



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506

Metode Pembuatan dan Kerusakan Fisik Sediaan Tablet

Nadya Nurul Zaman^{*1}, Iyan Sopyan²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran.

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran.
Jl. Raya Bandung, Sumedang Km 21 Jatinangor, 45363

*E-mail: nadyanurulzaman@gmail.com

(Submit 12/2/2020, Revisi 14/2/2020, Diterima 16/2/2020)

Abstrak

Rute pemberian obat secara oral sangat disukai oleh sebagian besar pengguna. Salah satu bentuk sediaan oral yang paling disukai adalah tablet. Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang mengandung bahan aktif dengan atau tanpa bahan pengisi. Metode dalam penulisan review artikel ini adalah studi pustaka secara elektronik dengan mengakses situs pencarian jurnal internasional dan nasional yang memenuhi kriteria inklusi. Pada review artikel ini akan dibahas mengenai metode umum pembuatan tablet, yaitu terdapat tiga metode diantaranya metode granulasi basah, metode granulasi kering dan metode kempa langsung, serta kemungkinan - kemungkinan masalah umum terjadinya kecacatan fisik tablet yang sering ditemui bersama dengan penyebabnya dan cara mengatasi sumber masalah tersebut. Selama proses pembuatan, penyimpanan dan pendistribusian tablet sering kali ditemui masalah kerusakan fisik tablet seperti *capping*, *lamination*, *cracking*, *chipping*, *sticking*, *picking*, *binding*, *mottling* dan *double impression*, yang dapat mengurangi penerimaan oleh pengguna dan keefektifan fungsional sediaan.

Kata kunci: Tablet, Metode Pembuatan, Kerusakan Fisik.

Outline

- Pendahuluan
- Metode
- Hasil & Pembahasan
 - Metode Umum Pembuatan Tablet
 - Masalah Umum Dalam Proses Pembuatan Tablet (visual defect) dan Cara Mengatasinya
- Kesimpulan
- Ucapan Terimakasih
- Daftar Pustaka

Pendahuluan

Tablet merupakan sediaan farmasi yang paling banyak digunakan dibandingkan dengan sediaan obat dalam bentuk lain karena mudah dan praktis dalam penggunaannya.¹ Dosis lebih akurat, dapat mengurangi rasa tidak enak dari bahan obat, sediaan lebih stabil, serta mudah proses produksinya².

Metode pembuatan tablet berdasarkan cara pembuatannya secara umum dapat dibagi menjadi tiga, yaitu metode granulasi basah, metode granulasi kering, dan metode kempa langsung. Metode pembuatan tablet yang sering digunakan adalah metode kempa langsung, karena paling efektif dan efisien bagi industri³. Prosesnya yang sederhana, mudah, peralatan dan tenaga kerja yang dibutuhkan lebih sedikit, serta waktu pengerjaannya yang cepat sehingga dapat meminimalkan biaya produksi⁴. Hal kritis yang perlu diperhatikan dalam proses pembuatan tablet dengan metode kempa langsung adalah pemilihan excipien, diperlukan excipien dengan sifat alir dan kompresibilitas yang baik untuk pembuatan tablet dengan metode kempa langsung. Karena prosesnya akan sangat dipengaruhi oleh excipien penyusun tablet yang digunakan⁵.

Tablet yang ideal umumnya harus bebas dari kerusakan/ cacat secara visual ataupun fungsional. Kemajuan teknologi dan inovasi dalam pembuatan tablet tidak menjamin dapat mengurangi masalah kerusakan tablet selama proses pembuatan, bahkan sebaliknya dengan kemajuan teknologi dan inovasi dalam pembuatan tablet sering kali menyebabkan meningkatnya masalah, terutama karena kompleksitas pencetakan tablet dan atau semakin besarnya tuntutan kriteria penerimaan dari kualitas tablet yang diinginkan⁶.

