

Pengaruh Konsentrasi Larutan Kitosan dan Volume Cross-linker Terhadap Kinetika Release Mikrokapsul Oleoresin Jahe Merah Dalam Medium Simulated Intestinal Fluid (SIF)

Chitosan Concentration and Cross-linker Volume Effect on The Release Kinetic of Red Ginger Oleoresin Microcapsule in Simulated Intestinal Fluid (SIF) Medium

Jayanudin^{a,b*}, Moh. Fahrurrozi^a, Sang Kompiang Wirawan^a dan Rochmadi^{a*}

^aDepartemen Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Gadjah Mada.

Jl. Grafika No. 2 Yogyakarta, 55281, Indonesia

^bJurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknik, University of Sultan Ageng Tirtayasa.

Jl. Jenderal Sudirman km.3, Cilegon, 42435, Indonesia

Artikel histori :

Diterima 25 April 2019
Diterima dalam revisi 4 Agustus 2019
Diterima 24 Oktober 2019
Online 31 Oktober 2019

ABSTRAK: Oleoresin jahe merah mengandung komponen yang dapat digunakan sebagai antioksidan. Studi kinetika *release* digunakan untuk menyediakan dosis untuk pencapaian konsentrasi obat yang sesuai. Tujuan penelitian ini adalah menentukan kinetika *release* mikrokapsul oleoresin jahe berdasarkan perubahan konsentrasi kitosan dan volume agen *crosslink* dan menentukan koefisien difusi oleoresin jahe merah melalui dinding mikrokapsul. mikrokapsul oleoresin jahe merah dipreparasi dari campuran oleoresin jahe merah dalam larutan kitosan dan diaduk untuk membentuk emulsi. setelah itu ditambahkan ke minyak jagung dan diaduk kembali untuk membentuk emulsi kedua. *Glutaraldehyde saturated toluene* ditetaskan sedikit demi sedikit setelah selesai ditambahkan 25% larutan glutaraldehyda dan tetap diaduk selama 2 jam. mikrokapsul oleoresin jahe merah dipisahkan dan dicuci dengan petroleoum eter dan heksan, kemudian dikeringkan dalam oven. Mikrokapsul di masukkan dalam medium *release* yaitu *simulated intestinal fluid* tanpa enzim kemudian sampel dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-vis untuk mengetahui absorbansinya. Nilai koefisien relasi (R^2) tertinggi didapat dari model kinetika *release* Korsmeyer-Peppas yaitu $R^2 = 0.73-0.85$ dengan nilai $n = 0.39-0.41$. Berdasarkan nilai n tersebut mekanisme *release* dari mikrokapsul oleoresin jahe merah adalah secara Fickian. Koefisien difusi yang dihasilkan yaitu 2.807×10^{-13} - $3.675 \times 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{detik}$.

Kata Kunci: kinetika *release*; kitosan; oleoresin jahe merah; *stimulated intestinal fluid*

ABSTRACT: Red ginger oleoresin contains components that can be used as antioxidants. Release kinetics studies are used to provide doses to achieve the desired drug concentration. The purpose of this study was to determine the release kinetics of red ginger oleoresin microcapsules based on changes in chitosan concentration and volume of cross-linker and determine the diffusion coefficient of red ginger oleoresin through microcapsule walls. Red ginger oleoresin microcapsules were prepared from a mixture of red ginger oleoresin in chitosan solution and stirred to form an emulsion. After that, it was added to corn oil and stirred again to form a second emulsion. Glutaraldehyde saturated toluene was added dropwise after finished added the 25% glutaraldehyde solution and remains stirred for 2 hours. Red ginger oleoresin microcapsules were separated and washed with petroleum ether and hexane, then dried in an oven. Microcapsules inserted in the release medium (simulated intestinal fluid) without enzymes, and then the samples were analyzed using a UV-vis spectrophotometer to determine the absorbance. The release kinetics models used were zero order, first order, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, and Hixon-Crowell. The highest correlation coefficient (R^2) was obtained from the Korsmeyer-Peppas release kinetics model, $R^2 = 0.73-0.85$ with the value of $n = 0.39-0.41$. Based on the n value, the release mechanism of red ginger oleoresin microcapsules was Fickian diffusion. The diffusion coefficients obtained were $2,807 \times 10^{-13}$ - $3,675 \times 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{sec}$.

