

PENGARUH UKURAN *HOST* CAMPURAN AVICEL PH 101 DAN LAKTOSA TERHADAP MUTU FISIK DAN DISOLUSI TABLET CAMPURAN INTERAKTIF GLIMEPIRID

Ilham Kuncahyo^{1*}, Aliya Faiza Amalia¹, Agus Gunawan¹, Raden Roro Sri Wulandari²

¹S1 Farmasi, Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta, Indonesia

²Farmasi, STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun, Indonesia

Korespondensi: ilhamninda@gmail.com

ABSTRAK

Permasalahan utama pembuatan tablet obat dosis kecil adalah homogenitas. Campuran interaktif merupakan salah satu teknik pembuatan untuk mengatasi hal tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi pengaruh ukuran *host* terhadap mutu fisik dan disolusi tablet campuran interaktif glimepirid. Glimepirid merupakan obat kelas II dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasi (BCS) yaitu mempunyai permeabilitas tinggi tetapi kelarutan rendah. Campuran interaktif menggunakan zat aktif *micronized* yang melekat pada *host* yang merupakan komponen pembawa berukuran lebih besar untuk keseragaman kandungan tablet, mengurangi risiko segregasi, dan mempercepat proses disolusi. Penelitian menggunakan ukuran *host* yang berbeda yaitu F1 dengan 18/40 *mesh*, F2 20/40 *mesh* dan F3 30/40 *mesh*. *Host* dibuat dengan mencampurkan Avicel PH 101 dan laktosa (1:1) dan digranulasi dengan pengikat PVP. Ketiga formula dikompresi menggunakan metode kempa langsung dan diuji mutu fisik tablet meliputi : kerapuhan, kekerasan, waktu hancur, dan disolusi. Hasil analisis varian (*one-way ANOVA*) menunjukkan bahwa ukuran *host* secara signifikan mempengaruhi mutu fisik tablet. Formula 3 dengan ukuran *host* 30/40 *mesh* menghasilkan tablet campuran interaktif glimepirid yang lebih keras, mengurangi kerapuhan, serta mempercepat laju disolusi dibandingkan formula 1 (18/40 *mesh*) dan formula 2 (20/40 *mesh*).

Kata kunci: Campuran interaktif, Glimepirid, Ukuran *host*, Avicel PH 101, Laktosa

ABSTRACT

The main problem in making small doses of drug tablets is homogeneity. Interactive mixture is one of the manufacturing techniques to overcome this problem. This study explores the effect of host size on the physical quality and dissolution of glimepiride interactive blend tablets. Glimepiride is a class II drug in the Biopharmaceutical Classification System (BCS), which has high permeability but low solubility. Interactive mixtures use micronized active substances attached to a host, which is a larger-sized carrier component for uniformity of tablet content, reducing the risk of segregation and accelerating the dissolution process. This study used three formulas with different host sizes: formula 1 (18/40 *mesh*), formula 2 (20/40 *mesh*), and formula 3 (30/40 *mesh*). The hosts were prepared by mixing Avicel PH 101 and lactose (1:1) and granulated with PVP binder. The three formulas were compressed using the direct felt method and tested for the physical quality of tablets, including friability, hardness, disintegration time, and dissolution. The analysis of variance (*one-way ANOVA*) showed that host size significantly affected the physical quality of tablets. Formula 3, with a host size of 30/40 *mesh*, produced harder glimepiride interactive mixed tablets, reduced friability, and accelerated dissolution rate compared to formula 1 (18/40 *mesh*) and formula 2 (20/40 *mesh*).

Keywords: Interactive mixture, Glimepiride, Host size, Avicel PH 101, Lactose

PENDAHULUAN

Penyakit diabetes mellitus tipe 2 terus meluas secara global dengan prevalensi yang tinggi. Obat golongan sulfonilurea seperti glimepirid sering digunakan sebagai terapi oral untuk menurunkan kadar glukosa darah. Glimepirid masuk dalam kategori BCS II yang mempunyai kelarutan yang rendah. Diperlukan pendekatan inovatif untuk meningkatkan dan mempercepat kelarutan serta meningkatkan bioavailabilitasnya [1].

Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang paling umum digunakan dalam teknologi farmasi, karena mudah dikonsumsi, praktis, dan stabil. Metode kempa langsung telah terbukti menjadi solusi yang efektif untuk memproduksi tablet berkualitas tinggi, tetapi keberhasilannya sangat tergantung pada sifat aliran bahan aktif dan eksipien [2]. Pembuatan dengan metode granulasi pada *host* sebelum proses pengempaan tablet diperlukan untuk meningkatkan sifat aliran bahan tersebut [3].

Campuran interaktif, yang terdiri dari zat aktif *micronized* yang menempel pada *host* berukuran besar, memberikan keuntungan dalam hal homogenitas, mengurangi segmentasi, dan mempercepat disolusi obat [4]. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ukuran *host* terhadap mutu fisik dan disolusi tablet campuran interaktif glimepirid. Hasil penelitian ini diharapkan tidak hanya memberikan manfaat signifikan dalam pengembangan formulasi glimepirid, tetapi juga berkontribusi pada inovasi dalam teknologi farmasi untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang termasuk dalam BCS kelas II.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Universitas Setia Budi Surakarta.

Bahan

Dalam penelitian ini, bahan-bahan yang digunakan termasuk glimepirid (PT Phapros), avicel PH 101 (MCC NF Ph.Eur), laktosa (DFE Pharma), PVP derajat farmasi, Magnesium stearat derajat farmasi, air suling derajat farmasi, metanol pa (Merck), dapar fosfat pH 7,8 derajat farmasi, dan aquadest derajat.

Alat

Dalam penelitian ini, alat yang digunakan termasuk seperangkat alat gelas, neraca analitik (Adventur Pro Ohaus), Mesin Tablet Single Punch, oven, *cube mixer*, stopwatch, hardness tester (stokes skala 1-15 kg), Disintegration

tester, Friability tester (Erweka tipe Gmb-H), Spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-2900), Dissolution tester (USP TDT 08L).

Metode

Tabel 1. Formula tablet campuran interaktif Glimepirid

Formula	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)
Glimepirid	4	4	4
Host avicel PH 101 dan laktosa (1:1)	90	90	90
Mg Stearat	1	1	1
PVP	5	5	5

Keterangan :

Formula 1 : Ukuran mesh 18/40

Formula 2 : Ukuran mesh 20/40

Formula 3 : Ukuran mesh 30/40

Pembuatan *host*

Avicel PH 101 dan laktosa dicampur pada rasio 1:1 dan dicampur menggunakan *cube mixer* pada 20 rpm selama 10 menit dalam proses pembuatan tablet. PVP kemudian ditambahkan secara manual ke dalam campuran untuk membuat *host*, yang kemudian diayak melalui mesh No. 16 dan dikeringkan dalam oven pada suhu 50 °C selama 8 jam. Setelah kering, granul dikumpulkan lagi menggunakan ayakan 18/40 mesh, 20/40 mesh, dan 30/40 mesh untuk mendapatkan ukuran *host* yang diinginkan [5].

Proses pencampuran interaktif

Glimepirid dimasukkan dalam *cube mixer* dan tambahkan *host* (sesuai ukuran masing-masing formula). *Cube mixer* diputar dengan kecepatan 20 rpm selama satu jam untuk mendapatkan campuran homogen (CV < 5%). Campuran homogen tersebut kemudian ditambahkan mg stearat dan dicampur kembali selama 5 menit [6].

Evaluasi *host* campuran interaktif

Evaluasi mutu fisik *host* adalah waktu alir dan sudut diam. Uji waktu alir dilakukan dengan memasukkan 100 gram *host* ke dalam corong tertutup, melepas tutupnya, dan mengukur waktu yang diperlukan untuk mengalir keluar menggunakan stopwatch sepenuhnya [6]. Setelah itu, dilakukan uji sudut diam dengan

menghitung *host* yang berbentuk kerucut setelah granula keluar. Tinggi kerucut (h) dan jari-jari (r) diukur untuk menentukan sudut repose (β) menggunakan rumus $\tan(\beta) = h/r$. *Host* dengan sudut lebih dari 50° menunjukkan aliran yang buruk, sementara sudut yang mendekati 25° menunjukkan aliran yang sangat baik [7].

