

PERILAKU DISOLUSI KETOPROFEN DAN INDOMETASIN FARNESIL TERSALUT GEL KITOSAN-GOM GUAR

Purwantiningsih Sugita^a, Bambang Srijanto^b, Budi Arifin^a,
Fithri Amelia^a dan Mahdi Mubarak^a

^aDepartemen Kimia FMIPA Institut Pertanian Bogor, Kampus Darmaga Bogor

^bPusat Pengkajian dan Penerapan Teknologi Farmasi dan Medika

BPPT, Jl. M.H. Thamrin No. 8 Jakarta 10340

E-mail: ugiet@yahoo.com

Abstract

Chitosan, a modification of shrimp-shell waste, has been utilized as microcapsule. However, its fragile gel property needs to be strengthened by adding glutaraldehyde (glu) and natural hydrocolloid guar gum (gg). This research's purposes were to study dissolution behaviour of ketoprofen and infar through optimum chitosan-guar gum microcapsule. Into 228.6 mL of 1.75% (w/v) chitosan solution in 1% (v/v) acetic acid, 38.1 mL of gg solution was added with concentration variation of 0.35, 0.55, and 0.75% (w/v) for ketoprofen microcapsules and 0.05, 0.19, and 0.33% (w/v) for infar microcapsules, and stirred with magnetic stirrer until homogenous. Afterwards, 7.62 mL of glu was added slowly under stirring, with concentrations varied: 3, 3.5, and 4% (v/v) for ketoprofen microcapsules, and 4, 4.5, and 5% (v/v) for infar microcapsules. All mixtures were shaken for 20 minutes for homogenization. Into each microcapsule mixture for ketoprofen, a solution of 2 g of ketoprofen in 250 mL of 96% ethanol was added, whereas solution of 100 mg of in 250 mL of 96% ethanol was added into each microcapsule mixture for infar. Every mixture was then added with 5 mL of 2% Tween-80 and stirred with magnetic stirrer for an hour at room temperature. Every mixture was then added with 5 mL of 2% Tween-80 and stirred with magnetic stirrer for an hour at room temperature. Conversion of suspension into fine powders/granules (microcapsules) was done by using spray dryer. The data of [gg], [glu], and medicine's content from each microcapsule were treated with Minitab 14 software to obtain optimum [gg] and [glu] for microencapsulation. The dissolution behaviour of optimum ketoprofen and infar microcapsules were investigated. The result of optimization by using Minitab Release 14 software showed that among the microcapsule compositions of [gg] and [glu] were 0.35% (w/v) and 3.75% (v/v), respectively, optimum to coat ketoprofen, whereas [gg] and [glu] of 0.05% (w/v) and 4.00% (v/v), respectively, optimum to coat infar, at constant chitosan concentration (1.75% [w/v]). In vitro dissolution profile showed that chitosan-guar gum gel microcapsule was more resistant in intestinal pH condition (rather basic) compared with that in gastric pH (very acidic).

Kata kunci: chitosan-guar gum, microencapsulation, dissolution

1. PENDAHULUAN

Kitosan merupakan polimer alam yang bersifat non toksik, biokompatibel, biodegradabel dan polikationik dalam suasana asam (Sutriyo et al.

2005) dan dapat membentuk gel (hidrogel) karena adanya ikatan silang kitosan-kitosan yang terjadi secara ionic (Berger et al. 2004). Kitosan memiliki struktur mirip selulosa, beberapa polimer turunan selulosa seperti hidroksi propil metil selulosa (HPMC) dan etil selulosa (EC) telah banyak digunakan dalam sediaan lepas terkendali, baik

dalam bentuk matriks maupun mikrokapsul (Wade 1994 dalam Sutriyo *et al.* 2005). Oleh karena kemiripan strukturnya, maka kitosan pun mampu membentuk gel dan berfungsi sebagai matriks dalam pengantaran obat (Sutriyo *et al.* 2005). Kitosan telah digunakan sebagai penyalut obat anti peradangan ketoprofen (Yamada *et al.* 2001) dan propanolol hidroklorida (Sutriyo *et al.* 2005) bahkan kitosan yang ditaut silang dengan D,L-gliseraldehida juga telah digunakan untuk menyalut obat anti peradangan. Namun, gel kitosan bersifat rapuh, oleh karena itu perlu dilakukan modifikasi untuk memperbaiki sifat mekanik gelnya.

