



FORMULASI DAN EVALUASI *BEADS* METFORMIN HIDROKLORIDA MENGUNAKAN MATRIKS PAUTAN SILANG KITOSAN-NATRIUM ALGINAT

Dhadhang Wahyu Kurniawan, Vitis Vini Fera Ratna Utami, dan Prisci Permanasari
Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan
Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto

dhadhang.wk@gmail.com

ABSTRAK

Kitosan merupakan salah satu polimer alami yang keberadaannya cukup melimpah, bersifat bioadesif, hidrofilik, nontoksik, kationik, biokompatibel, dan biodegradabel sangat cocok diaplikasikan dalam teknologi farmasi. Kombinasi kitosan (kationik) dengan natrium alginat (anionik) diharapkan dapat meningkatkan sifat mukoadesif kedua polimer tersebut, dapat memperlama waktu kontak obat dengan mukus sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitas obat. Salah satu obat yang bioavailabilitasnya kurang maksimal adalah metformin hidroklorida. Tujuan penelitian ini adalah membuat formulasi *beads* metformin HCl menggunakan matriks pautan silang kitosan-natrium alginat, mengetahui karakteristiknya, dan memperoleh profil pelepasan obatnya. *Beads* metformin HCl dibuat dengan metode gelasi ionik menggunakan senyawa pentaut silang (*crosslinker*) *sodium tripolyphosphate* (STPP). Konsentrasi STPP dibuat bervariasi untuk mengetahui pengaruh penambahannya terhadap karakteristik *beads* metformin HCl. Evaluasi yang dilakukan terhadap *beads* metformin HCl meliputi evaluasi sifat pengembangan (*swelling behavior*), morfologi partikel, persentase obat terjerap, dan uji pelepasan obat secara *in vitro*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *beads* metformin HCl memiliki karakteristik berserat padat, liat, dan kompak seiring bertambahnya konsentrasi STPP. Profil pelepasan metformin HCl dari *beads* memperlihatkan bahwa pautan silang kitosan-natrium alginat dapat digunakan sebagai matriks untuk sediaan dengan pelepasan yang terkontrol. Laju pelepasan obat paling kecil ditemukan pada *beads* dengan penambahan konsentrasi STPP 1,5%, yang dapat melepaskan obat 100% pada waktu setelah jam ke-5.

Kata kunci: *kitosan, natrium alginat, pautan silang, sodium tripolyphosphate (STPP), metformin HCl, pelepasan obat.*

ABSTRACT

Chitosan is a natural polymer is relatively abundant, are bioadhesive, hydrophilic, nontoxic, cationic, biocompatible, biodegradable, and very properly used in pharmaceutical technology. The combination of chitosan (cationic) and sodium alginate (anionic) is expected to increase mucoadhesive properties of both the polymer, the drug may increase the contact time with mucus so that it can improve the bioavailability of drugs. One of drugs that has bioavailability less than the maximum is metformin hydrochloride. This research is aimed to prepare the formulation of metformin HCl beads using cross linkage of chitosan-sodium alginate matrix, knowing its characteristics, and obtain drug release profile. Beads metformin HCl prepared by ionic gelation method using cross-linker sodium tripolyphosphate (STPP). STPP concentration is varied to determine the effect of the addition on the characteristics of metformin HCl beads. Evaluation of metformin HCl beads includes evaluating swelling behavior, particle morphology, drug entrapment efficiency, and the drug release test in vitro. The results showed that the metformin HCl beads has a characteristic dense fibrous, tough, and compact with increasing concentrations of STPP. Profile metformin HCl release from beads showed that cross linkage of chitosan-sodium alginate can be used as a matrix for the controlled release dosage forms. The slowest rate of drug release was found in beads with the addition of STPP concentration of 1.5%, which can release the drug at 100% after the fifth hour.

Keywords: *chitosan, sodium alginate, cross linkage, sodium tripolyphosphate (STPP), metformin HCl, drug release.*



PENDAHULUAN

Tujuan mendesain sistem pelepasan obat secara terkontrol adalah menghantarkan obat pada laju yang sesuai untuk mencapai dan menjaga tingkat obat dalam darah konstan. Laju ini analog terhadap yang dicapai oleh infus intravena secara kontinu, di mana laju obat yang diberikan kepada pasien sama dengan laju eliminasinya. Hal ini berarti bahwa laju penghantaran obat harus tidak tergantung pada jumlah obat yang tersisa di dalam sediaan dan konstan sepanjang waktu (Wai-Yip Lee dan Robinson, 2000). Oleh karena itu, diperlukan pembawa/matriks yang mampu mendukung tercapainya tujuan sistem pelepasan obat secara terkontrol ini. Semua karakteristik pembawa/matriks tersebut dapat ditemukan pada polimer. Beberapa waktu yang lampau, pengelompokan polimer terbagi dalam tiga kelompok besar yaitu polimer larut, polimer biodegradabel atau bioerodibel, dan polimer mukoadesif (Agoes, 2008). Polimer sintesis sering mengalami masalah pada sifatnya yang nonbiokompatibel, nonbiodegradabel, dan mahal. Oleh karena itu, polimer alami menjadi solusi terhadap masalah ini.

