

EVALUASI TRANSFER MASSA PERISTIWA PELEPASAN OBAT DARI *EDIBLE FILM* PEKTIN DENGAN PLASTICIZER GLISEROL SEBAGAI SISTEM PENGHANTARAN OBAT

Dewi Wahyuningtyas

Staf Jurusan Teknik Kimia IST AKPRIND Yogyakarta

email : dewi.wahyuningtyas@akprind.ac.id

INTISARI

Pektin merupakan senyawa polisakarida dengan berat molekul tinggi yang banyak terdapat pada tumbuhan. Limbah kulit buah jeruk yang mengandung pektin berpotensi besar sebagai bahan dasar pembuatan *edible film* untuk pelapis bahan pangan dan media sistem penghantaran obat (SPO). Sediaan obat dirancang sedemikian rupa sehingga mempunyai karakteristik melepaskan obat dengan waktu dan lokasi yang tepat. Keuntungan sistem penghantaran obat yaitu dapat mengurangi frekuensi pemberian obat, mengurangi jumlah total obat yang dibutuhkan untuk mendapatkan respon terapeutik yang diinginkan, dan mengurangi efek sampingnya. Penelitian ini menggunakan contoh obat asam salisilat. Untuk mengontrol kualitas pelepasan obat pada *edible film* pektin, *plasticizer* gliserol umumnya ditambahkan pada pektin selama pembuatan *film*. Penelitian ini bertujuan mempelajari pengaruh gliserol terhadap sifat mekanik dan transfer massa pelepasan obat dari *edible film*. Tahapan proses penelitian meliputi : (1) pembuatan *edible film* dengan konsentrasi gliserol (0; 5; 10; dan 15% v gliserol / v larutan), (2) pemasukan obat, (3) pelepasan obat dari *film*. Karakteristik fisik *edible film* yang diukur seperti ketebalan, kuat tarik, persen pemanjangan, dan *swelling*. Performa pelepasan obat dari *edible film* dianalisis menggunakan larutan *buffer* (pH 7,4) dan diukur konsentrasi pelepasan obat dengan spektrofotometer UV-Vis. Hasil *edible film* yang terbentuk memiliki ketebalan antara 0,061-0,125 mm. Penambahan gliserol mempengaruhi karakteristik mekanik dari *edible film*. Saat gliserol ditambahkan secara meningkat, nilai kuat tarik *film menjadi* menurun, nilai persen pemanjangan *film* meningkat, dan nilai *swelling* meningkat. Penambahan gliserol dapat meningkatkan nilai efisiensi pemasukan obat. Efisiensi pemasukan obat tertinggi adalah 78,86 % pada konsentrasi gliserol 15%. Kecepatan pelepasan obat mengalami peningkatan dengan penambahan konsentrasi gliserol, yang ditunjukkan melalui kenaikan konsentrasi obat yang terlepas ke cairan dengan interval waktu cepat. Nilai persentase obat dalam film yang dapat release ke cairan rata-rata sebesar 95,30%.

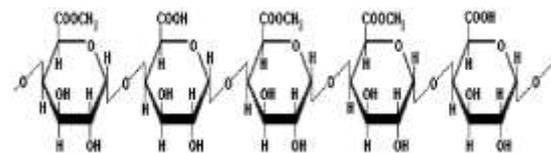
Kata kunci: pektin, *plasticizer* gliserol, *edible film*, sistem penghantaran obat, pelepasan obat

Kata kunci: kulit udang, demineralisasi, deproteinasi dan deasetilasi.

PENDAHULUAN

Menurut Badan Pusat Statistik (2013), produksi jeruk Indonesia tahun 2013 sebesar 1.411.269 ton atau 2,6% dari produksi dunia. Konsumsi buah jeruk menyisakan limbah berupa kulit jeruk yang banyak. Padahal menurut Perina, dkk (2007), kandungan pektin dalam kulit buah seperti jeruk masih tinggi, yaitu sebesar 30%. . Pemanfaatan limbah jeruk tersebut belum dilakukan secara maksimal. Salah satu cara pemanfaatan limbah ini adalah mengekstrak pektin yang ada di dalam kulit buahnya.

