



Terakreditasi: SK No.: 66b/DIKTI/Kep/2011
Terakreditasi: SK No.: 60/E/KPT/2016
Website : <http://ejournal.undip.ac.id/index.php/reaktor/>

Reaktor, Vol. 16 No. 3, September Tahun 2016, Hal. 128-140

Kinetika *Release* Mikrokapsul Oleoresin Jahe Merah

Jayanudin^{1,*}, Rochmadi²), Meri Yulvianti¹), Ahmad Imanudin¹), dan Tri Rina Sari¹)

¹Jurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknik Universitas Sultan Ageng Tirtayasa
Jl. Jenderal Sudirman Km. 3 Cilegon 42435

²Jurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknik Universitas Gajah Mada
Jl. Grafika No. 2 Kampus UGM, Yogyakarta 55281

*Penulis korespondensi: jayanudin@untirta.ac.id

Abstract

RELEASE KINETICS OF RED GINGER OLEORESIN MICROCAPSULES. *Red ginger oleoresin microcapsule is used to protect the active component of medicine against the negative effect of the environment, thus the microcapsule can be applied in the pharmaceutical industries. Kinetic release is used to determine the rate of red ginger oleoresin microcapsule release in human body system. The models used for this purpose are zero order, first order, Higuchi, and Korsmeyer-Peppas. These models were completed by using graphical method to get the determination coefficient (R^2). The aims of this research are to determine the effect of Tripolyphosphate (TPP) concentration towards microcapsule release, to determine the red ginger oleoresin microcapsule kinetic release, and to characterize the morphology and particle sizes of red ginger oleoresin microcapsule using the Scanning Electron Microscopy (SEM). The encapsulation method was started by emulsifying process of chitosan-alginate, with various ratios of Chitosan-Alginate such as 1:2, 1:1, 2:1, and 20 gram red ginger oleoresin, and also the addition of TPP, with various concentrations for as much as 3, 4, and 5%, as the crosslinking agent. The emulsion was forwarded to the spray dryer machine to produce the red ginger oleoresin microcapsule. Then, the microcapsule was treated with the mixture of KH_2PO_4 and NaOH (pH 6.8) for 1 hour, and sample was taken for every 10 minutes for the dissolution test. The result showed that the increase of TPP concentration will reduce the release velocity of the active compound. Kinetic model with the highest value of R^2 was the Korsmeyer-Peppas model.*

Keywords: alginate; encapsulation; release kinetics; chitosan red ginger oleoresin;

Abstrak

Mikrokapsul digunakan untuk melindungi oleoresin jahe merah yang sensitif terhadap pengaruh lingkungan, sehingga dapat diaplikasikan dalam bidang farmasi. Kinetika release digunakan untuk menentukan kecepatan release mikrokapsul oleoresin jahe merah, model yang digunakan adalah model order nol, order satu, model Higuchi, dan Model Korsmeyer-Peppas. Penyelesaian model-model ini menggunakan metode grafis dengan menentukan koefisien determinasi (R^2). Tujuan penelitian ini adalah menentukan pengaruh konsentrasi sodium tripolifosfat (TPP) dan rasio berat antara kitosan dan alginate sebagai penyalut terhadap kinetika release dan karakterisasi morfologi mikrokapsul oleoresin jahe merah. Metode enkapsulasi dimulai dengan pembentukan emulsi dari penyalut kitosan-alginat dengan rasio 1:2; 1:1; 2:1 dan 20 gram oleoresin jahe merah, penambahan TPP 3, 4 dan 5% untuk cross-link. Emulsi dialirkan ke spray dryer untuk menghasilkan mikrokapsul oleoresin jahe merah. Uji disolusi menggunakan medium basa dengan mencampurkan KH_2PO_4 dan NaOH (pH 6,8) sampel diambil tiap 10 menit selama 1 jam. Hasil penelitian yang telah dilakukan

didapat peningkatan konsentrasi TPP akan menurunkan kecepatan releasenya, model model kinetika dengan nilai R^2 terbesar adalah model Korsmeyer-Peppas.

Kata kunci: alginat; enkapsulasi; kinetika release; kitosan; oleoresin jahe merah

How to Cite This Article: Jayanudin, Rochmadi, Yulvianti, M., Imanudin, A., dan Sari, T.R., (2016), Kinetika Release Mikrokapsul Oleoresin Jahe Merah, Reaktor, 16(3), 128-140, <http://dx.doi.org/10.14710/reaktor.16.3.128-140>

PENDAHULUAN

Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) merupakan salah satu jenis jahe dengan batang berbentuk bulat, berwarna hijau kemerahan dan agak keras. Jahe merah mempunyai rasa dan aroma lebih tajam dibandingkan dengan jenis jahe lainnya. Hal ini disebabkan karena kandungan kimianya lebih tinggi sehingga banyak digunakan untuk obat-obatan (Herlina dkk., 2002; Koeswara, 1995). Jahe (*Zingiber officinale*) merupakan salah satu tanaman yang mengandung minyak atsiri dengan yield sekitar 1-3% dan mengandung 4-7,5% oleoresin (Ali dkk., 2008; Kiran dkk., 2013; Eze dan Agbo, 2011; Zarate dan Yeoman, 1996). Penelitian yang telah dilakukan oleh Jayanudin dkk. (2013), yield oleoresin jahe merah yang diperoleh adalah 13% dan menghasilkan sekitar 45 komponen termasuk *shogaol* dan *zingeron*.

Minyak atsiri mengandung senyawa-senyawa yang mudah menguap, sedangkan oleoresin adalah gabungan dari senyawa-senyawa mudah menguap dan senyawa tidak mudah menguap (Stahl, 1973) sehingga aroma dan rasanya lebih tajam dibandingkan dengan minyak atsiri. Oleoresin diperoleh dengan cara ekstraksi menggunakan pelarut organik. Oleoresin berbentuk cairan kental, semi padat dan biasanya lengket, berwarna kemerahan dan kecoklatan (Reineccius, 1994). Komponen bioaktif dari *shogaol*, *gingerol* dan *zingeron* merupakan komponen utama yang terdapat dalam oleoresin jahe (Onyenekwe, 2000; Lun dkk., 2008; Mbaeyi Nwaoha dkk., 2013; Ali dkk., 2008; Bhattarai dkk., 2007; Wohlmuth dkk., 2005).

Kandungan bahan yang aktif oleoresin jahe dapat digunakan sebagai bahan antioksidan dan antimikroba (Obloh dkk., 2012; Yeh dkk., 2014; Dugasani dkk., 2010; Sivasothy dkk., 2011) bahkan lebih efektif dibandingkan dengan minyak atsiri jahe (Bellik, 2014). Kelemahan oleoresin sensitif terhadap cahaya, panas dan oksigen, sehingga komponen bioaktif mudah terdegradasi. Hal ini disebabkan oleh perubahan polimer yang melibatkan minyak lemak dan komponen hidrokarbon dari monoterpenes (Balasubramani dkk., 2013; Shaikh dkk., 2006; Vaidya dkk., 2006; Jayanudin dkk., 2015).

Hambatan utama oleoresin jahe dalam pengembangan untuk industri farmasi adalah kelarutan oleoresin jahe dalam air yang rendah sehingga membatasi bioavailabilitas oral dalam penggunaannya di farmasi (Singh dkk., 2011; Garg dkk., 2013). Salah satu metode yang digunakan untuk melindungi kerusakan bioaktif oleoresin jahe merah yaitu proses enkapsulasi (Vaidya dkk., 2006). Proses

enkapsulasi juga digunakan untuk mengatasi kelemahan dari bioaktif yang sulit larut dalam air, sulit terserap dalam tubuh (bioavailabilitas) dan menghantarkan bioaktif sampai ke target fisiologis tanpa kehilangan bioaktifnya (Fang dan Bandari, 2010; Munin dan Edward-Levy, 2011; Pinho dkk., 2014).

Pelepasan terkendali (*control release*) mengacu pada istilah pengiriman senyawa dalam merespon rangsangan (seperti pH, enzim, cahaya, medan magnet, suhu, ultrasonic, dan osmosis) atau waktu (Mishra, 2016). Istilah lain adalah metode untuk memodifikasi pengantaran bahan aktif berdasarkan waktu dan tempat dimana bahan aktif tersebut dilepaskan. Aplikasi enkapsulasi sebagai sistem pengantaran obat (*drug delivery system*) sudah banyak digunakan dalam industri seperti industri farmasi dan makanan dan minuman (Lesmes dan McClements, 2009). Enkapsulasi merupakan teknologi di mana komponen bioaktif benar-benar ditutupi dan dilindungi oleh penghalang fisik, tanpa tonjolan keluar dari komponen bioaktif tersebut (de Vos dkk., 2010). Enkapsulasi merupakan teknologi kemasan padat, cair, atau bahan gas dalam kapsul kecil yang melepaskan isinya pada tingkat dikendalikan untuk jangka waktu dan kondisi tertentu, serta sampai mencapai sisi yang diinginkan (Lesmes dan McClements, 2009; Desai dan Park, 2005; Nedovic dkk., 2011).

