

Fosforilasi pregelatinasi pati garut (*Maranta arundinaceae* L.) sebagai matriks tablet lepas terkendali teofilin

Phosphorylation of pregelatinized maranta starch (*Maranta arundinaceae* L.) as theophyllin tablet matrix controlled release

Effionora Anwar ¹⁾, Dina Yusmarlina ¹⁾, Hasan Rahmat ¹⁾ dan Kosasih ²⁾

¹⁾ Departemen Farmasi, FMIPA-Universitas Indonesia

²⁾ PT. Indofarma

Abstrak

Penelitian ini dilakukan untuk mempelajari pengaruh tingkat konsentrasi pregelatinasi dan pregelatinasi pati garut fosfat sebagai matriks polimer pada profil pelepasan obat. Pregelatinasi pati garut (PPG) dibuat dengan cara memanaskan suspensi pati pada *drum dryer*. Fosforilasi PPG dilakukan dengan mereaksikan PPG dengan Na_2HPO_4 dan NaHPO_4 (2:3).

Produk modifikasi pati garut tersebut diatas masing-masing digunakan sebagai matriks tablet lepas terkendali yang diproses dengan cara kempa langsung. Sebagai model bahan aktif obat hidrofob digunakan teofilin. Uji laju disolusi dilakukan secara terpisah dalam larutan HCl 0,1N (pH 1,8) dan dalam dapar fosfat (pH 7,2), menggunakan metode dayung selama 8 jam. Hasil pengukuran laju disolusi menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$) antara profil pelepasan obat dari matriks polimer yang berbeda tingkat konsentrasi. Kecepatan pelepasan obat ternyata ditentukan oleh tipe dan tingkat konsentrasi polimer di dalam sistem matriks, konsentrasi matriks sebesar 25% menunjukkan kecepatan pelepasan obat yang lebih rendah. Profil pelepasan terlihat cenderung mengikuti kinetika orde-nol dari seluruh tablet matriks, dan pelepasan obat kemungkinan dikontrol oleh kombinasi sistem distribusi difusi dan erosi.

Kata kunci : Pregelatinasi pati garut, lepas terkendali, matriks polimer.

Abstract

The present study was carried out to investigate the effect concentration level of pregelatinized and pregelatinized marantha starch phosphate as matrix polymer on the drug release profile. Pregelatinization starch was made by heating suspension of marantha starch with drum dryer. Phosphorylation of pregelatinized maranta starch was prepared by reacting pregelatinized marantha starch with Na_2HPO_4 and NaHPO_4 (2:3). The modified starch product was used as matrices for tablet controlled release separately by direction compression process. Theophyllin was used as a model drug hydrophobic. The dissolution test was carried out separately in 0,1 N HCl (pH 1,8) and in phosphate buffer (pH 7,2), both for 8 hours by using paddle method. The result showed that there was no significant difference ($P < 0,05$) among the drug release profile from different level concentration of polymeric matrices. The drug release rate was found to be governed by the type and concentration level of polymer in matrix system, polymeric concentration (25%) in matrix, the slower release rate of the drug. Release profile showed a tendency to follow zero-order kinetics from all

matrix tablets, and the drug release may be controlled by combination of diffusion and erosion delivery system.

Key words: pregelatinized maranta starch phosphate, controlled release, polimeric matrices.

Pendahuluan

Indonesia kaya akan sumber tanaman penghasil pati, sayangnya pemanfaatannya sebagai eksipien dibidang farmasi masih sangat kurang. Pati umumnya hanya digunakan dalam sediaan padat seperti tablet sebagai pengisi, penghancur (Cunningham, 1999), dan pengikat setelah berbentuk pasta kanji bagi tablet yang dibuat dengan cara granulasi basah (Wade and Weller, 2000).

