

## Karakterisasi senyawa kompleks dengan logam transisi pada mikropartikel bunga cempaka (*Magnolia champaca* (L.) Baill. Ex Pierre) sebagai kandidat potensial nutrasetikal

*Characterization of complex compounds with transition metals on microparticles of cempaka flowers (*Magnolia champaca* (L.) Baill. Ex Pierre) as a potential nutraceutical candidate*

**Khoirin Maghfiroh<sup>1</sup>\*, Deny Utomo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Program Studi Ilmu dan Teknologi Pangan, Universitas Yudharta Pasuruan, Indonesia

\*Email Korespondensi : [maghfiroh.khoirin@gmail.com](mailto:maghfiroh.khoirin@gmail.com), [denyut369@gmail.com](mailto:denyut369@gmail.com)

### Informasi artikel:

Dikirim: 10/07/2023; disetujui: 15/09/2023; diterbitkan: 30/09/2023

### ABSTRACT

*The components of complex compounds containing transition metals play a significant role in regulating the nutraceutical ability for disease prevention and treatment. The bonding of complex molecules with transition metals allows energy to be transferred between complex compounds that enter the body and systems within the body. The aim of this research was to investigate the composition of complex chemical components including transition metals used in the processing of *M. champaca* flowers for potential nutraceuticals. Transition metal identification (XRF), compound identification (LC-MS), functional group identification (FTIR), crystal character identification (XRD), particle surface morphology identification (SEM), particle size identification (PSA), and identification of physicochemical characters of Niacin complex with transition metals (SwissADME) are among the stages of the study. The results showed that the highest type of transition metal was Fe, containing to 0.42%, Niacin group compounds identified were Nicotinic acid and Nicotinamide, in the region 505 - 405  $\text{cm}^{-1}$ , there is a transition metal bond with a Fe (Fe - O) functional group, solid particles in *M. champaca* microparticles were amorphous, peak peaks at an angle of  $2\theta$  19,83°. Particle morphology is similar to powder on its surface, particles measuring 208.20  $\mu\text{m}$ . The physicochemical properties of the Niacin complex with transition metals demonstrate that niacin group chemicals have different effects on nicotinic acid and nicotinamide. These complex chemicals are generally easily absorbed by body systems. Since the synthesis of niacin complexes with transition metals has improved physicochemical properties, it could be employed as a possible nutraceutical candidate.*

**Keywords:** *Complex compound, Microparticle of *M. champaca* flowers, Nutraceutical*

### ABSTRAK

Komponen senyawa kompleks dengan logam transisi sangat penting dalam mempengaruhi kemampuan nutrasetikal untuk pencegahan maupun pengobatan penyakit. Ikatan senyawa kompleks dengan logam transisi memungkinkan terjadinya transfer energi antara senyawa kompleks dari nutrasetikal yang masuk ke dalam tubuh dengan sistem di dalam tubuh. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakter komponen senyawa kompleks dengan logam transisi dalam pengolahan bunga *M. champaca* sebagai nutrasetikal potensial. Tahapan yang dilakukan dalam penelitian meliputi, identifikasi logam transisi (XRF), identifikasi senyawa (LC-MS), identifikasi

gugus fungsi (FTIR), identifikasi karakter kristal (XRD), identifikasi morfologi permukaan partikel (SEM), identifikasi ukuran partikel (PSA), dan identifikasi karakter fisikokimia kompleks Niasin dengan logam transisi (SwissADME). Hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis logam transisi tertinggi yaitu Fe sejumlah 0,42%, senyawa kelompok Niasin yang teridentifikasi adalah *Nicotinic acid* dan *Nicotinamide*, terdapat ikatan logam transisi dengan gugus fungsi Fe (Fe – O) terdapat pada rentang 505 – 405  $\text{cm}^{-1}$ , padatan partikel pada mikropartikel *M. champaca* adalah amorf, puncak peak pada sudut  $2\theta$  19,83°, morfologi partikel seperti serbuk pada permukaannya, partikel berukuran 208,20  $\mu\text{m}$ . Karakter fisikokimia kompleks Niasin dengan logam transisi menunjukkan bahwa senyawa kelompok niasin memberikan pengaruh berbeda terhadap *nicotinic acid* dan *nicotinamide*. Secara umum senyawa kompleks tersebut mudah diserap oleh sistem tubuh. Pembentukan kompleks niasin dengan logam transisi secara umum memiliki karakter fisikokimia yang lebih baik, sehingga dapat dijadikan kandidat potensial nutrasetikal.

**Kata kunci:** Senyawa kompleks, Mikropartikel bunga *M. champaca*, dan Nutrasetika

## PENDAHULUAN

Bunga Cempaka (*Magnolia champaca* (L.) Baill. Ex Pierre) secara tradisional telah digunakan oleh sebagian masyarakat Indonesia dalam pencegahan dan pengobatan penyakit, (Raja, & Koduru, 2014). Mekanisme pencegahan dan pengobatan suatu penyakit dapat dipengaruhi oleh kandungan senyawa yang membentuk kompleks dengan logam transisi dalam komponen nutrasetikal. Komponen nutrasetikal terdapat secara alami pada tanaman herbal yang tersebar di Indonesia. Telah banyak tanaman herbal yang dimanfaatkan sebagai nutrasetikal. Pemanfaatan tanaman herbal sebagai nutrasetikal didasarkan pada komposisi pada tanaman, khususnya yang dapat mempengaruhi sistem metabolisme tubuh (Khan *et al.*, 2014; Anand & Bharadvaja, 2022). Masyarakat memanfaatkan bunga *M. champaca* secara tradisional untuk pencegahan dan pengobatan penyakit dengan melarutkan simplisia dengan air. Sebagian lain memanfaatkannya dengan beberapa cara yang berbeda (Handayani *et al.*, 2012). Selain itu proses grinding untuk mengurangi ukuran partikel pada suatu bahan dapat mempengaruhi sifat fisikokimia dan morfologi bahan herbal. Proses tersebut dapat meningkatkan sifat fungsional bahan

herbal pada suatu bahan pangan (Hitayezu & Kang, 2021).

Senyawa kompleks memiliki karakter tertentu. Beberapa karakter yang dapat digunakan dalam penentuan komposisi nutrasetikal adalah logam transisi, gugus fungsi dan pola difraksi Kristal. Proses pengolahan jamu dapat mempengaruhi komposisi logam transisinya (Phunde *et al.*, 2019). Ikatan senyawa dengan logam transisi dapat mempengaruhi gugus fungsi dalam suatu senyawa kompleks. Identifikasi daerah serapan inframerah dapat digunakan untuk memprediksi ikatan gugus fungsi dengan logam transisi. Posisi logam transisi pada daerah finger print tertentu dapat dianalisis dengan instrumen FTIR (Fourier Transform InfraRed Spectroscopy (Larkin, 2017). Sedangkan identifikasi kandungan logam transisi dalam tanaman yang telah diolah menjadi Jamu dengan instrument XRF (X-Ray Fluorescens). Selain itu, sinar X-Ray juga memiliki kemampuan untuk dapat mendeteksi pola difraksi Kristal. Ikatan senyawa kompleks dengan logam transisi dapat membentuk pola difraksi tertentu dalam sistem Kristal (Mehta *et al.*, 2017). Ikatan logam transisi dengan senyawa organik dapat mempengaruhi kelarutannya di dalam air. Keberadaan logam transisi tertentu yang membentuk ikatan dengan senyawa organik dapat meningkatkan potensi, stabilitas dan

toksistas bahan tersebut di dalam tubuh (State, 2018).

