

PENGAPLIKASIAN ALGINAT DALAM SISTEM MIKROSFER PADA INDUSTRI FARMASI: REVIEW

Muhammad Ilham Ubaydillah* ; Faqihuddin

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas PGRI Adi Buana Surabaya, Indonesia

*Email: m.ilhamubaidillah420@gmail.com

Abstrak

Industri farmasi adalah instansi kesehatan atau pabrik yang bergerak dalam pemproduksiian obat atau sediaan farmasi secara masal dan resmi . Salah satu teknologi yang digunakan dalam pembuatan sediaan di industri farmasi adalah mikroenkapsulasi. Sediaan obat mikropartikel dapat terdispersi, terjerap maupun disisipkan pada matriks polimer. Pada sistem mikrosfer obat secara fisik dan merata terdispersi didalam sistem matriks. Mikrosfer adalah sistem matriks dimana obat secara fisik dan merata terdispersi didalamnya. Adapun teknik pembuatan mikropartikel antara lain: Penguapan pelarut, Koaservasi - pemisahan fasa, Semprot kering, dan Gelasi ion. Alginat merupakan polisakarida alami yang terdiri dari satuan asam guluronik dan asam manuronat. Pengaplikasian alginat dalam sistem mikrosfer telah diteliti dan digunakan untuk membuat suatu trobosan dalam sediaan mikropartikel di beberapa aspek, terutama pada Industri Farmasi.

Kata kunci: Alginat; Mikrosfer; Industri Farmasi.

PENDAHULUAN

Industri farmasi adalah instansi kesehatan atau pabrik yang bergerak dalam produksi obat atau sediaan farmasi secara masal dan resmi. Teknologi farmasi saat ini sudah berkembang cukup pesat sehingga industri farmasi akan lebih mudah dalam memproduksi berbagai macam obat dengan kualitas yang lebih baik (Mardikasari et al., 2020); (Sari et al., 2020). Ada banyak teknologi yang digunakan industri farmasi dalam pembuatan obat. Salah satu teknologi yang digunakan dalam pembuatan sediaan di industri farmasi adalah mikroenkapsulasi.

Mikroenkapsulasi adalah partikel bulat dengan variasi ukuran antara 2-5000 μm dan mengandung zat inti (Xing et al., 2019). Didalam mikropartikel, obat dapat terdispersi, terjerap maupun disisipkan pada matriks polimer. Mikropartikel terdiri dari dua komponen penyusun utama yaitu partikel inti dan cangkang pembungkus partikel. Berdasarkan perbedaan pada morfologi dan letak obat didalam matriks, dikenal dua bentuk utama mikropartikel, yaitu mikrokapsul dan mikrosfer. Mikrokapsul adalah sistem dimana inti obat terkurung dalam rongga yang dikelilingi polimer membrane. Sedangkan mikrosfer adalah sistem matriks dimana obat secara fisik dan merata terdispersi didalamnya (Zou et al., 2019)

Mikrosfer alginat telah digunakan secara universal sebagai pembawa mikrosfer untuk pelepasan obat yang berkepanjangan (Rahayu et al., 2019); (Thaya et al., 2018). Alginat merupakan

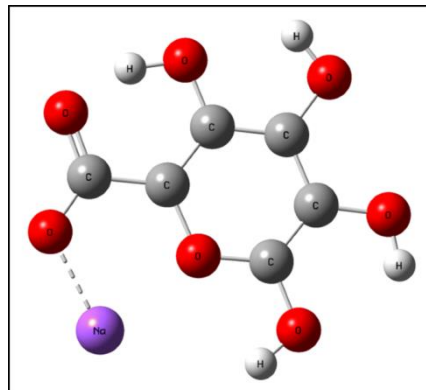
polisakarida alami yang terdiri dari satuan asam guluronik dan asam manuronat. Natrium alginat telah menunjukkan banyak kegunaan dalam aplikasi biomedis dan farmasi karena biayanya yang rendah, toksisitas rendah, biokompatibilitas, dan kemampuan terurai secara hayati (Rahayu et al., 2019).