Pektin adalah senyawa polisakarida yang terdapat di tumbuhan. Pektin tersusun molekul asam galakturonat yang berikatan dengan α -(1-4)-glikosida membentuk asam poligalakturonat. Gugus karboksil sebagian teresterifikasi dengan metanol dan sebagian gugus alkohol sekunder terasetilasi (Herbstreith dan Fox, 2005). Gambar struktur asam poligalakturonat ditunjukkan pada Gambar 1 (Hoejgaard, 2004).



Gambar 1. Struktur kimia asam poligalakturonat

Pektin dapat digunakan sebagai bahan aditif dalam industri pangan dan non pangan. Dalam industri pangan, pektin digunakan sebagai pemberi tekstur roti, bahan pengental dan *stabilizer* pada minuman, juga bahan kemasan *edible film* (Herbstreith dan Fox, 2005). Pektin juga digunakan secara luas di dunia farmasi sebagai bahan kapsul obat-obatan dan aplikasi sistem penghantaran obat (SPO) (Hoejgaard, 2004). Menurut Mishra, dkk. (2012), pektin memiliki kemampuan sebagai pembawa untuk *delivering bioactive agents*. Pektin memiliki kelebihan sifat *non-toxic*, biaya produksi rendah, dan *availabilitas* tinggi. Hal ini

menjadikan pektin dapat digunakan sebagai penghantar obat melalui *oral, nasal, colon, dan vagina*.

Dalam pembuatan *edible film* dari pektin sebagai media SPO, pektin memiliki beberapa kelemahan seperti pelepasan obat cepat, kekuatan mekanik rendah, dan efisiensi pemasukan obat rendah. Penelitian ini akan memodifikasi pembuatan *film* dari pektin dengan penambahan aditif *plasticizer* gliserol sebagai media penghantar obat.

Menurut Silva, dkk. (2009), penambahan *plasticizer* berfungsi meningkatkan fleksibilitas film dan mengurangi gaya intermolekul di rantai polimernya. Pada penelitian ini menggunakan gliserol sebagai *plasticizernya*. Gliserol efektif digunakan sebagai *plasticizer* pada *film* hidrofilik, seperti film berbahan dasar pati, gelatin, pektin, dan karbohidrat lainnya termasuk kitosan (Suppakul, 2006).

Menurut Rahman dan Brazel (2004), kriteria pemilihan *plasticizer* untuk aplikasi farmasi dan kedokteran antara lain :

1. *Toxicity* (kandungan racun), *plasticizer* harus memperhatikan cara pemberian frekuensi dan ukuran dosis sesuai agar tidak meracuni tubuh. Batasan konsentrasi *plasticizer* di dalam polimer biasanya 5-30%. Saat konsentrasi *plasticizer* rendah, maka film yang dihasilkan keras dan kaku. Efek ini disebut *antiplasticization* (Chamarty dan Pinal, 2008).
2. *Biocompatibility*, kesesuaian material di dalam cairan tubuh saat terlepas. Material harus sesuai di dalam tubuh tanpa menimbulkan komplikasi seperti alergi dan efek samping lain.

Sistem penghantaran obat (SPO) dengan pelepasan terkontrol merupakan pengembangan SPO dari sediaan konvensional dengan menggunakan polimer tertentu, sehingga pelepasan obat dapat dikontrol. Keuntungan sistem penghantaran obat yaitu dapat mengurangi frekuensi pemberian obat, mengurangi jumlah total obat untuk mendapatkan respon terapeutik yang diinginkan, dan mengurangi efek yang tidak diinginkan (Indrawati, 2009).