Seiring berjalannya waktu, polimer alami yang ada saat ini cukup variatif, bahkan sudah mengarah pada polimer multifungsi, yang dapat bersifat sebagai polimer mukoadesif, polimer inhibisi-enzim, polimer peningkat-permeasi, dan polimer inhibisi-*efflux pump*. Salah satu polimer alami yang termasuk dalam polimer multifungsi adalah kitosan. Kitosan memiliki sifat mukoadesif, peningkat permeasi, dan menghambat enzim (Vigl, 2009).

Kitosan diperoleh dari deasetilasi kitin sehingga menyisakan gugus amino bebas yang dapat menjadikannya bersifat polikationik (Khan et al., 2002). Kitosan telah terbukti memiliki sifat mukoadesif karena adanya interaksi elektrostatis antara kitosan yang bermuatan positif dan permukaan mukosa yang bermuatan negatif. Kitosan memiliki satu gugus amino primer dan dua gugus hidroksil bebas untuk setiap monomernya. Gugus amino bebas dalam kitosan yang membawa muatan positif selanjutnya bereaksi dengan permukaan/mukus yang bermuatan negatif (Bernkop-Schnurch et al., 2004).

Pembentukan kompleks interpolimer kitosan dengan alginat dan natrium karboksimetil selulosa (CMC) juga telah diteliti. Telah dilaporkan bahwa pelepasan obat dari kompleks polimer in situ mampu memberikan efek berkelanjutan lebih kuat daripada sebelum dibuat kompleks. Campuran polimer dapat menggabungkan sifat-sifat dari polimer berbeda, menghasilkan mutu yang sangat bagus untuk sediaan. Bahkan, interaksi polimer kitosan dengan polimer anionik dapat mengurangi konsentrasi kitosan dalam tablet secara signifikan (El-Kamel et al., 2002).

Kitosan dan natrium alginat merupakan polimer alami yang sama-sama memiliki sifat mukoadesif baik. Dengan mengkombinasikan kitosan yang bersifat kationik dengan natrium alginat yang bersifat anionik diharapkan dapat meningkatkan sifat mukoadesif kompleks kedua polimer tersebut. Kombinasi kitosan-natrium alginat selanjutnya dikenal dengan istilah pautan silang kitosan-natrium alginat. Terdapat beberapa metode pembuatan pautan silang kitosan-natrium alginat, salah satunya adalah dengan menambahkan senyawa pentau silang (crosslinker) sodium tripolyphosphate (STPP) (Dogra, 2011). Peningkatan sifat mukoadesif kitosan-natrium alginat diharapkan dapat meningkatkan waktu kontak obat di dalam saluran pencernaan sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut.

Salah satu obat yang bioavailabilitasnya kurang maksimal adalah metformin, suatu senyawa penurun glukosa darah golongan biguanida. Metformin banyak digunakan untuk manajemen terapi diabetes tipe 2. Meskipun mekanisme aksi metformin belum dipahami sepenuhnya, tetapi senyawa ini diketahui dapat mengurangi *output* glukosa hepatis, mengurangi laju penyerapan glukosa usus, dan meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel otot (McEvoy, 2004). Terapi kronis dengan metformin hidroklorida (HCl) dapat menyebabkan masalah, yang paling menonjol adalah dosis menjadi tinggi (1,5 - 2,0 g/hari), bioavailabilitas rendah (60%), dan tingginya insiden efek samping saluran pencernaan (30% kasus).

Berdasarkan hal tersebut di atas, terus dilakukan upaya untuk meningkatkan formulasi sediaan metformin HCl dalam rangka mencapai terapi yang optimal, terutama berfokus pada pelepasan obat secara berkelanjutan/terkontrol. Formula sediaan ini harus diupayakan supaya



obat tinggal lama di dalam perut dan pelepasan obatnya secara perlahan-lahan supaya dapat diabsorpsi secara bertahap di dalam usus. Pelepasan obat yang lambat tetapi lengkap di dalam perut diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, menurunkan dosis, dan menurunkan efek samping di saluran pencernaan. Formulasi multi unit seperti *beads* untuk penggunaan oral diharapkan dapat melepaskan obat pada laju yang dikendalikan dan tinggal di perut dalam waktu lama, sehingga memperkecil terjadinya dosis *dumping* (Patel *et al.*, 2006).