Oleh sebab itu, penelitian ini akan membahas secara spesifik tentang Pengaplikasian Alginat dalam Sistem Mikrosfer Pada Industri Farmasi yang pernah diteliti, digunakan, dan diproduksi oleh Farmasis berdasarkan beberapa penelitian yang pernah di buat (Caballero Aguilar et al., 2021)

METODE

2.1 Polimer Alginat

Alginat adalah polisakarida linier yang berasal dari keluarga karbohidrat, yang merupakan turunan dari alga coklat, dan merupakan polimer alami yang larut dalam air. Secara kimiawi, alginat terdiri dari senyawa asam yaitu α -l-guluronat dan β -D-mannuronat dan telah mendapat perhatian terutama karena biokompatibilitasnya yang rendah, sangat hidrofilik, dan tidak beracun (Rasali et al., 2019) ; (Hariyadi et al., 2019) Alginat merupakan polisakarida alami yang terdiri dari satuan asam guluronik dan asam manuronat. Natrium alginat telah menunjukkan banyak kegunaan dalam aplikasi biomedis dan farmasi karena biayanya yang rendah, toksisitas rendah, biokompatibilitas, dan kemampuan terurai secara hayati (Rahayu et al., 2019)



Gambar 1. Struktur Molekul Alginat

2.2 Mikrosfer Alginat

Penggunaan mikrosfer alginat dalam bidang mikropartikel telah berkembang dari waktu ke waktu. Beberapa penggunaan mikrosfer alginat adalah sebagai pembawa untuk pelepasan obat yang berkepanjangan (Yadav et al., 2018). Mikrosfer adalah sistem pengiriman suatu obat multipartikel yang disiapkan dan dibuat untuk mendapatkan pengiriman obat dalam waktu lama atau terkontrol sehingga dapat meningkatkan ketersediaan hayati, stabilitas dan menargetkan ke situs tertentu dengan kecepatan yang telah ditentukan (Rahayu et al., 2019) ; (Huang et al., 2019). Didalam mikropartikel, obat dapat terdispersi, terjerap maupun disisipkan pada matriks polimer. Pada sistem mikrosfer obat

secara fisik dan merata terdispersi didalam sistem matriks (SN, 2011). Mikroenkapsulasi adalah partikel bulat dengan variasi ukuran antara 2-5000 μm dan mengandung zat inti (Mardikasari et al., 2020). Adapun teknik pembuatan mikropartikel antara lain:

2.2.1 Penguapan pelarut

Dalam pembuatan mikropartikel dengan metode ini, bahan penyalut akan dilarutkan dalam pelarut yang titik uapnya mudah menguap dan yang tidak mudah bercampur bersama larutan pembawa. Dan bahan inti akan dilakukan enkapsulasi atau terdispersi di dalam suatu larutan polimer penyalut. Campuran yang dihasilkan akan ditambahkan ke fase cairan pembawa, disertai dengan pengadukan lalu dipanaskan untuk menguapkan pelarutnya sehingga mikropartikel dapat terbentuk (İşiklan et al., 2011)

2.2.2 Koaservasi - pemisahan fasa

Metode pembuatan mikropartikel ini dilakukan dengan membentuk tiga fase yang tak tercampurkan; bahan inti, bahan penyalut, dan larutan pembawa. Fase bahan inti didispersikan dalam larutan polimer penyalut. Fase bahan penyalut digunakan polimer yang tidak bercampur dalam larutan sehingga dapat terbentuk dengan cara mengubah temperature dari larutan polimer atau bisa dengan menambahkan garam. Lalu cairan polimer ditempatkan di atas bahan inti. Kemudian stabilisasikan dengan cara crosslinking, atau dengan teknik desolvasi untuk menghasilkan suatu mikrokapsul (Affandi et al., 2019).

2.2.3 Semprot kering

Mikropartikel yang dihasilkan dengan metode semprot kering menggunakan prinsip yang terletak pada atomisasi larutan yang mengandung partikel yang ingin dikeringkan dengan memompa udara atau nitrogen melalui sebuah *esiccating chamber* dan dikeringkan dengan melewatkannya pada udara hangat (Azzahra, 2015) ; (Rahayu, 2020).