Keywords: Chitosan; release kinetics; red ginger oleoresin; stimulated intestinal fluid

*Corresponding Author:
Email: jayanudin@untirta.ac.id; rochmadi@ugm.ac.id

1. Pendahuluan (Introduction)

Enkapsulasi merupakan suatu proses perlindungan bahan aktif dari pengaruh lingkungan supaya tidak terjadi degradasi sehingga dapat menghilangkan fungsi utama dari bioaktif tersebut. Selain itu, enkapsulasi bertujuan untuk mengontrol pelepasan bioaktif untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam darah sehingga dapat mencapai jaringan target yang diinginkan dengan waktu tertentu. Pelepasan terkendali (controlled release) digunakan untuk melepaskan sebagian dosis untuk mencapai konsentrasi obat yang efektif. Pengaruh lain adalah mengurangi asupan obat dan mengurangi efek samping yang berhubungan dengan pemberian dosis obat. Kinetika release obat digunakan untuk mengetahui penyediaan dosis untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan (Dash dkk, 2010).

Model-model kinetika release yang banyak digunakan adalah model order nol, order satu, model Higuchi, model Korsmeyer-Peppas, model Hixson-Crowell, model Baker-Lonsdale, dll. Model-model tersebut didasarkan pada fungsi matematis yang berbeda untuk menggambarkan profil disolusi. Setelah fungsi dipilih, profil disolusi dievaluasi tergantung pada parameter model yang diturunkan. Untuk menentukan model kinetika release yang sesuai menggambarkan profil disolusi (Freitas dan Marchetti, 2005; Dash dkk, 2010). Model kinetika release mempunyai aplikasi tersendiri, misalkan model kinetika order nol diaplikasikan untuk menggambarkan disolusi obat dari beberapa jenis sediaan farmasi release yang dimodifikasi seperti untuk kasus sistem transdermal, tablet matriks dengan obat yang larut dalam bentuk berlapis, sistem osmotik, dll. Sedangkan untuk model Higuchi diaplikasikan untuk menggambarkan disolusi pada sistem transdermal dan tablet matriks yang mengandung obat yang larut dalam air (Shoaib dkk, 2006; Dash dkk, 2010)

Pada penelitian ini bertujuan untuk menentukan kinetika release oleoresin jahe merah dari mikrokapsul. oleoresin jahe merah merupakan produk ekstraksi jahe merah yang mengandung bahan-bahan aktif utama seperti gingerol, shogaol, dan zingiberene. Bioaktif tersebut dapat digunakan sebagai antioksidan, antibakteri, dan anti-inflamasi (Ravindran dkk, 2005; Bellik, 2014; Oboh dkk, 2012). Kelemahan dari oleoresin jahe merah sama dengan kekurangan oleoresin pada umumnya yaitu sensitive terhadap oksigen, panas, dan cahaya (Shaikh dkk, 2006; Vaidya dkk, 2006). Faktor-faktor tersebut dapat mendegradasi bioaktif yang terkandung dalam oleoresin jahe merah sehingga dapat menurunkan kualitasnya bahkan tidak bermanfaat sama sekali. Metode yang dapat

digunakan untuk melindungi oleoresin jahe merah dari degradasi karena pengaruh lingkungan dan sekaligus juga dapat digunakan untuk pelepasan terkendali yaitu dengan metode enkapsulasi.

Metode enkapsulasi yang digunakan pada penelitian ini adalah crosslink emulsi karena metode ini cukup sederhana dan mudah. Metode crosslink emulsi berkaitan dengan interaksi antara gugus fungsi polimer (biopolimer) sebagai bahan dinding mikrokapsul dengan gugus fungsi cross-linker. Pengaruh dari crosslink tersebut dapat terbentuk partikel-partikel pada yang berbagai ukuran. Metode crosslink emulsi merupakan metode enkapsulasi yang serba guna karena dapat digunakan untuk melindungi bahan yang saling larut, bahan yang tidak saling larut, cairan dan padatan, dan juga dapat menghasilkan partikel dengan ukuran mikro sampai nanopartikel (Manjanna dkk, 2010). Penyalut yang digunakan adalah kitosan karena bersifat biokompatibel, biodegradabel dan tidak beracun (Islam dkk, 2017). Cross-linker yang digunakan untuk ditaut silang dengan kitosan adalah glutaraldehyde saturated toluene (GST) karena mudah larut dalam medium minyak dan menghasilkan reaksi silang yang seragam sehingga dapat menghasilkan mikrokapsul yang berbentuk bola sempurna dengan permukaan yang halus (Thanoo dkk, 1992).

