

PROSES PEMBUATAN DAN PENGEMASAN TABLET SEDIAAN SOLID : LITERATURE REVIEW

Nur'idayu¹, Riyan Hidayat Meliala², Dea Kristiani³, Aisyah Arianti⁴, Marisa Zahrani Nasution⁵, Dhea Meiza Azzahra⁶, Mohammad Fauzil Adhim⁷, Naifa Adelia Nurahmi⁸, Dela Amelia⁹, Reyny Puspita Lubis¹⁰

Program studi farmasi, Universitas Muhammadiyah Riau

E-mail: * Nuridayu2828@gmail.com¹

ABSTRAK

Tablet merupakan sediaan solid farmasi yang paling banyak diproduksi dan dikonsumsi secara global, namun proses pembuatan dan pengemasannya melibatkan rangkaian tahapan teknis yang kompleks dan saling berpengaruh terhadap mutu akhir produk. Kajian ini bertujuan menelaah secara komprehensif perkembangan teknologi pembuatan tablet mencakup rekayasa eksipien, metode granulasi, validasi proses, evaluasi mutu fisik, serta inovasi sistem pengemasan sediaan solid farmasi. Penelitian ini menggunakan pendekatan literature review dengan menelusuri tiga puluh artikel ilmiah dari pangkalan data Google Scholar, PubMed, dan Science Direct, yang dipublikasikan antara tahun 2014 hingga 2024. Hasil kajian menunjukkan bahwa teknik ko-proses dan spray drying efektif meningkatkan sifat fungsional eksipien untuk kempa langsung, pendekatan Quality by Design (QbD) menghasilkan proses granulasi yang lebih robust dan konsisten, serta inovasi pengemasan berbasis material barrier tinggi dan kemasan cerdas berkontribusi nyata terhadap stabilitas dan keamanan produk. Disimpulkan bahwa integrasi antara rekayasa eksipien, optimasi proses berbasis QbD, dan sistem pengemasan yang tepat merupakan strategi holistik yang esensial dalam menjamin mutu, efektivitas, dan keamanan sediaan tablet secara menyeluruh.

Kata kunci

Eksipien tablet, Kempa langsung, Pengemasan farmasi, Quality by Design, Sediaan solid

ABSTRACT

Tablets represent the most widely manufactured and consumed solid pharmaceutical dosage forms globally; however, their production and packaging involve a complex series of interdependent technical stages that directly determine the final product quality. This study aimed to comprehensively review recent developments in tablet manufacturing technology, encompassing excipient engineering, granulation methods, process validation, physical quality evaluation, and innovations in solid pharmaceutical packaging systems. A literature review approach was employed, involving systematic analysis of twenty scientific articles retrieved from Google Scholar, PubMed, and Science Direct databases, published between 2014 and 2024. The findings indicate that co-processing and spray drying techniques effectively enhance the functional properties of excipients for direct compression, the Quality by Design (QbD) approach yields more robust and consistent granulation processes, and innovations in high-barrier material packaging and smart packaging contribute substantially to product stability and patient safety. It is concluded that the integration of excipient engineering, QbD-based process optimization, and appropriate packaging systems constitutes an essential holistic strategy for ensuring the overall quality, efficacy, and safety of tablet dosage forms.

Keywords

Direct compression, Pharmaceutical packaging, Quality by Design, Solid dosage form, Tablet excipient

1. PENDAHULUAN

Tablet merupakan salah satu bentuk sediaan padat yang paling banyak diproduksi dan dikonsumsi dalam industri farmasi global. Keunggulannya meliputi kemudahan

penggunaan, dosis yang terukur secara presisi, stabilitas yang relatif lebih baik dibandingkan sediaan cair, serta biaya produksi yang lebih efisien. Tablet termasuk bentuk sediaan padat obat yang paling umum digunakan di industri farmasi, dan proses pembuatannya umumnya melibatkan teknik granulasi sebagai tahapan inti sebelum dilakukan pengempaan (1). Meskipun demikian, proses produksinya tidaklah sederhana karena mencakup serangkaian tahapan teknis yang saling berkaitan dan berpengaruh langsung terhadap mutu sediaan akhir. Mulai dari tahap *preformulasi*, pemilihan eksipien, metode granulasi, proses pengempaan, hingga pengemasan, seluruhnya harus dilaksanakan secara terencana dan terkontrol agar produk yang dihasilkan memenuhi standar keamanan dan efektivitas yang ditetapkan (2,3).

Salah satu aspek mendasar dalam formulasi tablet adalah pemilihan eksipien yang tepat. Proses pembuatan tablet melibatkan zat aktif beserta berbagai zat tambahan atau eksipien, di antaranya zat pengisi, penghancur, pengikat, dan pelicin, yang masing-masing memiliki fungsi spesifik dalam menjaga integritas dan performa sediaan (4). Eksipien bukan hanya berperan sebagai bahan pengisi semata, tetapi juga turut menentukan karakteristik *disintegrasi*, kompaktilitas, serta stabilitas produk secara keseluruhan. Kesalahan dalam pemilihan jenis atau konsentrasi eksipien dapat mengakibatkan kegagalan mutu seperti tablet yang terlalu keras, mudah rapuh, atau tidak memenuhi standar waktu hancur. Dengan demikian, kajian mendalam terhadap peran dan jenis eksipien menjadi landasan penting dalam pengembangan formulasi tablet yang bermutu tinggi.

Metode pembuatan tablet sendiri terbagi menjadi beberapa pendekatan utama yang dipilih berdasarkan sifat fisikokimia zat aktif. Metode kempa langsung menawarkan proses yang lebih sederhana dan cepat, namun keterbatasannya terletak pada jenis bahan yang dapat digunakan. Metode granulasi basah, meskipun melibatkan beberapa tahap proses, memberikan fleksibilitas yang lebih besar dalam merumuskan tablet. Sementara itu, metode granulasi kering merupakan alternatif yang menarik karena dapat mengurangi paparan bahan terhadap kelembapan (5). Pemilihan metode yang tidak sesuai dengan karakteristik bahan aktif berpotensi menimbulkan berbagai permasalahan teknis, seperti ketidakseragaman distribusi zat aktif, penurunan laju disolusi, hingga ketidakstabilan produk selama masa penyimpanan. Oleh karena itu, pemahaman komprehensif atas kelebihan dan keterbatasan masing-masing metode menjadi keharusan bagi para formulator di industri maupun institusi akademik.

Setelah proses pengempaan selesai, tahapan evaluasi mutu fisik merupakan langkah krusial yang tidak dapat dilewatkan. Proses pengeringan granul sebelum kompresi tablet memiliki dampak penting terhadap sifat fisik sediaan akhir, di mana suhu pengeringan yang terlalu tinggi maupun terlalu rendah dapat menyebabkan variasi ukuran granul, kekompakan tablet, dan performa disolusi, sehingga suhu optimal pengeringan berada pada kisaran 50 hingga 60 derajat Celsius selama sekitar tiga jam (6). Selain itu, parameter evaluasi seperti keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan (*friabilitas*), waktu hancur, dan uji disolusi menjadi tolok ukur standar yang mengacu pada Farmakope Indonesia maupun pedoman internasional. Kegagalan pada salah satu parameter ini akan berdampak langsung pada efektivitas terapi dan keamanan pasien, sehingga proses pengendalian mutu harus dilakukan secara sistematis dan konsisten sepanjang siklus produksi (7,8).

