

PENGGUNAAN CAMPURAN AVICEL PH 101 DAN LAKTOSA SEBAGAI BAHAN PENGISI PADA TABLET DISPERSI PADAT TADALAFIL DENGAN METODE GRANULASI BASAH

Mohamad Reski Manno¹, Arif Budi Setianto^{2*}

¹Postgraduate Program of Faculty of Pharmacy, Ahmad Dahlan University, Jl.Prof. Dr. Soepomo, SH, Warungboto, Umbulharjo, Yogyakarta, Indonesia.

²Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Ahmad Dahlan University, Jl Prof. Dr. Soepomo, SH, Warungboto, Umbulharjo, Yogyakarta, Indonesia.

*Email: ikhymanno97@gmail.com

INTISARI

Pengembangan formula obat dalam industri farmasi sangatlah penting, dimana komposisi formula yang optimum dapat mempengaruhi sediaan farmasetis yang memenuhi persyaratan sesuai CPOB. Tadalafil merupakan obat yang berkhasiat sebagai terapi disfungsi ereksi yang diformulasikan dalam sediaan padat berupa tablet dengan metode granulasi. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula optimum tablet dispersi padat tadalafil dengan campuran Avicel PH 101 dan laktosa sebagai bahan pengisi dengan metode granulasi basah. Granul dispersi padat tadalafil dibuat dengan perbandingan konsentrasi bahan pengisi Avicel PH 101 dan laktosa yaitu 5:5, 4:6, dan Avicel PH 101 tanpa kombinasi laktosa. Evaluasi granul meliputi uji waktu alir granul, uji sudut diam, uji pengetapan, kadar air granul dan evaluasi tablet meliputi uji kekerasan, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, kerapuhan dan waktu hancur tablet. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula dengan kombinasi Avicel PH 101 dan laktosa sebagai bahan pengisi dapat menghasilkan formula granul dan tablet dengan karakteristik yang baik.

Kata kunci: Avicel PH 101, Granul, Laktosa, Tablet, Tadalafil

ABSTRACT

The development of drug formulas in the pharmaceutical industry is very important, where the optimum formula composition can affect pharmaceutical preparations that meet the requirements according to GMP. Tadalafil is a drug that is efficacious as a therapy for erectile dysfunction it is formulated in solid dosage form in the form of tablets with the granulation method. This study aims to obtain the optimum formula of tadalafil solid dispersion tablet with a mixture of Avicel PH 101 and lactose as filler by wet granulation method. The solid dispersion granules of tadalafil were prepared with the ratio of the concentrations of the fillers Avicel PH 101 and lactose, namely 5:5, 4:6, and Avicel PH 101 without the combination of lactose. Evaluation of granule included granule flow time test, angle of repose test, granule determination, moisture content test and tablet evaluation included hardness test, weight uniformity test, size uniformity test, friability and tablet disintegration time. The results showed that the formula with a combination of Avicel PH 101 and lactose as a filler material could produce granules and tablets with good characteristics.

Keywords: Avicel PH 101, Granule, Lactose, Tablet, Tadalafil

Nama : Mohamad Reski Manno
Institusi : Universitas Ahmad Dahlan
Alamat institusi : Jl.Prof. Dr. Soepomo, SH, Warungboto, Umbulharjo, Yogyakarta, Indonesia.
E-mail : ikhymanno97@gmail.com

PENDAHULUAN

Tadalafil merupakan obat golongan inhibitor/fosfodiesterase 5 (PDE5) yang digunakan sebagai terapi disfungsi ereksi (Peng dkk., 2017). Tadalafil diformulasikan dalam bentuk sediaan tablet yang mempunyai beberapa keuntungan diantaranya takaran lebih tepat, dikemas secara baik, mudah penyimpanannya, praktis dan mudah untuk dikonsumsi (Rahayu dan Anisah, 2021). Metode yang sering digunakan dalam proses pembuatan tablet adalah granulasi basah. Pemilihan granulasi basah pada penelitian ini bertujuan untuk menghasilkan granul dengan kompaktilitas yang baik, meningkatkan kompresibilitas, sehingga dalam proses pembuatan tablet dapat meningkatkan keseragaman kandungan pada sediaan.