Prediksi ikatan senyawa organik dengan logam transisi dapat dilakukan melalui SwissADME untuk mengetahui efektivitas suatu bahan yang membentuk kompleks dengan logam di dalam tubuh. Prediksi tersebut sangat penting untuk menentukan karakter suatu bahan yang digunakan dalam proses pencegahan atau pengobatan penyakit. Beberapa faktor yang mempengaruhi efektivitas suatu bahan diantaranya aktivitas physicochemical properties, struktur dan bioavailabilitas, lipofilisitas, solubilitas, dan farmakokinetik bahan di dalam tubuh. Faktor tersebut dapat mempengaruhi khasiat herbal medicine (Jyothi *et al.*, 2020). Prediksi sifat farmakokinetik molekul yang digunakan dalam pengobatan sangat penting untuk menentukan tingkat keberhasilan dan kegagalan suatu senyawa dalam bahan herbal. Berbagai senyawa potensial dalam tanaman dapat diketahui aktivitasnya melalui ADME tools. Hasil ini dapat digunakan untuk menyeleksi jenis – jenis senyawa yang potensial, terutama yang memiliki penetrasi baik ke otak (Sciences, 2019). Prediksi ikatan senyawa dengan logam yang secara alami terdapat dalam herbal medicine sangat penting, salah satunya untuk saintifikasi Jamu yang selama ini telah dikonsumsi oleh masyarakat untuk pencegahan dan pengobatan penyakit. sehingga dapat memacu aktivitas pembentukan senyawa antimikroba dan menekan bakteri patogen (Rizal, S *et al.*, 2020). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakter senyawa yang membentuk kompleks dengan logam transisi dalam bunga *M. champaca* dan karakter fisikokimia senyawa kompleks sebagai kandidat nutrasetikal potensial. Penentuan karakter mikropartikel melalui identifikasi logam transisi, senyawa nutrasetikal potensial, gugus fungsi, pola difraksi kristal ukuran dan morfologi partikel, serta sifat fisikokimia senyawa yang membentuk kompleks dengan logam transisi.

## METODE

### Preparasi sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah Bunga *Magnolia champaca* segar yang dikering anginkan untuk menghilangkan sejumlah kadar air pada sampel. Kemudian sampel bunga digrinder dengan kecepatan 25000 rpm dan dikayak hingga 200 mesh. Lalu sampel bunga *M. champaca* serbuk dilarutkan dengan air pada suhu ruang kemudian dilakukan pengadukan sampel (shaker). Selanjutnya, sampel hasil perlakuan disaring dengan kertas saring. Hasil saringan diletakkan ke dalam cawan petri dish. Sampel dimasukkan ke alat freeze dryer suhu min -60 / -50°C. Kemudian sampel divakum dengan tekanan 50 psi, untuk menghilangkan kadar airnya (Abascal *et al.*, 2005). Sampel hasil freeze drying dilakukan pengujian karakterisasi dan dijadikan dasar dalam pemodelan senyawa kompleks dengan bantuan software.

### Analisa logam transisi

Sampel bunga *Magnolia champaca* hasil freeze drying ditimbang sebanyak 5 gram kemudian ditempel pada holder yang sudah dipasang dengan plastic. Selanjutnya sampel dimasukkan ke dalam instrumen XRF (X-Ray Fluorescence) (PANalytical, Minipal 4) untuk dikarakterisasi kandungan logam transisinya. Data dari instrumen tersebut dibaca melalui software Minipal.

### Analisis senyawa nutrasetikal potensial

Senyawa nutrasetikal potensial yang diidentifikasi adalah kelompok Niasin. Sampel cair dari bunga *M. champaca* kemudian diidentifikasi senyawa aktifnya menggunakan instrumen LC-MS (*Liquid Chromatography - Mass Spectrometry*). Adapun tahapan pengujian sampel meliputi tahap vortex kemudian supernatan diambil selanjutnya difilter dengan *syringe filter* dengan diameter 0,22µm dan dimasukkan ke dalam vial. Sampel dalam vial kemudian diinjeksi ke LC-HRMS (Gondokesumo *et al.*, 2019)

### Analisa gugus fungsi

Sampel yang digunakan untuk pengujian gugus fungsi adalah bunga *Magnolia champaca* hasil freeze drying sebanyak 0,5 gram. Sampel diuji dengan instrumen FTIR (Fourier Transform Infrared Spectrometer) (Shimadzu, IR Prestige 21) pada bilangan gelombang 4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$ . Resolusi sampel 2. Data hasil pengujian dianalisa dengan software OriginPro 8.5 (Sadat & Joye, 2020).

### Analisa kristal

Sampel bunga *Magnolia champaca* yang telah difreeze drying kemudian ditimbang sebanyak 1 gram. Selanjutnya sampel ditempel pada holder hingga permukaan tertutup rata. Analisa pola difraksi kristal menggunakan instrumen XRD (PANalytical, X'Pert PRO) pada tegangan 40 kV dengan arus 35 mA. Sudut  $2\theta$  yang digunakan dalam penelitian ini antara 10 - 90°. Data dari instrumen tersebut dibuka dengan software X'Pert Data Collector (DC). Selanjutnya data dianalisis dengan software QualX untuk mengetahui pola difraksi Kristal dan puncak pola difraksi pada sudut  $2\theta$  (Altomare *et al.*, 2008).

### Analisa morfologi dan ukuran partikel

Identifikasi karakter morfologi sampel *M. champaca* hasil freeze drying menggunakan instrumen SEM (*Scanning Electron Microscope*) dengan perbesaran

100x dan 5000x. Selanjutnya partikel diukur dengan instrumen PSA (*Particle Size Analyzer*).

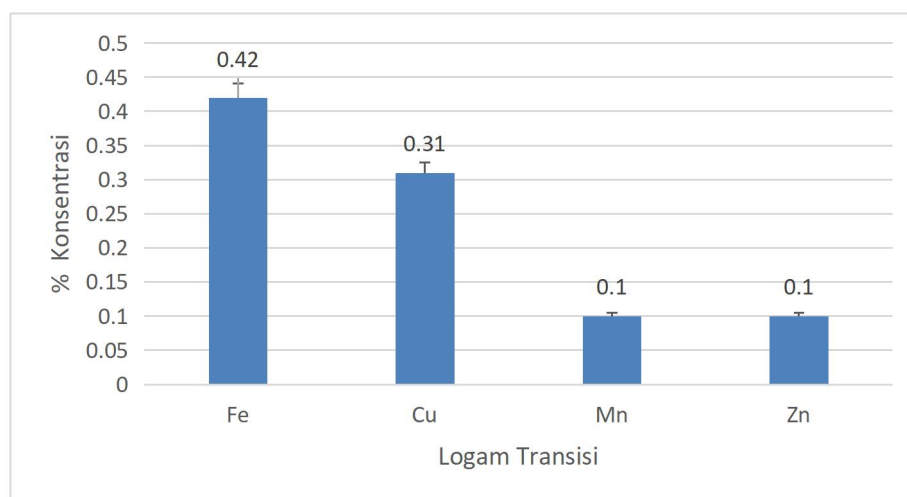
### Prediksi senyawa kompleks dengan logam transisi

Senyawa kelompok niasin, yaitu nicotinic acid dan niacinamide yang telah tersimpan dalam format SMILES kemudian diprediksi ikatannya dengan logam transisi menggunakan web tool SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>). Web tools tersebut digunakan untuk memprediksi ikatan senyawa yang membentuk kompleks dengan logam transisi. Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah Water solubility (Log S ESOL, Log S Ali, dan Log S (SILICOS-IT), pharmacokinetics (GI Absorption and Log Kp / skin permeation), Lipophilicity (Log P<sub>o/w</sub> XLOGP3 dan Log P<sub>o/w</sub> WLOGP) dan Physicochemical properties (Num. rotatable bonds dan TPSA / Topological Polar Surface Area). Tujuan penggunaan parameter tersebut adalah untuk mengetahui kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dalam senyawa kompleks (Daina *et al.*, 2017).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakterisasi logam transisi

Berikut merupakan data hasil uji XRF bunga *Magnolia champaca* dengan perlakuan Boiling dan Infusa.



