

Pemanfaatan Kitosan Tersambung Silang dengan Tripolifosfat sebagai Eksipien Gel Ikan Haruan (*Channa Striatus*)

(Utilization of Chitosan Cross-Linked with Tripolyphosphate as The Excipient of Snakehead Fish (*Channa Striatus*) Gel)

DINA RAHMAWANTY^{1*}, EFFIONORA ANWAR², ANTON BAHTIAR²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Lambung Mangkurat.

²Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok.

Diterima 7 Januari 2014, Disetujui 2 Februari 2015

Abstrak: Daging ikan haruan (*Channa striatus*) dipercaya dapat digunakan untuk menyembuhkan luka karena mengandung protein, asam amino esensial, lemak dan asam lemak yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Tujuan dari penelitian ini ialah membuat gel yang mengandung serbuk daging ikan haruan sebagai penyembuh luka. Pada penelitian ini digunakan serbuk daging ikan haruan sebagai zat aktif sebanyak 1 g pada formula 1 dan 2 g pada formula 2. Serbuk daging ikan haruan dibuat suspensi dengan ukuran partikel nanometer dengan metode gelasi ionik menggunakan kitosan dan natrium tripolifosfat, kemudian dibuat menjadi bentuk sediaan gel dengan menggunakan *gelling agent* HPMC. Terhadap suspensi yang dihasilkan, dilakukan karakterisasi fisika dan kimia. Hasil karakterisasi suspensi formula 1 dan formula 2 adalah sebagai berikut: ukuran partikel berturut-turut 491,8-665,5 nm, dan 481,8-828,1 nm; indeks polidispersitas 0,512 dan 0,456; nilai potensial zeta (+)29,15 mV dan (+)29,35 mV; kedua formula mempunyai partikel berbentuk sferis.

Kata kunci: Gel, gelasi ionik, haruan (*Channa striatus*), kitosan, natrium tripolifosfat.

Abstract: Meat of snakehead fish (*Channa striatus*) has been reported can be used for wound healing because contains proteins, essential amino acids, lipid and fatty acids that influenced wound healing process. The present study was performed in order to formulate gels contain meat powders of snakehead fish for wound healing. The formulas were used 1 g (formula 1) and 2 g (formula 2) meat powder of snakehead fish as an active ingredient. Meat powder of snakehead fish have been made nanosuspension use ionic gelation method with chitosan and sodium tripolyphosphate and formulated to gel form using HPMC as gelling agent. Suspensions have been physicochemical characterized. The results showed that suspensions (formula 1 and formula 2) have particle size in range of 491.8-665.5 nm and 481.8-828.1 nm respectively; polydispersity index of 0.512 and 0.456 respectively; zeta potential (+)29.15 mV and (+)29.35 mV respectively; both of formulas have spherical particles.

Key words: Gel, ionic gelation, haruan (*Channa striatus*), chitosan, sodium tripolyphosphate.

PENDAHULUAN

INDONESIA kaya akan bahan alam yang berkhasiat

obat baik yang berasal dari tumbuhan, ataupun dari perairan salah satunya adalah ikan gabus atau yang lebih dikenal dengan haruan (*Channa striatus*). Secara empiris masyarakat di beberapa negara di Asia Tenggara mengkonsumsi ikan ini sebagai alternatif menyembuhkan luka pasca operasi, ataupun jenis

* Penulis korespondensi: Hp. 081349485000
e-mail: dinarahmawanty@gmail.com

luka terbuka lainnya⁽¹⁾. Komposisi asam amino dan asam lemak dari haruan yang dapat mempercepat penyembuhan luka telah diteliti⁽²⁾. Kandungan protein dan asam lemak dari daging ikan haruan inilah yang dimanfaatkan sebagai zat aktif untuk penyembuhan luka.

