

OPTIMASI CO-PROCESSED LAKTOSA-AMILUM-HPMC DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN* UNTUK FORMULASI TABLET VITAMIN C KEMPA LANGSUNG

OPTIMIZATION OF CO-PROCESSED LACTOSE-STARCH-HPMC USING THE *SIMPLEX LATTICE DESIGN* METHOD FOR DIRECT COMPRESSION VITAMIN C TABLET FORMULATION

Fatma Halda Thufaila¹, Suprpto^{1*}

¹Laboratorium Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Sukoharjo, Indonesia

*E-mail correspondence : suprpto@ums.ac.id

Dikirim : 13 Februari 2026 ; Disetujui : 24 Februari 2026 ; Diterbitkan : 28 Februari 2026.

Abstrak

Vitamin C bersifat higroskopis sehingga rentan terhadap kelembapan dan panas, maka formulasi tablet dipilih menggunakan metode kempa langsung yang memerlukan excipien dengan sifat alir dan kompresibilitas baik. Penelitian ini bertujuan memperoleh excipien *co-processed* campuran laktosa dan amilum yang optimum serta memenuhi persyaratan sifat fisik granul dan aplikasinya pada tablet vitamin C. Formula *co-processed* dirancang menggunakan perangkat lunak *Design Expert* versi 13 metode *Simplex Lattice Design* dengan variasi rasio laktosa dan amilum pada delapan formula. Evaluasi granul meliputi kecepatan alir, sudut diam, kompresibilitas, dan rasio Hausner, sedangkan evaluasi tablet meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur. Hasil penelitian menunjukkan formula optimum pada rasio laktosa dan amilum 38:42 mg dengan nilai desirability 0,720. Kombinasi modifikasi laktosa, amilum, dan HPMC melalui metode pregelatinasi dan *co-processed* memengaruhi sifat fisik granul dan sifat fisika-kimia tablet vitamin C, yaitu meningkatkan kecepatan alir, rasio Hausner, dan kekerasan tablet, serta menurunkan kerapuhan dan waktu hancur. Hasil uji tablet berturut-turut menunjukkan kekerasan 5,69; 8,24; 6,62 kg, kerapuhan 0,006; 0,004; 0,005%, dan waktu hancur 3,25; 5,16; 10,13 detik.

Kata Kunci: Kata Kunci: *Co-processed*, Vitamin C, Laktosa, amilum, *Simplex Lattice Design*

Abstract

Vitamin C is hygroscopic and susceptible to moisture and heat; therefore, tablet formulation using the direct compression method was selected, which requires excipients with good flowability and compressibility. This study aimed to obtain an optimum co-processed excipient mixture of lactose and starch that met the physical requirements of granules and could be applied in vitamin C tablet formulation. The co-processed formulas were designed using Design Expert version 13 with the Simplex Lattice Design method by varying the ratios of lactose and starch in eight formulas. Granule evaluations included flow rate, angle of repose, compressibility, and Hausner ratio, while tablet evaluations included weight uniformity, hardness, friability, and disintegration time. The results showed that the optimum formula was obtained at a lactose-to-starch ratio of 38:42 mg with a desirability value of 0.720. The combination of modified lactose, starch, and HPMC using pregelatinization and co-processed methods affected the physical properties of granules and the physicochemical properties of vitamin C tablets by improving granule flowability, Hausner ratio, weight uniformity, and tablet hardness, while reducing friability and disintegration time. The tablet evaluation results showed weight uniformity values of 305.5, 304, and 305.5 mg; hardness values of 5.69, 8.24, and 6.62 kg; friability values of 0.006, 0.004, and 0.005%; and disintegration times of 3.25, 5.16, and 10.13 seconds, respectively.

Keywords: *Co-processed*, Vitamin C, Laktosa, amilum, *Simplex Lattice Design*

PENDAHULUAN

Vitamin C memiliki sifat fisika-kimia berupa serbuk kristal putih agak kekuningan yang mudah larut dalam air. Pengempaan tanpa bahan pengisi-pengikat dapat menyebabkan *capping*, *laminsasi*, dan *chipping* akibat sifat alir dan kompresibilitas yang buruk (Ningsih, 2022). Oleh karena itu, pembuatan tablet vitamin C dilakukan dengan metode kempa langsung karena stabilitasnya rendah terhadap panas dan kelembapan (Jayanti & Rohmani, 2018).

Tablet vitamin C memerlukan eksipien seperti laktosa dan amilum singkong (*Manihot esculenta* Crantz). Laktosa dikenal sebagai bahan pengisi stabil yang kompatibel dengan hampir semua bahan obat (Mursyid & Mustakim, 2017), sedangkan amilum berfungsi sebagai pengikat, pengisi, dan penghancur. Namun, amilum memiliki sifat alir dan kompresibilitas rendah sehingga dapat meningkatkan kerapuhan dan *capping* tablet (Ikhsan, 2017). Modifikasi pregelatinasi dan teknik *co-processed* diketahui mampu meningkatkan sifat alir dan kompresibilitas (Prasetya, 2016).

Co-processed merupakan teknik penggabungan dua atau lebih eksipien melalui modifikasi fisik tanpa perubahan kimia untuk memperbaiki sifat fisik tablet (Singh *et al.*, 2024). Kombinasi bahan elastis/plastik dan bahan rapuh (*brittle materials*) dapat mengurangi relaksasi tegangan, *over capping*, dan laminsasi selama kompresi (Trisopon *et al.*, 2025; Patel *et al.*, 2024). HPMC sebagai matriks termo-plastik sesuai digunakan dalam eksipien *co-processed* dan mampu menghasilkan granul dengan sifat alir baik serta tablet dengan ukuran, bobot, dan kekerasan konsisten (Zupanc *et al.*, 2024; Prasetya, 2016).

Sebagai pembanding digunakan Flowlac 100®, Starlac®, dan Avicel PH-102®. Flowlac 100® memiliki higroskopisitas rendah, kecepatan alir, dan kompaktilitas yang baik; Starlac® memberikan aliran baik dan waktu hancur cepat; sedangkan Avicel PH-102® memiliki kompresibilitas baik serta mampu mempercepat waktu hancur dan pelepasan obat (Sulaiman & Sulaiman, 2020; Imtihani *et al.*, 2023). Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan memperoleh eksipien *co-processed* campuran laktosa dan amilum yang optimum untuk formulasi tablet vitamin C.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan instrumen yang terdiri dari ayakan 12 mesh, oven (Mommert), volumenometer (*Dual Tapped Density*), corong *stainless* untuk mengukur sifat alir, *stopwatch*, mesin tablet *single punch* (Korsch EK-0), alat pengukur kekerasan LIH-1 (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc. USA), alat uji disolusi RC-6D (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc. USA), dan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1280). Penelitian ini menggunakan bahan dengan kualifikasi untuk pengujian teknis, yang terdiri dari vitamin C, laktosa, amilum, hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), talk, magnesium stearat, flowlac 100, avicel 102, dan akuades bebas CO₂.