Rak *et al.* (1983) dan Van Aerde & Remon (1988) telah mempelajari kemungkinan penggunaan modifikasi pati yang melibatkan panas untuk digunakan dalam formula sediaan lepas terkendali. Herman and Remon (1989) menemukan bahwa pregelatinasi pati sempurna yang kandungan amilosa maksimum 25% dapat membentuk lapisan gel yang kuat sehingga dapat digunakan dalam tablet dengan pelepasan yang diperpanjang (*sustained release*). Hal itu dibantah oleh Michailova *et al.* (1998), karena amilosa yang terdapat dalam massa matriks dapat menurunkan kohesi dari gel dan mempercepat erosi dari lapisan gel. Menurut Lenaerts *et al.* (1998) dan Mulhbacher *et al.* (2000) senyawa *cross-linked* pati yang mempunyai kandungan amilosa tinggi dapat digunakan sebagai matriks sediaan lepas terkendali dengan kandungan obat jumlah besar (20-60%). Ternyata matriks tersebut di atas dapat mengontrol pelepasan obat lebih dari 24 jam. Oleh sebab itu fosforilasi pregelatinasi pati garut dapat diharapkan mempunyai sifat seperti di atas, karena mempunyai struktur yang lebih kuat dan dapat membentuk gel. Salah satu ciri dari senyawa polimer hidrofilik sebagai matriks material dalam formula sediaan lepas terkendali adalah kemampuannya mengembang dan dapat membentuk gel (Alderman, 1984; Risbut *et al.*, 2000).

Pati yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai eksipien dalam industri farmasi diantaranya pati garut, karena mempunyai kadar amilosa yang relative tinggi yaitu 29,03-31,34% (Richana *et al.*, 2000), karena pati yang mengandung amilosa tinggi dapat digunakan sebagai bahan baku pati berikatan silang (*cross-*

linked) yang terbukti dapat digunakan sebagai matriks untuk sediaan lepas terkendali (Mulhbacher *et al.*, 2001).

Dalam penelitian ini dicoba memperbaiki sifat pregelatinasi pati garut dengan cara mereaksikannya dengan garam ortofosfat (campuran garam mono, di-Na fosfat) untuk menghasilkan senyawa yang dapat membentuk gel yang kuat (Solareks, 1986), sehingga dapat digunakan sebagai matriks material sediaan lepas terkendali.

Tujuan penelitian ini adalah melakukan fosforilasi pregelatinasi pati garut yang dapat digunakan sebagai polimer matriks tablet lepas terkendali, dengan menggunakan teofilin sebagai obat.

Metodologi Penelitian

Bahan dan alat

Pati Garut diperoleh dari Prof. Dr. Tri Susanto, M.A., Fak. Tek. Pertanian Universitas Brawijaya, Malang yang berasal dari industri rakyat Malang binaan Univesitas Brawijaya, teofilin anhidrat (Hunan Pharmaceutical Factory) HPMC (Shin-Etsu), NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, Na OH, HCl (Merck Chemical Co., Germany), Asam Stearat, Talec, (Takehara,Kagaku Kogyo Co LTD, Japan), dan Lactose Spray Dried (DMV International). Perekasi yang digunakan berkualitas pro analisis (Merck Chemical Co., Germany)

Cara penelitian

Pembuatan pregelatinasi pati garut (PPG) (Effionora *et al.*, 2004)

Pati garut ditentukan kualitasnya sebagai berikut; kadar amilosanya (AOAC,1984), suhu gelatinasi (Juliano, 1964), kadar air, dan kadar abu (Anonim,1995). Selanjutnya pati garut dimodifikasi menjadi pregelatinasi pati garut dengan cara mengeringkan suspensi pati sebanyak 50% (w/v) dengan *double drum dryer* pada suhu 80 ± 5°C hingga menghasilkan lapisan tipis yang kering. Kemudian dilakukan penghalusan dan diayak dengan ayakan mesh 100.

Fosforilasi pregelatinasi pati garut (PPGF) (Solareks, 1986). Pregelatinasi pati garut direaksikan dengan campuran NaH₂PO₄ dan Na₂HPO₄ (2 : 3). Campuran diaduk selama 10-30 menit, selanjutnya dipanaskan selama 30 menit pada suhu 120°C, dan dikeringkan dengan menggunakan *double drum dryer*

pada suhu $80 \pm 5^\circ\text{C}$ hingga menghasilkan lapisan tipis yang kering. Lapisan tipis tersebut dihaluskan dan diayak dengan ayakan mesh 100.