Seorang apoteker di industri farmasi biasanya sering kali menghadapi sejumlah masalah selama proses produksi. Sebagian besar kerusakan fisik tablet disebabkan oleh karena granul atau massa cetak tablet yang tidak memadai dan atau karena pengaturan mesin yang salah. Sedangkan cacat fungsional tablet disebabkan oleh formulasi yang salah. Untuk dapat memecahkan permasalahan selama proses pembuatan tablet tersebut membutuhkan pengetahuan mendalam mengenai proses granulasi, proses pengempaan tablet, dan pengalaman yang cukup dalam hal proses pembuatan tablet. Oleh karena hal tersebut, review artikel ini membahas mengenai kelebihan dan kekurangan masing-masing metode pembuatan tablet, masalah umum yang sering kali dijumpai selama proses pembuatan tablet yang dikenal sebagai "visual defect tablet", dan cara memperbaikinya⁶.

Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan review artikel ini adalah studi pustaka secara elektronik dengan cara mengakses situs pencarian jurnal internasional dan nasional yang berkaitan dengan kata kunci "*manufacturing process tablets*", "*wet granulation method*", "*dry granulation method*", "*direct compression*", "*problems in tablet manufacture and related remedies*" dan "*defects of tablet*". Pencarian kata kunci tersebut dilakukan dengan menggunakan Bahasa Inggris. Kemudian dilakukan pemilihan jurnal dengan kriteria inklusi yaitu publikasi jurnal mengandung bahasan dari kata kunci yang dicari dan dipublikasikan pada tahun 2006 – 2020.

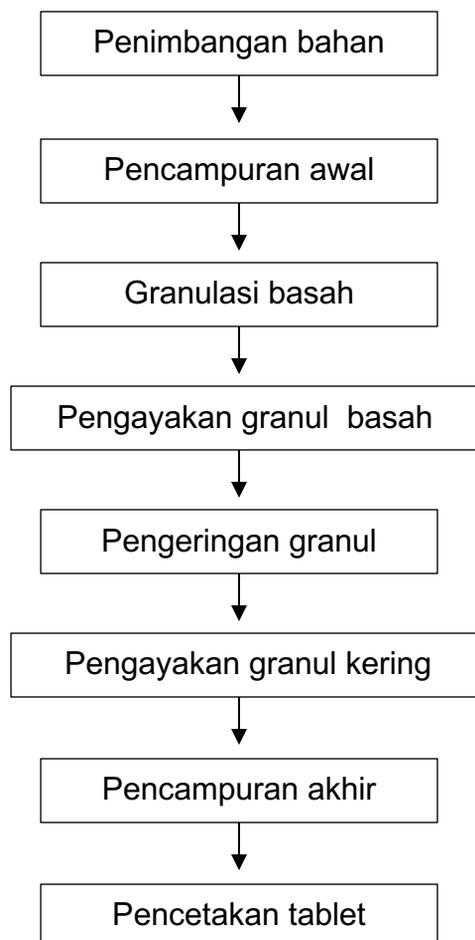
Hasil dan Pembahasan

Metode Umum Pembuatan Tablet

Secara umum pembuatan tablet dapat dibuat dengan tiga metode, yaitu sebagai berikut:

1. Metode Granulasi Basah

Metode granulasi basah sering digunakan apabila zat aktif yang digunakan dalam formulasi bersifat tahan lembap dan panas, serta memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang relatif buruk. Tujuan dari pembuatan tablet dengan menggunakan metode granulasi basah yaitu agar dapat meningkatkan sifat alir dan atau kemampuan kempa yang dilakukan dengan cara mencampur zat aktif dan eksipien menjadi partikel yang lebih besar dengan penambahan cairan pengikat dalam jumlah yang tepat sehingga didapatkan massa cetak yang lembap yang dapat digranulasi dan menghasilkan tablet yang tidak rapuh^{7,8}. Tahapan singkat proses granulasi basah dapat dilihat di Gambar 1 dan Tabel 1.



Gambar 1. Tahapan Metode Granulasi Basah^{3,9}.

