

## APLIKASI TEKNOLOGI NANOPARTIKEL POLIMER ETHER SELULOSA DALAM SISTEM PENGHANTARAN OBAT : ARTIKEL REVIEW

Uly Aulia Ulfah, Ida Musfiroh

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,  
Jalan Raya Bandung-Sumedang Km. 21 Jatinangor, Sumedang 45363, Indonesia  
Email: [ulyauliaulfah13@gmail.com](mailto:ulyauliaulfah13@gmail.com)

### ABSTRAK

Artikel ini mengulas tentang polimer eter selulosa yang dibentuk dengan teknologi nanopartikel dalam sistem penghantaran obat. Eter selulosa merupakan bagian dari selulosa yang ada di alam. Eter selulosa memiliki turunan diantaranya metil selulosa, etil selulosa, hidroksipropil selulosa, hidroksietil selulosa, hidroksipropil metil selulosa, hidroksi etil metil selulosa, natrium karboksi metil selulosa. Dalam artikel ini, metode yang digunakan dalam mengumpulkan data-data mengenai turunan eter selulosa yang sering digunakan dalam sediaan farmasi dan teknologi nanopartikel dalam sistem penghantaran obat diperoleh dari berbagai jurnal ilmiah dan buku. Dalam farmasi, turunan eter selulosa sering digunakan dalam sediaan farmasi karena memiliki sifat yang khas. Dengan berkembangnya teknologi, banyak sediaan farmasi yang dikembangkan dalam bentuk nanopartikel seperti sistem obat dalam matriks yaitu nanoliposom, nanosfer dan nanokapsul dan sebagai kombinasi dalam sistem *scaffold* dan penghantaran transderma, hal ini dapat terjadi dikarenakan kemampuannya dalam menembus dinding sel, baik secara difusi, opsonifikasi maupun fleksibilitas. Polimer eter selulosa pada penerapannya memiliki sifat yang khas sehingga dapat digunakan sebagai matriks, *coating* tablet, granul, pengemulsi, pensuspensi dalam sistem penghantaran obat.

**Kata kunci :** Eter selulosa, Nanopartikel, Sistem penghantaran obat.

### ABSTRACT

*This article discusses about cellulose ether polymers produced by nanoparticle technology of drug delivery system. Cellulose ether is a part of natural cellulose. It has some components including methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxyethyl methyl cellulose and carbonic natrium methyl cellulose. The data were collected from different kinds of scientific journals and books. In pharmacy, cellulose ethers are mostly used in pharmaceutical supply because of their distinctive features. As the technology evolves, many pharmaceutical supplies are developed into nanoparticle such as nanoliposome, nanosphere and nano capsule of matrix in medical system and of combination in scaffolding system and transdermal conduction. It occurs because they are able to break through the cell wall whether it is diffusive, opsonizing or flexible. For the application, cellulose ether polymers have specific characteristics so that they can be used as matrixes, coding tablet, granule, emulator or suspender in medical drug delivery system.*

**Keywords:** Cellulose ether, Nanoparticle, Drug delivery system.

### Pendahuluan

dimana menciptakan sistem yang efektif,  
Pada pengembangan teknologi untuk *safety* dimana menekan efek bahaya pada  
terapi farmasetis pada dasarnya terdiri dari sistem jika diaplikasikan, dan *acceptability*  
tiga faktor utama yaitu *effectiveness* dimana membuat agar sistem dapat

diterima dengan baik oleh pasien. Tiga faktor ini mengantarkan pengembangan sistem penghantaran obat ke arah yang lebih maju. Pada saat ini banyak penelitian yang mengarah ke pengembangan sistem penghantaran obat, baik penemuan obat baru sintesis, hasil modifikasi, maupun secara kuantifikasi dimana dilihat hubungan struktur dan aktivitas secara komputasional [1]. Dalam penelitian sistem penghantaran obat, sekarang ini mulai banyak ke arah molekuler salah satunya nanoteknologi. Kemajuan nanoteknologi secara signifikan telah berdampak pada bidang penghantaran obat. Oleh karena itu, berbagai formulasi untuk penghantaran obat yang memiliki kelarutan yang buruk dikembangkan berdasarkan nanopartikel [2]. Nanopartikel adalah partikel dengan setidaknya satu dimensi lebih kecil dari 1  $\mu\text{m}$ , dan berpotensi sekecil atom dan panjang molekul timbangan 0,2 nm. Nanopartikel dapat berbentuk amorf atau bentuk Kristal, dan permukaannya dapat bertindak sebagai pembawa untuk cairan tetesan atau gas. Untuk beberapa tingkatan, masalah