2.2.4 Gelasi ion

Gelasi ionik adalah metode yang sederhana dan menghindari pelarut organik berbahaya (Mardikasari et al., 2020). Metode pembuatan ini dilakukan menggunakan campuran dua fase aqueous hingga menghasilkan interaksi antar ion dengan muatan yang berbeda dari kedua fase aqueous (SN, 2011). Bahan yang digunakan mengalami transisi dari cairan menjadi gel tergantung pada kondisi interaksi ionik pada temperatur ruangan. metode ini memiliki kemampuan umum untuk melindungi molekul yang dienkapsulasi dan mempertahankan aktivitasnya selama enkapsulasi yang merupakan keuntungan utamanya. Selain itu, ikatan silang fisik reversibel dengan interaksi elektrostatik merupakan ikatan silang kimia yang dapat menghindari kemungkinan toksisitas reagen dan efek yang tidak diinginkan lainnya (Mardikasari et al., 2020) (Rahayu et al., 2019).

Berbagai biopolimer dan produk turunannya telah berhasil digunakan dalam metode ini untuk berbagai penggunaan, salah satunya dalam bidang farmasi. Dalam metode gelasi ionik, salah satu biopolymer yang sering digunakan adalah alginat (Xing et al., 2019). Polimer natrium alginat dan kitosan sangat berpotensi membentuk struktur yang sangat terikat silang (Dhamecha et al., 2019). Dibandingkan dengan biopolimer lainnya, natrium alginat dan kitosan menghasilkan struktur gel yang lebih seragam yang membentuk struktur ikatan silang yang kuat dan lebih banyak pemuatan bahan yang terperangkap (Yadav et al., 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Pengaplikasian Mikrosfer Alginat

3.1.1 Pada Industri Makanan

Mikrosfer kalsium alginat dapat digunakan sebagai sistem pengiriman resveratrol yang menjanjikan dalam industri makanan (Cho et al., 2014). Dalam penelitiannya di dapatkan bahwasannya mikrosfer kalsium alginat berhasil disiapkan menggunakan enkapsulator. Lebih kecil ukuran partikel rata-rata dan EE yang lebih tinggi diamati dengan peningkatan konsentrasi CaCl_2 . Mikrosfer beku-kering memiliki laju pelepasan yang lebih lambat, dan ledakan awal resveratrol yang lebih rendah dibandingkan dengan mikrosfer basah. Mikrosfer kehilangan morfologi bulatnya setelah pengeringan beku, dan lebih banyak kerutan di permukaan diamati dengan meningkatnya konsentrasi CaCl_2 (Huang et al., 2019).

3.1.2 Pada Industri Kesehatan/Farmasi

Dalam penelitian Nuran Isiklan di dapatkan keberhasilan dalam membuat kopolimer cangkok natrium alginat dengan asam itakonat dalam larutan air menggunakan ceric ammonium nitrate dan mikrosfer NaAlg-g-PIA yang responsif terhadap pH. Pelepasan nifedipine dari mikrosfer berbasis alginat dapat diubah tergantung pada kondisi persiapan mikrosfer. Hasil ini menunjukkan bahwa mikrosfer NaAlg-g-PIA memiliki potensi untuk digunakan sebagai sistem penghantaran obat yang responsif terhadap pH yang efektif di bidang biomedis (Cho et al., 2014).

Dan Chunhui Hu juga mendapatkan dari penelitiannya bahwa sistem penghantaran obat yang kompleks yang terdiri dari mikrosfer PLGA yang diisi dengan RFP dalam kombinasi dengan gel in situ polimer natrium alginat yang sensitif terhadap ion alami. Mikrosfer berhasil mengontrol pelepasan obat dan menghindari potensi masalah efek ledakan (Hazra et al., 2015a)

Dari penelitian Dewi Melani Hariyadi pada tahun 2013 silam di dapatkan dengan meningkatnya konsentrasi dari alginat dan konsentrasi sambung silang CaCl_2 dapat menyebabkan peningkatan efisiensi penjebakan protein pada mikrosfer, kandungan ovalbumin dan yield mikrosfer. Sedangkan waktu sambung silang CaCl_2 tidak dapat memberikan pengaruh besar kecuali pada yield mikrosfer (Hariyadi et al., 2019); (Rahayu et al., 2019).

