

## **Formulasi dan Evaluasi Tablet Floating furosemida Gastroretentif Menggunakan Kitosan Dari Cangkang Keong Mas (*Pomacea canaliculata*)**

### ***Formulation And Evaluation Of Gastroretentive Floating Tablets Of Furosemide Using Chitosan Of Shell Golden Snails (*Pomacea canaliculata*)***

**Iwan Setiawan<sup>1</sup> dan Hartono<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> iwan.setiawan02@gmail.com dan <sup>2</sup>hprawironegoro07@gmail.com

<sup>1</sup>Unit Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Akademi Farmasi Nasional Surakarta

<sup>2</sup>Unit Farmakologi dan Farmasi Klinik, Akademi Farmasi Nasional Surakarta

Jalan Yos Sudarso no. 338 Surakarta

---

#### **Abstrak**

Kitosan adalah jenis polimer alam yang merupakan produk deasetilasi kitin yang dapat diperoleh dari cangkang keong mas (*Pomacea canaliculata*). Sistem penghantaran obat gastroretentif dapat membantu meningkatkan ketersediaan hayati, dapat mempertahankan waktu kontak lebih lama dengan mukosa gastrointestinal sehingga menyebabkan bioavailabilitas obat lebih tinggi, efikasi terapi, mengurangi frekuensi pemberian obat, menurunkan dosis terapi dan akan memperbaiki kepatuhan pasien. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengembangkan dan mengevaluasi tablet floating furosemida gastroretentif menggunakan kitosan dari cangkang keong mas. Kitosan yang diisolasi dari cangkang keong mas diformulasikan sebagai polimer dengan berbagai variasi konsentrasi dalam tablet floating furosemida.

Pada penelitian ini dihasilkan kitosan dari cangkang keong mas dengan rendemen 10,8 %. Tablet furosemida dengan kandungan polimer kitosan menghasilkan granul yang baik dan memenuhi persyaratan laju alir, sudut diam, indeks kompresibilitas. Begitu pula tablet yang dihasilkan memenuhi keseragaman bobot tablet, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur. Formula 3 yang mengandung konsentrasi kitosan paling tinggi merupakan formula yang terbaik. Hasil evaluasi terutama kekerasan tablet dan uji *Buoyancy / floating* memberikan hasil yang berbeda signifikan dengan tablet yang tidak terdapat polimer kitosan. Oleh karena itu dapat disimpulkan polimer alam kitosan yang diperoleh dari cangkang keong mas sangat potensial dimanfaatkan untuk membuat tablet dengan sistem penghantaran obat gastroretentif.

**Kata Kunci : Kitosan, Sistem penghantaran obat gastroretentif, tablet floating furosemida**

#### **Abstract**

*Chitosan is kind of a natural polymer which is a product of deacetylation of chitin which can be obtained from the shells of golden snails (*Pomacea canaliculata*). Gastroretentive drug delivery systems can help improve the bioavailability, can maintain contact time of the drug longer with the gastrointestinal mucosa cause bioavailability of the drug will be higher, the efficacy of therapy, reducing the time interval of drug administration, reduce therapeutic doses and will ultimately improve patient compliance. The objective of the present study was to develop and evaluate gastroretentive*

*floating tablet of furosemida using chitosan of shell golden snails. Chitosan which is isolated from the shells of snails formulated as polymer concentration variation in the formula of making floating tablets furosemide*

*The results showed shells of snails obtained from chitosan yield of 10.8%. Furosemide tablets containing chitosan polymers produce good powder and meets the requirements include the flow time, angle of repose and compressibility index, uniformity of weight, hardness, friability and disintegration time. The Formulation F3 containing (Furosemide with the highest concentration of chitosan) was found to be the best. The test results mainly floating tablet hardness and Buoyancy / floating test showed significantly different results with furosemide tablets containing no polymer chitosan. This suggests that the natural polymer chitosan derived from the shells of golden snails are potentially as the building blocks of making tablets with gastroretentive drug delivery systems.*

**Keywords : Chitosan, Gastroretentif delivery system, Floating tablet furosemida**

---

## Pendahuluan

Keong mas atau siput murbai (*Pomacea canaliculata* L) sangat dikenal di masyarakat Indonesia khususnya Jawa Tengah sebagai hama pengganggu tanaman padi. Cangkrang keong mas mengandung senyawa kitosan yang tergolong kedalam jenis polimer alam yang merupakan produk deasetilasi kitin. Sumber kitin yang melimpah dialam terutama dari golongan *crustaceans* seperti udang, kepiting, *anthropoda*, *mollusca* seperti kerang dan hewan bercangkang lainnya.

