

Effect of Pressure Compression on Vitamin C Tablet with Avicel Ph 102 and Dicalcium Posphate Anhydrous as Filler-Binder and Disintegan



Pengaruh Tekanan Kompresi pada Tablet Vitamin C dengan Avicel Ph 102 dan Dikalsium Fosfat Anhidrat sebagai *Filler-Binder* dan *Disintegan*

Nanda Dwi Jayanti^{1*} dan Sholichah Rohmani¹

¹ Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta

*email korespondensi: nandadwij4@gmail.com

Abstract: In the manufacture of tablets with direct compression method is very suitable for materials that have the properties of heat sensitive and moisture. However, the materials should have good flow properties and compactibility. One of the materials that has good compactibility and flow properties is Avicel 102 and Dicalcium Phosphate Anhydrate. In addition to observing the properties of materials used must also consider the compression pressure at the time of compression because it affects the compactness and disintegrate time. This study aims to determine the effect of compression pressure variation on physical properties and release profile of Vitamin C. The tablets were made by direct compression method and use only one formula which divided into three variations of compression pressure, each of which produces hardness at 3 kg, 6 kg and 9 kg. Before the powder mixture is compressed, the physical properties of powder are tested such as flow time test and angle of repose test. After that it was compressed with variations of compression pressure and then tested the physical properties of tablets which include: weight similarity, hardness, friability and disintegrant time of tablets as well as tablet release profile. Data were analyzed with the statistic and compare with standart reference. The results of the study indicate that variations in compression pressure affect the physical properties of the tablet include the friability, profile release disintegration time, where the higher of the compression pressure the longer disintegrant time and the lower the value of its friability but no effect on weight similarity.

Keywords: Vitamin C tablet, variations in compression pressure, Avicel PH 102, Dicalcium Phosphate Anhydrate

Abstrak: Dalam pembuatan tablet dengan metode kempa langsung sangat cocok untuk bahan yang tidak tahan panas dan lembab. Namun, diperlukan bahan-bahan dengan sifat alir dan kompaktibilitas yang baik. Salah satu bahan dengan kompaktibilitas dan sifat alir yang baik adalah Avicel 102 dan Dikalsium Fosfat Anhidrat. Selain memperhatikan sifat bahan yang digunakan juga harus memperhatikan tekanan kompresi pada saat pengempaan karena berpengaruh pada kekompakan dan waktu hancur tablet. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi tekanan kompresi pada sifat fisik dan profil pelepasan tablet Vitamin C. Tablet dibuat dengan metode kempa langsung menggunakan satu formula dibagi tiga variasi tekanan kompresi masing-masing yang menghasilkan kekerasan pada 3 kg, 6 kg dan 9 kg. Sebelum campuran serbuk dikempa dengan variasi tekanan kompresi, diuji waktu alir dan sudut diam. Setelah dikempa, kemudian diuji sifat fisik tablet yang meliputi : keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet serta profil pelepasan tablet. Data kemudian dianalisis menggunakan uji statistik dan dibandingkan dengan parameter standar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi tekanan kompresi berpengaruh pada sifat fisis tablet meliputi kerapuhan, profil pelepasan dan waktu hancur tablet, dimana semakin tinggi

tekanan kompresi semakin lama waktu hancur dan semakin rendah nilai kerapuhannya namun tidak berpengaruh pada keseragaman bobot.