Bahan pengisi merupakan suatu bahan yang inert secara farmakologi yang ditambahkan ke dalam formulasi sediaan tablet yang bertujuan untuk mempermudah proses pembuatan tablet, penyesuaian bobot, ukuran dan meningkatkan mutu sediaan tablet (Syukri dkk., 2018). Avicel PH 101 dapat digunakan sebagai bahan pengikat, pengisi, penghancur dan pelicin dalam proses pembuatan tablet, tetapi Avicel memiliki harga yang relatif mahal. Laktosa memiliki stabilitas yang baik jika dikombinasikan dengan bahan lainnya dan dari sisi ekonomi laktosa relatif lebih murah. Laktosa memiliki sifat alir yang kurang baik sehingga digunakan metode granulasi basah untuk memperbaiki sifat alirnya (Kokafriansia dan Saryanti, 2021). Penggunaan Avicel PH 101 dipilih karena memiliki sifat alir yang baik sebagai bahan pengisi sehingga dapat memperbaiki sifat alir laktosa yang memiliki sifat alir yang kurang baik. Laktosa merupakan bahan pengisi yang kompatibel jika dicampurkan dengan bahan lainnya (Sa'adah dan Fudholi, 2011). Kombinasi Avicel PH 101 dan laktosa dipilih untuk menutupi kelemahan dari masing-masing bahan sehingga dapat menghasilkan sifat fisik granul dan tablet yang baik.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi bahan pengisi Avicel PH 101 dan laktosa terhadap karakteristik fisik granul dan karakteristik kualitas tablet dispersi padat tadalafil. Formula tablet dispersi padat tadalafil yang dibuat secara granulasi basah dan memenuhi karakteristik tablet yang baik dapat diaplikasikan di industri farmasi.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan untuk dispersi padat adalah tadalafil dan PVP-VA yang disediakan oleh perusahaan PT. Galenium. Avicel PH 101, laktosa, crosscarmelose, etanol 96%, Mg stearat, PVP disediakan oleh Laboratorium Kampus 3 Universitas Ahmad Dahlan.

Alat

Alat yang digunakan adalah alat-alat gelas (Pyrex), timbangan analitik (OHAUS), ayakan mesh no. 100, mesh no. 14 dan mesh no. 16 (MEKTAN), corong uji sifat alir, *stopwatch*, jangka sorong, mesin cetak tablet (Korsch Single Punch model: VFD007521A), *disintegration tester* (Guoming BJ-1), *friability tester* (Guoming CS-3), *hardness tester* (Olabo), *Moister balance* (OHAUS MB120),

Pembuatan Granul dan Tablet

Dispersi padat tadalafil dicampurkan homogen dengan Avicel PH 101, laktosa dan crosscarmelose. Setelah didapatkan campuran serbuk yang homogen, pada wadah lain dilarutkan PVP sebagai bahan pengikat dengan konsentrasi 10% dalam 50 mL etanol 96%. Kemudian ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam campuran serbuk sampai terbentuk massa yang dapat dikepal. Kemudian massa granul diayak menggunakan ayakan nomor 14 membentuk granul basah. Granul yang terbentuk dikeringkan pada suhu ruang. Setelah kering, granul diayak dengan ayakan nomor 16, kemudian ditambahkan Mg stearat. Setelah itu dilakukan uji waktu alir granul, uji sudut diam, uji pengetapan dan kadar air granul. Granul yang telah diuji, kemudian dikempa menjadi tablet dengan bobot 250 mg tiap tablet. Formula tablet dispersi padat tadalafil dapat dilihat pada Tabel I.

