



Formulasi tablet kitosan cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) dari *co-processed excipient* dengan PEG 4000 sebagai *meltable binder*

Formulation of mangrove crab shell (Scylla serrata) chitosan tablet from co-processed excipient with PEG 4000 as meltable binder

Hilya Nur Imtihani, Mutia Natarani, Yessy Kurnia Sandy
Akademi Farmasi Surabaya, Surabaya

ABSTRACT

Chitosan has many functions in the health sector, one of which can be used as an anti cholesterol supplement. Co-processing is a technique carried out to obtain new additives by combining two or more existing additives, where the combinations of these materials will complement each other, so that new additives with better (superior) properties are obtained. The purpose of this study was to determine the formulation and evaluation of mud crab shell (*Scylla serrata*) chitosan tablets from co-processed excipients with PEG 4000 as a meltable binder with a ratio of 10% (F1) and 20% (F2). Co-processed excipients are made using the melt granulation method with additional ingredients, namely lactose as a filler and primogel as a disintegrant. Tablets were printed using the direct compression method with the addition of Mg Stearate as a lubricant. The results of the co-processed excipient evaluation showed that each granule met the requirements for the flow rate test, angle of repose test, compressibility test and Hausner's ratio. From the results of statistical tests using the Mann-whitney test method, there is a significant difference between co-processed excipient PEG 4000 10% and PEG 4000 20% as a meltable binder for the parameters of water content with F2 moisture content (1.67%) lower than in F1 (3.33%). In the evaluation of chitosan tablets, they produced tablets that met the test requirements for weight uniformity, tablet friability (F1), tablet hardness, disintegration time (F2) and did not meet the requirements for the tablet size uniformity test. The selected formula for this study was F2 with a PEG 4000 meltable binder of 20% because it produced tablets that met disintegration time with low water content.

Keywords: Chitosan; co-processed excipient; mangrove crab shells; PEG 4000; tablet

ABSTRAK

Kitosan memiliki banyak fungsi di bidang kesehatan, salah satunya dapat digunakan sebagai suplemen antikolesterol. *Co-processed* merupakan teknik yang dilakukan untuk memperoleh bahan tambahan baru dengan mengkombinasikan dua atau lebih bahan tambahan yang telah ada, dimana kombinasi bahan tersebut akan saling melengkapi, sehingga diperoleh bahan tambahan baru dengan sifat yang lebih baik (unggul). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui formulasi dan evaluasi tablet kitosan cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) dari *co-processed excipient* dengan PEG 4000 sebagai *meltable binder* perbandingan 10% (F1) dan 20% (F2). *Co-processed excipient* dibuat dengan metode *melt granulation* dengan komposisi tambahan yaitu laktosa sebagai pengisi dan primogel sebagai disintegan. Tablet dicetak dengan menggunakan metode cetak langsung dengan tambahan Mg Stearat sebagai pelumasan. Hasil evaluasi *co-processed excipient* didapat bahwa, masing-masing granul memenuhi persyaratan untuk uji kecepatan alir, uji sudut istirahat, uji kompresibilitas, dan *ratio hausner*. Dari hasil uji statistik menggunakan metode *Mann-whitney test*, terdapat perbedaan yang signifikan antara *co-processed excipient* PEG 4000 10% dan PEG 4000 20% sebagai *meltable binder* terhadap parameter kadar airnya dengan kadar air F2 (1,67%) lebih rendah dari pada F1 (3,33%). Pada evaluasi tablet kitosan, menghasilkan tablet yang memenuhi syarat uji keseragaman bobot, kerapuhan tablet (F1), kekerasan tablet, waktu hancur (F2) dan tidak memenuhi syarat untuk uji keseragaman ukuran tablet. Formula terpilih dari penelitian ini adalah F2 dengan *meltable binder* PEG 4000 sebesar 20% karena menghasilkan tablet yang memenuhi waktu hancur dengan kadar air yang rendah.