Jumlah oleoresin jahe merah release dari mikrokapsul, ukuran partikel, dan ketebalan dinding mikrokapsul sudah dilaporkan oleh Jayanudin dkk. (2018), tetapi dalam artikel tersebut belum dilaporkan mengenai kinetika release yang terjadi. Pada penelitian ini juga menentukan koefisien difusi menggunakan persamaan yang berbeda dengan yang dilaporkan oleh Jayanudin dkk. (2019) sehingga dapat dibandingkan dari nilai koefisien difusi yang dihasilkan.

2. Metode Penelitian

2.1 Bahan

Bahan penelitian yang digunakan adalah oleoresin jahe merah yang diperoleh dari CV. Lansida group, larutan glutaraldehid dengan konsentrasi 25% yang berasal dari Merck, larutan petroleum eter dan heksana merupakan grade teknis diperoleh dari CV. Labora, larutan toluene teknis dengan konsentrasi 96% diperoleh dari CV. Tri Jaya Dinamika, kitosan diproduksi oleh PT. Biotech Surindo, minyak jagung diproduksi CV. Surya Agung, NaOH, dan KH₂PO₄ didapat dari Merck

2.2 Enkapsulasi oleoresin jahe merah menggunakan metode *crosslink* emulsi

Metode crosslink emulsi mengacu pada penelitian yang dilaporkan oleh Jameela and Jayakrishnan, (1995), Campos dkk. (2013), Ofokansi dkk. (2013), dan Jayanudin dkk, 2018. Empat gram oleoresin jahe merah dimasukkan dalam 40 mL larutan kitosan dengan konsentrasi 1%, 2%, 3%, dan 4% (w/v), campuran tersebut diaduk menggunakan homogenizer dengan kecepatan 10.000 rpm selama 30 menit untuk membentuk emulsi. Setelah itu, emulsi tersebut dimasukkan dalam 150 mL minyak jagung dan diaduk kembali selama 1 jam sehingga membentuk emulsi oil in water in oil (O/W/O). Sebanyak 10 mL crosslinker (glutaraldehide saturated toluene) diteteskan secara perlahan sampai habis, setelah itu ditambahkan 2 mL larutan glutaraldehida dengan konsentrasi 25% (v/v) dan tetap diaduk selama 2 jam. Mikrokapsul yang terbentuk dipisahkan dengan sentrifuge dan dicuci menggunakan petroleum eter dan heksana. Tahap akhir adalah mikrokapsul dikeringkan dengan oven pada suhu 75°C.

2.3 Analisis *release* oleoresin jahe merah dari mikrokapsul

Analisis *release* oleoresin jahe merah dari mikokapsul (Jayanudin dkk.,2019). Medium lambung buatan atau yang disebut dengan simulated intestinal fluid (SIF) untuk menentukan jumlah oleoresin jahe merah yang *release*. Medium SIF ini merupakan larutan buffer fosfat pada pH 7,4 yang dibuat dengan mencampurkan larutan 0.2 M NaOH ke dalam larutan 0.2 M KH₂PO₄ sampai pH campuran menjadi 7,4. Oleoresin jahe merah dimasukkan dalam beker gelas yang berisi medium SIF kemudian diaduk dengan kecepatan 220 rpm dan pada suhu 37 °C. sebanyak 10 mL sampel diambil dengan rentang waktu tertentu dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 283 nm. Nilai absorbansi yang terukur digunakan untuk menentukan konsentrasi oleoresin jahe merah dalam medium SIF.