Formula *Co-processed* Laktosa–Amilum-HPMC

Penentuan formula optimasi *co-processed* dilakukan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan modifikasi delapan formula. Variabel bebas dalam formula *co-*

processed adalah HPMC sebagai bahan pengikat dengan konsentrasi antara 2-6% (Rowe et al., 2009). Hasil desain formula *co-processed* tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi Eksipien *co-processed* Laktosa-Amilum-HPMC

Bahan	Formula (mg)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Laktosa	40	60	40	20	50	30	60	20
Amilum	40	20	40	60	30	50	20	60
HPMC	20	20	20	20	20	20	20	20
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

Pembuatan Eksipien *Co-processed* Laktosa–Amilum-HPMC

Metode granulasi basah digunakan untuk membuat *co-processed*. Amilum singkong pregelatinasi dibuat dengan perbandingan amilum:akuades yaitu 1:1 dalam glass beaker diaduk hingga larut. Amilum mengalami proses pregelatinasi dengan dipanaskan di atas penangas air pada suhu 60 °C selama 30 menit. HPMC dilarutkan dalam akuades hingga mengembang sempurna. Laktosa dan HPMC yang telah mengembang secara bertahap digabungkan dengan amilum pregelatinasi hingga diperoleh campuran yang homogen. Setelah proses pengeringan, eksipien dihancurkan menggunakan mortir hingga terbentuk granul, kemudian diayak dengan ayakan mesh no. 12 untuk memperoleh ukuran partikel yang sesuai. Granul hasil ayakan kemudian ditimbang dan diuji sifat fisiknya (Ikhsan, 2017).

Uji Kecepatan Alir Granul Eksipien *Co-processed*

Granul sebanyak 100 gram dimasukkan ke dalam corong *flowability tester*, kemudian penutup corong dibuka, memungkinkan granul mengalir dan jatuh ke permukaan datar. Waktu alir diukur dengan menggunakan *stopwatch*. Pengujian ini diulang sebanyak tiga kali. Waktu alir 10 gram/detik atau lebih merupakan indikasi granul memiliki waktu alir yang baik. Rumus (1) digunakan untuk menghitung hasil uji kecepatan alir (Cahyo, 2021).

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{Berat granul (gram)}}{\text{Waktu (detik)}} \quad (1)$$

Uji Sudut Diam Granul Eksipien *Co-processed*

Corong *flowability tester* diisi granul sebanyak 100 gram, dibuka penutup corong sehingga granul keluar dan jatuh ke permukaan datar dan ukur sudut diam dengan menghitung jari-jari (r) dan tinggi (h) tumpukan granul. Pengujian sudut diam diulang sebanyak tiga kali. Rumus (2) digunakan untuk menghitung hasil uji sudut diam (Ikhsan, 2017).

$$\text{Tg } \alpha = \frac{h}{r} \quad (2)$$

Uji Kompresibilitas Granul Eksipien *Co-processed*

Gelas ukur diisi granul sebanyak 100 gram lalu dipasang pada alat pengetap. Untuk mengetahui perubahan volume pengetapan dilakukan pada 10, 500, 1250. Apabila terdapat selisih kurang dari atau sama 2 mL antara V_{500} dan V_{1250} maka volume pengetapannya adalah V_{1250} . Apabila terdapat selisih lebih dari 2 mL antara V_{500} dan V_{1250} maka ulangi pengetapan

1250. Perubahan volume pada ketukan ke-10, 500, dan 1250 dicatat. Pengujian ini diulang sebanyak 3 kali. Rumus (3) digunakan untuk menghitung indeks kompresibilitas granul (C) (Depkes RI, 2020).

$$C = \left(\frac{V_o - V_f}{V_o} \right) 100\% \quad (3)$$

Keterangan:

C = indeks kompresibilitas (%), V_o = volume awal granul sebelum pengentapan (ml), V_f = volume akhir granul setelah pengentapan (ml)

Rasio Hausner Granul Eksiipien *Co-processed*

Rasio Hausner ditentukan dengan perbandingan bobot volume granul sebelum pengentapan (V_o) dan setelah pengentapan (V_f). Dihitung menggunakan rumus (4) (Wahyuni, 2016).

$$\text{Rasio Hausner} = \frac{V_o}{V_f} \quad (4)$$

Keterangan:

V_o = volume granul pada awal sebelum pengentapan (ml), V_f = volume granul setelah mengalami pengentapan (ml)

Optimasi Hasil Sifat Fisik Eksiipien *Co-processed*

Data hasil karakteristik fisik granul eksiipien *co-processed* dari setiap formula dilakukan analisis menggunakan perangkat lunak *Design Expert 13.0* dengan metode *Simplex Lattice Design*. Metode ini sangat cocok untuk penentuan formulasi optimum yang melibatkan berbagai bahan dengan jumlah komposisi yang berbeda (Suryani *et al.*, 2017). Hasil yang diperoleh dari metode ini adalah formula optimum dan nilai *desirability*.

Formula Tablet Vitamin C Kempa Langsung

Formula tablet vitamin C sebagaimana tertera pada tabel 2. Bahan-bahan yang digunakan meliputi; zat aktif (vitamin C), bahan pengisi (hasil eksiipien *co-processed*, flawlac 100®, starlac), bahan penghancur (avicel 102®), dan bahan pelicin (talk, mg. Stearate). Flawlac 100® dan starlac digunakan sebagai bahan pembanding eksiipien *co-processed*.

Tabel 2. Formula Tablet Vitamin C

Komposisi	Formula (mg)		
	F1	F2	F3
Vitamin C	100	100	100
Eksiipien <i>co-processed</i>	125	-	-
Flawlac 100	-	125	-
Starlac	-	-	125
Avicel 102	50	50	50
Talk, Mg stearat	25	25	25
Total	300	300	300

Pembuatan Formula Tablet Vitamin C

Tablet vitamin C dibuat dengan metode kempa langsung menggunakan perbedaan bahan pengisi pada tiap formula, yaitu eksiipien *co-processed*, Flawlac 100®, dan Starlac®. Formula 1 terdiri atas vitamin C, eksiipien *co-processed*, Avicel 102®, talk, dan Mg stearat; formula 2 menggunakan Flawlac 100®; sedangkan formula 3 menggunakan Starlac® dengan

komponen lain yang sama. Seluruh bahan dicampur hingga homogen, kemudian campuran serbuk dievaluasi sifat fisiknya meliputi kecepatan alir, sudut diam, kompresibilitas, dan rasio Hausner sebelum proses pentabletan.

Uji Kecepatan Alir Serbuk Campuran Tablet Vitamin C

Corong *flowability tester* diisi granul sebanyak 100 gram, kemudian penutup corong dibuka, memungkinkan granul mengalir dan jatuh ke permukaan datar. Waktu alir diukur dengan menggunakan *stopwatch*. Pengujian ini diulang sebanyak tiga kali. Waktu alir 10 gram/detik atau lebih merupakan indikasi granul memiliki waktu alir yang baik. Rumus (5) digunakan untuk menghitung hasil uji kecepatan alir (Cahyo, 2021).