Kata Kunci: *Co-Processed Excipien*; cangkang kepiting bakau; kitosan; PEG 4000; tablet

Korespondensi: Hilya Nur Imtihani, Akademi Farmasi Surabaya, Ketintang Madya No.81, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia, 085707579206, hilya.imtihani@gmail.com

PENDAHULUAN

Kitosan dapat digunakan sebagai suplemen anti-kolesterol dengan dosis 55 mg (4). Sifat khas kitosan yang lain adalah memiliki kemampuan menurunkan kadar kolesterol *Low Density Lipoprotein (LDL)* sekaligus dapat meningkatkan kolesterol *High Density Lipoprotein (HDL)* dalam serum darah sehingga peneliti Jepang menyebutnya *Hypocholesteromic* (1). Pada penelitian ini, kitosan akan diformulasi dengan menggunakan metode kempa langsung dari *co-processed excipient* menggunakan metode *melt granulation*.

Co-processed merupakan teknik yang dilakukan untuk memperoleh bahan tambahan baru dengan mengkombinasikan dua atau lebih bahan tambahan yang telah ada, dimana kombinasi bahan tersebut akan saling melengkapi, sehingga diperoleh bahan tambahan baru dengan sifat yang lebih baik (unggul). Kombinasi eksipien yang dilakukan secara *co-processed* harus seimbang dengan yang lainnya agar dapat menutupi sifat eksipien yang tidak diinginkan dan pada waktu yang sama dapat memperbaiki karakteristik eksipien tersebut (2).

Co-processed excipient dikembangkan untuk berbagai tujuan seperti mengatasi masalah kemampuan mengalir (sifat alir menjadi lebih baik), daya kempa, meningkatkan kompresibilitas, dan berfungsi sebagai super disintegran. *Co-processed* dapat diproduksi dengan menggunakan berbagai metode antara lain: granulasi basah (*wet granulation*), granulasi pelelehan (*melt granulation*), *fluid bed spray granulation*, penggilingan (*milling*), dan semprot kering (*spray-drying*) (3).

Keuntungan dari *co-processed excipient* ini diantaranya, produk yang dihasilkan dimodifikasi secara fisik dengan cara khusus tanpa mengubah struktur kimia bahan, dapat mengurangi biaya produksi secara keseluruhan karena terjadinya peningkatan sifat fungsional, dan dapat mengurangi jumlah bahan tambahan yang digunakan dan waktu proses yang diperlukan dalam formulasi. Tujuan utama dari *co-processing* adalah

untuk mendapatkan produk dengan nilai tambah terkait dengan rasio fungsi/harganya (4). Pada penelitian ini dibuat tablet kitosan menggunakan *co-processed excipient* dengan metode peleburan (*melt granulation*) dari bahan tambahan laktosa sebagai pengisi, primogel sebagai disintegran, dan PEG 4000 sebagai *meltable binder*. Keuntungan metode peleburan langsung ini adalah sederhana dan ekonomis, karena tidak memerlukan pelarut dan dapat dilakukan secara cepat (5). PEG 4000 divariasikan dengan kadar 10% dan 20% lalu akan dievaluasi karakteristik *co-processed excipient* dan tablet kitosan yang dibuat.

METODE

Alat-alat yang digunakan adalah neraca analitik, alat gelas, mortir dan stamfer, pengayak khusus untuk granul, pengayak, oven, statif dan klem, desikator, mortar stamper, *waterbath*, alat cetak tablet, *disintegration tester*, *hardness tester*, *friability tester*, dan *sieve shaker*. Bahan-bahan yang digunakan adalah PEG 4000 (*Merck*), Primogel (*SSG USP*, India), Laktosa (*Pharma grade*, *Ph Europe*), dan Mg Stearat (*Pharma grade*).

Formulasi *co-processed excipient*

Formulasi dilakukan dengan mengayak laktosa dan primogel dengan ayakan No.18 mesh menjadi campuran 1 lalu ditambahkan ke dalam PEG 4000 yang telah dilebur sempurna pada cawan porselen panas dengan suhu 60°-70°C sedikit demi sedikit kemudian aduk hingga homogen. Gerus granul ½ jadi pada mortir panas hingga homogen lalu diamkan pada suhu ruang selama 10-15 menit kemudian ayak dengan ayakan No. 8/10 mesh untuk mendapatkan butiran atau granul jadi. Koproses yang sudah jadi kemudian dicampur dengan kitosan. Selanjutnya mixing dalam tumbler selama kurang lebih 5 menit hingga terbentuk campuran homogen lalu ditambahkan Mg stearat, aduk lagi kurang lebih 3 menit, kemudian campuran tersebut dimasukkan ke dalam alat cetak tablet dan dilakukan pengempaan (6). Formula *co-processed excipient* dan tablet tertera pada tabel 1 dan 2 berikut ini:

