

# Pemanfaatan Pati Sagu Pregelatinasi Taut Silang Fosfat sebagai Matriks Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

Roisah Nawatila<sup>1\*</sup>, Annisa Mahdia Wati<sup>2</sup>, Jyestha Varasvasti<sup>2</sup>, Frea Widia Aulia<sup>2</sup>, Christina Avanti<sup>1</sup>

## Artikel Penelitian

**Abstract:** Sustained release tablets include any drug delivery system that achieves slow release of drug over an extended period. Diclofenac sodium has a relatively short biological half-life (1-2 hours), it can be formulated into a sustained release tablet. Sago starch has the potential to be developed as a matrix for sustained release tablets. The aim of this study was to utilize sago starch which has been modified using pregelatinizing and phosphate cross linked techniques (PSTF), to be developed into a diclofenac sodium sustained release matrix. In this study, PSTF was prepared at concentration of 20% (F2); 22,5% (F3); 25% (F4); 27,5% (F5); 30% (F6); 32,5% (F7). In addition, HPMC as a synthetic hydrophilic matrix was used as reference formula (F1) at 20%. The method used in this study was wet granulation. Tablets that were produced were then tested for physical quality and drug release (at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10 hours). The results of the physical quality tablet showed that all formulas met specifications, although F1 had the lowest hardness (4,15 Kp±0,63). The results of drug release profile of F1 showed that 3,05% of drug was released during first 1 hours, while 54,07% drug was released within initial 5 hours, and the remaining 45% of the drug was released in remaining 5 hours. In addition, the drug release of F2-F7 at the 1 hours was 89,69%; 56,01%; 85,96%; 65,67%; 68,71%; 85,73%, respectively. It can be concluded that PSTF has not provided a sustained release pattern of drug.

**Keywords:** diclofenac sodium, sago starch, HPMC, sustained release tablet, wet granulation

**Abstrak:** Sediaan lepas lambat merupakan sediaan yang dirancang agar bahan aktif dapat mencapai pelepasan obat secara perlahan dalam jangka waktu yang lama. Natrium diklofenak memiliki waktu paruh biologis yang relatif singkat (1-2 jam) sehingga dapat diformulasikan ke dalam bentuk sediaan tablet lepas lambat. Pati sagu memiliki potensi untuk dapat dikembangkan menjadi matriks tablet lepas lambat. Tujuan penelitian ini untuk memanfaatkan pati sagu yang sebelumnya telah dimodifikasi dengan teknik pregelatinasi dan ditaut silang fosfat (PSTF) agar dapat dikembangkan menjadi matriks tablet lepas lambat natrium diklofenak. Pada penelitian ini dibuat PSTF pada konsentrasi 20% (F2), 22,5% (F3), 25% (F4), 27,5% (F5), 30% (F6), dan 32,5% (F7). Selain itu, matriks hidrofilik sintetik yang dapat digunakan dalam sediaan lepas lambat lainnya adalah *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC) dengan konsentrasi 20% sebagai pembanding (F1). Proses pembuatan tablet menggunakan metode granulasi basah. Sediaan tablet yang sudah dibuat selanjutnya dilakukan pengujian mutu fisik dan pengujian pelepasan obat pada jam ke-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, dan 10. Hasil pengujian mutu fisik tablet menunjukkan bahwa semua formula telah memenuhi spesifikasi, walaupun F1 memiliki kekerasan tablet yang paling rendah (4,15 Kp±0,63). Hasil uji disolusi F1 menunjukkan bahwa 3,05% obat dilepaskan selama 1 jam, sedangkan 54,70% obat dilepaskan selama 5 jam, dan sisanya 45% obat dilepaskan dalam sisa 6 jam berikutnya. Hasil uji disolusi F2-F7 pada jam ke-1 berturut-turut melepaskan obat sebesar 89,69%; 56,01%; 85,96%; 65,67%; 68,71%; 85,73%. Hal ini dapat disimpulkan bahwa matriks PSTF belum bisa memberikan pola pelepasan obat yang lambat.

**Kata kunci:** natrium diklofenak, pati sagu, HPMC, tablet lepas lambat, granulasi basah

<sup>1</sup> Departemen Farmasetika,  
Fakultas Farmasi,  
Universitas Surabaya,  
Indonesia

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi Universitas  
Surabaya, Indonesia

### Korespondensi:

Roisah Nawatila  
roisah@staff.ubaya.ac.id



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

## Pendahuluan

Sediaan lepas lambat merupakan sediaan yang dirancang agar bahan aktif dapat mencapai pelepasan obat secara perlahan dalam jangka waktu yang lama (1). Pengontrolan pelepasan bahan aktif secara lambat dapat mengurangi frekuensi pemberian obat, mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam kondisi konstan, dan meningkatkan kepatuhan pasien selama penggunaan (2,3).

Natrium diklofenak merupakan obat antiinflamasi golongan *non-steroid* kuat yang mempunyai efek antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik (4). Waktu paruh biologis yang telah dilaporkan adalah 1-2 jam, hal ini termasuk ke dalam waktu paruh yang relatif singkat. Selain itu efek samping pada saluran pencernaan yang sering terjadi, seperti perdarahan, ulserasi atau perforasi dinding usus membuat natrium diklofenak dianggap sebagai bahan aktif yang sesuai untuk dikembangkan menjadi sediaan yang pelepasannya terkontrol agar dicapai efek terapi yang optimal dan meningkatkan kepatuhan pasien (5).

Pada formulasi tablet lepas lambat diperlukan suatu matriks untuk dapat menghasilkan pelepasan obat yang terkontrol. Sistem matriks hidrofilik digunakan karena dapat membentuk lapisan penghambat dengan viskositas tinggi yang mengontrol pelepasan obat dan penetrasi cairan ke dalam pusat sistem matriks tersebut (6). Zat yang termasuk ke dalam matriks hidrofilik antara lain, hidroksipropil metil selulosa, metil selulosa, Na alginat, Na karboksimetil selulosa, dan pati (6). Pati telah banyak dikembangkan sebagai modifikasi matriks dengan menggunakan metode pregelatinasi, taut silang (*cross-linking*) atau kombinasi keduanya, seperti sagu (7), beras ketan (6), umbi tire (8), dan sebagainya.

Pati sagu merupakan matriks hidrofilik alami yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai matriks tablet lepas lambat (7). Adanya kandungan amilosa pati sagu yang relatif tinggi sebesar 24-27% dapat membentuk lapisan gel di dalam air yang dapat menjadi barier agar pelepasan obat dapat dikendalikan (9). Namun, kekuatan formasi gel ini dapat menurun dan terjadi erosi yang cepat akibat adanya amilosa tersebut. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini

adalah untuk memanfaatkan pati sagu agar dapat dikembangkan menjadi matriks tablet lepas lambat natrium diklofenak.