Beads telah dikaji secara luas penggunaannya sebagai sistem penghantaran obat, di mana sistem ini mampu melindungi makromolekul yang sensitif terhadap degradasi enzimatik dan asam, mampu menghasilkan pelepasan obat yang terkontrol, dan mampu mencapai jaringan tubuh yang ditarget (Ofokansi dan Adikwu, 2007). Dengan memformulasikan metformin HCl dalam bentuk *beads* diharapkan dapat memperlama waktu kontak obat dengan mukosa usus sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitas obat. Bioavailabilitas obat sangat penting pengaruhnya terhadap efek terapi obat di dalam tubuh.

METODE ANALISIS

A. Bahan dan Alat Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: kitosan, natrium alginat, metformin hidroklorida, kalium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4), dinatrium hidrogen fosfat (Na_2HPO_4), asam hidroklorida (HCl), natrium hidroksida (NaOH), asam asetat (CH_3COOH), akuades, sodium tripolyphosphate (STPP).

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: timbangan analitik, magnetic stirrer, pH meter, oven, mesin pengempa, dissolution tester merk Erweka DT600, spektrofotometer uv-vis UV-1700 Shimadzu, mikropipet, kertas saring, syringe, scanning electron microscope (SEM), peralatan gelas.

B. Prosedur Percobaan

1. Pembuatan larutan natrium alginat (2%). Natrium alginat ditimbang sebanyak 2 g selanjutnya dilarutkan di dalam 100 mL akuades.
2. Pembuatan larutan kitosan (2%). Kitosan ditimbang sebanyak 2 g kemudian dilarutkan di dalam 100 mL larutan asam asetat 1%.
3. Pembuatan larutan STPP (0,5%). STPP ditimbang sebanyak 0,5 g selanjutnya dilarutkan di dalam 100 mL akuades.
4. Pembuatan larutan STPP (1%). STPP ditimbang sebanyak 1 g kemudian dilarutkan di dalam 100 mL akuades.
5. Pembuatan larutan STPP (1,5%). STPP ditimbang sebanyak 1,5 g selanjutnya dilarutkan di dalam 100 mL akuades.
6. Formulasi beads metformin HCl. Beads metformin HCl dibuat dengan teknik gelasi ionik/ionotropik. Metformin HCl (100 mg) dilarutkan ke dalam 25 mL larutan kitosan (2%). Larutan metformin HCl di dalam kitosan ini selanjutnya dicampur dengan 25 mL larutan natrium alginat (2%) dan diaduk pada kecepatan 500 rpm. 50 mL campuran larutan ini selanjutnya diteteskan secara perlahan-lahan ke dalam 100 mL larutan STPP dan diaduk pada 100 rpm. Setelah pengadukan selama 10 menit, beads yang terbentuk dicuci dengan akuades dan dikeringkan di dalam oven pada temperatur 70°C selama 2 jam (Bhadke, 2006).

Fomula beads metformin HCl dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula *beads* metformin HCl

Bahan	Jumlah		
	F1	F2	F3
Metformin HCl	100 mg	100 mg	100 mg
Kitosan	2%	2%	2%
Natrium alginat	2%	2%	2%
STPP	0,5%	1%	1,5%



7. Evaluasi beads metformin HCl

- a. Evaluasi sifat pengembangan (swelling behaviour) beads metformin HCl. 50 mg beads metformin HCl dikompresi menjadi tablet (disc) berdiameter 5 mm. Tablet uji direndam dalam gelas kimia yang berisi 10 mL 0.1 M dapar fosfat pH 6,8 pada temperatur 37°C. Setiap 5 menit sampai menit ke-25, tablet yang mengembang diambil dari media inkubasi, kelebihan air dihilangkan, dan jumlah serapan air ditentukan secara gravimetrik (Kafedjiiski et al., 2007). Rasio pengembangan selanjutnya dihitung menurut persamaan berikut:

$$\text{swelling ratio} = \frac{W_{ut}}{W_0}$$

Keterangan: W_{ut} adalah berat tablet yang diambil pada waktu t dan W_0 adalah berat awal tablet kering.