Wang *et al.* (2004) melaporkan pembentukan gel kitosan-polivinil alkohol (PVA) dengan glutaraldehida sebagai agen tautsilang. PVA bertindak sebagai *interpenetra-ting agent* (IPN-agent). PVA ditambahkan karena sifat mekaniknya yang lebih baik daripada kitosan dan dapat terurai secara alami. Hasil yang diperoleh menunjukkan penambahan PVA dapat memperbaiki sifat gel kitosan, yaitu menurunkan waktu gelasi dan meningkatkan kekuatan mekanik gel. Modifikasi gel kitosan juga dikembangkan dengan menambahkan hidrokoloid alami, di antaranya dengan gom guar (Sugita *et al.* 2006a), alginat (Sugita *et al.* 2006b), karboksimetil selulosa (CMC) (Sugita *et al.* 2007a), dan gom xantan (Sugita *et al.* 2007b). Keempat modifikasi tersebut memiliki potensi untuk digunakan sebagai membran. Gel kitosan yang terbentuk dengan penambahan gom guar memiliki sifat reologi yang lebih baik dibandingkan dengan modifikasi lainnya. Gom guar sendiri telah dimanfaatkan sebagai pembawa untuk memperbaiki sistem pengantaran obat ke dalam usus besar untuk mengobati radang usus besar dan kanker usus besar (Kshirsagar 2000).

Studi terhadap membran kitosan dan kitosan-termodifikasi telah banyak diaplikasikan, di antaranya sebagai membran ultrafiltrasi, osmosis balik, dan dialisis, serta untuk pemisahan protein, pervaporasi, dan pemisahan isomer optik (Krajewska 2001). Cardenas *et al.* (2003), telah membuat gel kitosan dengan penambahan hidrokoloid alami alginat melalui pembentukan membran kompleks polielektrolit (PEC) yang berguna untuk bidang-bidang pangan, kosmetik, dan industri farmasi. Namun, dari hasil penelusuran pustaka, studi karakteristik membran gel kitosan-gom guar dan penggunaannya sebagai membran penyalut belum pernah dilakukan. Karena hasil sintesis gel kitosan-gom guar memberikan sifat reologi yang memenuhi syarat sebagai gel untuk mikrokapsulasi, maka penelitian ini akan mempelajari perilaku disolusi membran gel kitosan-gom guar sebagai membran

penyalut obat-anti-peradangan ketoprofen dan indometasin farnesil.

Ketoprofen dan indometasin farnesil (infar) dipilih sebagai model bahan aktif dalam sediaan granul lepas terkendali. Keduanya merupakan obat anti-radang kelompok non-steroid (NSAID) yang bekerja menghambat sintesis prostaglandin. Kelarutan ketoprofen maupun infar dalam air rendah dan penggunaan keduanya dalam dosis tinggi dapat menyebabkan pendarahan pada lambung (AMA 1991). Kelemahan tersebut diharapkan dapat teratasi dengan menyalutnya dalam mikrokapsul gel kitosan-gom guar.

Tujuan penelitian ini adalah mengamati perilaku disolusi ketoprofen dan infar tersalut gel kitosan-gom guar secara *in vitro* pada kondisi optimumnya. Pengaruh waktu terhadap pelepasan ketoprofen dikaji dengan metode regresi linear, sedangkan optimalisasi penyalutan ketoprofen dikaji dengan metode respons permukaan (RSM) dengan faktor-faktor konsentrasi gom guar (gg), konsentrasi glutaraldehida (glu), dan bobot ketoprofen dalam mikrokapsul.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Bahan dan alat yang digunakan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kitosan niaga yang dibeli di CV Dinar Cikarang Bekasi, NaOH teknis, HCl teknis, air suling, asam asetat teknis, glutaraldehida, gom guar, kertas saring, larutan bufer klorida (KCl-HCl) pH 1.2, larutan bufer fosfat ($\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-NaOH}$) pH 7.4, Tween-80, etanol teknis, indometasin farnesil yang diisolasi dari obat Dialon dari PT Eisai Indonesia, standar vitamin E (α -tokoferol) 98% Merck, dan senyawa aktif ketoprofen yang diperoleh dari PT Kalbe Farma. Alat-alat yang digunakan adalah pengukuran konsentrasi ketoprofen menggunakan seperangkat alat disolusi (Laboratorium Farmasi dan Medika BPPT Serpong), spektrofotometer UV-1700 PharmaSpec, pelapis ion Au IB-2, SEM JEOL JSM-5310LV (laboratorium bersama IPB). Analisis SEM dilakukan di Laboratorium Zoologi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Cibinong dan analisis data menggunakan peranti lunak Minitab Release 14 di Laboratorium Komputer IPB.