Pati yang memiliki kandungan amilosa tinggi dapat dilanjutkan dengan proses taut silang agar diharapkan terbentuk struktur gel yang kokoh yang nantinya dapat digunakan sebagai matriks pada sediaan tablet lepas lambat (10). Menurut Singh (2014), pati sagu yang telah ditaut silang dapat memberikan profil pelepasan yang terkontrol pada obat lamivudin, yaitu sebesar 26% obat dilepaskan selama 2 jam pertama, berlanjut pada jam ke-6 melepaskan obat sebesar 68%, dan sisanya 35% obat dilepaskan pada 6 jam berikutnya (7). Selain itu, keuntungan dari metode taut silang ini juga dapat menghasilkan granul pati yang kuat secara fisik, tahan terhadap asam, tahan terhadap pengadukan, dan tahan terhadap suhu tinggi (11). Metode taut silang dapat dilakukan dengan cara menambahkan agen taut silang, seperti fosfor oksida, sodium trimetofosfat, sodium tripolifosfat, *epichlorohydrin*, *phosphoryl chloride*, asetat, glutaraldehid, dan fosfat (12,13).

Pati sagu juga memiliki kemampuan alir serbuk yang buruk sehingga akan berdampak pada proses pencetakan tablet. Metode pregelatinasi merupakan metode yang digunakan untuk memodifikasi perubahan pati secara fisik. Hasil pati sagu yang sudah di-pregelatinasi menunjukkan peningkatan kemampuan mengalir serbuk dan kemudahan serbuk tersebut untuk dikempa (*good compressibility*) (14). Beberapa zat pati yang lain, seperti jagung, singkong, dan ubi, yang telah dilakukan proses pregelatinasi juga menunjukkan adanya peningkatan sifat kompresi yang baik karena proses ini dapat memberikan sifat serbuk untuk dapat di deformasi plastis (12). Selain itu pada penelitian Elgaid-Lamouchi, pati kentang yang sudah dipregelatinasi juga dapat memberikan bentuk yang amorf dan sangat mudah mengembang (*swelling*) di dalam air membentuk gel (15). Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan pati sagu yang dimodifikasi dengan teknik pregelatinasi yang ditaut silang dengan fosfat (PSTF) pada berbagai variasi konsentrasi.

Selain itu, salah satu matriks hidrofilik sintetik yang dapat digunakan dalam formulasi sediaan

lepas lambat adalah *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC). Pada penelitian sebelumnya dilakukan uji disolusi terhadap formula tablet Na diklofenak dengan rentang konsentrasi HPMC 5-45% dengan menggunakan pengisi avicel pH 101. HPMC pada konsentrasi 20% dapat memberikan hasil pelepasan tablet lepas lambat yang optimal dengan mengikuti orde nol (4). Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan matriks sintetik HPMC 20% sebagai pembanding untuk hasil evaluasi tablet dan uji disolusi pada matriks bahan alam PSTF.

Metode pembuatan tablet pada penelitian ini menggunakan teknik granulasi basah. Penelitian sebelumnya oleh Bravo menunjukkan bahwa tablet natrium diklofenak yang dibuat dengan metode granulasi basah dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang baik, yaitu kerapuhan <1% dan kekerasan antara 7-9 Kp (16). Pengaruh perbedaan konsentrasi matriks PSTF di dalam sediaan tablet pada penelitian ini dapat diketahui dengan dilakukan pengujian evaluasi mutu fisik granul (organoleptis, distribusi ukuran partikel, rasio *Hausner* dan *Carr's index*, kandungan lembab), evaluasi mutu fisik tablet (organoleptis, dimensi tablet, kekerasan, dan kerapuhan), dan evaluasi pelepasan obat pada jam ke-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, dan 10. Evaluasi tersebut dilakukan untuk menentukan konsentrasi yang terbaik dari PSTF yang dapat dimanfaatkan sebagai matriks pada sediaan tablet lepas lambat natrium diklofenak.

## Bahan dan Metode

### Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah natrium diklofenak *pharmaceutical grade* (Aarti, India), HPMC (Making Cosmetics, USA, the viscosity of 2% HPMC in water at 20°C is 60000-90000 cps), pati sagu (PT. Kekal Jaya Sentosa,

Indonesia), laktosa monohidrat *food grade* (Superindo 365, Indonesia), talk, magnesium stearat *pharmaceutical grade* (Faci, Singapore), NaOH (Merck, Germany), dinatrium hidrogen fosfat Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (Merck, Germany), natrium dihidrogen fosfat NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (Merck, Germany), HCl 37% (Merck, Germany), dan *aquadest*.

### Alat

Alat-alat yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah *Sieve Shaker* (Retsch, Germany), satu set alat uji kecepatan alir metode corong gelas, *Hanson QC-21* (Ohaus, USA), *Tapped density tester* (Pharma test, Germany), *Erweka Hardness Tester TBH 125* (Erweka, Germany), *Roche friability apparatus* (Erweka, Germany), *Dissolution Tester Hanson SR8-Plus* (Germany), Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV 1800, Jepang), pH meter (Horiba Laqua PH-1100, Japan), alat kompresi tablet (Erweka, Germany), *Y-cone mixer*, *Mesh 20*, *Mesh 35*, dan alat-alat gelas lainnya.

### Metode

#### Formula Tablet Lepas Lambat

Tablet lepas lambat natrium diklofenak dibuat dalam 7 formula dengan menggunakan matriks HPMC 20% (F1) dan matriks PSTF pada berbagai konsentrasi (F2-F7), seperti yang tertera pada **Tabel 1**. Bobot tablet dibuat sebesar 400 mg.

#### Pembuatan Pati Sagu Pregelatinasi Taut Silang Fosfat (PSTF)

Pembuatan PSTF dimulai dari pregelatinasi pati sagu yang ditaut silang dengan natrium fosfat. Pati sagu pregelatinasi dibuat dengan menambahkan 42%b/v pati sagu ke dalam *aquadest* dan dipanaskan menggunakan *hotplate* hingga mencapai suhu "gelatinasi" (±70°C).

**Tabel 1.** Formula tablet lepas lambat Na diklofenak

Bahan	Fungsi	Jumlah (%)*						
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
<b>Na diklofenak</b>	Bahan Aktif	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
<b>HPMC</b>	Matriks	20	-	-	-	-	-	-
<b>PSTF</b>	Matriks	-	20	22,5	25	27,5	30	32,5
<b>Talk</b>	Glidan	4	4	4	4	4	4	4
<b>Mg stearat</b>	Lubrikan	1	1	1	1	1	1	1
<b>Laktosa Monohidrat</b>	Pengisi	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Selanjutnya, didiamkan hingga suhu ruang dan dikeringkan dalam oven pada suhu  $\pm 60^{\circ}\text{C}$  selama dua hari. Selanjutnya, dihaluskan dengan blender dan diayak dengan *mesh* 20 (11,12).

Pati sagu pregelatinasi yang diperoleh tersebut, kemudian disuspensikan ke dalam larutan NaOH 5N (45% b/v) hingga pH-nya menjadi 9,0-10,0 dan diaduk sampai homogen. Kemudian, ditambahkan dengan  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  sampai konsentrasinya 0,3% (0,3 gram  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  ditambahkan ke dalam 100 mL campuran suspensi). Selanjutnya, didiamkan selama 2 jam pada suhu ruang. Hasil yang diperoleh ditambahkan dengan HCl 1 N sampai pH mencapai 6,5 menggunakan pH meter. Selanjutnya, dikeringkan ke dalam oven pada suhu  $40\text{-}50^{\circ}\text{C}$  dan diayak dengan *mesh* 40 (11,12).