Karakterisasi PPG dan PPGF

Karakter pregelatinasi pati garut yang diamati adalah; sifat *Birefringence* dilihat dengan mikroskop yang dilengkapi sinar yang dapat berpolarisasi; kompresibilitas diukur dengan cara mengukur vol bahan sebanyak 100g, gelas ukur yang berisi sampel diletakkan pada *tapping* (Stampvolumeter-JEL), dilakukan pengetukan 300 kali, ukur volume akhir, laju alir ditentukan dengan *flow-meter* (Erweka CDT) waktu yang diperlukan oleh massa mengalir melalui corong dicatat (g/det), dan sudut diam ditentukan menggunakan *flow-meter* (Erweka CDT) Viskositas ditentukan dengan Viscometer Brookfield Synchroelectric, USA, dan kekuatan gel diukur dengan Penetrometer Water Herzog GmbH.

Pembuatan tablet lepas terkendali teofilin

Dibuat tablet lepas terkendali teofilin dengan dosis 250 mg dan bobot ± 700 mg, dengan enam formula (Tabel I). Pada penelitian ini digunakan HPMC sebagai pembanding karena sudah umum digunakan sebagai matriks dalam pembuatan sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi, khususnya sediaan lepas terkontrol (Bravo *et al.*, 2002; Talukdar *et al.*, 1996).

Evaluasi massa tablet

Setelah semua bahan dicampur dan diaduk di dalam *mixing chamber*, maka massa yang dihasilkan dievaluasi, agar tidak terjadi kegagalan dalam proses pencetakan tablet. Parameter yang digunakan untuk mengevaluasi massa tablet meliputi; kompresibilitas, laju alir dan sudut diam dilakukan dengan metode yang sama dengan metode karakterisasi PPG dan PPGF yang diutarakan dimuka. Selanjutnya dilakukan pencetakan tablet secara cetak langsung pada mesin cetak tablet Erweka AR 400.

Evaluasi tablet

Terhadap semua tablet yang dihasilkan dilakukan evaluasi yang meliputi; penampilan umum (Lachman,1986) ; uji keragaman bobot tablet, uji keseragaman ukuran, uji keseragaman kandungan (Anonim, 1995) ; uji kekerasan tablet pada mesin Erweka TBH 28; uji keregaran tablet pada mesin Erweka TAR (Lachman,1986), pengukuran kadar teofilin menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Shimadzu UV-265) (Anonim, 1995).

Uji disolusi (FI ed IV, 1995)

Uji pelepasan obat dari matriks tablet dilakukan dengan alat disolusi model USP 2 dengan metode dayung yang diputar dengan kecepatan 50 rpm. Sampel obat yang lepas ke dalam medium disolusi diambil pada jam ke 1, 2, 3, 4, 6 dan 8. Volume medium yang digunakan adalah 900 ml dan volume yang telah diambil diganti dengan medium baru sejumlah volume yang sama. Suhu medium disolusi adalah $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Sampel diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 270,9 nm. Medium disolusi yang digunakan adalah larutan asam klorida pH 1,2 untuk satu jam pertama dan tujuh jam berikutnya larutan fosfat pH 6,0.

Hasil Dan Pembahasan

Pembuatan pregelatinasi pati dan pregelatinasi fosfat dan karakteristiknya

Pati garut yang digunakan untuk membuat pregelatinasi pati mempunyai kualitas sebagai berikut; kadar amilosa 24,22%, lebih tinggi dari yang telah dilaporkan Swinkels (1985) yaitu 20%, tetapi lebih rendah dari pati garut yang dilaporkan Richana (2000) sebesar 29,03 - 31,34%. Perbedaan tersebut dapat disebabkan oleh perbedaan tempat tumbuh, jenis varietas, iklim, dan umur panen. Menurut Juliano (1964) pati yang tergolong dalam *high amylose* mempunyai kandungan amilosa sebesar