Tabel 1. Formula co-processed excipient

Bahan	Fungsi	F1		F2	
		%	gr	%	gr
PEG 4000	Meltable binder	10	30	20	60
Laktosa	Pengisi	86	258	76	228
Primogel	Penghancur	4	12	4	12
Total		100	300	100	300

Tabel 2. Formula tablet kitosan

Bahan	Fungsi	F1		F2	
		%	mg*	%	mg*
Kitosan	Bahan Aktif	15,7	55	15,7	55
Mg stearat	Pelicin	3	10,5	3	10,5
Koproses	Eksipien	81,3	284,5	81,3	284,5
Total		100	350	100	350

*Formula dalam mg merupakan bobot per tablet

Kadar air

Pengujian dilakukan menggunakan metode oven. Timbang sampel sebanyak 1 gram pada botol timbang bertutup yang sudah diketahui bobotnya lalu keringkan pada oven suhu 105°C selama 3 jam. Dinginkan dalam eksikator lalu timbang kembali, ulangi prosedur ini hingga diperoleh bobot tetap. Lakukan replikasi sebanyak 3× lalu tentukan nilai rata-ratanya (7). Spesifikasi kadar air adalah 2-5% (8).

Kecepatan alir dan sudut istirahat

Pasang corong pada statif dengan jarak ujung pipa bagian bawah ke bidang datar adalah $10,0 \pm 0,2$ cm lalu tuang sampel sebanyak 25 gram ke dalam corong dengan dasar lubang corong ditutup. Buka dasar corong sambil menyalakan stopwatch. Waktu yang diperlukan dari sampel mengalir sampai sampel dalam corong habis lalu dihitung kecepatan alirnya (9). Kecepatan alir sangat bagus jika hasil yang didapatkan ≥ 10 g/detik (10), sudut diam sesuai persyaratan $< 25^\circ$ sudah dapat dikatakan paling baik sifat alirnya (11).

Berat jenis nyata dan berat jenis mampat

Tuang sampel sebanyak 25 gram ke dalam gelas ukur 250 mL yang dimiringkan dengan sudut 45° dengan cepat. Tegakkan gelas ukur sambil digoyang dengan cepat untuk meratakan permukaan sampel dan baca volumenya. Replikasi 3× lalu tentukan nilai rata-ratanya (9). Setelah diketahui volume pada berat jenis nyata, tegakkan gelas ukur yang berisi sampel. Lakukan

pengetukan dengan interval 10, 50, 500 ketukan untuk mendapatkan volume mampatnya kemudian catat volume sampel dan hitung rata-ratanya (12).

Indeks kompresibilitas dan ratio hausner

Indeks kompresibilitas dapat ditentukan dengan menghitung perbedaan antara berat jenis nyata lalu tentukan nilai rata-ratanya (9). Rasio hausner adalah perbandingan antara berat jenis mampat dengan berat jenis nyata lalu tentukan nilai rata-ratanya (13). Indeks kompresibilitas dengan nilai ≤ 10 sudah dapat dikatakan paling baik sifat alirnya sedangkan rasio hausner dengan rentang nilai 1,2-1,3 memiliki sifat alir paling baik (13,14).

Distribusi ukuran partikel

Pengujian menggunakan alat sieve shaker dengan sampel sebanyak 25 gram. Susunan ayakan berturut-turut mulai dari yang teratas adalah 40, 60, 80, 150, dan pan. Masukkan sampel ke pengayak dan jalankan pengayak selama 20 menit dengan kecepatan 50 rpm. Timbang sampel yang didapat pada masing-masing ayakan dan hitung persen bobot granul pada masing-masing ayakan serta dibuat kurva histogram antara persen fines (sumbu y) dengan ukuran partikel (sumbu x) (15). Persen fines didapat $\leq 10\%$ ⁽¹⁰⁾ dan kurvanya berbentuk seperti lonceng (9).