Tabel I. Formula tablet tadalafil

NO	Formula	Komposisi Formula (mg)					
		Zat Aktif	Avicel PH 101	Laktosa	Cross carmelosse	Mg Strearat	PVP 10%
1.	F1	100	60	60	20	5	5
2.	F2	80	70	70	20	5	5
3.	F3	100	45	75	20	5	5
4.	F4	80	45	95	20	5	5
5.	F5	100	120	-	20	5	5
6.	F6	80	140	-	20	5	5

Evaluasi Karakteristik Fisik Granul

1. Uji waktu alir

Sebanyak 100 gram granul di masukan melalui corong uji waktu alir. Dibuka penutup corong sehingga granul keluar dan ditampung pada wadah. Dihitung waktu alirnya dengan menggunakan *stop watch* dan dicatat waktu yang diperoleh. Sifat alir granul dikatakan mempunyai sifat alir yang baik baik apabila waktu alir yang dihasilkan ≤ 10 detik dalam 100 gram (USP, 2018).

2. Uji sudut diam

Sudut diam merupakan sudut yang dibentuk antara tinggi serbuk atau granul dengan permukaan mendatar. Bila sudut diam lebih kecil atau sama dengan 30° menunjukkan bahwa granul dapat mengalir bebas, bila sudutnya lebih besar atau sama dengan 40° menunjukkan daya alir yang kurang baik (USP, 2018). Sudut diam dilakukan dengan menimbang sebanyak 100 gram granul lalu dimasukkan pada alat. Dibuka penutup alat corong dan diukur besar sudut yang terbentuk. Dicatat hasil sudut diam yang dihasilkan.

3. Uji pengetapan

Indeks pengetapan dilakukan dengan cara sebanyak 50 g granul dimasukan ke dalam gelas ukur 100 mL. Dipasang gelas kimia pada alat volumenometer dan diketuk –ketuk sebanyak 100 ketukan hingga volume granul konstan. Diukur perubahan volume yang terjadi dan dicatat perubahan volume tersebut. Granul dengan indeks pengetapan kurang dari 10% menunjukkan sifat alir yang baik (USP, 2018).

4. Uji kadar air

Penentuan kadar air granul dilakukan dengan menghitung kandungan lembab. Diambil sejumlah granul seberat 1 g granul ditimbang dan dipanaskan dalam alat dengan suhu 105°C selama 15 menit. Kandungan lembab serbuk atau granul yang akan dibuat tablet tidak lebih dari 3-5%.

Evaluasi Tablet Dispersi Padat Tadalafil

1. Uji kekerasan

Tablet 250 mg ditempatkan pada alat *hardness tester*. Alat penekan diputar sampai tablet pecah. Dibaca skala alat yang menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan Kgf. Tablet yang baik mempunyai kekerasan antara 4-8 Newton (USP, 2018).

2. Uji keseragaman bobot

Diambil 20 tablet lalu ditimbang masing-masing tablet. Dihitung bobot rata-rata tablet dan dihitung persen penyimpangan bobot tablet. Tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 5% dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari 10% bobot rata-ratanya (Farmakope Indonesia, 1979).

3. Uji keseragaman ukuran

Diambil 20 tablet lalu diukur diameter dan tebal tablet dengan menggunakan jangka sorong dan dihitung rata-rata diameter dan tebal tablet. Kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $11/3$ (satu sepertiga) kali tebal tablet (Farmakope Indonesia, 1979).

4. Uji kerapuhan

Diambil 20 tablet yang telah dibebaskan, kemudian ditimbang dan dicatat berat awalnya (Wo), lalu dimasukkan ke dalam *friability tester* diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm.

Ditimbang berat setelah uji (W_t) lalu dihitung menggunakan rumus : $f = \frac{W_o - W_t}{W_t} \times 100\%$

Bobot tablet yang hilang ditimbang dan ditentukan persen nilai kerapuhan tablet. Sampel dinyatakan memenuhi syarat jika bobot yang hilang tidak lebih dari 1,0 % bobot awal dan tidak ada tablet yang hancur (USP, 2018).