Dimensi lain yang tak kalah signifikan adalah proses penyalutan atau *coating* yang diterapkan pada sejumlah jenis tablet. Pemilihan bahan penyalut seperti *HPMC*, *Opadry*, maupun *shellac*, beserta konsentrasi dan teknik penyalutan yang tepat, sangat memengaruhi mutu tablet, termasuk stabilitasnya terhadap kelembapan, waktu hancur,

dan profil disolusi zat aktif (9). Tablet salut tidak hanya bertujuan memperbaiki penampilan dan menutupi rasa pahit zat aktif, tetapi juga berperan dalam melindungi zat aktif dari degradasi lingkungan, mengatur lokasi pelepasan obat di saluran cerna, serta meningkatkan kepatuhan pasien dalam penggunaan obat. Inovasi pada bahan dan proses penyalutan terus berkembang seiring meningkatnya tuntutan terhadap efektivitas dan kenyamanan terapi.

Aspek pengemasan merupakan tahapan akhir yang sering kali dianggap sepele, padahal memiliki dampak besar terhadap stabilitas dan keamanan produk hingga sampai ke tangan pasien. Pengemasan memegang peranan penting dalam menjaga mutu, stabilitas, dan efektivitas obat, di mana pengemas primer berfungsi melindungi produk secara langsung dari pengaruh lingkungan, sedangkan pengemas sekunder berfungsi dalam distribusi, penyimpanan, serta memperkuat aspek visual dan informasi produk (1). Lebih jauh dari itu, inovasi kemasan seperti penggunaan material adsorben dan desain visual yang informatif terbukti berkontribusi pada peningkatan stabilitas dan kepercayaan konsumen terhadap produk farmasi. Di sisi lain, perkembangan kemasan cerdas atau *smart packaging* yang mengintegrasikan sistem pelacakan digital semakin mendapat perhatian serius dari industri sebagai upaya mencegah pemalsuan obat dan memastikan kepatuhan distribusi. Sebagai respons terhadap meningkatnya tekanan global terkait isu lingkungan, industri farmasi saat ini mulai menerapkan konsep kemasan ramah lingkungan, salah satunya melalui inovasi kemasan berbahan daur ulang yang memenuhi standar *child-resistant* sekaligus mudah digunakan oleh kelompok lanjut usia (10).

Meskipun kajian terhadap masing-masing aspek, baik formulasi, metode pembuatan, evaluasi mutu, maupun pengemasan, telah dilakukan secara parsial dalam berbagai penelitian terdahulu, kajian yang memadukan keseluruhan tahapan secara integratif dan komprehensif masih sangat terbatas dalam literatur berbahasa Indonesia. Sebagian besar penelitian terdahulu hanya berfokus pada satu metode granulasi tertentu atau satu jenis parameter evaluasi tanpa mengkaitkannya dengan proses pengemasan sebagai satu kesatuan sistem produksi. Kebaruan dari *literature review* ini terletak pada upaya menyintesis dan menghubungkan seluruh tahapan tersebut secara menyeluruh, mulai dari *preformulasi* hingga pengemasan akhir, sehingga menghasilkan pemahaman yang lebih holistik dan aplikatif bagi dunia akademik maupun industri farmasi di Indonesia. Dengan demikian, artikel ini diharapkan dapat menjadi rujukan ilmiah yang komprehensif bagi mahasiswa, peneliti, dan praktisi yang membutuhkan gambaran menyeluruh mengenai proses produksi dan pengemasan sediaan solid tablet secara terintegrasi.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan *literature review* atau tinjauan pustaka, yaitu suatu metode penelitian yang dilaksanakan melalui penelusuran, pengumpulan, pembacaan, dan analisis terhadap berbagai sumber ilmiah yang relevan dengan topik yang dikaji. Pendekatan ini dipilih karena dinilai sesuai untuk menghasilkan gambaran yang menyeluruh dan terstruktur mengenai suatu fenomena ilmiah berdasarkan bukti-bukti yang telah dipublikasikan sebelumnya, tanpa memerlukan pengumpulan data primer secara langsung. Kajian literatur memungkinkan peneliti untuk mensintesis temuan dari berbagai studi yang berbeda sehingga dapat menghadirkan pemahaman yang lebih komprehensif dan kritis terhadap topik yang diteliti, dalam hal ini proses pembuatan dan pengemasan tablet sebagai sediaan *solid* farmasi (11).

Sumber literatur ditelusuri melalui beberapa pangkalan data ilmiah yang dapat diakses secara terbuka (*open access*), meliputi Google Scholar, Science Direct, PubMed, dan portal jurnal nasional seperti Garuda dan SINTA. Penelusuran dilakukan secara sistematis menggunakan sejumlah kata kunci yang telah ditentukan, antara lain: "pembuatan tablet", "sediaan *solid* farmasi", "granulasi basah", "granulasi kering", "kempa langsung", "ekspien tablet", "evaluasi mutu tablet", "pengemasan obat", serta kombinasi kata kunci tersebut dalam bahasa Inggris seperti "*tablet manufacturing*", "*solid dosage form*", dan "*pharmaceutical packaging*". Rentang waktu publikasi yang dijadikan kriteria dalam pengambilan literatur dibatasi pada tahun 2014 hingga 2024 guna memastikan relevansi dan kebaruan informasi yang dikaji. Proses penelusuran ini dilaksanakan secara bertahap dan berulang untuk memaksimalkan cakupan artikel yang ditemukan (10).

Seleksi artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan secara eksplisit sebelum proses pengumpulan dimulai. Kriteria inklusi meliputi artikel yang diterbitkan pada rentang tahun 2014 hingga 2024, tersedia dalam bentuk teks lengkap (*full-text*), berbahasa Indonesia atau Inggris, serta secara substansial membahas salah satu atau lebih aspek berikut: formulasi tablet, metode granulasi, evaluasi mutu fisik tablet, proses penyalutan, maupun pengemasan sediaan *solid* farmasi. Adapun kriteria eksklusi mencakup artikel yang tidak memiliki data ilmiah yang jelas, artikel *conference* tanpa proses *peer review*, serta artikel yang hanya membahas topik farmasi secara umum tanpa kaitan langsung dengan proses produksi atau pengemasan tablet. Melalui proses seleksi ini, diperoleh sejumlah artikel yang memenuhi syarat dan selanjutnya dijadikan bahan analisis utama dalam kajian ini (5).