Furosemida merupakan diuretika golongan sulfonamida yang digunakan sebagai obat anti hipertensi lini pertama. Furosemida tersedia dipasaran dalam bentuk sediaan tablet. Absorpsi furosemida dalam saluran cerna cepat, ketersediaan hayatinya 60-69 % pada subyek normal, dan  $\pm$  91-99 % obat terikat oleh plasma protein (Siswandono, 1995). Maka terkait dengan kemampuan untuk meningkatkan efek terapi dari furosemida perlu dicari suatu formulasi sediaan furosemida yang dapat membantu meningkatkan ketersediaan hayatinya tersebut. Sistem penghantaran obat gastroretentif dapat menjadi alternatif pemecahan, karena di dalam gastrointestinal, sistem ini dapat mempertahankan waktu kontak obat dengan mukosa gastrointestinal lebih panjang, bioavailabilitas obat akan lebih tinggi, efikasi dari terapi, mengurangi interval waktu pemberian obat, mengurangi dosis terapi dan pada

akhirnya akan meningkatkan kepatuhan pasien.

Cangkrang dan keong mas sendiri pada saat ini masih dianggap sebagai limbah dan tidak memiliki manfaat bagi masyarakat. Kelemahan dari furosemid sebagai obat diuretik pada terapi hipertensi yaitu memiliki ketersediaan hayati yang rendah. Oleh karena itu, menimbulkan ketertarikan untuk memanfaatkan kandungan kitosan dari cangkrang keong mas sebagai polimer dalam pembuatan floating tablet furosemida. Penelitian terkait dengan memanfaatkan cangkrang keong mas sebagai bahan untuk pembuatan tablet furosemida belum pernah dilakukan. Keberhasilan penelitian yang akan dilaksanakan ini selain memberi pengetahuan bagi masyarakat, pengembangan bagi bahan penyusun sediaan tablet, juga diharapkan dapat membantu mengatasi permasalahan dampak pencemaran limbah dari cangkrang keong mas karena sisa limbah dari cangkrang keong mas yang menumpuk di area lahan pertanian dan tidak memiliki nilai ekonomis bagi petani.

## Metode Penelitian

Cangkrang keong mas diperoleh dari wilayah pertanian di Kecamatan Nglorog, Kabupaten Sragen. Furosemide, Karboksi metal selulosa (CMC), Polivinil pirolidon (PVP), Mikrokrystalin selulosa, Natrium bikarbonat, Magnesium stearat dan semua bahan kimia dan reagen teknis

dan analitis dari Lab Pusat Yayasan Pendidikan Farmasi Nasional.

**Isolasi Kitosan dari cangkang keong mas**

Cangkang keong mas dicuci dengan air agar kotoran yang melekat hilang, lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 110°C selama kurang lebih satu jam. Setelah kering kemudian diblender dan diayak menggunakan ayakan no. 100 sehingga diperoleh serbuk dengan ukuran yang sangat halus. Serbuk yang diperoleh digunakan sebagai sampel yang selanjutnya dilakukan proses Demineralisasi, Deproteinasi dan Deasetilasi.

**Pembuatan Tablet**

Sejumlah furosemeda dimasukkan ke dalam mortar, digerus hingga ukuran serbuk homogen dan selanjutnya dilewatkan pada ayakan nomor 100, Kemudian Furosemeda dicampurkan dengan bahan-bahan CMC, MCC, PVP dan Sodium bikarbonat yang sebelumnya juga telah dilewatkan ayakan nomor 100. Selanjutnya campuran tersebut ditambahkan dengan variasi konsentrasi kitosan seperti yang ditunjukkan pada tabel I. Terakhir, massa campuran ditambahkan pelubrikasi dan dicetak menjadi sediaan tablet menggunakan mesin tablet *single punch*.