Gambar 1. Logam transisi bunga *M. champaca*

Berdasarkan data tersebut diketahui bahwa konsentrasi logam transisi dalam bunga *Magnolia champaca* dengan perlakuan, logam transisi  $\text{Fe}^{2+}$  memiliki konsentrasi tertinggi sebesar  $0,42\% \pm 0,01\%$ . Kemudian kadar logam transisi  $\text{Cu}^{2+}$  bunga *Magnolia champaca* lebih rendah, yaitu  $0,31 \pm 0,02\%$ . Selain itu, kadar logam transisi  $\text{Mn}^{2+}$  dengan konsentrasi  $0,1 \pm 0,01\%$ . Kemudian kadar logam transisi Zn sebesar  $0,1 \pm 0,02\%$ . Beberapa senyawa dapat membentuk kompleks dengan logam transisi. Senyawa tersebut disebut sebagai senyawa anorganik (Galani *et al.*, 2014). Logam

transisi Fe, Cu, Mn dan Zn yang terdapat dalam penelitian ini merupakan bagian dari senyawa inorganic. Beberapa logam transisi, seperti Fe, Mn, Cu dan Zn yang membentuk kompleks dengan senyawa dalam herbal medicine memiliki aktivitas farmakologis. Beberapa senyawa tersebut memiliki fungsi sebagai antiinflamasi dan antibakteri (Souza *et al.*, 2019).

### Identifikasi niasin senyawa kompleks

Berikut merupakan data hasil identifikasi Niasin pada senyawa kompleks bunga *M.champaca*

Tabel 1. Identifikasi niacin bunga *M. champaca*

Kelompok Niasin	Formula	Molecular Weight	RT [min]	Area (max.)
Nicotinic acid	$\text{C}_6 \text{H}_5 \text{N O}_2$	123,03202	0,988	11.884.068,52
Nicotinamide	$\text{C}_6 \text{H}_6 \text{N}_2 \text{O}$	122,04803	1,133	222.940.568,29

Berdasarkan data yang terdapat pada tabel 1, diketahui bahwa dalam senyawa kompleks bunga *M.champaca* mengandung *Nicotinic acid* dengan bobot molekul 123,03202. Kemudian bobot molekul Nicotinamide yaitu 122,04803. Asam nikotinat (*Nicotinic acid*) merupakan kelompok vitamin B3 (Niacin) yang terlibat dalam banyak proses metabolisme. Kekurangan jenis senyawa ini dapat menyebabkan berbagai penyakit metabolik. Namun penggunaan senyawa dalam bentuk tunggal juga memiliki efek samping sehingga membatasi peran senyawa dalam meningkatkan sistem metabolisme tubuh. Penggunaan senyawa tersebut lebih efektif dengan penggabungan dengan reseptor lain, dapat berupa repeter niasin atau repeter gabungan (Mohamed *et al.*, 2021). Sirkulasi niasin dapat diketahui melalui aktivitas *Nicotinic acid* dan *Nicotinamide* pada plasma darah. Kedua senyawa bergerak melintasi membrane sel melalui proses difusi. Niasin secara alami disintesis di dalam tubuh. Niasin dapat berasal dari konversi asam amino triptofan. Asupan asam amino triptofan melalui asupan makanan dapat mempengaruhi jumlah niasin di dalam tubuh. Selain itu, konversi asam

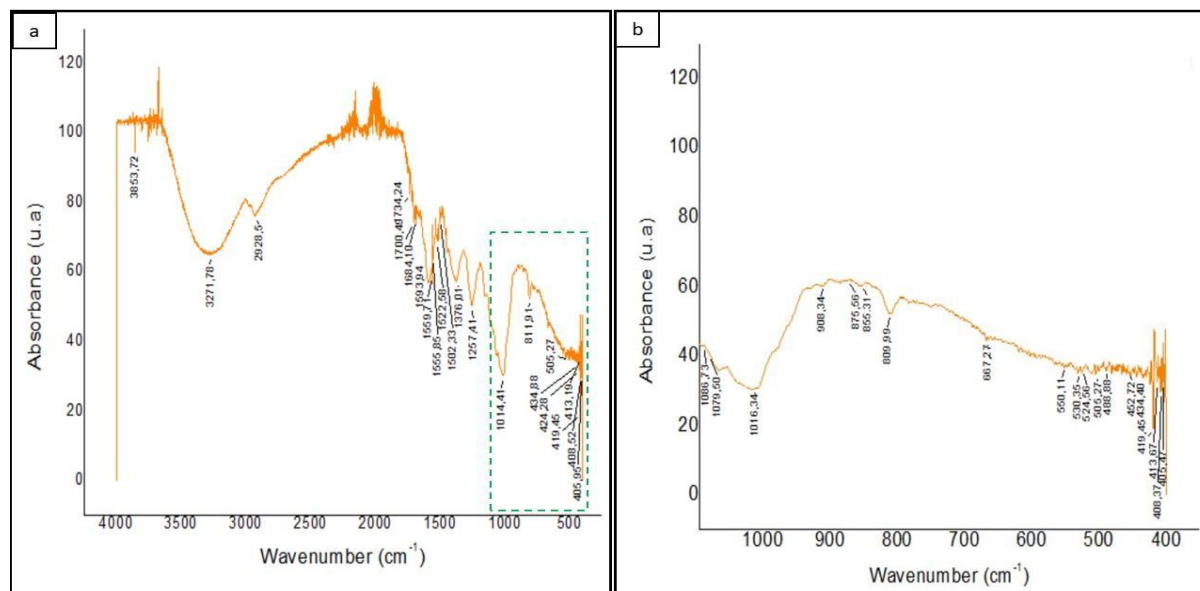
amino triptofan menjadi niasin juga dapat dipengaruhi oleh kondisi metabolisme di dalam tubuh. Kondisi metabolisme dapat dipengaruhi oleh fase kesuburan, adanya penyakit metabolik dan faktor lain yang berkaitan dengan kondisi metabolik (Panel & Nda, 2013). Kelompok niasin yang meliputi *Nicotinamide* dan *Nicotinic acid* dapat membentuk ikatan kompleks dengan logam transisi. Beberapa jenis logam transisi yang dapat berikatan dengan senyawa tersebut adalah, Fe, Cu, Mn, Zn, Ni dan Co, untuk menghasilkan metal niacinamide (Hasan *et al.*, 2015; Al-Saif & Refat, 2012). Niasin merupakan nutrasetikal yang berperan dalam berbagai reaksi metabolisme di dalam tubuh. Nutrasetikal dalam bahan herbal dapat berkhasiat dalam berbagai penyakit kronis. Nutrasetikal dapat berperan sebagai antiinflamasi, antidiabetik dan aktivitas lain yang berperan dalam mekanisme pencegahan dan pengobatan penyakit (Jha *et al.*, 2021).