nanopartikel harus dianggap sebagai materi dimana keadaan berbeda, selain padat, cair, gas, dan keadaan plasma, karena sifat yang berbeda maka besar area permukaan berbeda dan berefek pada ukuran kuantum. Contoh dari bahan dalam bentuk nanopartikel kristal adalah *fullerene* dan *carbon nanotube*, sementara secara tradisional bentuk kristal padat adalah *graphite* dan *diamond*. Namun pada umumnya ukuran nanopartikel dibatasi 50 nm, atau 100 nm [3]. Pada aplikasi teknologi nanopartikel polimer untuk sistem penghantaran obat salah satunya adalah eter selulosa. Dalam *review* ini akan diulas mengenai polimer eter selulosa, karakterisasi eter selulosa, nanopartikel, dan aplikasi teknologi nanopartikel polimer eter selulosa dalam sistem penghantaran obat.

## Metode

### a. Sumber Data

Data-data mengenai aplikasi teknologi nanopartikel polimer eter selulosa dalam sistem penghantaran obat dalam *review* ini diperoleh dari penelusuran pustaka dengan menggunakan buku, jurnal penelitian,

review jurnal, *annual report* dan artikel ilmiah.

#### **b. Strategi Pencarian Data**

Pencarian data dalam *review* ini dilakukan menggunakan mesin pencarian Google di internet dengan kata kunci yang terkait seperti : “*polymer*”, “*cellulose ether*”, “*cellulose ether polymers*”, “*polymer applications*”, “*nanoparticles*”, “*Applications of cellulose ether nanoparticle in drug delivery systems*”, “*drug delivery systems*”. Dari semua referensi yang didapat kemudian diseleksi sesuai topik yang diangkat.

#### **c. Kriteria Inklusi**

Bahan yang digunakan dalam *review* ini yaitu yang membahas mengenai polimer, eter selulosa, karakterisasi dari turunan eter selulosa, aplikasi dibidang farmasi, nanopartikel, sistem penghantaran obat, aplikasi teknologi nanopartikel polimer

eter selulosa dalam sistem penghantaran obat. Sumber yang digunakan terfokus pada aplikasi teknologi nanopartikel polimer eter selulosa dalam sistem penghantaran obat.

#### **d. Jumlah Studi yang Digunakan**

Jumlah studi yang digunakan sebanyak 23 yang berasal dari berbagai jenis sumber diantaranya Majalah Farmaseutik, Fibre Toxicol 3, Jurnal e-Biomedik, Chemical Int, International Journal of Pharmaceutics, Handbook of Pharmaceutical Excipient, Drug Development and Industrial Pharmacy, Pharmacy Int, Chemical Pharmacy Bull., Journal Control Release, Journal Pharmacy Sci, Encyclopedia of Chemical Technology, Pharmaceutical Development and Technology, Journal Biomater Sci, RJPBCS, Iran Journal Pharmacy Res.

## Hasil

Tabel 1. Struktur Kimia, Sifat, dan Beberapa Kegunaan Farmasetikal dari Eter Selulosa[4]