**Tabel I. Formulasi dari furosemeda floating tablet**

No	Nama Bahan	Komposisi			
		Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1.	Furosemeda	60	60	60	60
2.	CMC	120	120	120	120
1.	Mikrokristalin selulosa	75,5	73	70,5	88
4.	Natrium bikarbonat	25	25	25	25
5.	PVP	5	5	5	5
6.	Kitosan	12,5	15	17,5	--
7.	Magnesium Stearat	2	2	2	2
<b>Total per tablet</b>		<b>300 mg</b>	<b>300 mg</b>	<b>300 mg</b>	<b>300 mg</b>

**Teknik Pengumpulan Data dan Analisis Data**

**Kemampuan alir campuran**

**Sudut Diam**

Uji sudut diam yang digunakan adalah metode tidak langsung, untuk mengukur kemampuan alir serbuk, karena keterkaitan dengan kohesifitas inter-partikel. Serbuk yang dialirkan akan membentuk sudut diam, yang dihitung dengan persamaan :

$$Tg\alpha = \frac{h}{r}$$

Dimana *h* : tinggi dan *r* ; jari-jari

**Bulk densitas**

Bulk densitas didapatkan dari berat massa serbuk "m" menempati volume yang diketahui 'v' dikaitkan dengan hubungan :

$$Pb = \frac{M}{V} \left( \frac{g}{ml} \right)$$

**Tap densitas**

Sampel serbuk ditimbang, kemudian pindahkan ke wadah silinder dan tempatkan pada alat tap densitas, yang dioperasikan sejumlah 100 kali pengetapan. Ini adalah rasio antara berat sampel terhadap volume pengetapan

$$Tap\ densitas = \frac{massa}{volume\ pengetapan}$$

**Carr's Index**

Berdasarkan bulk densitas dan tap densitas , persentase kompresibilitas dari bulk ditentukan dengan menggunakan formula :

$$\% \text{ Kompresibilitas} = \frac{Tap\ densitas - bulk\ densitas}{Tap\ densitas} \times 100$$

**Hausner's Ratio**

Merupakan rasio tap densitas terhadap bulk densitas dari serbuk.

### Evaluasi Tablet

Tablet yang dihasilkan akan diuji kualitasnya meliputi penampilan fisik tablet, Kekerasan Tablet, keseragaman bobot, Friabilitas dan *Buoyancy / floating test*

### Uji Disolusi

Uji disolusi furosemida dari sediaan floating tablet dilakukan secara in vitro, hal ini dilakukan untuk memprediksi pola pelepasan obat secara in vivo. Disolusi juga merupakan suatu evaluasi terhadap peranan eksipien pada pelepasan zat aktif dari sediaan sesuai tujuan pembuatan tablet. Uji disolusi ini dilakukan untuk menggambarkan proses melarutnya suatu obat. Uji disolusi menggunakan alat tipe II (dayung) dengan kecepatan 50 rpm, medium disolusi yang digunakan adalah 900 ml medium dapar fosfat pH 5,8 dengan temperatur diatur pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Konsentrasi furosemida dalam setiap sampel formula yang terdapat kitosan keong mas dan formula yang tidak terdapat kitosan keong mas diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum 277,7 nm.

## Hasil dan Pembahasan

### Isolasi Kitosan dari cangkang keong mas

Kitin yang terdapat dalam cangkang keong mas masih berbentuk sebagai mukopoli sakarida yang berikatan dengan garam-garam anorganik, terutama kalsium karbonat ( $\text{CaCO}_3$ ), protein dan lipida termasuk pigmen-pigmen. Oleh karena itu untuk memperoleh kitin dari cangkang memerlukan proses-proses pemisahan protein (deproteinasi) dan pemisahan mineral (demineralisasi). Kitin yang telah diperoleh dari tahap demineralisasi selanjutnya melewati proses deasetilasi untuk mendapatkan kitosan. Dari hasil demineralisasi diperoleh rendemen kitosan 752 gr atau 37,6 %,

dari tahap deprotenisasi diperoleh rendemen kitosan 298 g atau 14,9 % .