Untuk meningkatkan efektifitas *film*, maka pengontrolan kecepatan pelepasan obat perlu dipelajari lebih dalam. Pengaruh penambahan *plasticizer* gliserol pada karakteristik *edible film* pektin terhadap karakteristik mekanik *film* dan kecepatan pelepasan obat menjadi fokus utama dalam penelitian ini.

METODE PENELITIAN

1. Alat Penelitian

Alat utama dalam penelitian ini adalah pembuatan *edible film* dan menganalisis parameter adalah magnetic stirrer, termometer, oven, cetakan teflon, dan spektrofotometer UV-Vis.

2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan adalah bubuk pektin diperoleh dari Toko Tekun Jaya, larutan $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, gliserol, obat asam salisilat ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$) murni, NaCl, KCl padat, larutan HCl 37%, KH_2PO_4 , kristal Na_2HPO_4 padat, aquadest.

3. Prosedur Penelitian

a. Pembuatan Edible Film dari Pektin (Wirawan, dkk., 2012)

Pembuatan *edible film* dilakukan dua tahap. Tahap pertama, 0,015 g/mL pektin dilarutkan dalam 200 mL larutan yang telah mengandung 0,6 g gliserol/g pektin pada suhu kamar sambil diaduk selama 1,5 jam. Larutan dipanaskan sampai 70°C , lalu dimasukkan larutan $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sebanyak 0,04 g/g pektin dalam 30 mL aquadest selama 30 menit. Setelah larutan homogen, larutan dituang pada teflon lalu dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 15 jam.

Pada tahap kedua, *film* yang terbentuk dicelupkan dalam 50 mL larutan $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,03 g/mL) yang telah mengandung gliserol dengan variasi konsentrasi (0; 5%; 10%; 15% mL/mL larutan) selama 30 menit. *Film* dipisahkan dari larutan kemudian dibiarkan mengering pada suhu lingkungan. *Film* yang sudah mengering disimpan pada desikator selama 1 hari.

b. Pemasukan obat ke dalam film (Mishra, dkk., 2008)

Obat asam salisilat dimasukkan ke dalam *film* dengan metode difusi. *Film* yang telah terbentuk dipotong dengan ukuran 4cm x 4cm x tebal film. Kemudian film dilarutkan ke dalam larutan obat yang telah dilarutkan dalam aseton selama 2 jam. Kemudian film yang telah terisi obat dikeringkan dalam desikator

c. Pembuatan Phosphate Buffered Saline Solution (PBS)

Larutan PBS disiapkan menurut Indian Pharmacopoeia 1996. Larutan PBS dengan pH 7,4 dibuat dengan mencampur 8 gram

padatan NaCl dengan 1 L aquadest. Kemudian, sebanyak 0,2 gram KCl, 1,44 gram Na₂HPO₄ dan 0,24 gram KH₂PO₄ ditambahkan ke dalam larutan lalu diaduk hingga homogen. Larutan PBS yang telah terbentuk diukur pH larutan hingga 7,4 dengan penambahan larutan HCl 37% ke dalamnya.

d. Karakteristik pektin: meliputi penentuan kadar air, kadar abu, berat ekuivalen, metoksil, dan kadar asam galakturonat.

e. Mengukur tebal film dengan mikrometer.

f. Analisis sifat mekanik (kuat tarik dan persen pemanjangan) pada film dengan prosedur ASTM 882-91.

g. Analisis Swelling (Mishra, dkk., 2008)

Membran *film* dicelupkan langsung ke dalam 50 mL larutan *buffer* PBS pada suhu ruangan selama 3 jam. *Film* yang telah bengkak, lalu dikeringkan pada suhu lingkungan dan ditimbang pada selang waktu tertentu hingga beratnya konstan.

h. Analisis pemasukan obat (Sadeghi, 2011)

