

FORMULASI DAN EVALUASI GRANUL DISPERSI PADAT EKSTRAK KITOSAN CANGKANG KEPITING BAKAU (*Scylla serrata*) DENGAN PERBANDINGAN KITOSAN:PVP K-30 1:2

FORMULATION AND EVALUATION OF SOLID DISPERSION GRANULES OF MANGROVE CRAB (*Scylla serrata*) SHELL CHITOSAN EXTRACTS WITH CHITOSAN:PVP K-30 1:2

Hannah Safitri Abdullah¹, Hilya Nur Imtihani^{1*}

¹Program Studi Diploma III Farmasi Akademi Farmasi Surabaya

*Korespondensi: hilya.imtihani@gmail.com

ABSTRAK

Cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) memiliki kandungan kitosan yang berfungsi sebagai antikolesterol. Kitosan tidak larut dalam air namun larut dalam asam seperti asam asetat. Dalam proses peningkatan kelarutannya, maka dibuat sistem dispersi padat. Dispersi padat tersebut kemudian diformulasikan menjadi granul. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui sifat fisik yang dihasilkan dari granul kitosan dispersi padat (FI) dan granul campuran fisiknya (FII).

Metode yang digunakan untuk pembuatan dispersi padat yaitu *solvent evaporation* dengan bahan pembawa PVP K-30 (1:2). Dispersi padat tersebut akan dibuat dalam bentuk granul dengan metode granulasi basah yang kemudian akan dievaluasi kualitas granulnya.

Hasil penelitian ini didapatkan kecepatan alir granul FI=12,89 g/detik, dan FII=24,58 g/detik. Sudut istirahat granul FI=22,13°, dan FII=9,46°. Kompresibilitas dan rasio Hausner granul FI didapatkan 20% dan 1,25; sedangkan FII didapatkan 9,90% dan 1,11. Persentase kadar air granul FI sebesar 6,38%, dan FII sebesar 2,04%. Formulasi pada penelitian ini mampu menghasilkan granul yang memenuhi persyaratan, dan terdapat perbedaan signifikan antara sifat fisik granul FI dan FII.

Kata kunci: Dispersi Padat, Granul, Kitosan, PVP K-30, *Scylla serrata*

ABSTRACT

Mangrove crab shells (*Scylla serrata*) contain chitosan which functions as an anticholesterol. Chitosan is insoluble in water but soluble in acids such as acetic acid. In the process of increasing the solubility, a solid dispersion system is made. The solid dispersion is then formulated into granules. The purpose of this study was to determine the physical properties of the solid dispersion chitosan granules (FI) and the physical mixture granules (FII).

The method used for the manufacture of solid dispersions is solvent evaporation using PVP K-30 (1:2) as a carrier. The solid dispersion will be made in the form of granules by wet granulation method which will then evaluate the quality of the granules.

From this study, the granule flow rate FI=12.89 g/second, and FII=24.58 g/second. The angle of repose of the granules FI=22.13°, and FII=9.46°. The compressibility and Hausner granule FI ratio were found to be 20% and 1.25; while FII obtained 9.90% and 1.11. The percentage of water content of FI granules is 6.38%, and FII is 2.04%. The formulation in this study was able to produce granules that met the requirements, and there was a significant difference between the physical properties of FI and FII granules.

Keywords: Chitosan, Granules, PVP K-30, Solid dispersion, *Scylla serrata*.

PENDAHULUAN

Kebudayaan *crustacea* yang melimpah di Indonesia belum dimanfaatkan sepenuhnya. Kebanyakan hanya bagian dagingnya saja yang digunakan, sedangkan cangkangnya dibuang dan hanya menjadi limbah produk laut seperti udang, cumi-cumi, dan kepiting. Padahal didalamnya terdapat sumber kitin dan kitosan yang banyak digunakan dalam sediaan farmasi (Prayogo, 2014). Salah satu hasil laut yang menghasilkan limbah cangkang adalah kepiting bakau (*Scylla serrata*). Cangkang kepiting bakau memiliki kandungan kitin