#### Pembuatan Massa Cetak

Proses pembuatan tablet diawali dengan pembuatan massa cetak menggunakan metode granulasi basah. Bahan aktif dan bahan tambahan (HPMC, PSTF, laktosa monohidrat) yang sudah diayak dengan *mesh* 40, ditimbang dan dicampur selama 15 menit menggunakan *Y-cone mixer*. Selanjutnya, campuran serbuk digranulasi menggunakan *aquadest* sampai terbentuk massa granul (diayak dengan *mesh* 10). Granul yang terbentuk dikeringkan dalam oven suhu  $60^{\circ}\text{C}$  selama 10-12 jam. Selanjutnya, granul yang sudah kering diayak kembali menggunakan *mesh* 20 (800-1000  $\mu\text{m}$ ). Setelah tahap ini, dilakukan evaluasi granul (pre-kompresi).

#### Uji Evaluasi Granul (Pre-Kompresi)

Massa cetak yang sudah dihasilkan kemudian dilakukan pengujian evaluasi granul (pre-kompresi) yang terdiri dari pengujian organoleptis (bentuk, warna, bau, rasa), distribusi ukuran partikel, rasio *Hausner* dan *Carr's index*, serta kandungan lembab (*moisture content*).

#### Uji Organoleptis Granul

Uji organoleptis granul dilakukan dengan mengidentifikasi bentuk, bau, warna, dan rasa. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisik dari granul yang sudah dihasilkan dengan metode granulasi basah.

#### Uji Distribusi Ukuran Partikel

Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan alat *sieve shaker*. Sejumlah 100 gram granul dimasukkan ke dalam pengayak paling atas dan alat diset pada amplitudo 60 *hertz* selama 20 menit (17). Pengujian ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi untuk masing-masing formula. Hasil pengujian dapat dideskripsikan melalui nilai fraksi mayor yang terbentuk dari kurva distribusi dan persentase *finer* (18).

#### Uji Rasio Hausner dan Carr's Index

Pengujian rasio *Hausner* dan *Carr's index* dilakukan untuk melihat kemampuan mengalir dan kemudahan untuk dikempa dari suatu granul dengan menggunakan parameter berat jenis nyata dan berat jenis mampat. Alat yang digunakan adalah *tapped density tester* dan gelas ukur 250 ml. Langkah pengujiannya dengan menentukan berat jenis nyata terlebih dahulu yaitu dengan memasukkan sampel granul sejumlah 100 gram ke dalam gelas ukur 250 ml yang dimiringkan posisinya sekitar  $45^{\circ}$  secara perlahan-lahan. Kemudian, gelas ukur ditegakkan dan diamati volume granulnya. Volume ini disebut sebagai volume nyata (19). Selanjutnya, dari data tersebut dapat ditentukan berat jenis nyata.

#### Persamaan 1.

$$\rho_{\text{nyata}} = \frac{w}{V} \text{ (g/mL)}$$

$$\rho_{\text{mampat}} = \frac{w}{V^1} \text{ (g/mL)}$$

$$\text{Rasio Hausner} = \frac{\rho_{\text{mampat}}}{\rho_{\text{nyata}}}$$

$$\text{Carr's Index} = \frac{\rho_{\text{mampat}} - \rho_{\text{nyata}}}{\rho_{\text{nyata}}} \times 100\%$$

Keterangan:

w = berat serbuk (gram)

V = volume serbuk dalam wadah gelas ukur (ml)

V<sup>1</sup> = volume serbuk yang sudah dimampatkan (ml)

$\rho$  = berat jenis (gram/ml)

Selanjutnya, dilakukan penentuan berat jenis mampat dengan menggunakan alat *tapped density tester*. Pengetukan dilakukan dengan interval 100 kali sampai volumenya mampat (19). Selanjutnya, dari data tersebut dapat ditentukan berat jenis mampat. Dari data berat jenis nyata dan berat jenis mampat tersebut dapat digunakan untuk

menentukan rasio *Hausner* dan *Carr's index* (**Persamaan 1**). Prosedur ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi untuk masing-masing formula.

#### *Uji Kandungan Lembab (Moisture Content/MC)*

Pengujian kandungan lembab dilakukan untuk menentukan seberapa banyak lembab yang terjerab di dalam massa serbuk/granul. Pengujian ini menggunakan alat *Moisture Content Balance Hanson QC-21*. Langkah pengujiannya dengan memasukkan sejumlah 5,0 gram sampel granul di atas *sample pan*, dan alat dijalankan pada suhu 105°C selama 10 menit. Kandungan lembab dikatakan ideal apabila berada pada rentang 2-4% (19). Prosedur ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi.

#### *Uji Evaluasi Tablet (Post-Kompresi)*

Granul yang sudah diuji evaluasi pre-kompresi, kemudian ditambahkan dengan bahan-bahan fase eksternal (talk dan magnesium stearat) dan dicampur selama 5 menit menggunakan *Y-cone mixer*. Campuran tersebut selanjutnya dikempa menjadi tablet menggunakan mesin kempa tablet *single punch* dengan bobot per tablet sebesar 400 mg (20). Tablet yang sudah terbentuk dilakukan pengujian evaluasi *post-kompresi*, yang terdiri dari organoleptis, dimensi tablet, kekerasan, kerapuhan, dan disolusi.

#### *Uji Organoleptis Tablet*

Uji organoleptis tablet dilakukan dengan mengidentifikasi bentuk, bau, warna, dan rasa sediaan. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisik dari tablet yang sudah dicetak.

#### *Uji Dimensi Tablet*

Pengujian dilakukan dengan mengamati bobot tablet, tebal, dan diameter tablet. Pengukuran tebal dan diameter tablet menggunakan jangka sorong dengan tingkat ketelitian 0,05 mm. Pengujian dimensi tablet dilakukan pada 10 tablet pada masing-masing formula (21).

#### *Uji Kekerasan Tablet*

Pengujian dilakukan pada 10 tablet untuk masing-masing formula (22). Hasil yang didapat

dari 10 tablet dihitung rata-rata dan SD-nya. Pengujian ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi pada masing-masing formula. Kekerasan tablet berada pada rentang 4-8 kilopound (21).

#### *Uji Kerapuhan Tablet*

Pengujian ini dilakukan untuk menentukan ketahanan tablet terhadap gesekan dan guncangan selama proses manufaktur maupun distribusi. Pengujian dilakukan sesuai dengan ketentuan yang ada di USP, yaitu untuk bobot tablet  $\leq 650$  mg, maka sampel diambil sejumlah tablet hingga bobot totalnya mendekati 6,5 gram. Sedangkan, untuk bobot tablet  $> 650$  mg, maka sampel diambil sejumlah 10 tablet (22).