Pencetakan Tablet

Host dari ketiga formula yang telah dibuat yaitu : 18/40, 20/40, dan 30/40 kemudian di kempa langsung dengan berat tablet 100 mg dan kekerasan yang sama.

Pembuatan kurva kalibrasi

Kurva kalibrasi dibuat dengan menyiapkan larutan induk glimepiride 100 ppm, kemudian mengidentifikasi panjang gelombang maksimum dan waktu operasi optimal, dan membuat larutan standar dengan konsentrasi 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, dan 7.0 ml yang berasal dari larutan stok [8].

Kurva kalibrasi dibuat dengan menyiapkan larutan induk glimepiride 100 ppm, kemudian mengidentifikasi panjang gelombang maksimum dan *operating time*, dan membuat kurva kalibrasi dengan memipet 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, dan 7.0 ml yang berasal dari larutan induk [8] dan masing-masing dimasukkan dalam labu takar 50 ml. Tambahkan dengan methanol sampai 50 ml sehingga didapatkan 4, 6, 8, 10, 12 dan 14 ppm

Validasi Metode Analisis

Parameter validasi metode analitis mencakup linearitas, akurasi, presisi, LOD, dan LOQ [9].

Mutu fisik tablet

Pengujian sifat fisik tablet meliputi keseragaman kandungan, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur [10]. Keseragaman kandungan diuji dengan menimbang 10 tablet, menggerus masing-masing tablet menjadi serbuk halus dan homogen, dan melarutkannya dalam metanol pada labu ukur 100 ml. Larutan disonikasi selama 10 menit, disaring, dan dipipet 5 ml dan

diencerkan hingga 50 ml. Kandungan bahan aktif diukur menggunakan spektrofotometer uv pada panjang gelombang maksimum glimepirid [8]. Kriteria terpenuhi jika kandungan bahan aktif dalam setiap tablet berada dalam rentang 90-110% dari klaim yang tertera pada label, dengan simpangan baku relatif $\leq 15\%$ [11].

Kekerasan tablet diukur dengan menggunakan alat hardness tester dengan cara meletakkan enam tablet satu per satu pada posisi vertikal, memutar alat hingga tablet pecah, dan mencatat nilai skala untuk menentukan kekerasan. Kerapuhan tablet dinilai menggunakan alat uji kerapuhan dengan 20 tablet yang dipilih secara acak ditimbang sebelum diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Persentase kehilangan berat menunjukkan kerapuhan tablet. Waktu hancur diuji dengan menggunakan alat uji disintegrasi di mana enam tablet ditempatkan dalam tabung yang terendam dalam 1000 ml air pada suhu $37 \pm 5^\circ\text{C}$. Tabung dinaikkan dan diturunkan dengan kecepatan 30 kali per menit. Tablet hancur ketika tidak ada residu yang tertinggal pada *wire mesh* dalam waktu 15 menit [12]. Pengujian ini memastikan kualitas tablet.

Uji disolusi

Tablet campuran interaktif glimepirid diuji disolusi menggunakan USP TDT-08L dissolution tester, *type apparatus II* (metode dayung), dengan 900 ml Dapar fosfat pH 7,8 sebagai media dissolution. Suhu dipertahankan pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, dan kecepatan aduk 75 rpm. Sebanyak 10 ml larutan uji disolusi dipipet pada interval 5, 15, 30, 45, dan 60 menit, dengan medium diisi ulang oleh 10 ml dapar fosfat pH 7,8. Analisis sampel dilakukan langsung pada panjang gelombang maksimum Glimepirid menggunakan spektrofotometer UV-Vis [13].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan keberhasilan persiapan campuran interaktif glimepirid dengan evaluasi beberapa parameter, termasuk evaluasi campuran interaktif, mutu fisik host dan tablet, dan profil disolusi tablet campuran interaktif glimepirid.