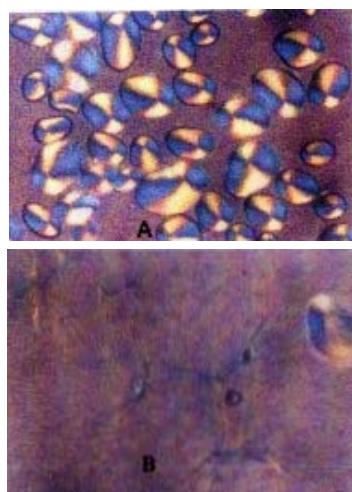
Tabel I. Komposisi formula tablet lepas terkendali teofilin

| Komponen | FORMULA (mg) | | | | | |
|---------------|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | I | II | III | IV | V | VI |
| Teofilin | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 |
| PPG | 175 | | | 245 | | |
| PPGF | | 175 | | | 245 | |
| HPMC | | | 175 | | | 245 |
| Pati singkong | 254 | 254 | 254 | 184 | 184 | 184 |
| Asam stearat | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| Talc | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 |
| Berat total | 700 | 700 | 700 | 700 | 700 | 700 |

Keterangan : PPG= Pregelatinasi Pati Garut, PPGF= Pregelatinasi Pati Garut Fosfat
HPMC = Hidroksil Propil Metil Selulose

10 hingga 30. Kadar air sebesar 16,68%, masih dalam kisaran yaitu 15-20% (Wade dan Weller, 2000), pentingnya penetapan kadar air disini adalah untuk proses selanjutnya. Kandungan kadar abu sebesar 0,44%, kadar abu yang cukup tinggi ini kemungkinan disebabkan proses pembuatan yang kurang bersih. Suhu awal gelatinasi 72° C dan suhu maksimum 78° C yang diperoleh dari hasil pengukuran, selanjutnya merupakan acuan dalam pembuatan PPG.

Ciri terbentuknya PPG dapat dilihat dari bentuk partikelnya, yaitu dengan hilangnya *birefringence* (Gambar 1). *Birefringence* adalah suatu bentuk granul pati normal yang membentuk dua warna bersilang pada permukaan akibat dilewatkan sinar yang berpolarisasi, disebabkan oleh adanya perbedaan indeks refraksi dalam granula pati. Hilangnya sifat *birefringence* bersamaan dengan pecahnya granula pati saat proses pengeringan dengan alat *drum dryer*. Dari gambar tersebut masih terlihat adanya granula



Gambar 1. A = Pati Garut asli (P=400),
B = Pregelatinasi pati garut (P=400)

Tabel II. Hasil uji karakter PPG dan PPGF.

| Karakter yang ditentukan | Hasil | |
|--------------------------|-------|-------|
| | PPG | PPGF |
| Kadar air (%) | 11,41 | 8,67 |
| Ph | 7,86 | 5,85 |
| Kompresibilitas (%) | 19,05 | 18,11 |
| Laju alir (g/det) | 0,8 | 2,6 |
| Sudut diam (°) | 38,11 | 35,35 |
| Viskositas (cps) | 1800 | 3400 |
| Kekuatan gel g/cm | 29,6 | 31,2 |

yang masih utuh, hal itu menunjukkan pregelatinasi yang terjadi tidak menyeluruh (gelatinasi sebagian).

Hasil uji karakterisasi pati modifikasi dapat dilihat pada Tabel II. Hasil pengukuran viskositas (Tabel II) menunjukkan bahwa pati garut terfosforilasi memiliki viskositas yang lebih tinggi dari pati garut terpregelatinasi. Pada PPGF molekul amilosa dan amilopektinnya diikat oleh ikatan mono-ester.

Ikatan tersebut lebih kuat, sehingga gel yang dihasilkan lebih kuat, dibandingkan dengan ikatan hidrogen antar gugus hidroksil pada PPG yang membuat jarak molekul amilosa dan amilopektin menjadi dekat jika didispersikan dalam air, pH PPG dan PPGF memenuhi syarat USP yaitu pH 4,5 sampai 7 (Wade dan weller, 2000). Penurunan pH PPGF disebabkan oleh terlepasnya ion H⁺ dari NaH₂PO₄ pada proses fosforilasi.