5. Uji waktu hancur

Diambil 6 tablet dan tiap tablet dimasukkan pada masing-masing tabung dari keranjang alat *desintegration tester*, digunakan air dengan suhu $37 \pm 2^\circ \text{C}$ sebagai media. Pada akhir pengujian diamati semua tablet, dipastikan semua tablet hancur sempurna dan dicatat waktu hancur tablet. Waktu hancur tablet konvensional yang baik kurang dari 15 menit (Farmakope Indonesia, 1979).

Analisis Data

Analisis data dilakukan secara deskriptif dengan membandingkan hasil pengujian terhadap persyaratan dalam kepustakaan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Granul Dispersi Padat Tadalafil

Bahan pengisi yang digunakan dalam formulasi ini adalah Avicel PH 101 dan laktosa. Granul yang menggunakan kombinasi Avicel PH 101 dan laktosa memiliki warna putih tulang dan homogen. Granul memiliki ukuran yang lebih besar dan kompak dibandingkan dengan granul yang hanya menggunakan Avicel PH 101 tanpa penggunaan laktosa. Hal ini sejalan dengan granul dispersi padat yang dihasilkan memiliki karakteristik fisik yang baik dan memenuhi persyaratan.

Hasil Evaluasi Sifat Fisik Granul

1. Waktu alir

Hasil uji waktu alir granul tampak pada Tabel II. Aliran granul dispersi padat tadalafil cukup baik. Hal ini dipengaruhi dengan adanya Avicel PH 101 yang memiliki sifat alir yang baik sehingga dapat mempercepat waktu alir (Kokafrinsia dan Saryanti, 2021). Sifat alir granul yang baik dapat mempermudah pengisian granul ke dalam ruang cetakan tablet sehingga dapat mempengaruhi keseragaman bobot yang dihasilkan.

Tabel II. Hasil uji daya alir granul dispersi padat tadalafil

No.	Formula	Kecepatan alir (g/detik)	Persyaratan
1.	F1	4,85	Memenuhi
2.	F2	4,90	Memenuhi
3.	F3	4,86	Memenuhi
4.	F4	4,87	Memenuhi
5.	F5	4,17	Memenuhi
6.	F6	4,13	Memenuhi

2. Uji sudut diam

Hasil pengamatan uji sudut diam pada sediaan granul (Tabel III) diperoleh hasil sudut diam yang memenuhi persyaratan sudut diam yang baik.

Tabel III. Hasil uji sudut diam granul dispersi padat tadalafil

No.	Formula	Sudut Diam ($^\circ$)	Persyaratan
1.	F1	33,2	Memenuhi
2.	F2	33,6	Memenuhi
3.	F3	33,6	Memenuhi
4.	F4	32,9	Memenuhi
5.	F5	33,7	Memenuhi
6.	F6	33,4	Memenuhi

Sudut diam dipengaruhi oleh adanya kohesivitas antar partikel. Semakin kecil ukuran partikel maka semakin tinggi pula kohesivitas yang diperoleh (Elisabeth dkk., 2018). Hal ini menyebabkan granul akan sulit mengalir dan sudut diam yang diperoleh semakin besar. Kadar air dalam sediaan granul dapat mempengaruhi besar sudut diam yang dihasilkan. Semakin tinggi kadar air granul maka semakin tinggi gaya gesek antar partikel yang ditimbulkan sehingga mempengaruhi sudut diam yang diperoleh semakin besar (Rahayu dan Anisah, 2021).

3. Uji pengetapan

Tujuan pengetapan yaitu untuk mengetahui kemampatan sediaan granul agar mengetahui kelayakan granul untuk dikempa menjadi sediaan tablet (Hilaria dan Octavia, 2020). Indeks pengetapan ditentukan setelah dilakukan penghentakan terhadap jumlah granul sehingga diperoleh volume yang konstan. Saat volume konstan partikel serbuk berada pada kondisi paling mampat. Pengetapan menunjukkan penurunan volume granul akibat ketukan atau getaran. Hasil uji pengetapan (Tabel IV) formula granul dispersi padat tadalafil dikatakan baik karena memiliki indeks pengetapan kurang dari 10%. Kombinasi antara Avicel PH 101 dan laktosa menghasilkan granul dengan kompresibilitas yang baik. Hal ini dikarenakan kombinasi Avicel PH 101 dan laktosa bersifat kohesif sehingga mempermudah granul dalam proses pembentukan tablet.