Keseragaman bobot

10 tablet ditimbang lalu dihitung bobot rata-ratanya. Ditimbang satu persatu tablet, dibandingkan dengan

bobot rata-rata tablet. Persyaratan keseragaman bobot tablet ditetapkan untuk tablet dengan bobot lebih dari 300 mg adalah tidak lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 5% dan tidak ada 1 tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari 10% dengan nilai CV kurang dari 5% (16).

Keseragaman ukuran

Alat yang digunakan adalah jangka sorong. mengukur 10 tablet yang diambil secara acak (bagian atas, tengah, dan bawah) dari wadah tablet. Diawali dengan mengukur tebal tablet sebagai acuan dan dilanjutkan pengukuran diameter tablet. Syarat keseragaman ukuran adalah diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali tebal tablet (16).

Kekerasan tablet

Satu persatu tablet diletakkan pada bagian *plate* tengah alat, lalu alat ditekan, parameter pengukuran bisa dilihat pada jarum penunjuknya. Persyaratan kekerasan tablet 4-8 kg (17).

Waktu hancur

Alat yang digunakan adalah *desintegrator*. Masukkan 6 tablet ke dalam tabung, tiap 1 tabung diisi 1 tablet. Gunakan air bersuhu 37° C sebagai media. Dijalankan dan dihitung waktu hancur tablet. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa, kecuali fragmen yang berasal dari zat penyalut. Persyaratan waktu hancur tablet ≤15 menit(16).

Kerapuhan

Alat yang digunakan disebut *friability tester*. Tablet dari debu ditimbang (W_0 gram), masukan tablet ke dalam alat, putar alat selama 4 menit dengan kecepatan putar 25 rpm, keluarkan tablet, bersihkan dari debu dan ditimbang kembali. Batas kerapuhan yang diperoleh maximum 0,8% (18). Syarat kerapuhan di atas 1 % menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (18).

Analisis data.

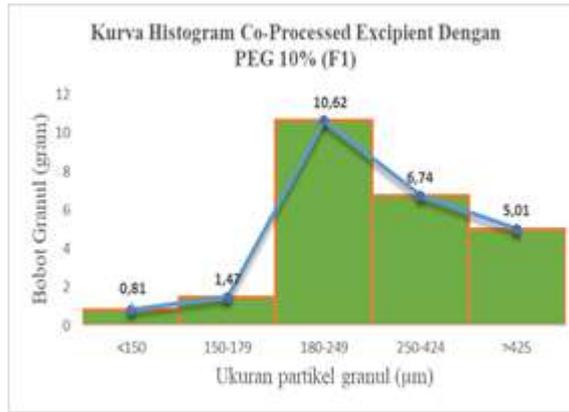
Setelah diperoleh hasil evaluasi *co-processed excipient* dan tablet, selanjutnya diuji secara statistik menggunakan SPSS yaitu uji normalitas dengan metode *Saphiro Wilk*, uji homogenitas dengan metode *Levene test*, kemudian dilakukan uji signifikansi. Data yang terdistribusi normal dan homogen menggunakan metode *independen t-test*, sedangkan untuk data yang terdistribusi tidak normal atau tidak homogen menggunakan metode *Mann Whitney* (19). Hasil uji statistik dapat dilihat pada tabel 3.

HASIL

Co-processed excipient yang diformulasikan kemudian dievaluasi meliputi % fines (distribusi ukuran partikel), uji kadar air, uji kecepatan alir, sudut istirahat, berat jenis nyata dan mampat, indeks kompresibilitas, dan *ratio* (20). Gambar distribusi ukuran partikel tertera pada gambar 1 dan 2. Hasil yang didapatkan tertera pada tabel 3 berikut ini:

Tabel 3. Hasil evaluasi *co-processed excipient*

Evaluasi	F1	F2
Kecepatan alir (g/detik)	18,78±4,05	25,28±2,08
Sudut istirahat/ α (°)	14,95±1,46	18,34±2,38
Kompresibilitas (%)	22,99±7,36	19,69±7,67
Rasio <i>hausner</i>	1,24±0,13	1,25±0,12
Kadar air (%)	3,33±0,58	1,67±0,58
Fines (%)	3,24	6,52