Jenis penyalut berperan penting dalam *release* terkendali, penyalut yang digunakan haruslah bersifat tidak beracun, biokompatibel dan biodegradabel seperti kitosan, alginat, gelatin, dan maltodekstrin. Pada penelitian ini penyalut yang digunakan adalah kitosan dan alginat karena antara kedua biopolimer ini mudah membentuk kompleksasi polielektrolit (Sezer dan Akbuğa, 1999; Das dkk., 2010).

Meluasnya penggunaan metode kompleksasi *polyionic* menyediakan banyak keuntungan, seperti lebih sederhana dan fleksibilitas, berlaku untuk hampir semua polimer yang dapat dipolimerisasi dengan adanya agen kompleksasi seperti sodium tripolifosfat (STPP) (Caetano dkk., 2016). Kombinasi dari kitosan-alginat sebagai penyalut akan memiliki ikatan ion satu sama lain karena perbedaan muatan ion. Alginat mengandung ion negatif dari gugus karboksil sementara kitosan bermuatan positif dari gugus amino (Friedli dan Schlager, 2005), sehingga diharapkan akan lebih stabil dibandingkan hanya menggunakan satu penyalut saja.

Release terkendali adalah metode untuk satu atau lebih bahan aktif yang dibuat tersedia dalam sisi

dan waktu yang diinginkan dengan laju yang spesifik. Metode *release* pada mikrokapsul dapat dibedakan menjadi: (1) Metode *release* dengan difusi. Metode ini terbagi menjadi dua yaitu dengan sistem *reservoir* dan sistem matriks. Prinsip *release* dengan sistem *reservoir* adalah bahan inti dalam *reservoir* dan *release* secara difusi melalui pembatas (penyalut). Sedangkan sistem matriks adalah *release* bahan inti secara homogen yang mendifusi melalui permukaan matriks. (2) Metode *release* dengan biodegradasi, metode ini prinsipnya adalah bahan aktif yang tersebar dalam polimer akan *release* pada saat polimer tersebut terdegradasi atau mengikis (Pothakamury dan Barbosa-Canovas, 1995).

Tujuan *release* terkendali adalah untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam darah atau dalam jaringan target pada nilai yang diinginkan dengan waktu tertentu. Secara umum sistem *release* terkendali awalnya melepaskan bagian dari dosis untuk mencapai konsentrasi obat yang efektif. Kinetika *release* obat digunakan untuk menyediakan dosis dengan pencapaian konsentrasi obat yang diinginkan (Dash dkk., 2010).

Model-model yang digunakan untuk menentukan *release* terkendali terdiri dari beberapa model untuk menentukan kinetika *release* yaitu model order nol yang tidak tergantung pada konsentrasi obatnya (Dash dkk., 2010), model order satu yang menggambarkan proses penyerapan dan/atau pelepasan beberapa zat meskipun sulit (Dash dkk., 2010), model yang dikembangkan oleh Higuchi (1961; 1962) untuk pelepasan obat yang terlarut dan rendah air, yang tergabung dalam semi padat dan matrik padatan (Chime Salome dkk., 2013), model Korsmeyer-Peppas yang mengembangkan model semi empiris. Mekanisme model ini berkaitan secara eksponensial pelepasan obat untuk waktu (t) (Kalam dkk., 2007). Model-model tersebut telah diakui sebagai elemen penting untuk disolusi (*release*) *in vitro* yaitu model kinetika yang menggambarkan jumlah obat yang terlarut (C) dari bentuk padat sebagai fungsi waktu (t) atau $C = f(t)$.

Model Kinetika Release Mikrokapsul Oleoresin Jahe Merah

Model yang digunakan untuk menentukan kecepatan *release* enkapsulasi oleoresin jahe merah dengan penyalut kitosan-alginat adalah model kinetika *release* order nol, order satu, model Higuchi, dan model Korsmeyer-Peppas. Berikut ini adalah persamaan dari model-model yang digunakan untuk menentukan kinetika *release*:

a. Kinetika *release* order nol

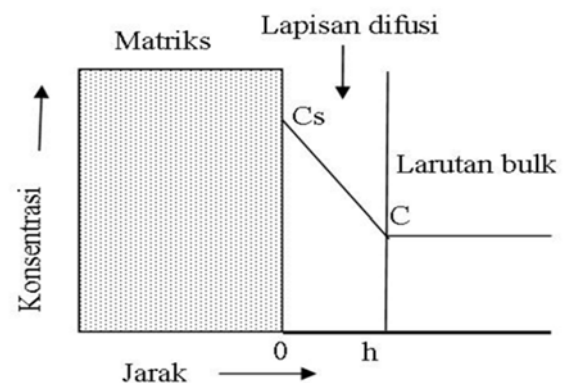
Kinetika *release* order nol mengasumsikan bahwa area yang tidak berubah dan tidak ada kondisi kesetimbangan (Dash dkk., 2010; Costa dan Lobo, 2001), kinetika *release* order nol merujuk pada Persamaan (1).

$$Q_t = Q_0 + k_0 t \quad (1)$$

dimana Q_t adalah jumlah oleoresin terlarut selama waktu t untuk order nol maka $Q_0 = 0$ pada waktu t dan k_0 adalah konstanta *release* order nol dalam konsentrasi/waktu.

b. Kinetika *release* order satu

Model ini pertama kali diperkenalkan oleh Gibaldi dan Feldman (1967) kemudian Wagner (1969). Model ini juga menggunakan gambaran absorpsi dan/atau eliminasi beberapa obat (Gibaldi dan Perrier, 1982; Costa dan Lobo, 2001). Gambar 1 menjelaskan bahwa obat yang terdapat dalam matrik akan mendifusi melalui lapisan film ke medium disolusi.



Gambar 1. Laju disolusi sistem matrik homogeny

Berikut ini adalah penurunan model kinetika *release* order satu:

$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C) \quad (2)$$

$$W = C \cdot V \quad (3)$$

Hixson dan Crowell mengadopsi persamaan Noyes-Whitney sebagai berikut :

$$\frac{d(V \cdot C)}{dt} = V \cdot k(C_s - C) \quad (4)$$

$$\frac{dW}{dt} = k(V \cdot C_s - W) \quad (5)$$

$$\log(W_t) = \log W_0 - \frac{kt}{2,303} \quad (6)$$

Untuk menyeragamkan simbol maka persamaan 6 dapat tulis kembali menjadi:

$$W_t = Q_t; \quad W_0 = Q_0$$

$$\log Q_t = \log Q_0 - \frac{k_1 t}{2,303} \quad (7)$$

dimana Q_t adalah jumlah oleoresin yang tersisa akan terlarut pada waktu t dan Q_0 adalah jumlah oleoresin dalam larutan dan k_1 adalah konstanta *release* order satu.

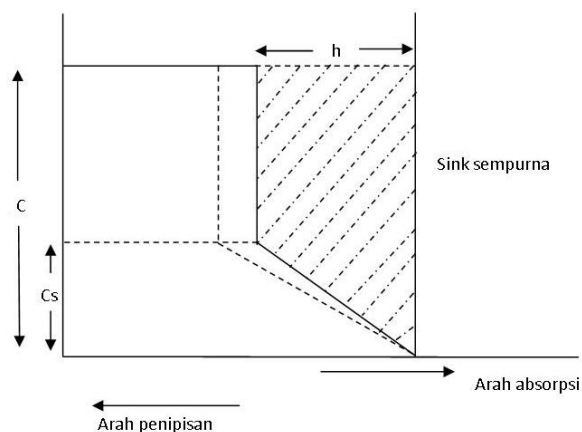
c. Kinetika *release* Model Higuchi

Model kinetika *release* ini mengacu pada model yang dikembangkan oleh Higuchi (1961). Pada Gambar 2 dapat dilakukan analisa grafis neraca massa sederhana, persamaan Higuchi diperoleh dengan persamaan berikut untuk jumlah obat yang habis atau *release* persatuan luas, dQ karena adanya gerakan dari depan Δh .

$$dQ = (C - C_s)dh + \frac{1}{2}C_s dh = Cdh - \frac{1}{2}C_s dh \quad (8)$$

Gambar 2 menunjukkan skema yang buat oleh Higuchi (1961) untuk menerangkan perubahan

konsentrasi dengan melepaskan sejumlah obat pada waktu t (trapesium putus-putus) dan pada saat $t + dt$ (trapezium putus-putus + trapezium titik). Nilai C menunjukkan konsentrasi awal dan C_s menunjukkan kelarutan obat. Linieritas dari gradien di bawah kondisi ini mengikuti hukum pertama Fick.