Jumlah *drug loading* di dalam *film* dihitung dari pengurangan konsentrasi larutan obat awal dengan konsentrasi larutan sisa obat setelah proses pemasukan obat ke *film*. Konsentrasi larutan diukur melalui pengukuran absorbansi larutan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 542 nm. Efisiensi *drug loading* dihitung sebagai rasio antara konsentrasi obat akhir dengan konsentrasi awal obat.

i. Analisis pelepasan obat (Mishra, dkk., 2008)

Film yang telah terisi obat dimasukkan ke dalam 50 mL larutan PBS (pH 7,4) lalu diaduk. Sampel larutan secara periodik diambil dengan pipet 1 mL. Larutan tersebut dianalisa dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 296 nm untuk pengukuran absorbansi. Setiap larutan yang telah dianalisa, lalu dikembalikan dalam larutan awal (volume dijaga tetap). Nilai konsentrasi obat di larutan dapat dicari dari pengukuran nilai absorbansi tersebut. Pengukuran absorbansi dihentikan hingga waktu tertentu saat nilai absorbansinya telah konstan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Karakteristik Pektin

Perbandingan antara bahan pektin dengan pektin komersial sesuai Food Chemical Codex (1996) ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan bahan pektin dengan standar pektin komersial

No.	Karakteristik	Bahan Pektin	Pektin Komersial
1.	Kadar air	0,8%	Maks. 12%
2.	Kadar abu	1,04%	Maks. 1%
3.	Berat ekuivalen	769,23	-
4.	Kadar metoksil	9,92%	Min. 7% (rendah)
5.	Kadar asam galakturonat	79,2%	Min. 65%

Dari Tabel 1 menunjukkan bahan pektin memenuhi syarat standar pektin komersial.

2. Pengaruh Konsentrasi Gliserol pada Karakteristik Edible Film

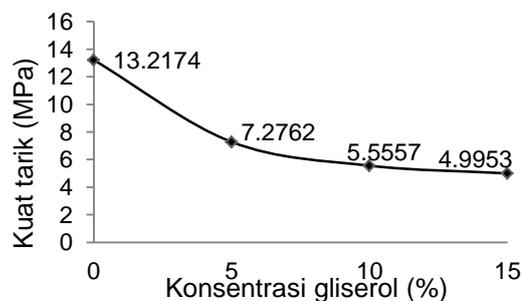
Karakteristik sifat fisik yang diukur meliputi ketebalan, kuat tarik (*tensile strength*) dan persen pemanjangan (*elongation*), serta uji *swelling*.

a. Pengukuran Ketebalan *Edible Film*

Hasil pengukuran ketebalan *film* dengan variasi konsentrasi gliserol yang diperoleh berkisar antara 0,061-0,125 mm.

b. Pengujian Kuat Tarik (*Tensile Strength*) pada *Edible Film*

Kuat tarik adalah gaya tarik maksimum yang dapat ditahan oleh sebuah *film*. Parameter ini menggambarkan gaya maksimum yang terjadi pada film selama pengukuran berlangsung. Hasil uji kuat tarik pada *film* dengan variasi konsentrasi gliserol ditunjukkan pada Gambar 2.



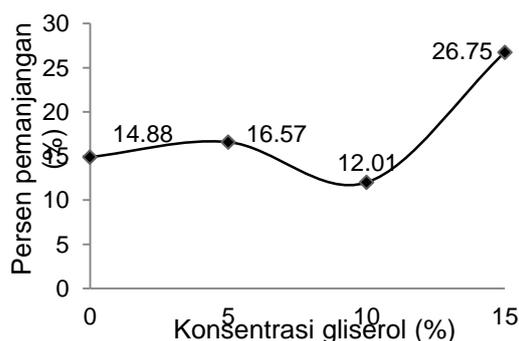
Gambar 2. Hasil uji kuat tarik pada film dengan variasi konsentrasi gliserol

Gambar 2 menunjukkan bahwa nilai kuat tarik menurun karena penambahan konsentrasi gliserol pada rentang 0-15%.