| Eter Selulosa                                                       | Sifat                                                                                          | Kegunaan                            |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Metil selulosa                                                      | Larut dalam air                                                                                | <i>Coating</i> tablet dan granulasi |
| R = H, CH <sub>3</sub>                                              | (DS = 1,6 – 2,4)                                                                               | Kontrol rilis                       |
| (Methocel A®, Dow Chemical)                                         | Suhu pembentukan gel = 48°C                                                                    | Larut air termoplastik              |
|                                                                     | Tg = 150 - 160°C                                                                               | <i>thickeneren</i>                  |
|                                                                     | Titik melting film 290-305°C                                                                   |                                     |
|                                                                     | Rentang viskositas 10-15000 MPa untuk 2% larutan <i>aqueous</i> .                              |                                     |
| Etil selulosa                                                       | Tidak larut dalam air                                                                          | Mikroenkapsulasi                    |
| R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | Larut dalam kloroform, THF                                                                     | Rilis berkelanjutan tablet          |
| (Ethocel®, Dow Chemical)                                            | Tg = 129 – 133 °C                                                                              | coating                             |
|                                                                     | T <sub>softening</sub> = 152 – 162 °C                                                          | Tablet coating                      |
|                                                                     |                                                                                                | Film yang tidak larut dalam air     |
| Hidroksil propil selulosa                                           | Larut dalam air dingin dan pelarut polar organik, tidak larut dalam air panas dan hidrokarbon. | Control rilis matriks               |
| R = H atau [-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )O-] <sub>m</sub> H | Meleleh pada ~ 130 °C, hangus pada > 260 °C                                                    | Film coating                        |
| (Klucel®, Hercules)                                                 | MW : 80.000 – 1.150.000                                                                        | Pengikat tablet                     |
| Hidroksil etil selulosa                                             | T <sub>solving</sub> = 135 – 140 °C                                                            | Formulasi dalam sediaan             |
| (Natrosol, Hercules)                                                | T <sub>dekomposisi</sub> = 205 °C                                                              | mata                                |
|                                                                     | Larut dalam air panas dan dingin, tidak larut dalam pelarut organik.                           | Formulasi topikal                   |
|                                                                     |                                                                                                | Pengental                           |

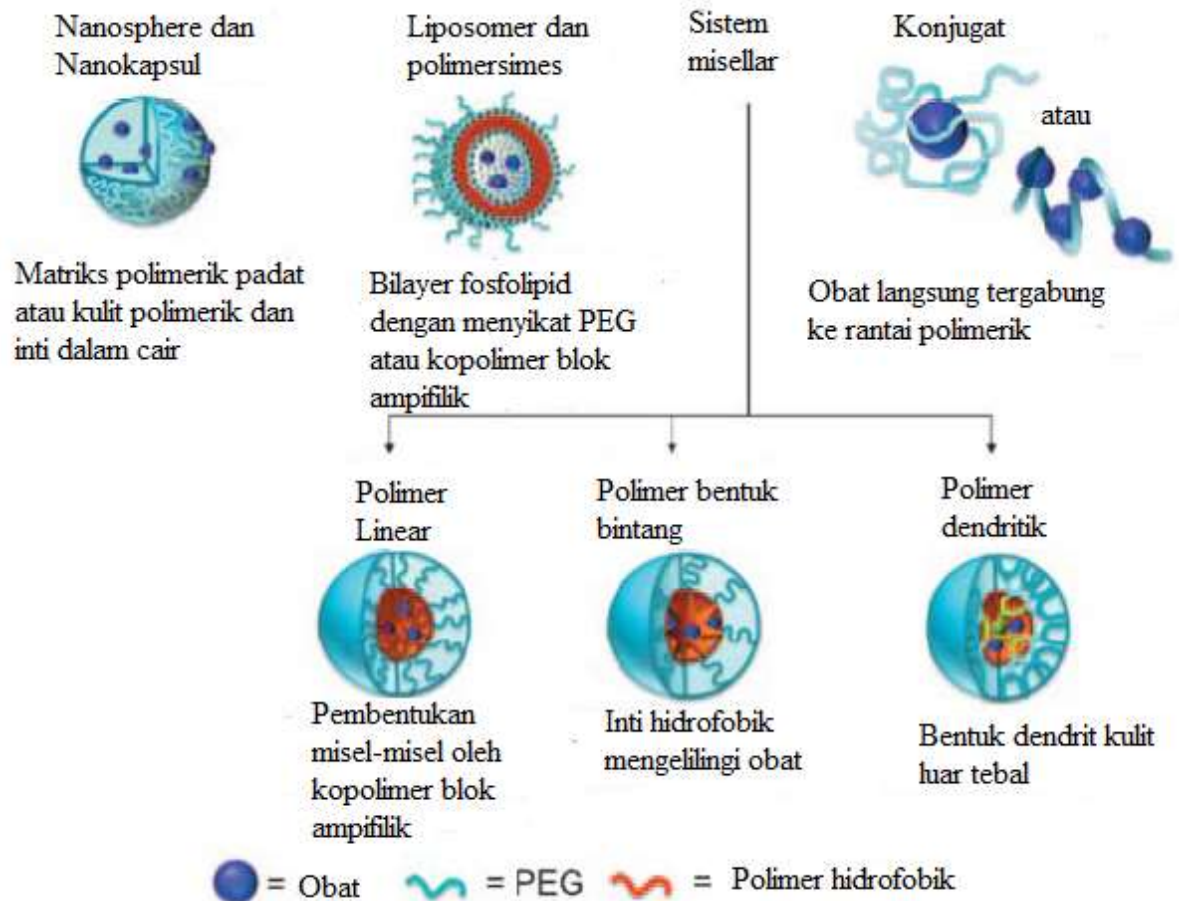
|                                                                     |                                                                                                         |                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | Viskositas = 2-20.000 MPa untuk 2% larutan <i>aqueous</i> .                                             | Penstabil<br>Pengikat air                                                      |
| Hidroksi propil metil selulosa                                      | Higroskopis<br>Larut dalam air dingin, bercampur dalam air dan alkohol, tidak larut dalam etanol, eter. | Pengikat tablet<br>Agen peningkat viskositas<br>Agen penstabil<br>Coating film |
| R = H, CH <sub>3</sub> , -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>     |                                                                                                         |                                                                                |
| (Methocel E,K®, Dow Chemical)                                       | T <sub>g</sub> = 165 – 180 °C<br>Hangus pada 225-230 °C                                                 | Preparasi sediaan mata                                                         |
| Hidroksi etil metil selulosa                                        | Viskositas = 100 – 70.000 MPa untuk 2% larutan <i>aqueous</i>                                           | Agen pensuspending dan pengental                                               |
| R = H, CH <sub>3</sub> atau [-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-]mH |                                                                                                         |                                                                                |
| (Culminal®, Hercules)                                               |                                                                                                         |                                                                                |