Gambar 2. Konsentrasi teoritis obat dalam sistem matriks

$$\frac{dQ}{dt} = D \frac{C_s}{h} \quad (9)$$

$$t = \frac{h^2}{4DC_s} (2C - C_s) + K \quad (10)$$

$$h = 2 \sqrt{\frac{4DC_s}{(2C - C_s)}} \quad (11)$$

Berdasarkan diagram jumlah depleksi Q pada waktu t adalah :

$$Q = hC - \frac{hC_s}{2} \quad (12)$$

Dengan mensubstitusi h dari persamaan 11 ke persamaan 12 akan didapat persamaan berikut:

$$Q = \left(C - \frac{C_s}{2}\right) 2 \sqrt{\frac{4DC_s}{(2A - C_s)}} = \sqrt{Dt(2C - C_s)C_s} \quad (13)$$

Secara umum model Higuchi dapat dibuat sederhana (Dash dkk., 2010; Costa dan Lobo, 2001) seperti persamaan 14 berikut :

$$Q = k_H t^{\frac{1}{2}} \quad (14)$$

dimana k_H adalah konstanta disolusi Higuchi.

d. Kinetika release Model Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer dkk. (1983) mengembangkan persamaan sederhana hubungan secara eksponensial antara *release* obat terhadap waktu:

$$f_t = at^n \quad (15)$$

Ritger dan Peppas (1987) juga menggunakan persamaan semi empiris untuk menunjukkan proses *release* secara difusi fickian atau non fickian.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (16)$$

dimana k adalah konstanta karakteristik penggabungan dari sistem *network* dan obat, n adalah difusi eksponensial yang merupakan gambaran mekanisme transportasi.

Penggabungan kitosan-alginat dan penambahan sodium tripolifosfat (STPP) pada pada berbagai konsentrasi akan mempengaruhi kecepatan *release*

mikrokapsul. Sodium tripolifosfat (STPP) berfungsi sebagai agen *crosslink*, dimana akan merubah sifat polimer yaitu menjadi lebih tahan terhadap suhu tinggi dan pH rendah dibandingkan sifat polimer asal sebelum di *crosslink*. Penelitian yang telah dilakukan oleh Das dkk. (2010) pada enkapsulasi kurkumin menggunakan penyalut kitosan-alginat-Pluronic, dimana model kinetika *release* yang digunakan adalah model order nol, order satu, model higuchi dan model power law (Korsmeyer-Peppas) dan model terbaik sesuai dengan data kinetika *release* kurkumin adalah model power law (Korsmeyer-Peppas).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh konsentrasi TPP dan rasio berat kitosan dan alginate sebagai penyalut terhadap nilai kontanta kinetika *release* pada mikrokapsul oleoresin jahe merah pada berbagai model kinetika *release* dan karakterisasi morfologi dan interaksi struktur dalam mikrokapsul oleoresin jahe merah.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan adalah oleoresin jahe merah berasal Lansida Grup, kitosan *food grade* dari PT. Biotech Surindo dengan Derajat Deasetilasi (DD) = 87,2%, Natrium alginat *food grade*, sodium tripolifosfat dari Merck, tween 80, NaOH dari Merck, KH₂PO₄ dari Merck, dan asam asetat glisial dari Merck.

Proses Enkapsulasi Oleoresin Jahe Merah

Pembuatan mikrokapsul oleoresin jahe merah diawali dengan pembuatan larutan kitosan dan larutan sodium alginat secara terpisah. Perbandingan berat antara kitosan dengan alginat adalah 1:1, 1:2 dan 2:1, misalkan untuk membuat larutan kitosan dan sodium alginat dengan perbandingan 1:1 adalah sebagai berikut : sebanyak 10 gram kitosan dimasukan dalam beaker gelas yang berisi 1000 mL asam asetat 1% (v/v) kemudian diaduk untuk melarutkan kitosan. Untuk membuat larutan sodium alginat adalah sebanyak 10 gram sodium alginat dilarutkan dalam 1000 mL aquadest dalam beaker gelas. Untuk rasio berat antara kitosan dan alginat 1:2 dan 2:1 dapat dilakukan dengan prosedur yang sama. Setelah selesai pembuatan larutan kitosan dan sodium alginat, kemudian dilanjutkan dengan proses pembuatan emulsi yaitu sebanyak 20 gram oleoresin dimasukan dalam 1000 mL larutan kitosan kemudian diaduk kemudian dilanjutkan dengan penambahan 1000 mL larutan sodium alginat dan 20 mL tween 80 dan diaduk kembali menggunakan *Homogenizer* IKA-WERK ULTRA-TURRAX untuk membuat emulsi. Selama proses pengadukan tambahkan sodium tripolifosfat (STPP) dengan konsentrasi 3% (b/v), 4% (b/v), dan 5% (b/v) dan terus aduk selama 15 menit. Emulsi yang dihasilkan dimasukkan dalam tangki umpan *spray dryer*. Kondisi operasi *spray dryer* adalah suhu masuk 110°C dan suhu outlet adalah 85°C dengan laju umpan adalah 2 L/jam, kemudian alirkan

umpan melalui nozzle *spray dryer* untuk dikabutkan dan dikontakkan dengan udara panas. Produk yang dihasilkan ditampung dalam tangki penampung produk. Mikrokapsul oleoresin jahe merah yang dihasilkan kemudian dianalisis *release* dan karakterisasinya. Formulasi perubahan perbandingan kitosan dengan alginat pada berbagai konsentrasi STPP dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formulasi penelitian

Simbol	Formula
A	Kitosan : Alginat = 1 : 2; TPP = 3%
B	Kitosan : Alginat = 1 : 1; TPP = 3%
C	Kitosan : Alginat = 2 : 1; TPP = 3%
D	Kitosan : Alginat = 1 : 2; TPP = 4%
E	Kitosan : Alginat = 1 : 1; TPP = 4%
F	Kitosan : Alginat = 2 : 1; TPP = 4%
G	Kitosan : Alginat = 1 : 2; TPP = 5%
H	Kitosan : Alginat = 1 : 1; TPP = 5%
I	Kitosan : Alginat = 2 : 1; TPP = 5%

Uji Disolusi (*Release* Mikrokapsul Oleoresin Jahe Merah)

Sebanyak 500 mg mikrokapsul dimasukkan ke dalam 500 mL larutan medium usus pada gelas beker 1000 mL. Medium buatan untuk usus mengacu pada *The United States Pharmacopeia* (USP 26), dimana medium buffer dibuat dengan konsentrasi 0,5 M yang mengandung KH_2PO_4 68,05 gram dan NaOH 8,96 gram pada pH 6,8. Pengadukan selama 60 menit pada suhu $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 225 rpm (Sinko, 2011). Pengambilan alikuot dari mikrokapsul dilakukan setiap 10 menit sekali sebanyak 10 ml. Setiap kali pengambilan alikuot, ke dalam gelas beker digantikan dengan larutan mediumnya lagi sesuai dengan jumlah volume yang diambil. Konsentrasi oleoresin jahe merah dalam larutan alikuot diukur dengan spektrofotometer UV/Vis pada panjang gelombang maksimal 286 nm. Pengaruh waktu terhadap pelepasan oleoresin jahe merah dengan metode regresi linear pada uji disolusi.

- Oleoresin *Release*

$$(Q_t) = (V_m \times C_n) \times (V_s \times \sum_{t=0}^{t=n-1} C_n) \quad (17)$$

$$\% \text{ Release} = \frac{Q_t}{Q_0} \times 100\% \quad (18)$$

dimana :

Q_t = Massa oleoresin terdisolusi (mg)

Q_0 = Massa mikrokapsul sampel (mg)

V_m = Volume medium disolusi (mL)

C_n = Konsentrasi oleoresin terdisolusi pada waktu t (ppm)

V_s = Volume pengambilan sampel (mL)

Analisis Morfologi Mikrokapsul Menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Analisis morfologi mikrokapsul oleoresin jahe merah dilakukan menggunakan *Scanning electron*

microscope (SEM) JEOL-jenis JSM-6510LV dilapisi dengan lapisan tipis dari platinum, resolusi: mode vakum tinggi: 3,0 nm (30 kV) dan mode Vacuum Low: 4.0 nm (30 kV), akselerasi tegangan: 0,5 sampai 30 kV.

Analisis Interaksi Struktur Bahan Inti Dengan Penyalut Mikrokapsul Menggunakan *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR)

Analisis interaksi antara komponen dalam mikrokapsul dilakukan dengan menggunakan *Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR) menggunakan KBr pelet, dalam spektrofotometer Shimadzu IR, operasi antara 500 dan 4000 cm^{-1} .