Pada konsentrasi gliserol 0%, nilai kuat tarik yang diperoleh merupakan nilai kuat tarik tertinggi sebesar 13,2174 Mpa. Setelah film ditambahkan gliserol 5%, 10%, dan 15%, nilai kuat tarik mengalami penurunan dari nilai kuat tarik tanpa gliserol. Menurut Suppakul (2006), gliserol mengurangi gaya intermolekul antara ikatan polimer, meningkatkan fleksibilitas *film* dengan memperlebar ruang kosong molekul dan melemahkan ikatan hidrogen rantai polimer. Hal ini yang menjadi alasan nilai kuat tarik *film* menurun seiring dengan penambahan konsentrasi gliserol.

c. Pengujian Persen Pemanjangan (*Elongation*) pada *Edible Film*

Persen pemanjangan merupakan perubahan panjang maksimum saat terjadi peregangan hingga sampel film terputus. Hasil uji persen pemanjangan (*elongation*) pada *film* dengan variasi konsentrasi gliserol ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Hasil uji persen pemanjangan (*elongation*) pada *film* dengan variasi konsentrasi gliserol

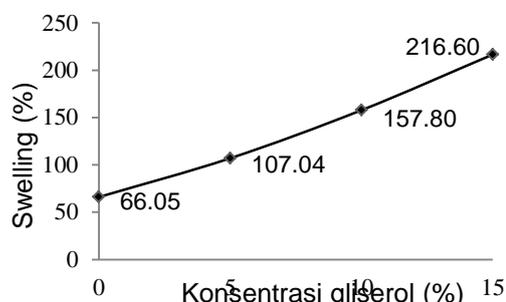
Gambar 3 menunjukkan bahwa nilai persen pemanjangan (*elongation*) meningkat karena penambahan konsentrasi gliserol pada rentang 0-15%. Gliserol sebagai *plasticizer* dapat mengurangi gaya intermolekul antara ikatan polimer sehingga meningkatkan fleksibilitas *film* dan persen pemanjangan pun meningkat. Hal tersebut sesuai dengan yang dilaporkan Waryoko, dkk. (2014) bahwa apabila gliserol ditambahkan ke dalam larutan *film*, berbagai modifikasi struktur terjadi dalam jaringan polimer, matriks *film* menjadi kurang rapat, rantai polimer bergerak, dan fleksibilitas film meningkat.

Pada konsentrasi gliserol sebesar 10%, nilai persen pemanjangan menurun dan merupakan nilai persen pemanjangan terendah sebesar 12,01%. Hal ini

dimungkinkan terjadi karena pektin dan gliserol tidak terdistribusi secara sempurna. Hal tersebut sesuai dengan yang dilaporkan Anita, dkk. (2013) bahwa saat penambahan gliserol dengan konsentrasi tertentu terjadi penurunan nilai persen pemanjangan yang disebabkan polimer dan gliserol tidak terdistribusi dengan sempurna.

d. Pengujian *Swelling* pada *Edible Film*

Uji *swelling* (pembengkakan) pada *film* bertujuan untuk mengetahui berapa persen air yang dapat diserap oleh *film* hingga *film* hancur. Hasil uji *swelling* pada *film* dengan variasi konsentrasi gliserol ditunjukkan pada Gambar 4.



Gambar 4. Hasil uji *swelling* (%) pada *film* dengan variasi konsentrasi gliserol

Gambar 4 menunjukkan bahwa nilai persen *swelling* meningkat karena penambahan konsentrasi gliserol pada rentang 0-15%. Pada konsentrasi gliserol 15%, nilai persen *swelling* yang diperoleh merupakan nilai persen *swelling* tertinggi sebesar 216,60%. Hal ini disebabkan karena sifat gliserol yang hidrofilik sehingga mudah menyerap air dibandingkan tanpa penambahan gliserol. Nilai *swelling* akan mempengaruhi ketahanan *film* terhadap air. Uji *swelling* dilakukan selama 3 jam lalu dihentikan karena pada waktu tersebut *film* mulai hancur.