### Karakterisasi gugus fungsi

Gugus fungsi dalam bunga *Magnolia champaca* diidentifikasi dengan instrumen FTIR. Berikut merupakan data hasil identifikasi gugus fungsi dengan Panjang

gelombang 4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$ . Peak terbentuk pada serapan bilangan gelombang sebagai berikut: rentang Panjang gelombang 3800 - 2500  $\text{cm}^{-1}$  terdapat gugus O – H dan gugus C – H terdapat pada rentang panjang gelombang 3000 - 2800  $\text{cm}^{-1}$ , rentang

Panjang gelombang 1850 - 1640  $\text{cm}^{-1}$  terdapat gugus C = O, rentang Panjang gelombang 1600 – 1400 terdapat gugus C = C dan rentang Panjang gelombang 1300 – 1000 terdapat gugus C – O. (Joshi, 2012).



Gambar 2. Gugus Fungsi bunga *M. champaca* (a) Panjang gelombang 4000-400; (b) Panjang gelombang 1000 – 4000

Berdasarkan hasil FTIR pada gambar 2, dilakukan identifikasi gugus fungsi pada 2 area. Pada gambar 2a, identifikasi dilakukan pada area Panjang gelombang 400 – 500  $\text{cm}^{-1}$ . Area 1000 – 500 untuk mengidentifikasi ikatan gugus fungsi O – H, C – H, C = O, C = C, dan C – O. Ikatan gugus fungsi tersebut mengarah pada pembentukan senyawa metabolit primer dan sekunder (Faramayuda *et al.*, 2021; Sholikhah, 2016). Selanjutnya dilakukan identifikasi pada area Panjang gelombang 100 – 400  $\text{cm}^{-1}$ , yang difokuskan pada *fingerprint region*. Area tersebut adalah untuk mengidentifikasi ikatan senyawa dengan logam transisi, berdasarkan adanya ikatan gugus fungsi tertentu dengan logam transisi. (Nakamoto, 2006). Berdasarkan gambar gugus fungsi pada gambar 2 diketahui adanya senyawa metabolit pada bunga *M. champaca* yang berikatan dengan logam transisi.

Berdasarkan data yang diperoleh pada tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat

ikatan senyawa niasin dengan logam transisi. Hal tersebut ditunjukkan pada *fingerprint region* 1500 – 1400. Terdapat ikatan Cu – O stretch terbentuk pada Panjang gelombang 908,34 – 809,99  $\text{cm}^{-1}$ . Ikatan Mn – O stretch terbentuk pada Panjang gelombang 1257,41 - 524,56  $\text{cm}^{-1}$ . Ikatan Fe – O stretch terbentuk pada rentang panjang gelombang 550,11 – 405,47  $\text{cm}^{-1}$ . Gugus fungsi O yang berikatan dengan logam transisi, dapat berasal dari kelompok senyawa Niasin. Logam transisi dapat membentuk kompleks dengan Niasin. Asam nikotinat dapat berperan anion nikotinat yang membentuk kompleks dengan lantanida melalui dua atom O membentuk ikatan karboksilat empat cincin anggota yang mengkelat logam transisi (Fazary *et al.*, 2016). Spektral yang membentuk kompleks dengan logam transisi berkaitan dengan proses koordinasi gugus fungsi pada senyawa. Getaran regangan  $\nu$  (C-C) dapat berasal dari cincin piridin (1500–

1600  $\text{cm}^{-1}$ ), sedangkan pita getar  $\gamma$  cincin (CH) di panjang gelombang 811  $\text{cm}^{-1}$ . Pada area tersebut menunjukkan adanya deformasi cincin selama proses koordinasi. Deformasi cincin tersebut

memungkinkan munculnya pita-pita baru yang berhubungan dengan ikatan dengan logam transisi pada rentang Panjang gelombang sekitar 500  $\text{cm}^{-1}$  (Jurca *et al.*, 2017).

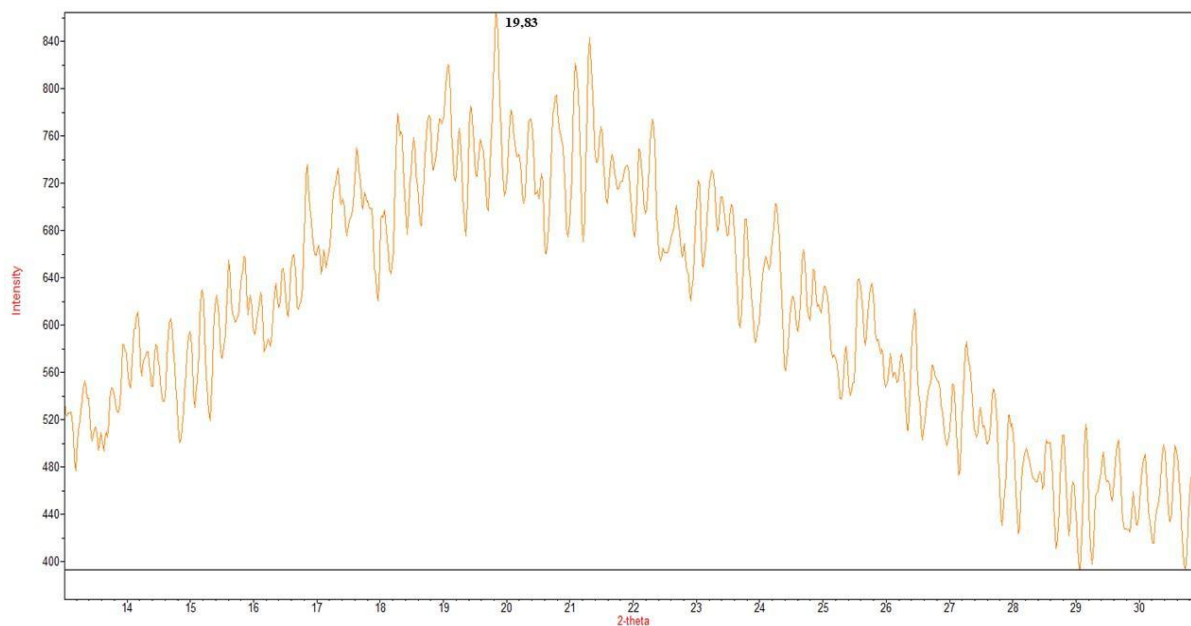
Tabel 2. Karakteristik Gugus Fungsi bunga *M. champaca*

3600 - 2700 $\text{cm}^{-1}$ (X-H stretch region)		Function Group
3600 – 3300	3853,72	Alcohol O – H
	3853,72	Alkyne C – H
3300 – 2500	3271,78; 2928,5	Acid O – H
3000 - 2800	2928,5	Alkil C – H
1850 – 1500 $\text{cm}^{-1}$ (C=X stretch region)		
1750 – 1700	1734,24	Aldehyde C = O
1700 – 1640	1700,49; 1684,10	Amide C = O
1600 – 1400	1593,94; 1559,71; 1555,85; 1522,58; 1502,33	Aromatic C = C
1500 – 400 $\text{cm}^{-1}$ (fingerprint region)		
1300 – 1000	1376,01; 1257,41; 1086,73; 1079,50; 1016,34	C – O
1500 – 400	1257,41; 1086,73; 1016,34; 908,34; 667,27; 550,11; 530,35; 524,56	O – Mn
	1079,50; 908,34; 875,56; 855,31; 809,99	O – Cu
	505,27; 488,88; 452,72; 434,40; 419,45; 413,67; 408,37; 405,47	O – Fe