Setelah proses seleksi selesai, seluruh artikel yang memenuhi kriteria inklusi ditelaah secara mendalam melalui pendekatan analisis isi (*content analysis*) dan disintesis menggunakan teknik *narrative synthesis*, yaitu penggabungan dan penjelasan hasil temuan dari berbagai sumber secara naratif berdasarkan kemiripan tema, tujuan, dan hasil. Teknik ini memungkinkan identifikasi pola, persamaan, maupun perbedaan antar studi secara lebih fleksibel tanpa memerlukan data kuantitatif terstandarisasi. Setiap artikel dianalisis berdasarkan beberapa komponen utama, yaitu tujuan penelitian, metode yang digunakan, hasil temuan, serta implikasi praktis yang relevan dengan topik kajian. Temuan dari masing-masing artikel kemudian dikelompokkan ke dalam sub-tema besar yang mencerminkan tahapan proses produksi tablet, mulai dari pemilihan ekspien dan metode granulasi, proses pengempaan, evaluasi mutu, penyalutan, hingga pengemasan akhir. Pendekatan ini secara keseluruhan bertujuan untuk menghadirkan tinjauan yang integratif, kritis, dan aplikatif terhadap perkembangan terkini dalam teknologi pembuatan dan pengemasan tablet sediaan *solid* di industri maupun lingkungan akademik farmasi (5,10,11).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Gambaran Umum Artikel yang Dianalisis

Kajian literatur ini melibatkan penelaahan terhadap artikel ilmiah yang diperoleh melalui penelusuran sistematis pada pangkalan data Google Scholar, PubMed, dan Science Direct. Rentang tahun publikasi artikel yang dianalisis mencakup periode 2014 hingga 2024, dengan distribusi terbesar pada periode 2018 hingga 2024 yang mencerminkan dinamika perkembangan riset teknologi farmasi sediaan *solid* dalam satu dekade terakhir. Keseluruhan artikel tersebut membahas aspek-aspek kritis dalam proses pembuatan dan pengemasan tablet, mencakup rekayasa ekspien, metode

granulasi, teknik kempa langsung, validasi proses berbasis *Quality by Design* (QbD), evaluasi mutu fisik sediaan, hingga pengelolaan stabilitas produk farmasi.

Dari artikel yang dikaji, sebagian besar menggunakan pendekatan eksperimental laboratoris yang melibatkan preparasi dan evaluasi formulasi tablet secara langsung, sementara sebagian lainnya menggunakan pendekatan tinjauan pustaka (*literature review*) yang mensintesis temuan dari berbagai studi terdahulu. Beberapa artikel mengintegrasikan metodologi statistik lanjutan seperti *Design of Experiment* (DoE), *Response Surface Methodology* (RSM), dan pemodelan multivariat sebagai kerangka optimasi proses yang semakin banyak diadopsi dalam farmasi modern (Shi et al., 2021; Kreiser et al., 2022). Distribusi tematik artikel menunjukkan bahwa kajian eksipien untuk kempa langsung mendominasi dengan proporsi terbesar, disusul oleh optimasi proses granulasi dan evaluasi mutu tablet, yang mengindikasikan bahwa pengembangan sistem eksipien fungsional masih menjadi prioritas utama riset farmasi terapan global.

Tabel 1. Ringkasan Karakteristik Artikel yang Dianalisis dalam Tinjauan Literatur

No	Penulis (Tahun)	Judul Singkat	Desain Penelitian	Topik Fokus Utama
1	Al-Zoubi et al. (2021) (12)	<i>Spray Drying</i> untuk Kempa Langsung	<i>Review</i>	Eksipien DC, rekayasa partikel
2	Widhiswastiawan (2017) (13)	Validasi Proses dan <i>Lean Manufacturing</i>	Eksperimental	Validasi, efisiensi produksi
3	Balogh et al. (2018) (14)	Produksi Kontinu <i>End-to-End</i> melalui <i>Electrospinning</i>	Eksperimental	Manufaktur kontinu, PAT
4	Björnsson (2016) (15)	Hepatotoksisitas oleh Obat	<i>Review</i>	Hepatotoksisitas, interaksi obat
5	Butt et al. (2019) (16)	Tablet Rosuvastatin Kempa Langsung	Eksperimental	Disolusi, hidrotropi, kempa langsung
6	Domínguez-Robles et al. (2019) (17)	Lignin-Selulosa sebagai Eksipien Tablet	Eksperimental	Eksipien alam, profil pelepasan
7	Dewi et al. (2019) (18)	Ko-proses Pati Gembili-HPMC	Eksperimental	Ko-proses, eksipien lokal
8	Fara et al. (2019) (19)	Matriks DC <i>Xanthan Gum</i> -Kitosan	Eksperimental	Kempa langsung, pelepasan terkontrol
9	Zaman & Sopyan (2020) (20)	Metode Pembuatan dan Kerusakan Fisik Tablet	<i>Literature review</i>	Defek tablet, metode produksi
10	Meirista et al. (2023) (21)	Modifikasi Pati Beras Ketan Putih	Eksperimental	Eksipien lokal, evaluasi mutu
11	Gosepa & Ratih (2024) (11)	Penanganan Sifat Higroskopis Tablet	<i>Literature review</i>	Higroskopisitas, stabilitas formulasi
12	Muti & Anindya (2021) (22)	Interaksi Obat pada Pasien Sirosis Hati	Observasional retrospektif	Interaksi obat, farmakokinetik
13	Kreiser et al. (2022) (23)	Parameter <i>Blender</i> pada Lini DC Kontinu	Eksperimental (DoE)	Manufaktur kontinu, optimasi <i>blender</i>

14	Oktaviani & Sriwidodo (2021) (24)	QbD dalam Validasi Proses Granulasi	<i>Literature review</i>	QbD, validasi granulasi
15	Aly (2019) (25)	Eksipien Ko-proses MCR Berbasis Selulosa	Eksperimental	Eksipien baru, kempa langsung
16	Farida et al. (2014) (26)	Penggunaan Obat pada Sirosis Hati	Observasional analitik	Terapi sirosis, rasionalitas obat
17	Shete et al. (2020) (27)	Optimasi Parameter Granulasi Kering Fluvastatin	Eksperimental (QbD)	Granulasi kering, optimasi parameter
18	Shi et al. (2021) (28)	Pemodelan Multivariat dalam Pembuatan Tablet	<i>Review</i>	Pemodelan proses, manufaktur kontinu
19	Walker et al. (2021) (29)	Strategi Minimalisasi Risiko DILI	<i>Review</i>	Hepatotoksisitas, keamanan obat
20	Yarangsee et al. (2021) (30)	Ko-proses Kitosan-Kaolin sebagai Eksipien Baru	Eksperimental	Eksipien ko-proses, rekayasa partikel

Keberagaman topik dan pendekatan metodologis yang tercermin dalam artikel tersebut memberikan perspektif yang komprehensif mengenai kompleksitas rantai produksi tablet sebagai sistem yang saling terhubung. Temuan dari artikel-artikel yang tidak secara langsung membahas pembuatan tablet, seperti kajian mengenai interaksi obat (22), hepatotoksisitas (15,29), dan terapi sirosis hati (26), tetap relevan secara kontekstual karena memberikan pemahaman tentang pentingnya stabilitas dan mutu produk farmasi dalam menjamin keselamatan pasien selama penggunaan klinis. Prinsip bahwa mutu produk yang tidak terjamin dapat berkontribusi pada kejadian *adverse drug reaction* menjadi justifikasi mendasar mengapa pengendalian proses produksi dan pengemasan tablet harus dilaksanakan dengan sangat ketat.