Tabel 2. Uji mutu fisik *host* dan tablet campuran interaktif glimepirid

Formula	CV (%)	Waktu alir (det/gram)	Sudut diam (°)	Keseragaman Kandungan (%)	NP	kekerasan (kilogram)	Kerapuhan (%)	Waktu hancur (menit)
1	0,45	6,26±0,28	26,25±0,23	101,49±0,49	1,197	2,7±0,41	0,29±0,05	3,91±0,33
2	1,2	7,59±0,22	26,3±0,38	101,6±0,51	1,338	3,13±0,24	0,14±0,07	5,89±0,52
3	1,65	8,39±0,29	27,03±0,06	101,90±2,78	2,785	3,93±0,15	0,05±0,02	6,37±0,12

Evaluasi Campuran interaktif glimepirid

Pengujian campuran interaktif glimepirid bertujuan untuk mengetahui homogenitas antara zat aktif dan *host*. Penelitian ini menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan homogenitas dengan CV <5%, yang menunjukkan distribusi zat aktif yang merata pada *host* [4].

Evaluasi mutu fisik *host* campuran interaktif glimepirid

Ukuran *host* lebih besar (Formula 1) memiliki waktu alir lebih cepat dibandingkan *host* lebih kecil (Formula 3). Hal ini karena partikel yang lebih besar cenderung memiliki gesekan antar partikel yang lebih rendah, sehingga aliran granul lebih lancar. Semua formula menunjukkan sudut diam dalam kisaran 25°–27°, menunjukkan sifat alir yang baik.[14] Formula 3 memiliki sudut diam lebih besar, karena ukuran *host* yang lebih kecil meningkatkan kohesivitas antar partikel, yang menghambat aliran [15] [14]. Granul dengan waktu alir dan sudut diam yang baik menjamin efisiensi proses pencetakan tablet.

Evaluasi mutu fisik tablet campuran interaktif glimepirid

Mutu fisik tablet dianalisis melalui parameter kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur untuk memastikan kualitas tablet yang dihasilkan. Dari hasil data tersebut, rata-rata ketiga formula ~~formuls~~ yang diperoleh memenuhi persyaratan keseragaman kandungan glimepirid dan nilai penerimaan tablet. Menurut

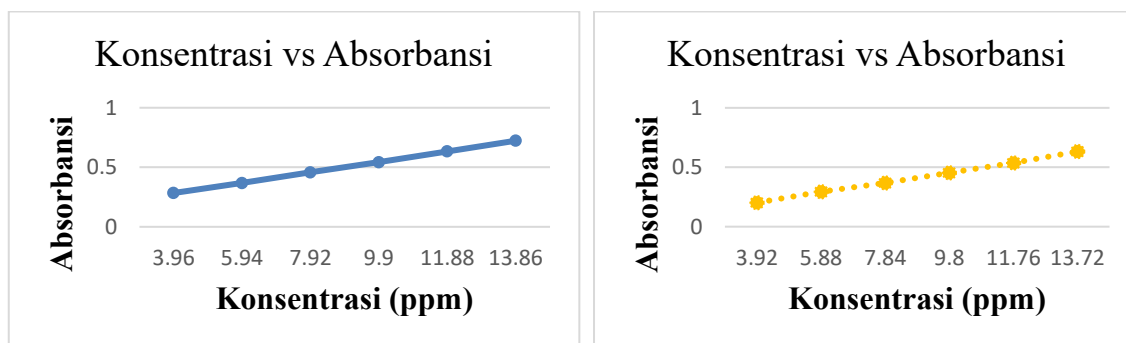
[11], tablet glimepirid harus mengandung glimepirid tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110%. Dalam nilai penerimaan 10 tablet, NP tidak lebih dari 15%.

Hasil pengujian menunjukkan bahwa tablet dari formula 3 yang menggunakan *host* dengan ukuran terkecil memiliki kekerasan tertinggi sebesar 3,93 kg dibandingkan formula 1 yang hanya mencapai 2,70 kg. Peningkatan kekerasan ini disebabkan oleh luas permukaan spesifik yang lebih besar pada *host* berukuran kecil, sehingga memperkuat gaya antar partikel selama proses pencetakan tablet [1615].

Hail uji kerapuhan seluruh formula memenuhi standar kerapuhan <1%, dengan Formula 3 menunjukkan nilai kerapuhan terendah sebesar 0,05%. Hasil ini mengindikasikan bahwa tablet formula 3 memiliki stabilitas mekanis yang lebih baik dibandingkan formula lainnya. Semakin kecil ukuran *host*, semakin rendah kerapuhan tabletnya. *Host* yang lebih kecil dapat mengisi celah antarpartikel dengan lebih baik, sehingga meningkatkan gaya pengikatan antarpartikel dan memperkuat struktur tablet [1716]. Oleh karena itu membuat tablet padat dan tidak mudah retak.

