat aktif yang akan dilapisi dan karakteristik enkapsulat

akhir yang diinginkan. Idealnya, bahan penyalut harus biodegradabel, membentuk larutan dengan viskositas rendah, menghasilkan serbuk dengan sifat tertentu (tidak bersifat higroskopis, tidak berpori, mudah larut, stabil), murah, mudah dikeringkan, tidak reaktif, dan tidak bereaksi dengan bahan inti. Jenis bahan penyalut yang umum digunakan untuk nanoenkapsulasi adalah kitosan, natrium alginat, polivinil alkohol, maltodekstrin, etil selulosa, dan natrium tripolifosfat (Martin *et al.*, 2010; Jyothi *et al.*, 2012).

Kitosan merupakan polisakarida yang berasal dari deasetilasi kitin, biasanya berasal dari *crustacea* (kepiting, udang, lobster), serangga dan jamur. Kitosan memiliki gugus fungsi amina ( $-NH_2$ ) dan gugus hidroksil ( $-OH$ ). Kitosan tidak larut dalam air tetapi larut dalam asam, suasana asam dapat mempengaruhi gugus amina yang selanjutnya diprotonasi. Tingkat deasetilasi sangat menentukan sifat dari polimer termasuk kelarutan dan hidrofobisitas. Pelarut yang dapat digunakan untuk melarutkan kitosan adalah larutan asam format, asam asetat, asam laktat, dan asam glutamat (Thariq *et al.*, 2016).

Natrium alginat terdiri dari asam alginat dan garam natrium. Alginat diperoleh dari ganggang coklat *Phaeophyceae* yang merupakan campuran asam poliuronat yang terdiri dari residu D-asam manuronat dan residu L-asam guluronat. Dalam bidang farmasi natrium alginat digunakan dalam berbagai formulasi sediaan oral maupun topikal. Alginat berfungsi sebagai pengisi, pengikat, penghancur, serta memiliki sifat sebagai pengental, pensuspensi dan pembentuk gel. Alginat dapat membentuk gel yang tidak larut dalam air dengan adanya ion divalen seperti  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ , dan  $Ba^{2+}$  (Pa cal u *et al.*, 2011; Rowe *et al.*, 2009).

## METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian studi literatur dengan menelaah sumber data primer yang berupa hasil penelitian yang telah dipublikasikan, serta dari *review article* dalam jurnal nasional maupun jurnal internasional yang terindeks. Hasil dari berbagai telaah literatur ini akan digunakan untuk mengidentifikasi terkait formulasi nanoenkapsulasi dengan metode gelasi ionik, mekanisme reaksi yang terjadi pada kitosan dan alginat, serta karakterisasi

dan evaluasi pada nanoenkapsulasi.

## 3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

### Formula Nanoenkapsulasi dengan Gelasi Ionik

Komponen pada nanoenkapsulasi terdiri dari bahan inti yang akan dinanoenkapsulasi dan penyalut untuk menyalut bahan inti, penyalut yang biasanya digunakan adalah dari bahan polimer, keuntungan penggunaan bahan polimer pada proses nanoenkapsulasi yaitu memiliki kemampuan terdegradasi dalam tubuh. Kitosan dan natrium alginat telah banyak digunakan untuk proses enkapsulasi berbagai jenis senyawa bioaktif. Pengembangan nanoenkapsulasi terhadap antioksidan dilakukan karena antioksidan memiliki sifat mudah rusak karena sensitifitasnya yang tinggi terhadap cahaya, suhu, pH, dan oksigen. Sehingga ketika antioksidan dinanoenkapsulasi maka zat inti akan dilapisi oleh suatu dinding polimer, dan lapisan dinding polimer (penyalut) tersebut akan melindungi zat inti dari pengaruh lingkungan luar. (Saloko, 2013; Choiri, 2016).