2.2 Pembuatan Mikrokapsul (Yamada *et al.* 2000 dan Usmayanti 2007)

Mula-mula dibuat larutan kitosan ($\text{BM} = 1.18 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$) 1.75% (b/v) dengan pelarut asam asetat

1% (v/v). Ke dalam 228.6 mL larutan ini ditambahkan 38.1 mL larutan gom guar dengan ragam konsentrasi 0.35, 0.55, dan 0.75% (b/v) untuk mikrokapsul ketoprofen dan 0.05, 0.19, dan 0.33% (b/v) untuk mikrokapsul infar sambil diaduk dengan pengaduk magnet sampai homogen. Setelah itu, 7.62 mL glutaraldehida ditambahkan perlahan-lahan sambil diaduk, dengan ragam konsentrasi 3, 3.5, dan 4% (v/v) untuk mikrokapsul ketoprofen dan 4, 4.5, dan 5% (v/v) untuk mikrokapsul infar. Campuran diaduk selama 20 menit untuk penyeragaman. Ke dalam campuran mikrokapsul untuk ketoprofen, ditambahkan larutan 2 g ketoprofen dalam 250 mL etanol 96%, sedangkan larutan 100 mg infar (hasil ekstraksi dari obat Dialon) dalam 250 mL etanol 96% ditambahkan ke dalam campuran mikrokapsul untuk infar. Setiap campuran kemudian diberi 5 mL Tween-80 2% dan diaduk dengan pengaduk magnet selama 1 jam pada suhu kamar. Alat pengering semprot selanjutnya digunakan untuk mengubah mikrokapsul dari bentuk suspensi menjadi serbuk/granul halus. Alat yang digunakan memiliki diameter lubang 1.5 mm, suhu inlet 170–185 °C, suhu outlet 65–95 °C, pompa dengan laju alir 60 rpm, dan tekanan semprot pada skala 2 bar. Pembuatan mikrokapsul ini dilakukan sebanyak dua kali ulangan. Mikrokapsul kosong tanpa penambahan obat juga dibuat sebagai pembandingan.

Setiap mikrokapsul ditimbang kira-kira 0.5000 g, diekstraksi dengan etanol 96% sebanyak 225 mL selama 3 jam (3×75 mL/jam), dan ditentukan kandungan obatnya secara spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum (λ_{maks}) 254.6 nm untuk ketoprofen dan 320.4 nm untuk infar. Data [gg], [glu], dan kadar obat dari setiap mikrokapsul diolah dengan perangkat lunak Minitab 14 untuk mengetahui [gg] dan [glu] yang optimum untuk mikroenkapsulasi.

2.3 Uji Disolusi (Depkes RI 1995)

Sebanyak kira-kira 0.5000 g mikrokapsul pada kondisi optimum didisolusi dalam 750 mL medium disolusi pada suhu (37 ± 0.5) °C dengan laju pengadukan 100 rpm selama 2 jam. Sebanyak 20 mL alikuot mikrokapsul diambil pada menit ke-20, 40, 60, 80, 100, dan 120. Setiap kali pengambilan alikuot, volume medium yang terambil digantikan dengan medium yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Alikuot disaring, lalu ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV pada λ_{maks} 258.0 dan 260.0 nm untuk ketoprofen (berturut-turut dalam medium lambung dan usus) dan 320.4 nm untuk infar. Koreksi terhadap penyalut kitosan-gom guar juga dilakukan dengan menguji disolusi mikrokapsul kosong sebagai