Uji waktu hancur menunjukkan hasil sebaliknya yaitu formula 1 memiliki waktu hancur tercepat sebesar 3,91 menit, sedangkan formula 3 membutuhkan waktu hancur paling lama yaitu 6,37 menit. Waktu hancur yang lebih lama pada formula 3 disebabkan oleh peningkatan kekompakan tablet akibat ukuran *host* yang lebih kecil, yang menghambat penetrasi air ke dalam tablet [1817].

Pembuatan kurva kalibrasi



Gambar 1. Kurva kalibrasi metanol *pa* Gambar 2. Kurva kalibrasi dalam dapar fosfat pH 7,8.

Larutan induk glimepirid disiapkan pada konsentrasi 100 ppm. Penyerapan larutan stok diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis untuk menentukan panjang gelombang maksimum glimepirid. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum adalah 227 nm dalam metanol *pa* dan 228 nm dalam dapar fosfat pH 7,8 [8].

Waktu *operating time* ditentukan berdasarkan stabilitas penyerapan selama pengukuran. Berdasarkan penelitian, penyerapan stabil pada 20 hingga 22 menit dalam metanol *pa* dan 17 hingga 19 menit dalam pH 7,8, menunjukkan bahwa rentang waktu ini optimal untuk pengukuran pada 0 hingga 30 menit.

Kurva kalibrasi dibuat dengan pembuatan larutan stok glimepirid 100 ppm kemudian diencerkan ke dalam enam konsentrasi yang berbeda. Penyerapan setiap larutan standar dianalisis pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Analisis data menghasilkan persamaan regresi linier dalam metanol *pa* $y=0,1059+0,0444x$ dengan koefisien korelasi $r=0,9993$ dan persamaan regresi linier dalam dapar fosfat pH 7,8 $y=0,0329+0,0432x$ dengan koefisien korelasi $r=0,9999$, menunjukkan hubungan linier yang sangat baik antara konsentrasi dan penyerapan.

Validasi Metode Analisis

Tabel 3. Parameter validasi metode analisis

Parameter	Medium metanol <i>pa</i>	Medium dapar fosfat pH 7,8
Lamda maksimal	227 nm	228 nm
Operating time	20-22 menit	17-19 menit
R (correlation coefficient)	0,9999	0,9999
Limit of Detection (LOD)	0,1544 ppm	0,4699 ppm
Limit of Quantification (LOQ)	0,4679 ppm	1,4242 ppm
RSD (%)	1,69%	1,50%
Accuracy	101,53%	101,43%

Validasi metode analitis adalah proses evaluasi berdasarkan percobaan untuk memastikan bahwa metode analitik yang digunakan memenuhi ketentuan yang berlaku. Parameter validasi termasuk linearitas, limit deteksi (LOD), limit kuantifikasi (LOQ), presisi, dan akurasi [9].

Linearitas mengacu pada kapasitas metode analitik untuk menghasilkan hasil yang

berbanding lurus dengan konsentrasi analit dalam rentang yang ditentukan. Menggunakan spektrofotometri UV-Vis, analisis regresi linier pada panjang gelombang 227 nm menghasilkan persamaan regresi $y = 0,1059 + 0,0444x$ dengan koefisien korelasi $r = 0,9993$. Pada 228 nm, persamaan regresi $y = 0,0329 + 0,0432x$ diperoleh, dengan koefisien korelasi $r = 0,99999$,

menunjukkan kriteria linearitas yang sangat baik [9].