Tabel IV. Hasil uji pengetapan granul dispersi padat tadalafil

No.	Formula	Pengetapan (%)	Persyaratan
1.	F1	4,9	Memenuhi
2.	F2	3,9	Memenuhi
3.	F3	5,9	Memenuhi
4.	F4	4,9	Memenuhi
5.	F5	6,9	Memenuhi
6.	F6	5,9	Memenuhi

4. Uji Kadar Air

Kadar air yang terdapat pada sediaan granul dapat mempengaruhi kestabilan dan waktu penyimpanan sediaan (Fatmawati dkk., 2021).

Tabel V. Hasil uji kadar air granul dispersi padat tadalafil

No.	Formula	MC (%)	Persyaratan
1.	F1	3,49	Memenuhi
2.	F2	3,70	Memenuhi
3.	F3	3,45	Memenuhi
4.	F4	3,52	Memenuhi
5.	F5	3,72	Memenuhi
6.	F6	2,25	Tidak Memenuhi

Hasil uji kadar air granul disperse padat tadalafil (Tabel V) diperoleh bahwa granul memenuhi persyaratan kadar air karena memiliki nilai persen kadar kurang dari 5%. Jika kadar air granul lebih dari 5% akan mempengaruhi sediaan pada kompresi tablet. Granul akan menempel pada punch dari mesin tablet sehingga tablet yang dihasilkan menjadi *capping/picking*. Pada hasil yang didapatkan pada F1, F2, F3, F4 dan F5 memiliki kandungan air tidak kurang dari 3% dan lebih dari 5% sehingga menunjukkan bahwa kualitas granul termasuk dalam kategori baik untuk parameter ini. Pada F6 memiliki kandungan air kurang dari 3%. Granul yang terlalu kering beresiko pada tingginya kerapuhan tablet yang terbentuk.

Hasil Evaluasi Kualitas Fisik Tablet

1. Kekerasan

Tujuan dilakukan uji kekerasan pada sediaan tablet yaitu untuk melihat ketahanan tablet dalam melawan guncangan atau pun keretakan yang terjadi ketika pada proses pengemasan, pengangkutan dan pendistribusian kepada konsumen. Semakin besar pengikat yang digunakan semakin besar pula kekerasan yang diperoleh (Sugiyono dkk., 2017). Kekerasan yang ideal umumnya 4-8 kg dan hasil yang diperoleh pada F1, F2 F3 dan F4 (Tabel VI) menunjukkan kekerasan tablet yang cukup baik dan memenuhi persyaratan sedangkan pada F5 dan F6 menunjukkan kekerasan yang kurang baik. Hal ini dipengaruhi oleh penggunaan Avicel PH 101 yang dapat berperan sebagai bahan penghancur. Dari hasil yang diperoleh kombinasi Avicel PH 101 dan laktosa memiliki tingkat kekerasan yang baik yaitu 4-8 Newton (Sisilia dkk., 2019).

Tabel VI. Hasil uji kekerasan tablet dispersi padat tadalafil

No	Formula	Kekerasan (kg/cm ²)	Persyaratan
1.	F1	4,9	Memenuhi
2.	F2	4,8	Memenuhi
3.	F3	5,6	Memenuhi
4.	F4	5,6	Memenuhi
5.	F5	3,5	Tidak Memenuhi
6.	F6	3,5	Tidak Memenuhi

2. Uji keseragaman bobot

Keseragaman bobot dipengaruhi oleh kecepatan alir granul. Berdasarkan hasil penelitian (Tabel VII) keseragaman bobot tablet pada masing-masing formula yang dibandingkan dengan penyimpangan bobot tablet maka semua formula memenuhi persyaratan. Hasil yang diperoleh hasil uji keseragaman bobot yang memenuhi syarat yaitu tablet tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 5% dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari 10% bobot rata-ratanya.