Kompresibilitas yang baik untuk bahan penolong sediaan tablet antara 12 – 21 % (Lachman, 1986), dengan demikian kompresibilitas PPG dan PPGF memenuhi persyaratan, tetapi laju alir PPGF lebih baik dari PPG.

Hasil pengukuran kekuatan gel menggunakan alat penetrometer menunjukkan bahwa gel PPGF memiliki kekentalan lebih tinggi dari gel PPG. Kekuatan gel menggambarkan daya tahan gel terhadap tekanan luar dan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya.

Hasil evaluasi massa tablet dapat dilihat pada Tabel III. Berdasarkan data Tabel III terlihat bahwa laju alir massa tablet menggunakan PPGF lebih baik dari PPG dan HPMC. Secara keseluruhan PPGF mempunyai karakter yang mendekati HPMC dilihat dari ketiga karakter yang diukur di atas, sedangkan PPG dilihat dari laju alir dan kompresibilitas kurang menguntungkan

Evaluasi Tablet

Keenam formula tablet memiliki penampilan fisik yang baik, yaitu permukaan halus, rata dan berwarna putih. Hasil evaluasi tablet teofilin keseluruhan dapat dilihat pada Tabel IV.

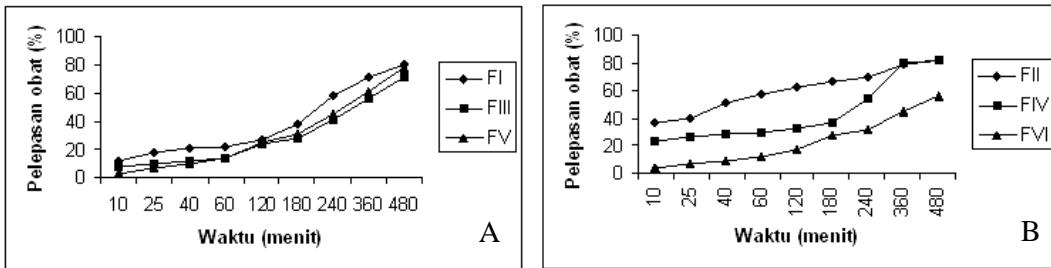
Dari Tabel IV terlihat bahwa keragaman bobot semua tablet memenuhi persyaratan yang

Tabel III. Hasil evaluasi massa tablet

| Parameter | Formula | | | | | |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | I | II | III | IV | V | VI |
| Laju alir g/ dt | 1,84±0,2 | 0,72±0,2 | 5,35±0,1 | 3,92±0,4 | 3,43±0,2 | 2,45±0,0 |
| Sudut diam (°) | 35,45±1,3 | 30,21±0,3 | 32,20±0,7 | 30,35±0,2 | 34,85±1,8 | 32,65±0,3 |
| Kompresibilitas (%) | 20,36±0,6 | 22,21±1,2 | 18,11±0,3 | 17,65±1,0 | 15,20±0,0 | 12,76±1,2 |