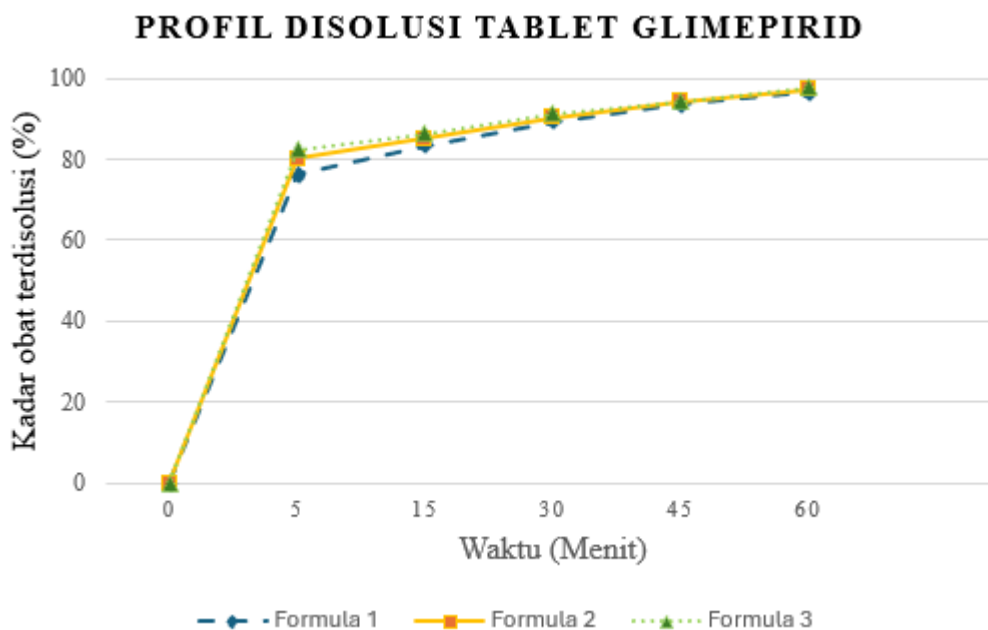
Limit of Quantification (LOQ) berbeda dengan Limit of Detection (LOD) mengenai sensitivitas dan ketelitiannya. LOD menunjukkan konsentrasi terendah analit yang dapat dideteksi, yang tidak menjamin akurasi pengukuran. Sebaliknya, LOQ mengacu pada konsentrasi terendah di mana analit dapat diukur secara kuantitatif dengan akurasi dan presisi [1918]. Hasil pengujian menunjukkan bahwa nilai LOD dalam medium PA metanol adalah 0,1544 ppm, sedangkan dalam medium dapar fosfat pH 7,8, adalah 0,4699 ppm. Untuk LOQ, hasil yang diperoleh dalam medium metanol adalah 0,4679 ppm, sedangkan dalam medium dapar fosfat pH 7,8 mencapai 1,4242 ppm.

Presisi adalah tingkat kedekatan antara hasil pengukuran yang diperoleh dalam kondisi yang sama. Presisi umumnya dinyatakan sebagai

deviasi standar relatif (RSD), yang memberikan ukuran variabilitas dalam satu set data relatif terhadap rata-rata [2019]. Uji presisi bertujuan untuk mengevaluasi tingkat akurasi dan konsistensi hasil pengukuran dari metode analitis. Dalam pengujian, nilai presisi dalam medium metanol adalah 1,69%, dan dapar fosfat pH 7,8 adalah 1,50%. Persyaratan penerimaan presisi kurang dari 2%, di mana kedua medium memenuhi persyaratan.

Akurasi mengacu pada tingkat kedekatan antara hasil pengukuran dan nilai yang benar atau referensi [2019]. Hasil pengujian menunjukkan nilai pemulihan persen 101,53% pada medium metanol dan 101,43% pada medium penyangga fosfat pH 7,8, yang berada dalam kisaran persyaratan akurasi (90%-110%), sehingga dapat disimpulkan bahwa metode analisis ini memiliki akurasi yang baik.

Profile disolusi tablet campuran interaktif glimepirid



Gambar 3. Profil disolusi tablet campuran interaktif glimepirid

Profil disolusi menunjukkan bahwa semua formula mampu melarutkan lebih dari 80% zat aktif dalam 15 menit, memenuhi standar USP. Hasil pelepasan tablet campuran interaktif glimepirid pada formula 3 dengan *host* lebih kecil menunjukkan pelepasan tertinggi (86,4% pada menit ke-15), diikuti oleh Formula 2