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{Berat granul (gram)}}{\text{Waktu (detik)}} \quad (5)$$

Uji Sudut Diam Serbuk Campuran Tablet Vitamin C

Corong *flowability tester* diisi granul sebanyak 100 gram, dibuka penutup corong sehingga granul keluar dan jatuh ke permukaan datar dan ukur sudut diam dengan menghitung jari-jari (r) dan tinggi (h) tumpukan granul. Pengujian diulang sebanyak tiga kali. Rumus (6) digunakan untuk menghitung hasil uji sudut diam (Ikhsan, 2017).

$$\text{Tg } \alpha = \frac{h}{r} \quad (6)$$

Uji Kompresibilitas Serbuk Campuran Tablet Vitamin C

Gelas ukur diisi granul sebanyak 100 gram lalu dipasang pada alat pengetap. Untuk mengetahui perubahan volume pengetapan dilakukan pada 10, 500, 1250. Apabila terdapat selisih kurang dari atau sama 2 mL antara V_{500} dan V_{1250} maka volume pengetapannya adalah V_{1250} . Apabila terdapat selisih lebih dari 2 mL antara V_{500} dan V_{1250} maka ulangi pengetukan 1250. Catat perubahan volume pada ketukan 10, 500 dan 1250.. Pengujian ini diulang sebanyak 3 kali. Rumus (7) digunakan untuk menghitung indeks kompresibilitas serbuk (C) (Depkes RI, 2020).

$$C = \left(\frac{V_o - V_f}{V_o} \right) 100\% \quad (7)$$

Keterangan:

C = indeks kompresibilitas (%), V_o = volume awal granul sebelum pengentapan (ml), V_f = volume akhir granul setelah pengentapan (ml)

Uji Rasio Hausner Serbuk Campuran Tablet Vitamin C

Rasio Hausner ditentukan dengan perbandingan bobot volume granul sebelum pengentapan (V_o) dan setelah pengentapan (V_f). Dihitung menggunakan rumus (8) (Wahyuni, 2016).

$$\text{Rasio Hausner} = \frac{V_o}{V_f} \quad (8)$$

Keterangan:

V_o = volume granul pada awal sebelum pengentapan (ml), V_f = volume granul setelah mengalami pengentapan (ml)

Pencetakan Tablet Vitamin C

Formula tablet vitamin C yang tertera pada tabel 2 ditimbang dan pada masing-masing formula dikalikan untuk 350 tablet vitamin C. Masing-masing formula dicetak menggunakan mesin tablet single punch dengan mengevaluasi keseragaman bobot sekitar dan kekerasan tablet sekitar 4 -10 kg. Tablet yang dihasilkan kemudian dievaluasi meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.

Uji Kekerasan Tablet Vitamin C

Uji kekerasan tablet dilakukan menggunakan alat hardness tester. Tablet diletakkan secara horizontal pada alat, kemudian tekanan diberikan secara bertahap hingga tablet retak atau pecah. Nilai kekerasan tablet dicatat berdasarkan angka yang ditunjukkan alat. Pengujian dilakukan terhadap 10 tablet yang dipilih secara acak (Depkes RI, 2020).

Uji Uji Friabilitas Tablet Vitamin C

Uji friabilitas dilakukan menggunakan alat friability tester. Sebanyak 20 tablet yang telah dibersihkan dari debu ditimbang sebagai bobot awal (W_1), kemudian dimasukkan ke dalam alat dan diputar sebanyak 100 putaran pada kecepatan 25 rpm. Setelah pengujian selesai, tablet dibersihkan kembali dari debu dan ditimbang sebagai bobot akhir (W_2). Persentase friabilitas dihitung menggunakan rumus 9. Tablet memenuhi syarat apabila kehilangan bobot tidak lebih dari 1% (Depkes RI, 2020).

$$\% \text{ Friabilitas} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \quad (9)$$

Keterangan:

W_1 = bobot awal tablet

W_2 = bobot akhir tablet

Uji Waktu Hancur Tablet Vitamin C

Waktu hancur tablet diukur menggunakan alat *disintegration tester*. Setiap keranjang diisi dengan satu tablet, kemudian sebuah cakram ditempatkan di dalam setiap keranjang dan alat dinyalakan. Air pada suhu 37 ± 2 °C digunakan sebagai medium uji, kecuali jika ditentukan lain di masing-masing monograf. Waktu hancur ditentukan dari alat dijalankan hingga tablet hancur. Setelah waktu yang ditentukan dalam monograf tercapai, keranjang diangkat dan semua tablet diperiksa. Tablet dianggap sepenuhnya hancur jika sisa bahan yang terdapat di kasa alat uji berubah menjadi massa lunak yang tidak sempurna (Depkes RI, 2020).

ANALISIS DATA

Data hasil pengujian sifat fisik granul *co-processed* mencakup: sifat alir, sudut diam, kompresibilitas granul, dan rasio hausner, dianalisis menggunakan *Design-Expert versi 13* dengan metode simplex lattice design, sehingga diperoleh formula *co-processed* yang optimum. Data-data evaluasi sifat fisik serbuk campuran tablet vitamin C dan sifat sifat fisik tablet vitamin C. Evaluasi karakteristik fisik tablet mencakup uji kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet. dianalisis menggunakan ANOVA dan uji T paired two sample for means.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Uji Sifat Fisik Granul *Co-processed*

Formula optimal dari granul *co-processed* ditentukan dengan menguji karakteristik fisik dari granul, granul *co-processed* yang dihasilkan harus sesuai kriteria yang telah ditetapkan. Pengujian karakteristik fisik granul mencakup pengujian sifat aliran granul, uji sudut diam, uji kompresibilitas, dan rasio hausner. Masing-masing uji dilakukan sebanyak tiga kali untuk meminimalkan kesalahan dalam analisa hasil uji. Hasil analisis sifat fisik granul *co-processed* terangkum dalam tabel 3.

Sebelum pembuatan granul *co-processed* dilakukan uji kecepatan alir pada masing-masing bahan dan kombinasi bahan *co-processed* untuk digunakan sebagai pembanding sifat fisik bahan sebelum dan sesudah dilakukan pembuatan granul *co-processed*.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Kecepatan Alir Serbuk

Bahan	Komposisi (mg)	Kecepatan Alir
Laktosa	100	Tidak dapat mengalir
Amilum	100	Tidak dapat mengalir
HPMC	100	Tidak dapat mengalir
Laktosa : Amilum : HPMC	40 : 40 : 20	Tidak dapat mengalir
Laktosa : Amilum : HPMC	60 : 20 : 20	Tidak dapat mengalir
Laktosa : Amilum : HPMC	20 : 60 : 20	Tidak dapat mengalir

Dari hasil pemeriksaan kecepatan alir serbuk pada masing-masing bahan didapatkan hasil bahwa laktosa, amilum, HPMC dan campuran bahan *co-processed* tidak dapat mengalir yang berarti tidak memiliki sudut diam. Hal ini dikarenakan ukuran partikel yang kecil. Kecepatan alir dan sudut diam dipengaruhi oleh besar kecilnya interaksi atau gesekan antar partikel. Semakin kecil ukuran granul, maka semakin luas permukaan totalnya dan besarnya luas permukaan granul maka semakin besar kontak antar permukaan partikel. Apabila gesekan antar partikel semakin besar maka alirannya semakin lambat (Prasetya, 2016).