3.2 Inovasi Rekayasa Eksipien untuk Kempa Langsung

Kempa langsung (*direct compression/DC*) merupakan metode pembuatan tablet yang paling efisien dari segi waktu dan biaya produksi, namun mensyaratkan bahwa seluruh komponen campuran memiliki sifat alir dan kompaktibilitas yang sangat baik. Dalam kenyataannya, sebagian besar bahan aktif farmasi secara inheren tidak memenuhi persyaratan tersebut sehingga memerlukan modifikasi melalui teknik rekayasa partikel sebelum dapat diproses dengan metode kempa langsung. Kajian Al-Zoubi et al. secara komprehensif mendokumentasikan berbagai pendekatan rekayasa partikel yang telah dikembangkan, dengan *spray drying* sebagai teknik yang paling banyak digunakan secara komersial (12). Keunggulan *spray drying* terletak pada kemampuannya menghasilkan partikel dengan morfologi, ukuran, dan sifat permukaan yang dapat dikontrol secara presisi, sehingga menghasilkan eksipien atau API bermutu tinggi dengan sifat alir dan kompaktibilitas yang optimal untuk aplikasi kempa langsung.

Pengembangan eksipien baru berbasis *co-processing* mendapat perhatian yang sangat besar dalam literatur yang dikaji. Aly berhasil mengembangkan eksipien ko-proses MCR yang dihasilkan melalui kombinasi *microcrystalline cellulose* (MCC) yang diekstrak secara lokal dengan *regenerated cellulose* (CRC) melalui proses granulasi dan *slugging* (25). Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi CRC optimal sebesar 20% (b/b)

menghasilkan eksipien dengan sifat alir dan karakteristik kompresi yang memenuhi persyaratan kempa langsung. Tablet metronidazol yang dikempa menggunakan MCR pada konsentrasi 50% (b/b) menunjukkan peningkatan dramatis pada kekuatan mekanis, dengan *crushing strength* meningkat dari 3,76 kg menjadi 11,08 kg, serta peningkatan laju disintegrasi yang signifikan. Temuan ini mengonfirmasi bahwa ko-proses antara dua material selulosa yang berbeda karakteristik dapat menghasilkan eksipien dengan performa yang jauh melampaui komponen individualnya.

Sejalan dengan temuan tersebut, Yarangsee et al. mengembangkan eksipien ko-proses baru berbasis kitosan dan kaolin melalui teknik *spray drying* menggunakan *rotary atomizer* (30). Kitosan secara alami memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang buruk sehingga tidak lazim digunakan dalam formulasi kempa langsung. Melalui proses ko-proses dengan kaolin pada rasio optimum 55:45 dan rasio kitosan/tripolifosfat 20:1, berhasil diperoleh eksipien baru dengan *flowability* dan performa pengempaan yang jauh lebih baik dibandingkan campuran fisik sederhana dari kedua komponen. Pembentukan nanopartikel kitosan selama proses *spray drying* terbukti menjadi faktor penentu utama yang berkontribusi pada kekerasan tablet yang dihasilkan. Penelitian ini mendemonstrasikan secara nyata bahwa modifikasi partikel melalui teknologi *spray drying* dapat mengubah karakter material yang secara alami tidak kompresibel menjadi eksipien fungsional yang memenuhi persyaratan kempa langsung.

Eksplorasi bahan alam lokal sebagai sumber eksipien alternatif juga mencerminkan inovasi yang signifikan dalam konteks kemandirian farmasi nasional. Dewi et al. memanfaatkan pati gembili (*Dioscorea esculenta* L.) yang dimodifikasi melalui pregelatinasi sempurna dan selanjutnya dikombinasikan dengan HPMC untuk menghasilkan eksipien ko-proses (18). Modifikasi pregelatinasi terbukti secara signifikan meningkatkan sifat alir dan kompresibilitas pati alami, sementara penambahan HPMC memberikan daya ikat yang diperlukan untuk membentuk tablet dengan integritas mekanis yang baik. Formulasi ko-proses Fo2 dengan rasio pati modifikasi terhadap HPMC sebesar 2:1 diidentifikasi sebagai formula terbaik berdasarkan profil sifat alir dan kompresibilitasnya. Tablet kempa langsung yang menggunakan *filler-binder* dari ko-proses ini menunjukkan sifat fisik yang memadai sebagai produk tablet.

Meirista et al. melanjutkan eksplorasi serupa dengan menggunakan pati beras ketan putih yang dipregelatinasi pada tiga kondisi suhu berbeda (45°C, 55°C, dan 65°C) dengan kecepatan pengadukan 300 rpm sebagai bahan pengisi alternatif dalam formulasi tablet kempa langsung. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa ketiga formulasi pati pregelatinasi memenuhi persyaratan uji organoleptis, sifat alir, sudut diam, dan susut pengeringan. Namun, parameter distribusi ukuran partikel dan kompresibilitas belum memenuhi standar yang ditetapkan, yang berimplikasi pada kegagalan beberapa parameter evaluasi tablet akhir terutama kekerasan, kerapuhan, dan profil disolusi. Meskipun demikian, semua formulasi berhasil memenuhi persyaratan keseragaman bobot, keseragaman ukuran, dan waktu hancur, yang mengindikasikan bahwa dengan optimasi lebih lanjut, pati beras ketan putih berpotensi dikembangkan menjadi eksipien pengisi yang layak secara komersial (21).

Pendekatan yang berbeda ditempuh oleh Domínguez-Robles et al. yang mengeksplorasi lignin sebagai eksipien tablet baru dalam kombinasi dengan MCC untuk kempa langsung. Tablet yang diformulasikan dengan berbagai konsentrasi lignin (100%, 75%, 50%, 25%, dan 0% b/b) menggunakan dua besaran gaya kompresi yang berbeda (2 dan 5 ton) menunjukkan bahwa profil pelepasan tetrasiklina dapat dimodifikasi secara bermakna oleh kehadiran lignin dalam formula. Tablet yang dikempa dengan gaya 2 ton menunjukkan pelepasan obat yang lebih cepat dan efisien (60 hingga 90%) dibandingkan

tablet yang dikempa dengan gaya 5 ton (40 hingga 70%). Selain itu, kehadiran lignin dalam formulasi memberikan sifat antioksidan pada sediaan, yang dibuktikan melalui uji DPPH. Temuan ini membuka prospek pengembangan eksipien multifungsional dari *biomass* terbarukan yang tidak hanya berfungsi sebagai pengisi, tetapi juga memberikan nilai tambah terapeutik pada sediaan (17).

3.3 Perbandingan Metode Pembuatan Tablet dan Optimasi Parameter Proses

Pemilihan metode pembuatan tablet merupakan tahapan pengambilan keputusan teknis yang fundamental dalam pengembangan formulasi. Metode yang dipilih harus disesuaikan dengan sifat fisikokimia bahan aktif, profil stabilitas terhadap kelembapan dan panas, persyaratan dosis, kapasitas fasilitas produksi, serta target mutu sediaan akhir. Zaman & Sopyan dalam tinjauan mereka secara sistematis mendokumentasikan tiga metode utama pembuatan tablet beserta berbagai permasalahan fisik yang umum dijumpai, antara lain *capping*, *lamination*, *cracking*, *chipping*, *sticking*, *picking*, *binding*, *mottling*, dan *double impression*, yang masing-masing memiliki penyebab spesifik dan strategi penanganan yang berbeda (20).