Selain mengukur banyaknya air yang dapat terserap oleh *film*, uji *swelling* juga dilakukan pengukuran terhadap *film* yang telah mengalami pembengkakan. Hasil pengukuran menunjukkan tidak terjadi perubahan terhadap luas permukaan *film*. Air yang terserap ke dalam *film* hanya berpengaruh terhadap perubahan tebal *film* yang relatif kecil 0-5%. Hal ini dikarenakan ukuran tebal *film* sendiri mula-mula sudah tipis berkisar antara 0,061-0,125 mm.

3. Pengaruh Konsentrasi Gliserol terhadap Pemasukan Obat ke dalam Film

Proses pemasukan obat bertujuan untuk mengetahui efisiensi obat yang dapat dimasukkan ke dalam *film*. Pengukuran massa obat yang dapat masuk ke dalam *film* tidak bisa dilakukan secara langsung. Pengukuran massa obat masuk dilakukan dengan pengukuran konsentrasi obat yang tersisa di cairan. Massa obat yang dapat masuk ke dalam *film* dicari melalui perhitungan selisih massa obat awal dengan massa obat yang tersisa di cairan. Massa obat awal yang dimasukkan ke dalam film sebesar 500 mg.

Efisiensi pemasukan obat dihitung sebagai rasio antara massa obat masuk dengan massa obat awal. Hasil efisiensi pemasukan obat pada *film* dengan variasi konsentrasi gliserol ditunjukkan pada pada Tabel 2.

Tabel 2. Efisiensi Pemasukan Obat ke dalam Film

No.	Konsentrasi gliserol	Massa obat masuk ke <i>film</i> (mg)	Efisiensi pemasukan obat (%)
1.	0%	202,1429	40,43
2.	5%	301,4286	60,29
3.	10%	344,2857	68,86
4.	15%	394,2857	78,86

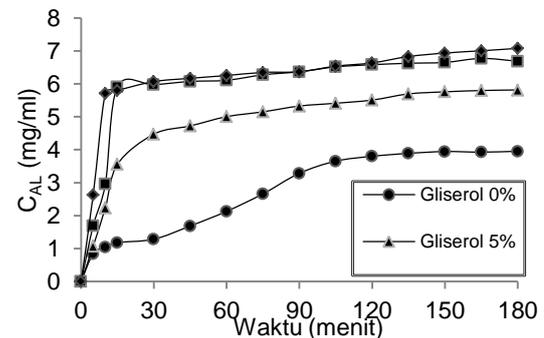
Hasil pada Tabel 2 menunjukkan nilai efisiensi pemasukan obat meningkat karena penambahan konsentrasi gliserol pada rentang 0-15%. Hal ini disebabkan karena gliserol di dalam *film* membuat *film* lebih fleksibel dan elastis. Menurut Suppakul (2006), gliserol dapat mengurangi gaya intermolekul antara ikatan polimer, meningkatkan fleksibilitas *film* dengan memperlebar ruang kosong molekul dan melemahkan ikatan hidrogen rantai polimer.

Adanya ruang kosong yang lebih lebar dalam molekul pektin, hal ini memberikan kesempatan yang lebih besar bagi obat dapat masuk (*loading*) ke dalam film. Semakin banyak obat yang dapat masuk ke dalam *film*, maka efisiensi *drug loading* pun semakin besar. Gliserol akan memudahkan obat untuk dapat masuk ke dalam film.