Tabel IV. Hasil evaluasi tablet teofilin

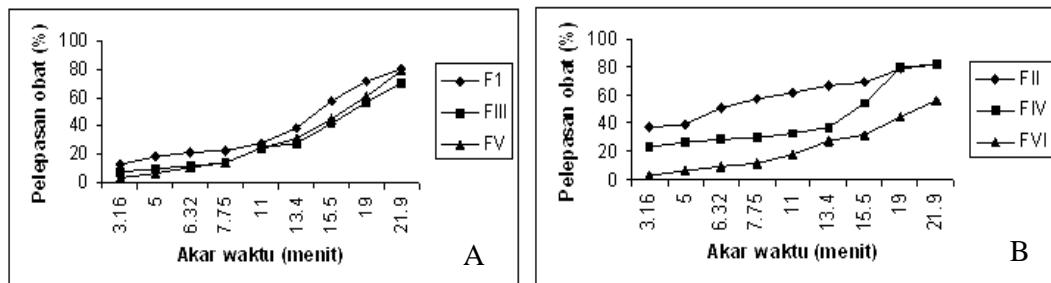
| Parameter | Formula | | | | | |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | I | II | III | IV | V | VI |
| Bobot (mg) | 704,9±1,0 | 706,4±0,9 | 700,8±0,9 | 704,8±0,4 | 703,2±0,9 | 707,5±0,3 |
| Diameter(mm) | 13,1±0,0 | 13,1±0,0 | 13,1±0,0 | 13,1±0,0 | 13,1±0,0 | 13,1±0,0 |
| Tebal (mm) | 4,2±0,0 | 4,8±0,0 | 4,1±0,0 | 4,5±0,0 | 4,4±0,0 | 4,9±0,0 |
| Kekeras (Kp) | 9,5±0,2 | 11,0±0,0 | 10,00±0,2 | 10,6±0,0 | 10,3±0,3 | 10,0±0,2 |
| Keregaran(%) | 0,54±0,4 | 0,75±0,2 | 0,28±0,0 | 0,22±0,0 | 0,28±0,0 | 0,17±0,0 |
| Kadar (%) | 98,5±0,02 | 98,1±0,01 | 98,5±0,01 | 94,9±0,03 | 98,1±0,01 | 94,9±0,02 |



Gambar 2. Pelepasan teofilin dari (A) 25% bahan matriks, (B) 35% bahan matriks (1 jam pada pH 1,2, dan 7 jam pada pH 6,0)

Keterangan grafik :

A : F I : $Y = 72,4117 + 0,3013 X$ $r = 0,9711$, F III : $Y = 69,9987 + 0,2424 X$ $r = 0,9608$, F V : $Y = 13,6279 + 0,2682 X$ $r = 0,9995$. B : F II : $Y = 113,9934 + 0,2187X$, $r = 0,9165$, F IV : $52,3858 + 0,3384X$, $r = 0,9738$, F VI : $11,7387 + 0,2767 X$, $r = 0,9966$



Gambar 3. Pelepas teofiline berdasarkan akar waktu dari (A) 25% bahan matriks, (B) 35% bahan matriks (1 jam pada pH 1,2, dan 7 jam pada pH 6,0).

Keterangan grafik :

A: F I : $Y = 9,3669X - 10,3614$, $r = 0,9755$, F III : $Y = 8,4213X - 22,9461$, $r = 0,9788$, F V : $Y = 9,9533X - 37,7858$, $r = 0,9859$, B : F II : $Y = 83,7613 + 5,8599X$, $r = 0,9710$, F IV : $14,6978 + 8,2718X$, $r = 0,9414$, F VI : $6,9439X - 21,1295$, $r = 0,9889$.

ditunjukkan oleh koefisien variasi bobot yang berkisar antara 0,9-1,0 %. Diameter tablet terlihat sama tidak ada menimpangan, sedangkan ketebalan terdapat perbedaan antar formula, hal itu erat kaitannya dengan sifat kompresibilitas massa tablet. Kekerasan tablet terlihat sedikit tinggi yaitu 9 Kp, umumnya tablet tanpa salut mempunyai kekerasan berkisar antara 4-7 Kp Lieberman *et al.* (1989). Akan tetapi untuk tablet dengan lepas yang diperlambat hal tersebut masih dapat diterima selama tidak mengganggu pelepasan obat sesuai dengan apa yang diinginan.

Keregasan berbanding terbalik dengan kekerasan, semakin keras tablet maka semakin kecil nilai keregasannya. Keregasan tablet yang dapat diterima adalah kurang dari 1% (Lachman 1986). Ternyata semua formula tablet menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan.

Persyaratan kandungan teofilin dalam tablet menurut USP XXIII, adalah sebesar 94,0 -106,0%. Secara keseluruhan tablet teofilin dari semua formula berdasarkan hasil data evaluasi dapat dinyatakan memenuhi persyaratan tablet.