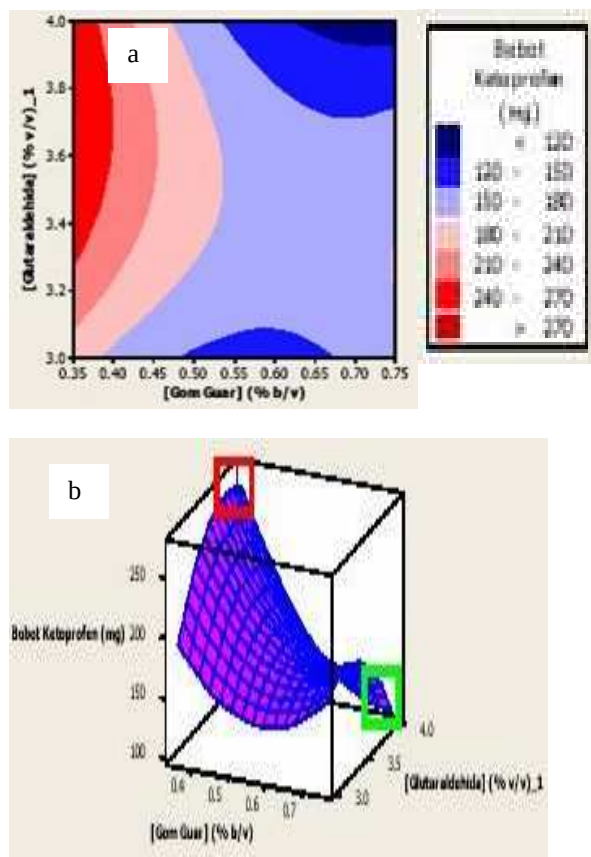
blanko. Morfologi mikrokapsul optimum sebelum dan sesudah disolusi, serta mikrokapsul kosong (blanko) diamati dengan SEM. Sebelum difoto dengan SEM, sampel disalut dengan logam emas selama 20 menit.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Optimalisasi Mikroenkapsulasi

Komposisi mikrokapsul optimum ditentukan dengan meragamkan [gg] dan [glu] pada [kit] yang tetap. Pada percobaan pendahuluan, digunakan [gg] 0.05, 0.33, dan 0.75% serta [glu] 4.00, 4.86, dan 5.00%, dengan [kit] 1.75%. Konsentrasi 0.33% gg dan 4.86% glu ialah kondisi optimum Sugita *et al.* (2006a). Komposisi-komposisi yang tidak mengegel dapat disemprot melalui alat pengering-semprot, diekstraksi ketoprofen atau infarnya dan diukur konsentrasinya. Komposisi dengan konsentrasi obat-tersalut paling tinggi kembali diragamkan dengan menaikkan [gg] dan menurunkan [glu], dan konsentrasi obat-tersalut pada setiap komposisi ditentukan. Optimalisasi data dengan perangkat lunak Minitab Release 14 menghasilkan kurva-kurva pada Gambar 1 untuk ketoprofen dan Gambar 2 untuk infar. Gambar 1a memperlihatkan bahwa pada [gg] 0.35%, semakin tinggi [glu] (sampai 4.0%), semakin banyak ketoprofen yang terekstraksi (warna berubah dari merah muda ke merah tua). Sebanyak 240–270 mg ketoprofen akan tersalut pada [gg] 0.35–0.39% dan [glu] 3.3–>4.0%. Bobot ketoprofen optimum diperoleh saat [gg] dan [glu] berturut-turut 0.35% (b/v) dan 3.75% (v/v) (kotak merah pada Gambar 1b). Semakin besar [gg] keluar dari daerah optimum tersebut, bobot ketoprofen yang tersalut cenderung menurun (perubahan warna dari merah ke biru) dan mencapai minimum pada [gg] 0.75% dan [glu] > 4.0% (kotak hijau pada Gambar 1b). Sugita *et al.* (2006a) melaporkan bahwa peran gom guar sebagai bahan saling-tembus akan melemahkan ikatan silang antara kitosan dan glutaraldehida. Pelemahan ikatan-silang ini menyebabkan matriks gel menjadi rapuh. Akibatnya, ketoprofen tidak tersalut dengan baik sehingga menurunkan bobot ketoprofen hasil ekstraksi. Secara umum, peningkatan [gg] (dengan [glu] tetap) cenderung menurunkan bobot ketoprofen yang tersalut. Sebaliknya, peningkatan [glu] (dengan [gg] tetap) tidak selalu menaikkan bobot ketoprofen yang tersalut. Sebagai penaut-silang, penambahan lebih banyak glu akan memperkuat penyalut dan meningkatkan kekuatan mekanik gel sehingga meningkatkan daya salut mikrokapsul terhadap ketoprofen. Namun, ketika [glu] terlalu tinggi (4.0%), hal ini tampaknya juga menyebabkan