Pengujian dilakukan dengan menimbang sejumlah tablet hingga mencapai bobot 6,5 gram (15-16 tablet). Sebelum pengujian, sampel dibersihkan dari debu satu per satu dengan menggunakan kuas halus dan ditimbang bobot awal sampel. Selanjutnya, sampel dimasukkan ke dalam alat *roche friability apparatus* pada kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Selanjutnya, sampel dikeluarkan dan dibersihkan kembali menggunakan kuas dan ditimbang untuk ditentukan persen kerapuhannya. Prosedur ini dilakukan replikasi sebanyak 3 kali.

#### *Uji Disolusi Tablet*

Pengujian ini dilakukan untuk menentukan persen kadar terlarut natrium diklofenak pada tiap tablet F1-F7. Metode uji disolusi pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 2 (*paddle*), kecepatan 50 rpm, suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , dan pada media dapar fosfat pH 7,5 sebanyak 900 ml selama 10 jam. Selanjutnya, langkah pengujian dilakukan dengan mengambil sampel sejumlah 15 ml pada jam ke-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, dan 10 menggunakan spuit. Sejumlah 10 mL sampel diencerkan dengan media dapar fosfat pH 7,5 hingga 25 mL (hingga mencapai konsentrasi yang *similar* dengan larutan standarnya). Selanjutnya, diamati kadar bahan aktif yang terlarut pada spektrofotometer UV-Vis (276 nm) (22). Kemudian, ditentukan jumlah persen terlarut pada masing-masing formula. Prosedur ini dilakukan sebanyak 3 kali pengukuran.

**Tabel 2.** Spesifikasi massa cetak (pre-kompresi) dan tablet (*post*-kompresi)

No.	Pengujian	Spesifikasi
1	Rasio Hausner	1,00-1,18 ( <i>Good</i> atau <i>Excellent</i> )
	Carr's index	10-25%
2	Kandungan lembab (%MC)	2-4%
3	Dimensi tablet:	
	Bobot	400 mg ± 5% (380-420 mg)
	Diameter	11,00 mm ± 5% (10,45-11,55 mm)
	Tebal	4,00 mm ± 5% (3,80-4,20 mm)
4	Kekerasan tablet	4-8 Kp
5	Kerapuhan tablet	< 1%
6	Disolusi tablet	Jam ke-1 = < 28%
		Jam ke-2 = 20-40%
		Jam ke-4 = 35-60%
		Jam ke-6 = 50-80%
		Jam ke-10 = > 65%

### Spesifikasi Sediaan

Hasil uji evaluasi massa cetak (pre-kompresi) dan tablet (*post*-kompresi) akan disesuaikan dengan spesifikasi pada **Tabel 2**.

### Analisa Data

Hasil pemeriksaan %MC pada F1 sampai dengan F7 dilakukan analisis statistik dengan menggunakan metode *one way* ANOVA dengan nilai kepercayaan sebesar 95% ( $\alpha=0,05$ ). Sedangkan, parameter hasil pengujian seperti dimensi tablet, kekerasan, kerapuhan, dan efisiensi disolusi dilakukan analisis statistik menggunakan metode *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

### Hasil dan Diskusi

#### Hasil Pembuatan PSTF

Pati sagu alami terdiri dari bentukan monoester yang sederhana. Monoester ini memiliki tingkat substitusi yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan diester sehingga dapat mengubah sifat pasta atau gel pati secara drastis. Sedangkan, ester fosfat yang berikatan silang menunjukkan adanya peningkatan stabilitas termal dibandingkan dengan pati yang tidak dimodifikasi. Proses taut silang antara pati dengan fosfat ini dapat dipercepat dengan penggunaan pH di atas 9 (10).

Pengamatan organoleptis pati sagu pada **Gambar 1** menunjukan bahwa terdapat perubahan bentuk, bau, warna, dan rasa yang berbeda pada pati sagu alami, pati sagu pregelatinasi, dan pati sagu pregelatinasi taut

silang (PSTF). Pati sagu alami memiliki bentuk serbuk berwarna putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Sedangkan, pati sagu setelah pregelatinasi dan PSTF memiliki bentuk, bau, dan rasa yang sama yaitu berbentuk granul dengan warna kekuningan, berbau khas, dan rasa asin. Perubahan warna ini disebabkan karena terjadinya *non-enzymatic browning* karena adanya panas pada waktu proses pembuatan (23). Selain itu, terbentuknya warna kekuningan pada PSTF ini juga menunjukkan bahwa proses taut silang dengan fosfat telah berhasil dilakukan. Menurut penelitian oleh Muhammad, dengan meningkatnya pH pada reaksi fosforilasi, maka transmisi cahaya dari bentukan pasta pati sagu yang terfosforilasi akan menurun. Hal ini menunjukkan bahwa pati sagu yang berhasil mengalami taut silang fosfat pada pH reaksi antara 9-11, akan mengakibatkan penurunan kejernihan pasta pati sebesar 14-17% pada transmisi cahaya (10).

#### Hasil Uji Organoleptis Granul

**Gambar 2** menunjukkan bahwa granul pada F2-F7 tidak terdapat perbedaan bentuk, warna, bau, dan rasa. Sedangkan, pada F1 menunjukkan bahwa granul yang dihasilkan memiliki sifat elastis seperti *flakes*. Hal ini menunjukkan bahwa HPMC pada konsentrasi yang tinggi 10-80% b/b akan memberikan viskositas yang tinggi dan cenderung membentuk seperti lapisan *film* pada proses pembasahan untuk membentuk massa granul sehingga ketika dikeringkan menggunakan oven akan membentuk granul yang elastis seperti *flakes* (24).



(a) (b) (c)

**Gambar 1.** Hasil pembuatan matriks (a) pati sagu alami, (b) pati sagu pregelatinasi, (c) pati sagu pregelatinasi taut silang fosfat (PSTF)