### Analisa pola difraksi senyawa kompleks

Berdasarkan gambar 5 diketahui bahwa pola difraksi sampel mikropartikel bunga *M. champaca* puncak tertinggi terbentuk pada sudut  $2\theta$  yaitu  $19,83^\circ$ . Semakin tinggi derajat kristalinitasnya, maka semakin banyak kristal yang terbentuk. Pada gambar 5, jenis partikel adalah amorf. Beberapa hal yang mempengaruhi luas dan tingginya puncak XRD, sebagai berikut energi panas sehingga terjadi dislokasi cenderung mengikuti distribusi Gaussian di arah acak atau dislokasi patahan pada lempeng kristal (Widjonarko, 2016). Derajat kristalinitas juga dapat dipengaruhi oleh keberadaan logam transisi dalam suatu

bahan. Logam transisi yang berikatan dengan gugus fungsi O, misal Cu – O dari partikel dapat berkontribusi dalam pembuatan fase kristal berbeda (Al-saeedi *et al.*, 2021). Berdasarkan data yang diperoleh pada gambar 1, diketahui bahwa terdapat beberapa jenis logam transisi. Jenis logam transisi yang jenis paling banyak adalah Fe dan Cu. Berkaitan dengan hal tersebut, maka pembentukan pola difraksi kristal pada gambar 5, Sebagian besar diduga dipengaruhi oleh logam transisi Fe dan Cu.



Gambar 5. Pola difraksi senyawa kompleks pada bunga *M. champaca*

### Analisa morfologi permukaan dan ukuran mikropartikel bunga *Magnolia champaca*

Morfologi permukaan partikel pada bahan organik beragam. Kelarutan suatu partikel dipengaruhi oleh bentuk partikel dan persebaran partikel. Faktor lingkungan dapat mempengaruhi karakteristik permukaan partikel, yang meliputi ukuran partikel, fase formasi, morfologi partikel dan kelarutan partikel. Mikrostruktur partikel pada beberapa perbesaran mikroskopik berbeda. Perbedaan meliputi persebaran dan bentuk partikel (Sabry & Alkareem, 2018). Persebaran partikel juga dapat dipengaruhi oleh jenis partikel, amorf atau kristal. Berdasarkan hasil penelitian, hal ini dapat diketahui melalui gambar 5. Jenis partikel dapat diketahui melalui pola difraksi. Pola difraksi dipengaruhi oleh kelarutan dan komposisi. Komposisi mengarah pada jenis senyawa organik maupun anorganik. Ikatan senyawa dengan logam dapat mempengaruhi pola difraksi kristal pada mikropartikel (Singh *et al.*, 2023).

Berdasarkan data pada tabel 3 diketahui bahwa mikropartikel bunga *M. champaca* pada perbesaran 100x memiliki

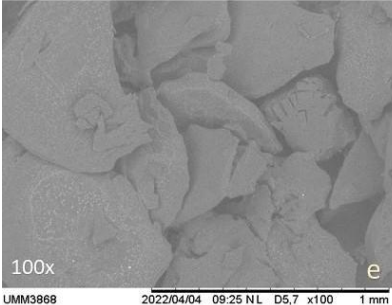
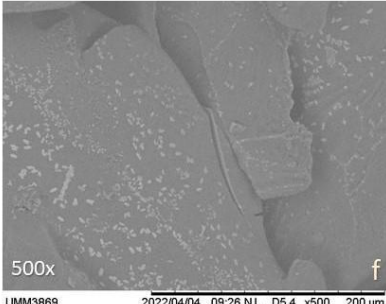
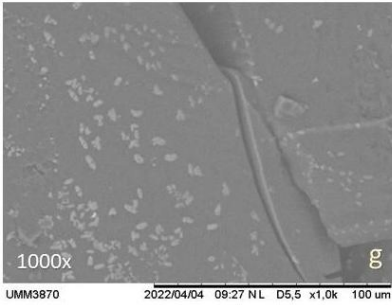
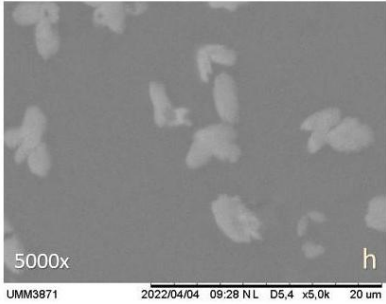
karakter permukaan bentuk lempeng halus. Pada perbesaran 500x menunjukkan permukaan partikel tidak rata, disertai adanya pecahan serbuk halus dan disertai adanya lempeng. Pada perbesaran 1000x menunjukkan permukaan partikel rata, disertai adanya pecahan serbuk halus dan adanya lempeng. Kemudian pada perbesaran 5000x menunjukkan permukaan rata dan adanya pecahan serbuk. Suhu dan pelarut dapat mempengaruhi morfologi permukaan partikel. Pembentukan pori dapat dipengaruhi oleh suhu dan pelarut (Jovanović *et al.*, 2021; Zhao, *et al.*, 2021). Pelarut air yang digunakan dalam penelitian dapat mempengaruhi karakteristik mikropartikel bunga *M. champaca*.

Mikropartikel bunga *M. champaca* memiliki rerata diameter partikel 208,20  $\mu\text{m}$ . Ukuran partikel juga dapat dipengaruhi oleh aglomerasi partikel yang disebabkan penurunan suhu pelarut (Wahyudi, *et al.*, 2011). Tanaman obat *Isatidis radix* memiliki distribusi diameter partikel besar dan tidak rata yang disertai dengan keberadaan potongan-potongan besar jaringan fibrosa. Butiran pati memiliki bentuk bulat dan halus dan tertempel rapat pada serat. Butir pati sebagian terlepas dari jaringan fibrosa sehingga tampak bagian

yang halus. Adapun ukuran partikel dari tanaman obat tersebut berada pada kisaran 2,77-118  $\mu\text{m}$ . Peningkatan porositas pori pada partikel dapat mempengaruhi pecahnya

dinding sel. Hal tersebut dapat meningkatkan kelarutan partikel. Kelarutan partikel meningkat seiring dengan penurunan ukuran partikel (Han *et al.*, 2016).

Tabel 3. Morfologi permukaan dan ukuran mikropartikel bunga *M. champaca*

Morfologi Permukaan Partikel	Ukuran Partikel			
	Diameter 10%	Diameter 50%	Diameter 90%	Rerata Diameter
 <p>100x UMM3868 2022/04/04 09:25 NL D5,7 x100 1 mm</p>				
 <p>500x UMM3869 2022/04/04 09:26 NL D5,4 x500 200 <math>\mu\text{m}</math></p>	37,80	185,53	415,73	208,20
 <p>1000x UMM3870 2022/04/04 09:27 NL D5,5 x1,0k 100 <math>\mu\text{m}</math></p>				
 <p>5000x UMM3871 2022/04/04 09:28 NL D5,4 x5,0k 20 <math>\mu\text{m}</math></p>				