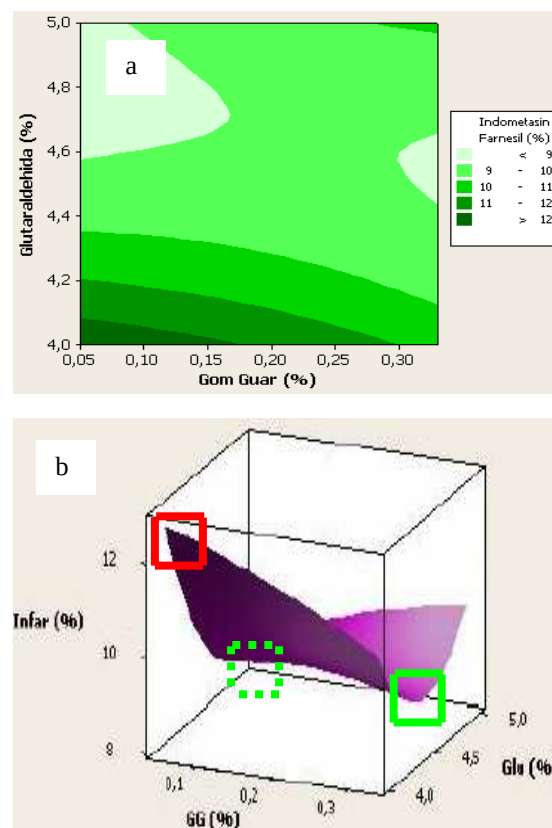
ketoprofen akan semakin sulit diekstraksi dan didisolusi keluar dari mikrokapsul.



Gambar 1 Pengaruh konsentrasi gom guar ([gg]) dan glutaraldehida ([glu]) terhadap bobot ketoprofen yang tersalut (a). Penentuan [gg] dan [glu] yang optimum (merah) dan minimum (hijau) menyalut keto-profen (b).

Kurva kontur pada Gambar 2a menunjukkan bahwa pada [gg] 0.05–0.17% dan [glu] 4.0–4.09%, konsentrasi infar tersalut akan melebihi 12% (lebih dari kira-kira 60 mg). Komposisi optimum untuk penyalutan infar pada kitosan 1.75% ialah [gg] 0.05% dan [glu] 4% (kotak merah pada Gambar 2b). Semakin tinggi [gg] dan [glu] keluar dari daerah optimum tersebut, kandungan infar mikrokapsul akan menurun, kemudian meningkat kembali pada [gg] > 0.30% dan [glu] > 5.0%. Konsentrasi infar minimum terjadi saat [gg] < 0.17% dengan [glu] > 4.6% serta pada [gg] > 0.30% dengan [glu] 4.45–4.6% (kotak hijau pada Gambar 2b). Hasil ini menunjukkan bahwa pada [gg] yang rendah (0.05%), peran glutaraldehida sebagai penaut-silang yang memperkuat matriks gel lebih dominan. Infar tersalut dengan baik dan tetap mudah dilepaskan kembali pada saat ekstraksi atau disolusi. Ketika [glu] dinaikkan,

matriks gel akan menjadi semakin rapat sehingga infar yang tersalut akan sulit terlepas kembali. Sebaliknya, menaikkan [gg] sebagai bahan saling-tembus yang mengisi rongga-rongga dalam matriks gel akan mendesak dan karena itu, melemahkan tautan-silang yang terbentuk oleh adanya glutaraldehida. Ketika [gg] yang ditambahkan cukup banyak (>0.30%), pelemahan tautan-silang tersebut mampu mengatasi pertambahan tautan-silang akibat meningkatnya [glu]. Bobot infar yang terekstraksi pun kembali meningkat, karena infar yang telah tersalut akan mudah dilepaskan kembali. Namun, pada [gg] dan [glu] yang tinggi, campuran cenderung menggegel sehingga menyulitkan penyemprotan ke dalam alat pengering-semprot.