**Gambar 1. Proses Pemurnian Kitosan (demineralisasi, deprotenisasi dan deasetilasi)**

Kitosan akhir yang diperoleh dari proses isolasi cangkang keong mas dari tahap deasetilasi diperoleh rendemen kitosan akhir sejumlah 216 g atau 10,8 %, berbentuk sebuk halus dengan warna kekuningan, memiliki karakter kelarutan yaitu sangat sukar larut dalam pelarut air dan pelarut organik lainnya.

### Pembuatan dan evaluasi granul

Tahap Pembuatan *Floating Tablet Furosemida* diawali dengan pembuatan dalam bentuk campuran serbuk atau granul. Agar dapat menghasilkan sediaan tablet yang baik, maka campuran serbuk atau granul harus memenuhi persyaratan seperti indeks kompresibilitas, waktu alir dan sudut diam. Berdasarkan data tabel II Formula 3 memiliki indeks kompresibilitas yang tinggi dan hausner ratio paling tinggi yang berarti konsentrasi kitosan tertinggi pada formula 3 memiliki pengaruh terhadap kemampuan alir yang paling baik dan kemampuan untuk menjadi massa yang kompak paling baik.

Tabel II. Kemampuan Alir Granul Tiap Formulasi

Formula	Bulk Density (g/cm <sup>3</sup> )	Tap Density (g/cm <sup>3</sup> )	Compressibility Index	Hausner Ratio	Waktu Alir (detik)	Sudut Diam (derajat)
F1	0.54	0.62	3	1.15	1.09	35
F2	0.57	0.63	5	1.11	1.14	34
F3	0.61	0.64	5	1.04	1.22	37
F4	0.63	0.63	4	1.00	1.38	35

### Pembuatan dan evaluasi *Floating Tablet Furosemida*

Pemeriksaan sifat fisik tablet bertujuan untuk mengetahui tablet yang dihasilkan memenuhi persyaratan sehingga akan menghasilkan mutu tablet

yang baik. Tabel III menunjukkan hasil pemeriksaan sifat fisik floating tablet furosemida meliputi: Penampilan Fisik tablet, keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan, waktu hancur tablet, *lag time floating* dan *floating time*.

Tabel III. Parameter Fisik Tablet Tiap Formulasi

Formulasi	Penampilan Fisik Tablet	Keseragaman Ukura (mm)	Keseragaman Bobot (mg)	Kekerasan Tablet (Kg/cm <sup>2</sup> )	Kerapuhan (Percentase)	Waktu Hancur (menit)	Lag Time Floating (menit)	Waktu Floating (Jam)
F1	Tablet breakline, warna putih tulang, Spot hitam terlihat sedikit	0.20	300.5	5.6	0.49	> 60 menit	> 180 menit	48 Jam
F2	Tablet breakline, warna putih tulang, Spot hitam terlihat cukup banyak	0.20	301.0	5.6	0.33	> 60 menit	> 180 menit	48 Jam
F3	Tablet breakline, warna putih tulang, Spot hitam terlihat paling banyak	0.20	300.0	6.0	0.33	> 60 menit	> 180 menit	> 72 Jam
F4	Tablet breakline, warna putih tulang, clear	0.20	301.0	4.1	0.49	38 menit	23 menit	24 Jam

### Penampilan Fisik

Hasil penelitian menunjukkan formula I, II dan III yang mengandung kitosan dengan penampilan fisik Tablet breakline, warna putih tulang, memiliki Spot hitam. Namun spot hitam yang

paling banyak dimiliki formula III yang terdapat kandungan kitosan yang paling besar. Formula IV yang tidak terdapat kitosan memiliki tampilan tablet breakline, warna putih tulang, clear.