Kata kunci: Tablet vitamin C, variasi tekanan kompresi, Avicel PH 102, Dikalsium Fosfat Anhidrat

1. Pendahuluan

Dalam pembuatan tablet, terdapat 3 metode yang digunakan yaitu metode granulasi basah, metode granulasi kering dan metode kempa langsung (Ansel, 2008). Metode kempa langsung merupakan suatu proses pembuatan tablet dengan mengempa langsung zat aktif dan zat tambahan dan sebelumnya tidak terdapat proses kecuali penimbangan dan pencampuran (Sulaiman, 2007). Untuk bahan obat yang tidak tahan panas dan lembab juga yang stabilitasnya terganggu karena proses granulasi, dapat dibuat menjadi tablet dengan metode kempa langsung (Depkes, 1995). Namun pada metode kempa langsung hanya dapat menggunakan bahan yang memiliki kompaktilitas dan sifat alir yang baik (Habrir, 2012). Selain itu juga harus memperhatikan tekanan pada saat pengempaan, karena jika tekanan pada saat pengempaan terlalu besar akan menyebabkan *capping* atau keretakan dari tablet (Ansel, 2008). Menurut Voigt (1984) tekanan pengempaan juga berpengaruh pada kekompakan tablet dan waktu hancurnya. Jika gaya tekanan pengempaan terlalu rendah akan mengakibatkan kekompakan tablet kurang memadai dan jika gaya tekanan pengempaan terlalu tinggi dapat menyebabkan waktu hancur yang tidak sesuai dengan yang tertulis dalam farmakope.

Vitamin C merupakan senyawa turunan gula yang bersifat higroskopis, karena masalah stabilitasnya yang tidak tahan panas dan tidak tahan lembab maka kempa langsung adalah metode yang cocok untuk membuat tablet vitamin C. Namun menurut Armita *et al* (2012) vitamin C memiliki sifat alir yang buruk yang tidak memungkinkan untuk kempa langsung, sehingga harus memilih bahan tambahan dengan sifat alir yang baik

Pada penelitian ini bahan tambahan yang digunakan pada metode cetak langsung adalah Avicel 102, Dikalsium Fosfat Anhidrat dan Mg Stearat. Avicel 102 digunakan sebagai *filler-binder* karena Avicel PH 102 memiliki kompaktilitas yang baik, namun sifat alirnya kurang baik (Rowe *et al.* 2006). Avicel atau selulosa mikrokristal memiliki daya alir yang kurang baik akibat terbentuknya jembatan hidrogen (Voigt, 1984). Selain itu Avicel memiliki kekurangan yaitu pada tekanan kompresi yang rendah cenderung mengalami deformasi elastis sedangkan pada tekanan kompresi yang tinggi mengalami deformasi plastik yang akan mempengaruhi kompaktilitasnya (Bolhuis *et al.* 1996).

Dikalsium Fosfat Anhidrat merupakan *filler-binder* yang sering digunakan karena memiliki kompaktilitas dan sifat alir yang baik. Dengan sifat alir yang baik yang dimiliki oleh Dikalsium Fosfat Anhidrat, maka akan dapat memperbaiki sifat alir dari vitamin C dan Avicel

PH 102 sehingga dapat dibuat tablet dengan metode kempa langsung. Namun menurut Rowe *et al* (2006) Dikalsium Fosfat Anhidrat bersifat abrasive sehingga diperlukan adanya pelicin dalam pembuatan tablet, seperti magnesium stearate. Untuk bahan tambahan pelicin pada penelitian ini digunakan Mg Stearat, namun dalam kelarutannya Mg Stearat tidak larut dalam air, etanol dan dalam eter (Depkes, 1995). Sifat dari mg stearat yang hidrofobik akan memperlambat disolusi tablet karena menghalangi jalan masuknya air, sehingga sebaiknya penggunaan Mg Stearat dalam formulasi pada konsentrasi terendah (Rowe *et al.* 2006).