Granulasi basah tetap menjadi metode yang paling banyak diaplikasikan secara industri karena kemampuannya menghasilkan granul dengan sifat alir, kompektibilitas, dan homogenitas distribusi zat aktif yang sangat baik. Proses ini melibatkan penambahan cairan granulasi pada campuran serbuk, pembentukan massa granul basah, pengeringan, pengayakan, dan pengempaan akhir. Kelemahan utamanya terletak pada penggunaan cairan yang berpotensi mendegradasi bahan aktif yang sensitif terhadap kelembapan, serta kebutuhan tahap pengeringan yang harus dikontrol secara presisi. Risiko lain yang perlu diantisipasi adalah segregasi granul selama tahap pengeringan dan pengayakan yang dapat berdampak pada ketidakseragaman distribusi zat aktif dalam tablet akhir (20).

Granulasi kering, yang dilaksanakan melalui teknik *slugging* atau *roller compaction*, merupakan alternatif yang tepat untuk bahan aktif yang tidak kompatibel dengan kelembapan atau tidak stabil pada suhu pengeringan. Shete et al. menggunakan pendekatan QbD secara komprehensif untuk mengoptimalkan parameter kritis proses granulasi kering tablet fluvastatin natrium, yang merupakan obat antihiperlipidemia kelas BCS II. Melalui penerapan QbD, parameter-parameter kritis seperti waktu pencampuran, *roller force*, gaya kompresi, dan kecepatan mesin berhasil diidentifikasi dan dioptimalkan secara sistematis. Hasil penelitian membuktikan bahwa proses yang dioptimalkan menggunakan QbD menghasilkan produk yang konsisten memenuhi semua batas spesifikasi yang ditetapkan, dengan proses yang terbukti *reproducible* dan *robust* pada skala *scale-up* (27).

Penerapan QbD dalam validasi proses granulasi secara lebih mendalam dikaji oleh Oktaviani & Sriwidodo, yang menyimpulkan bahwa pendekatan QbD menghasilkan kualitas granul yang konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan pada *design space* yang ditetapkan, berbeda dengan pendekatan tradisional yang reaktif dan hanya mengandalkan pengujian produk akhir. Identifikasi *Critical Quality Attributes* (CQA) dan *Critical Process Parameters* (CPP) yang sistematis memungkinkan pemahaman mendalam tentang hubungan sebab-akibat antara variabel proses dan atribut mutu produk, yang pada akhirnya meminimalkan risiko ketidaksesuaian produk dan mengurangi kebutuhan pengujian ulang (*retest*) maupun pembuangan *batch* yang tidak memenuhi spesifikasi (24). Widhiswastiawan memperkuat perspektif ini dari sudut pandang *lean manufacturing*, dengan menegaskan bahwa validasi proses merupakan instrumen strategis yang terbukti mampu mengeliminasi pemborosan berupa proses berlebih dan kegiatan *rework* yang tidak memberikan nilai tambah dalam siklus produksi farmasi (13).

Tabel 2. Perbandingan Komprehensif Metode Pembuatan Tablet Berdasarkan Kajian Literatur

Aspek	Granulasi Basah	Granulasi Kering	Kempa Langsung
Mekanisme Dasar	Aglomerasi partikel menggunakan cairan granulasi diikuti pengeringan	Kompaksi mekanis tanpa pelarut melalui <i>slugging</i> atau <i>roller compaction</i>	Pencampuran serbuk langsung tanpa tahap granulasi sebelum pengempaan
Keunggulan Utama	Homogenitas distribusi zat aktif tinggi, sifat alir granul sangat baik, tablet dengan kekerasan konsisten	Sesuai untuk bahan sensitif lembap dan panas, tidak memerlukan pelarut	Proses paling singkat, efisiensi biaya produksi tertinggi, minimal degradasi bahan aktif
Keterbatasan Utama	Tidak sesuai untuk bahan sensitif lembap/panas, memerlukan tahap pengeringan	Distribusi zat aktif kurang merata, memerlukan gaya kompresi tinggi	Terbatas pada bahan dengan sifat alir dan kompresibilitas yang memenuhi persyaratan
Defek Umum	<i>Sticking, picking</i> , ketidakseragaman kadar air, segregasi granul	<i>Lamination, capping</i> , kompaktilitas rendah	<i>Capping</i> , segregasi serbuk, keseragaman konten rendah
Pendekatan Optimasi	Kontrol suhu dan durasi pengeringan, jenis dan konsentrasi cairan granulasi	<i>Roller force</i> , kecepatan penggilasan, gaya kompresi (27)	Rekayasa eksipien, <i>spray drying</i> , ko-proses (12)
Implementasi QbD	Validasi parameter granulasi dan pengeringan (24)	Identifikasi CPP dan CQA melalui DoE (27)	Karakterisasi material, <i>design space</i> kompresibilitas
Referensi Kunci	Zaman & Sopyan (2020) (20) ; Widhiswastiawan (2017) (13)	Shete et al. (2020) (27) ; Oktaviani & Sriwidodo (2021) (24)	Al-Zoubi et al. (2021) (12) ; Butt et al. (2019) (16) ; Fara et al. (2019) (19)

Perkembangan terkini yang sangat signifikan dalam teknologi manufaktur farmasi adalah adopsi sistem produksi kontinu (*continuous manufacturing*) sebagai alternatif terhadap sistem produksi *batch* konvensional. Kreiser et al. secara eksperimental menginvestigasi pengaruh tiga variabel operasi *vertical blender* (massa yang ditahan/*hold-up mass*, kecepatan impeler, dan *throughput*) terhadap parameter pencampuran, sifat material campuran, parameter pengempaan, dan mutu tablet pada lini DC kontinu menggunakan DoE. Temuan mereka mengidentifikasi bahwa kecepatan impeler secara dominan mempengaruhi parameter pencampuran, sementara variasi *total blade passes* (TBP) lebih menentukan sifat material dan kekuatan tensil tablet. Metodologi yang dikembangkan memberikan kerangka kerja yang rasional untuk meminimalkan variabilitas proses berdasarkan variabel operasi utama *blender*, yang dapat diaplikasikan dalam pengembangan dan optimasi lini produksi kontinu (23).

Shi et al. dalam tinjauan komprehensif mengenai teknik pemodelan multivariat menegaskan bahwa variabilitas sifat bahan baku dan proses manufaktur merupakan karakteristik inheren yang secara serius mempengaruhi mutu produk farmasi, dan bahwa teknik analisis multivariat seperti *Principal Component Analysis* (PCA), *Partial Least Squares* (PLS), dan *Artificial Neural Networks* (ANN) terbukti superior dibandingkan analisis univariat konvensional dalam mengungkap hubungan kompleks antar variabel proses dan atribut mutu produk. Integrasi pemodelan multivariat dengan sistem pemantauan proses secara *real-time* melalui PAT memungkinkan deteksi dini penyimpangan proses sebelum berdampak pada mutu produk, yang secara fundamental meningkatkan efisiensi produksi dan konsistensi kualitas (28). Konsep ini didemonstrasikan secara nyata oleh Balogh et al. dalam sistem produksi *end-to-end* kontinu yang mengintegrasikan sintesis alir dan formulasi melalui *electrospinning*, dengan pemantauan kualitas secara *real-time* menggunakan spektroskopi IR dan Raman sebagai implementasi PAT yang berhasil diterapkan dalam skala laboratorium (14).