Kesimpulan Ahmed A. Al-Khatani dari penelitiannya menjelaskan bahwasanya sifat hidrofilik akrilamida termodifikasi hidroksietil selulosa digunakan untuk mengembangkan mikrosfer campuran dengan polimer karbohidrat hidrofilik lainnya yaitu, natrium alginat dengan emulsifikasi minyak-air, teknik menggunakan GA sebagai agen pengikat silang. Ikatan silang kovalen campuran dengan glutaraldehida menyebabkan pengurangan pembengkakan dan memperkenalkan sifat spesifik seperti kekuatan struktural bersama dengan stabilitas termal dan mekanik (Thaya et al., 2018). Studi pembengkakan telah menunjukkan bahwa dengan meningkatnya jumlah AAm-g-HEC dalam anggota parlemen, % serapan air meningkat. (AL-Kahtani & Sherigara, 2014)

Pada tahun 2015, Tarun Agarwa melakukan penelitian dan mendapatkan hasil bahwa strategi konvensional pemberian obat yang ditargetkan pada usus besar bergantung pada eksploitasi baik sifat sensitif pH dari polimer atau biodegradabilitas (terutama degradasi mikroba dari matriks pembawa). Dalam penelitian itu berhasil membuktikan bahwa kalsium alginat-karboksimetil selulosa manik-manik adalah kandidat potensial untuk pemberian terapi oral khusus usus besar. Untuk kemajuan lebih lanjut pada penelitian tersebut perlu dibuktikan dengan sistem *in vivo* (Agarwal et al., 2015)

Data penelitian Moumita Hazra menunjukkan bahwa obat Quercetin memiliki jendela terapeutik yang terbatas melalui rute oral. Penelitian ini telah menunjukkan bahwa mikrosfer alginat berlapis kitosan dapat menjadi sistem penghantaran obat terkontrol yang menantang untuk quercetin dengan ketersediaan hayati terapeutik yang lebih. Penggunaan polimer ini dapat mengembangkan sistem penghantaran obat baru dari obat herbal quercetin yang dapat meningkatkan ketersediaan hayati senyawa tersebut untuk beberapa penyakit degeneratif. (Hazra et al., 2015a)

Morris et al, 2017 melanjutkan penelitiannya tentang mikrofer, di dapatkan dalam penelitiannya bahwa gelasi ionotropik dengan teknik aerosolisasi berpotensi menghasilkan mikrosfer alginat bermuatan ovalbumin dengan efisiensi penjeratan yang tinggi, loading protein tinggi, yield tinggi dan ukuran partikel kecil. Selain itu, sistem pengiriman ini dapat dimanfaatkan sebagai salah satu sistem pengiriman protein atau vaksin oral (Morris et al., 2017)

Dalam kurun lebih kurangnya tiga tahun Dewi Melani Hariyadi meneliti tentang mikrosfer kembali dan di dapatkan bahwasannya mikrosfer glutathione-alginate berhasil dibuat dengan menggunakan metode gelasi ionotropik melalui aerosolisasi. Rasio polimer-obat mempengaruhi ukuran partikel serta pola pelepasan obat dari mikrosfer (Cho et al., 2014); (Rahayu et al., 2019) kombinasi penggunaan surfaktan dan konsentrasi polimer berpengaruh nyata terhadap DL dan EE tetapi tidak berpengaruh nyata terhadap rendemen dan ukuran partikel. Dalam penilaian ini menunjukkan bahwa pelepasan obat dari mikrosfer glutathione-alginate mengikuti model Matrix-Higuchi (mekanisme pelepasan obat yang dikendalikan secara difusi). Formulasi ini berpotensi direkomendasikan untuk uji aktivitas dan stabilitas untuk lebih dioptimalkan sebagai sistem penghantaran obat topical (Hariyadi et al., 2019) ; (Rahayu et al., 2019).