Laju disolusi

Dari Gambar 2 dan 3, terlihat hubungan antara persentase pelepasan obat terhadap waktu mendekati linier (r rata-rata diatas 0,96 kecuali F IV), baik yang dilepaskan dari tablet yang mengandung bahan matriks 25% atau 35%, adanya penyimpangan kemungkinan hanya disebabkan oleh faktor teknis. Gambar tersebut menunjukkan pelepasan obat mengikuti kinetika orde nol.

Pada penelitian Bravo *et al.* (2002), menunjukkan bahwa bahan tambahan lain seperti pati ke dalam formula matriks tablet lepas terkendali ternyata dapat mempengaruhi kecepatan pelepasan obat. Penambahan 17% tepung jagung pada HPMC sebagai matriks dapat mempercepat pelepasan zat aktif kedalam medium cairan. Hal yang sama terjadi pada penelitian ini (Gambar 2). Pelepasan teofilin lebih cepat pada penambahan 36,29% pati singkong pada HPMC, dibandingkan yang ditambahkan 26,29%. Tetapi sebaliknya penambahan pati singkong yang lebih tinggi pada PPGF dapat memperlambat pelepasan zat aktif,

tetapi tidak pada PPG yang terlihat hampir tidak ada pengaruhnya.

Hubungan antara jumlah pelepasan obat dengan waktu yang linier menunjukkan bahwa pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan yang linier antara jumlah pelepasan obat dengan akar waktu menunjukkan pelepasan obat dikontrol oleh diffusi (Lipidus dan Lordi, 1968). Hal tersebut di atas menunjukkan bahwa pelepasan obat ke dalam cairan konstan pada interval waktu tertentu, $Q=kt$, sesuai dengan keinginan, karena jumlah obat dalam cairan tubuh tidak berfluktuasi, dan dapat bertahan lama tidak seperti obat dengan pelepasan segera (Hennink, et al, 2004). Bila diasumsikan pengukuran laju dissolusi selama 8 jam merupakan $Q_{0,5}$ yang melepaskan obat berkisar antara 45-75% (Banakar,1992), maka formula tablet teofilin yang dibuat dengan PGF 25%, dan HPMC 35% melepaskan obat 70,7% dan 56% berturut-turut, berarti formula tablet tersebut dapat mengontrol pelepasan obat sekitar 16 jam, dan ternyata tidak ada perbedaan yang signifikan ($P<0,05$) antara profil pelepasan obat dari matriks polimer yang berbeda konsentrasi. Akan tetapi formula yang dibuat dengan PPG tidak memenuhi persyaratan untuk sediaan lepas terkendali, karena mempunyai nilai $Q_{0,5} > 75\%$, yaitu untuk formula I 80,1% dan formula II 81,6%.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa fosforilasi pregelatinasi pati garut dapat digunakan sebagai polimer matriks untuk tablet controlled release. Kinetika pelepasan mengikuti orde-nol yang dikontrol oleh erosi dan diffusi dari matriks.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Prof. Dr. Tri Susanto, M.A., Fak. Tek. Pertanian Universitas Brawijaya, Malang, yang telah membantu pengadaan pati garut.