Gambar 2. Penampilan fisik tablet

### Keseragaman Bobot

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet untuk semua formula memiliki keseragaman bobot yang baik karena mempunyai harga CV < 5 %. Persyaratan baku untuk tablet tidak bersalut dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg adalah ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 5 % dan tidak boleh satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari 10 % dari bobot rata-ratanya. Data hasil perhitungan menunjukkan bahwa tidak ada satupun tablet yang menyimpang dari persyaratan sehingga semua formula mempunyai keseragaman.

### Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet dapat menggambarkan densitas dan porositas dari campuran serbuk atau granul penyusun yang pada akhirnya akan mempengaruhi langsung dengan waktu hancur dan disolusi tablet yang dihasilkan. Berdasarkan hasil penelitian, formula 1-3 yang mengandung kitosan memiliki kekerasan yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula 4 yang tidak terdapat kitosan.

### Kerapuhan

Tablet yang mudah menjadi serbuk (*cracking*), menyerpih, dan pecah

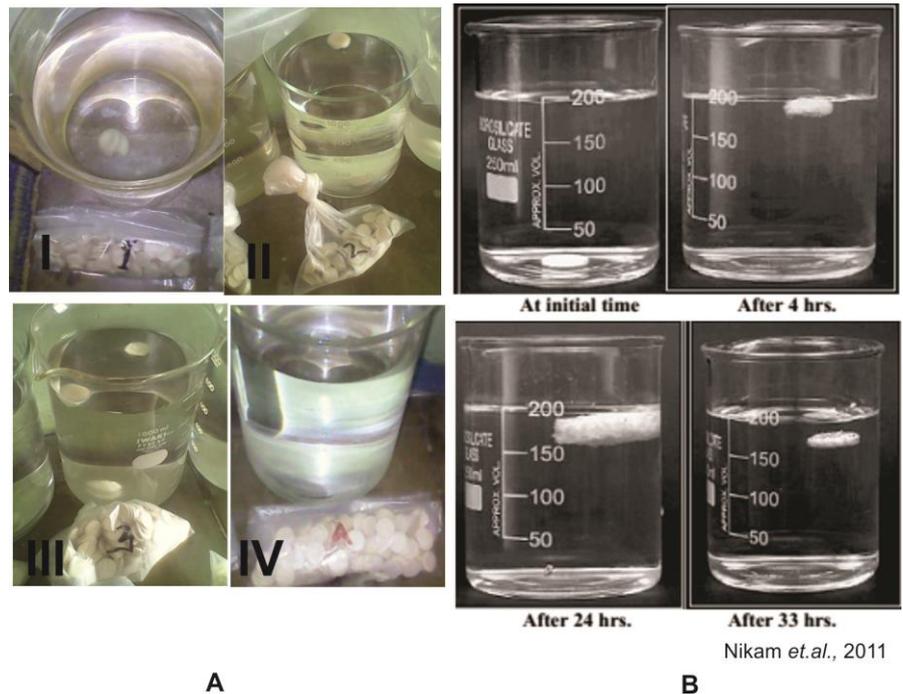
akan menimbulkan variasi pada berat dan keseragaman isi tablet. Tablet yang baik mempunyai nilai kerapuhan tidak lebih dari 1%. Berdasarkan data semua formula telah memenuhi persyaratan kerapuhan yang baik yakni kurang dari 1%.