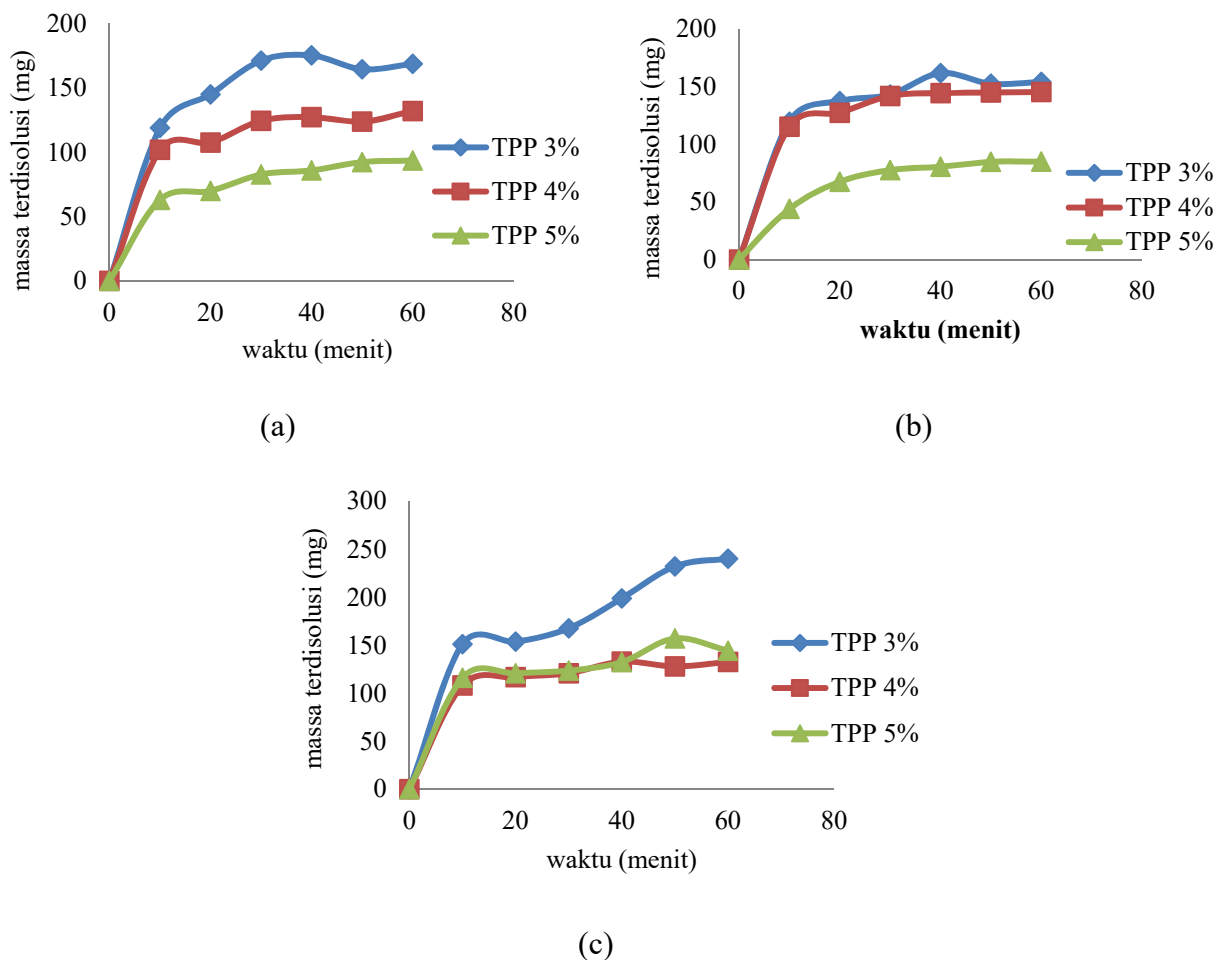
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengaruh Konsentrasi Sodium Tripolifosfat (STPP) dan Rasio Kitosan : Alginat terhadap *Release* Mikrokapsul Oleoresin Jahe Merah

Gambar 3 berikut ini adalah pengaruh konsentrasi STPP dan rasio kitosan : alginat sebagai penyalut terhadap *release* mikrokapsul oleoresin jahe merah. Gambar 3 menunjukkan bahwa perubahan konsentrasi STPP dan perbedaan konsentrasi kitosan : alginat akan berpengaruh pada jumlah oleoresin yang *release* dari mikrokapsul. Secara umum bahwa semakin besar konsentrasi STPP oleoresin yang *release* menjadi semakin sedikit pada seluruh rasio kitosan : alginat.

Peningkatan konsentrasi STPP akan meningkatkan proses *crosslink* yaitu interaksi ionik antara ion $-\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$ dari tripolifosfat dengan ion $-\text{NH}^{+3}$ dari kitosan, sedangkan reaksi antara ion $-\text{OH}^-$ dari tripolifosfat dengan ion $-\text{NH}^{+3}$ dari chitosan terjadi secara deprotonasi (Ko dkk., 2002). Proses *cross-link* akan merubah sifat polimer awal sebelum di *crosslink*, polimer setelah *crosslink* menjadi lebih tahan terhadap geser, suhu tinggi dan pH rendah dibandingkan dengan polimer awalnya (tanpa *crosslink*), hal ini yang membuat jumlah oleoresin yang *release* pada konsentrasi STPP 5% lebih sedikit dibandingkan dengan STPP konsentrasi 3% (b/v) dan 4% (b/v). Hal yang sama juga terjadi pada penelitian yang dilakukan oleh Rao dkk. (2010) dan Hemant dan Shivakumar (2010) bahwa peningkatan konsentrasi STPP akan menurunkan proses *release*.

Peningkatan konsentrasi STPP akan meningkatkan reaksi ikat silang antara kitosan dan STPP melalui pembentukan kompleksasi ionik yang kuat antara kation kitosan dengan anion STPP (Cheon dkk., 2009). Selain itu penggunaan medium asam pada pH 6,8 akan terjadi protonasi gugus amina dari kitosan dan kehadiran muatan negatif *polyanion* (STPP) sehingga mengencangkan jaringan di sistem. Hal ini menyebabkan terjadi kurang pembengkakan pada mikrokapsul sehingga penghambatan pelepasan obat (Kouchak dan Azarpanah, 2015).



Gambar 3. Pengaruh konsentrasi TPP terhadap release mikrokapsul oleoresin jahe merah pada perbandingan kitosan: alginat, (a) = 1 : 2; (b) = 1 : 1 ; (c) = 2 : 1

Sodium tripolifosfat (STTP) sebagai agen *crosslink* karena memiliki banyak muatan negatif sehingga dapat berinteraksi lebih kuat, sehingga rantai-rantai polimer dari kitosan akan semakin rapat ditambah lagi adanya penambahan alginat yang membuat rantai polimer semakin rapat. Penggabungan antara STTP, kitosan dan alginat akan membuat reaksi antara ion, dimana polianion dari STTP dan alginat akan bereaksi dengan kation dari kitosan sehingga rantai polimer semakin kuat.

Gambar 3 juga menunjukkan pengaruh rasio berat antara kitosan dengan alginat. Rasio kitosan : alginat pada Gambar 3 (a) adalah 1 : 2, jumlah alginat juga akan mempengaruhi proses *release* oleoresin dari mikrokapsul. Jumlah alginat atau konsentrasi alginat yang lebih tinggi membuat mikrokapsul sedikit berpori (Tan dkk., 2003), sehingga akan mengurangi proses difusi larutan medium kedalam mikrokapsul, akibatnya oleoresin dalam *matrix* akan sulit *release*.

Peningkatan jumlah alginat menyebabkan pembengkakan (*swelling*) menurun, ini disebabkan karena nartium alginat dalam medium diubah menjadi asam alginat yang lebih mudah larut sehingga pembengkakan menurun. Hal ini terjadi karena monomer asam alginat yang terdiri dari asam

manuronat dengan pKa 3,38 dan asam guluronat dengan pKa 3,65. Oleh karena itu, asam alginat sebagian besar tidak terionisasi dalam medium sehingga terjadi tolakan elektrostatis antara gugus karboksilat dari asam alginat menurun dan menyebabkan pembengkakan menurun. Hal ini juga menyebabkan penurunan *release* dari mikrokapsul oleoresin jahe merah (Donati dan Paoletti, 2009; Arianto dkk., 2014).

Gambar 3 (a) dan (c) menunjukkan peningkatan jumlah kitosan akan menurunkan kekuatan dari panyalut, hal ini ditunjukkan dengan jumlah oleoresin jahe merah yang *release* pada Gambar 3 (c) lebih besar dibandingkan dengan Gambar 3 (a). Hal ini terjadi karena ikatan jaringan antara kedua polimer. Secara teroris peningkatan konsentrasi kitosan akan meningkatkan interaksi antar dua polimer sehingga membentuk ikatan semakin kuat dan dapat menurunkan difusi obat keluar dari *bead*, maka dapat nyatakan bahwa semakin besar konsentrasi kitosan akan menurunkan jumlah obat yang *release*. Gonzalez-Rodriguez dkk. (2002) menyatakan bahwa peningkatan rasio kitosan membuat larutan semakin kental dan mikrosfer akhir tidak memiliki morfologi yang cocok.

Gambar 3 (b) menunjukkan perubahan *release* mikrokapsul oleoresin jahe merah pada rasio kitosan-alginat sebesar 1:1. Perbandingan ini menunjukkan konsentrasi yang sama sehingga mengindikasikan interaksi polielektrolit secara sempurna. Jumlah oleoresin jahe merah yang *release* dari mikrokapsul lebih kecil dibandingkan yang ditunjukkan pada Gambar 3 (a) dan (c) pada berbagai konsentrasi STPP.