Proses nanoenkapsulasi dengan menggunakan penyalut kitosan dan natrium alginat termasuk kedalam metode gelasi ionik. Dimana pada metode ini penggabungan penyalut kitosan dan natrium alginat akan membentuk ikatan silang karena adanya ion yang berbeda muatan. Alginat yang bermuatan negatif yang berasal dari gugus karboksil akan berikatan dengan gugus amino yang bermuatan positif pada kitosan. Keuntungan dari metode gelasi ionik adalah aplikasi metode yang mudah, prosesnya yang sederhana, tidak membutuhkan pelarut organik dalam jumlah yang banyak, memiliki sifat biokompatibilitas yang baik, serta biaya yang dibutuhkan relatif murah (Patil *et al.*, 2010; Sandi *et al.*, 2018).

Tabel 1. Contoh Penggunaan Penyalut Kitosan dan Natrium Alginat pada Nanoenkapsulasi

Bahan	Penyalut	Referensi
Pirazinamid	Alginat-Kitosan-CaCl <sub>2</sub>	Umawiranda, 2014
Katekin	Kitosan-Natrium Tripolifosfat	Kailaku <i>et al.</i> , 2013
Teofilin	Kitosan-Alginat-Natrium Tripolifosfat	Firdyawati, 2014
Polifenol	Kitosan-Alginat- CaCl <sub>2</sub>	Cvitanovic <i>et al.</i> , 2011
Syzigium Cumuni	Kitosan-Alginat- CaCl <sub>2</sub>	Puspitasari dkk, 2014

Berdasarkan tabel diatas nanoenkapsulasi dengan menggunakan penyalut kitosan dan natrium alginat selalu diikuti dengan penambahan agen penaut silang (*Crosslinker*) seperti CaCl<sub>2</sub> atau natrium tripolifosfat. Penambahan crosslinker bertujuan sebagai penstabil muatan, serta untuk menguatkan ikatan antara kitosan dan alginat (Vllasaliu *et al.*, 2010).

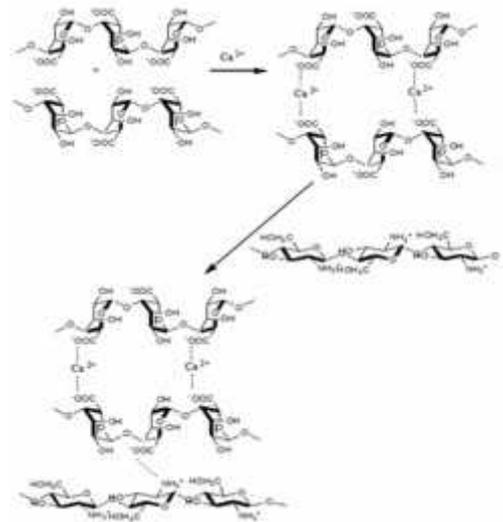
Formulasi nanoenkapsulasi biasanya digunakan untuk meningkatkan kelarutan senyawa, mengendalikan pelepasan zat aktif, serta melindungi suatu senyawa dari penguraian. Pengembangan nanoenkapsulasi terhadap antioksidan dilakukan karena antioksidan memiliki sifat mudah rusak karena sensitifitasnya yang tinggi terhadap cahaya, suhu, pH, dan oksigen. Sehingga ketika antioksidan dinanoenkapsulasi maka zat inti akan dilapisi oleh suatu dinding polimer, dan lapisan dinding polimer (penyalut) tersebut akan melindungi zat inti dari pengaruh lingkungan luar. Formulasi nanoenkapsulasi pada senyawa antioksidan menggunakan penyalut kitosan dan natrium alginat telah banyak dilakukan. Penelitian oleh Ningsih *et al*, 2017 pada pembentukan nanopartikel *Garcinia forbesii* (kulit buah mundar) dan *Garcinia mangostana* (manggis) dengan ukuran partikel ±214-218 nm menghasilkan formula yang stabil saat diaplikasikan pada produk, dan aktivitas antioksidan menjadi meningkat. Selain dari itu dalam penelitian lain terbukti bahwa nanoenkapsulasi antioksidan dengan kitosan dan alginat dapat meningkatkan stabilitas zat inti dari perlakuan panas, cahaya, serta dapat meningkatkan umur simpan antioksidan yang lebih lama pada suhu ruang (Choiri, 2016; Ferdiansyah, 2017).