Tabel VII. Hasil uji keseragaman bobot tablet dispersi padat tadalafil

No	Formula	Rata-rata Keseragaman Bobot (mg)	Persyaratan 5% dan 10%
1.	F1	253,7	Memenuhi
2.	F2	252,8	Memenuhi
3.	F3	253,2	Memenuhi
4.	F4	254	Memenuhi
5.	F5	252,9	Memenuhi
6.	F6	253	Memenuhi

3. Uji keseragaman ukuran

Ketebalan berhubungan dengan kekerasan tablet. Dalam proses pengempaan tablet, perubahan ketebalan dapat mengindikasikan adanya masalah pada aliran massa cetak tablet atau pada pengisian granul kedalam *die*. Keseragaman ukuran merupakan perbandingan diameter dan tebal tablet. Pengujian ini dilakukan untuk menjamin penampilan tablet yang baik. Hasil uji keseragaman ukuran tampak pada Tabel VIII.

Tabel VIII. Diameter tablet dan ketebalan tablet

No.	Formula	Rata-rata Diameter Tablet	Rata-rata Ketebalan Tablet	Persyaratan
1.	F1	9.055	4.055	Memenuhi
2.	F2	9.05	4.05	Memenuhi
3.	F3	9.045	4.045	Memenuhi
4.	F4	9.07	4.07	Memenuhi
5.	F5	9.075	4.07	Memenuhi
6.	F6	9.09	4.085	Memenuhi

4. Uji kerapuhan

Uji kerapuhan dilakukan untuk mengetahui daya tahan sediaan tablet terhadap pengikisan, goncangan dan benturan saat proses pengemasan dan pendistribusian sediaan tablet. Adanya kehilangan massa akibat rapuhnya tablet akan mempengaruhi kadar zat aktif yang masih terdapat pada tablet (Putri dan Husni, 2018). Adapun hasil yang diperoleh (Tabel IX) semua formula memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 0,5-1 %.

Tabel IX. Hasil uji kerapuhan tablet dispersi padat tadalafil

No	Penimbangan	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6
1.	Awal (mg)	5330,1	5090,2	5361,7	5122,0	4994,0	5072,8
2.	Akhir (mg)	5326,2	5085,9	5359,8	5120,9	4980,1	5065,2
3.	% Friabilitas	0,07	0,08	0,03	0,02	0,2	0,1
4.	Persyaratan	Memenuhi	Memenuhi	Memenuhi	Memenuhi	Memenuhi	Memenuhi

5. Uji waktu hancur

Uji waktu hancur dilakukan untuk mengetahui perkiraan waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur ketika sudah berada di dalam tubuh (Sugiyanto dkk., 2017). Hasil yang diperoleh (Tabel X) memenuhi persyaratan yaitu tidak lebih dari 15 menit.

Tabel X. Hasil uji waktu hancur tablet dispersi padat tadalafil

No.	Formula	Waktu (Detik)	Persyaratan
1.	F1	4,88	Memenuhi
2.	F2	5,15	Memenuhi
3.	F3	5,25	Memenuhi
4.	F4	5,36	Memenuhi
5.	F5	4,03	Memenuhi
6.	F6	3,63	Memenuhi

Berdasarkan hasil pengujian granul dan tablet dispersi padat tadalafil dengan kombinasi bahan pengisi Avicel PH 101 dan laktosa, diperoleh karakteristik granul dan tablet yang memenuhi persyaratan. Penggunaan bahan pengisi tunggal Avicel PH 101 menghasilkan kekerasan tablet yang kurang baik. Penggunaan kombinasi bahan pengisi Avicel PH 101 dan laktosa dapat menjadi alternatif dalam formulasi tablet dispersi padat tadalafil.