Pada penelitian ini digunakan kitosan-tripolifosfat hasil taut silang menggunakan metode pembuatan gelasi ionik sebagai pembawa zat aktif. Daging ikan haruan dengan kitosan-tripolifosfat diformulasi dalam bentuk gel. Pemilihan sediaan gel dilatar belakangi oleh bentuk sediaan mudah dan praktis pemakaiannya terutama untuk pengobatan pada luka. Dari penelitian ini diharapkan diperoleh formulasi sediaan gel daging ikan haruan dengan eksipien kitosan-tripolifosfat.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Ikan gabus/ haruan (*Channa striatus*) yang diperoleh dari perairan wilayah Banjarmasin, Kalimantan Selatan pada bulan Oktober dengan panjang badan antara 16-38 cm (diukur dari kepala ke ekor), kitosan (derajat deasetilasi 90%) (Biotech Surindo, Indonesia), natrium tripolifosfat (Wako, Jepang), asam asetat glasial (Merck, Jerman), HPMC (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), kalium bromida (Indonesia).

Alat. Pengaduk magnetik (IKA® C-MAG HS 7, Jerman), *homogenizer* (Omni-Multimix Inc., Malaysia), timbangan analitik tipe 210-LC, FT-IR (Shimadzu, Jepang), *particle size analyzer* (Delsa™ Nano Seri C Beckman Coulter Inc., Amerika Serikat), mikroskop transmisi elektron JEM-1400 (JEOL Ltd., Jepang), penangas air, *freeze dryer*, pH meter tipe 510 (Eutech Instrument, Singapura), viskometer Brookfield (Brookfield, USA), oven (Mommert, Jerman), alat-alat gelas.

METODE. Pembuatan Serbuk Haruan (*Channa striatus*). Haruan setelah dicuci dan dibersihkan dihilangkan sisik yang melekat diseluruh tubuhnya, kemudian dicuci kembali dan ditiriskan selama 30 menit. Haruan kemudian dipotong memanjang dan dibuang bagian kepala serta isi perutnya, kemudian dikerok diambil bagian dagingnya dipisahkan tulang dan kulitnya. Kemudian daging ikan dihaluskan menggunakan blender dan dimasukkan ke dalam tabung *freeze dryer*, dikeringkan selama 48 jam. Selanjutnya diayak dengan ayakan *mesh* 80 sehingga diperoleh serbuk daging ikan haruan. Serbuk yang dihasilkan kemudian disimpan di dalam desikator.

Preparasi Larutan Kitosan. Kitosan 200 mg dilarutkan dalam 100 mL larutan asam asetat 1% dengan menggunakan pengaduk magnetik.

Cara pembuatan asam asetat 1% adalah dengan mencampurkan 10 mL asam asetat glasial dalam air suling hingga 1000 mL.

Preparasi Larutan Natrium Tripolifosfat. Natrium tripolifosfat sebanyak 40 mg dilarutkan dalam 40 mL aquademineralisata dengan menggunakan pengaduk magnetik.

Pembuatan Suspensi Haruan-Kitosan Tripolifosfat denan Metode Gelasi Ionik. Serbuk ikan haruan ditimbang sesuai dengan formula kemudian dilarutkan dalam larutan kitosan 100 mL dengan menggunakan pengaduk magnetik. Selanjutnya larutan natrium tripolifosfat 40 mL dituangkan langsung ke dalam larutan campuran tersebut pada suhu kamar (25°C) di bawah putaran *homogenizer* dengan kecepatan 5000 rpm selama 30 menit hingga terbentuk suspensi nanopartikel.

Analisis Ukuran Partikel. Analisis ukuran partikel yang dilakukan pada penelitian ini meliputi penetapan distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas dan potensial zeta. Penetapan distribusi ukuran partikel, potensial zeta dan indeks polidispersitas dilakukan dengan cara mendispersikan suspensi haruan-kitosan tripolifosfat dengan air suling pada suhu 25 °C pada perbandingan 1/100 (v/v), selanjutnya diukur dengan menggunakan alat PSA (*particle size analyzer*).

Pengamatan Morfologi. Untuk pengamatan morfologi partikel yang dihasilkan digunakan mikroskop transmisi elektron.

Analisis dengan FT-IR (Fourier Transform Infra Red). Kitosan-tripolifosfat hasil taut silang dikeringkan dengan menggunakan pengering beku, selanjutnya dihaluskan menjadi bentuk serbuk. Kemudian sejumlah 2 mg serbuk ditambahkan KBr hingga 50 mg, lalu campuran keduanya digerus hingga homogen dan dianalisis dengan menggunakan FT-IR.