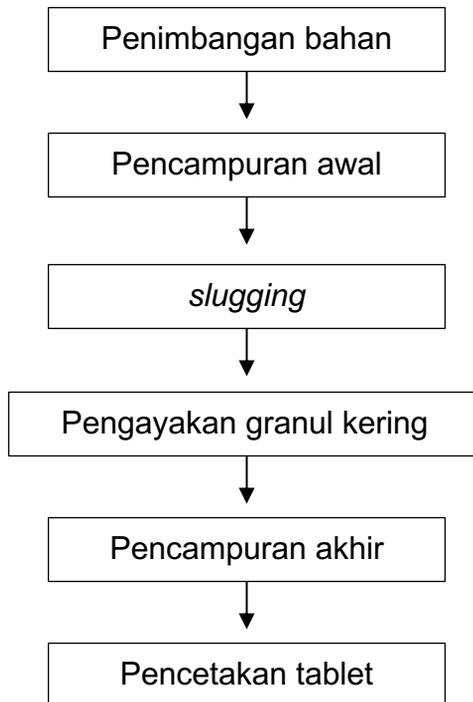
Tabel 1. Kelebihan dan Kekurangan Metode Granulasi Basah¹⁰

No	Kelebihan	Kekurangan
1	Dapat digunakan untuk bahan zat aktif dan excipien yang tahan panas dan lembap	Tidak dapat digunakan untuk bahan zat aktif yang sensitif terhadap panas dan lembap
2	Mengurangi segregasi komponen penyusun tablet yang homogen selama proses pencampuran	Mebutuhkan peralatan, area produksi, personil dan validasi proses yang lebih banyak
3	Meningkatkan kohesifitas dan kompresibilitas serbuk massa cetak tablet	Memerlukan waktu lebih lama karena tahapan prosesnya yang cukup panjang
4	Cocok digunakan untuk zat aktif dan excipien dengan sifat aliran dan kompresibilitas yang buruk	Meningkatkan biaya produksi
5	Cocok digunakan untuk sediaan dengan kandungan zat aktif yang besar (>100mg)	Kemungkinan terjadi kontaminasi atau kontaminasi silang lebih besar di bandingkan dengan metode kempa langsung
6	Meminimalkan variasi yang mungkin terjadi antar bets	Dapat menurunkan kecepatan disolusi jika tidak diformulasikan dengan tepat

2. Metode Granulasi Kering

Metode granulasi kering sering digunakan apabila zat aktif yang digunakan dalam formulasi bersifat termolabil atau sensitif terhadap lembap dan panas, serta memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang relatif buruk. Pembuatan tablet dengan metode granulasi kering bertujuan untuk dapat meningkatkan sifat alir dan atau kemampuan kempa massa cetak tablet. Metode granulasi kering dilakukan dengan cara menekan massa serbuk pada tekanan tinggi sehingga menjadi tablet besar (slug) yang tidak berbentuk baik, kemudian digiling dan diayak hingga diperoleh granul dengan ukuran partikel yang diinginkan. Keuntungan granulasi kering adalah tidak diperlukan panas dan kelembapan dalam proses granulasi sehingga cocok untuk zat aktif dan excipien yang sensitif terhadap panas dan lembap. Pembuatan tablet dengan metode granulasi kering juga dapat dilakukan dengan meletakkan massa cetak serbuk diantara mesin rol yang dijalankan secara hidrolis untuk menghasilkan massa padat yang tipis, selanjutnya diayak atau digiling hingga diperoleh granul dengan ukuran yang diinginkan^{11,12,13}.

Tahapan singkat proses granulasi kering dapat dilihat di Gambar 2 dan Tabel 2.



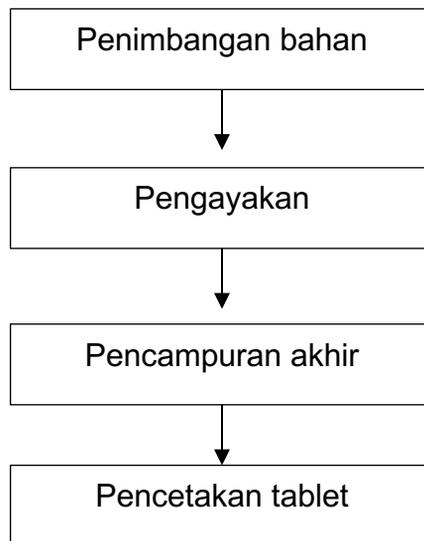
Gambar 2. Tahapan Metode Granulasi Kering¹⁴

Tabel 2. Kelebihan dan Kekurangan Metode Granulasi Kering^{3,10}.