- b. Morfologi *beads*. Morfologi permukaan *beads* dianalisis menggunakan *scanning electron microscope* (SEM). Sampel ditempatkan pada *carbon tape* dan *fine gold sputtering* diaplikasikan pada evaporator tekanan tinggi. Tegangan akselerasi diatur selama pemindaian berjalan untuk mendapatkan gambar yang diinginkan. Gambar diambil pada perbesaran yang optimal hingga diperoleh morfologi permukaan yang paling jelas (Ghodake et al., 2010).
- c. Efisiensi penjerapan obat (*drug entrapment efficiency/DEE*). Sebelum dilakukan penentuan DEE, perlu dibuat kurva standar metformin HCl. Kurva standar metformin HCl diperoleh dengan cara dibuat satu seri larutan metformin HCl di dalam dapar fosfat pH 6,8 dimulai pada konsentrasi 0,05 µg/mL. Absorbansi masing-masing konsentrasi diukur dengan spektrofotometer uv-vis pada panjang gelombang 232,5 nm. Data absorbansi yang diperoleh kemudian dibuat grafik terhadap konsentrasi hingga diperoleh persamaan regresi dan kurvanya.

Penentuan DEE dapat dilakukan dengan cara: 50 mg *beads* ditimbang secara akurat dan diserbukkan. Serbuk *beads* dilarutkan dengan 10 mL dapar fosfat pH 6,8. Larutan ini selanjutnya disaring dengan kertas saring Whatman no. 44. Setelah itu, 1 mL diambil dari larutan ini dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang 232,5 nm, menggunakan dapar fosfat pH 6,8 sebagai blanko (Ghodake et al., 2010). Persentase obat terjerap dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$\text{obat terjerap \%} = \frac{\text{massa obat dalam mikropartikel}}{\text{massa obat yang digunakan dalam formula}} \times 100$$

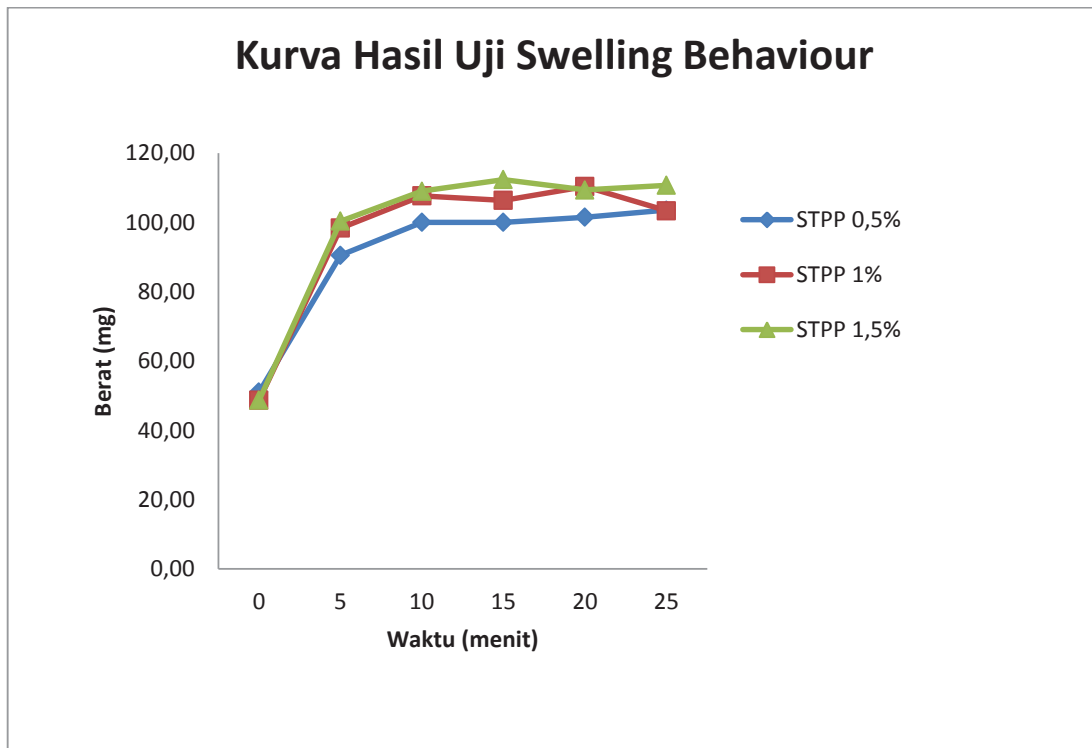
- d. Uji pelepasan obat secara *in vitro*. Uji pelepasan obat dari *beads* dilakukan menggunakan alat disolusi tipe II (dayung). Sejumlah *beads* yang setara dengan 50 mg obat didispersikan dalam 900 mL dapar fosfat pH 6,8 sebagai media disolusi, dijaga pada temperatur $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan diaduk pada 100 rpm. Sebanyak 5 mL sampel diambil setelah menit 10, 20, 30, 40, 50, dan 60, kemudian 2, 3, 4, 5 dan 6 jam serta volume media disolusi yang sama dimasukkan ke dalam labu setiap setelah pengambilan untuk menjaga kondisi *sink*. Sampel yang terkumpul dianalisis secara spektrofotometri pada panjang gelombang 232,5 nm untuk menentukan konsentrasi obat yang ada dalam media disolusi (Ghodake et al., 2010). Uji pelepasan obat secara *in vitro* ini dilakukan rangkap tiga untuk masing-masing sampel.