Pembuatan Sediaan Gel. HPMC terlebih dahulu dikembangkan dalam aquademineralisata (suhu 70°C) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *homogenizer* sampai dicapai suhu 25 °C. Air yang digunakan untuk pengembangan HPMC sejumlah 20 kali berat HPMC yang akan dikembangkan. Suspensi haruan-kitosan tripolifosfat ditambahkan ke dalam basis gel setelah suhu basis gel yang telah dikembangkan 25 °C sambil dilakukan pengadukan selama 60 menit menggunakan *homogenizer* kecepatan 2000 rpm hingga terbentuk gel yang homogen. Kemudian dilakukan pengecekan pH dan dilakukan penambahan NaOH hingga didapat sediaan gel yang pH nya disesuaikan dengan pH kulit manusia yaitu pada rentang pH 4,5-6,5. Formula yang dibuat seperti terlihat pada Tabel 1.

Evaluasi Sediaan Gel. Pengamatan Organoleptis Sediaan Gel. Sediaan gel diamati secara organoleptis

Tabel 1. Formula suspensi haruan-kitosan tripolifosfat

Formula	Serbuk haruan (g)	Kitosan (mg/100mL)	Natrium tripolifosfat (mg/40 mL)
F1	1,0	200	40
F2	2,0	200	40

yang meliputi warna dan bau.

Pengukuran Derajat Keasaman (pH). Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi dengan dapar standard pH 4 dan pH 7. Kemudian elektroda dicelupkan ke dalam sediaan dan dicatat nilai pH yang tertera pada layar.

Pengukuran Viskositas. Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan alat viskometer Brookfield. Cara pengujian yaitu sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah berupa gelas piala 250 mL, spindle yang sesuai diturunkan hingga batas spindle tercelup ke dalam gel, kemudian motor dan spindle dinyalakan. Angka viskositas yang ditunjukkan oleh jarum merah dicatat, kemudian dikalikan dengan suatu faktor yang dapat dilihat pada tabel yang terdapat pada brosur alat. Nilai viskositas diperoleh dengan mengubah *rpm* dari 0,5; 2; 5; 10; dan 20 *rpm*, kemudian sebaliknya dari 20; 10; 5; 2; dan 0,5 *rpm*.

Pengukuran Konsistensi. Pengukuran konsistensi sediaan dilakukan dengan menggunakan penetrometer. Pengoperasian alat tersebut adalah dengan meletakkan wadah berisi sediaan gel di atas meja yang terdapat penetrometer dan ujung kerucut diatur hingga menyentuh ke permukaan sampel, lalu dengan menekan tombol *start* batang pendorong akan terlepas. Pembacaan angka penetrasi dilakukan pada detik ke lima setelah kerucut menembus sediaan. Dari pengukuran konsistensi dengan penetrometer akan diperoleh *yield value*.

Uji Stabilitas Fisik Sediaan. Stabilitas sediaan meliputi bau, warna dan pH dievaluasi pada suhu $(29\pm 2)^\circ\text{C}$, $(40\pm 2)^\circ\text{C}$ dan $(4\pm 2)^\circ\text{C}$ selama 12 minggu dan pengamatan dilakukan setiap 2 minggu sekali.

Cycling Test. Sediaan ditempatkan dalam vial kemudian disimpan pada suhu dingin $(4\pm 2)^\circ\text{C}$ selama 24 jam kemudian dipindahkan pada tempat penyimpanan bersuhu $(40\pm 2)^\circ\text{C}$ selama 24 jam. Hal tersebut dilakukan berulang selama 6 kali. Pengamatan dilakukan pada kondisi fisik sediaan dan dibandingkan dengan sediaan sebelumnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Serbuk Haruan. Ikan haruan yang digunakan pada penelitian ini dagingnya dihaluskan

menggunakan *blender* dan dilakukan pengeringan dengan menggunakan pengering beku (*freeze dryer*) untuk mencegah rusaknya protein daging ikan haruan oleh pengaruh suhu tinggi metode pengeringan lainnya, kemudian dilakukan pengayakan dengan menggunakan ayakan *mesh* 80 sehingga diperoleh serbuk daging ikan haruan yang berwarna kuning muda dan berukuran 125 mikrometer.