### Prediksi pembentukan senyawa kompleks

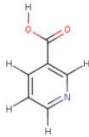
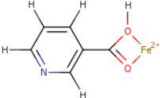
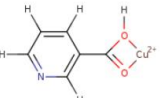
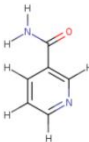
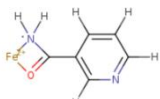
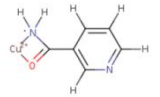
Data yang terdapat pada tabel 4, merupakan prediksi senyawa kompleks dalam bunga *M. champaca*. *Nicotinic acid* dan *Nicotinamide* dalam bunga *M. champaca* membentuk kompleks dengan masing – masing logam transisi  $Fe^{2+}$  dan  $Cu^{2+}$ . Kedua logam transisi tersebut dipilih berdasarkan data pada gambar 1, jenis logam transisi tertinggi adalah  $Fe^{2+}$  dan  $Cu^{2+}$ . Pembentukan kompleks senyawa *Nicotinic acid* dalam bunga *M. champaca* dengan 2 jenis logam transisi yang berbeda mempengaruhi karakteristik fisikokimia. Komplek yang terbentuk pada senyawa *Nicotinic acid* berdasarkan tabel 3 diketahui bahwa logam transisi  $Fe^{2+}$  dan  $Cu^{2+}$  berikatan dengan gugus OH. Sedangkan pada senyawa *Nicotinamide*, karena tidak adanya gugus OH pada ujung gugus fungsi, sehingga logam transisi dapat berikatan dengan gugus N. Perbedaan ikatan kedua senyawa terhadap logam transisi mempengaruhi karakteristik fisikokimia keduanya. *Nicotinic acid* merupakan senyawa yang mudah membentuk kompleks dengan logam transisi, seperti Cu dan Mn. Ikatan yang terbentuk berupa ikatan koordinasi. Ikatan antara ligan dan logam transisi berpotensi menjadi donor dan akseptor dalam ikatan koordinasi (Kanwal *et al.*, 2017).

Berdasarkan data pada tabel 4, diketahui bahwa Kelarutan air (water solubility) berdasarkan logaritma decimal (Log S) model ESOL pada senyawa *Nicotinic acid* adalah -1,26, senyawa kompleks *Nicotinic acid* –  $Fe^{2+}$  adalah -1,26. Untuk senyawa kompleks *Nicotinic acid* –  $Cu^{2+}$  memiliki nilai Log S model ESOL sebesar -1,81, untuk senyawa *Nicotinamide* adalah -0,79, senyawa kompleks *Nicotinamide* –

$Fe^{2+}$  adalah -1,76, dan *Nicotinamide* –  $Cu^{2+}$  sebesar -1,81. Sedangkan logaritma decimal (Log S) model Ali pada senyawa *Nicotinic acid* adalah -0,98, senyawa kompleks *Nicotinic acid* dengan 2 logam transisi yang berbeda adalah sama, sebesar -1,32. Kemudian logaritma (Log S) model SILICOS-IT senyawa *Nicotinic acid* adalah -1,35, senyawa kompleks *Nicotinic acid* –  $Fe^{2+}$  sebesar -2,59 dan *Nicotinic acid* –  $Cu^{2+}$  sebesar -2,62. Berdasarkan data water solubility, dengan tiga metode yang berbeda, senyawa *Nicotinic acid*, senyawa kompleks *Nicotinic acid* –  $Fe^{2+}$ , dan *Nicotinic acid* –  $Cu^{2+}$  memiliki rentang nilai Log S (-5) – (6), sehingga kelarutan kompleks tersebut terhadap air dikatakan baik.

Data pharmacokinetics dalam penelitian ini didasarkan pada GI (Gastrointestinal) Absorption dan koefisien permeabilitas kulit (Kp). GI Absorption pada senyawa *Nicotinic acid* dan *Nicotinamide*, serta kompleks senyawa *Nicotinic acid* –  $Fe^{2+}$ , *Nicotinic acid* –  $Cu^{2+}$ , *Nicotinamide* –  $Fe^{2+}$ , dan *Nicotinamide* –  $Cu^{2+}$  memiliki kategori High. Kemudian nilai logaritma Kp (Log Kp) senyawa *Nicotinic acid* adalah -6,80 cm/s, senyawa kompleks senyawa *Nicotinic acid* –  $Fe^{2+}$  adalah -6,90 cm/s, senyawa kompleks senyawa *Nicotinic acid* –  $Cu^{2+}$  adalah -6,95 cm/s, senyawa *Nicotinamide* memiliki nilai -7,31 cm/s, senyawa kompleks *Nicotinamide* –  $Fe^{2+}$  memiliki nilai -6,89 cm/s, dan *Nicotinamide* –  $Cu^{2+}$  memiliki nilai -6,94. Berdasarkan data pharmacokinetics, kompleks yang terdapat pada tabel 4 mampu diserap oleh sistem gastrointestinal karena nilai GI Absorbsinya kategori High yang sejalan dengan nilai Log Kp (Skin permeation) berada di bawah -9.

Tabel 4. Prediksi senyawa kompleks *nicotinamide* dan *nicotinic acid* dengan logam transisi Fe and Cu

Nama Senyawa	Struktur Senyawa	Water Solubility		Farmako kinetik	Lipofilisitas	Properti Fisiko-kimia				
		Log S (ESOL)	Log S (Ali)			Log S (SILICOS-IT)	GI Absorption	Log Kp (Skin permeation) (cm/s)	Log P <sub>o/w</sub> (XLOGP3)	Log P <sub>o/w</sub> (WLOGP)
<i>Nicotinic acid</i>		-1,26	-0,98	-1,35	High	-6,80	0,36	0,78	1	50,19
<i>Nicotinic acid</i> – Fe <sup>2+</sup>		-1,76	-1,32	-2,59	High	-6,90	0,69	0,78	1	50,19
<i>Nicotinic acid</i> – Cu <sup>2+</sup>		-1,81	-1,32	-2,62	High	-6,95	0,69	0,78	1	50,19
<i>Nicotinamide</i>		-0,79	-0,34	-1,57	High	-7,31	-0,37	0,18	1	55,98
<i>Nicotinamide</i> – Fe <sup>2+</sup>		-1,76	-1,45	-2,58	High	-6,89	0,70	0,20	1	55,98
<i>Nicotinamide</i> – Cu <sup>2+</sup>		-1,81	-1,45	-2,61	High	-6,94	0,70	0,20	1	55,98

Lipofilisitas senyawa kompleks *Nicotinic acid* dan *Nicotinamide* dengan dua jenis logam yang berbeda diketahui berdasarkan nilai koefisien partisi antara n-oktanol dan air (Log P<sub>o/w</sub>). Nilai koefisien partisi tersebut dapat menggambarkan sifat fisikokimia senyawa kompleks yang berkaitan dengan sifat pharmacokinetics. Untuk peningkatan akurasi prediksi senyawa kompleks, dalam penelitian ini menggunakan estimasi Log P<sub>o/w</sub> metode

XLOGP3 dan WLOGP. Adapun nilai Log P<sub>o/w</sub> (XLOGP3) senyawa *Nicotinic acid* adalah 0,36, kompleks senyawa *Nicotinic acid* – Fe<sup>2+</sup> dan *Nicotinic acid* – Cu<sup>2+</sup> adalah 0,69. Kemudian senyawa *Nicotinamide* adalah -0,37, senyawa kompleks *Nicotinamide* – Fe<sup>2+</sup> dan *Nicotinamide* – Cu<sup>2+</sup> memiliki nilai 0,70. Adapun nilai Log P<sub>o/w</sub> (WLOGP) senyawa *Nicotinic acid*, senyawa kompleks senyawa *Nicotinic acid* – Fe<sup>2+</sup> dan *Nicotinic acid* – Cu<sup>2+</sup> adalah 0,78.