Penggunaan penyalut dan rasio kombinasi yang tidak optimal pada proses nanoenkapsulasi akan menghasilkan ukuran partikel yang besar dan tidak seragam, persen efisiensi nanoenkapsulat yang kecil, serta stabilitas yang buruk. Berdasarkan

penelitian yang telah dilakukan penggunaan natrium alginat 0,5-3 % dengan kitosan 1% menghasilkan efisiensi enkapsulasi sebesar 58,94% sampai 82,51% dengan ukuran partikel pada rentang 68,06 nm sampai 295,40 nm. Selain dari itu penggunaan *crosslinker* seperti CaCl<sub>2</sub> akan berpengaruh terhadap bentuk nanoenkapsulat yang dihasilkan. Menurut beberapa penelitian penggunaan konsentrasi CaCl<sub>2</sub> 0,15 M dapat menghasilkan nanoenkapsulat dengan bentuk yang bulat (Umawiranda, 2014)

**Mekanisme Reaksi Kitosan dan Natrium Alginat**

Mekanisme yang terjadi pada saat menggunakan polimer alginat dan kitosan dengan CaCl<sub>2</sub> sebagai *crosslinker* yaitu ketika natrium alginat direaksikan dengan CaCl<sub>2</sub> maka akan terjadi pertukaran ion Na<sup>+</sup> dari natrium alginat dengan Ca<sup>2+</sup> dari larutan kalsium klorida sehingga akan membentuk hidrogel dengan model *egg box*. Kemudian ketika kalsium alginat yang terbentuk direaksikan dengan kitosan maka gugus karboksil (COO<sup>-</sup>) pada alginat akan berikatan dengan NH<sub>3</sub><sup>+</sup> pada kitosan (Umawiranda, 2014). Ilustrasi reaksi antara natrium alginat, CaCl<sub>2</sub> dan kitosan dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme Reaksi Alginat, CaCl<sub>2</sub> dan Kitosan (Cahyaningrum dkk, 2015).

**Evaluasi dan Karakterisasi Nanoenkapsulasi**

Evaluasi dan karakterisasi perlu dilakukan untuk memastikan bahwa nanoenkapsulasi telah memenuhi persyaratan. Karakterisasi dan evaluasi pada nanoenkapsulasi meliputi pengukuran ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta,

morfologi nanoenkapsulat, serta efisiensi nanoenkapsulat.

#### 4 KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan hasil penelitian sebagai berikut:

1. Proses nanoenkapsulasi pada senyawa antioksidan mampu meningkatkan aktivitas antioksidan, serta dapat meningkatkan stabilitas zat inti dari perlakuan panas dan cahaya. Hal tersebut terjadi karena zat inti dilapisi oleh suatu penyalut yang dapat melindungi zat inti dari pengaruh lingkungan luar. Penggunaan penyalut kitosan dan natrium alginat dengan rasio kombinasi yang tepat dapat menghasilkan nanoenkapsulat yang sferis, ukuran partikel pada rentang nano, serta efisiensi enkapsulasi yang besar.