No	Kelebihan	Kekurangan
1	Dapat digunakan untuk zat aktif dan excipien yang sensitif terhadap panas dan lembap	Diperlukan mesin khusus untuk slugging
2	Peralatan yang dibutuhkan lebih sedikit dibanding granulasi basah	Distribusi zat warna kurang homogeny
3	Tidak perlu pemanasan atau pelarutan terlebih dahulu terhadap massa cetak	Proses banyak menghasilkan debu sehingga meningkatkan terjadinya kontaminasi atau kontaminasi silang
4	Dapat digunakan untuk bahan aktif dan excipien dengan sifat alir dan kompresibilitas buruk dan dosis tinggi dalam sediaan (>100mg)	Segregasi komponen penyusun tablet dapat terjadi setelah proses pencampuran

3. Metode Kempa Langsung

Metode Kempa Langsung yaitu pembuatan tablet dengan kecepatan tinggi. Pembuatan tablet dengan metode ini memerlukan eksipien yang memungkinkan untuk pengempaan langsung tanpa tahap granulasi terlebih dahulu. Eksipien ini terdiri dari zat berbentuk fisik khusus seperti laktosa, sukrosa, dekstrosa, atau selulosa yang mempunyai sifat aliran dan kemampuan kempa yang diinginkan. Bahan pengisi untuk kempa langsung yang paling banyak digunakan adalah selulosa mikrokristal, laktosa anhidrat, laktosa semprot-kering, sukrosa yang dapat dikempa dan beberapa bentuk pati termodifikasi. Metode kempa langsung menghindari banyak masalah yang timbul pada granulasi basah dan granulasi kering. Walaupun demikian sifat fisik masing-masing bahan pengisi merupakan hal kritis, perubahan sedikit dapat mengubah sifat alir dan kempa sehingga menjadi tidak sesuai untuk dikempa langsung¹². Kempa langsung merupakan metode paling mudah dan murah karena pembuatannya dapat menggunakan peralatan cetak tablet konvensional, bahan tambahan yang digunakan umumnya mudah didapat, dan prosedur kerja yang singkat. Namun metode kempa langsung terbatas pada obat dengan dosis kecil dan massa cetak harus memiliki sifat alir yang baik¹⁵. Tahapan singkat proses pembuatan tablet dengan metode kempa langsung dapat dilihat di Gambar 3 dan Tabel 3.



Gambar 3. Tahapan Metode Kempa Langsung^{10,16}

Masalah Umum Dalam Proses Pembuatan Tablet (visual defect) dan Cara Mengatasinya

Masalah dalam proses pembuatan tablet secara umum dapat disebabkan karena masalah dalam formulasi atau karena masalah dalam pengaturan peralatan dan atau keduanya. Dengan demikian masalah umum dalam proses pembuatan tablet dapat diklasifikasi sebagai berikut:

Tabel 3. Kelebihan dan Kekurangan Metode Kempa Langsung^{16,17}

No	Kelebihan	Kekurangan
1	Dapat digunakan untuk zat aktif yang sensitif terhadap kelembapan dan tidak tahan panas	Rentan terjadi pemisahan saat pengempaan, karena perbedaan densitas antara zat aktif dengan eksipien
2	Meminimalkan perubahan profil disolusi	Hanya terdapat 30-40% zat aktif yang dapat dibuat dengan metode kempa langsung
3	Cocok untuk sediaan dengan kandungan zat aktif rendah (<100mg)	Bahan zat aktif dan eksipien dengan sifat alir buruk sulit untuk dapat dibuat dengan metode kempa langsung
4	Proses produksi lebih sederhana, singkat dan cepat.	Bahan zat aktif dan eksipien dengan kompresibilitas buruk sulit untuk dapat dibuat dengan metode kempa langsung
5	Meminimalkan kemungkinan terjadinya kontaminasi atau kontaminasi silang	Perlu pengendalian dan pengontrolan lebih dalam penentuan kriteria penerimaan kualitas bahan baku untuk memastikan keseragaman bets
6	Membutuhkan peralatan, ruang proses dan personil yang lebih sedikit	
7	Meminimalkan biaya produksi	

1. Kecacatan tablet terkait dengan proses pengempaan tablet:

Capping : pemisahan sebagian atau seluruh mahkota atas atau bawah tablet dari badan utama tablet karena adanya udara yang terjebak dalam massa cetak.