yang lebih tinggi daripada lainnya. Kandungan kitin pada cangkang kepiting mencapai 50%-60%, sedangkan pada cangkang udang mencapai 42%-57% (Safitri dkk., 2016). Kitin diperoleh dari proses deproteinasi dan demineralisasi, yang kemudian dilanjutkan pada proses deasetilasi untuk memperoleh kitosan (Rochmawati dkk., 2018). Kitosan berfungsi sebagai hemostatik, fungistatik, antitumor, dan antikolesterol (Bokura dan Kobayashi, 2003). Adanya gugus hidroksil dan amino dalam rantai polimer menyebabkan kitosan sangat efektif sebagai pengikat kation ion logam berat maupun kation dari zat-zat organik seperti protein dan lemak (Agustina dkk., 2015). Kitosan bekerja dengan mengikat lemak hingga menjadi massa besar yang tidak dapat diserap oleh tubuh dan dibuang melalui proses ekskresi (Maidin, 2017). Adapun penelitian oleh Safitri dkk., (2016) yang membuktikan bahwa kitosan yang diperoleh dari cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) mampu menyerap trigliserida pada uji in vitro menggunakan lemak kambing (Safitri dkk., 2016).

Sifat kelarutan dari kitosan yaitu tidak larut dalam air, tetapi larut dalam asam, sehingga diperlukan adanya teknik yang dapat meningkatkan kelarutan obat, salah satunya adalah dengan pembuatan sistem dispersi padat (Kim dkk., 2011). Dispersi padat adalah campuran dari satu atau lebih zat aktif yang terdispersi kedalam pembawa bersifat inert pada keadaan padat. Dispersi padat dapat dibuat dengan 3 metode, yaitu *solvent evaporation*, *melting*, dan campuran. Dari ketiga metode tersebut, *solvent evaporation* memiliki keuntungan yang paling baik, yaitu dapat mencegah peruraian bahan obat maupun bahan pembawa karena penguapan pelarut dilakukan pada suhu rendah (Trianggani dan Sulistyaningsih, 2018). Namun, pemilihan dan perbandingan dari bahan pembawa juga menentukan keberhasilan dalam peningkatan laju disolusi obat. Pembuatan dispersi padat dengan bahan pembawa PVP K-30 dapat meningkatkan laju disolusi obat, dimana semakin besar perbandingan bahan pembawanya maka laju disolusi obat juga semakin meningkat (Umar dkk., 2014).

Dispersi padat dapat dibuat dalam bentuk granul yang memiliki sifat alir lebih baik. Granul juga dapat memperbaiki kompresibilitas serbuk, dan menghindari terbentuknya material yang keras dari serbuk, serta dapat dijadikan dalam bentuk tablet ataupun kapsul (Husni dkk., 2020). Untuk mendapatkan hal tersebut, maka diperlukan adanya evaluasi sifat fisik granul seperti uji kecepatan alir dan sudut istirahat, uji penentuan indeks kompresibilitas dan rasio Hausner, serta uji kadar air atau kadar lembab (Wahyuni, 2016; Murtini dan Elisa, 2018). Sebagai pembanding, dibutuhkan granul dari campuran fisik ekstrak kitosan cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) dan PVP K-30. Berdasarkan hal tersebut, peneliti akan mencoba membuat sediaan granul antikolesterol dari dispersi padat ekstrak kitosan cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) dengan perbandingan kitosan:PVP K-30 yaitu 1:2 dan membandingkan dengan granul dari campuran fisiknya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui sifat fisik yang dihasilkan dari granul dispersi padat dan granul campuran fisik, serta mengetahui perbandingan sifat fisik granul dispersi padat dan granul campuran fisik ekstrak kitosan cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) yang meliputi kadar air, kecepatan alir, sudut istirahat, persen kompresibilitas, dan rasio Hausner dengan perbandingan kitosan:PVP K-30 (1:2).