(85,1%) dan Formula 1 (83,4%). *Host* yang kecil meningkatkan luas permukaan partikel glimepirid, mempercepat kontak dengan medium pelarut [20]. Secara keseluruhan, ketiga formula memberikan pelepasan obat glimepirid >80% dalam waktu 15 menit ($Q_{15} > 80\%$), yang jauh lebih tinggi dibandingkan penelitian

sebelumnya (rata-rata 35–60%) [1], [21], [22], [23] [1, 22, 23, 24] pada pembuatan tablet glimepirid. Dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, metode campuran interaktif glimepirid ini menunjukkan hasil yang unggul dalam mempercepat laju disolusi. Keberhasilan ini menegaskan bahwa ukuran *host* dengan metode campuran interaktif adalah strategi yang efektif, efisien, dan stabil untuk mempercepat

disolusi obat dengan kelarutan rendah seperti glimepirid. Keunggulan lainnya campuran interaktif lebih sederhana dan efisien dibandingkan metode kompleks seperti dispersi padat atau penggunaan polimer tambahan. Campuran interaktif cukup menggunakan alat pencampur sederhana (*cube mixer*), tanpa memerlukan bahan tambahan yang mahal atau proses pembuatan yang kompleks [4].

SIMPULAN

Host dengan ukuran mesh 30/40 pada pembuatan tablet campuran interaktif glimepirid memberikan pengaruh terhadap mutu fisik tablet yaitu meningkatkan kekerasan, menurunkan

kerapuhan serta memberikan kecepatan disolusi yang lebih baik pada menit ke-15 dibandingkan *host* ukuran mesh 18/40 dan 20/40.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] H. O. Ammar, H. A. Salama, M. Ghorab, dan A. A. Mahmoud, "Formulation and biological evaluation of glimepiride–cyclodextrin–polymer systems," *Int. J. Pharm.*, vol. 309, no. 1–2, hlm. 129–138, Feb 2006, doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.11.024.
- [2] L. L. Augsburg dan S. W. Hoag, Ed., *Pharmaceutical dosage forms. Tablets*, 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA, 2008.
- [3] Government polytechnic, Kashipur, Uttarakhand, India dan B. K. Verma, "Tablet Granulation: Current Scenario and Recent Advances," *Univers. J. Pharm. Res.*, vol. 2, no. 5, hlm. 33–39, Nov 2017, doi: 10.22270/ujpr.v2i5.RW1.
- [4] I. Kuncahyo dan S. Choiri, "The Influence Of Magnesium Stearate, Purified Talc And Combination Of Both On Ternary/Quaternary Interactive Mixture Of Freely And Poorly Water- Soluble Drug," vol. 7, no. 1.
- [5] E. Sari dan I. Y. Astuti, "Formulasi Tablet Kunyah Ekstrak Rimpang Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Roxb) Dengan Bahan Pengisi Sorbitollaktosa Dan Kontrol Kualitasnya," *Pharm. J. Farm. Indones. Pharm. J. Indones.*, vol. 5, 2007.
- [6] D. Puspitasari dan I. Kuncahyo, "Optimasi Proporsi Campuran Polivinil Piroolidon dan Avicel PH 101 dalam Formulasi Tablet Asam Mefenammat Secara Simplex Lattice Design," *J. Farm. J. Pharm.*, vol. 6, no. 1, Oktober, hlm. 1–5, Mei 2019, doi: 10.37013/jf.v6i1.38.
- [7] P. Husni, M. L. Fadhiilah, dan U. Hasanah, "Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Granul Instan Serbuk Kering Tangkai Genjer (*Limnocharis flava* (L.) Buchenau.) Sebagai Suplemen Penambah Serat," *J. Ilm. Farm. Farmasyifa*, vol. 3, no. 1, hlm. 1–8, Feb 2020, doi: 10.29313/jiff.v3i1.5163.
- [8] B. P. Adithya, M. Vijayalakshmi, U. V. R. Krishna, dan K. N. Reddy, "Stability Indicating Spectrophotometric Method for the Estimation of Glimepiride in Bulk and Various Marketed Brands of Tablets," vol. 2012, no. 4, 2012.
- [9] Sushila Dagadu Chavan dan Deepa Mahendra Desai, "Analytical method validation: A brief review," *World J. Adv. Res. Rev.*, vol. 16, no. 2, hlm. 389–402, Nov 2022, doi: 10.30574/wjarr.2022.16.2.1165.
- [10] N. P. Pratama, K. R. Purnomo Sari, dan E. Kurniawati, "Formulation Of Chewable Tablet Preparations From The Combination Of *Azadirachta Indica* A. Juss. and *Gynura Procumbens* (Merr.)," *J. Farm. Sains Dan Prakt.*, hlm. 124–133, Apr 2022, doi: 10.31603/pharmacy.v8i1.5918.
- [11] Depkes RI, *Farmakope Indonesia edisi VI*, vol. VI. dalam VI, no. VI, vol. VI. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 2020.