Lamination : pemisahan tablet menjadi dua bagian atau lebih, lapisan terpisah secara horizontal karena adanya udara yang terjebak dalam massa cetak.

Cracking : Retak kecil dan halus yang diamati pada permukaan tengah atas dan bawah tablet, atau sangat jarang pada dinding samping tablet^{18,19}.

2. Kecacatan tablet yang dipengaruhi oleh eksipien:

Chipping : rusaknya bagian tepi tablet, karena butiran tepi yang sangat kering.

Sticking : bahan massa cetak tablet menempel pada dinding cetakan die. Karena massa cetak lengket dan sebagian besar disebabkan oleh kelembapan berlebih pada tahap granulasi.

Picking : perpindahan bahan dari permukaan tablet dan menempel pada permukaan punch.

Binding : massa cetak yang akan dikempa melekat pada dinding ruang cetak pada saat proses ejection karena massa cetak yang tidak kering atau kurangnya pemberian lubrikan^{3,6,14}.

3. Kecacatan tablet yang dipengaruhi oleh lebih dari satu faktor :

Mottling : keadaan dimana distribusi warna yang tidak merata pada tablet, dengan terdapatnya bagian bintik-bintik terang atau gelap menonjol pada permukaan yang seragam^{3,6,14}.

4. Kecacatan tablet terkait dengan pengaruh mesin :

Double Impression : merupakan suatu kesan ganda pada permukaan tablet yang dibuat dengan punch yang berlogo, hal ini terjadi karena adanya gerakan punch yang tidak terkontrol setelah pengempaan^{3,6,14}.

Berikut adalah hal-hal yang menyebabkan permasalahan umum kerusakan tablet terjadi dan solusi yang dapat dilakukan untuk mengatasi berbagai permasalahan tersebut, yang sering ditemui pada saat proses pembuatan tablet dapat dilihat pada Tabel 4 hingga Tabel 12.

Tabel 4. Penyebab dan Cara mengatasi *Capping*^{3,6,14}

Penyebab	Solusi
Granul terlalu besar	Perkecil ukuran granul dengan pengayakan menggunakan mesh 100 - 200
Kelembapan granul terlalu rendah	Tingkatkan kelembapan granul dengan penambahan zat pembasah. Contoh: sorbitol, PEG 4000, metil selulosa
Kurangnya jumlah pengikat atau penggunaan pengikat yang tidak tepat	Menambahkan atau mengganti jenis pengikat yang digunakan
Kurangnya jumlah lubrikan atau penggunaan lubrikan yang tidak tepat	Menambahkan atau mengganti jenis lubrikan yang digunakan
Terdapat udara yang terjebak dalam massa cetak	Hilangkan udara sebelum pengempaan tablet
Suhu dan kelembapan area cetak tablet tidak terkontrol	Atur dan kontrol suhu dan kelembapan ruang cetak tablet yang sesuai

Tabel 5. Penyebab dan Cara mengatasi *Lamination*^{3,6,14}

Penyebab	Solusi
Terdapat bahan berminyak atau lilin (wax) dalam granul	Menambahkan adsorben atau zat penyerap
Terlalu banyak lubrikan hidrofobik	Mengurangi atau mengganti jenis lubrikan yang digunakan

Tabel 6. Penyebab dan Cara mengatasi *Cracking*^{3,6,14}

Penyebab	Solusi
Granul terlalu besar	Perkecil ukuran granul
Granul yang terlalu kering	Penambahan zat pembasah dan jumlah zat pengikat dengan tepat
Tablet mengembang	Menambahkan pengikat
Suhu ruang granulasi terlalu dingin	Atur dan kendalikan suhu ruang granulasi

Tabel 7. Penyebab dan Cara mengatasi *Chipping*^{3,6,14}

Penyebab	Solusi
Sticking pada permukaan <i>punch</i>	Keringkan granul dan tambahkan lubrikan
Granul terlalu kering	Kurangi waktu proses pengeringan atau tambahkan zat pembasah
Terlalu banyak pengikat	Optimasi pengikat atau gunakan pengikat yang kering