Gambar 1. Profil distribusi ukuran granul co-processed excipient (F1)



Gambar 2. Profil distribusi ukuran granul co-processed excipient (F2)

Hasil evaluasi tersebut memenuhi persyaratan sehingga dilanjutkan dengan formulasi tablet kitosan dengan co-processed excipient. Gambar tablet dapat dilihat pada gambar 3 dengan hasil evaluasi pada tabel 4 berikut :

Tabel 4. Hasil evaluasi tablet kitosan dengan co processed excipient (F2)

Evaluasi	F1	F2
Keseragaman bobot	$358 \pm 9,19$	$362 \pm 34,25$
Keseragaman ukuran	D: $1,01 \pm 0,004$ T: $0,32 \pm 0,003$	D: $1,01 \pm 0,003$ T: $0,34 \pm 0,663$
Kekerasan (kgf)	$7,3 \pm 0,68$	$7,05 \pm 0,76$
Kerapuhan (%)	0,55	11
Waktu Hancur (menit)	19,17	14,14



Gambar 2. Tablet kitosan cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*)

Keterangan gambar:

(a) F1 dengan PEG 10%

(b) F2 dengan PEG 20%

PEMBAHASAN

Penelitian ini menghasilkan pengaruh PEG 4000 sebagai *meltable binder* terhadap karakteristik *co-processed excipient* dan tablet kitosan dari cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*). Pembuatan sediaan tablet ini merupakan proses lanjutan dari penelitian pembuatan dispersi padat kitosan dari sumber kepiting yang sama. Dispersi padat kitosan terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol sebesar 29,56% (21). Maka kitosan tersebut diformulasikan dalam suatu sediaan tablet dengan tambahan *co-processed excipient* agar menghasilkan sifat granul dengan kualitas sifat alir dan kompresibilitas yang baik (2).

Evaluasi *co-processed excipient* dari segi sifat alir antara F1 dan F2 menghasilkan sifat alir yang baik karena menunjukkan hasil ≥ 10 g/detik. Semakin tinggi nilai kecepatan alirnya maka membuat bobot dan dosis tablet yang dihasilkan lebih seragam (10). Uji sudut istirahat kedua formula menunjukkan bahwa sudut yang didapat $< 25^\circ$ dan dapat dikatakan memiliki sifat alir paling baik (11).

Selanjutnya untuk mengukur kepadatan dari bubuk, granul, dan zat curah lainnya sehingga mempermudah pencetakan tablet, maka dilakukan perhitungan persen kompresibilitas. Nilai persen kompresibilitas yang semakin kecil menandakan kemudahan granul dalam pengempaan tablet sehingga dihasilkan tablet yang lebih kompak dibandingkan dengan formulasi yang memiliki nilai persen kompresibilitas yang tinggi serta kompresibilitas juga akan mempengaruhi daya alir dari granul (22). Hasil indeks kompresibilitas sebagaimana pada tabel 3 menunjukkan hasil yang memasuki rentang 16-25% dan dapat dikatakan memiliki sifat alir yang cukup baik. Lalu perhitungan rasio *hausner* yang masih berhubungan dengan persen kompresibilitas, kedua formula menghasilkan *ratio hausner* yang memasuki rentang 1,2-1,3 yang memiliki sifat alir paling baik (14).

Hasil kadar air dapat dilihat pada tabel 3, menunjukkan bahwa F1 dan F2 masuk dalam rentang 2-5% (8). Kemampuan suatu excipien dalam mengabsorpsi air berbeda-beda, tergantung kepada jumlah awal kandungan air terhadap bahan, suhu, dan kelembapan relatif udara sekitar dimana excipien tersebut berada (23). Evaluasi yang dapat dilihat terakhir adalah distribusi ukuran partikel dimana telah dihitung % fines yang dihasilkan. Fines atau serbuk halus merupakan partikel serbuk yang dapat melewati ayakan No.80 mesh dengan ukuran partikel $< 180 \mu\text{m}$ (17). Hasil % fines yang didapatkan sebesar 3,24% (F1) dan 6,52% (F2). Hal ini menunjukkan kedua formula memenuhi persyaratan dikarenakan % fines yang didapat $< 10\%$ (18). Hasil kurva histogram dapat dilihat pada gambar 1 yang berbentuk seperti lonceng (9).