Keterangan:

T<sub>g</sub> = Suhu transisi gelas

THF = Tetrahidrofuran

MW = Berat molekul



**Gambar 1.** Gambaran ikhtisar dari sistem pembawa untuk sistem penghantaran obat [5]

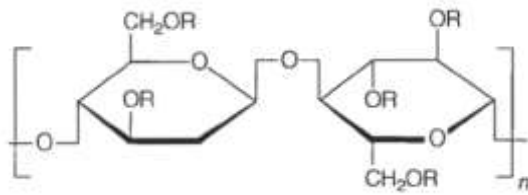
## Pembahasan

### Eter Selulosa

Selulosa murni yang tidak larut dalam air panas atau air dingin karena ikatan intramolekul hidrogen yang kuat. Jadi selulosa diubah menjadi ester selulosa atau turunan eter selulosa yang larut dalam air. Eter selulosa terbentuk oleh alkilasi selulosa dan dapat disebut membentuk kelas yang paling penting dimana eter digunakan dalam formulasi farmasi. Setelah dimodifikasi menjadi turunan

selulosa maka kapasitas retensi air meningkat, sifat pseudoplastik meningkat, membentuk sifat yang film dan kompleksasi. Polimer ini memiliki keuntungan karena biokompatibel sehingga dapat digunakan untuk memodifikasi viskositas formula topical (misalnya gel, formula cair) untuk stabilisator bentuk koloid dan dosis suspensi, sebagai lapisan pada bentuk sediaan padat (tablet) dan sebagai matriks

untuk pelepasan terkontrol dari agen terapi [6,7].



Gambar 2. Struktur umum eter selulosa

Eter selulosa disusun oleh reaksi pemurnian selulosa dengan agen alkalisasi yang sesuai dengan kondisi heterogen, biasanya dalam keadaan basa. Sifat-sifat eter sangat tergantung pada sifat dan tingkat substitusi. Tabel 1 menunjukkan struktur umum dan sifat dari berbagai eter selulosa yang digunakan dalam industri farmasi. Polimer utama selulosa adalah polisakarida bercabang linear terdiri dari substituen monosakarida glukopiranosida yang dihubungkan bersama pada posisi 1,4 konfigurasi P-anomerik. Derajat substitusi (DS) berkaitan dengan jumlah gugus hidroksil tersubstitusi perunit anhidroglukosa. Nilai maksimum untuk DS tidak boleh melebihi tiga dimana masing-masing unit anhidroglukosa hanya memiliki tiga kelompok hidroksil tersedia untuk reaksi. Derivatif yang paling larut

dalam air memiliki nilai DS dari 0,4-2,0 sedangkan etil selulosa dapat ditandai dengan molar substitusi, yang mewakili jumlah mol pereaksi terpasang anhidroglukosa per-mol satuan. Nilai molar substitusi khusus untuk eter hidroksialkil antara 1,5 dan 4,0 [4]. Beberapa turunan eter selulosa diantaranya metil selulosa, etil selulosa, hidroksipropil selulosa, hidroksietil selulosa, hidroksipropil metil selulosa, hidroksi etil metil selulosa, natrium karboksi metil selulosa.