Daftar Pustaka

- Alderman, D.A., 1984, A review of cellulose ether in hydrophobic matrices for oral controlled release dosage form. *Int. Pharm. Technol. Prod.* 5,1-9.
- Anonim. 1995. Farmakope Indonesia. Edisi IV. Depkes RI, Jakarta. 107-108.
- Association of Official Analytical Chemists, 1984, Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists, 14th ed. AOAC, Inc . Arlington, Virginia
- Banakar, U.V., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker, New York, 319-322.
- Bravo, S.A., Larmas, M.C., and Salomón,C.J., 2002, In-vitro studies of diclofenac sodium controlled-release from biopolymeric hydrophilic matrices. *J.Pharm Pharm Sci*, 5(3), 213-219.
- Cunningham, C.R., 1999, Maize starch and superdisintegrants in direct compression formulation. *Pharm Manufac Rev.*, 12, 22-24.
- Effionora,A., Arry, Y., and Helen, C., 2004, Kemampuan pregelatinasi pati singkong mensubstitusi mikrokristal selulosa sebagai eksipien tablet yang dibuat dengan cara cetak langsung. *Sains Indonesia*, 9(1), 8-11.
- Hennink, W.E., De Jong, S.J., Bos, G.W., and Veldhuis, T.F.J., 2004, Van Nostrum, C.F.Biodegradable dextran hydrogels crosslinked by stereocomplex formation for the controlled release of pharmaceutical protein, *Int. J. Pharm.*, 277, 99-104,
- Herman, J. Remon, J.P., 1989, Modified starches as hydrophilic matrix for controlled oral delivery.II. In *vitro* drug release evaluation of thermally modified starches.*Int J. Pharm.* 56, 65-70.
- Juliano, B.O., 1964, Studies on the physicochemical properties of rice. *J. Agric. Food. Chem.*,12, 131-137.
- Lachman L., Herbert A.L., and Joseph L.K. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia, 197-223.
- Lenaerts V., Moussa I., Dumoulin Y., Mebsout F., Chouinard F., Szabo P., Mateescu, MA, Cartilier L., and Marchessault R., 1998,Cross-linked high amylase starch for controlled Release of drug. *J. Contr. Rel.*, 53, 225-234.
- Lieberman, H. A., L. Lachman, and J. B. Schwartz. 1989. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Vol.1. 2nd ed. Marcel Dekker, Inc, New York, 93-113.
- Lipidus, H. and Lordi, N.G., 1968, Drug release from compressed hydrophilic matrix.*J. Pharm. Sci.* 57(8),1292-1301.
- Michailova, V., Titeva, S., and Minkov E.,1998, Influence of pH on molsidomine release from unlimited swelling hydrogel matrix. Proc. 2nd Word Meeting APGI/APV, 321-322.
- Mulhbacher, J., Ispas-Szabo, P., Lenaerts V., and Mateescu, M.A.,2001, Cross-linked high amylose starch derivatives as matrix for release control from high drug loading. *J. Contr.Rel.*, 76, 51-58.
- Rak, J. Chalabala,M., Mandak,M, 1983, Modified starch-New auxiliary substances in the production of tablets. *Acta Fac Pharm*, 37, 5-27.
- Richana, N. P., Lestari, N. C., and Widowati, S., 2000, Karakterisasi bahan berpati (tapioca, garut, dan sagu) dan pemanfaatannya menjadi glukosa cair. Pros. Sem.Nas Ind. Pangan, Surabaya, 10-11 Oktober, 396-406.
- Risbud, M.V., Hardikar, A.A, Bath, S.V., Bhonde, R.R., 2000, pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. *J. Con. Rel.*, 68, 23-30.
- Solarek D.B, 1986, Phosphorylated Starches and Miscellaneous Inorganic Ester, in *Wurzburg O.B. (ed.), Modified Starches: Properties and Uses*, CRC Press, Bocaraton,Florida, 100-102.
- Swinkels, J.J.M., 1985, Sources of Starch, its Chemistry and Physics, in *Starch Conversion Technology* (G.M.A. Van Beynum and J.A. Roels, Eds), Marcel Dekker, Inc, New York, 18-27.

- Tadukdar, M.M., Vincki, I., Moldenaers, and Kinget, R., 1996, Rheological characterization of xanthan and hydroxypropylmethyl cellulose with respect to controlled release drug delivery. *J. Pharm. Sci.*, 85(5), 537-540.
- The United States Pharmacopoeia XXIII, 1995, The United States Pharmacopoeia, Rockville, 1685.
- Van Aerde, P. and Remon, J.P., 1988, In *vitro* evaluation of modified starches as matrix for sustained release dosage forms. *Int. J. Pharm.*, 45, 145-152.
- Wade, A. and Weller, P.J. (ed.), 2000, *Hand Book of Pharmaceutical Excipients*, 2nd ed., The pharmaceutical press, London, 522-530.