2.4 Model kinetika *release*

Terdapat lima model kinetika *release* yang telah dikembangkan Jayanudin dkk. (2018), Dozie-Nwachukwu dkk. (2017). Model-model kenetika *release* yang digunakan adalah sebagai berikut :

1. Zero order

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_0 t \quad (1)$$

2. First order

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-k_1 t) \quad (2)$$

3. Higuchi model

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H t^{1/2} \quad (3)$$

4. Korsmeyer-Peppas model

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_{K-P} t^n \quad (4)$$

5. Hixon-Crowell model

$$W_0^{1/2} - W_t^{1/2} = k_{H-C} t \quad (5)$$

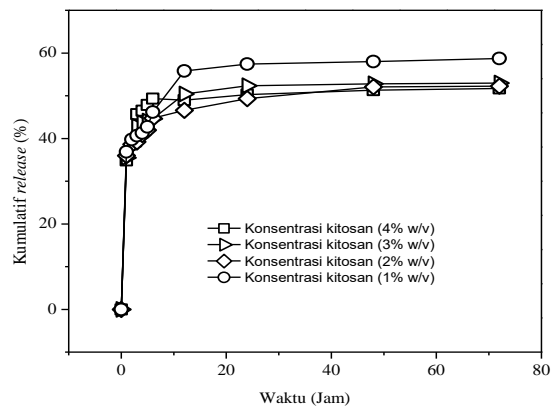
Untuk menentukan koefisien difusi (D) menggunakan persamaan yang telah dilaorkan oleh Siepman (2012) yang dapat diekspresikan pada persamaan 6.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp \left[\frac{3R_0 D K t}{R_1^2 R_0 - R_1^2} \right] \quad (6)$$

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Pengaruh konsentrasi kitosan dan volume *crosslinker* terhadap oleoresin jahe merah yang *release* dari mikrokapsul

Jumlah oleoresin jahe merah yang *release* dari mikrokapsul berdasarkan perubahan konsentrasi kitosan sebagai bahan dinding mikrokapsul dan volume glutaraldehide saturated toluene (GST) sebagai *crosslinker* dapat dilihat pada Gambar 1 dan 2. Perubahan kumulatif *release* oleoresin jahe merah dari mikrokapsul sebelumnya sudah dilaporkan oleh Jayanudin dkk (2019). Gambar 1 menunjukkan bahwa kumulatif *release* terkecil diperoleh dari mikrokapsul yang dipreparasi dari konsentrasi kitosan 1% yaitu sebesar 58,71% sedangkan untuk kumulatif *release* terendah yaitu sebesar 51,69% yang diperoleh dari mikrokapsul yang dipreparasi dari kitosan dengan konsentrasi 4% (w/v).

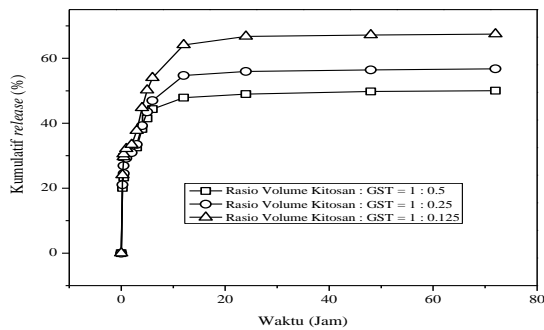


Gambar 1. Persen kumulatif *release* oleoresin jahe merah untuk berbagai konsentrasi kitosan dengan 10 mL *glutaraldehide saturated toluene* (GST)

Gambar 1 menunjukkan bahwa untuk konsentrasi kitosan 2%, 3%, dan 4% (w/v) menghasilkan kumulatif *release* yang hampir sama nilainya yaitu terjadi pada waktu *release* 48 jam dan 72 jam. penyebab yang

terjadi adalah kemungkinan pada konsentrasi tersebut menghasilkan kekuatan dinding mikrokapsul yang hampir sama. Peningkatan konsentrasi kitosan menyebabkan viskositas menjadi meningkat dan menghasilkan dinding mikrokapsul yang lebih padat dan kaku. Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Nayak dkk (2009) dan Patel dan Patel (2014) yaitu peningkatan konsentrasi kitosan menyebabkan obat yang release menjadi rendah.