8. Analisis Data

Analisis data pelepasan obat dilakukan menggunakan perhitungan pengujian disolusi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sifat pengembangan (*swelling behavior*) dapat ditemukan pada hampir semua polimer hidrofilik (hidrogel), sehingga perlu diketahui sejauh mana sifat mengembang polimer tersebut apabila bercampur dengan larutan berair. Kurva hasil uji sifat pengembangan *beads* metformin HCl ditunjukkan pada Gambar 5.



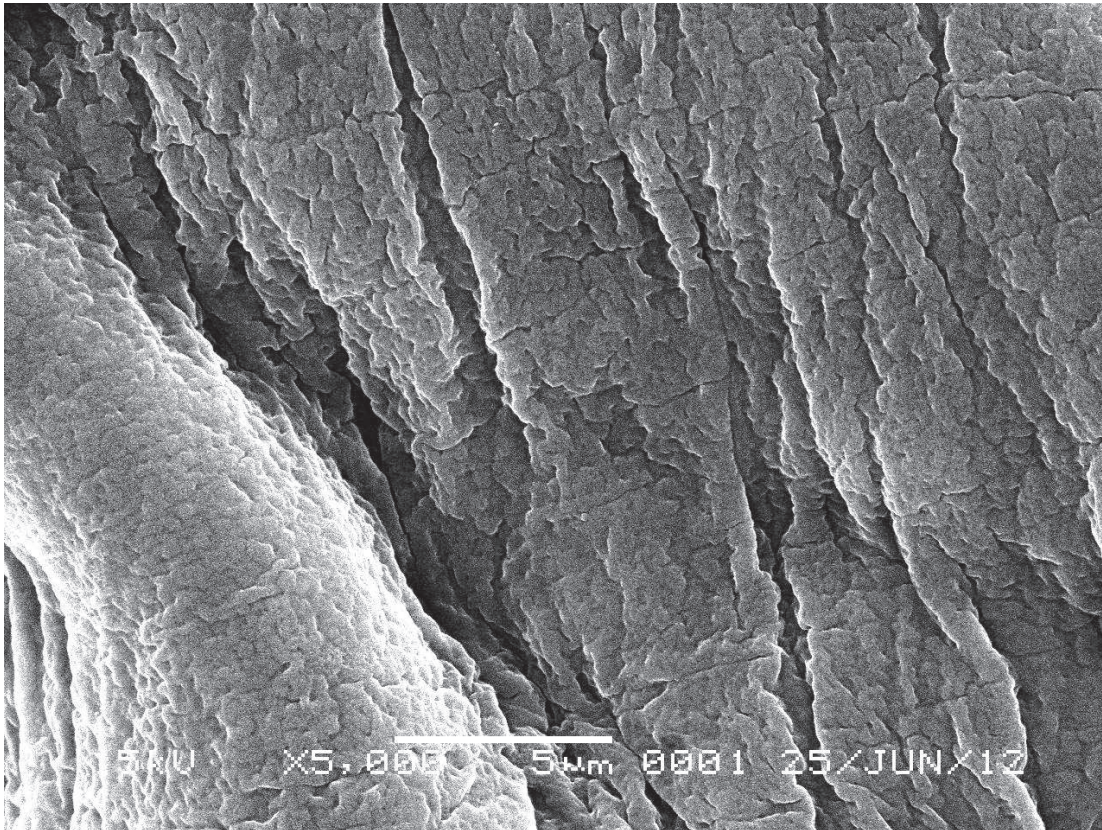
Gambar 5. Kurva hasil uji sifat pengembangan *beads* metformin HCl

Berdasarkan kurva terlihat bahwa sifat mengembang ketiga *beads* metformin HCl dalam larutan air tidak terlalu berbeda. Perbedaan yang kurang signifikan ini menunjukkan bahwa bertambahnya jumlah STPP dalam matriks pautan silang kitosan-natrium alginat tidak memiliki pengaruh pada sifat mengembang kitosan (Kafedjiiski *et al.*, 2005).

