

ARTIKEL REVIEW: MANFAAT KANDUNGAN ALFA-MANGOSTIN DALAM KULIT BUAH MANGGIS

REVIEW ARTICLE: BENEFITS OF ALPHA-MANGOSTIN CONTENT IN MANGOSTEEN RIND

Restu Hidayanti, Tutik Nurhidayati dan Nurul Jadid*

Program Studi Biologi Pascasarjana. Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Jawa Timur, Indonesia

*Corresponding author, email: restuhidayanti61@gmail.com

Abstrak. Manggis sebagai salah satu buah tropis yang digemari masyarakat Indonesia memiliki banyak senyawa kimia pada bagian kulit buahnya yang bermanfaat untuk pengobatan. Alfa-mangostin yang merupakan komponen mayor memiliki berbagai aktivitas seperti antibakteri, antikanker, dan antitumor. Dalam kulit manggis mempunyai senyawa utama yaitu xanton. Dimana terdapat suatu kandungan penting dalam menghambat pertumbuhan sel kanker, dan antiradang. Selain itu kulit buah manggis juga memiliki senyawa anti-inflamasi seperti flavonoid, vitamin B1, B2, C, saponin dan tannin yang memiliki khasiat dalam mempercepat penyembuhan. Sebenarnya, kulit manggis digunakan sebagai obat oleh penduduk Asia dalam pengobatan infeksi kulit dan kolera sejak zaman dahulu. Konstituen utama dan paling banyak ditemukan pada *Garcinia mangostana* L, golongan xanthon yaitu α - mangostin. Salah satu senyawa utama pada pericarp manggis adalah α -Mangostin. α - Mangostin menunjukkan aktivitas farmakologi yang baik maupun dari model *in vivo* atau *in vitro*. α - Mangostin menunjukkan potensi kuat untuk menjadi sebagai obat pada masa depan. Namun begitu, aplikasi α - Mangostin dalam bidang klinis masih kurang.

Kata kunci : α - Mangostin, manggis, antikanker, antibakteri

Abstract. Mangosteen, as one of the most popular tropical fruits in Indonesia, has many chemical compounds in its rind that are beneficial for treatment. Alpha-mangostin which is a major component has various activities such as antibacterial, anticancer, and antitumor. Mangosteen peel has the main compound, xanthone. there is important content in inhibiting the growth of cancer cells, and anti-inflammation. In addition, mangosteen peel also has anti-inflammatory compounds such as flavonoids, vitamins B1, B2, C, saponins, and tannins which have properties in accelerating healing. mangosteen peels have been medicinally by Asian populations in the treatment of skin infections and cholera since ancient times. The main and most abundant constituent found in *Garcinia mangostana* L, the xanthone class is α - mangostin. One of the main compounds in mangosteen pericarp is α -Mangostin. α - Mangostin shows good pharmacological activity as well as from *in vivo* or *in vitro* models. α - Mangostin shows strong potential to be used as a drug in the future. However, the application of α -Mangostin in the clinical field is still lacking.

Key words: α - Mangostin, mangosteen, anticancer, antibacteria

PENDAHULUAN

Manggis atau *Garcinia* dikenal sebagai *queen of tropical fruit*. *Garcinia* termasuk dalam family *guttiferae* yang berasal dari asia tenggara khususnya Indonesia, Thailand, dan Malaysia. Menurut Richard (1990) menyatakan bahwa manggis (*Garcinia*) dua kerabat dekat yaitu

G.hombrovia. Menurut studi sitologi menunjukkan bahwa *Garcinia* merupakan derivat allotetraploid dari kedua spesies tersebut (Noorrohman, 2015).

Manggis memiliki banyak kerabat, tidak kurang dari 13 spesies kerabat *Garcinia* dijumpai di wilayah tropis Asia tenggara dan India. Beberapa kerabat *Garcinia* seperti *G.dulcis* daunnya

mengandung anti-mikroba dan dapat dimanfaatkan sebagai larvasida nyamuk *Culex quinquefasciatus* dan *Aedes aegypti*. Ekstrak kulit *G.celebica* mampu menghambat pertumbuhan bakteri gram positif maupun gram negatif. Cabang dan ranting *G. forbesii* mengandung xantone yang dapat digunakan sebagai anti-tumor, anti-jamur, anti-bakteri dan kulit *G.malaccensis* sebagai antimikroba dan antioksidan (Nidyasari., 2018).