Karakterisasi Suspensi Haruan-Kitosan Tripolifosfat. Karakterisasi yang dilakukan pada penelitian ini meliputi penetapan distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, pengamatan morfologi dengan TEM dan konfirmasi dengan FT-IR.

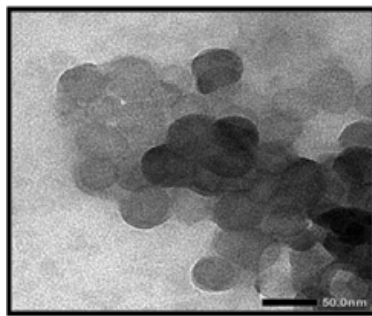
Distribusi Ukuran Partikel. Dari hasil pengujian distribusi ukuran partikel menggunakan *particle size analyzer*, ternyata baik formula 1 maupun formula 2 menghasilkan ukuran partikel dalam kisaran ukuran nanopartikel (1-1000 nm). Ukuran partikel dari suspensi serbuk daging ikan haruan dengan kitosan tripolifosfat masih berada dibawah 1000 nm dengan demikian suspensi serbuk ikan haruan yang diperoleh dengan metode gelasi ionik yang menggunakan kitosan memiliki ukuran nanopartikel untuk formula 1: 491,8-665,5 nm; formula 2: 481,8-828,1 nm.

Indeks Polidispersitas. Pada penelitian ini nilai indeks polidispersitas dimulai dari 0,01 sampai 0,5-0,7 untuk partikel monodispersi, sedangkan nilai indeks polidispersitas yang lebih besar dari 0,7 menyatakan distribusi ukuran partikel yang sangat luas. Nilai indeks polidispersitas formula 1 sebesar 0,512 dan formula 2 memiliki nilai indeks polidispersitas 0,456. Kedua formula menunjukkan bahwa sistem yang terbentuk adalah sistem monodispersi. Sistem monodispersi memperlihatkan distribusi ukuran partikel yang cenderung sempit yang menandakan sistem suspensi monodispersi memiliki tingkat keseragaman yang baik (homogen). Sistem monodispersi lebih stabil dibandingkan sistem polidispersi karena pada sistem polidispersi memiliki kecenderungan partikel membentuk agregat. Agregat tersebut dapat terjadi apabila partikel-partikel yang terdapat dalam sistem polidispersi memiliki muatan yang berlawanan sehingga akan terjadi tarik menarik yang menyebabkan terbentuknya agregat⁽³⁾.

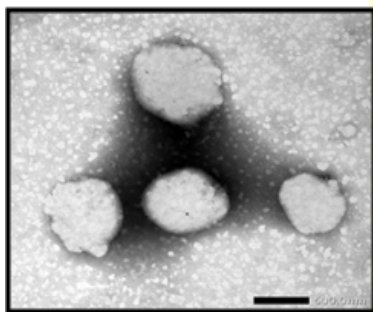
Potensial Zeta. Potensial zeta digunakan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan nanopartikel dan juga diperlukan untuk menentukan stabilitas nanopartikel. Nilai potensial zeta di atas (+)30 mV atau dibawah (-)30 mV menunjukkan sistem koloid yang stabil karena besarnya muatan partikel dapat mencegah agregasi partikel berdasarkan pada gaya tolak menolak elektrostatis⁽⁴⁾. Dari hasil pengukuran menunjukkan formula 1 memiliki nilai

potensial zeta (+)29,15mV dan formula 2 memiliki nilai potensial zeta (+)29,35mV. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa sistem koloid yang terbentuk cenderung stabil karena memiliki nilai potensial zeta yang cukup tinggi, meskipun tidak melebihi (\pm)30 mV.

Pengamatan Morfologi. Hasil pengamatan dengan TEM menunjukkan bahwa bentuk morfologi partikel formula 1 dan formula 2 cenderung bulat/sferis (Gambar 1).