3.4 Evaluasi Mutu Fisik dan Performa Disolusi Tablet

Evaluasi mutu fisik tablet merupakan serangkaian pengujian yang tidak terpisahkan dari proses produksi, berfungsi sebagai mekanisme verifikasi bahwa setiap *batch* yang diproduksi memenuhi spesifikasi yang ditetapkan. Parameter evaluasi yang bersifat *critical* mencakup keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan (*friabilitas*), waktu hancur (*disintegrasi*), keseragaman konten, dan profil disolusi, yang secara bersama-sama memberikan gambaran komprehensif mengenai kualitas mekanis dan kinerja terapeutik sediaan (20).

Butt et al. dalam penelitian formulasi tablet rosuvastatin kalsium (BCS Kelas II) menggunakan metode kempa langsung mendokumentasikan evaluasi mutu secara komprehensif. Semua formulasi yang diuji (F1 hingga F4) menghasilkan tablet dengan massa, kekerasan, dan kerapuhan yang sebanding dan memenuhi persyaratan standar. Perbedaan signifikan terlihat pada parameter waktu disintegrasi dan profil pelepasan obat, di mana penambahan agen hidrotropi (kafein) dan agen miselasi (Soluplus®) secara bermakna memperpendek waktu disintegrasi dan meningkatkan laju serta jumlah kumulatif obat yang terlepas. Formulasi F4 yang mengandung kombinasi keduanya menunjukkan performa terbaik dengan pelepasan kumulatif di atas 70% pada waktu 45 menit di seluruh medium disolusi (pH 1,2; 6,6; dan 6,8), yang secara statistik berbeda signifikan dari formulasi kontrol berdasarkan uji ANOVA dua faktor. Temuan ini membuktikan bahwa inovasi dalam pemilihan eksipien fungsional dapat secara efektif mengatasi keterbatasan bioavailabilitas obat dengan kelarutan rendah dalam formulasi kempa langsung (16).

Evaluasi tablet yang menggunakan eksipien berbasis bahan alam menunjukkan profil yang lebih bervariasi. Meirista et al. melaporkan bahwa formulasi tablet asetosal dengan bahan pengisi pati beras ketan putih terpregelatinasi memenuhi persyaratan keseragaman bobot, keseragaman ukuran, dan waktu hancur, namun belum memenuhi persyaratan kekerasan, kerapuhan, dan disolusi sesuai standar yang berlaku (21). Kegagalan pada parameter kekerasan dan kerapuhan mengindikasikan bahwa interaksi antara partikel pati terpregelatinasi selama pengempaan belum menghasilkan kekuatan ikatan antarpartikel yang memadai, yang kemungkinan berkaitan dengan distribusi ukuran partikel dan nilai kompresibilitas yang juga belum memenuhi persyaratan. Hal yang serupa dilaporkan oleh Dewi et al. untuk ko-proses pati gembili-HPMC, di mana meskipun evaluasi granul menunjukkan perbaikan yang signifikan dibandingkan pati alami, optimasi formulasi lanjutan masih diperlukan untuk memastikan seluruh parameter mutu tablet terpenuhi (18).

Dalam konteks evaluasi kinerja eksipien baru, Aly mendokumentasikan bahwa eksipien ko-proses MCR (MCC dan *regenerated cellulose*) menghasilkan tablet metronidazol dengan kekuatan mekanis yang jauh lebih tinggi dan laju disintegrasi yang lebih cepat dibandingkan eksipien pembandingnya. Peningkatan dramatis pada *crushing strength* dari 3,76 kg menjadi 11,08 kg dan peningkatan konstanta laju disintegrasi dari 0,92 menjadi $13,1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ menunjukkan keunggulan nyata MCR sebagai eksipien kempa langsung komplementer. Analisis lebih lanjut mengonfirmasi bahwa kedua parameter tersebut merupakan fungsi dari jumlah total tapak ikatan (α) yang tersedia dalam eksipien, yang menjadi penjelas mekanistik atas performa superioritasnya (25).

Fara et al. mengevaluasi performa matriks kempa langsung dari kombinasi *xanthan gum* (XG) dan kitosan bermolekul rendah (LCS) dalam konteks pelepasan terkontrol. Penelitian ini menggunakan RSM untuk mengidentifikasi komposisi matriks optimum, dan menemukan bahwa kadar LCS serendah 15% (b/b) sudah mampu menghasilkan tablet yang kompak dengan matriks berpori rendah yang diperlukan untuk mengontrol laju pelepasan obat. Tablet dengan matriks XG/LCS 15% berhasil mengontrol pelepasan metoprolol suksinat dan difilin pada laju yang konsisten selama 12 jam, membuktikan potensi sistem matriks ini sebagai platform *sustained release* yang handal (19).

Aspek keselamatan pasien dalam kaitannya dengan mutu sediaan farmasi mendapatkan kontribusi perspektif dari kajian Muti & Anindya yang mendokumentasikan bahwa 88% pasien sirosis hati mengalami potensi interaksi obat-obat, dengan kombinasi furosemid-propranolol sebagai pasangan interaksi tertinggi (22). Meskipun kajian ini tidak secara langsung membahas mutu sediaan tablet, temuannya menegaskan bahwa produk farmasi yang tidak memenuhi standar mutu, termasuk ketidakseragaman dosis atau penyimpangan profil disolusi, dapat memperburuk risiko interaksi obat yang sudah kompleks pada populasi pasien polifarmasi. Björnsson dan Walker et al. lebih lanjut menggarisbawahi bahwa hepatotoksitas yang diinduksi obat (*drug-induced liver injury/DILI*) merupakan salah satu *adverse drug reaction* yang paling signifikan, di mana variabilitas paparan obat akibat ketidaksesuaian mutu sediaan dapat memperparah risiko kejadian tersebut, terutama pada populasi pasien dengan komorbiditas hepatis seperti yang dikaji oleh Farida et al. dalam studi penggunaan obat pada komplikasi sirosis hati (15,26,29).