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul *Co-processed*

Uji	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Kecepatan alir (g/dt)	11,84±1,43	11,11±1,74	14,45±1,71	10,46±0,47	11,31±0,58	11,57±0,53	12,67±0,49	11,50±0,29
Sudut diam (°)	31,61±2,54	35,75±2,60	29,64±2,28	34,27±0,84	34,69±1,42	32,73±0,77	31,21±0,26	30,98±2,11
Kompresibilitas (%)	8,88 ± 2,14	12,24±2,13	7,05 ± 4,75	9,09 ± 3,86	18 ± 3,47	10,75±4,62	10,52±5,11	20,45±4,85
Rasio Hausner	1,09 ± 0,02	1,13 ± 0,02	1,07 ± 0,06	1,1 ± 0,04	1,21 ± 0,04	1,12 ± 0,06	1,11 ± 0,07	1,25 ± 0,06

Keterangan:

F1: formula yang dengan rasio laktosa : amilum sebesar 40 : 40 mg

F2 : formula yang dengan rasio laktosa : amilum sebesar 60 : 20 mg

F3 : formula yang dengan rasio laktosa : amilum sebesar 40 : 40 mg

F4 : formula yang dengan rasio laktosa : amilum sebesar 20 : 60 mg

F5 : formula yang dengan rasio laktosa : amilum sebesar 50 : 30 mg

F6 : formula yang dengan rasio laktosa : amilum sebesar 30 : 50 mg

F7 : formula yang dengan rasio laktosa : amilum sebesar 60 : 20 mg

F8 : formula yang dengan rasio laktosa : amilum sebesar 20 : 60 mg

Hasil pemeriksaan uji sifat fisik granul eksipien *co-processed* dengan *software Design Expert* menunjukkan hasil *lack of fit* yang tidak signifikan yang artinya hasil berbeda tidak terdapat penyimpangan signifikan pada semua formula terhadap respon pada masing-masing

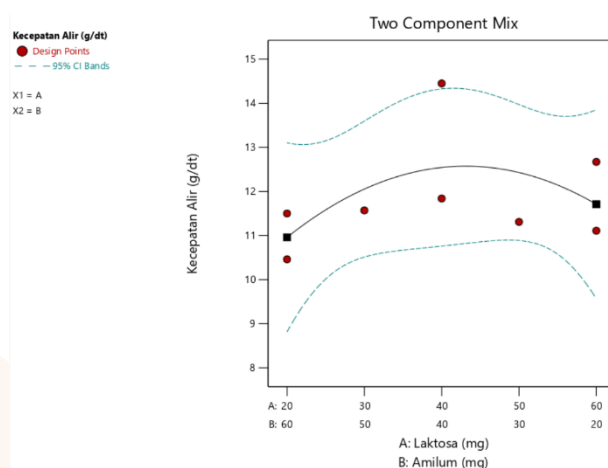
pemeriksaan, sehingga hasil pemeriksaan fisik granul dapat digunakan sebagai parameter penentu formula optimum.

Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Model Masing-Masing Respon Uji Sifat Granul Eksipien Co-processed

Pemeriksaan	Persamaan	Model	Keterangan	Lack of Fit
Kecepatan Alir	$Y = +11,71A + 10,96B + 4,84AB$	Quadratic	Not Significant	Not Significant
Sudut Diam	$Y = +33,67A + 32,81B + 8,15AB(A-B)$	Cubic	Not Significant	Not Significant
Indeks Kompresibilitas	$Y = +12,78A + 14,18B - 12,39AB$	Quadratic	Not Significant	Not Significant
Rasio Hausner	$Y = +1,14A + 1,17B - 0,1631AB$	Quadratic	Not Significant	Not Significant

Kecepatan Alir Granul Eksipien Co-processed

Grafik yang menampilkan hubungan antara amilum dan laktosa (Gambar 1) formula 3, dengan rasio laktosa 40 mg dan amilum 40 , menghasilkan kecepatan alir tertinggi sebesar 14,45 g/dtk. Sementara itu, formula 4 dengan rasio laktosa 20 mg dan amilum 60 mg, menghasilkan kecepatan alir terendah sebesar 10,46 g/dtk. Seluruh formula menunjukkan hasil dalam rentang 10–14 g/dtk, yang mengindikasikan sifat alir yang baik. Kondisi ini sesuai dengan standar yang menyatakan bahwa kecepatan alir granul dikategorikan baik jika nilainya lebih dari 10 gram/detik (Cahyo, 2021).



Gambar 1. Grafik Kecepatan Alir Eksipien Co-processed dengan Metode Simplex Lattice Design

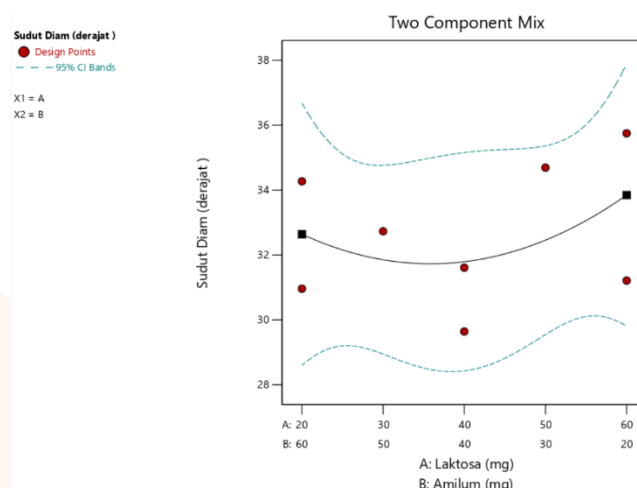
Kecepatan alir granul *co-processed* pada semua formula memenuhi kriteria yang ditentukan yaitu lebih dari 10 gram/detik. Berdasarkan analisis ANOVA, laktosa dan amilum tidak menunjukkan dampak yang signifikan secara statistik terhadap kecepatan aliran granul di antara delapan formula, didapatkan *p-value* sebesar 0,43 yang lebih besar dari 0,05, dengan nilai *lack of fit* sebesar 0,57.

Berdasarkan persamaan terkait dengan respon kecepatan alir granul dari *Simplex Lattice Design* pada tabel 4 yaitu $Y = +11,71A + 10,96B + 4,84AB$, koefisiensi A menunjukkan nilai laktosa, sedangkan koefisiensi B menunjukkan nilai amilum. Besarnya koefisiensi A (+11,71) dan koefisiensi B (+10,96) bernilai positif yang menunjukkan bahwa laktosa maupun amilum dapat meningkatkan kecepatan alir granul. Nilai koefisiensi A (laktosa) memiliki nilai yang lebih tinggi dibanding nilai koefisiensi B (amilum) yang menunjukkan bahwa penambahan laktosa dapat meningkatkan kecepatan alir granul.

Uji kecepatan alir yang dilakukan pada campuran bahan laktosa, amilum dan HPMC sebelum dilakukan pregelatinasi dan *co-processed* didapatkan hasil bahwa campuran bahan tersebut tidak dapat mengalir, sehingga tidak memenuhi persyaratan kecepatan alir. Hal ini dikarenakan campuran bahan laktosa, amilum dan HPMC memiliki ukuran partikel yang kecil. Hasil uji kecepatan alir pada granul *co-processed* memiliki kecepatan alir yang lebih besar yang menunjukkan bahwa modifikasi laktosa, amilum singkong dan HPMC dengan metode pregelatinasi dan *co-processed* mampu meningkatkan sifat alir.