Berdasarkan uraian tersebut perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh variasi tekanan kompresi pada sifat fisik dan pelepasan tablet Vitamin C dengan Avicel PH 102 dan Dikalsium Fosfat Anhidrat sebagai kombinasi *filler-binder* dan *disintegran*, dimana diketahui bahwa *filler-binder* Avicel PH 102 sensitif terhadap tekanan pada saat pengempaan. Tujuan dari penelitian untuk mengetahui pengaruh variasi tekanan kompresi pada sifat fisik dan profil pelepasan tablet Vitamin C dengan Avicel PH 102 dan Dikalsium Fosfat Anhidrat sebagai *filler-binder* dan *disintegran*

2. Metode Penelitian

2.1. Alat dan bahan

Alat yang digunakan meliputi: mesin pencetak tablet *single punch* (seri TDP 1), jangka sorong, Stokes Monsanto *hardness tester* (Guoming YD-1), *disintegration tester* (Guoming BJ-2), *friabilator* (Guoming CS-2), termometer, dan alat-alat gelas pyrex. Bahan-bahan yang digunakan meliputi: vitamin C, avicel PH 102, dikalsium fosfat anhidrat, Mg stearat dan aquadest.

2.2. Prosedur Penelitian

Dosis yang dibuat dalam formulasi tablet vitamin C adalah 500 mg. Digunakan satu formula pembuatan tablet yang dibagi tiga variasi tekanan kompresi yang menghasilkan kekerasan 3 kg, 6 kg dan 9 kg. Tablet dibuat dalam metode kempa langsung dengan kombinasi avicel PH 102 dan dikalsium fosfat anhidrat sebagai *filler-binder* dan *disintegran*. Kemudian untuk rancangan formulasi tablet adalah seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Tablet dimana tablet dibuat dalam tiga formula berdasarkan variasi tekanan kompresi dengan berat masing-masing tablet yaitu 500 mg. F1, F2 dan F3 merupakan tablet dengan tekanan kompresi yang menghasilkan kekerasan 3 kg, 6 kg dan 9 kg secara berurutan

Bahan	Formula
Vitamin C	100 mg
Avicel PH 102	198,75 mg
Dikalsium Fosfat Anhidrat	198,75 mg
Mg Stearat	2,5 mg

Pembuatan tablet dengan metode kempa langsung, serbuk dicampur hingga homogen. Kemudian diuji sifat fisis serbuknya meliputi: waktu alir dan sudut diam. Serbuk yang memenuhi persyaratan dimasukkan ke dalam *hopper* dan dicetak menggunakan mesin tablet *single punch* dengan variasi tekanan kompresi yang menghasilkan kekerasan yang berbeda. Tablet yang diperoleh diuji sifat fisik tablet yang meliputi: keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi tablet.

3. Hasil dan Pembahasan

Pembuatan tablet vitamin C ini memiliki tiga variasi tekanan kompresi yang menghasilkan kekerasan yang berbeda yaitu 3 kg, 6 kg dan 9 kg. Dengan variasi tekanan kompresi yang menghasilkan kekerasan berbeda dimaksudkan untuk mengetahui pengaruhnya terhadap tablet dengan *filler*-binder dan *disintegran*, dimana avicel PH 102 memiliki sifat deformasi elastis pada tekanan kompresi yang rendah dan deformasi plastis pada tekanan kompresi yang tinggi yang akan berpengaruh pada sifat fisik tablet.

3.1 Sifat Fisik Serbuk

Pengujian sifat fisik serbuk dimaksudkan untuk mengetahui kualitas serbuk yang digunakan sudah *memenuhi* persyaratan sehingga diharapkan diperoleh hasil tablet yang baik. Hasil pemeriksaan sifat fisis serbuk dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Uji sifat fisis serbuk

Evaluasi serbuk	Formula ($\bar{x} \pm SD$)
Waktu alir (detik)	$2,3 \pm 0,1$
Sudut diam ($^{\circ}$)	$27,53^0 \pm 1,899$

3.2 Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot tablet merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kualitas tablet terutama keseragaman kadar zat aktif. Keseragaman bobot dipengaruhi oleh sifat alir dari serbuk/ granul yang digunakan, semakin baik sifat alir dari serbuk maka pengisian serbuk kedalam hooper pada mesin tablet dapat mengalir secara konstan sehingga bobot yang diperoleh pun seragam. Hasil pengujian keseragaman bobot dapat dilihat pada Tabel 3.