A



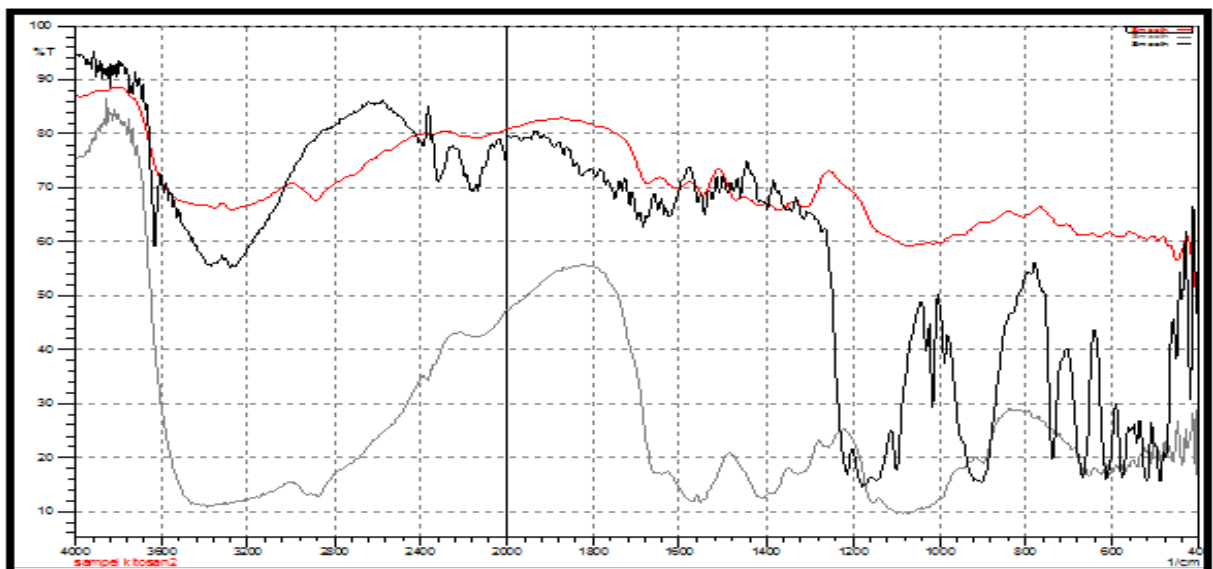
B

Gambar 1. Hasil pengamatan nanopartikel formula 1 (A) dan formula 2 (B) dengan TEM.

Dari spektrum FT-IR (Gambar 2) dapat dilihat bahwa kitosan mempunyai bilangan gelombang 1585 cm^{-1} menandakan adanya gugus N-H untuk amin primer, gugus C=O amida ada pada bilangan gelombang 1655 cm^{-1} dan untuk gugus C-N amida pada bilangan gelombang 1421 cm^{-1} . Pada bilangan gelombang 3000-3400 cm^{-1} terdapat puncak daerah serapan yang menunjukkan adanya gugus -OH. Puncak-puncak daerah serapan tersebut merupakan karakteristik dari struktur polisakarida pada kitosan. Bilangan gelombang pada 3449 cm^{-1} menunjukkan adanya *stretching* vibrasi dari gugus -NH₂ dan -OH. Pada spektrum FT-IR dari kitosan yang tertaut silang, puncak pada bilangan gelombang 1655 cm^{-1} menghilang dan muncul 2 puncak baru pada 1645 cm^{-1} dan 1554 cm^{-1} . Hilangnya bilangan gelombang tersebut kemungkinan diakibatkan terjadinya ikatan antara ion fosfor dan ammonium. Kitosan yang mengalami tautan silang juga menunjukkan puncak untuk P=O pada bilangan gelombang 1155 cm^{-1} .

Pembuatan Sediaan Gel. Pada pembuatan sediaan gel digunakan eksipien Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) sebagai *gelling agent*. Optimasi pada beberapa konsentrasi HPMC sebagai basis gel dilakukan agar diperoleh sediaan gel dengan konsistensi yang tidak terlalu kental. HPMC yang ditambahkan dalam formula sediaan gel sebesar 4% b/v. HPMC biasa digunakan sebagai *gelling agent* dengan konsentrasi 2-4%⁽⁵⁾. Banyaknya suspensi haruan-kitosan tripolifosfat yang ditambahkan adalah 140 mL dan banyaknya basis gel 140 mL.