### Metil Selulosa

Metil selulosa adalah eter metil dari selulosa dengan sekitar 27-32% gugus hidroksilnya digantikan oleh gugus metoksi. Umumnya metilselulosa tersedia dalam berbagai nilai viskositas. Sehingga secara luas digunakan dalam industri farmasi sebagai agen granulasi, sebagai pelapis untuk tablet, sebagai agen pengemulsi, dalam pengendalian rilis obat dan sebagai pengubah viskositas untuk sediaan oral maupun topical [8].

### **Etil Selulosa**

Etil selulosa adalah eter dari selulosa yang terdiri dari unit P-anhidroglukosa yang bersama-sama bergabung melalui *linkage* asetal. Etil selulosa tidak toksik, tidak allergen, tidak iritan, tidak larut dalam air, utamanya digunakan sebagai *coating* hidrofobik atau matriks untuk memodifikasi pelepasan obat tetapi juga dapat digunakan untuk meningkatkan rasa dan untuk meningkatkan formulasi [9].

### **Hidroksipropil Selulosa**

Hidroksipropil selulosa ini non ionik yang larut dalam air dan tidak peka terhadap pH eter selulosa. Hal ini dapat digunakan sebagai agen penebalan, pengikat dalam tablet, memodifikasi rilis dan polimer lapisan film. Formulasi penghantaran obat secara bukal mengandung hidroksipropil selulosa dan asam poliakrilat yang telah digunakan selama bertahun-tahun [10,11]. Ada beberapa peneliti yang melaporkan penggunaan hidroksipropil selulosa dalam sistem penghantaran mikoadhesif untuk beberapa obat yang berbeda [12, 13].

### **Hidroksietil Selulosa**

Hidroksietil selulosa adalah non ionik yang larut dalam air, higroskopis, polihidroksietil dari eter selulosa yang digunakan dalam berbagai aplikasi farmasi seperti sebagai agen modifikasi viskositas pada sediaan mata dan sediaan topikal, dalam bentuk sediaan solid sebagai sebuah matriks untuk control rilis, sebagai pengikat dan sebagai agen lapisan film dalam sediaan bentuk padat [14].

### **Hidroksipropil Metil Selulosa**

Hidroksipropil metil selulosa ini larut dalam air, eter selulosa yang utama digunakan dalam penyusunan kendali rilis tablet. Viskositas adalah variable utama yang bertanggungjawab untuk mengendalikan rilis obat. Seperti adanya pengaruh berat molekul hidroksipropil metil selulosa pada mekanisme pelepasan obat natrium naproxen dan naproxen [15].

### **Hidroksi Etil Metil Selulosa**

Hidroksi etil metil selulosa adalah O- yang mengandung metil dan sebagian O-nya mengandung hidroksi etil selulosa. Hidroksi etil metil selulosa tidak larut dalam air panas dan pelarut organik tetapi

larut dalam air dingin. Biasanya digunakan sebagai eksipien dalam berbagai formulasi farmasi terutama sebagai pelapis untuk bentuk sediaan padat dan granul, dan sebagai pensuspensi dalam sistem disperse [16].

### **Natrium Karboksi Metil Selulosa**

Natrium karboksi metil selulosa ini digunakan sebagai agen pengemulsi dalam obat dan kosmetik. Ini merupakan polimer yang lebih disukai karena memiliki berbagai sifat fungsional seperti pengikat, penebal dan bahan stabilisator. Na-CMC dapat digunakan dalam persiapan mikrosfer dengan menggunakan glutaraldehid sebagai sebuah *crosslinker*. Ketorolak trometamin, agen anti-inflamasi dan analgesik, telah berhasil dikemas ke dalam mikrosfer dan obat ini dicapai hingga 67% enkapsulasi [17].