Ketiga formula tablet tersebut telah memenuhi syarat uji keseragaman bobot menurut Farmakope Indonesai edisi III yaitu untuk tablet lebih dari 300 mg tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5% dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 10%. Hasil perhitungan CV ketiga formula sudah memenuhi persyaratan, karena tablet yang baik mempunyai CV kurang dari 5% (Banker dan Anderson, 1986).

Tabel 3. Uji keseragaman bobot

No.	Keseragaman bobot (mg)		
	F I	F II	F III
1	497	495	498
2	504	495	497
3	491	496	494
4	492	500	492
5	493	502	494
6	500	495	491
7	494	502	495
8	494	495	493
9	490	495	494
10	495	498	496
11	500	497	496
12	494	499	491
13	494	499	497
14	492	498	497
15	495	501	493
16	491	495	491
17	498	495	502
18	492	495	492
19	488	500	502
20	486	496	494
Rata-rata	494	497,4	494,95
SD	4,045	2,72	3,235
CV	0,82%	0,55%	0,65%
5%	494 ± 24,7	497,4 ± 24,87	494,95 ± 24,748
10%	494 ± 49,4	497,4 ± 49,7	494,95 ± 49,50

3.3 Kekerasan Tablet

Suatu tablet hendaknya memiliki kekerasan tertentu agar tahan terhadap guncangan mekanik saat pembuatan, pengemasan maupun saat pendistribusian. Kekerasan tablet dapat mempengaruhi waktu hancur dan disolusi. Semakin keras suatu tablet, maka semakin lama waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur dan semakin keras tablet maka penetrasi air kedalam air akan lebih sulit sehingga dibutuhkan waktu yang lama untuk melepaskan zat aktifnya. Hasil pengujian kekerasan tablet dapat dilihat pada Tabel 4.

Berdasarkan hasil pengujian kekerasan tablet pada Tabel 4. menunjukkan bahwa semua formula memiliki kekerasan sesuai dengan yang diinginkan yaitu dikendalikan 3kg, 6 kg dan 9 kg. Kekerasan tablet yang dikendalikan berasal dari tekanan kompresi yang menghasilkan kekerasan yang berbeda, dimana hubungan kekerasan dengan tekanan kompresi berupa hubungan yang linear (Parrott,1980). Semakin besar tekanan yang diberikan saat pengempaan, akan meningkatkan kekerasan tablet (Banne dkk., 2012).

3.4 Kerapuhan Tablet

Kerapuhan adalah parameter lain dari ketahanan tablet dalam pengisian dan guncangan. Kerapuhan tablet masih diterima adalah kurang dari 1,0%. Kerapuhan diatas 1,0% menunjukkan bahwa tablet rapuh dan dianggap kurang baik (Banker *et al.*, 1986). Hasil

pengujian kerapuhan tablet menunjukkan bahwa dari ketiga formula yang memiliki % kerapuhan paling rendah adalah formula 3 atau tablet dengan tekanan kompresi 9 kg sedangkan tablet dengan tekanan kompresi 3 kg dan 6 kg memiliki % kerapuhan yang tinggi dan tidak sesuai persyaratan. Dari data diketahui kerapuhan dipengaruhi oleh kekerasan tablet dimana semakin rendah kekerasan maka kerapuhan tablet semakin tinggi (Ainurofik dkk., 2016).