Produksi manggis mengalami penurunan hingga 280.848 ton pada tahun 2021 dari sebelumnya 436,635 ton pada tahun 2020 (BPS 2021). Namun budidaya manggis saat ini masih mempunyai beberapa permasalahan seperti mutu buah yang tidak seragam atau tidak sesuai standar, sistem perakaran yang tidak kokoh, serta umur panen yang Panjang pada tanaman yang diperbanyak melalui biji. Tanaman manggis yang berasal dari biji baru dapat dipanen buahnya pertama kalinya setelah berumur 15 tahun, karena masa juvenilnya yang panjang. Permasalahan budidaya tersebut dapat diatasi dengan memperbanyak secara vegetatif melalui pengembangan teknologi bibit manggis kait ganda dan sambung (Nidyasari, 2018).

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam tinjauan Pustaka ini yaitu dengan mencari dan meninjau berbagai literatur yang bersumber pada database online seperti Pubmed dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian literatur antara lain “Alpa-Mangostin”. Prosedur pencarian literatur dipertimbangkan yang sesuai dan relevan dengan topik.

KEGUNAAN

Tanaman manggis (*Garcinia mangostana L.*) adalah salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai obat. Potensi terutama ada di bagian kulit buah manggis, banyak terdapat senyawa-senyawa yang mampu memberikan efek farmakologi bagi tubuh karena mengandung lebih dari 300 macam spesies dari beberapa golongan senyawa bioaktif seperti xanton, flavonoid, triterpenoid, dan benzofenon (Chin et al, 2008).

Kulit buah manggis mempunyai senyawa utama yaitu xanton yang merupakan senyawa metabolit sekunder. Di dalam senyawa xanton, dimana terdapat suatu kandungan penting dalam penyembuhan luka, yaitu α -mangostin. Kandungan ini pada kulit buah manggis memiliki

peran yaitu memicu pembentukan kolagen dalam pemeliharaan struktur dan penyembuhan luka. Selain itu, kulit buah manggis juga memiliki senyawa anti-inflamasi, seperti flavonoid, vitamin B1, B2, C saponin dan tannin yang memiliki khasiat dalam mempercepat penyembuhan luka (Altasya, 2024).

Kandungan Kimia

Perbedaan kondisi lingkungan tempat tumbuh dapat menyebabkan perbedaan jenis dan jumlah dari metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman. Selain itu hal yang menyebabkan perbedaan kandungan metabolit sekunder yaitu genetic, metode budidaya, waktu pengumpulan, serta pengolahan pasca panen. Maka dari itu perlu dilakukan penentuan kandungan kimia yang mampu bertanggung jawab dalam memberikan aktivitas dan meningkatkan kualitas dari produk herbal tersebut (Dewi, 2013).

Senyawa *xanthone* sebagai antioksidan dapat menetralkan radikal bebas yang masuk atau diproduksi di dalam tubuh, mencegah penyakit jantung, mencegah kanker dan kebutaan serta dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh.

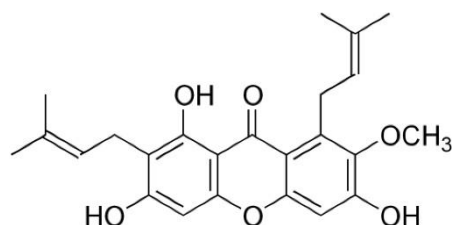
Tabel.1 Kandungan Kulit Buah Manggis

Kandungan	Referensi
Xanthone	Sri Hari, 2015
Fenol, flavonoid, Antidioksida	Idady 2016
Flavonoid, saponin, fenolik, triterpenoid, alkaloid	Gladys Javani, 2023
Flavonoid, tanin, saponin, xanthone	Attaqiah, 2021
Mangostenol, mangostinon A, mangostinon B, trapezifolixanton, tovofillin B, α -mangostin, β -mangostin, garsinon B, mangostanol, Flavonoid, epikatekin,	Suksamsarn et al., 2003
Katekin, potassium, kalsium, fosfor, besi, vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, dan vitamin C	Yatman, 2012