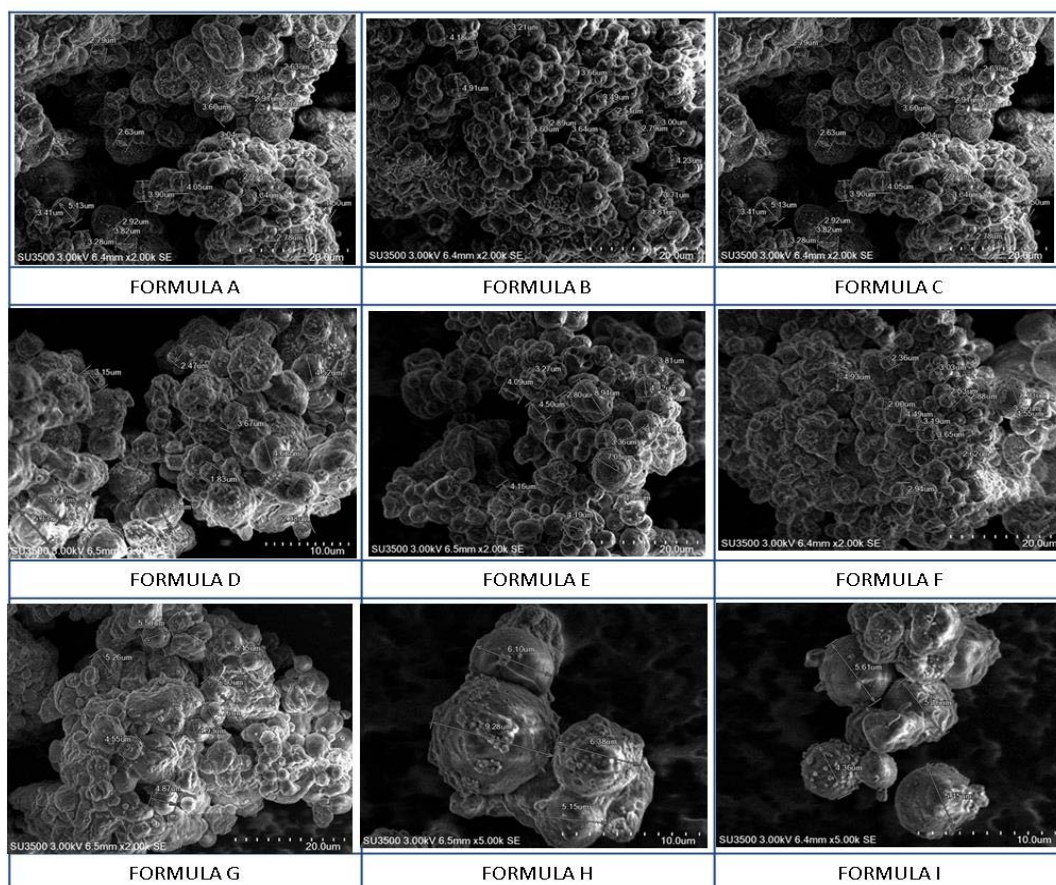
Pengaruh rasio kitosan : alginat pada 1:1 berkaitan dengan nilai tortuositas, dimana pada rasio 1:1 nilai tortuositas lebih tinggi dibandingkan dengan rasio 1:2 dan 2:1. Pembentukan matrik kitosan-alginat pada rasio 1:1 menyebabkan interaksi antara kitosan dan alginat menyebabkan ikat silang polimer menghasilkan nilai tortuositas dari matrik lebih tinggi. Pelepasan obat akan menurun dengan meningkatnya nilai tortuositas (Sinko, 2011; Arianto dkk., 2014). Pencampuran kitosan-alginat disebut dengan larutan *polyblend*. Dalam larutan *polyblend*, keberadaan interaksi termodinamika antara rantai polimer akan menyebabkan pencampuran non ideal, sehingga menyebabkan perubahan viskositas larutan campuran. *Polyblend* kitosan dan alginat pada rasio 1:1

menghasilkan viskositas larutan tertinggi (Meng dkk., 2010).

Karakterisasi Mikrokapsul Oleoresin Jahe Merah

Gambar 4 menunjukkan karakterisasi morfologi mikrokapsul oleoresin jahe merah dengan penyalut kitosan-alginat, mikrokapsul yang digunakan adalah mikrokapsul awal sebelum dianalisis *release*.

Secara umum mikrokapsul yang dihasilkan menggunakan metode *spray drying* mempunyai permukaan yang halus dan berbentuk bulat, hanya terdapat beberapa mikrokapsul di permukaannya menempel serpihan-serpihan kecil yaitu pada mikrokapsul di formula H dan I. Serpihan halus yang menempel pada permukaan mikrokapsul dimungkinkan adalah penyalut berupa kitosan-alginat. Salah satu faktor yang menyebabkan adalah waktu pengadukan untuk pembuatan emulsi tidak terlalu lama, sehingga sebagian kecil kitosan dan alginat tidak dapat menyalut oleoresin jahe merah. Selain itu konsentrasi STPP yang tinggi yaitu 5% membuat reaksi *crosslink* semakin cepat, sehingga ketika dimasukkan dalam *spray dryer* penyalut tersebut mengering dan menempel pada permukaan mikrokapsul.



Gambar 4. Analisa *scanning electron microscope* (SEM)

Gambar 4 juga memperlihatkan mikrokapsul dari formula A-G saling menempel satu sama lain dan terlihat seperti gumpalan, peristiwa ini terjadi dapat disebabkan karena kelembaban mikrokapsul yang besar yang bisa terjadi dari proses pengeringan di *spray dryer* yang tidak sempurna sehingga pelarut yang digunakan tidak menguap sempurna.

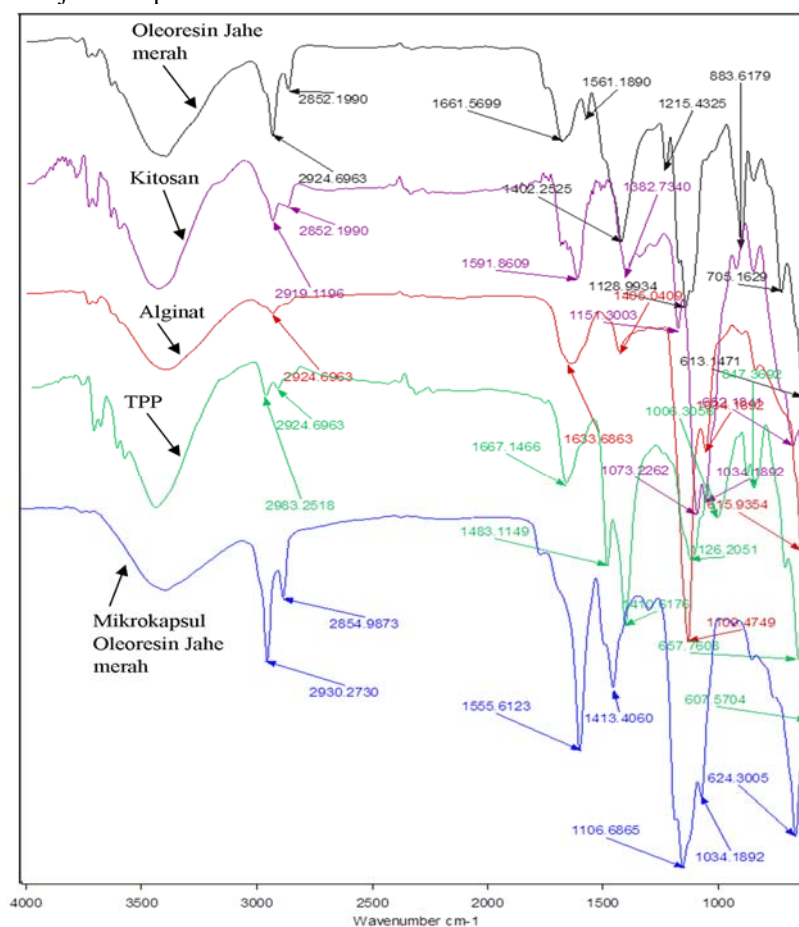
Karakterisasi Menggunakan *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR)

Karakterisasi kimia dilakukan dengan analisis gugus fungsi menggunakan *Fourier Transformation Infra Red* (FTIR). Spektrum FTIR dari kitosan, alginat, TPP, oleoresin jahe merah dan mikrokapsul dari formula H yang dapat dilihat pada Gambar 5.