Tabel 4. Uji kekerasan

No.	Kekerasan (kg)		
	F I	F II	F III
1	2,9	6,2	9,1
2	2,8	5,9	8,9
3	3,1	5,8	9,3
4	3,2	6,4	8,8
5	3,2	5,8	8,9
Rata - rata	3,04	6,02	9

Tabel 5. Uji kerapuhan

No.	Kerapuhan (%)		
	F I	F II	F III
1	5,58	1,2	0,43
2	3,91	1,1	0,711
3	2,23	1,73	0,822
Rata - rata	3,907	1,343	0,654

. 3.5 Waktu Hancur Tablet

Waktu hancur merupakan waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur. Waktu hancur tablet dapat dipengaruhi beberapa hal seperti jumlah bahan pengikat yang digunakan dan jumlah bahan penghancur yang digunakan, semakin banyak bahan pengikat yang digunakan maka tablet semakin keras dan waktu hancur yang dibutuhkan semakin lama dan jika semakin banyak ditambahkan jumlah bahan penghancur maka tablet akan semakin cepat hancur. Selain itu waktu hancur tablet dapat dipengaruhi oleh kekerasan tablet, yaitu semakin keras suatu tablet maka waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur akan semakin lama. Menurut Farmakope Indonesia Edisi III waktu hancur yang baik untuk tablet tidak bersalut adalah tidak lebih dari 15 menit, berdasarkan hasil pada Tabel. 3 waktu hancur ketiga formula sudah memenuhi persyaratan. Tablet dengan tekanan kompresi tertinggi memiliki waktu hancur lebih lama dibandingkan dengan tablet yang tekanan kompresinya lebih rendah. Hal ini dikarenakan semakin tinggi tekanan kompresi maka waktu disintegrasi akan semakin lama (Parrott, 1980).

Waktu hancur yang dihasilkan oleh ketiga formula sangat cepat meskipun diberi tekanan kompresi yang melebihi standar, yaitu 9 kg. Hal tersebut dikarenakan adanya bahan tambahan Avicel PH 102 sebagai bahan penghancur, dengan aksi kapiler yang memutus ikatan hidrogen

antar partikel (Alderborn *et al*, 1996). Avicel merupakan suatu bahan penghancur (*disintegrant*) dengan efektivitas yang tinggi. Avicel mempunyai aksi *wicking* yang cepat. Avicel dan amilum merupakan suatu kombinasi yang baik untuk disintegrasi yang efektif dan cepat dalam formulasi tablet (Bandelin, 1980). Namun dalam penelitian ini meskipun tidak menggunakan kombinasi dengan amilum, yaitu dengan Dikalsium Fosfat Anhidrat sudah menghasilkan waktu hancur yang sangat baik.

Tabel 6. Uji waktu hancur

No.	-	Waktu Hancur (detik)		
		F I	F II	F III
1		8	8,9	20,1
2		11,8	10,7	22,7
3		12,7	12,4	24,3
4		14,5	16,6	26,2
5		16,1	20,8	34,4
Rata - rata		12,62	13,88	23,325

3.6 Disolusi Tablet

Disolusi merupakan sebuah proses zat padat memasuki perut untuk menghasilkan suatu larutan (Siregar dan Wikarsa, 2010). Tujuan dilakukannya uji disolusi tablet adalah untuk mengetahui profil pelepasan vitamin C dari tablet. Penentuan panjang gelombang maksimum tablet vitamin C menggunakan Aquabidest. Pengukuran panjang gelombang maksimum dilakukan dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada serapan 200-400 nm karena pada literatur disebutkan bahwa panjang gelombang maksimum pada vitamin C adalah 265 nm (Auterhoff, 2002). Hasil pengukuran diperoleh panjang gelombang maksimum 265,20 dengan serapan 0,685. Pengukuran panjang gelombang bertujuan untuk mengetahui pada panjang gelombang berapa dapat diperoleh absorbansi maksimum, yang kemudian dijadikan dasar untuk pengukuran absorbansi-absorbansi yang lain.