3.5 Sintesis Temuan dan Implikasi bagi Teknologi Farmasi Sediaan Solid

Tabel 3. Sintesis Temuan Utama Berdasarkan Aspek Kritis Teknologi Pembuatan Tablet

Aspek Kritis	Temuan Utama	Implikasi Praktis	Referensi
Rekayasa Eksipien	Ko-proses dan <i>spray drying</i> meningkatkan sifat alir dan kompaktibilitas secara signifikan	Eksipien baru bermutu tinggi dapat diproduksi dari bahan lokal maupun bahan <i>co-processing</i>	Al-Zoubi et al. (2021) (12) ; Aly (2019) (25) ; Yarangsee et al. (2021) (30)
Eksipien Bahan Alam	Pati gembili dan beras ketan terpregelatinasi menunjukkan potensi sebagai eksipien alternatif	Perlu optimasi lebih lanjut untuk memenuhi seluruh parameter mutu tablet	Dewi et al. (2019) (18) ; Meirista et al. (2023) (21)

Eksipien Multifungsional	Lignin memberikan sifat antioksidan selain fungsi pengisi; XG-LCS mengontrol pelepasan	Eksipien dapat berfungsi ganda sebagai pengisi sekaligus pemberi nilai tambah terapeutik	Domínguez-Robles et al. (2019) (17) ; Fara et al. (2019) (19)
Optimasi Proses Granulasi	QbD menghasilkan proses yang <i>reproducible</i> dan <i>robust</i> dengan variabilitas minimal	Pendekatan QbD harus diadopsi sebagai standar dalam pengembangan formulasi tablet	Shete et al. (2020)(27) ; Oktaviani & Sriwidodo (2021) (24)
Manufaktur Kontinu	Parameter <i>blender</i> secara signifikan mempengaruhi mutu tablet pada lini DC kontinu	Pengendalian variabel operasi <i>blender</i> kritis untuk konsistensi kualitas lini kontinu	Kreiser et al. (2022) (23) ; Balogh et al. (2018) (14)
Pemodelan Multivariat	Teknik multivariat superior dibanding analisis univariat dalam memahami proses kompleks	Integrasi pemodelan multivariat dengan PAT memungkinkan pengendalian proses adaptif	Shi et al. (2021) (28)
Efisiensi Produksi	Validasi proses merupakan komponen integral dari <i>lean manufacturing</i> farmasi	Validasi proses yang ketat mengeliminasi pemborosan dan meningkatkan efisiensi keseluruhan	Widhiswastiawan (2017) (13)
Sifat Higroskopis	Empat teknik utama tersedia untuk menangani higroskopisitas bahan aktif	Strategi penanganan higroskopisitas harus dipilih berdasarkan karakteristik spesifik bahan aktif	Gosepa & Ratih (2024) (11)
Evaluasi Disolusi	Agen hidrotropi dan miselasi secara dramatis meningkatkan disolusi obat BCS Kelas II	Pemilihan eksipien fungsional yang tepat dapat meningkatkan bioavailabilitas oral obat sukar larut	Butt et al. (2019) (16)
Keselamatan Klinis	Mutu sediaan yang tidak terjamin meningkatkan risiko interaksi obat dan DILI pada pasien	Pengendalian mutu produksi tablet adalah prasyarat keselamatan pasien dalam terapi polifarmasi	Muti & Anindya (2021) (22) ; Björnsson (2016) (15) ; Farida et al. (2014) (26) ; Walker et al. (2021) (29)

Sintesis menyeluruh dari artikel yang dikaji menghasilkan beberapa temuan konvergen yang memiliki implikasi strategis bagi pengembangan teknologi farmasi sediaan *solid*. Pertama, rekayasa eksipien berbasis *co-processing* dan teknologi *spray drying* terbukti merupakan pendekatan yang paling efektif dalam menghasilkan eksipien dengan sifat fungsional yang unggul untuk aplikasi kempa langsung, baik dari bahan sintesis maupun bahan alam (12,25,30). Kedua, eksplorasi bahan alam lokal sebagai sumber eksipien alternatif menunjukkan prospek yang menjanjikan namun masih memerlukan optimasi formulasi yang lebih intensif sebelum dapat diadopsi dalam produksi skala industri (17,18,21).

Ketiga, integrasi pendekatan QbD dalam pengembangan dan validasi proses pembuatan tablet bukan lagi sekadar rekomendasi regulasi tetapi merupakan keniscayaan ilmiah yang terbukti secara empiris menghasilkan proses yang lebih *robust*, produk yang lebih konsisten, dan efisiensi produksi yang lebih tinggi (13,24,27). Keempat, transisi menuju sistem manufaktur kontinu yang didukung oleh teknologi PAT dan pemodelan multivariat merupakan arah perkembangan yang tidak dapat diabaikan oleh industri farmasi yang ingin tetap kompetitif dalam jangka panjang (14,23,28).

Kelima, keterkaitan antara mutu sediaan farmasi dan keselamatan klinis pasien merupakan benang merah yang menghubungkan aspek teknologi produksi dengan praktik klinis. Kajian mengenai interaksi obat pada sirosis hati menegaskan bahwa kegagalan dalam pengendalian mutu sediaan tablet, terutama pada parameter keseragaman konten dan profil disolusi, dapat berdampak langsung pada variabilitas paparan obat dan peningkatan risiko efek samping yang serius pada populasi pasien yang rentan. Hal ini menjadikan pengendalian mutu produksi tablet bukan sekadar kewajiban regulasi, melainkan tanggung jawab etis yang mendasar dalam sistem pelayanan kesehatan.

Keterbatasan yang dapat diidentifikasi dalam kajian ini mencakup heterogenitas metodologi dan sistem evaluasi antar studi, yang membatasi kemungkinan perbandingan kuantitatif langsung. Beberapa penelitian yang dikaji terbatas pada skala laboratorium sehingga transferabilitas temuannya ke kondisi produksi skala industri masih memerlukan validasi lanjutan. Penelitian mendatang yang secara spesifik mengkaji performa eksipien bahan alam lokal dalam kondisi produksi nyata skala pilot atau industri akan memberikan kontribusi yang sangat berharga bagi pengembangan industri farmasi nasional yang lebih mandiri dan berdaya saing (11,19).

4. KESIMPULAN

Kajian literatur terhadap artikel ilmiah mengonfirmasi bahwa proses pembuatan dan pengemasan tablet sediaan *solid* merupakan sistem yang saling bergantung secara teknis dan tidak dapat dipisahkan satu sama lain. Rekayasa eksipien melalui teknik ko-proses dan *spray drying* terbukti menjadi strategi paling efektif dalam meningkatkan sifat alir dan kompaktibilitas material untuk kempa langsung, sementara pendekatan *Quality by Design* (QbD) yang diterapkan dalam validasi proses granulasi menghasilkan produk dengan konsistensi mutu yang lebih tinggi dan variabilitas proses yang lebih rendah. Inovasi pada sistem pengemasan, termasuk adopsi material *barrier* tinggi dan kemasan cerdas, memberikan perlindungan yang determinan terhadap stabilitas produk selama masa simpan dan distribusi. Penelitian mendatang disarankan untuk berfokus pada validasi performa eksipien berbasis bahan alam lokal dalam skala produksi pilot serta integrasi teknologi *Process Analytical Technology* (PAT) pada lini manufaktur kontinu

sebagai upaya mewujudkan sistem produksi farmasi yang lebih efisien, adaptif, dan berkelanjutan.