α -Mangostin

Nama IUPAC dari α -Mangostin adalah (1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis (3 metil-2-butenil) - 9Hxanten-9-on), mempunyai rumus molekul

C₂₄H₂₂O₆ dengan berat molekul 410,46. Mempunyai titik lebur pada 180-182 °C. kemurnian diukur dengan menggunakan HPLC adalah >95%, 98%, 99% (Rubiyanti, 2017). α -mangostin merupakan kristal amorf berwarna kuning dengan titik lebur 180- 182°C. Senyawa ini memiliki panjang gelombang maksimum pada 215, 243, dan 317 nm (Ee et al., 2008).



Gambar 1. Struktur α -Mangostin

Senyawa α -mangostin merupakan senyawa paling banyak yang ditemukan dalam kulit buah manggis (Gambar 2). Senyawa α -mangostin merupakan suatu kristal amorf berwarna kuning yang memiliki titik lebur 180-182°C. Serapan tertingginya pada daerah UV adalah pada panjang gelombang 215, 243 dan 317 nm (Ee et al., 2005). Senyawa α -mangostin cenderung bersifat non polar, sehingga akan mudah larut dalam pelarut-pelarut yang bersifat non polar, seperti heksan (Walker, 2007).

Penelitian Geetha et al (2007) menyatakan bahwa α -mangostin merupakan senyawa yang terdapat begitu banyak dalam ekstrak kulit manggis dan memiliki berbagai bioaktivitas, seperti antioksidan, anti-inflamasi, antimalaria, antitumor, antialergi, antibakteri dan antifungi (Pothitirat, et al., 2009). α -mangostin memiliki aktivitas anti-inflamasi sebaik aktivitasnya sebagai antikanker (Walker, 2007).

α -Mangostin sebagai Antikanker

Antibiotika adalah bahan-bahan yang berasal dari agen sumber hayati yang pada kadar rendah sudah menghambat pertumbuhan mikroorganisme (Schlegel dan Karin, 1994). Antibiotika yang akan digunakan untuk membasmi mikrobial penyebab infeksi pada manusia harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin, artinya antibiotika tersebut haruslah bersifat sangat toksik untuk mikroba tetapi relatif tidak toksik untuk manusia (Anonim, 2006).

α -Mangostin merupakan salah satu senyawa yang paling sukses ditemukan sebagai kandidat obat antikanker baru, disamping memiliki aktivitas antikanker yang bagus senyawa ini telah diuji keamanannya pada sel normal. Aktivitas antikanker dari α -mangostin telah dilakukan pada berbagai jenis sel kanker baik itu secara *invitro* atau *invivo*, hasil yang mengesankan diperoleh dimana α -mangostin menunjukkan penghambatan yang maksimal pada konsentrasi 10 μ M dan mampu menginduksi apoptosis sel atau kematian sel terprogram pada leukemia cell line (HL60), selain itu pada uji *invivo* yang dilakukan pada tikus menunjukkan α -mangostin memiliki efek kemopreventif pada karsinogenesis colon, α -mangostin juga mampu menginduksi apoptosis pada sel kanker pancreas (PCL12), kanker kolon (DLD-1), kanker payudara (BC-1, MCF-7, MDA-MB-231), epidermoid carcinoma (KB), kanker paru-paru (A549), head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), human melanoma (SK-MEL-28) cell line, mammary cancer, kanker tulang (canine osteosarcoma D-17), colorectal carcinoma (HCT-116), mampu menghambat metastasis kanker prostat (Pc-3), dan berbagai sel kanker lainnya melalui berbagai jalur (multiple pathways) seperti jalur mitokondria, sinyalasi JNK, regulasi gen β catenin pada jalur Wnt/cGMP, AKT/PI3K, MAPK, sinyalasi α v β 3 Integrin/FAK/ERK dan NF- κ B.