Sudut Diam Granul Eksipien *Co-processed*

Pada grafik yang menampilkan hubungan antara amilum dan laktosa (Gambar 2) formula 2, dengan rasio laktosa 60 mg dan amilum 20 mg, menghasilkan sudut diam tertinggi sebesar 35,75°. Sementara itu, formula 3 dengan rasio 40 mg dan amilum 40 mg, menghasilkan sudut diam terendah sebesar 29,64°. Berdasarkan Tabel 3, hasil uji sudut diam untuk seluruh formula berada dalam kisaran 29° - 35°, yang mengindikasikan bahwa semua formula memiliki sudut diam yang baik karena masih berada dalam rentang 20° - 40°. Interaksi gaya tarik dan gesekan antara partikel berpengaruh pada nilai sudut diam yang dihasilkan. Nilai sudut diam yang lebih rendah menunjukkan bahwa aliran material akan semakin cepat (Anastasia *et al.*, 2022).



Gambar 2. Grafik Pengujian Sudut Diam Eksipien *Co-processed* menggunakan Metode *Simplex Lattice Design*

Sudut diam granul *co-processed* dari semua formula memenuhi kriteria, yaitu berada dalam kisaran 20°-40°. Berdasarkan analisis ANOVA, Laktosa dan amilum tidak memiliki pengaruh signifikan secara statistik terhadap sudut diam di antara delapan formula, hal ini

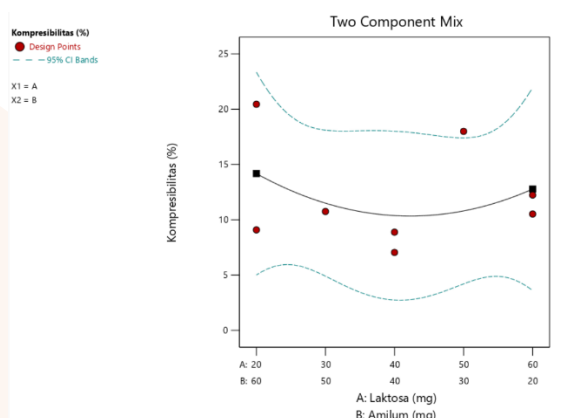
tercermin dari *p-value* yang lebih besar dari 0,05, yaitu 0,64, dengan nilai *lack of fit* sebesar 0,54.

Berdasarkan persamaan terkait dengan respon kecepatan alir granul dari *Simplex Lattice Design* pada tabel 4 yaitu $Y = +33,67A + 32,81B + 8,15AB(A-B)$, koefisiensi A menunjukkan nilai laktosa, sedangkan koefisiensi B menunjukkan nilai amilum. Besarnya koefisiensi A (+33,67) dan koefisiensi B (+32,81) bernilai positif yang menunjukkan bahwa laktosa maupun amilum dapat meningkatkan sudut diam granul. Nilai koefisiensi A (laktosa) memiliki nilai yang lebih tinggi dibanding nilai koefisiensi B (amilum) yang menunjukkan bahwa penambahan laktosa memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap sudut diam granul.

Uji kecepatan alir yang dilakukan pada campuran bahan laktosa, amilum dan HPMC sebelum dilakukan pregelatinasi dan *co-processed* didapatkan hasil bahwa campuran bahan tersebut tidak dapat mengalir dan tidak memiliki sudut diam, sehingga tidak memenuhi persyaratan kecepatan alir dan sudut diam. Hal ini dikarenakan campuran bahan laktosa, amilum dan HPMC memiliki ukuran partikel yang kecil. Pada hasil uji kecepatan alir pada granul *co-processed* memiliki kecepatan alir dan sudut diam yang lebih besar yang menunjukkan bahwa modifikasi laktosa, amilum singkong dan HPMC dengan metode pregelatinasi dan *co-processed* mampu meningkatkan sifat alir dan memiliki sudut diam.

Indeks Kompresibilitas Eksipien *Co-processed*

Uji kompresibilitas dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan serbuk untuk mengompak ketika diberikan tekanan. Grafik yang menggambarkan hubungan antara amilum dan laktosa (Gambar 3) menunjukkan formula dengan indeks kompresibilitas tertinggi adalah formula 8, yang memiliki perbandingan laktosa 20 mg dan amilum 60 mg, dengan nilai sebesar 20,45%. Sementara itu, formula dengan kompresibilitas terendah adalah formula 3, dengan perbandingan laktosa 40 mg dan amilum 40 mg, dengan nilai sebesar 7,5%. Tabel 3 memuat hasil pengujian kompresibilitas untuk semua formula, yang berkisar antara 7% - 20%, sehingga formula tersebut memenuhi kriteria persentase indeks kompresibilitas yang yaitu kurang dari 20%. Persentase kompresibilitas dipengaruhi oleh ukuran serta bentuk granul. Semakin kecil kerapatan bulk, maka kecepatan alir semakin baik (Yulisani *et al.*, 2020).



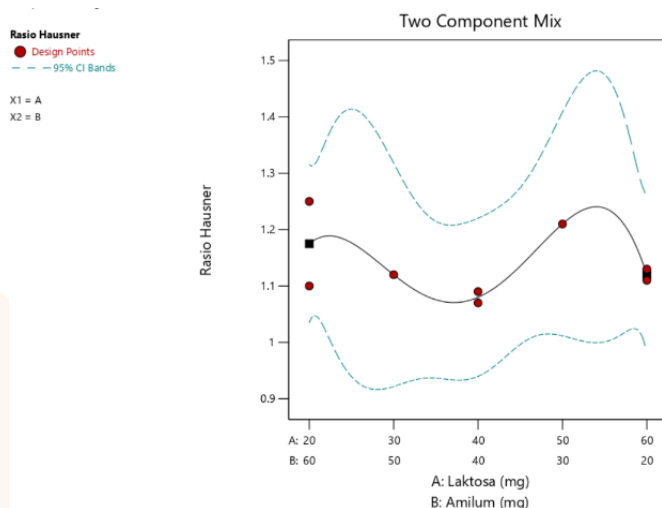
Gambar 3. Grafik Indeks Kompresibilitas Eksipien *Co-processed* dengan Metode *Simplex Lattice Design*

Analisis ANOVA untuk indeks kompresibilitas menunjukkan bahwa laktosa dan amilum tidak berpengaruh signifikan secara statistik di antara kedelapan formula, yang terlihat dari *p-value* yang lebih besar dari 0,05, yaitu 0,73, dan nilai *lack of fit* sebesar 0,34.

Berdasarkan persamaan terkait dengan respon kecepatan alir granul dari *Simplex Lattice Design* pada tabel 4 yaitu $Y = +12,78A + 14,18B - 12,39AB$, koefisiensi A menunjukkan nilai laktosa, sedangkan koefisiensi B menunjukkan nilai amilum. Besarnya koefisiensi A (+12,78) dan koefisiensi B (+14,18) bernilai positif yang menunjukkan bahwa laktosa maupun amilum dapat meningkatkan indeks kompresibilitas granul. Nilai koefisiensi B (amilum) memiliki nilai yang lebih tinggi dibanding nilai koefisiensi A (laktosa) yang menunjukkan bahwa penambahan amilum memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap indeks kompresibilitas. Interaksi laktosa dan amilum dapat menurunkan indeks kompresibilitas granul dengan koefisiensi (-12,39).