4. Pengaruh Konsentrasi Gliserol terhadap Kecepatan Pelepasan Obat dari dalam Film

Analisis pelepasan obat dilakukan dengan memasukkan *film* berisi obat ke buffer (pH = 7,4) yang sesuai pH mulut manusia untuk aplikasi *film*. Hubungan konsentrasi obat

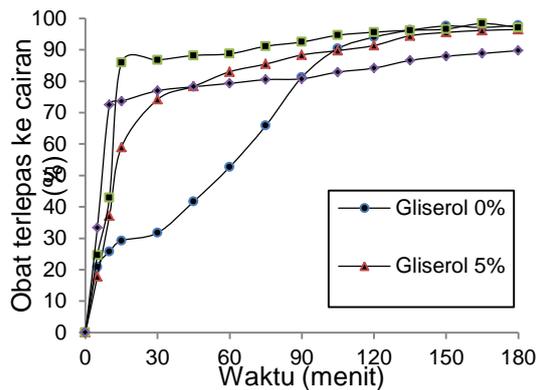
di cairan (C_{AL}) terhadap waktu dapat ditunjukkan pada Gambar 5.



Gambar 5. Hubungan antara konsentrasi obat di cairan (C_{AL}) terhadap waktu dengan variasi konsentrasi gliserol

Hasil pada Gambar 9 menunjukkan nilai konsentrasi obat di cairan (C_{AL}) meningkat terus-menerus selama waktu 3 jam. Hal ini dapat berlangsung karena adanya proses transfer massa obat dari dalam padatan ke cairan. Pada waktu 0 menit, konsentrasi C_{AL} bernilai 0 mg/ml karena semua obat masih terdapat di dalam padatan *film* dan belum terjadi transfer massa. Pada selang waktu antara 0-30 menit, konsentrasi C_{AL} meningkat dengan cukup signifikan pada keempat variasi konsentrasi gliserol. Hal ini disebabkan karena adanya *driving force*. Pada selang waktu 30-120 menit, konsentrasi C_{AL} masih meningkat tapi belum mencapai nilai yang konstan. Pada selang waktu 120-180, nilai konsentrasi C_{AL} mulai konstan. Hal ini menandakan semua obat dari dalam film telah terlepas menuju cairan.

Kecepatan pelepasan obat dapat ditentukan melalui persentase obat yang terlepas ke cairan sebagai fungsi waktu. Persentase obat terlepas diperoleh dari perhitungan banyaknya massa obat yang terlepas ke cairan dalam massa obat awal saat masuk di *film*. Persentase obat yang terlepas sebagai fungsi waktu ditunjukkan pada Gambar 6.



Gambar 6. Obat terlepas ke cairan (%) sebagai fungsi waktu dengan variasi konsentrasi gliserol

Pada Gambar 6, persentase obat release ke cairan pada konsentrasi gliserol 0%, 5%, dan 10% di atas 96%. Hal ini menunjukkan bahwa semua obat yang telah *terloading* ke dalam *film* dapat *release* sempurna ke cairan, sehingga kemampuan *film* bagus dalam kecepatan release obatnya. *Release* obat sempurna ditandai dengan nilai persentase yang mendekati 100% dan nilainya konstan pada selang waktu tertentu (180 menit).

Pada konsentrasi gliserol 15%, persentase obat yang dapat *release* ke cairan sebesar 89,77%. Nilai persentase obat yang *terrelease* belum dapat mencapai 100%. Hal ini dikarenakan *film* yang telah berisi obat saat *loading* mudah lepas sebelum proses *release* dilakukan pada larutan *buffer*. Dari Gambar 15 terlihat bahwa persentase obat dapat *release* ke cairan rata-rata sebesar 95,30%.

KESIMPULAN

Pektin dari limbah kulit jeruk dapat dibuat sebagai *edible film* untuk aplikasi sistem penghantaran obat (SPO). Penambahan konsentrasi gliserol dari 0-15% pada *edible film* mempengaruhi karakteristik mekaniknya yaitu mengurangi kuat tarik *film*, meningkatkan fleksibilitas film dan nilai *swelling*.