### Waktu Hancur

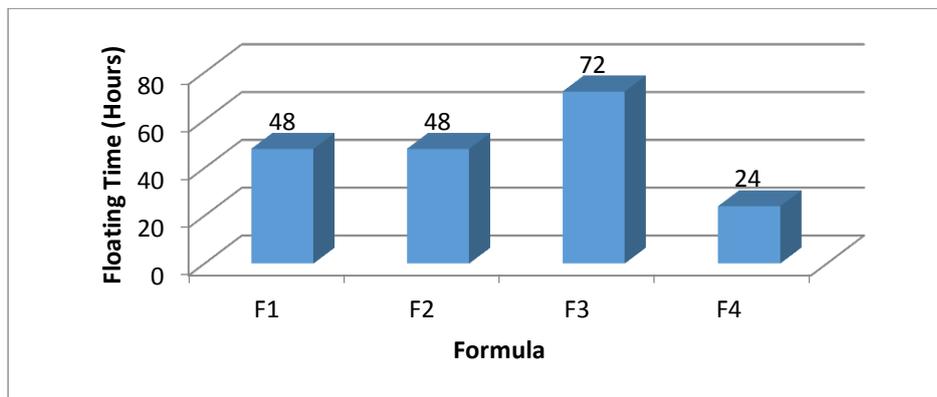
Semakin cepat tablet hancur maka akan semakin cepat pula disolusi obat ke dalam mediumnya. Hasil waktu hancur floating tablet furosemida seperti terlihat pada tabel III, formula I-III yang terdapat kitosan memiliki waktu hancur lebih dari 60 menit, sedangkan formula IV yang tidak diberikan penambahan kitosan dapat hancur pada menit ke 38. Data ini menunjukkan bahwa kemampuan floating tablet furosemida sangat dipengaruhi oleh komponen penyusunnya yang dalam hal ini adanya zat tambahan kitosan memperpanjang waktu hancur dari sediaan tablet.

### Waktu Floating

Pengamatan terhadap uji *floating lag time* dan *floating time* formula 1-4 dalam larutan yang kondisinya disesuaikan dengan kondisi asam lambung pH 1.2 (gambar 3) diperoleh hasil formula 4 dengan *lag time* dan *floating time* yang paling pendek, sedangkan pada formula 1-3 dengan kenaikan konsentrasi kitosan mengakibatkan kenaikan *lag time* dan *floating time*.



Gambar 3. A. *Buoyancy / floating test* Tablet Furosemida hasil penelitian ; B. *Buoyancy / floating test* sumber Nikam *et. al.*, 2011



Gambar 4. Floating Time Formula Disolusi *Floating Tablet* Furosemida

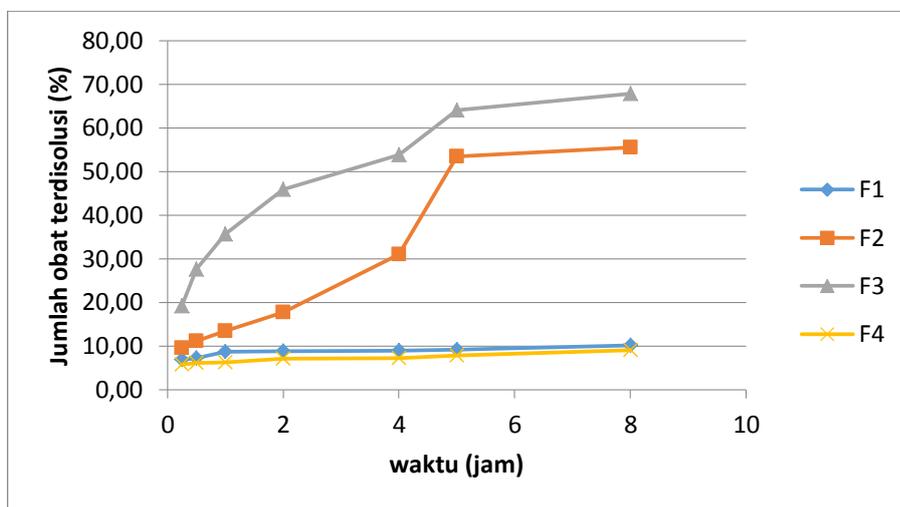
Disolusi merupakan proses dimana suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Laju pelarutan obat dalam cairan saluran cerna merupakan salah satu tahapan penentu (*rate limiting step*) absorpsi sistemik obat. Laju pelarutan obat di dalam saluran cerna dipengaruhi oleh kelarutan obat itu sendiri.

Pada kasus furosemida sendiri, permasalahan bioavailabilitas yang timbul sering dikaitkan dengan laju disolusi furosemid yang rendah. Peningkatan laju

disolusi obat merupakan salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk memperbaiki permasalahan bioavailabilitas. Salah satu metode untuk meningkatkan laju disolusi obat adalah dengan pembentukan dispersi obat yang sukar larut dalam pembawa polimer. Sebagai pembawa polimer yang digunakan pada formula floating tablet disini adalah kitosan yang berasal dari cangkang keong mas. Kemampuan kitosan untuk meningkatkan laju disolusi furosemid dalam sediaan floating tablet dapat diketahui dari kenaikan laju disolusi.