Spektrum FTIR kitosan tampak pada Gambar 5 memperlihatkan adanya gugus O-H pada daerah bilangan gelombang 3433,8 cm^{-1} yang merupakan absorpsi band, vibrasi regangan gugus C-H muncul pada 2919,1196 cm^{-1} , gugus N-H pada daerah gelombang 1591,86 cm^{-1} dan 1382,7340 cm^{-1} dapat dikaitkan dengan vibrasi deformasi dari intensitas medium dari ikatan N-H dari amina primer, dan intensitas rendah dari gugus C-H dari grup CH_3 . Pada daerah gelombang 1073,22 cm^{-1} sesuai dengan vibrasi regangan ikatan C-O dari alkohol primer (Domszy dan Robert, 1985; Kimura dkk., 2001). Analisa FTIR untuk alginat yang ditunjukkan pada Gambar 5

memperlihatkan adanya vibrasi regangan gugus fungsi O-H (H-terikat) pada bilangan gelombang 3433,34 cm^{-1} . Menurut Daemi dan Barikani, (2012) vibrasi regangan ikatan O-H pada alginat berada pada range 3000-3600 cm^{-1} . Vibrasi regangan dari alifatik C-H pada 2924,6963 cm^{-1} , Vibrasi regangan gugus karbonil ($\text{C}=\text{O}$) asam alifatik jenuh muncul pada area 1760 cm^{-1} (Silverstain, 2005) namun pada spektrum FT-IR alginat pada percobaan ini muncul pada 1633,6863 cm^{-1} . Pergeseran frekuensi tersebut disebabkan terbentuknya ikatan hidrogen antarmolekul alginat, C-H pada 1406,0409 cm^{-1} , dan pada puncak serapan 1109,4749 dan 615,9354 cm^{-1} yang dikaitkan dengan vibrasi regangan C-O dari cincin pyranosyl dan regangan C-O dengan kontribusi dari deformasi C-C-H dan C-O-H (Daemi dan Barikani, 2012).

Untuk spektrum STPP berikut karakteristik dapat diamati: pada bilangan gelombang 2983,25 cm^{-1} memperlihatkan regangan gugus fungsi P-O-H, pada bilangan gelombang 1410,6176-1483,1149 cm^{-1} memperlihatkan adanya ion NH_4^+ , bilangan gelombang 1126,2051 cm^{-1} adanya regangan pada gugus P=O, pada bilangan gelombang 1006,305 cm^{-1} adanya regangan pada ion P-O, dan pada bilangan gelombang 847,37 cm^{-1} memiliki ikatan P-O-H (Corbridge dan Lowe, 1954).



Gambar 5. Analisa *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR)

Untuk spektrum oleoresin jahe merah memperlihatkan regangan pada gugus OH; ikatan-H pada bilangan gelombang $2924,7 \text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya asam karboksilat (RCOOH), regangan gugus C=C pada gelombang $1661,57 \text{ cm}^{-1}$, regangan C=C aromatic pada pita $1561,19 \text{ cm}^{-1}$, regangan vinyl ether gugus C-O-C pada gelombang $1215,43 \text{ cm}^{-1}$, dan gugus O-H pada bilangan gelombang $613,14-883,61 \text{ cm}^{-1}$, menunjukkan adanya komponen fenol (Purnomo dkk., 2010). Adapun pada mikrokapsul kitosan-alginat dengan *crosslink* sodium tripolifosfat (STTP) yang terisi oleoresin jahe merah, tidak ada puncak-puncak serapan yang mengindikasikan adanya gugus fungsi baru hanya ada perubahan pada lebar puncak dan sedikit pergeseran frekuensi. Mikrokapsul oleoresin jahe merah dengan penyalut kitosan-alginat memiliki puncak-puncak spesifik pada bilangan gelombang $3375,73 \text{ cm}^{-1}$ (gugus O-H), $2924,69 \text{ cm}^{-1}$ (gugus C-H), $1561,18 \text{ cm}^{-1}$ (gugus N-H), $1410,61 \text{ cm}^{-1}$ (C=C, gugus aromatik benzena), $1078,8 \text{ cm}^{-1}$ (gugus C-O-C) dan $618,73 \text{ cm}^{-1}$ (gugus OH phenol)

Kinetika Release Mikrokapsul Oleoresin Jahe Merah

Penentuan model kinetika *release* oleoresin jahe merah dalam medium basa ditentukan dengan metode grafis, yaitu dengan melihat nilai koefisien determinasi (R^2) yang diperoleh dari grafik hubungan antara jumlah oleoresin yang *release* dengan waktu. Model kinetika *release* yang digunakan adalah model kinetika *release* order nol, order satu, model Higuchi, dan model Korsmeyer-Peppas, Tabel 2 menunjukkan hasil yang didapat berupa nilai konstanta kinetika *release* dan nilai R^2 dari masing-masing model.

Tabel 2 menunjukkan bahwa nilai koefisien korelasi (R^2) tertinggi dari seluruh model pada formula A-I adalah model Korsmeyer-Peppas dengan $R^2 = 0,9731$ pada formula H. Dalam pelepasan

terkendali terdapat tiga mekanisme pengendalian yaitu difusi, *swelling* dan erosi. Kebanyakan pelepasan terkendali pada sistem polimer adalah difusi dengan penjelasan terbaik yaitu difusi Fickian. Mekanisme lain yang berperan penting pada *release* yang melibatkan *swelling* polimer, dimana proses ini meliputi relaksasi rantai polimer, menyerap air sehingga polimer menjadi membengkak. Oleh karena itu data *release* menggunakan persamaan 16 yang diberikan oleh Peppas dan Sahlin, (1989) atau disebut Power law. Pada persamaan Korsmeyer-Peppas terdapat nilai n yaitu eksponen *diffusional* yang dapat memberikan informasi penting tentang mekanisme pelepasan difusi obat dari polimer. Nilai eksponensial inilah yang memberikan informasi bahwa *release* obat berbanding lurus terhadap waktu, sehingga nilai koefisien korelasi (R^2) menjadi besar.

Pada Tabel 3 difusi eksponensial, n dari model Korsmeyer-Peppas adalah 0,2362. Nilai ini lebih rendah dari yang ditetapkan oleh Ritger dan Peppas, (1987) untuk sampel bola, seperti yang terlihat pada Tabel 3. Rendahnya nilai n kemungkinan disebabkan oleh besarnya distribusi ukuran (Martinez dkk., 2013). Nilai n yang diperoleh dapat ditetapkan bahwa proses yang terjadi melalui mekanisme difusi Fickian, berarti bahwa *release* oleoresin secara *swelling* difusi *matrix*, dimana larutan medium mendifusi ke mikrosul oleoresin dan terjerap dalam *matrik* menyebabkan gel membengkak (*swelling*) sehingga oleoresin berdifusi dari *matrik* lingkungan keluar karena adanya perbedaan konsentrasi. Das dkk. (2010) melakukan penelitian enkapsulasi kurkumin dengan menggunakan penyalut kitosan-alginat, model dengan nilai R^2 tertinggi adalah model Korsmeyer-Peppas, tetapi nilai $n = 0,84$ yang menunjukkan mekanisme *releasenya* berdasarkan difusi non-Fickian dimana mengindikasikan mekanisme *release* melalui kombinasi antara erosi dan difusi.

Tabel 2. Nilai konstanta model kinetika *release*

Formula	Order Nol		Order satu		Model Higuchi		Model Kosmeyer-Peppas		
	k_0	R^2	k_1	R^2	k_H	R^2	k_{K-P}	n	R^2
A	0,6748	0,7082	0,0018	0,7052	7,8528	0,7920	1,4938	0,1516	0,8671
B	0,8888	0,5962	0,0025	0,5932	10,6310	0,7044	1,4736	0,2013	0,8098
C	2,0332	0,9400	0,0067	0,9336	21,7300	0,8867	1,4539	0,2802	0,8248
D	0,5860	0,7775	0,0016	0,7812	6,7999	0,8645	1,4909	0,1384	0,9246
E	0,5779	0,8192	0,0016	0,8212	6,5493	0,8689	1,4537	0,1472	0,8938
F	0,4792	0,8409	0,0012	0,8405	5,4207	0,8886	1,4844	0,1170	0,9169
G	0,7414	0,7833	0,0016	0,7922	8,6187	0,8743	1,1096	0,3634	0,9100
H	0,5371	0,9378	0,0016	0,9410	7,1312	0,9704	1,2767	0,2362	0,9732
I	0,7399	0,7789	0,0021	0,7671	8,0177	0,7554	1,4747	0,1499	0,7353

Tabel 3. Eksponen diffusional dan mekanisme pelepasan difusional dari berbagai sistem kontrol *release non-swallowable* (Peppas dan Sahlin, 1989)

Difusi eksponensial, n			Mekanisme <i>release</i>
Thin Film	Sampel silinder	Sampel bola	
0,5	0,45	0,43	Difusi Fickian
0,5 < n < 1	0,45 < n < 0,89	0,43 < n < 0,85	<i>Non Fickian</i>
1,0	0,89	0,85	<i>Case-II transport</i>

Model-model kinetika *release* menggambarkan proses yang terjadi pada *release* mikrokapsul dalam medium. Kinetika *release* order nol menunjukkan disolusi obat yang tidak dipilah dan *release* secara perlahan (asumsinya adalah area yang tidak berubah dan tidak ada kondisi kesetimbangan). Hubungan ini dapat digunakan untuk menggambarkan disolusi obat pada beberapa tipe modifikasi *release* dosis farmasi, seperti pada beberapa kasus sistem transdermal dan juga *matrix* tablet dengan obat yang rendah larut dalam bentuk terlapisi, sistem osmosis dan lain-lain (Dash dkk., 2010; Costa dan Lobo, 2001). Model order satu menggambarkan absorpsi dan atau eliminasi beberapa obat, meskipun sulit untuk konsep mekanisme ini secara teoritis. Aplikasi model ini digunakan untuk menjelaskan disolusi obat dalam farmasi seperti untuk obat yang larut dalam air pada *matrix* berpori (Costa dan Lobo, 2001). Model Higuchi merupakan model pertama yang menggambarkan secara matematis *release* obat dari sistem *matrix*. Model ini menggambarkan disolusi obat pada beberapa jenis modifikasi *release* bentuk sediaan farmasi, seperti kasus sistem transdermal dan *matrix* tablet dengan obat yang larut dalam air. Model Korsmeyer-Peppas menggambarkan model semi empiris, dimana difusi adalah mekanisme utama untuk *release* obat yang menghubungkan secara eksponensial *release* obat terhadap waktu (Korsmeyer dkk., 1983).