Pada aplikasi SPO, penambahan gliserol akan meningkatkan nilai efisiensi *pemasukan obat*, sehingga obat dapat efektif masuk ke film dalam jumlah banyak. Akan tetapi, penambahan gliserol mempercepat pelepasan obat pada *edible film*. Nilai persentase obat dalam film yang dapat *release* ke cairan rata-rata sebesar 95,30%.

DAFTAR PUSTAKA

Anita, Z., Akbar, F., dan Harahap, H., 2013, *Pengaruh Penambahan Gliserol terhadap Sifat Mekanik Film Plastik Biodegradasi dari Pati Kulit Singkong*, Jurnal Teknik Kimia USU, 2(2), 37-41.

Badan Pusat Statistik, 2013, *Produksi Buah-buahan Menurut Provinsi (Ton) 2013*, <http://www.bps.go.id> (diakses 11 Agustus 2014).

Chamarthy, S.P. dan Pinal, R., 2008, *Plasticizer Concentration and The Performance of A Diffusion-Controlled Polymeric Drug Delivery System*, Colloids and Surfaces A Physicochemical Engineering Aspects, 331 (1-2), 25-30.

Cheng, H.N., dan Gu, Q.M., 2012, *Enzyme-Catalyzed Modifications of Polysaccharides and Poly(ethylene glycol)*, Polymers, 4, 1311-1330.

Food Chemical Codex, 1996, *Pectins*, <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.bi.20.070151.000435> (diakses 4 April 2014).

Herbstreith, K., Fox, G., 2005, *Pectin*, http://www.herbstreithfox.de/pektin/forschung_und_entwicklung/forschung_entwicklung04a.htm (11 Desember 2013).

Hoejgaard, S., 2004, *Pectin Chemistry, Functionality, and Applications*, <http://www.cpkelco.com/Ptalk/ptalk.htm> (4 April 2014).

Indrawati, T., 2009, *Sistem Penghantaran Obat Peroral dengan Pelepasan Terkontrol Langsung ke Target*, Seminar Nasional 10 Desember 2009, Jakarta.

Mishra, R.K., Banthia, A.K., Majeed, A.B.A., 2012, *Pectin Based Formulations for Biomedical Applications : A Review*, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, Volume 5, 1-7.

Mishra, R.K., Datt, M., Banthia, A.K., 2008, *Synthesis and Characterization of Pectin / PVP Hydrogel Membranes for Drug Delivery System*, American Association of Pharmaceutical Scientists, 9 (2), 395-403.

Perina, I., Satiruiani, Soetaredjo, F.E., Hindarso, H., 2007, *Ekstraksi Pektin dari Berbagai Macam Kulit Jeruk*, Jurnal Widya Teknik, 6 (1), 1-10.

Rahman, M., Brazel, Ch.S., 2004, *The Plasticizer Market : An Assessment of Traditional Plasticizers and Research Trends to Meet New Challenges*, Progress in Polymer Science, 29(12), 1223-1248, ISSN 0079-6700.

Sadeghi, M., 2011, *Pectin-Based Biodegradable Hydrogels with Potential Biomedical Application as Drug Delivery Systems*, Journal of Biomaterial and Nanotechnology, 2, 36-40.

- Suppakul, P., 2006, *Plasticizer and Realtive Humidity Effects on Mechanical Properties of Cassava Flour Films*, Department of Packaging Technology, Faculty of Agro-Industry, Kasetsart University, Bangkok, Thailand
- Waryoko, Rahardjo, B., Marseno, D.W., dan Karyadi, J.N.W., 2014, *Sifat Fisik, Mekanik dan Barrier Edible Film Berbasis Pati Umbi Kimpul (Xanthosoma Sagittifolium) yang Diinkorporasi dengan Kalium Sorbat*, Jurnal Agritech, 34 (1), 72-80.
- Wirawan, S. K., Prasetya, A., dan Ernie, 2012, *Pengaruh Plasticizer pada Karakteristik Edible Film dari Pektin*, Jurnal Reaktor, 14 (1), 61-67.