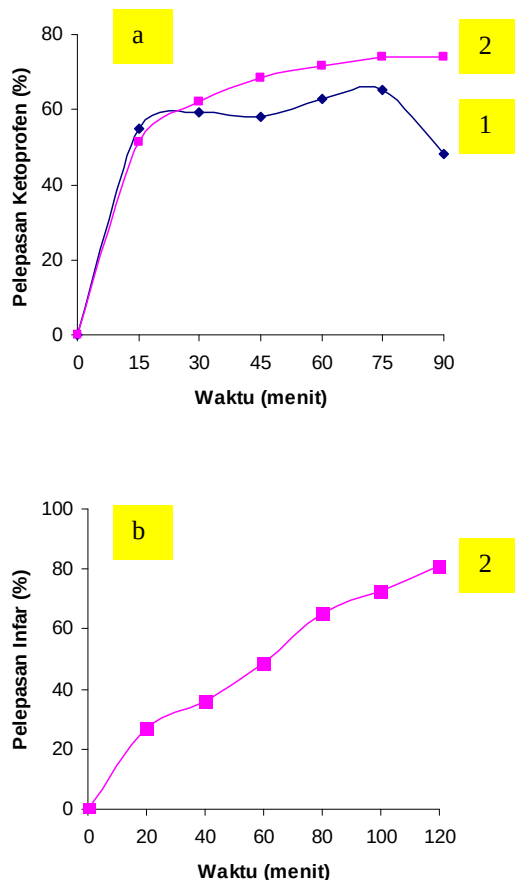


Gambar 2 Pengaruh konsentrasi gom guar ([gg]) dan glutaraldehida ([glu]) terhadap bobot infar yang tersalut (a). Penentuan [gg] dan [glu] yang optimum (merah) dan minimum (hijau) menyalut infar (b). Kotak putus-putus menandakan lokasi terhalangi kurva kontur.

3.2 Uji Disolusi Mikrokapsul

Uji disolusi ketoprofen dari mikrokapsul dilakukan secara *in vitro* dalam medium yang dikondisikan

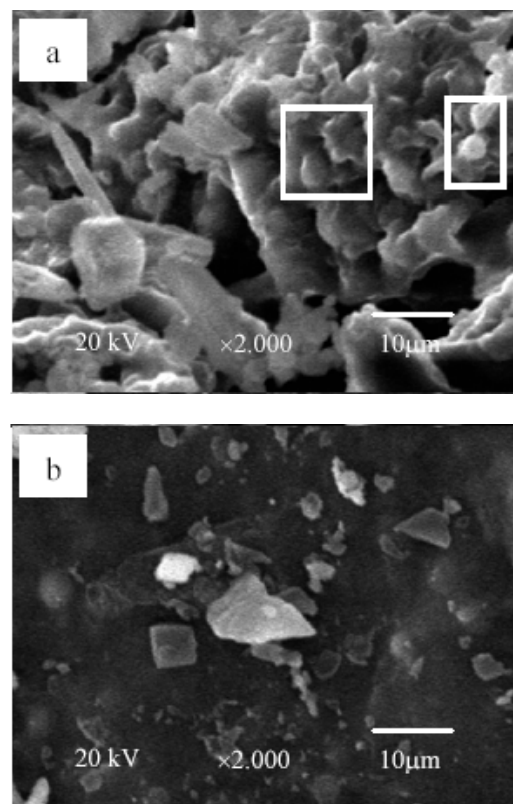
menyerupai pH lambung (bufer klorida pH 1.2) dan pH usus (bufer fosfat pH 7.2-air suling [1:4]) pada suhu 37 °C, dengan laju pengadukan 100 rpm. Sementara uji disolusi infar dari mikrokapsul hanya dilakukan pada pH usus, karena dari uji disolusi ketoprofen diketahui bahwa matriks mikrokapsul kitosan-gom guar tidak tahan pada pH lambung. Uji disolusi dilakukan terhadap mikrokapsul yang optimum menyalut obat, yaitu [gg] dan [glu] berturut-turut 0.35% (b/v) dan 3.75% (v/v) untuk mikrokapsul yang berisi ketoprofen dan 0.05% (b/v) dan 4.00% (v/v) untuk yang berisi infar, dengan konsentrasi kitosan 1.75% (b/v). Profil disolusi ketoprofen dan infar diberikan pada Gambar 3.