Adapun penelitian dari Sandra Aulia Mardikasari pada tahun lalu, dari kesimpulan penelitiannya mikroenkapsulasi dengan asam mefenamat dapat diformulasi dengan polimer natrium alginat menggunakan metode gelasi ionik dengan hasil efisiensi nilai penjerapannya sebesar 98,69%, distribusi ukuran partikel sekitar 1.268 μm , dan memiliki bentuk partikel yang sferis (Mardikasari et al., 2020). Untuk hasil disolusi menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah polimer kitosan dan natrium alginat yang digunakan maka akan semakin memperlambat waktu pelepasan obat (Hazra et al., 2015b)

KESIMPULAN

Pengaplikasian alginat dalam sistem mikrosfer telah diteliti dan digunakan untuk membuat suatu terobosan dalam sediaan mikropartikel di beberapa aspek, terutama pada Industri Farmasi. Mikropartikel mempunyai cara pembuatan yang bermacam-macam. Beberapa jurnal penelitian menggunakan cara metode gelasi ionic untuk membuat sediaan mikropartikel atau mikrosfer. Dalam dunia penelitian mikrosfer seringkali digunakan untuk terobosan sediaan obat baru dengan tujuan yang bermacam-macam. Penggunaan atau pengaplikasian biopolymer alginat sering digunakan karena mempunyai fungsi dalam pembuatan mikropartikel atau pada sistem mikrosfer, dalam beberapa jurnal seringkali digunakan dalam pembuatan obat di Industri Farmasi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah mendukung, terbuat dan terbitnya jurnal penelitian ini. Dan terimakasih pula kepada para penulis terdahulu yang telah membuat jurnal yang berkaitan dengan jurnal ini, sehingga penulis dapat membuat jurnal review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Affandi, S., Mujamilah, M., Kurniati, M., & Sudaryanto, S. (2019). EFEK KONDISI PEMBASAHAN DALAM PEMBENTUKAN NANOSFER BERBASIS OKSIDA BESI DAN PLA. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 0(0), 156–161. <https://doi.org/10.17146/jusami.2007.0.0.5131>
- Agarwal, T., Narayana, S. N. G. H., Pal, K., Pramanik, K., Giri, S., & Banerjee, I. (2015). Calcium alginate-carboxymethyl cellulose beads for colon-targeted drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 75, 409–417. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.12.052>
- AL-Kahtani, A. A., & Sherigara, B. S. (2014). Controlled release of diclofenac sodium through acrylamide grafted hydroxyethyl cellulose and sodium alginate. *Carbohydrate Polymers*, 104, 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.01.018>
- Azzahra, A. N. (2015). *Pembuatan Mikropartikel Gentamisin Sulfat Menggunakan Polimer Poli Vinil Piroolidon dengan Metode Semprot Kering (Spray Drying)*. <https://repository.uinjkt.ac.id/dspace/handle/123456789/29074>
- Caballero Aguilar, L. M., Duchi, S., Onofrillo, C., O'Connell, C. D., Di Bella, C., & Moulton, S. E. (2021). Formation of alginate microspheres prepared by optimized microfluidics parameters for high encapsulation of bioactive molecules. *Journal of Colloid and Interface Science*, 587, 240–251. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2020.12.026>