Rasio Hausner Eksipien Co-processed

Rasio hausner dapat dihitung dengan membandingkan bobot jenis nyata. Grafik yang menampilkan hubungan antara amilum dan laktosa (Gambar 4) memperlihatkan bahwa di antara formula yang diuji, yang memiliki rasio hausner tertinggi adalah formula 8 yang memiliki perbandingan 20 mg laktosa dan 60 mg amilum, dengan nilai sebesar 1,25. Sementara itu, formula dengan rasio hausner terkecil adalah formula 3, yang memiliki perbandingan laktosa 40 mg dan amilum 40 mg, dengan nilai rasio hausner 1,07. Tabel 3 menunjukkan bahwa nilai rasio hausner untuk semua formula berkisar antara 1,07 - 1,25, di mana rasio hausner di bawah 1,25 mengindikasikan bahwa sifat alirnya baik, sedangkan nilai rasio hausner antara 1,25 - 1,6 menunjukkan bahwa aliran granul cukup baik (Wahyuni, 2016).



Gambar 4. Grafik Rasio Hausner Eksipien Co-processed dengan Metode Simplex Lattice Design

Hasil analisis ANOVA pada rasio hausner sebesar 1,07 untuk serbuk dengan gesekan antar partikel rendah menunjukkan kemampuan alir yang baik dengan *p-value* sebesar 0,52, dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara rasio Hausner dari kedelapan formula yang diuji. Berdasarkan persamaan terkait dengan respon kecepatan alir granul dari *Simplex Lattice Design* pada tabel 4 yaitu $Y = +1,14A + 1,17B - 0,1631AB$, koefisiensi

A menunjukkan nilai laktosa, sedangkan koefisiensi B menunjukkan nilai amilum. Besarnya koefisiensi A (+1,14) dan koefisiensi B (+1,17) bernilai positif yang menunjukkan bahwa laktosa maupun amilum dapat meningkatkan rasio Hausner. Nilai koefisiensi B (amilum) memiliki nilai yang lebih tinggi dibanding nilai koefisiensi A (laktosa) yang menunjukkan bahwa penambahan amilum memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap rasio hausner. Interaksi laktosa dan amilum dapat menurunkan rasio hausner granul dengan koefisiensi (-0,1631).

Hasil Optimasi Uji Sifat Fisik Granul dengan Metode *Simplex Lattice Design*

Berdasarkan analisis yang dilakukan dengan menggunakan *Design Expert* 13 dan pendekatan *simplex lattice design* (Tabel 6), memperoleh dua alternatif solusi. Solusi pertama menunjukkan nilai *desirability* sebesar 0,720 mengandung laktosa sebanyak 38,21 mg dan amilum 41,79 mg. Di sisi lain, solusi kedua menunjukkan nilai *desirability* sebesar 0,472, mengandung 60,00 mg laktosa dan 20,00 mg amilum. *Desirability* merupakan ukuran untuk menilai sejauh mana program dapat mencapai tujuan yang telah ditentukan untuk suatu produk. Nilai *desirability* sebesar 1 mengindikasikan bahwa program tersebut akan menghasilkan hasil yang diharapkan secara ideal (Nainggolan & Amwar, 2023). Nilai *desirability* 0,720 mencerminkan tingkat kepercayaan yang cukup tinggi.

Tabel 6. Parameter Uji Eksipien Co-processed

Pemeriksaan	Kriteria	Keterangan	Importance
Kecepatan Alir (detik)	Maximize	10,46 - 14,45	+++
Sudut Diam (°)	Minimize	29,64 – 35,75	+++
Indeks Kompresibilitas (%)	Minimize	7,05 – 20,45	+++
Rasio Hausner (g/ml)	Minimize	1,07 – 1,25	+++

Formula optimal yang diperoleh yaitu kombinasi laktosa sebesar 38 mg dan amilum sebesar 42 mg. Selanjutnya, dilakukan pembuatan amilum singkong pregelatinasi dengan perbandingan amilum:akuades yaitu 1:1 dalam gelas beaker diaduk hingga larut. Pregelatinasi dicapai dengan memanaskan amilum diatas penangas air dengan suhu 60 °C selama 30 menit. Dibuat larutan HPMC dengan menggunakan akuades hingga mengembang. Laktosa dan HPMC yang telah mengembang secara bertahap digabungkan dengan amilum pregelatinisasi hingga diperoleh campuran yang homogen. Keringkan eksipien *co-processed* di dalam oven pada suhu 60 °C selama 24 jam. Untuk mencapai ukuran partikel yang tepat, eksipien *co-processed* kering dihancurkan dengan mortir untuk massa granul kemudian diayak menggunakan ayakan no mesh 12. Granul ditimbang untuk divalusi sifat fisiknya (Ikhsan, 2017).

Tabel 7. Hasil Uji Sifat Fisik Formula Optimum Eksipien Co-processed dengan Metode Simplex Lattice Design

Evaluasi	Formula optimum Co-processed
Kecepatan Alir (g/dtk)	10,49 ± 0,01
Sudut Diam (°)	29,68 ± 1,44
Indeks Kompresibilitas (%)	12 ± 0,32
Rasio Hausner (g/ml)	1,13 ± 0,00

Hasil uji kecepatan alir granul diperoleh sebesar 10,49 g/dtk (Tabel 7) yang berarti memiliki karakteristik aliran yang baik karena lebih dari 10 gram/detik (Cahyo, 2021) dan ANOVA menunjukkan nilai *p-value* <0,05 yaitu 0,02 yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan dalam formula berkaitan dengan kecepatan aliran granul. Untuk hasil pengujian sudut diam diperoleh sebesar 29,68° yang dianggap sebagai sudut diam yang baik karena berada dalam kisaran 20°-40°. Selain itu, hasil ANOVA menunjukkan nilai *p-value* lebih dari 0,05 yaitu 0,058 yang berarti bahwa hasilnya tidak signifikan terkait sudut diam pada formula. Untuk hasil pengujian kompresibilitas yang diperoleh adalah 12% yang berarti formula ini memenuhi standar persen indeks kompresibilitas yang berada di bawah 20%. Hasil ANOVA juga menunjukkan nilai *p-value* <0,05, yakni 0,003, yang menunjukkan terdapat perbedaan signifikan pada formula dalam hal kompresibilitas granul. Hasil yang diperoleh untuk rasio hausner adalah 1,13 yang mengindikasikan bahwa daya alirnya baik, karena rasio tersebut masih di bawah 1,25. Hasil analisis ANOVA menunjukkan nilai *p-value* <0,05, yaitu 0,007 yang menandakan adanya perbedaan signifikan pada formula terkait rasio hausner.

Hasil Uji Sifat Fisik Granul dan Tablet Vitamin C

Tabel 8 menampilkan hasil pengujian karakteristik granul, yang terdiri dari kecepatan alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, dan rasio hausner. Pengujian karakteristik fisik tablet meliputi variasi bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet dirangkum pada tabel 9.