Polimer hidrofilik (kitosan) tertaut silang mengembang di dalam air yang memungkinkan mereka dapat mempertahankan struktur mereka. Polimer hidrofilik linier yang berbobot molekul tinggi dapat mengembang dan mudah terdispersi. Sifat pengembangan (*swelling behavior*) tidak hanya memungkinkan untuk mengendalikan pelepasan obat, tetapi juga meningkatkan area permukaan untuk interpenetrasi polimer ke mukus (Andrews *et al.*, 2009).

Berdasarkan hasil penelitian ini, sifat pengembangan dominan sebagai pengendali pelepasan obat. Obat awalnya terdispersi secara homogen dalam matriks polimer kaca (*glassy*). Polimer kaca pada dasarnya kedap dan obat ini kemudian amobil di dalam matriks. Obat tidak mungkin dapat berdifusi dari polimer kaca. Ketika polimer kontak dengan air atau cairan biologis, matriks polimer mulai mengembang dan muncul fase kenyal (*rubbery*) yang mengembang, kemudian molekul obat dapat berdifusi keluar melalui fase kenyal (Andrews *et al.*, 2009).

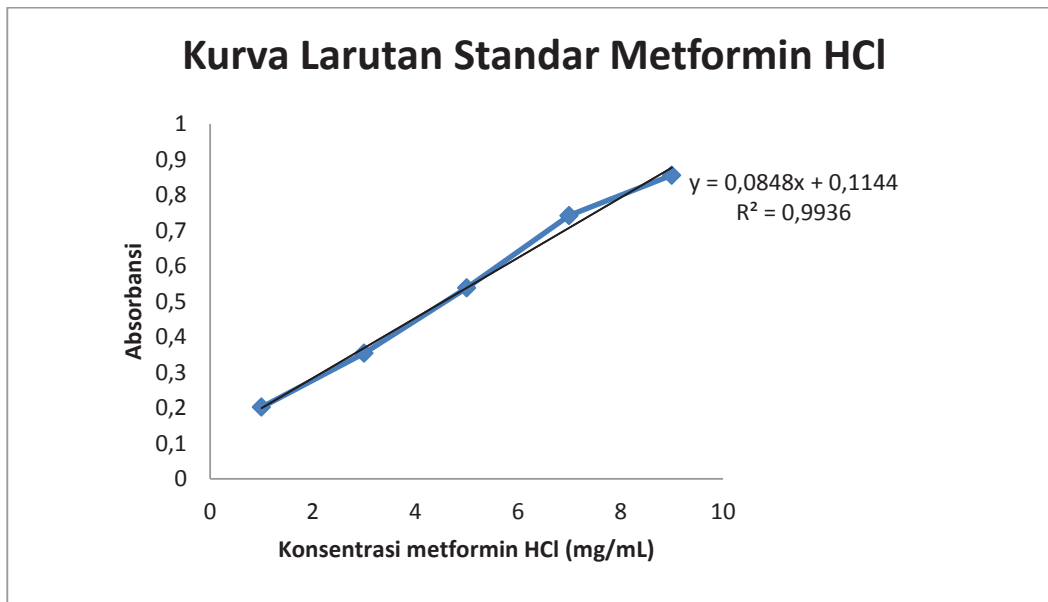
Foto hasil *scanning electron microscope* (SEM) *beads* metformin HCl dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Foto hasil scanning electron microscope (SEM) beads metformin HCl menggunakan penambahan STPP 0,5% perbesaran 5.000 kali.

Setelah dilakukan pengamatan menggunakan *scanning electron microscope* (SEM) diperoleh morfologi *beads* yang berserat cukup padat, liat, dan kompak. *Beads* metformin HCl ini dibuat dengan metode gelasi ionik menggunakan agen pentaut silang *sodium tripolyphosphate* (TPP). Metode ini paling memungkinkan diterapkan untuk pautan silang kitosan. Pada waktu pembuatan *beads*, pH larutan TPP diatur pada angka 6-6,5 supaya bentuk terion negatifnya terdapat dalam jumlah banyak sehingga dapat membentuk gel secara maksimal.