KESIMPULAN

Penelitian ini menggunakan penyalut kitosan-alginat dengan TPP sebagai *crosslink*, hasil penelitian menunjukkan peningkatan konsentrasi TPP akan mengurangi *release* mikrokapsul. Peningkatan konsentrasi kitosan dan alginat juga dapat mengurangi *release* oleoresin jahe merah dari mikrokapsul. Model kinetika *release* dengan nilai R² tertinggi adalah model Korsmeyer-Peppas dengan nilai R² = 0,9732; k_{K-P} = 1,2767 dan n = 0,2362.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan tinggi Republik Indonesia atas bantuan dana melalui Hibah Bersaing 2016, sehingga penelitian ini telah berhasil diselesaikan.

DAFTAR NOTASI

- C = Konsentrasi solut pada waktu t (unit/cm³)
- C_s = Solubility dalam kesetimbangan pada suhu

- eksperimen (unit/cm³)
- C_n = konsentrasi oleoresin terdisolusi pada waktu t (ppm)
- D = Koefisien difusi dalam media disolusi
- k₀ = Konstanta *release* order nol (mg/menit).
- k₁ = Konstanta order satu (menit⁻¹)
- k_H = Konstanta disolusi Higuchi (menit^{-1/2})
- k_{K-P} = Konstanta disolusi Kosmeyer-Peppas (menit⁻ⁿ)
- $\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{Q_t}{Q_\infty}$ = Fraksi *release* oleoresin terhadap waktu t
- n = Difusi eksponensial
- Q_t = Jumlah oleoresin terlarut selama waktu t (mg)
- Q₀ = berat mikrokapsul sampel (mg)
- S = *Surface area* padatan
- V_m = volume medium disolusi (mL)
- V_s = volume pengambilan sampel (mL)
- R² = Koefisien determinasi
- δ = Porositas *matrix*
- τ = Tortuositas

DAFTAR PUSTAKA

Ali, B.H., Blunden, G., Tanira, M.O., and Nemmar, A., (2008), Some Phytochemical, Pharmacological and Toxicological Properties of Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe): A Review of Recent Research, *Food and Chemical Toxicology*, 46 (2), pp. 409–420.

Arianto, A., Bangun, H., Harahap, U., and Ilyas, S., (2014), The Comparison of Swelling, Mucoadhesive, And Release of Ranitidine from Spherical Matrices of Alginate, Chitosan, Alginate-Chitosan, and Calcium Alginate-Chitosan, *International Journal of PharmTech Research*, 6(7), pp. 2054-2063.

Balasubramani, P., Viswanathan, R., and Vairamani, M., (2013), Response Surface Optimisation of Process Variables for Microencapsulation of Garlic (*Allium sativum* L.) Oleoresin by Spray Drying, *Biosystem Engineering*, 114(3), pp. 205-213.

Bellik, Y., (2014), Total Antioxidant Activity and Antimicrobial Potency of the Essential Oil and Oleoresin of *Zingiber officinale* Roscoe, *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(1), pp. 40-44.

Bhattacharai, S., Tran, V.H., and Duke, C.C., (2007), Stability of [6]-gingerol and [6]-shogaol in Simulated Gastric and Intestinal Fluids, *Journal of*

- Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45(4), pp. 648–653.
- Caetano, L.A., Almeida, A.J., and Gonçalves, L.M.D. (2016), Effect of Experimental Parameters on Alginate/Chitosan Microparticles for BCG Encapsulation, *Marine Drugs*, 14(5), pp. 1-30.
- Cheon, J.W., Shim, C.K., Chung, S.J., and Kim, DD. (2009), Effect of Tripolyphosphate (TPP) on the Controlled Release of Cyclosporin A from Chitosan-coated Lipid Microparticles, *Journal of Korean Pharmaceutical Sciences*, 39(1), pp. 59-63
- Chime Salome, A, Onunkwo, G.C., and Onyishi, I.I. (2013), Kinetics and Mechanisms of Drug Release from Swellable and Non Swellable Matrices: A Review, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 4(2), pp. 97-103
- Corbridge, D.E.C. and Lowe, E.J. (1954), The Infra-red Spectra of Some Inorganic Phosphorus Compounds, *Journal of chemical sciences (Bangalore)*, pp. 493-502, <https://doi.org/10.1039/JR9540000493>
- Costa, P. and Lobo, J.M.S., (2001), Modeling and Comparison of Dissolution Profiles, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), pp. 123–133
- Daemi, H. and Barikani, M. (2012), Synthesis and Characterization of Calcium Alginate Nanoparticles, Sodium Homopolymannuronate Salt and Its Calcium Nanoparticles, *Scientia Iranica*, 19(6), pp. 2023-2028
- Das, R.K., Kasoju, N., and Bora, U., (2010), Encapsulation of Curcumin in Alginate-Chitosan-Pluronic Composite Nanoparticles for Delivery to Cancer Cells, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 6(1), pp. 153–160.
- Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L., and Chowdhury, P. (2010), Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems, *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 67(3), pp. 217- 223.
- de Vos, P., Faas, M.M., Spasojevic, M., and Sikkema, J. (2010), Encapsulation for Preservation of Functionality and Targeted Delivery of Bioactive Food Components, *International Dairy Journal*, 20(4), pp. 292-302.
- Desai, K.G.H. and Park H.J. (2005), Recent Developments in Microencapsulation of Food Ingredients, *Drying Technology*, 23(7), pp. 1361-1394
- Donati, I. and Paoletti, S., (2009), Material Properties of Alginate. In: *Alginates: Biology and Applications*, editors B.H.A. Rehm, Volume 13, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 1-55.
- Domszy, J.G. and Roberts, A.F., (1985), Evaluation of Infrared Spectroscopic Technique for Analysing Chitosan, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 186(8), pp. 1671-1677.
- Dugasani, S., Pichikac, M.R., Nadarajah, V.D., Balijepalli, M.K., Tandra, S., and Korlakunta, J.N. (2010), Comparative Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol, *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), pp. 515–520.
- Eze, J.I. and Agbo, K.E., (2011), Comparative Studies of Sun and Solar Drying of Peeled and Unpeeled Ginger, *American Journal of Scientific and Industrial Research*, 2(2), pp. 136-143
- Fang, Z. and Bhandari, B. (2010), Encapsulation of Polyphenols – A Review, *Trends in Food Science & Technology*, 21(10), pp. 510–523.
- Friedli, A.C. and Schlager, I.R. (2005), Demonstratin Encapsulation and Release: A New Take on Alginate Complexation and the Nylon Rope Trick, *Journal of Chemical Education*, 82(7), pp. 1017-1020.
- Garg, A., Kumar, A., and Kohli, K., (2013), Dilution Phenomenon in Mixed Surfactant based Self Micro Emulsifying Formulations of Ginger Oleoresin: Ex Vivo and In Vivo Performances, *International Journal of Drug Delivery*, 5(3), pp. 270-283.
- Gibaldi, M. and Feldman, S., (1967), Establishment of Sink Conditions in Dissolution Rate Determinations-Theoretical Considerations and Appliparameters Cation to Nondisintegrating Dosage Forms, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56(10), pp. 1238–1242.
- Gibaldi, M. and Perrier, D., (1982), *Pharmacokinetics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 2nd Edition, Vol. 15, Marcel Dekker, Inc, New York and Basel.
- Hemant, K.S.Y. and Shivakumar, H.G. (2010), Development of Chitosan Acetate Films for Transdermal Delivery of Propranolol Hydrochloride, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9(2), pp. 197-203.
- Herlina, R., Murhananto, J., Endah, T.L., dan Pribadi, S.T., (2002), *Khasiat Manfaat Jahe Merah Si Rimpang Ajaib*, Agro Media Pustaka, Jakarta.
- Higuchi, T., (1961), Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension, *Journal of Pharmaceutical Science*, 50(10), pp. 874-875.
- Higuchi, T., (1962), Mechanism of Sustained-Action Medication. Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices, *Journal of Pharmaceutical Science*, 52(12), pp. 1145-1149.