Tabel 8. Hasil Uji Sifat Fisik Granul Vitamin C

Evaluasi	F1	F2	F3	p-value
Kecepatan Alir (g/dtk)	11,14 ± 1,29	11,48 ± 1,05	12,21 ± 0,19	0,00 (p-value <0,05)
Sudut Diam (°)	33,66 ± 1,50	28,28 ± 1,66	28,28 ± 2,22	0,01 (p-value < 0,05)
Indeks Kompresibilitas (%)	15,85 ± 0,50	19,44 ± 1,52	16,44 ± 3,45	0,02 (p-value < 0,05)
Rasio Hausner	1,18 ± 0,01	1,19 ± 0,01	1,16 ± 0,00	0,05 (p-value < 0,05)

Tabel 9. Hasil Uji Sifat Fisik Tablet Vitamin C

Evaluasi	F1	F2	F3	p-value
Kekerasan Tablet (Kg)	5,69 ± 0,22	8,24 ± 0,20	6,62 ± 0,18	0,00 (p-value < 0,05)
Kerapuhan Tablet (%)	0,006 ± 0,00	0,004 ± 0,00	0,005 ± 0,00	0,1 (p-value > 0,05)
Friabilitas (detik)	3,25 ± 0,05	5,16 ± 0,17	10,13 ± 0,18	0,2 (p-value > 0,05)

Hasil Uji Sifat Fisik Granul Vitamin C Kecepatan Alir Granul Tablet Vitamin C

Tabel 8 menyajikan hasil pengujian kecepatan alir granul vitamin C, di mana formula 3 menunjukkan laju alir tertinggi sebesar 12,21 g/dtk, sementara formula 1 memiliki laju alir terendah dengan nilai 11,14 g/dtk. Semua formula yang diuji memenuhi kriteria karena berkisar antara 11 – 13 g/detik. Sifat alir dianggap baik apabila lebih 10 gram/detik (Cahyo, 2021). Berdasarkan hasil uji ANOVA, diperoleh nilai *p-value* <0,05 sebesar 0,00, yang menandakan adanya perbedaan yang signifikan di antara ketiga formula.

Sudut Diam Granul Tablet Vitamin C

Hasil pengukuran sudut diam granul vitamin C (Tabel 8) menunjukkan bahwa formula 1 menunjukkan nilai sudut diam tertinggi, yaitu 33,66°, sedangkan formula 2 dan 3 menghasilkan sudut diam terendah dengan nilai sebesar 28,28°. Berdasarkan studi perbandingan Starlac dengan bahan *co-processed* lainnya menyatakan bahwa formulasi zat aktif yang dikombinasikan dengan starlac dapat meningkatkan sifat alir dan sudut diam yang kecil (Wacana, 2016). Sudut diam yang ideal berada dalam kisaran antara 20° hingga 40°. Sudut diam yang terbentuk dipengaruhi oleh gaya tarik-menarik dan gesekan antar partikel. Laju alir berbanding lurus dengan sudut diam (Anastasia *et al.*, 2022). Hasil pengujian sudut diam untuk seluruh formula berada dalam kisaran 28° - 34°, yang menunjukkan bahwa semua formula memenuhi standar yang ditetapkan dengan sudut diam yang baik dalam rentang yang diinginkan. Hasil analisis ANOVA menunjukkan perbedaan yang signifikan antara ketiga formula, dengan nilai *p-value* <0,05, yaitu 0,01.

Indeks Kompresibilitas Granul Tablet Vitamin C

Hasil pengujian kompresibilitas granul vitamin C (Tabel 8), menunjukkan bahwa formula 2 yang menghasilkan kompresibilitas tertinggi dengan nilai sebesar 19,44%. Sedangkan, formula 1 yang menghasilkan kompresibilitas terendah dengan nilai sebesar 15,85%. Kriteria untuk persen indeks kompresibilitas adalah <20%. Persentase kompresibilitas dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk granul. Jika ukuran bulk lebih kecil, maka sifat alirnya semakin baik (Yulisani *et al.*, 2020). Semua formulasi memenuhi syarat indeks kompresibilitas karena berada pada rentang 15 – 20%. Terdapat perbedaan signifikan pada ketiga formula karena hasil uji ANOVA menunjukkan *p-value* <0,05, yaitu 0,02.

Rasio Hausner Granul Tablet Vitamin C

Pada tabel 6, perhitungan rasio hausner granul vitamin C menunjukkan bahwa formula 2 memiliki rasio hausner tertinggi dengan nilai 1,19, sedangkan formula 3 memiliki rasio hausner terendah, yaitu 1,16. Rasio hausner di bawah 1,25 menandakan kemampuan alir granul yang baik, rasio antara 1,25 dan 1,6 menunjukkan kemampuan alir yang cukup, dan rasio yang lebih besar dari 1,65 menunjukkan kemampuan alir yang buruk (Wahyuni, 2016). Semua formula dianggap baik karena hasil uji rasio hausnernya berada dalam kisaran 1,14-1,21, yang kurang dari 1,25. Ketiga formula menunjukkan perbedaan yang signifikan, yang tercermin dari hasil uji ANOVA dengan nilai *p-value* yang lebih kecil dari 0,05, yaitu 0,05.

Hasil Uji Sifat Fisik Tablet Vitamin C

Kekerasan Tablet Vitamin C

Uji kekerasan tablet bertujuan mengukur ketahanan tablet terhadap tekanan mekanis selama dan setelah produksi. Kekerasan dipengaruhi oleh jumlah dan jenis bahan pengikat serta tekanan kompresi yang digunakan. Tablet konvensional umumnya memiliki kekerasan 4–10 kg (Depkes RI, 2020). Formula 2 memiliki kekerasan tertinggi sebesar 8,24 kg, sedangkan formula 1 terendah sebesar 5,69 kg, dan seluruh formula memenuhi persyaratan kekerasan tablet (Tabel 9). Kekerasan tablet berbanding terbalik dengan kerapuhan, sehingga tablet yang lebih keras cenderung memiliki kerapuhan lebih rendah (Mindawarnis & Hasanah, 2017). Hasil analisis ANOVA menunjukkan adanya perbedaan signifikan antarformula dengan *p-value* 0,00 (<0,05).

Kerapuhan Tablet Vitamin C

Tingkat keterikatan partikel yang tersusun pada permukaan atau tepi tablet menentukan kerapuhan tablet, yang biasanya ditunjukkan dengan adanya partikel yang terlepas dari tablet. Partikel-partikel dalam tablet sangat mudah terpisah karena gesekan yang disebabkan oleh ikatan yang lemah sehingga tablet menjadi sangat rapuh. Menurut Cahyani *et al.*, (2023) tablet dianggap memiliki kerapuhan yang baik jika persentase kerapuhannya kurang dari 1%. Berdasarkan pengujian kerapuhan tablet yang dilakukan pada ketiga formula yang tercantum dalam tabel 9, formula 1 menunjukkan kerapuhan paling tinggi dengan persentase kerapuhan 0,006% sementara formula 2 mencatat kerapuhan terendah pada 0,004%. Hasil kerapuhan yang diperoleh telah memenuhi kriteria dalam pengujian kerapuhan tablet. Menurut penelitian Mindawarnis and Hasanah (2017), tingkat kerapuhan tablet dipengaruhi oleh kekerasan tablet dan gaya tarik antar partikel. Tablet dengan kekerasan yang lebih tinggi biasanya memiliki ikatan yang lebih kuat, yang mengarah pada penurunan tingkat kerapuhan. Hasil analisis ANOVA menunjukkan *p-value* <0,05, yakni 0,1, yang mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan di antara ketiga formula yang diuji.