Efisiensi penjerapan obat (*drug entrapment efficiency/DEE*) dapat ditentukan dengan terlebih dahulu harus dibuat kurva larutan standar metformin HCl. Kurva larutan standar metformin HCl ditunjukkan pada Gambar 7. Persamaan regresi yang didapatkan dari kurva standar metformin HCl adalah $y = 0,084x + 0,114$ dengan nilai $R^2 = 0,993$. Persamaan regresi ini digunakan untuk menghitung jumlah obat di dalam *beads*, yaitu dengan memasukkan data absorbansi *beads* ke dalam persamaan regresi tersebut. Absorbansi larutan standar metformin HCl dan *beads* metformin HCl diukur menggunakan spektrofotometer uv-vis pada panjang gelombang maksimum 232,5 nm. Menurut teori, panjang gelombang maksimum metformin HCl adalah 233 nm.



Gambar 7. Kurva standar metformin HCl dalam dapar fosfat pH 6,8

Setelah data absorbansi *beads* dimasukkan ke dalam persamaan regresi, diperoleh hasil perhitungan jumlah obat yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Jumlah metformin HCl dalam *beads*

Obat di dalam	Absorbansi	Jumlah obat dalam <i>beads</i> (mg)
Kitosan-natrium alginat-STPP 0,5%	0,520	76,73
Kitosan-natrium alginat-STPP 1%	0,677	87,13
Kitosan-natrium alginat-STPP 1,5%	0,832	87,45

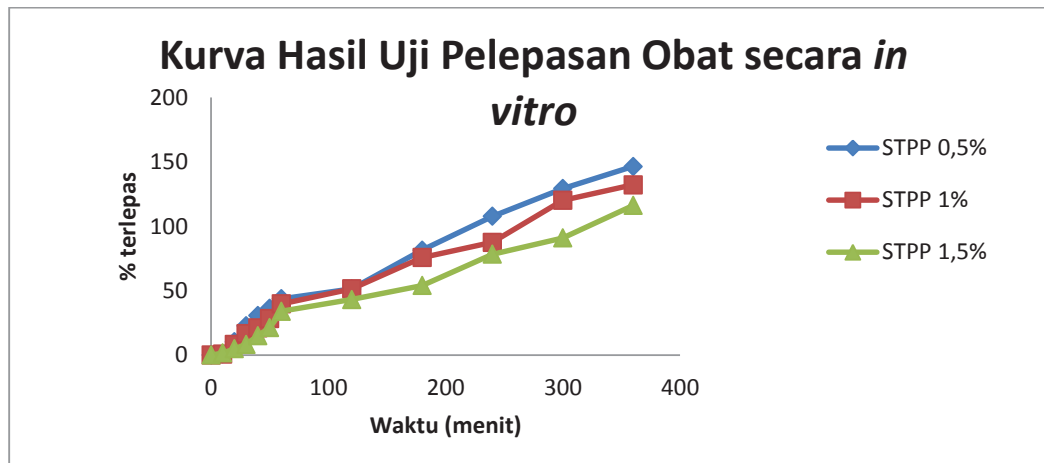
Data jumlah metformin HCl yang ada di dalam *beads* kemudian digunakan untuk menghitung persentase obat terjerap (%). Data persentase obat terjerap dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Data persentase obat terjerap (%)

<i>Beads</i> metformin HCl dengan	Jumlah obat dalam formula (mg)	Obat terjerap (%)
Kitosan-natrium alginat-STPP 0,5%	100	76,73
Kitosan-natrium alginat-STPP 1%	100	87,13
Kitosan-natrium alginat-STPP 1,5%	100	87,45

Hasil perhitungan menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi STPP yang ditambahkan, persentase obat terjerap juga semakin tinggi. Hal ini mengindikasikan bahwa semakin tinggi konsentrasi STPP yang ditambahkan membuat struktur pautan silang kitosan-natrium alginat semakin kompak.

Uji pelepasan obat secara *in vitro* dilakukan menggunakan metode uji disolusi. Hasil uji pelepasan obat secara *in vitro* dapat dilihat pada Gambar 8.



Gambar 8. Kurva hasil uji pelepasan metformin HCl secara *in vitro*

Profil pelepasan metformin HCl menunjukkan bahwa pautan silang kitosan-natrium alginat dapat digunakan sebagai matriks untuk sediaan dengan pelepasan yang terkontrol. Laju pelepasan obat paling kecil ditemukan pada *beads* yang menggunakan pautan silang kitosan-natrium alginat dengan penambahan konsentrasi STPP 1,5%. Terlihat pada gambar, Formula 3 (penambahan STPP 1,5%) melepaskan obat 100% antara jam ke-5 dan ke-6. Formula 2 (penambahan STPP 1%) melepaskan obat antara jam ke-4 dan ke-5. Formula 1 (penambahan STPP 0,5%) melepaskan obat antara jam ke-3 dan ke-4. Hal ini mengindikasikan bahwa polimer dapat membentuk dinding yang kompak dan menunjukkan bahwa mereka memiliki pelepasan obat berkelanjutan untuk jangka waktu yang diperpanjang.