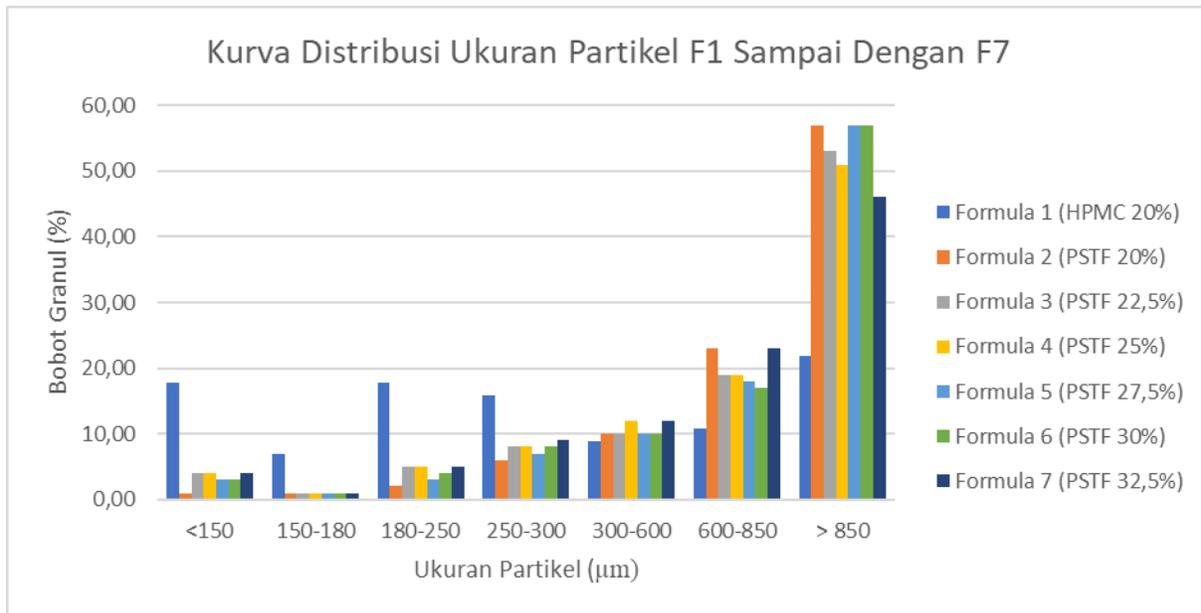


(a) (b) (c) (d)



(e) (f) (g)

**Gambar 2.** Hasil pengamatan organopleptis granul F1 (a), F2 (b), F3 (c), F4 (d), F5 (e), F6 (f), dan F7 (g)



**Gambar 3.** Hasil pengamatan kurva distribusi ukuran partikel pada granul F1, F2, F3, F4, F5, F6, dan F7

Hal ini tidak dijumpai pada proses pembuatan menggunakan matriks PSTF. Selain itu, granul pada F2 sampai dengan F7 menunjukkan warna yang putih kekuningan karena warna dari serbuk PSTF.

### Hasil Uji Distribusi Ukuran Partikel

Pengujian distribusi ukuran partikel ditujukan untuk menentukan penyebaran ukuran granul yang nantinya akan mempengaruhi kemampuan alir granul (25). Hasil pengamatan uji distribusi ukuran partikel pada **Gambar 3** menunjukkan bahwa pada F1-F7 memiliki fraksi mayor yang berada pada rentang di atas 850 µm, walaupun pada F1 persentase fraksi mayor tidak menunjukkan jumlah yang signifikan yaitu sebesar 21,78%. Hal ini sudah sesuai dengan ukuran granul yang dikehendaki pada saat proses pembuatan, yaitu berada pada rentang 800-1000 µm (menggunakan *mesh 20*).

Selain itu, pada F1 juga menunjukkan kurva distribusi ukuran partikel yang tidak homogen dan memiliki jumlah partikel *finest* yang besar yaitu 17,82%. Hal ini disebabkan karena penggunaan konsentrasi matriks HPMC sebesar 20% pada F1 memberikan massa campuran yang lengket (viskositas sangat tinggi melampaui 60000-90000 cps), sehingga pada proses pembuatan granulnya mengalami kendala dan

sulit untuk diayak menggunakan *mesh 20*, akibatnya granul yang dihasilkan kurang baik dan tidak seragam. Semakin tinggi viskositas matriks HPMC yang digunakan dalam pembuatan sediaan tablet lepas lambat memang menunjukkan kemampuan matriks tersebut dalam menangkap air dan membengkak (*swelling gel*) akan lebih cepat, kuat, dan homogen sehingga obat akan sulit melintasi lapisan gel tersebut. Namun di sisi lain, tingginya viskositas HPMC ini dapat memberikan sifat kemampuan alir granul yang kurang baik (*passable*) (26).

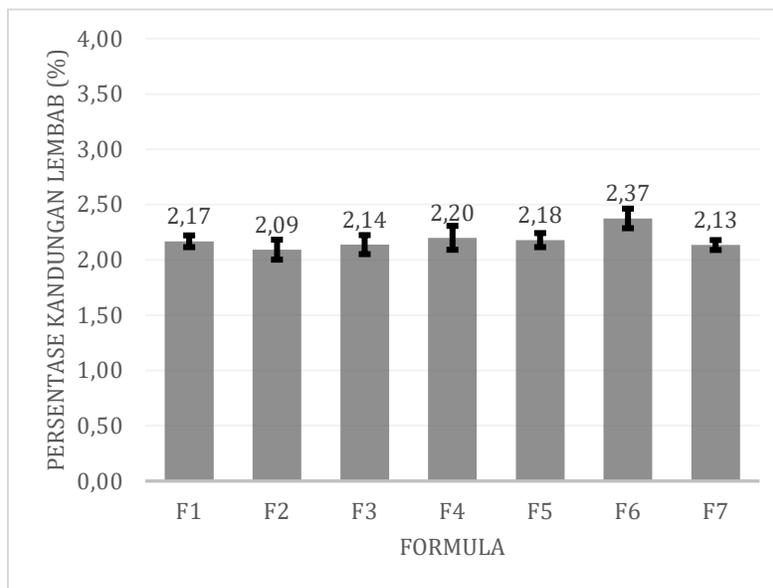
Penggunaan PSTF sebagai matriks pada proses pembuatan F2-F7 tidak dijumpai adanya kesulitan dalam proses granulasi. Pada F2-F7 menunjukkan hasil kurva distribusi partikel yang homogen dan jumlah partikel *finest* untuk masing-masing formula telah memenuhi persyaratan, yaitu berada pada rentang 1-4% (18).

### Hasil Uji Rasio Hausner dan Carr's Index

Hasil pengamatan pada **Tabel 3** menunjukkan bahwa semua formula (F1-F7) memiliki kemampuan kompresibilitas yang baik karena memiliki nilai *Carr's index* pada rentang 10-25% (24). Data kemampuan aliran granul pada F2-F7 termasuk ke dalam kategori baik karena berada pada rentang rasio *Hausner* 1,12-1,18 (21).

**Tabel 3.** Hasil pengamatan uji kecepatan alir pada granul F1, F2, F3, F4, F5, F6, dan F7

Formula	Berat Jenis Nyata (g/ml)	Berat Jenis Mampat (g/ml)	Rasio Hausner	Carr's Index (%)	Kategori (USP, 2017)
F1	0,43	0,53	1,23	18,49	Fair
F2	0,52	0,61	1,16	14,00	Good
F3	0,60	0,69	1,16	13,50	Good
F4	0,56	0,66	1,17	14,67	Good
F5	0,55	0,64	1,16	13,97	Good
F6	0,55	0,65	1,18	15,38	Good
F7	0,55	0,64	1,17	14,18	Good



**Gambar 4.** Hasil pengamatan kandungan lembab pada granul F1, F2, F3, F4, F5, F6, dan F7

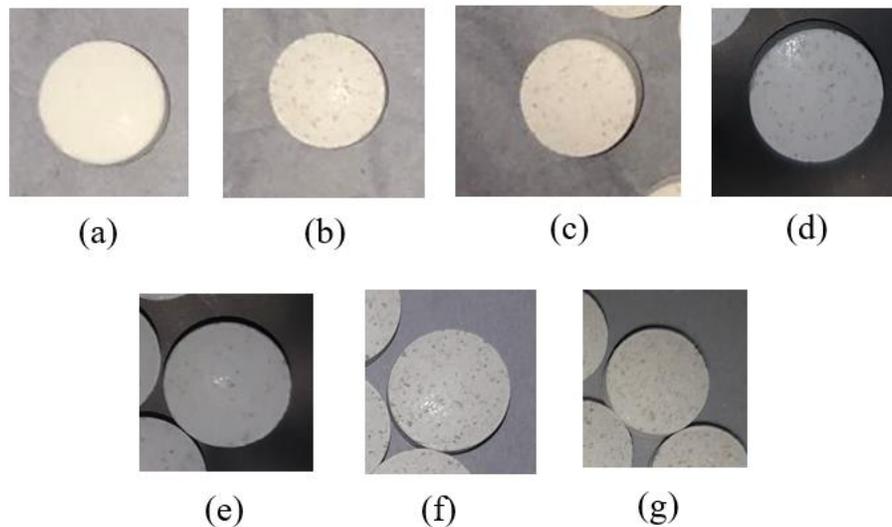
Hal ini sudah sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan.