Analisis statistik dengan metode *independent sampel-test* pada evaluasi kecepatan alir, sudut istirahat, kompresibilitas, dan rasio *hausner* menunjukkan Sig. $> 0,05$ yaitu berturut-turut 0,69; 0,10; 0,62; dan 0,78 sehingga dikatakan tidak ada pengaruh perbedaan kadar PEG 4000 terhadap evaluasinya. Hal ini berbeda dengan evaluasi kadar air dengan Sig. 0,043 menggunakan *Mann-Whitney test* yang artinya kadar air dipengaruhi oleh adanya pengikat PEG 4000.

Setelah evaluasi *co-processed excipient* lalu dilanjutkan dengan evaluasi tablet kitosan dari cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) yang pertama yaitu uji keseragaman bobot dan dihasilkan rata-rata bobot yaitu: 358mg (F1) dan 362mg (F2). Sehingga dapat disimpulkan F1 dan F2 memenuhi persyaratan (16), sedangkan untuk uji keseragaman ukuran F1 memenuhi syarat keseragaman ukuran yaitu diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali tebal tablet (16). Pada uji kekerasan, kedua formula tablet memenuhi persyaratan yang ditetapkan karena rata-rata kekerasan tablet yang diuji memasuki rentang 4-8 kg (17). Tablet dengan kekerasan ≤ 4 kg akan didapatkan tablet yang cenderung rapuh, sedangkan kekerasan tablet ≥ 8 kg akan didapatkan tablet yang cenderung keras (16).

Selanjutnya kerapuhan tablet mempengaruhi penampilan fisik tablet dan kadar dalam tablet, semakin besar presentase kerapuhan maka makin besar massa tablet yang hilang (24). Faktor yang mempengaruhi antara lain banyaknya kandungan serbuk (fines).

Hasil evaluasi tablet yang dapat dilihat pada tabel 4, menunjukkan nilai kerapuhan >1% untuk F2, sehingga menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (18), namun untuk F1 memenuhi syarat dengan hasil 0,55%. Hal ini dapat dikarenakan perbedaan kadar pengikat PEG 4000 pada F2 yaitu 20% yang bukan merupakan kadar optimal menurut penelitian ini. Hasil evaluasi waktu hancur pada tabel 4, menunjukkan rata-rata 19,17 menit (F1) dan waktu hancur rata-rata 14,14 menit (F2). Maka dapat disimpulkan hanya F2 memenuhi persyaratan waktu hancur tablet ≤ 15 menit (16). Hal ini sesuai dengan hasil uji kerapuhan dimana F2 memiliki tingkat kerapuhan yang lebih tinggi dibandingkan F1 sehingga mempercepat waktu hancur tablet.

Hasil evaluasi tablet dianalisis statistik dengan metode *independent t test*, menghasilkan signifikan mulai evaluasi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, dan kekerasan tablet berturut-turut adalah 0,73; 0,85; dan 0,45; dimana Sig. >0,05 yang artinya kadar PEG 4000 10 dan 20% tidak berpengaruh terhadap hasil evaluasi tersebut.

SIMPULAN

Tablet kitosan dari cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) dengan *co-processed excipient* (laktosa-primogel-PEG 4000 konsentrasi 10% dan 20%) memenuhi semua persyaratan tablet kecuali keseragaman ukuran, kerapuhan tablet (F2), dan waktu hancur (F1). Formula terpilih dari penelitian ini adalah F2 dengan *meltable binder* PEG 4000 sebesar 20% karena menghasilkan tablet yang memenuhi waktu hancur dengan kadar air *co-processed excipient* yang rendah.