Pengaruh volume glutaraldehyde saturated toluene (GST) terhadap jumlah oleoresin jahe merah yang release dari mikrokapsul ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Perubahan persen kumulatif release berdasarkan perubahan rasio volume kitosan dengan glutaraldehyde saturated toluene (GST) pada konsentrasi kitosan 4% (w/v)

Gambar 2 menunjukkan perubahan kumulatif release dari oleoresin jahe merah karena pengaruh volume glutaraldehyde saturated toluene (GST). Gambar 2 menunjukkan bahwa semakin rendah volume GST menghasilkan kumulatif release yang semakin besar.

kumulatif release tertinggi didapat dari volume GST yaitu 55,45%, sedangkan kumulatif release terendah yaitu sebesar 50% diperoleh dari mikrokapsul yang dicrosslink dengan 20 mL GST.

Volume glutaraldehyde saturated toluene (GST) berpengaruh ikat silang antara gugus aldehida dengan gugus amino. Peningkatan volume GST menyebabkan ikat silang yang terbentuk menjadi lebih banyak sehingga dinding mikrokapsul lebih padat. Hal inilah yang menyebabkan oleoresin yang release menjadi lebih kecil.

3.2 Kinetika release

Dari gambar 1 dan 2 kemudian digunakan untuk menghitung kinetika release menggunakan persamaan 1 sampai dengan 5. Dari persamaan tersebut dapat ditentukan konstanta-konstanta kinetika release menggunakan persamaan linierisasi. Tabel 1 menunjukkan hasil perhitungan kinetika release berdasarkan perubahan konsentrasi kitosan sebagai bahan dinding mikrokapsul.

Model kinetika yang ditunjukkan oleh persamaan 1 sampai dengan 5 mempunyai karakter yang berbeda-beda, misalkan kinetika release order nol menggambarkan sistem dimana laju release tidak dipengaruhi oleh konsentrasinya, order satu menggambarkan penyerapan dan/atau eliminasi beberapa obat walaupun sulit untuk mengkonseptualisasikan mekanisme ini berdasarkan teori, sedangkan model Korsmeyer-Peppas menggambarkan mekanisme release obat dari sistem polimer (Shruthi dkk, 2016; Dash dkk, 2010).

Tabel 1. Konstanta kinetika *release* mikrokapsul oleoresin jahe merah berdasarkan perubahan konsentrasi kitosan

Konsentrasi kitosan (%)	Order nol		Order satu		Higuchi		Hixon-Crowell		Korsmeyer-Peppas		
	k_0	R	k_1	R	k_H	R	k_{H-C}	R	k_{K-P}	n	R
1	0.00009	0.4	0.000161	0.48	0.72	0.65	0.0002	0.46	3.945	0.41	0.74
2	0.00009	0.45	0.000138	0.54	0.71	0.69	0.0002	0.51	3.881	0.39	0.74
3	0.00008	0.44	0.000138	0.52	0.66	0.68	0.0002	0.49	3.828	0.39	0.73
4	0.00008	0.42	0.000115	0.49	0.63	0.66	0.0002	0.46	3.837	0.39	0.73

Tabel 2. Konstanta kinetika *release* mikrokapsul oleoresin jahe merah berdasarkan perubahan volume glutaraldehyde saturated toluene (GST)

Volume GST (mL)	Order nol		Order satu		Higuchi		Hixon-Crowell		Korsmeyer-Peppas		
	k_0	R	k_1	R	k_H	R	k_{H-C}	R	k_{K-P}	n	R
20	0.00007	0.36	0.00015	0.43	0.56	0.6	0.0001	0.41	4.121	0.38	0.7
10	0.00008	0.42	0.00015	0.49	0.63	0.66	0.0002	0.46	3.837	0.39	0.73
5	0.00008	0.37	0.00013	0.44	0.68	0.61	0.0002	0.41	3.999	0.4	0.85

Dari tabel 1 dan 2 menunjukkan bahwa koefisien regresi terbaik yang dihasilkan dari model-model kinetika release dihasilkan dari model Korsmeyer-Peppas yaitu $R^2 = 0.7 - 0.85$ dengan nilai n yaitu mulai dari 0.38-0.41. nilai n ini menunjukkan mekanisme release oleoresin jahe merah dari mikrokapsul. Mekanisme release yang dihasilkan dari model Korsmeyer-Peppas kemudian dibandingkan dengan Tabel 3 yang di buat oleh Ritger and Peppas, (1987).