Pengukuran Partikel. Gel yang dihasilkan diukur partikelnya menggunakan *particle size analyzer*. Sediaan gel formula 1 berukuran 2,401-32,62 μm , sedangkan formula 2 berukuran 2,734-

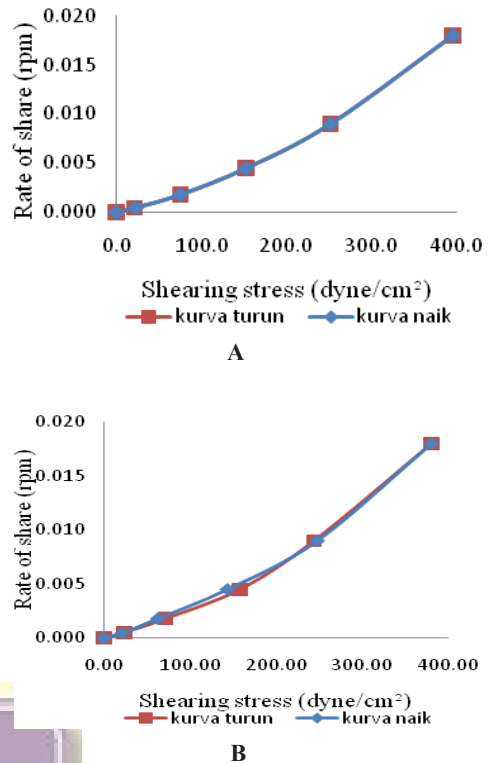


Gambar 2. Spektrum infra merah: (A) kitosan, (B) natrium tripolifosfat dan (C) kitosan-tripolifosfat.

33,22 μm . Perbesaran ukuran partikel tersebut kemungkinan disebabkan oleh penyalutan massa gel pada permukaan partikel.

Pengukuran pH. Hasil pengukuran pH menunjukkan bahwa awal dibuat gel memiliki pH 5,02, memenuhi kriteria pH untuk sediaan kulit karena berada pada interval pH kulit yaitu 4,5-6,5. Hal tersebut penting karena jika pH sediaan terlalu asam (terlalu rendah) maka dapat menyebabkan iritasi kulit. Sebaliknya jika pH sediaan terlalu basa dapat menyebabkan kulit menjadi bersisik sehingga mengurangi nilai estetika kulit⁽⁶⁾. Pengukuran pH dilakukan setiap 2 minggu selama 12 minggu berturut-turut dalam uji stabilitas.

Viskositas adalah suatu pernyataan tahanan dari suatu cairan untuk mengalir. Makin tinggi nilai viskositas maka akan makin besar tahanannya. Hasil pengukuran viskositas (Tabel 2) formula 1 memiliki nilai viskositas 34000 cps pada pengukuran dengan spindel 5 kecepatan 5 rpm. Viskositas formula 2 dengan jumlah serbuk haruan yang lebih besar menunjukkan viskositas yang lebih besar pula yaitu 35200 cps pada pengukuran dengan spindel 5 kecepatan 5 rpm. Hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh semakin besarnya kandungan bahan yang terdispersi maka semakin besar pula viskositas sediaan yang dihasilkan. Dari rheogram formula 1 (Gambar 3A) dan rheogram formula 2 (Gambar 3B) tampak bahwa kedua formula menghasilkan sediaan gel yang memiliki sifat alir pseudoplastis. Kurva naik berhimpit dengan kurva turun dan melalui titik (0,0). Viskositas zat pseudoplastis berkurang dengan meningkatnya kecepatan geser (*rate of shear*), dan tidak terdapatnya *yield value*. Aliran pseudoplastis biasanya diperlihatkan oleh polimer dalam larutan. Sediaan yang memiliki tipe aliran pseudoplastis berarti sediaan dapat ditarik atau diregangkan apabila diberikan gaya akibat dari pencampuran, pengadukan. Tetapi setelah gaya tarik dilepaskan, sediaan tersebut akan kembali normal (menebal kembali)⁽⁷⁾.