α -Mangostin sebagai Antibakteri

Senyawa alfa mangostin mempunyai aktivitas antibakteri yang dapat menghambat *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella thypimurium*, dan *Bacillus subtilitis* (Sundaram et al., 1983). Alfa dan gamma mangostin, dan garcinon B mempunyai aktivitas antibakteri yang efektif dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Suksamrarn et al., 2003), ekstrak buah manggis mempunyai aktivitas antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri terhadap *Staphylococcus epidermidis* dan *Propionibacterium acne* (Chomnawang et al., 2005; Chomnawang et al., 2007).

Ekstrak etanol buah manggis pada konsentrasi 0,039 dan 0,156 μ g/mL mempunyai aktivitas antibakteri yang dapat membunuh bakteri *Staphylococcus epidermidis* dan *Propionibacterium acne*. Ekstrak etanol buah manggis dapat mengurangi produksi dari sel TNF- α dari sel mononuklear perifer darah secara

signifikan oleh stimulan *Propionibacterium acne* (Chomnawang et al., 2007).

Manakala dalam penelitian Suksamrarn et al., 2003, dia menemui bahwa senyawa-senyawa dalam kulit manggis mempunyai efek antituberkulosis, terutama pada α -Mangostin, β -mangostin dan garsinon B. Dia menyediakan 15 senyawa dari kulit manggis dan diuji dengan Microplate Alamar Blue Assay. Fluoresensi diukur dalam Cytofluoro Series 4000 Fluoresensi Multi-Well Plate Reader (PerSeptive Biosystems, Framingham, MA, A.S.) Hasilnya α , β -Mangostin dan garsinon B menunjukkan efek penghambatan yang paling kuat terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan nilai konsentrasi inhibisi minimum (MIC) sebesar 6,25 mg / ml. Dia mendapati bahwa, antara 15 senyawa ini, 1,3,6,7- tetraoxygenated xanthenes yang membawa unit C5 di C-2 dan C-8 di α -mangostin, β mangostin dan garsinon B menunjukkan kekuatan antituberkulosis yang terkuat dengan MIC yang bernilai 6,25 mg/ml manakala g-Mangostin, yang membawa C3 dan C-7 hidroksil, menunjukkan aktivitas penghambatan lebih rendah. Dengan ini dia menyimpulkan bahwa α -Mangostin ini mempunyai efek antituberkulosis (Suksamrarn, 2003).

α -Mangostin dalam Pengobatan Manusia

α -Mangostin, senyawa xanthone utama yang diisolasi dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*), telah menarik perhatian dunia medis karena potensinya sebagai agen antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan antimikroba. Namun, meskipun memiliki aktivitas farmakologis yang menjanjikan, pemanfaatan α -Mangostin dalam pengobatan manusia masih dibatasi oleh tantangan formulasi dan bioavailabilitas yang signifikan. Namun, aplikasi klinisnya menghadapi tantangan besar dalam hal formulasi dan bioavailabilitas, yang mirip dengan masalah yang dihadapi dalam pengembangan sistem penghantaran obat inhalasi seperti yang dibahas dalam penelitian tentang indacaterol (Abadelah et al., 2018). Namun, meskipun memiliki aktivitas farmakologis yang menjanjikan, pemanfaatan α -Mangostin dalam terapi manusia menghadapi beberapa tantangan utama, terutama dalam hal formulasi dan bioavailabilitas.

Tantangan formulasi dibagi menjadi dua yaitu: a. kelarutan yang rendah, dimana α -Mangostin bersifat lipofilik, sehingga memiliki kelarutan yang sangat rendah dalam air. Hal ini menyulitkan

pembuatan sediaan oral yang efektif dan memengaruhi laju disolusinya di saluran pencernaan. Solusi yang mungkin: Penggunaan sistem penghantaran seperti nanopartikel, liposom, atau emulsi untuk meningkatkan kelarutan dan stabilitas senyawa. b. stabilitas kimia, α -Mangostin rentan terhadap degradasi oksidatif dan hidrolisis, terutama dalam kondisi pH tertentu. Perlunya pengembangan formulasi dengan antioksidan atau bahan pengikat untuk melindungi senyawa dari degradasi selama penyimpanan dan setelah pemberian.