Hasil uji disolusi Dari grafik pada gambar 5 memperlihatkan bahwa laju disolusi formula 3 dengan konsentrasi kitosan paling tinggi jauh lebih tinggi dibandingkan dengan formula tablet

furosemid tanpa mengandung kitosan. Semakin besar perbandingan kitosan terhadap furosemid, semakin tinggi laju disolusinya.



Gambar 5. Kurva profil disolusi formula floating tablet furosemida dengan kitosan 12.5 mg (F1), formula floating tablet furosemida dengan kitosan 15 mg (F2), formula floating tablet furosemida dengan kitosan 17.5 mg (F3), formula floating tablet furosemida tanpa kitosan (F4)

Pada penelitian ini penggunaan kitosan terbukti mampu memecahkan permasalahan bioavailabilitas furosemida yang rendah. Untuk meningkatkan absorpsi dari furosemida yang memiliki sifat praktis atau sangat sukar larut didalam air, furosemida didispersi padat dengan kitosan sebagai pembawa yang mudah larut dalam air. Kitosan merupakan polimer yang responsif terhadap pH. pada pH 7,4, ikatan amin kitosan akan bersifat netral. Namun pada kondisi medium pH 5,5 90 % gugus amin akan terprotonasi membuat kitosan dapat larut pada asam organik. Kelarutan kitosan yang meningkat berbanding lurus dengan meningkat pula kelarutan dari furosemida. Data Tabel 7 dan gambar 16 menunjukkan dengan bertambahnya waktu, terjadi kenaikan kelarutan konsentrasi furosemida. Terbukti juga untuk formula yang tidak mengandung kitosan, konsentrasi kelarutan dari furosemida memiliki nilai yang jauh lebih kecil apabila dibandingkan dengan formula yang didalamnya terdapat kitosan.

## Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, maka diperoleh kesimpulan bahwa Kitosan dapat diperoleh dari cangkang keong mas dengan melalui tahap demineralisasi, deproteinasi dan deasetilasi. Kemampuan kitosan dari cangkang keong mas sebagai polimer untuk pembuatan floating tablet furosemida didukung Karena karakter fisik kitosan yang memiliki berat molekul rendah dan kemampuan tegangan muka. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kitosan dapat meningkatkan waktu floating time, formula 3 konsentrasi kitosan 17.5 mg menghasilkan floating jam lebih dari 72 jam. Begitu pula dengan kenaikan konsentrasi kitosan dalam formula floating tablet berkontribusi dapat meningkatkan laju disolusi furosemid dalam sistem floating tablet.

## Ucapan Terimakasih

Pada kesempatan ini, peneliti ingin mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada berbagai pihak

yang telah membantu terwujudnya penelitian ini meliputi KEMENRISTEK DIKTI yang telah memberikan bantuan dana kepada peneliti untuk melaksanakan penelitian ini, Direktur Akademi Farmasi Nasional atas dukungan yang diberikan dan Berbagai pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