SARAN

Saran untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan pengujian tablet kitosan cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) terhadap uji penurunan kadar kolesterolnya secara *in vitro* serta dapat dilakukan optimasi ukuran dan formula tablet agar memenuhi persyaratan keseragaman ukuran dan uji kerapuhan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maidin AN. Produksi Kitosan Dari Limbah Cangkang Kepiting Rajungan (Portunidae) Secara Enzimatis Dan Aplikasinya Sebagai Penurun Kolesterol. Hasanuddin University; 2017.
2. Nachaegari SK, Bansal AK. Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. Pharm Technol. 2004;28(1):52–64.
3. Gangurde HH. Co- Excipient: Future of Formulation Industry. Acad J Polym Sci. 2019;3(3):54–9.
4. Patel RP, Bhasvar M. Directly Compressible Materials Via Co-Processing. J Pharm Technol. 2009;1(3):745–53.
5. Sulaiman TNS, Sulaiman S. Review: Eksipien Untuk Pembuatan Tablet dengan Metode Kempa Langsung. J Pharm Sci. 2020;3(2):64–76.
6. Puspita PA., Dewantara IGN., Arisanti CI. Formulasi Tablet Parasetamol Kempa Langsung Menggunakan Eksipien Co-processing dari Amilum Singkong Partially Pregelatinized dan Gom Akasia. Farm Udayana. 2013;2(3):28–34.
7. SNI 01-2891-1992. Cara uji makanan dan minuman. Jakarta: Badan Standarisasi Nasional; 1992.
8. Salman AD, Hounslow MJ, Seville JPK. Handbook of Powder Technology Granulation. 11th ed. Williams JC, Allen T, editors. Elsevier; 2007.
9. Michael E. Aulton KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. Fifth. Aulton ME, Taylor KMG, editors. Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier; 2018.
10. Kelana AS, Kusuma AP, Indrati O. Formulasi dan Evaluasi Tablet Kaptopril Menggunakan Amilum Umbi Talas dan HPMC yang Dimodifikasi Sebagai Pengisi dan Pengikat Metode Kempa Langsung. J Eksakta. 2018;18(1):8–18.
11. W S, Hoag, Lim HP. Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets. 3rd Editio. CRC Press; 2008.
12. Kalalo T, Yamlean PVY, Citraningtyas G. Pengaruh Penggunaan Pati Kulit Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr.) Sebagai bahan pengikat

- pada granul CTM. *Pharmacon*. 2019;8(1):203–13.
13. Chandira MR, Bhowmik D, Yadav R, Jayakar B, Kumar KPS. Formulation and Evaluation The Oral Tablets Ibuprofen. 2012;1(9):32–43.
 14. Lieberman HA, Lachman L. *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Volume 1*. Second Edi. New York: Marcel Dekker, Inc; 1989.
 15. Amaliya S. Pengaruh Penggunaan Gelatin dari Kulit Kambing Etawah sebagai Bahan Pengikat pada Pembuatan Tablet Parasetamol Secara Granulasi Basah. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah; 2018.
 16. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1995.
 17. Kesehatan M (Republik I. *Farmakope Indonesia 5 Jilid 2*. 2014.
 18. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. *Teori dan praktek farmasi industri 1*. III. Jakarta: UI Press; 1994.
 19. Artha S, Intan R. Pengaruh Penerapan Standar Operasional Prosedur dan Kompetensi Terhadap Produktivitas Kerja Karyawan Divisi Ekspor PT. Dua Kuda Indonesia. *J Ilm M-Progress*. 2021;11(1):38–47.
 20. Suherman H. Pengaruh Penggunaan Variasi Konsentrasi Laktosa Pada Formula Tablet Prednisolone. *Viva Med*. 2017;1:44–65.
 21. Intihani HN, Permatasari SN, Prasetya RA. In Vitro Evaluation of Cholesterol-Reducing Ability of Chitosan from Mangrove Crab (*Scylla serrata*) Shell Solid Dispersion using PVP K-30 as a Carrier. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2021;7(2):99–109.
 22. Devi LAS, Shodiquna QA, Eni NWSD, Arisanti CIS, Samirana PO. Optimasi Konsentrasi Polivinil Prolidon (PVP) sebagai Bahan Pengikat terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb*). *J Farm Udayana*. 2018;7(2):45–52.
 23. Wade A, Weller PJ. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Second. Washington: The American Pharmaceutical association; 1994.
 24. Sulaiman. Eksipien Untuk Pembuatan Tablet Dengan Metode Kempa Langsung. 2020;3(2):64–76.