Tabel 8. Penyebab dan Cara mengatasi *Sticking*^{3,6,14}

Penyebab	Solusi
Pengeringan granul kurang maksimal	Lakukan pengeringan granul dengan tepat seperti yang semestinya
Penggunaan lubrikan yang tidak tepat atau terlalu sedikit	Ganti atau tambahkan jumlah pengikat
Terlalu banyak pengikat	Kurangi atau ganti jenis pengikat
Adanya bahan yang berminyak	Modifikasi proses pencampuran dan tambahkan zat adsorben
Tekanan terlalu rendah	Tingkatkan tekanan pengempaan
Proses pengempaan terlalu cepat	Kurangi kecepatan pengempaan

Tabel 9. Penyebab dan Cara mengatasi *Picking*^{3,6,14}

Penyebab	Solusi
Kelembapan granul terlalu tinggi	Lakukan pengeringan dengan optimal
Lubrikan terlalu sedikit atau tidak tepat	Menambah jumlah lubrikan, dan zat adsorben seperti silika koloid
Terdapat zat yang memiliki titik leleh rendah, namun jumlah yang cukup banyak dalam formula tablet	Penambahan zat yang memiliki titik leleh tinggi dan gunakan lubrikan yang memiliki titik leleh tinggi
Suhu ruang terlalu tinggi	Atur dan kendalikan suhu ruang

Tabel 10. Penyebab dan Cara mengatasi *Binding*^{3,6,14}

Penyebab	Solusi
Granul terlalu lembap atau basah	Keringkan granul dengan optimal
Lubrikan terlalu sedikit atau tidak tepat	Tambahkan lubrikan atau ganti jenis lubrikan yang lebih efektif
Granul terlalu kasar	Perkecil ukuran granul
Area <i>punch</i> dan <i>die</i> kotor	Perhatikan kebersihan <i>punch</i> dan <i>die</i>

Tabel 11. Penyebab dan Cara mengatasi *Mottling*^{3,6,14}

Penyebab	Solusi
Zat aktif berwarna sedangkan eksipien berwarna putih	Gunakan pewarna yang cocok dan sesuai
Pewarna bermigrasi ke permukaan granul pada saat pengeringan	Ubah sistem pelarut, ganti bahan pengikat atau kurangi suhu pengeringan dan memperkecil ukuran granul
Proses pencampuran tidak homogen	Lakukan pencampuran dengan tepat hingga homogen dan kecilkan ukuran granul agar tidak terjadi segregasi

Tabel 12. Penyebab dan Cara mengatasi *Double Impression*^{3,6,14}

Penyebab	Solusi
Adanya <i>free rotation</i> salah satu <i>top punch</i> atau <i>bottom punch</i> selama proses <i>ejection</i>	Gunakan alat pengatur anti turning untuk mencegah <i>free rotation</i>

Berdasarkan macam-macam metode dalam tahapan proses pembuatan tablet yang telah dibahas, maka dalam pemilihan penggunaannya harus mempertimbangkan kelebihan dan kekurangan dari masing-masing metode tersebut. Serta mempertimbangkan kemungkinan - kemungkinan permasalahan penyebab ketidaksempurnaan atau kecacatan tablet yang sering kali terjadi dalam proses pembuatan tablet, penyimpanan, pendistribusian tablet dan cara mengatasinya.