Tabel 7. Penetapan kadar

F1		F2			F3			
Kadar (%)	SD	CV (%)	Kadar (%)	SD	CV (%)	Kadar (%)	SD	CV (%)
74,098			86,507			105,804		
73,482			91,155			93,364		
69,397			86,683			103,3		
66,088			79,281			108,075		
65,608	13,500	19,907	77,546	12,221	13,990	94,445	7,404	7,196
64,203			92,192			108,005		
74,461			94,867			105,9		
68,671			93,364			109,989		
70,716			79,734			101,18		
51,432			92,184			98,772		

Kurva baku dibuat dari 25 mg vitamin C yang dilarutkan dalam 25 ml aquabidest steril, kemudian dibuat variasi seri konsentrasi untuk kurva baku. Mulai dari 2 ppm hingga 12 ppm

dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari hasil pengukuran sebelumnya. Dari hasil pembuatan kurva baku diperoleh harga koefisien korelasi (r) sebesar 0,9887 sehingga diperoleh garis yang mendekati linier. Persamaan regresi linier kurva baku yang diperoleh dari plot antara kadar vitamin C dengan absorbansi yaitu $Y = 0,1X + 0,0087$, dengan nilai $r = 0,9887$. Dari persamaan yang diperoleh dari kurva baku dapat digunakan untuk menentukan konsentrasi obat yang lepas.

Penetapan kadar tablet vitamin C bertujuan untuk mengetahui apakah tablet memenuhi persyaratan sesuai etiket. Bila tidak memenuhi persyaratan, maka tablet tidak memiliki efek terapi yang baik dan tidak layak konsumsi. Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV persyaratan kadar zat aktif dalam tablet vitamin C yaitu harus mengandung vitamin C tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket (Depkes, 1995).

Berdasarkan hasil pada tabel 4 diatas, penetapan kadar sampel tablet vitamin C yang diperoleh hasil lebih banyak tablet yang menyimpang dibandingkan dengan yang memenuhi persyaratan di Farmakope Indonesia edisi IV. Yaitu banyak tablet yang mengandung zat aktif kurang dari 90%. Selain itu pada tabel penetapan kadar zat aktif diketahui bahwa CV yang dihasilkan tidak memenuhi persyaratan dengan nilai CV paling kecil yaitu pada F3 yaitu 7,196% sehingga tablet yang dihasilkan tidak seragam karena nilai $CV > 5\%$. Berdasarkan Kemkes (2016) keseragaman bobot dan dosis obat dalam pencampuran dipengaruhi oleh gaya gravitasi bumi dimana dapat menyebabkan terjadinya sedimentasi yang mengakibatkan perbedaan jumlah serbuk yang masuk kedalam die sehingga dosis yang dihasilkan pada sampel tidak seragam. Profil disolusi merupakan suatu gambaran pelepasan zat aktif dari suatu sediaan obat dalam media yang sesuai secara in vitro. Dalam penelitian ini membandingkan pelepasan tablet vitamin c dari tiga formula. Absorpsi dan kemampuan obat dalam tubuh bergantung pada obat yang melarut (Ansel, 2008).

Tabel 8. Profil pelepasan tablet vitamin C

<u>Menit Ke</u>	<u>Formula 1</u>	<u>Formula 2</u>	<u>Formula 3</u>
5	28,647	16,587	1,867
10	30,606	20,729	13,891
15	38,875	28,223	14,148
20	52,43	58,257	20,162
25	70,28	58,644	27,486
30	73,783	60,702	34,759
35	81,01	61,073	48,16

Berdasarkan profil disolusi diatas, formula 3 pada tablet yaitu dengan tekanan kompresi yang menghasilkan kekerasan 9 kg, menunjukkan pelepasan yang lebih lambat dibandingkan

dengan dua formula lainnya. Hal ini berkaitan dengan tekanan kompresi, dimana jika ikatan antar partikel merupakan suatu yang menonjol dalam kompresi, kemungkinan tekanan kompresi menyebabkan penurunan disolusi (Parrott, 1980). Jika semakin keras suatu tablet maka kerenyahannya kecil, waktu hancur dan disolusi lama (Ramadhana, 2005).