Gambar 3 Kurva pengaruh waktu terhadap persen rerata pelepasan keto-profen (a) dan infar (b) pada medium lambung (1) dan usus (2).

Gambar 3a (kurva 1) memperlihatkan bahwa pada medium lambung, meningkatnya jumlah ketoprofen yang terdisolusi dengan bertambah lamanya waktu disolusi hanya teramati sampai menit ke-30 dan setelah itu, berfluktuasi. Hal ini didukung oleh foto SEM pada Gambar 4a menunjukkan bahwa ketika didisolusi pada

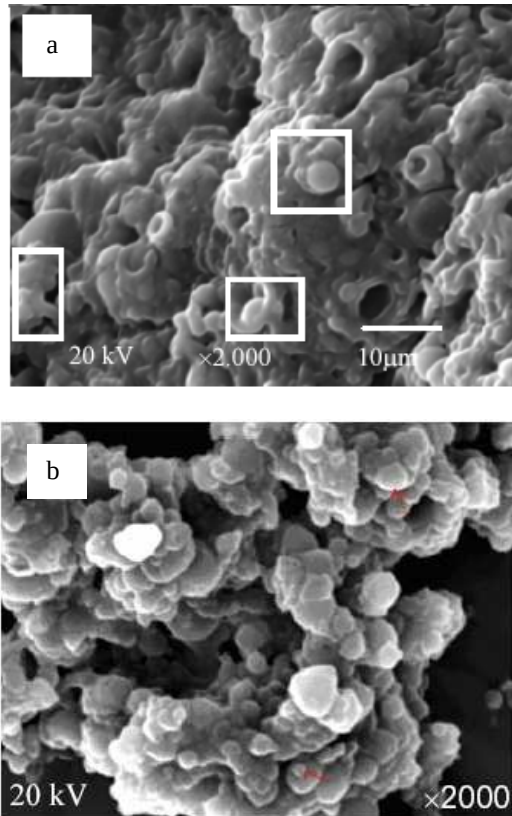
medium lambung, mikrokapsul masih relatif utuh pada menit ke-30. Mikrokapsul hanya membengkak, dan masih ada yang bulat. Namun pada menit ke-90, mikrokapsul telah betul-betul hancur (Gambar 4b). Karena itu, sampai menit ke-30, mikrokapsul masih berperan mengendalikan pelepasan ketoprofen, tetapi setelah itu, mikrokapsul tidak lagi mengungkung ketoprofen dengan baik karena berangsur-angsur mulai hancur. Akibatnya, konsentrasi ketoprofen yang terukur dalam medium lambung menjadi berfluktuasi dan tidak dapat dikaji kinetika pelepasan ketoprofennya.



Gambar 4 Foto SEM permukaan mikrokapsul ketoprofen hasil disolusi pada medium lambung menit ke-30 (a) dan ke-90 (b). Perbesaran 2000× (Mikrokapsul yang masih bulat ditunjukkan dalam kotak putih)

Tidak demikian halnya pada disolusi ketoprofen dalam medium usus. Sampai menit ke-90, ketoprofen yang terdisolusi terus bertambah (Gambar 3a, kurva 2). Foto SEM pada Gambar 5a menjelaskan hal ini: pada menit ke-90, mikrokapsul masih relatif utuh dan morfologinya menyerupai Gambar 4a. Karena itu, mikrokapsul masih bekerja baik mengendalikan pelepasan ketoprofen. Morfologi yang hampir sama dijumpai pada foto SEM mikrokapsul infar yang didisolusi

pada medium usus menit ke-80 (Gambar 5b). Bahkan, terlihat lebih banyak mikrokapsul yang masih bulat dan tidak banyak lubang seperti pada Gambar 5a. Inilah yang menyebabkan pelepasan infar terhadap waktu lebih terkendali daripada pelepasan ketoprofen (Gambar 3b).



Gambar 5 Foto SEM permukaan mikrokapsul ketoprofen hasil disolusi pada medium usus menit ke-90 (a). mikrokapsul infar hasil disolusi pada medium usus menit ke-80 (b). Perbesaran 2000× (Mikrokapsul yang masih bulat ditunjukkan dalam kotak putih).