### Daftar Pustaka

- Bardonnnet, P.L., Faivre, V., Pugh, W.J., Piffaretti, J.C., Falson, F, 2006, Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of Helicobacter pylori. *J. Control. Release.* 111, 1 -18
- Chhabra.P., 2004, Antimikrobial and Antioxidant Properties Of Chitosan, Thesis, The University of Georgia
- Clarke E.G.C., 2005, Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Pharmaceutical Press, London.
- Dep Kes RI. 1995. Farmakope Indonesia, edisi IV , 400-402, 1083-1087, Jakarta.
- Direktorat Perlindungan Tanaman Pangan, 2008, Luas Serangan Siput Murbai pada Tanaman Padi Tahun 1997-2006, Rerata 10 Tahun dan Tahun 2007, Direktorat Jenderal Tanaman Pangan, Jakarta.
- Kaur. S. P, Rao. R., Nanda. S., 2011, Amoxicillin: A Broad Spectrum Antibiotic, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, ISSN- 0975-1491, Vol3, Issue 3, 2011
- Litbang. Deptan, 2014, <http://www.litbang.deptan.go.id/berita/one/1629/> diakses tanggal 28 Februari 2014
- Mutschler, Ernst, 1991, *Dinamika Obat*, diterjemahkan oleh Dr . Mathilda B. Widiyanto dan Dr. Anna Setiadi Ranti, edisi V , 571-572, Penerbit ITB: Bandung.
- Nasa. P., Mahant. S., Sharma.D., 2010, Floating Systems:Novel Approach Towards Gastroretentive Drug Delivery System, *International Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 2, Suppl 3.
- Nikam.V.K., Somwanshi.S.B., Dolas R.T., Kashid V.A., Dhamak K.B., Gaware V.M., Khadse A.N., dan Kotade K.B., 2011, A novel gastro retentive controlled release drug delivery system of Verapamil Hydrochloride: Formulation and evaluation, *J. Chem. Pharm. Res.*, 2011, 3(2):932-939
- Jain, S.K., Awasthi, A.M., Jain, N.K., Agrawal, G.P, 2005, Calcium silicate based microspheres of repaglinide for gastroretentive floating drug delivery: Preparation and in vitro characterization. *J. Control. Release.* 107, 300–309.
- Puspawati. N.M., Simpen. I.N., 2010, Optimasi Deasetilasi Khitin dari Kulit Udang dan Cangkang Kepiting Limbah Restoran Seafood Menjadi Khitosan Melalui Variasi Konsentrasi NaOH. Universitas Udayana.
- Rhemya. P.N., Damodharan. N., Priyadarsini. S.G., Prabakaran. K., 2010, Effect Of Various Surfactants On Release Behaviour of Furosemida From Floating Tablets, *International Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 2, Suppl 2.
- Rochima. E, 2005, Aplikasi Kitin Deasetilase Termotabil dari Bacillus Papandayan K29-14 Asal Kawah Kamojang Jawa Barat Pada Pembuatan Kitosan. Tesis. Faleta. IPB
- Raftery. R, O'Brien F. J., and Cryan S.A., 2013, Chitosan for Gene Delivery and Orthopedic Tissue Engineering Applications, *Molecules* 2013, 18, 5611-5647; doi:10.3390/molecules18055611
- Rodrigues. S, Dionísio M., López C.R and Grenha. A., 2012, Biocompatibility of Chitosan Carriers with Application in Drug Delivery *Journal of Functional*

- Biomaterial. 2012, 3, 615-641; doi:10.3390/jfb303061
- Silva .C. L., Pereira J. C., Ramalho. A., Pais A.A.C.C., Sousa J.J.S., 2008, Films based on chitosan polyelectrolyte complexes for skin drug delivery: Development and characterization, Journal of Membrane Science 320 (2008) 268–279
- Suharyanto, 2008, Cangkang Kepiting Sebagai Bahan Penurun Kolesterol Darah, Artikel Ilmiah, Akademi Farmasi Nasional Surakarta
- Sun. K, Li. Z. H., 2011, Preparations, properties and applications of chitosan based nanofibers fabricated by electrospinning, eXPRESS Polymer Letters Vol.5, No.4 (2011) 342–361
- TempoInteraktif,2005, <http://tempo.co.id/hg/nusa/jawamadura/2005/01/03/brk,20050103-27,id.html>, diakses tanggal 28 Februari 2014
- Weska. R.F., Moura. J.M., 2006, Optimazion of Deasetylation in the Production of Chitosan From Shrimp Waste. Journal Food Engineering.
- Wibowo. E., Masamah. A., dan Susilo. E., 2012, Pemanfaatan Kitosan Cangkang Kepiting Sebagai Coating Dalam Menghambat Kemunduran Mutu Buah Tomat (*Solanum lycopersicum L*),PKM, Akademi Farmasi Nasional Surakarta.