- [12] E. Zulfa dan M. Prihantini, "Formulasi Tablet Paracetamol dengan Bahan Pengikat Pati Umbi Gembili (*Dioscorea esculenta* L)," *J. Pharmascience*, vol. 6, no. 2, hlm. 55, Nov 2019, doi: 10.20527/jps.v6i2.7351.
- [13] I. Susanti, "Review: Pengaruh Medium Disolusi Dan Upaya Peningkatan Permeabilitas Metformin," vol. 17, 2019.
- [14] Mayefis, D. (2022). Formulasi Sediaan Tablet Effervescent Ekstrak Herbal Meniran (*Phyllanthus niruri* L) dengan Variasi Konsentrasi Sumber Asam dan Basa.
- [15] S. Sulistiadi dan H. A. Lestari, "Pengaruh Ukuran Partikel Mocaf pada Karakteristik Fisik Tepung," *J. Ilm. Rekayasa Pertan. Dan Biosist.*, vol. 10, no. 2, hlm. 161–170, Sep 2022, doi: 10.29303/jrpb.v10i2.320.
- [16] Z. Wang *dkk.*, "Varied Bulk Powder Properties of Micro-Sized API within Size Specifications as a Result of Particle Engineering Methods," *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 9, hlm. 1901, Sep 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14091901.
- [17] B. Hartesi, I. Meirista, R. P. Mariska, A. Soyata, F. Fitria, dan O. Lestari, "Modifikasi Pati Beras Ketan Putih Sebagai Pengisi Pada Pembuatan Tablet Kempa Langsung," *Maj. Farmasetika*, vol. 8, no. 1, hlm. 70, Okt 2022, doi: 10.24198/mfarmasetika.v8i1.42081.
- [18] M. Naftaly, I. Tikhomirov, P. Hou, dan D. Markl, "Measuring Open Porosity of Porous Materials Using THz-TDS and an Index-Matching Medium," *Sensors*, vol. 20, no. 11, hlm. 3120, Mei 2020, doi: 10.3390/s20113120.
- [19] N. Lubis, D. Soni, dan M. D. S. Fuadi, "Pengaruh Suhu Penyimpanan Air Minum Pada Botol Kemasan Polycarbonate (PC) Yang Beredar Di Daerah Garut Terhadap Kadar Bisphenol-A (BPA) menggunakan Spektrofotometri Ultraviolet," *J. Kim.*, hlm. 223, Jul 2021, doi: 10.24843/JCHEM.2021.v15.i02.p14.
- [19] D. Cahyadi *dkk.*, "Validasi Metoda Pengujian Kandungan Kalsium, Magnesium, dan Seng dalam Pelumas dengan Spektrometri Serapan Atom (SSA) Menggunakan Teknik Pelarutan Langsung Oleh Xilena," *J. Stand.*, vol. 23, no. 1, hlm. 99, Mar 2021, doi: 10.31153/js.v23i1.823.
- [20] F. Liu, W. Luo, J. Qiu, Y. Guo, S. Zhao, dan B. Bao, "Continuous Antisolvent Crystallization of Dolutegravir Sodium Using Microfluidics," *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 61, no. 19, hlm. 6693–6702, Mei 2022, doi: 10.1021/acs.iecr.2c00655.
- [21] H. D. Febryanto, "Optimasi dan Formulasi Tablet Mengapung - Mucoadhesive Glimepirid dengan Kombinasi Polimer Karbopol dan HPMC K4M," vol. 2, no. 3, 2014.
- [22] A. A. Y. Kinani dan H. S. Taghi, "Formulation and characterization of orodispersible tablet of glimepiride," vol. 13, no. 4, 2022.
- [23] S. Susanti, F. Darusman, dan G. C. E. Darma, "Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Glimepirid dengan Sistem Dispersi Padat Menggunakan Kombinasi Polimer Poloxamer 407 dan Laktosa," vol. 1, 2015.