Tautan-silang imina antarpolimer kitosan yang terbentuk dengan adanya glutaraldehida lebih mudah terhidrolisis dalam medium yang sangat asam. Adanya gom guar dalam matriks gel diduga ikut mempercepat hidrolisis ini, karena kemampuannya menarik air (Berger *et al.* 2004). Karena itu, mikrokapsul kitosan-gom guar menunjukkan kinerja yang kurang baik dalam menyalut ketoprofen pada medium lambung. Matriks ini tampaknya lebih tahan dalam medium yang agak basa sehingga pelepasan ketoprofen berlangsung perlahan-lahan dan terkendali. Hal ini juga sesuai dengan sifat ketoprofen yang

mudah larut dan terurai dalam usus (Depkes RI 1995).

4. KESIMPULAN

Proses pengeringan-semprot (*spray drying*) telah berhasil menyalut obat ketoprofen dan indometasin farnesil (infar) dalam mikrokapsul kitosan-gom guar (gg), dengan glutaraldehida (glu) sebagai penaut-silang. Optimalisasi dengan perangkat lunak Minitab Release 14 menunjukkan bahwa dari komposisi mikrokapsul yang diujikan, [gg] dan [glu] berturut-turut 0.35% (b/v) dan 3.75% (v/v) optimum menyalut ketoprofen sedangkan [gg] dan [glu] berturut-turut 0.05% (b/v) dan 4.00% (v/v) optimum menyalut infar, pada konsentrasi kitosan yang dibuat tetap, 1.75% (b/v). Profil disolusi *in vitro* menunjukkan bahwa mikrokapsul gel kitosan-gom guar lebih tahan pada kondisi pH usus (basa) dibandingkan dengan pH lambung (asam).

DAFTAR PUSTAKA

- [AMA] American Medical Association. 1991. *Drug Evaluations*. Ed. ke-8.
- Berger J *et al.* 2004. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *Eur J of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57:19-34.
- Cardenas A, Monal WA, Goycoolea FM, Ciapara IH, Peniche C. 2003. Diffusion through membranes of the polyelectrolyte complex of chitosan and alginate. *Macromol Biosci* 3:535-539.
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*. Ed ke-4. Jakarta: Depkes RI.
- Krajewska B. 2001. Diffusional properties of chitosan hydrogel membranes. *J Chem Technol Biotechnol* 76:636-642
- Kshirsagar NA. 2000. Drug Delivery System. *Indian J Pharmacol* 32: 54-61.
- Sugita P, Sjahriza A, Lestari SI. 2006a. Sintesis dan optimasi gel kitosan-gom guar. *J Nature* 9:32-36
- Sugita P, A. Sjahriza, D. Wahyono. 2006b. Sintesis dan Optimalisasi Gel Kitosan-Alginat. *J. Sains dan Teknologi Indonesia* Vol. 8 (3): 133-137

- Sugita P., Sjachriza A., Rachmanita. 2007a. Sintesis dan Optimalisasi Gel Kitosan-Karboksimetil selulosa. *Jurnal Alchemy* Vol. 6 (1): 57-62
- Sugita P, A. Sjahriza, DW utomo. 2007b. Optimization Synthesis of Chitosan-Xanthan Gum Gel for Metal Ion Adsorption. *International Conference on Chemical Sciences : Innovation in Chemical Science for Better Life*, Presenter, Yogyakarta Indonesia, 24-25 May 2007
- Sutriyo, Joshita D, Indah R. 2005. Perbandingan pelepasan propanolol hidroklorida dari matriks kitosan, etil selulosa, dan hidroksi propil metil selulosa. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 2:145-153.
- Usmayanti NA. 2007. Mikroenkapsulasi minyak kelapa murni menggunakan penyalut kitosan [Skripsi]. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Wang T, Turhan M, Gunasekaram S. 2004. Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogel. *Society of Chemical Industry. Polym Int* 53: 911-918.
- Yamada T, Onishi H, Machida Y. 2001. In vitro and in vivo evaluation of sustained release chitosan-coated ketoprofen micropartikels. *Yakugaku Zasshi* 121:239-245.