DE₃₅ (*Dissolution Efficiency*) pada menit ke-35 merupakan salah satu parameter dari disolusi yang menunjukkan kecepatan pelarutan obat kedalam medium mendekati profil absorpsi secara *in vivo*. Vitamin C harus larut tidak kurang dari 75% vitamin C yang tertera dietiket dalam waktu 45 menit (Lestari, 2013). Hasil DE dapat dilihat pada Tabel 9

Tabel 9. Dissolution Efficiency

No.	DE (%)		
	F I	F II	F III
1	59,09	64,01	40,12
2	62,96	76,01	43,03
3	54,45	84,56	39,03
Rata - rata	58,83	74,86	40,73

Pada data DE (*Dissolution Efficiency*) diatas menunjukkan hasil bahwa tidak ada formula yang memenuhi syarat % zat aktif yang terdisolusi lebih dari 75%. Namun pada literatur disebutkan dalam waktu 45 menit sedangkan pada penelitian ini hanya dalam waktu 35 menit saja, setelah dikonversi % zat aktif yang harus terdisolusi dalam waktu 35 menit adalah tidak kurang dari 58,333%. Sehingga DE pada F1 dan F2 sudah memenuhi syarat.

Kesimpulan

Variasi tekanan kompresi tidak mempengaruhi keseragaman bobot dan pelepasan obatnya, namun dapat meningkatkan kekerasan tablet dan waktu hancur tablet vitamin C, serta menurunkan kerapuhan tablet

Daftar Pustaka

- Aldeborn, G., Nystrom, C., 1996. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc, New York.
- Ansel, H. C., 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, ED IV, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Amrita B, Jagtap S, Rina M, Jain D, 2012. Development of directly compressible ascorbic acid tablets using novel excipients. *Journal of Advanced Scientific Research* 3.
- Bandelin, F.J., 1980. Compressed Tablets by Wet Granulation. Dalam Lieberman H.A, Lachman, L., and Schartz, J.B. (Eds). *Pharmecutical Dosage Form Tablet Vol.I* Marcel Dekker, New York.
- Banker, G. S., and Anderson, N. R., 1986. *Tablet In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Ed III, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, 643-704, UI- Press, Jakarta.
- Banne, Yos, Selfie P. J Ulaen, dan Fifiiane Lombeng, 2012. Uji Kekerasan, Keregasan, Dan Waktu Hancur Beberapa Tablet Ranitidin, *Jurnal Ilmiah Farmasi*

- Bolhuis, G.K. and Z.T. Chowhan, 1996. *Material for Direct Compaction in: Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, G. Alderborn and C. Nystrom (eds.), Marcel Dekker, Inc. Basel, New York
- Depkes, 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Depkes RI, Jakarta.
- Harbir K., 2012. Processing Technologies for Pharmaceutical Tablet : A review. *International research Journal of Pharamacy* Vol 3 No 7.
- Kemkes RI, 2016. farmasi fisik, <http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Farmasi-Fisik-Komprehensif.pdf>. Diakses 7 Juni 2018.
- Lestari, Nova, 2013. Pengaruh Kondisi Penyimpanan Obat Terhadap Kualitas Tablet Vitamin C Di Puskesmas Kecamatan Pontianak Kota, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak.
- Parrot, E.L., 1980. *Solid Dosage Form*, In : Sprowl, J.B., editor, *Prescription Pharmacy*, 2nd ed, J.B Lippincott Company, Philadelphia.
- Ramadhana, B., 2005. Analisis Disolusi dan Waktu Hancur Tablet Salut dan Non Salut Asam Mefenamat 500 , *Tugas Akhir*, Akademi Kimia Analisa, Bogor.
- Rowe, R.C., Sheskey, P. J., and S.O. Owen., 2006. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition*, Pharmaceutical Press, London.
- Siregar, C.J.P., & Wikarsa, S., 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. EGC, Jakarta.
- Sulaiman TNS, 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Voigt, R., 1984. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Ed IV*, diterjemahkan oleh Soendani Noerno Soewandhi, R., UGM Press, Yogyakarta.