KESIMPULAN

Beads metformin HCl memiliki karakteristik berserat padat, liat, dan kompak seiring bertambahnya konsentrasi STPP. Profil pelepasan metformin HCl dari *beads* menunjukkan bahwa pautan silang kitosan-natrium alginat dapat digunakan sebagai matriks untuk sediaan dengan pelepasan yang terkontrol. Laju pelepasan obat paling kecil ditemukan pada *beads* dengan penambahan konsentrasi STPP 1,5%, yang dapat melepaskan obat sebesar 100% pada waktu setelah jam ke-5.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Unsoed yang telah memberikan dana untuk pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G., 2008, *Sistem Penghantaran Obat Pelepasan Terkendali*, Penerbit ITB, Bandung, 33-34.
- Bernkop-Schnurch, A., Guggi, D., dan Pinter, Y., 2004, Thiolated Chitosans: Development and In Vitro Evaluation of a Mucoadhesive, Permeation Enhancing Oral Drug Delivery System, *Journal of Controlled Release* 94, 177-186.
- Bernkop-Schnurch, A., 2002, Mucoadhesive Polymers in *Polymeric Biomaterials*, Severian Dumitriu (Editor), Marcell Dekker Inc., New York, p. 147-162.



- Bhadke, S.E., 2006, Formulation and Development of Repaglinide Microparticles by Ionotropic Gelation Tehcnique, *Dissertation*, Department of Pharmaceutics K.L.E. Society's College of Pharmacy, Karnataka, India.
- Dogra, S., 2011, A Chitosan-Polymer Hydrogel Bead System for A Metformin HCl Controlled Release Oral Dosage Form, *Thesis*.
- El-Kamel, A., Sokar, M., Naggar, V., dan Al Gamal, S., 2002, Chitosan and Sodium Alginate-Based Bioadhesive Vaginal Tablets, *AAPS PharmSci* 4(4) article 44, 1-7.
- Ghodake, J.D., Vidhate, J.S., Shinde, D.A., dan Kadam A.N., 2010, Formulation and Evaluation of Floating Microsphere Containing Antidiabetic (Metformin Hydrochloride) Drug, *International Journal of PharmTech Research* vol. 2, no. 1., pp 378-384.
- Kafedjiiski, K., Jetti, R.K.R., Foger, F., Hoyer, H., Werle, M., Hoffer, M., dan Bernkop-Schnurch, A., 2007, Synthesis and in vitro evaluation of thiolated hyaluronic acid for mucoadhesive drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics* 343, 48-58.
- Khan, T.A., Peh, K.K., dan Ch'ng, H.S., 2002, Reporting degree of deacetylation values of chitosan: the influence of analytical methods, *J Pharm Pharmaceut Sci* 5(3):205-212.
- Kramer, J., Grady, L.T., dan Gajendran, J., 2005, Historical Development of Dissolution Testing dalam *Pharmaceutical Dissolution Testing* editor Dressman, J dan Kramer, J., Taylor & Francis Group, LLC, 1-2, 15-16.
- McEvoy, G.K (editor), 2004, Metformin hydrochloride in *AHFS Drug Information*, American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Wisconsin, 985.
- Ofokansi, K.C., dan Adikwu, M.U, 2007, Formulation and Evaluation of Microspheres Based on Gelatin-Mucin Admixtures for the Rectal Delivery of Cefuroxime Sodium, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 6(4): 825-832
- Patel, A., Ray, S., dan Thakur, R.S., 2006, In Vitro Evaluation of Controlled Release Floating Drug Delivery System of Metformin Hydrochloride, *Daru* volume 14, no. 2
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, p. 159.
- Shamad, A., Tariq, M., Alam, M.I., dan Akhter, M.S., 2010, Microsphere: A Novel Drug Delivery System dalam *Colloids in Drug Delivery* editor Monzer Fanun, CRC Press, 455-478.
- Sweetman, S.C., 2009, *Martindale, The Complete Drug Reference*, Pharmaceutical Press, UK, p. 453.
- Vigl, C., 2009, Multifunctional Polymeric Excipients in Oral Macromolecular Drug Delivery dalam *Oral Delivery of Macromolecular Drugs*, Andreas Bernkop-Schnurch (editor), Springer Dordrecht Heidelberg London New York, p.137-152.
- Wai-Yip Lee, T. dan Robinson, J.R., 2000, Controlled/Release Drug-Delivery Systems, Chapter 47 dalam *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th edition, Mack Publishing Company, Volume-I, 903-929.