Sedangkan, kemampuan aliran granul pada F1 termasuk ke dalam kategori *fair* karena berada pada rentang rasio *Hausner* 1,19-1,25 (21). Hal ini saling berkaitan dengan hasil pengujian distribusi ukuran partikel pada F1 yang menunjukkan bahwa sebaran ukuran partikel tidak terdistribusi merata/normal (**Gambar 3**) sehingga dapat memberikan dampak yang buruk pada kemampuan mengalir serbuk. Selain itu, adanya persentase *finer* yang tinggi juga menyebabkan partikel yang halus dapat menyusup ke bagian bawah rongga-rongga antar partikel sehingga dapat menghambat aliran dari granul

#### Hasil Uji Kandungan Lembab (%MC)

Hasil pengamatan uji kandungan lembab pada **Gambar 4** menunjukkan bahwa pada F1-F7 telah memenuhi spesifikasi yaitu diantara 2-4% (18).

Selain itu, hasil dari uji Anova pada data kandungan lembab antara ketujuh formula tersebut menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ( $\alpha > 0,05$ ). Hal ini dapat menunjukkan bahwa adanya perbedaan konsentrasi matriks PSTF pada penelitian ini tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kandungan lembab granul. Perbedaan penggunaan jenis matriks HPMC dan PSTF juga tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kandungan lembab granul.



**Gambar 5.** Hasil pengamatan organoleptis tablet F1 (a), F2 (b), F3 (c), F4 (d), F5 (e), F6 (f), dan F7 (g)

Kandungan lembab granul pada penelitian ini lebih dipengaruhi oleh faktor lain selain formula, yaitu parameter proses selama pengeringan, seperti suhu pemanasan dan lama waktu pemanasan (27). Namun, kondisi pada saat proses pengeringan F1-F7 telah dibuat sama dan dikendalikan pada suhu 60°C, selama 10-12 jam sehingga hal ini tidak berdampak berbeda antar formula.

#### **Hasil Uji Organoleptis Tablet**

Pada **Gambar 5** menunjukkan bahwa hasil organoleptis tablet F1 memberikan warna yang putih merata, sedangkan pada F2-F7 memberikan warna tablet dengan total kekuningan. Hal ini disebabkan karena adanya matriks PSTF pada formula yang memberikan warna putih agak kekuningan. Penambahan matriks PSTF pada proses granulasi tablet dapat dilakukan dengan dilarutkan terlebih dahulu ke dalam *aquadest* agar dapatkan warna tablet yang lebih homogen.

Alternatif lain yang dapat dilakukan adalah dengan menambahkan komponen pewarna atau *colouring agent* agar didapatkan organoleptis tablet yang lebih baik (28).

#### **Hasil Uji Dimensi, Kekerasan, dan Kerapuhan Tablet**

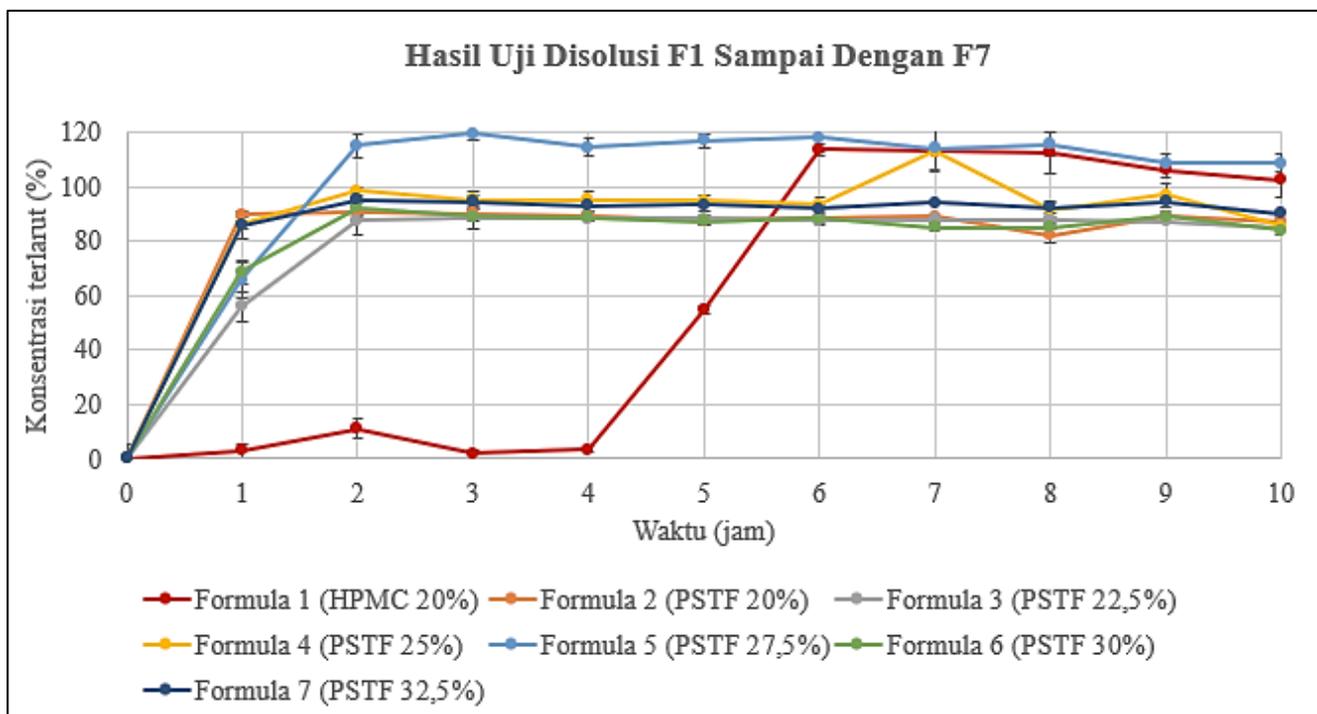
Uji dimensi dilakukan dengan menentukan bobot, diameter, dan tebal tablet. Pada **Tabel 4** menunjukkan bahwa bobot dan tebal tablet F3

dan F5 berada di atas rentang spesifikasi yang telah ditetapkan. Hasil ini dikarenakan pada saat di tengah-tengah proses pencetakan tablet terjadi perubahan kondisi tekanan *punch* pada mesin cetak tablet (Erweka, Germany) sehingga akan berpengaruh pada performa tablet yang dihasilkan. Sedangkan, diameter tablet pada semua formula berada pada rentang spesifikasi yang telah ditetapkan karena diameter tablet pada saat proses pengempaan bergantung pada diameter *dyes* yang digunakan pada alat mesin cetak tablet.