Kesimpulan

Tablet merupakan sediaan oral yang paling umum dan sering digunakan di antara bentuk sediaan oral lain. Hal ini disebabkan karena tablet merupakan bentuk sediaan yang nyaman digunakan dalam hal pengobatan sendiri, kemudahan pemberian, ketepatan dosis yang lebih akurat, penghindaran rasa sakit, fleksibilitas dan relatif lebih efisien dalam proses pembuatannya sehingga dapat meminimalkan harga jual. Namun ketidaksempurnaan fisik tablet (visual defect) selama proses pembuatan, penyimpanan atau pendistribusian sering kali ditemui, dan dapat mengurangi nilai penerimaan oleh pengguna dan keefektifan produk. Oleh karena itu dalam ulasan ini telah dibahas kemungkinan masalah umum yang sering terjadi dalam proses pembuatan tablet (visual defect), penyebab dan tindakan untuk mengatasi visual defect tersebut sehingga dapat meminimalkan dan mencegah penyebab masing-masing visual defect.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada Bapak Dr. Iyan Sopyan, M.Si., Apt. Selaku dosen pembimbing yang telah bersedia membimbing, meluangkan waktunya untuk memberikan kritik dan saran serta perbaikan dalam proses penulisan review artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Buwade, P., Shailendra Jadiya., Tripti Shukla., and Dr. Neeraj Upmanyu. 2015. Advantages Of Immediate Release Tablets Over The Other Tablet Forms. *World Journal of Pharmaceutical Research*; 2015. 4(11): pp.757-780.
2. Jaimini, Manish and Saurabh Rawat. A Review on Immediate Release Drug Delivery System. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*; 2013, 4(2): pp.1-10.
3. Debjit, Bhowmik., Amrendra Singh,, Darsh Gautam K.P., Samapth Kumar. Immediate release drug delivery system-A novel drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*; 2016, 4 (6) : pp.197-202.
4. Chowdary, K.P.R., and Ramya K. Recent research on co-processed excipient for direct compression – a riview. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*; 2013, 4(2): pp. 1-5.
5. Bolhuis, G. K., and Armstrong, N. A. Excipients for direct compaction - an update. *Pharmaceutical development and technology*; 2006, 11(1): pp.111-124.
6. Rana, A.S., S.L Hari Kumar. Manufacturing Defects of Tablet – a Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; 2013, 3 (6): pp. 200-206
7. Chaerunisaa, A. Y., Surahman, E., dan Soeryati, S. 2009. *Farmasetika Dasar, Konsep Teoritis dan Aplikasi Pembuatan Obat*. Bandung: Widya Padjadjaran.

8. Kundu, S. dan Sahoo, P.K., Recent Trends in The Developments of Orally Disintegrating Technology, *Pharma Times*; 2008. 40 (4): pp.180-185.
9. Kaushik, Dinesh. Solid Dosage Form: Tablet/ Granulation Method/ Different Types of Tablet Defect. *International Journal of Latest Trends in Engineering and Technology*; 2016, 8 (2): pp.427-432.
10. Kulyadi, Girish pai., Divya Dhatri., Vamshi Krishna Tippavajhala. A review on Manufacturing of Tablets by Using Various Granulation Techniques. *Journal of Global Pharma Technology*; 2017, 10(9): pp. 05-10.
11. Harbir, Kaur. Processing Technologies for Pharmaceutical Tablet – A areview. *International Research Journal of Pharmacy*; 2012, 33(7): pp. 20-23.
12. Depkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta : Departement Kesehatan Republik Indonesia.
13. Sirisha, Botla., Pogula Swathi., K.Abbulul. A Review On Pharmaceutical Mini – Tablets. *International Journal Of Science and Research (IJSR)*; 2018, 8 (9) : pp.515-521.
14. Debjit, Bhowmik., S.Duraivel., Rajalakshmi. A.N., and K.P.Sampath Kumar. Tablet manufacturing processs and defects of tablets. *Elixir International Journal Pharmacy*; 2014, 70 (1): pp. 24368-24374.
15. Suhery, Wira Noviana., Armon Fernando., Buddy Giovanni. Perbandingan Metode Granulasi Basah dan Kempa Langsung Terhadap Sifat Fisik dan Waktu Hancur Orally Disintegrating Tablets (ODTs) Piroksikam. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*; 2016, 2 (2) : pp. 138-144.
16. Iqbal, MK. Recent Advances in Direct Compression Technique For Pharmaceutical Tablet Formulation. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development (IJPRD)*; 2014, 6(1): pp. 049-057.
17. Devi, Rajni dan Kumar Sandeep. Immediate Release Dosage Forms: Thrust Areas and Challenges. *International Journal of Current Advanced Research*; 2018, 7(5): pp.12550-12555.
18. Lachman, Leon., Herbert, Liberman., and Joseph L. Kanig. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy Third Edition*. Philadelphia: Lea and Febiger Washington.
19. Aulton M.E. 2002. *Pharmaceutics : the science of dosage form design*, 2nd edition. Edinburgh New York: Churchill Livingstone.