Gambar 3. Rheogram gel formula 1 (A) dan formula 2 (B)

Pengujian Konsistensi/Tekstur Sediaan Gel Menggunakan Penetrometer. Angka yang terukur menunjukkan kedalaman penetrasi dari sediaan. Makin besar angka yang ditunjukkan skala, maka makin besar pula kedalaman penetrasinya. Dari hasil penelitian diperoleh data formula 1 menunjukkan angka kedalaman penetrasi 453 mm⁻¹ dan formula 2 menunjukkan angka kedalaman penetrasi 433 mm⁻¹ (Tabel 2). Hal tersebut menunjukkan bahwa konsistensi gel yang dihasilkan cukup baik.

Uji Kestabilan Fisik. Pengujian ini diukur pada suhu kamar (29±2) °C, suhu panas(40±2) °C dan suhu dingin (4±2) °C. Dapat disimpulkan bahwa formula sediaan gel haruan-kitosan tripilifosfat stabil dalam kondisi penyimpanan tersebut dalam jangka waktu penyimpanan 12 minggu.

Tabel 2. Hasil evaluasi sediaan gel.

Pengamatan	Formula 1	Formula 2
Organoleptis	Kuning muda transparan, berbau asam lemah, homogen	Kuning muda transparan, berbau asam lemah, homogen
Ukuran	D 10% : 2, 401 μm D 50% : 14,24 μm D 90% : 32, 62 μm	D 10% : 2, 734 μm D 50% : 15,11 μm D 90% : 33,22 μm
pH	5,02	5,02
Viskositas	34000 cps	35200 cps
Konsistensi	453 mm ⁻¹	433 mm ⁻¹

Tabel 3. Hasil cycling test sediaan gel.

Gel	Pengamatan		
	Awal		Siklus ke-6
	Warna	Warna	Pembentukan kristal dan sineresis
Formula 1	Kuning muda	Kuning muda	Tidak terbentuk kristal dan tidak mengalami sineresis
Formula 1	Kuning muda	Kuning muda	Tidak terbentuk kristal dan tidak mengalami sineresis

Cycling Test. Hasil *cycling test* pada formula 1 dan formula 2 (Tabel 3) menunjukkan bahwa sediaan gel yang dihasilkan tidak terjadi pembentukan kristal dan tidak mengalami sineresis.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil yang diperoleh dalam penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa daging ikan haruan (*Channa striatus*) yang diformulasi dengan kitosan dan natrium tripolifosfat menggunakan metode gelasi ionik menghasilkan haruan-kitosan tripolifosfat dan setelah dikarakterisasi diperoleh hasil formula 1 menghasilkan partikel berukuran 491,8-665,5 nm, potensial zeta (+)29,15 mV, morfologi sferis; formula 2 menghasilkan partikel berukuran 481,8-828,1 nm, potensial zeta (+) 29,35mV, morfologi sferis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan berupa masukan dan bimbingan selama dilakukan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mat Jais, AM. Haruan, *Channa striatus* farming in Backyard. Proceeding of the Third Asian Conference of Technology for Rural Development. 1991. 91, 230-2.
2. Mat Jais, AM. McCulloch R, Croft K. Fatty acid and amino acid composition in Haruan as a potential role in wound healing. *General Pharmacology*. 1994. (25): 947-50.
3. Avadi MR, Sadeghi AM, Mohammadpour N, Abedim S, Atyabi F, Dinarvand R, Tehrani RM. Preparation and characterization of insulin nanoparticles using chitosan and arabic gum with ionic gelation method. *Nanomedicine*. 2009(6):58-63.
4. Jahanshahi, Babaei. Protein nanoparticle: A unique system as drug delivery vehicles. *J Biotech*. 2008. 7(25):4926-34.
5. Amalia H. Preparasi gel nanopartikel kafein menggunakan metode gelasi ionik kitosan natrium tripolifosfat dan uji penetrasi in vitro dengan sel difusi Franz. Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia; 2013.
6. Iswandana R, Anwar E, Jufri M. Nanoparticles formulation from chitosan and sodium tripolyphosphate by ionic gelation method using verapamil hydrochloride as drug model. 24th FAPA Congress, Bali-Indonesia. 2012.
7. Martin A, Swarbrick J, Cammarata A. *Farmasi fisik*. Jilid II. Ed. III. Jakarta: UI Press; 1983. 832-94.