Table 3. Eksponensial difusi (n) dan mekanisme *release* obat

Eksponen difusi, n			Mekanisme release
Lapisan film	Sampel silinder	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 Korsmeyer-Peppas dari penelitian ini dan mengacu pada Tabel 3 yaitu lebih kecil dari 0,43 untuk sampel bola, sehingga menunjukkan bahwa mekanisme release yang terjadi adalah secara difusi Fickian. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh parameter yang dilakukan penelitian ini bahwa oleoresin jahe merah yang release secara difusi melalui dinding mikrokapsul. Nilai koefisien difusi yang dihitung dengan persamaan 6 dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Nilai koefisien difusi

Konsentrasi kitosan (%)	Koefisien difusi (cm^2/detik)	Volume GST (mL)	Koefisien difusi (cm^2/detik)
1	$2,982 \times 10^{-13}$	20	$3,058 \times 10^{-13}$
2	$2,807 \times 10^{-13}$	10	$3,17 \times 10^{-13}$
3	$2,884 \times 10^{-13}$	5	$3,675 \times 10^{-13}$
4	$3,17 \times 10^{-13}$		

Tabel 4 menunjukkan nilai koefisien difusi untuk release oleoresin jahe merah dari mikrokapsul yaitu mulai dari $2,807 \times 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{detik}$ sampai dengan $3,675 \times 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{detik}$. Nilai koefisien difusi pada mikrokapsul oleoresin jahe merah dari semua parameter adalah 10^{-13} sehingga nilai ini sudah sesuai dengan nilai koefisien difusi untuk solid yaitu diantara 10^{-14} sampai $10^{-10} \text{ m}^2/\text{detik}$ (Welty dkk, 2013).

4. Kesimpulan

Oleoresin jahe yang *release* dari mikrokapsul menghasilkan besaran yang berbeda disesuaikan dengan konsentrasi kitosan sebagai bahan dinding dan volume *glutaraldehyd saturated toluen* (GST) sebagai *crosslinker* karena berpengaruh pada kekuatan dinding mikrokapsul yang dihasilkan. Semakin besar konsentrasi

kitosan dan volume GST menghasilkan kumulatif *release* yang semakin kecil. Nilai koefisien regresi (R^2) tertinggi didapat dari model kinetika *release* Korsmeyer-Peppas yaitu $R^2 = 0.73-0.85$ dengan nilai $n = 0.39-0.41$. Berdasarkan nilai n tersebut mekanisme *release* dari mikrokapsul oleoresin jahe merah adalah secara Fickian. Koefisien difusi yang dihasilkan yaitu $2.807 \times 10^{-13} - 3.675 \times 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{detik}$.

Ucapan Terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi, Dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia (Kemristek DIKTI) atas semua dana yang telah diberikan melalui beasiswa BPPDN (Beasiswa Pendidikan Pascasarjana Dalam Negeri) dan juga kami mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Teknologi Polimer, Departemen Teknik Kimia, UGM atas semua fasilitas penelitian yang telah di sediakan.

Daftar Pustaka

Jurnal (Journal)

- 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, Vol. 4 No. 1:* 40- 44.
- Campos E, Coimbra P, Gil MH, 2013, An improved method for preparing glutaraldehyde cross-linked chitosan-poly (vinyl alcohol) microparticles. *Polymer Bulletin, Vol. 70 No. 2:* 549-561
- Dash, Suvakanta, Padala Narasimha Murthy, Lilakanta Nath, and Prasanta Chowdhury, 2010, Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica, Vol. 67 No. 3:* 217-23
- Dozie-Nwachukwu SO, Danyuo Y, Obayemi JD, Odusanya OS, Malatesta K, Soboyejo WO, 2017, Extraction and encapsulation of prodigiosin in chitosan microspheres for targeted drug delivery, *Materials Science and Engineering C. Vol. 71:* 268-278.
- Freitas MN dan Marchetti JM, 2005, Nimesulide PLA microspheres as a potential sustained release system for the treatment of inflammatory diseases. *International Journal of Pharmaceutics. Vol. 295, No. 1-2:* 201-211
- Islam S., Rahman Bhuiyan, MA., Islam, MN., 2017, Chitin and Chitosan: Structure, Properties and Applications in Biomedical Engineering. *Journal of Polymers and the Environment, Vol. 25 No. 3:* 854-866
- Jameela SR, Jayakrishnan A., 1995, Glutaraldehyde cross-linked chitosan microspheres as a long acting biodegradable drug delivery vehicle: studies on the in vitro release of mitoxantrone and in vivo degradation of microspheres in rat muscle, *Biomaterials. Vol. 16, No. 10:* 769-775