Salah satu kendala utama adalah kelarutan air yang sangat rendah ($<1 \mu\text{g/mL}$), yang menghambat disolusi dan absorpsi di saluran pencernaan (Chae et al., 2016). Selain itu, meskipun bersifat lipofilik, α -Mangostin menunjukkan permeabilitas membran yang terbatas akibat efusi oleh protein transporter seperti P-glikoprotein (P-gp) dan metabolisme cepat oleh enzim hati (Wathoni et al., 2019). Faktor-faktor ini berkontribusi pada bioavailabilitas oral yang rendah ($<5\%$), membatasi efektivitas terapeutiknya (Pothitirat et al., 2015).

Tantangan lain meliputi ketidakstabilan kimiawi terhadap oksidasi dan fotodegradasi, yang memerlukan pendekatan formulasi khusus untuk meningkatkan stabilitas dan pengiriman senyawa ke target aksi (Sharma et al., 2018). Berbagai strategi telah dikembangkan, seperti sistem nanopartikel, liposom, misel, dan kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin, yang terbukti meningkatkan kelarutan dan absorpsi α -Mangostin dalam studi praklinis (Zhao et al., 2020; Wathoni et al., 2021).

Namun, data farmakokinetik pada manusia masih terbatas, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memvalidasi keamanan dan efikasi formulasi α -Mangostin dalam aplikasi klinis. Tinjauan ini membahas tantangan utama dan inovasi formulasi untuk mengoptimalkan pemanfaatan α -Mangostin dalam pengobatan.

Berbagai strategi formulasi telah dikembangkan untuk mengatasi masalah ini, termasuk sistem penghantaran nanopartikel (Wathoni et al., 2020), kompleks inklusi dengan siklodekstrin (Zhao et al., 2012), dan formulasi emulsi (Pothitirat et al., 2010). Pendekatan lain melibatkan penggunaan inhibitor enzim metabolik atau kombinasi dengan senyawa permeabilitas membran untuk meningkatkan bioavailabilitas (Li et al., 2013). Namun, efektivitas dan keamanan jangka panjang

dari strategi-strategi ini masih memerlukan evaluasi lebih lanjut.

Dengan demikian, penelitian terkini berfokus pada pengembangan sistem penghantaran obat yang inovatif untuk meningkatkan stabilitas, kelarutan, dan absorpsi α -Mangostin, sekaligus memastikan toksisitas minimal (Aisha et al., 2014). Tinjauan ini akan membahas tantangan formulasi dan bioavailabilitas α -Mangostin serta strategi yang dapat diterapkan untuk mengoptimalkan potensi terapeutiknya dalam pengobatan manusia.

KESIMPULAN

Di Indonesia sangat berpotensi untuk memproduksi tanaman manggis khususnya kulit buah manggis dalam bidang pengobatan. Dengan melihat peluang yang cukup besar serta menjanjikan, tidak menutup kemungkinan bahwa Indonesia bisa untuk dijadikan produser utama kulit buah. Manggis serta produsen isolate metabolit sekunder yang sangat berpotensi dalam bidang obat-obatan. Sehingga metabolit sekunder yang sangat berpotensi dijadikan obat-obatan adalah alfa mangostin.

Senyawa α -Mangostin adalah suatu senyawa yang mempunyai banyak efek farmakologi kepada manusia. Dari penelitian-penelitian yang sebelumnya, bahwa terbukti bahwa α -Mangostin ini mempunyai banyak manfaat dan berpotensi menjadi obat antikanker, antioksidan, antibakteri, antiinflamasi dan lain-lain. Sifat α -Mangostin antikanker merupakan antara yang paling menarik perhatian penulis. Sifat kemopreventif senyawa ini adalah berdasarkan antioksidan apoptosis dan fase II induksi. Untuk menjembatani penelitian dasar dengan uji klinis, langkah-langkah berikut dapat dilakukan: Pengembangan Formulasi yang Inovatif. a. Meningkatkan kelarutan dan stabilitas α -Mangostin melalui sistem penghantaran seperti nanopartikel, liposom, atau kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin. b. Menggunakan bahan tambahan seperti antioksidan atau bahan pengikat untuk mencegah degradasi senyawa selama penyimpanan dan setelah pemberian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abadelah, M., et al. (2018). AAPS PharmSciTech, 19(1), 251-261.
2. Aisha, A. F., et al. (2014). Pharmaceutical Research, 31(3), 697-707.