5. DAFTAR PUSTAKA

1. Asyiva A, Hafifah FN, Agustina LS, Madhani MF, Latifah N, Jannah R, et al. Formulasi Tablet Metode Granulasi Basah dan Evaluasi Sifat Fisik Tablet. *Sains Med* [Internet]. 2024;3(2):60–72. Available from: <https://doi.org/10.63004/snsmed.v3i2.530>
2. Atre P, Rizvi SAA. Advances in Oral Solid Drug Delivery Systems: Quality by Design Approach in Development of Controlled Release Tablets. *BioChem*. 2025;5(2).
3. Na MS, Lee YS, Ha ES, Kim MS, Park H. Comprehensive review in continuous direct compression process. *J Pharm Investig* [Internet]. 2025;55(3):415–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40005-025-00727-9>
4. Nur'assyfa FN, Khatami MR, Annisa R, Gabriyuvella G, Udin H, Latifah N. Analisis Peranan Eksipien dalam Formulasi Tablet: Tinjauan Literatur untuk Meningkatkan Kualitas Sediaan Farmasi. *J Penelit Inov* [Internet]. 2024;4(4):2523–38. Available from: <https://jurnal-id.com/index.php/jupin/article/view/990>
5. Sairi A, Rizky H, Ariqah MP, Sumarno NNI, Apriliana R, Latifah N. Perbandingan Pembuatan Tablet Dengan Metode Granulasi Basah, Kering, Dan Kempa Langsung. *Sains Med*. 2024;3(2):36–9.
6. Prayoga M, Maulida M, Ariqah M, Latifah N. Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan Tablet Parasetamol dalam Berbagai Kondisi Penyimpanan. *Vitam J Ilmu Kesehat Umum*. 2025 Jun 10;3(3):260–74.
7. Peddapatla RVG, Sheridan G, Slevin C, Swaminathan S, Browning I, O'reilly C, et al. Process model approach to predict tablet weight variability for direct compression formulations at pilot and production scale. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1–14.
8. Canadell-Heredia R, Rouaz-El-Hajoui K, Franco-Piedrahita N, Pérez-Lozano P, Suñé-Pou M, Suñé-Negre JM, et al. Preformulation Study of Carbamazepine Orally Disintegrating Tablets for Pediatric Patients Using Direct Compression and the SeDeM Diagram Tool: A Quality by Design Approach. *Pharmaceutics*. 2025;17(5):1–22.
9. Shara A, Triani RF, Nurmalasari DA, Putra AITP, Rahmawati D, Wida DZ. Review Artikel: Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Tablet Salut Film. *J Ilm Farm Akad Farm Jember*. 2025;8(1):145–60.
10. Putri S, Putri P, Latifah N. Review artikel: Inovasi dan Tantangan dalam Pengemasan Obat untuk Kemanan Pasien. *J Sains Farm Dan Kesehat*. 2025 Jun 19;3(1):17–21.
11. Gosepa OS, Ratih H. Penanganan Permasalahan Sifat Higroskopis Pada Formulasi Sediaan Tablet. *Kartika J Ilm Farm*. 2024;9(2):72–87.
12. Al-Zoubi N, Gharaibeh S, Aljaberi A, Nikolakakis I. Spray drying for direct compression of pharmaceuticals. *Processes*. 2021;9(2):1–25.
13. Widhiswastiawan TAA. Validasi Proses Produksi Sebagai Bagian Implementasi Lean Manufacturing Di Industri Farmasi. *J Inkofar*. 2017;1(2):5–7.
14. Balogh A, Domokos A, Farkas B, Farkas A, Rapi Z, Kiss D, et al. Continuous end-to-end production of solid drug dosage forms: Coupling flow synthesis and formulation by electrospinning. *Chem Eng J* [Internet]. 2018;350(March):290–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.05.188>
15. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: The most common implicated agents. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2).

16. Butt S, Hasan SMF, Hassan MM, Alkharfy KM, Neau SH. Directly compressed rosuvastatin calcium tablets that offer hydrotropic and micellar solubilization for improved dissolution rate and extent of drug release. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2019;27(5):619–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.03.002>
17. Domínguez-Robles J, Stewart SA, Rendl A, González Z, Donnelly RF, Larrañeta E. Lignin and cellulose blends as pharmaceutical excipient for tablet manufacturing via direct compression. *Biomolecules*. 2019;9(9).
18. Dewi AT, Rahayu KD, Lestari R, Rum IA. Preparasi Dan Evaluasi Ko-Proses Pati Gembili (*Dioscorea Esculenta* L) Pregelatinasi-Hpmc Sebagai Eksipien Tablet Kempa Langsung. *J Pharmacopolium*. 2019;2(2):94–103.
19. Fara DA, Dadou SM, Rashid I, Al-Obeidi R, Antonijevic MD, Chowdhry BZ, et al. A direct compression matrix made from xanthan gum and low molecular weight chitosan designed to improve compressibility in controlled release tablets. *Pharmaceutics*. 2019;11(11).
20. Zaman NN, Sopyan I. Metode Pembuatan dan Kerusakan Fisik Sediaan Tablet. *Maj Farmasetika* [Internet]. 2020;5(2):82–93. Available from: <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i2.26260%0A>
21. Meirista I, Hartesi B, Mariska RP, Soyata A, Fitria F, Lestari O. Modifikasi Pati Beras Ketan Putih Sebagai Pengisi Pada Pembuatan Tablet Kempa Langsung. *Maj Farmasetika*. 2022;8(1):70.
22. Muti AF, Anindya C. Analysis of Potential Drug-drug Interactions in Liver Cirrhosis Patients. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2021;7(1):17–28.
23. Kreiser MJ, Wabel C, Wagner KG. Impact of Vertical Blender Unit Parameters on Subsequent Process Parameters and Tablet Properties in a Continuous Direct Compression Line. *Pharmaceutics*. 2022;14(2).
24. Oktaviani DJ, Sriwidodo. Pendekatan Quality By Design (Qbd) Dalam Validasi Proses Granulasi Dalam Produksi Sediaan Tablet. *Farmaka* [Internet]. 2021;19(3):213–21. Available from: <https://journals.unpad.ac.id/farmaka/article/view/34899>
25. Aly S. Study of the tableting properties of MCR, a newly coprocessed cellulose-based direct compression excipient. *Turkish J Pharm Sci*. 2019;16(2):161–8.
26. Farida Y, Andayani TM, Ratnasari N. Analisis Penggunaan Obat Pada Komplikasi Sirosis Hati. *J Manaj dan Pelayanan Farm*. 2014;4(2):77–84.
27. Shete NA, Swami V, Kulkarni V, Paratkar G, Mohan R. Optimization of Process Parameters for Formulation of Fluvastatin Tablet by Using Dry Granulation Method. *J Drug Deliv Ther*. 2020;10(5-s):97–107.
28. Shi G, Lin L, Liu Y, Chen G, Luo Y, Wu Y, et al. Pharmaceutical application of multivariate modelling techniques: a review on the manufacturing of tablets. *RSC Adv*. 2021;11(14):8323–45.
29. Walker PA, Ryder S, Lavado A, Dilworth C, Riley RJ. The evolution of strategies to minimise the risk of human drug-induced liver injury (DILI) in drug discovery and development. *Arch Toxicol* [Internet]. 2021;94(8):2559–85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02763-w>
30. Yarangsee C, Wattanaarsakit P, Sirithunyalug J, Leesawat P. Particle engineering of chitosan and kaolin composite as a novel tablet excipient by nanoparticles formation and co-processing. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021;13(11). Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111844>