- Jayanudin., Fahrurrozi M., Wirawan, SK., Rochmadi, 2018, Controlled Release Evaluation of Red Ginger Oleoresin Encapsulation using Simulated Gastric Fluid (SGF), *Research Journal of Pharmacy and Technology*. Vol. 11, No. 8: 3431-3436
- Jayanudin., Fahrurrozi M., Wirawan, SK., Rochmadi. 2019. Mathematical modeling of the red ginger oleoresin release from chitosan-based microcapsules using emulsion crosslinking method. *Engineering Science and Technology, an International Journal*. Vol. 22, No. 2: 458-467
- Manjanna KM, Shivakumar B, Kumar TMP, 2010, Microencapsulation: An Acclaimed Novel Drug-Delivery System for NSAIDs in Arthritis. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, Vol. 27, No. 6: 509-545
- Nayak UY., Gopal S., Mutalik S., Ranjith AK., Reddy MS., Gupta P., Udupa N., 2009, Glutaraldehyde cross-linked chitosan microspheres for controlled delivery of Zidovudine. *Journal of Microencapsulation*, Vol. 26, No. 3: 214-222.
- Oboh G., Ayodele JA., Adedayo OA, 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*, Vol. 64, No.1-2: 31- 36.
- Ofokansi KC, Kenechukwu FC, Isah AB, Okigbo EL. 2013. Formulation and evaluation of glutaraldehyde-crosslinked chitosan microparticles for the delivery of ibuprofen, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, Vol.12, No.1: 19-25
- Patel KS, Patel MB, 2014, Preparation and evaluation of chitosan microspheres containing nicorandil. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. Vol. 4, No.1: 32-37.
- Ravindran P N., Nirmal Babu K., Shiva KN, 2004, *Botany and Crop Improvement of Ginger*. In: Ravindran PN., Nirmal Babu K. *Ginger: The Genus Zingiber*. CRC PRESS. Boca Raton, Florida, pp. 15-86
- Ritger PL, Peppas NA., 1987, A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, Vol. 5, No. 1: 37-42.
- Shaikh J, Bhosale R, Singhal, R. 2006, Microencapsulation of black pepper oleoresin. *Food Chemistry*, Vol.94, No. 1: 105-110
- Shoaib MH., Tazeen J., Merchant HA., Yousuf, RI. 2006, Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. *Pakistan Journal Of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 19, No.2: 119-124
- Shruthi SB, Roy P, Sailaja RRN, Sengupta C., 2016, Encapsulation and release characteristics of Marigold oleoresin in chitosan grafted sodium acrylate-co-acrylamide. *Advanced Materials Letters*, Vol.7, No.10: 795-801
- Siepmann J, Siepmann F., 2012, Modeling of diffusion controlled drug delivery. *Journal of Control Release*. Vol. 161, No.2: 351-362.
- Thanoo, BC, Sunny MC, Jayakrishnan, A. 1992, Cross-linked Chitosan Microspheres: Preparation and Evaluation as a Matrix for the Controlled Release of Pharmaceuticals. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol. 44, No.4: 283-286
- Vaidya S, Bhosale R, Singhal RS., 2006, Microencapsulation of Cinnamon Oleoresin by Spray Drying Using Different Wall Materials. *Drying Technology*. Vol.24: 983-92.
- Welty JR., Wicks CE., Wilson RE., Rorrer GL., 2007, *Fundamentals of Momentum, Heat, and Mass Transfer*. 5th edition. John Wiley & Sons, Inc. pp. 398-429.