KESIMPULAN

Campuran komposisi Avicel PH 101 dan laktosa sebagai bahan pengisi dalam formula tablet dispersi padat tadalafil menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan dalam kepustakaan. Formula campuran komposisi avicel PH 101 dan laktosa memiliki pengaruh yang baik dalam menghasilkan karakteristik sifat fisik granul dan karakteristik kualitas fisik tablet yang baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak yang berwenang, Universitas Ahmad Dahlan, khususnya Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, atas dukungan teknisnya dalam menyelenggarakan riset.

DAFTAR PUSTAKA

- Elisabeth, V., YamLean, P. V. Y. and Supriati, H. S. (2018) 'Formulasi Sediaan Granul dengan Bahan Pengikat Pati Kulit Pisang Goroho (*Musa acuminata* L.) dan Pengaruhnya pada Sifat Fisik Granul', *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(4), pp. 1–11.
- Farmakope Indonesia Edisi III, 1979, Departemen Kesehatan RI.
- Fatmawati, A., Emelda, E. and Elvana, A. (2021) 'Optimasi Formula pada Granul Paracetamol dengan Variasi Komposisi Bahan Pengisi Laktosa dan Avicel PH 101 serta Evaluasi Parameter Kadar Lembab *Moisture Content* dan *Loss on Drying*', *INPHARNMED Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*, 4(1), p. 25. doi: 10.21927/inpharnmed.v4i1.1806.
- Hilaria, M. and Octavia, D. R. (2020) 'Pengaruh Penambahan Amilum Gewang (*Corypha utan* Lamarck) Secara Intragranular Dan Ekstragranular Terhadap Sifat Fisik Tablet Paracetamol Dengan Metode Granulasi Basah', *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 6(1), pp. 110–121.
- Kokafriansia, Z. T. and Saryanti, D. (2021) 'Optimasi Campuran Avicel PH 101 dan Laktosa sebagai Bahan Pengisi pada Tablet Ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) Secara Granulasi Basah', *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 3(2), pp. 102–116. doi: 10.33759/jrki.v3i2.124.
- Peng, Z. *et al.* (2017) 'Efficacy and Safety of Tadalafil Once-a-Day versus Tadalafil On-Demand in Patients with Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analyses', *Urologia Internationalis*, 99(3), pp. 343–352. doi: 10.1159/000477496.
- Putri, Y. K. and Husni, P. (2018) 'Artikel Tinjauan: Pengaruh Bahan Pengikat Terhadap Fisik Tablet', *Farmaka*, 16(1), pp. 33–39.
- Rahayu, S. and Anisah, N. (2021) 'Pengaruh Variasi Konsentrasi Amprotab Sebagai Desintegrant Terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia* L.)', *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 6(1), pp. 39–48. doi: 10.36387/jiis.v6i1.572.
- Sa'adah, H. and Fudholi, A. (2011) 'Optimasi Formula Tablet Teofilin Menggunakan Co-Processed Excipients Campuran Laktosa dan Avicel', *Majalah Farmasi Indonesia*, 4(22), pp. 306–314.
- Sugiyanto, K. C., Palupi, D. A. and Adyastutik, Y. (2017) 'Evaluasi Hasil Keseragaman Ukuran, Keregasan dan Waktu Hancur Tablet Salut Film Neuralgad Produksi Lafi Ditkesad Bandung', *Cendekia Journal of Pharmacy*, 1(1), pp. 34–40. doi: 10.31596/cjp.v1i1.5.
- Sugiyono, Komariyatun, S. and Hidayati, D. N. (2017) 'Formulasi Tablet Parasetamol Menggunakan Tepung Bonggol Pisang Kepok (*Musa paradisiaca* cv. Kepok) sebagai Bahan Pengikat', *Media Farmasi Indonesia*, 12(1), pp. 1156–1166.
- Syukri, Y., Wibowo, J. T. and Herlin, A. (2018), Pemilihan Bahan Pengisi untuk Formulasi Tablet Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* Boerl), *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 5(1), pp. 66–71.
- United States Pharmacopeia 41, 2018, The United States Pharmacopeial Convention.