### **Nanopartikel**

Kemajuan teknologi pada saat ini telah mengantarkan kemajuan dibidang kesehatan terutama dalam pengobatan. Salah satu yang saat ini sedang banyak dikembangkan adalah mengenai teknologi nanopartikel. Teknologi nanopartikel

memiliki banyak keunggulan diantaranya ukuran partikel yang lebih kecil menyebabkan luas permukaan menjadi lebih besar dalam jumlah yang sama sehingga afinitas dari sistem menjadi meningkat[18]. Kelebihan lainnya dari nanopartikel adalah ukuran partikel yang koloidal sehingga memiliki kemampuan untuk menembus ke celah-celah ruang antar sel, kemampuan yang lebih tinggi untuk menembus dinding sel, baik secara difusi, opsonifikasi maupun fleksibilitasnya untuk dapat dikombinasikan dengan teknologi lain sehingga terbuka kemungkinan untuk mengembangkan pada target dengan berbagai keperluan[19].

Perkembangan teknologi nanopartikel pada dunia farmasi banyak dikembangkan pada berbagai sediaan farmasi seperti sistem obat dalam matriks yaitu nanoliposom, nanosfer dan nanokapsul dan sebagai kombinasi dalam sistem *scaffold* dan penghantaran transdermal.

## **Aplikasi Teknologi Nanopartikel Polimer Eter Selulosa Dalam Sistem Penghantaran Obat**

Polimer merupakan gabungan antara monomer-monomer yang berulang sehingga membentuk molekul rantai. Saat gabungan ini berulang maka polimer ini memiliki sifat kimiawi yang khas. Sifat kimiawi yang khas ini memberikan peluang untuk pemanfaatannya seperti sebagai fase diam dalam pemisahan pada kromatografi dan dalam pengembangan sediaan farmasi sebagai eksipien dalam formulasi dan sebagai matriks. Biopolimer banyak digunakan sebagai biomaterial dalam produk biomedik, yang paling utama adalah sebagai bahan sistem penghantaran obat. Hal ini didasarkan karena beberapa hal yaitu sifat yang inert terhadap bahan aktif tetapi kompatibel untuk dilakukan kombinasi dan memiliki sifat khas seperti pada penggunaan derivat polimer gula, memiliki kemampuan membentuk jaringan sehingga dapat dikembangkan sebagai sistem pembawa berupa matriks partikel, *beads*, atau *patch* seperti HPMC, serta memiliki gugus fungsi

yang banyak sehingga berpotensi adanya pengikatan molekul obat dalam jumlah yang setara pada sistem secara keseluruhan atau disebut mempunyai kemampuan penjerapan yang efisien [20, 21, 22, 23].

### **Simpulan**

Turunan eter selulosa diantaranya metil selulosa, etil selulosa, hidroksipropil selulosa, hidroksietil selulosa, hidroksipropil metil selulosa, hidroksi etil metil selulosa, natrium karboksi metil selulosa memiliki sifat yang khas yaitu karena merupakan polimer dengan monomer-monomer yang berulang membentuk molekul rantai, bersifat inert terhadap bahan aktif tetapi kompatibel untuk dilakukan kombinasi dan memiliki gugus fungsi yang berlimpah sehingga banyak dikembangkan dalam sistem penghantaran obat dengan teknologi nanopartikel.

### **Ucapan Terima Kasih**

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Ibu Dr. Ida Musfiroh, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing atas kritik, saran, dan kesediaannya dalam menelaah *review* ini.

### Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi *review* ini.