Sedangkan Log  $P_{o/w}$  (WLOGP) senyawa *Nicotinamide* adalah 0,18, senyawa kompleks *Nicotinamide* –  $Fe^{2+}$  dan *Nicotinamide* –  $Cu^{2+}$  adalah -0,20. Koefisien partisi (Log  $P_{o/w}$ ) dengan metode XLOGP3 sebagai landasan dalam metode atomistic. Sedangkan Log  $P_{o/w}$  (WLOGP) merupakan implementasi metode atomistic murni berdasarkan system fragmentasi Wildman dan Crippen. Data lipofilisitas berada dalam range -0,7 – 5 sehingga senyawa *Nicotinic acid* dan *Nicotinamide* serta senyawa kompleks *Nicotinic acid* –  $Fe^{2+}$ , *Nicotinic acid*  $Cu^{2+}$ , *Nicotinamide* –  $Fe^{2+}$  dan *Nicotinamide* –  $Cu^{2+}$  berdasarkan XLOGP3 dan WLOGP memiliki kategori baik. Keberadaan logam transisi pada senyawa *Nicotinamide* dapat meningkatkan lipofilisitas senyawa tersebut. Namun berdasarkan metode Log  $P_{o/w}$  (WLOGP), lipofilisitas *Nicotinamide* turun jika berikatan dengan logam transisi. Hal ini diduga bahwa logam transisi pada salah satu sisinya berikatan dengan gugus -N, ini berbeda dengan *Nicotinic acid*. Keberadaan gugus -OH pada *Nicotinic acid* dapat mempengaruhi ikatan logam transisi dengan senyawa (ligan) (Mohamed *et al.*, 2021; Panel & Nda, 2013). Dalam hal ini yang paling direkomendasikan adalah senyawa *Nicotinic acid* yang membentuk kompleks dengan logam transisi  $Fe^{2+}$  dan  $Cu^{2+}$ , karena lipofilisitas tidak mendekati range -0,70.

Data physicochemical properties senyawa kompleks dengan logam transisi berdasarkan fleksibilitas dan Topological Polar Surface Area (TPSA). Senyawa *Nicotinic acid*, senyawa kompleks *Nicotinic acid* –  $Fe^{2+}$ , dan *Nicotinic acid* –  $Cu^{2+}$ , serta senyawa *Nicotinamide*, senyawa kompleks *Nicotinamide* –  $Fe^{2+}$  dan *Nicotinamide* –  $Cu^{2+}$  adalah 1 num.rotatable bonds. Kemudian nilai TPSA senyawa *Nicotinic acid*, senyawa kompleks *Nicotinic acid* –  $Fe^{2+}$ , dan *Nicotinic acid* –  $Cu^{2+}$  adalah 50,19 Å<sup>2</sup>. Kemudian senyawa *Nicotinamide*, senyawa kompleks *Nicotinamide* –  $Fe^{2+}$  dan *Nicotinamide* –  $Cu^{2+}$  adalah 55,98 Å<sup>2</sup>. Berdasarkan di atas, senyawa yang memiliki num.rotatable rendah dan TPSA yang berada

di bawah 130 akan memiliki bioavailabilitas oral yang baik (Tripathi, *et al.*, 2019).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa mikropartikel Bunga Cempaka Kuning (*Magnolia champaca*) diketahui bahwa jenis logam transisi terbanyak adalah  $Fe^{2+}$  dan  $Cu^{2+}$  dengan jumlah masing – masing  $0,42\% \pm 0,01\%$  dan  $0,31\% \pm 0,02\%$ . Namun kadar logam transisi tertinggi adalah  $Fe^{2+}$ . Berdasarkan hasil LC-MS, terdapat 2 jenis Niasin, yaitu *Nicotinic acid* dan *Nicotinamide*. Selanjutnya berdasarkan data FTIR, terdapat ikatan senyawa kelompok Niasin dengan logam transisi yang diketahui melalui *fingerprint region* 1500 – 400, O – Fe pada Panjang gelombang 505,27 – 405,47 cm<sup>-1</sup> dan O – Cu pada Panjang gelombang 1079,50 – 809,99 cm<sup>-1</sup>. Sedangkan berdasarkan hasil data prediksi pembentukan senyawa kompleks, menunjukkan bahwa kompleks *Nicotinic acid* dengan logam transisi memiliki bioavailabilitas oral yang paling baik berdasarkan beberapa parameter fisikokimia. Berdasarkan hasil di atas maka senyawa kompleks Niasin dapat direkomendasikan dapat dijadikan sebagai kandidat Nutrasetikal potensial.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada tim penelitian dari Program Studi Ilmu dan Teknologi Pangan Fakultas Pertanian Universitas Yudharta Pasuruan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abascal, K., Ganora, L., & Yarnell, E. (2005). The effect of freeze-drying and its implications for botanical medicine: a review. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 19(8), 655-660. <https://doi.org/10.1002/ptr.1651>
- Al-Saeedi, S. I., Al-Senani, G. M., Abd-

- Elkader, O. H., & Deraz, N. M. (2021). One pot synthesis, surface and magnetic properties of Cu<sub>2</sub>O/Cu and Cu<sub>2</sub>O/CuO nanocomposites. *Crystals*, *11*(07), 751.
- Al-Saif, F. A., & Refat, M. S. (2012). Ten metal complexes of vitamin B<sub>3</sub>/niacin: Spectroscopic, thermal, antibacterial, antifungal, cytotoxicity and antitumor studies of Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Pd(II), Cd(II), Pt(IV) and Au(III) complexes. *Journal of Molecular Structure*, *1021*, 40–52. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.04.057>
- Altomare, A., Cuocci, C., Giacobazzo, C., Moliterni, A., & Rizzi, R. (2008). QUALX: a computer program for qualitative analysis using powder diffraction data. *Journal of Applied Crystallography*, *41*(4), 815-817. <https://doi.org/10.1107/S0021889808016956>
- Anand, S., & Bharadvaja, N. (2022). Potential Benefits of Nutraceuticals for Oxidative Stress Management. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, *32*(2), 211–220. <https://doi.org/10.1007/s43450-022-00246-w>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, *7*(1), 42717, 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Faramayuda, F., Permana, J., Syam, A. K., & Elfahmi, E. (2021). Identification of secondary metabolites from callus piper retrofractum vahl. *Elkawnie: Journal of Islamic Science and Technology*, *7*(1), 197-214. <https://doi.org/10.22373/ekw.v7i1.8630>
- Fazary, A. E., Ju, Y. H., Rajhi, A. Q., Alshihri, A. S., Alfaifi, M. Y., Alshehri, M. A., Saleh, K. A., Elbehairi, S. E. I., Fawy, K. F., & Abd-Rabboh, H. S. M. (2016). Bioactivities of Novel Metal Complexes Involving B Vitamins and Glycine. *Open Chemistry*, *14*(1), 287–298. <https://doi.org/10.1515/chem-2016-0028>
- Galani, A., Efthimiadou, E. K., Theodosiou, T., Kordas, G., & Karaliota, A. (2014). Novel levofloxacin zinc (II) complexes with N-donor heterocyclic ligands, as potential fluorescent probes for cell imaging: synthesis, structural characterization and in vitro cytotoxicity. *Inorganica Chimica Acta*, *423*, 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.09.034>
- Gondokesumo, M. E., Pardjianto, B., Sumitro, S. B., Widowati, W., & Handono, K. (2019). Xanthoness analysis and antioxidant activity analysis (Applying ESR) of six different maturity levels of mangosteen rind extract (*Garcinia mangostana* Linn.). *Pharmacognosy Journal*, *11*(2), 369–373. <https://doi.org/10.5530/pj.2019.11.56>
- Han, X., Wu, M. Q., Yang, Z. R., Zhang, D. K., Mao, Y., Han, J., ... & Xiao, X. H. (2016). comprehensive evaluation of powdered chinese herbal medicines-an exemplification of isatidis radix. *Chinese Herbal Medicines*, *8*(3), 286-292. [https://doi.org/10.1016/S1674-6384\(16\)60052-7](https://doi.org/10.1016/S1674-6384(16)60052-7)
- Handayani, L., Suharmiati, S., Sakirno, S., Djoerban, B., Soegijono, K. R., & Pranata, S. (1998). Inventarisasi Jamu Madura yang dimanfaatkan untuk pengobatan atau perawatan gangguan kesehatan berkaitan dengan fungsi reproduksi wanita. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, *2*(1), 40-49. <https://doi.org/10.22435/bpsk.v2i1Feb.1568>
- Hasan, M. M., Hossain, M. E., Halim, M. E., & Ehsan, M. Q. (2015). Preparation and characterisation of some transition metal complexes of niacinamide (Vitamin B<sub>3</sub>). *Pakistan Journal of Scientific & Industrial Research Series*