- Cho, A., Chun, Y., Kim, B.-K., & Park, D. (2014). Preparation of alginate–CaCl₂ microspheres as resveratrol carriers. *Journal of Materials Science*, 49. <https://doi.org/10.1007/s10853-014-8163-x>
- Dhamecha, D., Movsas, R., Sano, U., & Menon, J. U. (2019). Applications of alginate microspheres in therapeutics delivery and cell culture: Past, present and future. *International Journal of Pharmaceutics*, 569, 118627. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118627>
- Hariyadi, D. M., Rosita, N., & Rahayu, A. (2019). Design, optimization and characterization of glutathione loaded-alginate microspheres for topical antiaging. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 7 (4). pp. 223-233, 11.
- Hazra, M., Mandal, D., Mandal, T., Bhuniya, S., & Ghosh, M. (2015a). Designing polymeric microparticulate drug delivery system for hydrophobic drug quercetin. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 5. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.007>
- Hazra, M., Mandal, D., Mandal, T., Bhuniya, S., & Ghosh, M. (2015b). Designing polymeric microparticulate drug delivery system for hydrophobic drug quercetin. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 5. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.007>
- Huang, J., Bai, F., Wu, Y., Ye, Q., Liang, D., Shi, C., & Zhang, X. (2019). Development and evaluation of lutein-loaded alginate microspheres with improved stability and antioxidant. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(11), 5195–5201. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9766>
- Işıklan, N., İnal, M., Kurşun, F., & Ercan, G. (2011). PH responsive itaconic acid grafted alginate microspheres for the controlled release of nifedipine. *Carbohydrate Polymers*, 84(3), 933–943. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.12.054>
- Mardikasari, S. A., Suryani, Akib, N. I., & Indahyani, R. (2020). Mikroenkapsulasi Asam Mefenamat Menggunakan Polimer Kitosan dan Natrium Alginat dengan Metode Gelasi Ionik: *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(2), Article 2. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i2.14589>
- Morris, N., Razak, F., Chyzna, V., Murphy, A., & Kennedy, J. (2017). *An investigation into the effects of pH and material concentrations on the morphology of Chitosan-Alginate microspheres prepared using an Ionic Gelation technique*. <http://research.thea.ie/handle/20.500.12065/2685>
- Rahayu, A. (2020). Metode Validasi Flame Atomic Absorption Spectrometry (FAAS) Metode Destruksi Kering dan Destruksi Basah untuk Analisis Mineral Minuman Air Isotonik. *FARMASIS: Jurnal Sains Farmasi*, 1(1), 6–13.
- Rahayu, A., Sari, D. P., & Ebtavanny, T. G. (2019). Design, Optimization and Characterization of Cefixime Microspheres. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, 7(5), 3051–3055. <https://doi.org/10.21276/ijprhs.2019.05.02>
- Rasali, N. M. J., Nagao, Y., & Samsudin, A. S. (2019). Enhancement on amorphous phase in solid biopolymer electrolyte based alginate doped NH₄NO₃. *Ionics*, 25(2), 641–654. <https://doi.org/10.1007/s11581-018-2667-3>
- Sari, D. P., Rahayu, A., & Suryagama, D. (2020). Relationship between Behavior of Traditional Medicines Usage and Health-Related Quality of Life in Surabaya Community in 2019. *Health Notions*, 4(2), 37–42. <https://doi.org/10.33846/hn40202>
- SN, C. C. (2011). PREPARASI DAN KARAKTERISASI KITOSAN SUKSINAT SEBAGAI POLIMER DALAM SEDIAAN MIKROSFER MUKOADHESIF. *Fakultas Farmasi Universitas Indonesia*. Universitas Indonesia. <http://lib.ui.ac.id/file?file=digital/20285726-S856-Preparasi%20dan.pdf>

Thaya, R., Vaseeharan, B., Sivakamavalli, J., Iswarya, A., Govindarajan, M., Alharbi, N. S., Kadaikunnan, S., Al-anbr, M. N., Khaled, J. M., & Benelli, G. (2018). Synthesis of chitosan-alginate microspheres with high antimicrobial and antibiofilm activity against multi-drug resistant microbial pathogens. *Microbial Pathogenesis*, *114*, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.11.011>

Xing, L., Sun, J., Tan, H., Yuan, G., Li, J., Jia, Y., Xiong, D., Chen, G., Lai, J., Ling, Z., Chen, Y., & Niu, X. (2019). Covalently polysaccharide-based alginate/chitosan hydrogel embedded alginate microspheres for BSA encapsulation and soft tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*, *127*, 340–348. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.065>

Yadav, S. K., Khan, G., Bonde, G. V., Bansal, M., & Mishra, B. (2018). Design, optimization and characterizations of chitosan fortified calcium alginate microspheres for the controlled delivery of dual drugs. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, *46*(6), 1180–1193. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1366331>

Zou, X., Zhang, H., Chen, T., Li, H., Meng, C., Xia, Y., & Guo, J. (2019). Preparation and characterization of polyacrylamide / sodium alginate microspheres and its adsorption of MB dye. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, *567*, 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2018.12.019>