### Daftar Pustaka

1. Ronny Martien, Adhyatmika, Iramie D. K. Irianto, Verda Farida, Dian Purwita Sari. Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmaseutik*, vol.8 No.1 tahun 2012.
2. Lv Pi-Ping, Ma Yu-Feng, Yu Rong, Yue Hua, Ni De-Zhi, Wei Wei, et al. Targeted delivery of insoluble cargo (paclitaxel) by PEGylated chitosan nanoparticles grafted with Arg-Gly-Asp (RGD). *Mol Pharm*. 2012; 9(6):1736-47.
3. Paul JA Borm, David Robbins, Stephan Haubold, Thomas Kuhlbusch, Heinz Fissan, Ken Donaldson, et al. *Part. Fibre Toxicol* 3, 11 (2006).
4. Jones D. *Pharmaceutical Applications of Polymers for Drug Delivery*. ISSN 0889 – 3144 2004. Volume 15, Number 6.
5. Knop, K.; Hoogenboom, R.; Fischer, D.; Schubert, U.S. Poly(ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 6288-6308.
6. Clasen, C.; Kulicke, W.M. Determination of Viscoelastic and Rheo-Optical Material Functions of Water Soluble Cellulose Derivatives. *Prog. Polym. Sci.* 2001, 26, 1839-1919.
7. D.S. Jones, A.D. Woolfson and A.F. Brown, *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 151, 223.
8. L.V. Allen and P.E. Luner in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Eds., R.C. Rowe, P.J. Sheskey and P.J. Walker, The Pharmaceutical Press, London, UK, 2003, p.386-389.
9. G.S. Rekhi and S.S. Jambhekar, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1995, 21, 61.
10. Nagai, T.; Machida, Y. *Advances in Drug Delivery: Mucosal Adhesive Dosage Forms*. *Pharm. Int.* 1985, 6, 196-200.
11. Satoh, K.; Takayama, K.; Machida, Y.; Suzuki, Y.; Nakagaki, M.; Nagai, T. Factors Affecting the Bioadhesive Property of Tablets Consisting of Hydroxypropyl Cellulose and Carboxyvinyl Polymer. *Chem. Pharm. Bull.* 1989, 37, 1366-1368.
12. Senel, S.; Hincal, A.A. Drug Permeation Enhancement via Buccal Route: Possibilities and Limitations. *J. Control. Release* 2001, 72, 133-144.
13. Okamoto, H.; Nakamori, T.; Arakawa, Y.; Iida, K.; Danjo, K. Development of Polymer Film Dosage Forms of Lidocaine for Buccal Administration. II. Comparison of Preparation Methods. *J. Pharm. Sci.* 2002, 91, 2424-2432.
14. T.G. Majewicz and T.J. Podlas in *Encyclopedia of Chemical Technology*, 4th Edition, 1992, 5, p.541-563.
15. Katzhendler, I.; Mader, K.; Friedman, M. Structure and Hydration Properties of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices Containing Naproxen and Naproxen Sodium. *Int. J. Pharm.* 2000, 200, 161-179.
16. S.C. Owen and P.J. Sheskey in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th Edition, Eds., R.C. Rowe, P.J. Sheskey and P.J. Wellar, The Pharmaceutical Press, London, UK, 2003, p.287-288.
17. Rokhade, A.P.; Agnihotri, S.A.; Patil, S.A.; Mallikarjuna, N.N.; Kulkarni, P.V.; Aminabhavi, T.M. Semi-Interpenetrating Polymer Network Microspheres of Gelatin and Sodium Carboxymethyl Cellulose for Controlled Release of Ketorolac Tromethamine. *Carbohydr. Polym.* 2006, 65, 243-252.
18. Kawashima, Y., Yamamoto, H., Takeuchi, H., and Kuno, Y., 2000, Mucoadhesive DL-lactide/glycolide copolymer nanospheres coated with

- chitosan to improve oral delivery of elcatonin, *Pharmaceutical Development and Technology*, 5(1): 77-85.
19. Schellenkens R. C. A., Baltink J. H., Woesthuis E. M., Stellaard F., Kosterink J. G. W., Woerdenbag H. J., dan Frijlink H. W., 2012, Film coated tablets (ColoPulse technology) for targeted delivery in the lower intestinal tract: Influence of the core composition on release characteristics, *Pharmaceutical Development and Technology*, 17(1): 40-47.
20. Bisht S., Feldmann, G., Soni, S., Ravi, R., Karikar, C., Maitra, A., dan Maitra, A., 2007, Polymeric Nanoparticle-Encapsulated Curcumin ("nanocurcumin"): a Novel Strategy for Human Cancer Therapy, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 18(2): 205–221.
21. Rafeeq M. P. E., Junise V., Saraswathi R., Krishnan P. N., Dilip C., 2010, Development and characterization of chitosan nanoparticles loaded with isoniazid for the treatment of Tuberculosis, *RJPBCS*, 1(4): 383.
22. Avadi M. R., Ghassemi A. H., Sadeghi A. M. M., Erfan M., Akbarzadeh A., Moghimi H. R., dan Tehrani M. R., 2004, Preparation and Characterization of Theophylline-Chitosan Beads as an Approach to Colon Delivery, *Iran. J. Pharm. Res.*, 2: 73-80.
23. Ravichandran R., 2009, Nanoparticles in drug delivery: Potential green nanobiomedicine applications, *Int. J. Green Nanotech. Biomed.*, 1: B108-B130.