- Jayanudin, Barleany, D.R., Rochmadi, Wiratni, Sugiarti, A., and Kusuma, Y.A., (2013), Modification on Maceration Extraction to the Yield and Components of Red Ginger Oleoresin, *Proceeding of International Conference on Chemical Engineering*, Parahyangan University, December 4-5th, pp. 72-77.
- Jayanudin, Rochmadi, Wiratni, Yulvianti, M., Barleany, D.R., and Ernayati, W., (2015), Encapsulation Red Ginger Oleoresin (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) with Chitosan-Alginate as Wall Material using Spray Drying, *Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology*, 10(12), pp. 1370-1378.
- Kalam, M.A., Humayun, M., Parvez, N., Yada, S., Garg, A., Amin, S., Sultana, Y., and Ali, A., (2007), Release Kinetics of Modified Pharmaceutical Dosage Forms: A Review, *Continental Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1, pp. 30-35.
- Kimura, I.Y., Fávere, V.T., Martins, A.O., Spinelli, V.A and Josué, A., (2001), Adequacy of Isotherm Adsorption of Black 5 Reactive Dye for Crosslinked Chitosan Microspheres, *Acta Scientiarum*, 23(6), pp. 1313-1317.
- Kiran, C.R., Chakka, A.K., Amma, K.P.P., Menon, A.N., Kumar, M.M.S., and Venugopalan, V.V., (2013), Influence of Cultivar and Maturity at Harvest on the Essential Oil Composition, Oleoresin and [6]-Gingerol Contents in Fresh Ginger from Northeast India, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(17), pp. 4145–4154.
- Ko, J.A, Hwang, S.J, Park, J.B., and Lee, J.S., (2002), Preparation and Characterization of Chitosan Microparticles Intende for Controlled Drug Delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 249(1-2), pp. 165-174
- Koeswara, S., (1995), *Jahe dan Hasil Olahannya*. Pustaka Sinar Harapan, Jakarta
- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E.M., Buri, P., and Peppas, N.A., (1983), Mechanism of Solute Release from Porous Hydrophilic Polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, 15(1), pp. 25-35.
- Kouchak, M. and Azarpanah, A., (2015), Preparation and inVitro Evaluation of Chitosan Nanoparticles Containing Diclofenac Using the Ion-Gelation Method, *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 10(2), pp. 1-7.
- Lesmes, U. and McClements, D.J., Structure-Function Relationships to Guide Rational Design and Fabrication of Particulate Food Delivery Systems, *Trends in Food Science and Technology*, 20(10), pp. 448-457.
- Lun, L.C., Derong, T., and Le, L., (2008), Research on the Extracting and Anti-Oxidation Dynamic Characteristics of Ginger Oleoresin, *International Journal of Food Science and Technology*, 43(3), pp. 517–525.
- Martinez, A., Arana, P., Fernandez, A., Olmo, R., Teijon, C., and Blanco, M.D., (2013), Synthesis and Characterisation of Alginate/Chitosan Nanoparticles as Tamoxifen Controlled Delivery Systems, *Journal of Microencapsulation*, 30(4), pp. 398–408.
- Meng, X., Tian, F., and Yang, J., (2010), Chitosan and Alginate Polyelectrolite Complex Membranes and their Properies for Wound Dressing Application, *The Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21(5), pp. 1751-1759.
- Mishra, M., (2016), *Handbook of Encapsulation and Controlled Release*, 1-15, CRC Press Taylor & Francis Group.
- Munin, A. and Edwards-Lévy, F., (2011), Encapsulation of Natural Poly-Phenolic Compounds: A Review, *Pharmaceutics*, 3(4), pp. 793–829.
- Mbaeyi Nwaoha, M., Elizabeth, I., Okafor, Ifeanyi, G., Apochi., and Veronica, O., (2013), Production of Oleoresin from Ginger (*Zingiber Officinale*) Peels and Evaluation of Its Antimicrobial and Antioxidative Properties, *African Journal of Microbiology Research*, 7 (42), pp. 4981-4989.
- Nedovic, V., Kalusevic, A., Manojlovic, V., Levic, S., and Bugarski, B., (2011), An Overview of Encapsulation Technologies for Food Applications, *Procedia Food Science*, 1, pp. 1806-1815.
- Oboh, G., Ayodele, J.A., and Adedayo, O.A., (2012), Antioxidant and Inhibitory Effect of Red Ginger (*Zingiber Officinale* Var. *Rubra*) and White Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe) on Fe²⁺ Induced Lipid Peroxidation in Rat Brain in Vitro, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64,(1-2), pp. 31–36.
- Onyenekwe, P.C., (2000), Assessment of Oleoresin and Gingerol Contents in Gamma Irradiated Ginger Rhizomes, *Molecular Nutrition and Food Research*, 44 (2), pp. 130–132.
- Pinho, E., Grootveld, M., Soares, G., and Henriques, M., (2014), Cyclodextrins as Encapsulation Agents for Plant Bioactive Compounds, *Carbohydrate Polymers*, 101, pp. 121-135.
- Pothakamury, U.R. and Barbosa-Cánovas, G.V., (1995), Fundamental Aspects of Controlled Release in Food, *Trends in Food Science and Technology*, 6, pp. 397-406
- Purnomo, H., Jaya, F., and Widjanarko, S.B., (2010), The Effects of Type and Time of Thermal Processing

- on Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe) Rhizome Antioxidant Compounds and Its Quality, *International Food Research Journal*, 17, pp. 335-347.
- Rao, N.G.R., Kulkarni, U., Deshmukh, A., and Suresh, (2010), Preparation and Characterization of Ionotropic Cross-Linked Chitosan Microparticles for Controlled Release of Aceclofenac, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(2), pp. 107-111.
- Ritger, P.L. and Peppas, N.A., (1987), A Simple Equation for Description of Solute Release II. Fickian and Anomalous Release from Swellable Devices, *Journal of control release*, 5(1), pp. 37-42.
- Peppas, N.A. and Sahlin, J.J. (1989), A Simple Equation for the Description of Solute Release. III. Coupling of Diffusion and Relaxation, *International Journal of Pharmaceutics*, 57, pp. 169-172.
- Reineccius, G.A., (1994), *Flavor Manufacturing. Part II. Flavor Encapsulation*. In: Reineccius G, *Source Book of Flavors*, 2nd ed. Chapman & Hall, New York, Chapter 11, pp. 605–625.
- Sezer and Akbuğa, (1999), Release Characteristics of Chitosan Treated Alginate Beads: I. Sustained Release of A Macromolecular Drug from Chitosan Treated Alginate Beads, *Journal of Microencapsulation*, 16 (2), pp. 195-203.
- Shaikh, J., Bhosale, R., and Singhal, R., (2006), Microencapsulation of Black Pepper Oleoresin. *Food Chemistry*, 94(1), pp. 105-110.
- Sinko, J.P., (2011), *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Sixth Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, pp. 248-250.
- Sivasothy, Y., Chong, W.K., Hamid, A., Eldeen, I.M., Sulaiman, S.F., and Awang, K., (2011), Essential Oils of *Zingiber Officinale* Var. *Rubrum* Theilade and their Antibacterial Activities, *Food Chemistry*, 124(2), pp. 514–517.
- Stahl, W.M., (1973), Oleoresin Quality Analysis- Fact or Fiction?, *Tropical Science*, 14, pp. 335-345.
- Vaidya, S., Bhosale, R., and Singhal R.S., (2006), Microencapsulation of Cinnamon Oleoresin by Spray Drying Using Different Wall Materials, *Drying Technology*, 24(8), pp. 983–992.
- Tan, T.W., Hu, B., Xian-Hua, J., and Zhang, M., (2003), Release Behaviour of Ketoprofen from Chitosan/Alginate Microcapsules, *Journal Bioactive Compatible Polymer*, 18(3), pp. 207–218.
- Wagner, J.G. (1969), Interpretation of Percent Dissolved-Time Plots Derived from *In Vitro* Testing of Conventional Tablets and Capsules, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58(10), pp. 1253-1257.
- Wohlmuth, H., Leach, D.N., Smith, M.K., and Myers, S., (2005), Gingerol Content of Diploid and Tetraploid Clones of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe), *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(14), pp. 5772-5778.
- Yeh, H.Y., Chuang, C.H., Chen, H.C., Wan, C.J., Chen, T.L., and Lin, L.Y., (2014), Bioactive Components Analysis of Two Various Gingers (*Zingiber Officinale* Roscoe) and Antioxidant Effect of Ginger Extracts, *LWT - Food Science and Technology*, 55(1), pp. 329-334.
- Zarate, R. and Yeoman, M.M., (1996), Changes in the Amounts of [6] Gingerol and Derivatives during A Culture Cycle of Ginger, *Zingiber officinale*. *Plant Science*, 121(1), pp. 115-122.