#### SARAN

Perlu dilakukan penelitian eksperimental untuk melihat pengaruh kitosan dan natrium alginat pada nanoenkapsulasi senyawa antioksidan.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A., Thompson, A., Plessis, Stefan S du., Kothari, S. (2010). Free Radicals: Their Beneficial and Detrimental Effects on Sperm Function, *IJEB*, 48, 425-435.
- Chan, E. S., Z. H. Yim, S. H. Phan, R. F. Mansa, dan P. Ravindra, (2010), Encapsulation of herbal aqueous extract through absorption with calcium alginate hydrogel beads. *Journal of Food and Bioprocess Technology*, 88 (2-3), 195-201.
- Choiri, Z., Martien, R., Dono, N.D. and Zuprizal, Z., (2016), Biosintesis dan Karakterisasi Nanoenkapsulasi Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) dengan kitosan-Sodium Tripolifosfat Sebagai Kandidat Antioksidan Alami, *Prosiding Simposium Nasional, Penelitian dan Pengembangan Tropik*, 22-28.
- Cvitanovic, A., Belscak, Radoslava, S., Verica, M., Drazenka, K., Iva, J., Cindric, Viktor, N., Branko, B., (2011), Encapsulation of Polyphenolic Antioxidants from Medicinal Plant extracts in Alginate-Chitosan System Enhanced with Ascorbic Acid by Electrostatic Extrusion, *Food Res Int*, 44, 1094-1101.
- Deepak Mishra K, Ashish, J K, Prateek, J K. (2013). A Review on Various Techniques of Microencapsulation, *IJPCS*, 2 (2), 962-977.
- Ferdiansyah F, Heriyanto H, Wijaya, Limantara. (2017). Pengaruh Metode Nanoenkapsulasi terhadap stabilitas Pigmen Karotenoid dan Umur Simpaan Minyak dari Buah Merah (*Pandanus conoideus L*). *AGRITECH*, 37 (4), 369-376.
- Isnindar, S. Wahyuono, dan E. P. Setyowati. (2011). Isolasi dan identifikasi senyawa antioksidan daun kesemek (*Diospyros kaki Thunb.*) dengan metode DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil), *Majalah Obat Tradisional*, 16 (3), 157-164.
- Jyothi, S.S., Seethadevi, A., Prabha, K.S., Muthuprasanna, P., and Pavitra, P. (2012). Microencapsulation; Review. *IJPBS*, 3, 509-531.
- Kailaku, Sari Intan, Ira, Mulyawanti, Andi, Nur Alamsyah, (2013), Formulation of Nanoencapsulated Catechin with Chitosan as Encapsulation Material, *ICCE*, 9, 235-241.
- Kumar, S. 2011. Free Radicals and Antioxidants: Human and Food System. *Adv in Appl Sci Res*, 2 (1), 129-135.
- Martín, A., Salima Varona, Alexander Navarrete, and María José Cocero, (2010), Encapsulation and Co-Precipitation Processes with Supercritical Fluids: Applications with Essential Oils, *TOCENGJ*, 31 (4), 31-41.
- Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenyl picrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *IJSR*, 26, (2), 211-219.
- Ningsih, N., Yasni, S. and Yuliani, S., (2017), Sintesis Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis Merah Dan Kajian Sifat Fungsional Produk Enkapsulasinya. *Journal of Food Technology & Industry*, 28, (1).
- Pa cal u, V., Popescu, V., Popescu, G., Dudescu, M., Borodi, G., Dinescu, A., Perhaita, I., Paul, M., (2011), The Alginate/ - Carrageenan Ratio's Influence On The

- Properties of The Cross-linked, *J Alloy Compd*, 536S, 5418-5423.
- Patil A, Kinoshita K, nakamura H. (2010). Hub Promiscuity in Protein-protein Interaction networks. *IJMS*, 11, 1930-1943.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan S. O. Owen. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed., Pharmaceutical Press, London.
- Saloko, S., Darmadji, P, Setiaji, B., Pranoto, Y, dan Anal, A.K., (2013), Encapsulation of Coconut Shell Liquid Smoke in Chitosan-Maltodextrin Based Nanoparticles, *IFRJ*, 20 (3), 1269-1276.
- Sandi, S., Miksusanti, Mardiyanto, Yosi, F., Liana, SM. (2018). Preparation and Characterization of Bio-Polymeric Nano Feed Incorporating Silage-Derived Organic-Acid and the Polar Fraction of Papaya Leaf Extract, *JPCS*, (1), 141-149.
- Thariq, M. R. A., Fadli, A., Rahmat, A., dan Handayani, R, (2016), Pengembangan Kitosan Terkini Pada Berbagai Aplikasi: Review, Convergence: *Seminar Nasional Teknik Kimia-Teknologi Petro Kimia Indonesia*, Pekanbaru, Indonesia.
- Umawiranda, Pupuh India, dan Sari, E., Cahyaningrum, (2014), Enkapsulasi Pirazinamid Menggunakan Alginat dan Kitosan, *Journal of Chemistry*, 3 (3), 146-153.
- Vllasaliu, D., Exposito-Harris, R., Heras, A., Casettari, L., Garnett, M., Illum, L. and Stolnik, S., (2010), Tight Junction Modulation By Chitosan Nanoparticles: Comparison With Chitosan Solution. *Int. J. Pharm*, 400 (1-2), 183-193.