Pada hasil uji kekerasan tablet untuk setiap formula berada pada rentang spesifikasi yang telah ditetapkan, yaitu sekitar 4,15-5,93 Kp. Selain itu, pada uji kerapuhan tablet untuk semua formula juga telah memenuhi spesifikasi, yaitu di bawah 1% (21). HPMC dan PSTF dapat berperan sebagai pengikat, sehingga hal inilah yang berdampak pada sifat kompaktilitas tablet ketika dikempa. Pengikat yang awalnya berbentuk cairan karena adanya air pada saat proses granulasi basah, akan berubah menjadi padat atau mengeras kembali ketika dikeringkan di dalam oven karena terjadi peristiwa amorfisasi. Peristiwa inilah yang mengawali adanya pembentukan jembatan cair-padat pada proses pembentukan granul dengan metode granulasi basah, sehingga granul yang terbentuk akan dapat di deformasi plastis menjadi tablet yang kompak (24).

**Tabel 4.** Hasil pengamatan uji dimensi (bobot, diameter dan tebal), kekerasan, dan kerapuhan pada tablet F1, F2, F3, F4, F5, F6, dan F7

Formula	Bobot tablet (mg)	Diameter tablet (mm)	Tebal tablet (mm)	Kekerasan (Kp)	Kerapuhan (%)
F1	416,74 ± 3,13	11,09 ± 0,05	4,10 ± 0,07	4,15 ± 0,63	0,26 ± 0,11
F2	410,62 ± 4,97	11,06 ± 0,01	4,03 ± 0,05	5,16 ± 0,50	0,15 ± 0,07
F3	427,14 ± 1,50	11,07 ± 0,01	4,21 ± 0,03	5,72 ± 1,15	0,17 ± 0,06
F4	410,49 ± 0,31	11,09 ± 0,02	3,94 ± 0,03	5,26 ± 0,53	0,41 ± 0,09
F5	436,85 ± 2,25	11,06 ± 0,01	4,33 ± 0,01	4,84 ± 0,40	0,13 ± 0,01
F6	412,03 ± 0,55	11,07 ± 0,01	4,06 ± 0,02	4,99 ± 0,28	0,10 ± 0,00
F7	413,13 ± 0,78	11,07 ± 0,02	3,94 ± 0,03	5,93 ± 0,78	0,11 ± 0,07



**Gambar 6.** Hasil pengamatan uji disolusi tablet F1 (a), F2 (b), F3 (c), F4 (d), F5 (e), F6 (f), dan F7 (g)

### Hasil Uji Disolusi Tablet

Data hasil uji disolusi telah dihitung dan dikoreksi sesuai dengan rumus *Wurster*. Hasil uji disolusi F1 pada **Gambar 6** menunjukkan bahwa 3,05% obat dilepaskan selama 1 jam, sedangkan 54,70% obat dilepaskan selama 5 jam, dan sisanya 45% obat dilepaskan dalam sisa 6 jam berikutnya. Selama 5 jam terlihat bahwa pada F1 mengalami penundaan pelepasan obat. Hal ini dapat dijelaskan karena viskositas matriks yang digunakan sangat tinggi (melampaui 60000-

90000 cps), sehingga menyebabkan pelepasan obat menjadi sangat rendah bahkan tertunda selama 5 jam. Viskositas dari polimer matriks adalah salah satu parameter yang dapat mengontrol pelepasan obat. Semakin tinggi viskositasnya, maka persentase *swelling gel* juga akan meningkat, sehingga proses terjadinya erosi pada struktur gel tersebut akan menurun, akibatnya pelepasan obat juga menurun (26). Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Elzayat menunjukkan bahwa efisiensi pelepasan obat (*release efficiency*) pada formula yang

menggunakan konsentrasi HPMC K15M sebesar 10%, 20% dan 30% berturut-turut adalah 80,75%; 71,88%; dan 67,32%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi HPMC K15M yang digunakan, maka viskositasnya semakin besar, dan pelepasan obatnya menjadi menurun (26).

Sedangkan, pada F2-F7 menunjukkan bahwa pada jam ke-1 kadar terlarut natrium diklofenak berturut-turut sebesar 89,69%; 56,01%; 85,96%; 65,67%; 68,71%; dan 85,73%. Hal ini tidak menunjukkan adanya pelepasan lambat seperti yang tertera pada kompendia untuk persyaratan pelepasan pada jam ke-1 adalah kurang dari 28%. Bahkan setelah jam ke-2 menunjukkan kadar persen terlarut sudah mencapai lebih dari 65% yang merupakan kadar minimal yang harus dicapai oleh sediaan tablet lepas lambat natrium diklofenak pada jam ke-10 (22). Hal ini dapat dijelaskan melalui penelitian Visavarungroj pada tablet teofilin dengan menggunakan matriks pati jagung yang dipregelatinasi dan ditaut silang fosfat juga menunjukkan bahwa pelepasan obat teofilin dengan kadar terlarut 80% dapat dicapai hanya dalam waktu 2-4 jam (29).

Tablet dengan menggunakan matriks pati yang dimodifikasi dengan teknik pregelatinasi dan ditaut silang fosfat memiliki kemampuan mengabsorpsi air (*water uptake*) lebih cepat (selama 1 jam dapat mengabsorpsi air sebanyak 0,5-1,0 gram) dibandingkan dengan matriks pati yang hanya dipregelatinasi saja (selama 1 jam dapat mengabsorpsi air < 0,25 gram) (29). Hal ini dapat dijelaskan karena pati yang telah dipregelatinasi dapat mengembang di dalam air dan membentuk barrier gel yang koheren sehingga akan menutupi pori-pori tablet dari masuknya air ke dalam tablet, akibatnya pelepasan obat menjadi terhambat. Sedangkan, pada pati yang dipregelatinasi dan ditaut silang fosfat juga dapat mengembang di dalam air dan membentuk gel, namun karena adanya ikatan silang membuat barrier gel yang terbentuk tidak koheren sehingga pori-pori tablet tidak tertutupi seluruhnya, maka air dapat masuk ke dalam inti tablet sehingga pelepasan obat akan lebih cepat (29). Oleh karena itu, dengan adanya fenomena ini menyebabkan laju disolusi bahan aktif natrium diklofenak dengan menggunakan matriks PSTF juga menjadi sangat cepat sehingga PSTF belum bisa

dimanfaatkan sebagai matriks dalam pembuatan sediaan tablet lepas lambat natrium diklofenak.

## Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa matriks PSTF memberikan hasil mutu fisik yang lebih baik dibandingkan dengan HPMC, terutama dalam hal sebaran ukuran partikel dan kemampuan mengalir granul, Hasil uji disolusi dengan menggunakan matriks PSTF (F2-F7) pada jam ke-1 berturut-turut melepaskan obat sebesar 89,69%; 56,01%; 85,96%; 65,67%; 68,71%; 85,73%. Hal ini menunjukkan bahwa matriks PSTF belum bisa memberikan pola pelepasan obat yang lambat. Perlu adanya metode modifikasi yang lain agar PSTF dapat dikembangkan menjadi matriks sediaan lepas lambat.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada LPPM (Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat) Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya untuk hibah penelitian nomor 088/ST-Lit/LPPM-01/FF/VIII/2022 dan dukungannya pada penelitian ini.

## Konflik Kepentingan

Data-data yang dipublikasikan pada naskah ini tidak ada konflik kepentingan terhadap pihak-pihak manapun.

## Referensi

1. Dixit N, Maurya SD, Sagar BPS. Sustained Release Drug Delivery System. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. 2013;1(3), p. 305-310.
2. Noval, Appriyani R, Oktaviannoor H. Evaluasi Pengaruh Variasi Konsentrasi Pati Biji Cempedak (*Arthocarpus chamedon*) Sebagai Bahan Pengisi Pada Formulasi Tablet Parasetamol. *Jurnal Surya Medika*. 2021;6(2), p. 111-118.
3. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical Factors in the Release of Drugs from Sustained Release Hydrophilic Matrices. *Journal of Controlled Release*. 2011;154, p. 2-19.
4. Savaser A, Ozkan Y, Isimer A. Preparation and

- In Vitro Evaluation of Sustained Release Tablet Formulation of Diclofenac Sodium. II Farmaco. 2005;60, p. 171-177.
5. Javadzadeh Y, Adibkia K, Bozorgmehr Z, Dastmalchi S. Evaluating Retardation and Physicochemical Properties of Co-ground Mixture of Na-Diclofenac with Magnesium Stearate. Powder Technology. 2011;218, p. 51-56.
  6. Lukman A, Fernando A, Entika R. Formulasi Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak Menggunakan Matriks Pati Beras Ketan Prigelatinasi Dari Kampar. Scientia. 2014;5(1), p. 12-16.
  7. Singh AV and Nath LK. Formulation Development and Evaluation of Lamivudines Controlled Release Tablets Using Cross-linked Sago Starch. Expert Opinion Drug Delivery. 2012;10(2), p. 173-182.
  8. Ismail I, Fitriani L, Leboe DW. Potensi Pati Umbi Tire (*Amorphophallus oncophyllus*) Taut Silang Fosfat Sebagai Matriks Tablet Lepas Lambat. Prosiding Seminar Nasional Megabiodiversitas Indonesia. 2018;4(1), p. 38-42.
  9. Okazaki M. Chapter 18: The Structure and Characteristics of Sago Starch. In: Ehara H, Toyoda Y, Johnson DV. Sago Palm: Multiple Contributions to Food Security and Sustainable Livelihoods. Springer Nature. 2018, p. 247-259.
  10. Muhammad K, Hussin F, Man YC, Ghazali HM, Kennedy JF. Effect of pH on Phosphorylation of Sago Starch. Carbohydrate Polymers. 2000;42, p. 85-90.
  11. Anwar E, Yusmarlina D, Rahmat H, Kosasih. Fosforilasi Pregelatinasi Pati Garut (*Maranta arundinaceae* L.) sebagai Matriks Tablet Lepas Terkendali Teofilin. Majalah Farmasi Indonesia. 2006;17(1), p. 37-44.
  12. Lawal MV. Modified Starches as Direct Compression Excipients-Effect of Physical and Chemical Modifications on Tablet Properties: A Review. Starch. 2018;71(1-2), p. 1-41.
  13. Khikmah N, Muflihati I, Affandi AR, Nurdyansyah F. Sifat Fisik Pati Ganyong Hasil Modifikasi *Cross Linking* Menggunakan Natrium Asetat. Metana: Media Komunikasi Rekayasa Proses dan Teknologi Tepat Guna. 2021;17(1), p. 35-40.
  14. Widodo RT, Hassan A. Compression and Mechanical Properties of Directly Compressible Pregelatinized Sago Starches. Powder Technology. 2015;269, p. 15-21.
  15. Elgaied-Lamouchi D, Descamps N, Lefevre P, Rambur I, Pierquin JY, Siepmann F, Siepmann J, Muschert S. Starch-Based Controlled Release Matrix Tablets: Impact of The Type of Starch. Journal of Drug Delivery Sciences Technology. 2020;61.
  16. Bravo SA, Lamas MC, Salomon CJ. In-Vitro Studies of Diclofenac Sodium Controlled-Release From Biopolymeric Hydrophilic Matrice. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2002;5(3), p. 213-219.
  17. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia Edisi VI. 2020.
  18. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, Suyatmi S. Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi 3. Universitas Indonesia Press. 2012.
  19. Agoes G. Sediaan Farmasi Padat (SFI-6). Bandung ITB Press. 2012.
  20. Nagaich U, Bharti C, Pal AK, Gulati N. Diclofenac Sodium Loaded Sustained Release Matrix Tablet Possessing Natural and Synthetic Polymers: Formulation and In Vitro Characterization. Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. 2014;48, p. 49-55.
  21. Murtini G and Elisa Y. Teknologi Sediaan Solid. Kemetrian Kesehatan Republik Indonesia. 2018.
  22. The United States Pharmacopoeial Convention. USP 40 NF 35. Twinbrook Parkway. 2017.
  23. Haeria, Dhuha NS, Azhariyani R. Potensi Pati Umbi Tire (*Amorphopallus onchopyllus*) Pregelatinasi Paut Silang Sebagai Bahan Tambahan Tablet Kempa Langsung. Jurnal Ilmiah Farmasi Farmsyifa. 2017;1(1), p. 53-61.
  24. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients 6<sup>th</sup> Edition.

- London Pharmaceutical Press. 2009.
25. Aulton ME. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms Design Tablets* 5<sup>th</sup> Edition. Churcill Livingstone edinburg London. 2018.
  26. Elzayat EM, Abdel-Rahman AA, Ahmed SM, Alanazi FK, Habib WA, Sakr A. Studying The Impact of Formulation and Processing Parameters on the Release Characteristics from Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets of Diclofenac. 2016;73(2), p. 439-452.
  27. Thapa P, Lee AR, Choi DH, Jeong SH. Effects of Moisture Content and Compression Pressure of Various Deforming Granules on the Physical Properties of Tablets. *Powder Technology*. 2017;310, p. 92-102.
  28. Sulekova M, Smrcova M, Hudak A, Hezelova M, Fedorova M. Colouring Agents in The Pharmaceutical Industry. *Folia Veterinaria*. 2017;61(3), p. 32-46.
  29. Visavarungroj N, Herman J, Remon JP. Crosslinked Starch As Sustained Release Agent. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1990;16(7), p. 1091-1108.