3. Attazqiah, R. N., & Ambarwati, N. S. S. (2021). Studi literatur: pemanfaatan ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) Untuk perawatan kulit wajah. Jurnal Tata Rias, 11(1), 101-110.
4. Ayurie, A. P., & Rahman, S. (2024). Efektifitas Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L.) terhadap Kepadatan Kolagen sebagai Penyembuh Luka Bakar pada Tikus Putih Wistar. Jurnal Implementa Husada, 5(3), 204-214.
5. Chae, H. S., et al. (2016). International Journal of Pharmaceutics, 511(1), 276-284.
6. Chomnawang, M. T., Surassmo, S., Nukoolkarn, V. S., & Gritsanapan, W. (2007). Effect of *Garcinia mangostana* on inflammation caused by *Propionibacterium acnes*. Fitoterapia, 78(6), 401-408.
7. Chin Y, Jung H, Chai H, Keller W and Kinghorn A. 2008. Xanthones with quinine reductase-inducing activity from the fruits of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). Phytochemistry 69(3): 754–758.
8. Noorrohman, S., Sobir, S., & Effendi, D. (2015). Analisis Keragaman Genetik Manggis Dalam Satu Pohon. Jurnal Hortikultura, 25(2), 106-112.
9. NIDYASARI, R. S., AKMAL, H., & ARIYANTI, N. S. (2018). Karakterisasi morfologi dan anatomi tanaman manggis dan kerabatnya (*Garcinia* spp.) di Taman Buah Mekarsari. Jurnal Sumberdaya Hayati, 4(1), 12-20.
10. Suksamrarn S, Suwannapoch N, Phakhodee W, Thanuhiranlert J, Ratananukul P, Chimnoi N and Suksamrarn 2003, Antimycobacterial activity of prenylated xanthones from the fruits of *Garcinia mangostana*, Chem Pharm Bull (Tokyo), 51(7):857-859
11. Ee, GCL, Daud S, Izzaddin SA and Rahmare M. 2008. *Garcinia mangostana*: a source of potential anti-cancer lead compounds against CEM-SS cell line. J Asian Nat Prod Res 10(5): 475–479.
12. IDADY, D., Astuti, K. W., & Warditiani, N. K. (2013). Identifikasi kandungan kimia ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Jurnal Farmasi Udayana, 2(4), 279-844.
13. Li, L., et al. (2013). European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 38(4), 263-271.

14. Pothitirat, W., et al. (2015). *Planta Medica*, 81(12-13), 1085-1092.
15. Rubiyanti, R. (2017). Potensi ekonomi dan manfaat kandungan alfa-mangostin serta gartanin dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn). *Farmaka*, 15(1), 15-25.
16. Schlegel HG, Schmidt K, 1994. *Mikrobiologi Umum*. Edisi keenam. Diterjemahkan oleh Georg Thieme Verlag. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
17. Sharma, A., et al. (2018). *Pharmaceutical Development and Technology*, 23(7), 1-10.
18. Srihari, E., & Lingganingrum, F. S. (2016). Ekstrak kulit manggis bubuk. *Jurnal Teknik Kimia*, 10(1), 1-7.
19. Walker, E. B. (2007). HPLC analysis of selected xanthenes in mangosteen fruit. *Journal of separation science*, 30(9), 1229-1234.
20. Wathoni, N., et al. (2019). *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 44(3), 341-352.
21. Wathoni, N., et al. (2020). *International Journal of Nanomedicine*, 15, 1485-1498.
22. Zhao, L., et al. (2012). *Carbohydrate Polymers*, 89(1), 142-147.
23. Zhao, L., et al. (2020). *Journal of Controlled Release*, 311-312, 43-56
24. Wathoni, N., et al. (2020). *International Journal of Nanomedicine*, 15, 1485-1498.
25. Pothitirat, W., & Gritsanapan, W. (2009). *Pharmaceutical Biology*, 47(12), 1192-1197.