- A: Physical Sciences*, 58(2), 59-65.
- Hitayezu, E., & Kang, Y. H. (2021). Effect of particle size on the physicochemical and morphological properties of *Hypsizygus marmoreus* mushroom powder and its hot-water extracts. *Korean Journal of Food Preservation*, 28(4), 540–549. <https://doi.org/10.11002/KJFP.2021.28.4.540>
- Jha, S. K., Roy, P., & Chakrabarty, S. (2021). Nutraceuticals with pharmaceuticals: Its importance and their applications. *International Journal of Drug Development and Research*, 13(S3), 1-10.
- Joshi, D. D. (2012). *Herbal drugs and fingerprints: evidence based herbal drugs*. Springer Science & Business Media. [https://doi.org/10.1007/978-81-322-0804-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-81-322-0804-4_1)
- Jovanović, A. A., Lević, S. M., Pavlović, V. B., Marković, S. B., Pjanović, R. V., Đorđević, V. B., ... & Bugarski, B. M. (2021). Freeze vs. Spray drying for dry wild thyme (*Thymus serpyllum* L.) extract formulations: The impact of gelatin as a coating material. *Molecules*, 26(13), 3933. <https://doi.org/10.20944/preprints202105.0358.v1>
- Jurca, T., Marian, E., Vicaș, L. G., Mureșan, M. E., & Fritea, L. (2017). Metal complexes of pharmaceutical substances. *Spectroscopic Analysis*, 123.
- Jyothi, R., Yaligar ICAR -Krishi Vigyan Kendra, R., Jyothi ICAR -Krishi Vigyan Kendra, I. R., Narappa ICAR -Krishi Vigyan Kendra, I. G., Ravi ICAR -Krishi Vigyan Kendra, I. M., & Yaligar, R. (2020). Swiss ADME prediction of phytochemicals present in *Butea monosperma* (Lam.) Taub. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 9(3), 1799-1809.
- Kanwal, S., Iqbal, A., & Ahmad, W. (2017). Cu and Mn complexes of nicotinic acid and imidazole: a current review. *International Journal Advanced Research*, 5(4), 1350-1368. <https://doi.org/10.21474/IJAR01/3959>
- Khan, R. A., Elhassan, G. O., & Qureshi, K. A. (2014). Nutraceuticals: In the treatment & prevention of diseases –an overview. *The Pharma Innovation Journal*, 3(10), 47–50.
- Larkin, P. J. (2017). Infrared and raman spectroscopy: principles and spectral interpretation. In *Infrared and Raman Spectroscopy: Principles and Spectral Interpretation*.
- Mehta, B. K., Chhajlani, M., & Shrivastava, B. D. (2017, April). Green synthesis of silver nanoparticles and their characterization by XRD. In *Journal of physics: conference series* (Vol. 836, No. 1, p. 012050). IOP Publishing. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/836/1/012050>
- Mohamed, E., Mohsen, J., & Salih, N. A. (2021). Nicotinic acid derivatives: application and uses, review synthesis organic view project. *Journal of Research in Chemistry*, 2(2), 51–56. <https://doi.org/10.22271/reschem>
- Nakamoto, K. (2006). *Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds*. Handbook of Vibrational Spectroscopy.
- Panel, E., & Nda, A. (2013). Scientific opinion on dietary reference values for niacin. *EFSA Journal*, 11(8), 1–39. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3332>
- Phunde, R. D., Chikurte, S. N., Patil, P. A., & Chokhar, S. (2019). Avaleha kalpana-a review. *Journal of Ayurveda and Integrated Medical Sciences*, 4(3), 89-91.
- Raja, S., & Koduru, R. (2014). A complete profile on *Michelia champaca*-traditional uses, pharmacological activities and phytoconstituents. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*, 3(2), 496-504.
- Sabry, R. S., & Alkareem, R. A. S. A. (2018). Synthesis of ZnO-CuO flower-like hetero-nanostructures as volatile

- organic compounds (VOCs) sensor at room temperature. *Materials Science-Poland*, 36(3), 452–459. <https://doi.org/10.2478/msp-2018-0055>
- Sadat, A., & Joye, I. J. (2020). Peak fitting applied to fourier transform infrared and raman spectroscopic analysis of proteins. *Applied Sciences*, 10(17), 5918. <https://doi.org/10.3390/app10175918>
- Sciences, A. (2019). SwissADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in *Ipomoea mauritiana* Jacq. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(5), 2063-2073.
- Sholikhah, E. N. (2016). Indonesian medicinal plants as sources of secondary metabolites for the pharmaceutical industry. *Journal of Thee Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*, 48(04), 226–239. <https://doi.org/10.19106/jmedsci004804201606>
- Singh, V., Feldman, Y., Leitus, G., Brumfeld, V., Shimon, L., Lahav, M., & van der Boom, M. E. (2023). Factors controlling complex morphologies of isomorphous metal-organic frameworks. *Chemistry – A European Journal*, 29(54), 202301825. <https://doi.org/10.1002/chem.202301825>
- Sousa, C., Moutinho, C., Vinha, A. F., & Matos, C. (2019). Trace minerals in human health: Iron, zinc, copper, manganese and fluorine. *International Journal of Science and Research Methodology*, 13(3), 57-80.
- State, B. (2018). Synthesis and characterization of Cu (II) complexes of salicylate ligands. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 22(12), 1961-1964.
- Tripathi, P., Ghosh, S., & Talapatra, S. N. (2019). Bioavailability prediction of phytochemicals present in *Calotropis procera* (Aiton) R. Br. by using Swiss-ADME tool. *World Scientific News*, (131), 147-163.
- Wahyudi, A. S. and S. R. (2011). Preliminary study of particle size measurement of fine phosphate rocks using dynamic light scattering method. *Journal Indonesian Mining*, 14(3), 115–122.
- Widjonarko, N. E. (2016). Introduction to advanced X-ray diffraction techniques for polymeric thin films. *Coatings*, 6(4), 1-17. <https://doi.org/10.3390/coatings6040054>
- Zhao, L., Duan, X., Cao, W., Ren, X., Ren, G., Liu, P., & Chen, J. (2021). Effects of different drying methods on the characterization, dissolution rate and antioxidant activity of ursolic acid-loaded chitosan nanoparticles. *Foods*, 10(10), 1-11.