Waktu Hancur Tablet Vitamin C

Durasi waktu hancur tablet dalam proses pencernaan dapat dijelaskan oleh waktu yang diperlukan untuk tablet hancur. Tabel 9 menunjukkan hasil uji waktu hancur untuk ketiga formula, di mana formula 3 memiliki waktu hancur yang terlama yaitu 10,13 detik, sedangkan formula 1 memiliki waktu hancur terpendek yaitu 3,25 detik. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa waktu hancur tablet seharusnya kurang dari 15 menit, sesuai dengan Farmakope Indonesia VI (2020). Analisis data dilakukan dengan ANOVA, yang menghasilkan *p-value* < 0,05, yaitu 0,2 yang menandakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan di antara ketiga formula.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis *Design Expert 13* dengan pendekatan *simplex lattice design*, diperoleh formula optimum co-processed laktosa dan amilum pada komposisi 38 mg dan 42 mg dengan nilai desirability 0,720. Modifikasi eksipien melalui metode pregelatinasi dan co-processed meningkatkan sifat fisik granul serta kualitas tablet vitamin C, yang ditunjukkan oleh kecepatan alir, rasio Hausner, dan kekerasan tablet yang lebih baik, serta kerapuhan dan waktu hancur yang lebih rendah. Formula optimum menghasilkan granul dan tablet yang memenuhi persyaratan evaluasi fisik.

DAFTAR PUSTAKA

- Anastasia, D. S., Luliana, S., Desnita, R., Isnindar, I., & Atikah, N. (2022). Pengaruh variasi gula terhadap karakteristik minuman serbuk instan kombinasi rimpang jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) dan temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(2), 253–262. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v4i2.14003>
- Cahyani, A., Susanto, A., Dewi, I. R., & Nurhikmah, I. (2023). Formulasi tablet paracetamol dengan kombinasi PVP dan amilum umbi porang (*Amorphopallus onchopyllus*) sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik tablet. *Jurnal Ilmiah JOPHUS: Journal of Pharmacy UMUS*, 4(2), 1–11. <https://doi.org/10.46772/jophus.v4i02.886>

- Cahyo, D. D. (2021). *Evaluasi granul ekstrak buah pare (Momordica charantia L.) dengan bahan pengikat pati kacang hijau* [Skripsi], Universitas dr. Soebandi.
- Depkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia* (Edisi VI). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Ikhsan, R. (2017). *Formulasi dan evaluasi tablet vitamin C menggunakan amilum umbi talas yang termodifikasi dan HPMC sebagai pengisi dan pengikat* [Skripsi], Universitas Islam Indonesia.
- Imtihani, H. N., Alfreeda, S., & Arif, J. R. A. (2023). Pengaruh variasi disintegan Avicel PH-102 dan Primogel terhadap karakteristik *co-processed* excipient. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 9(1), 9–15. DOI:[10.36733/medicamento.v9i1.4635](https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i1.4635)
- Jayanti, N., & Rohmani, S. (2018). Pengaruh tekanan kompresi pada tablet vitamin C dengan Avicel PH 102 dan dikalsium fosfat anhidrat sebagai filler-binder dan disintegan. *Prosiding APC (Annual Pharmacy Conference)*, 3(1), 14–24.
- Khaidir, S., Murrukmihadi, M., & Kusuma, A. P. (2015). Formulasi tablet ekstrak kangkung air (*Ipomoea aquatica* F.) dengan variasi kadar amilum manihot sebagai bahan penghancur. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 11(1), 1–8.
- Mindawarnis, & Hasanah, D. (2017). Formulasi sediaan tablet ekstrak daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) dengan variasi polivinil pirolidon (PVP) sebagai pengikat dan evaluasi sifat fisiknya. *Jurnal Kesehatan Palembang*, 12(1), 1–7. <https://repository.poltekkespalembang.ac.id/items/show/387>.
- Mursyid, A. M., & Mustakim, M. (2017). *Co-processed* laktosa-metilselulosa sebagai zat tambahan tablet dengan metode kempa langsung. *Media Farmasi Indonesia*, 12(1), 1191–1200.
- Nainggolan, E. A., & Amwar, D. (2023). Optimasi kondisi blansir terhadap whiteness index tepung umbi kayu menggunakan response surface methodology (RSM). *Fruitset Sains*, 10(6), 418–425. DOI: <https://doi.org/10.35335/fruitset.v10i6.3344>
- Ningsih, P. (2022). *Pengembangan pati kentang (Solanum tuberosum L.) pregelatinasi dengan co-process menggunakan PVP K-30 sebagai filler-binder tablet vitamin C* [Skripsi], Universitas dr. Soebandi.
- Patel, S., Patel, D., Patel, H., Dholakia, D. M., & Soni, D. T. (2024). Development of chitosan-maize starch based *co-processed* excipient: As release retardant material. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 8, 100580. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2024.100580>
- Prasetya, A. (2016). *Karakteristik amilum singkong (Manihot utilissima Pohl.) hasil modifikasi kombinasi metode pregelatinisasi parsial dan ko-proses menggunakan HPMC (Hydroxypropyl Methyl Cellulose) K-15* [Skripsi], Universitas Islam Indonesia.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients* (6th ed.). Pharmaceutical Press & American Pharmacists Association.
- Singh, A., Maheshwari, S., Vishwakarma, V. K., & Mohammed, S. (2024). *Co-processed* excipients: Advances and future trends. *Intelligent Pharmacy*, 2(1), 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2023.10.006>
- Sulaiman, T. N. S., & Sulaiman, S. (2020). Review: Eksiipien untuk pembuatan tablet dengan metode kempa langsung. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 3(2), 64–76. DOI:[10.36490/journal-jps.com.v3i2.44](https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v3i2.44)

- Suryani, Ode Sitti Musnina, W., & Shaliha Anto, A. (2017). Optimasi formula matriks patch transdermal nanopartikel teofilin dengan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD). *Majalah Farmasi*, 3(1), 26–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.33772/pharmauho.v3i1.3450>
- Trisopon, K., Kittipongpatana, N., Doungsaard, P., Chomchoei, N., & Kittipongpatana, O. S. (2025). A novel directly compressible *co-processed* excipient, based-on rice starch for extended-release of tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 208, 114623. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114623>
- Wacana, A. O. (2016). *Optimasi formula sediaan tablet getah kuning tanaman Ashitaba (Angelica keiskei) dengan kombinasi Starlac dan kalsium fosfat dibasic menggunakan metode design faktorial* [Skripsi], Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Wahyuni. (2016). *Pemanfaatan pati umbi tire (Amorphophallus onchophyllus) sebagai bahan pengikat tablet parasetamol dengan metode granulasi basah* [Skripsi], Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- Winandy, G. (2016). *Formulasi dan evaluasi tablet CTM dengan penggunaan amilum umbi talas dan HPMC hasil kombinasi metode pregelatinasi parsial dan ko-proses* [Skripsi], Universitas Islam Indonesia.
- Yulisani, J., Balfas, R. F., & Fajarini, H. (2020). Uji kompresibilitas granul pati bengkoang dengan metode granulasi basah. *Jurnal Ilmiah JOPHUS: Journal of Pharmacy UMUS*, 1(2), 13–17. DOI: [10.46772/jophus.v1i02.132](https://doi.org/10.46772/jophus.v1i02.132)
- Zupanc, A., Petkovšek, M., Zdovc, B., Žagar, E., & Zupanc, M. (2024). Degradation of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) by acoustic and hydrodynamic cavitation. *Ultrasonics Sonochemistry*, 109. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2024.107089>