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh formulasi granul dispersi padat kitosan dan campuran fisik kitosan terhadap evaluasi granul. Penelitian ini diawali dengan pembuatan granul dari dispersi padat, dan juga granul dari campuran fisik dengan metode granulasi basah dan diikuti dengan pengujian sifat fisik granul yang meliputi kecepatan alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas, rasio Hausner, dan kadar air.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah timbangan analitik (AD 300i, Acis®), mortir, stamper, pengayak nomor 12, pengayak nomor 16, pengayak nomor 6, Oven (30-1060, Memmert®), dan alat gelas.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah kitosan (sintesis dari cangkang kepiting Bakau), PVP K-30 (Asian Chemical, *pharmaceutical grade*), *spray dried lactose* (SDL) (Asian Chemical, *pharmaceutical grade*), primogel (Asian Chemical, *pharmaceutical grade*), magnesium stearate (Asian Chemical, *pharmaceutical grade*), talk (Asian Chemical, *pharmaceutical grade*), alkohol 96% (Brataco®, *analitical grade*), dan aqua gliserinata (*pharmaceutical grade*).

Prosedur Pembuatan Dispersi Padat

Dispersi padat kitosan dibuat dengan perbandingan (b/b) menggunakan pembawa PVP K-30. Rasio kitosan dan pembawa adalah 1:2. Dispersi padat disiapkan dengan cara kitosan dilarutkan dan diaduk dalam asam asetat 2% (1:50). Pembawa PVP-K30 dilarutkan dalam etanol 90% (1:5). Setelah itu, larutan kitosan dicampur dengan larutan PVP K-30 dan diuapkan dalam penangas air pada suhu 50-60°C sampai terbentuk

endapan. Endapan yang dihasilkan kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 2 jam. Kemudian dispersi kering ditumbuk dan diayak menggunakan ayakan mesh no. 100 (Chokshi dkk., 2007).

Prosedur Pembuatan Granul

Kitosan yang sudah dibuat menjadi sistem dispersi padat dan campuran fisiknya, kemudian digranulasi dengan menggunakan metode granulasi basah yang menghasilkan dua jenis formula seperti terlampir pada tabel I.

Tabel I. Formula granul dispersi padat dan campuran fisik (Salman dkk., 2013)

Bahan	Fungsi	Komposisi (%)	
		FI	FII
Dispersi padat (Kitosan + PVP K-30)	Bahan aktif dan pembawa	55	-
Campuran fisik (Kitosan + PVP K-30)	Bahan aktif dan pembawa	-	55
SDL	Bahan pengisi	37	37
Primogel	Bahan penghancur	5	5
PVP K-30	Bahan pengikat	1	1
Magnesium stearat	Lubrikan	1	1
Talk	Glidan	1	1
Aqua gliserinata	Pembasah	qs	-
Alkohol 96%	Pembasah	-	qs

Pembuatan Granul dispersi padat

Semua bahan yang dibutuhkan ditimbang. Dispersi padat kitosan ditambahkan SDL, primogel, dan PVP K-30, aduk sampai homogen (Campuran 1). Campuran 1 ditambahkan aqua gliserinata sedikit demi sedikit, aduk sampai homogen dan terbentuk massa granul. Massa granul diayak menggunakan pengayak nomor 12 hingga terbentuk granul (Granul 1). Granul 1 dioven pada suhu 40°C selama 24 jam, kemudian diayak menggunakan pengayak nomor 16 hingga terbentuk granul yang lebih kecil (Granul 2). Granul 2 ditambahkan magnesium stearat dan talk, dicampur selama 3 menit, kemudian dilakukan evaluasi (Salman dkk., 2013).

Pembuatan Granul campuran fisik

Semua bahan yang dibutuhkan ditimbang. Kitosan ditambahkan PVP K-30, ditumbling selama 3 menit (Campuran fisik). Campuran fisik ditambahkan SDL dan primogel, aduk sampai homogen (Campuran 1). Campuran 1 ditambahkan alkohol 96% sedikit demi sedikit, aduk sampai homogen dan terbentuk massa granul. Massa granul diayak menggunakan pengayak nomor 12 hingga terbentuk granul (Granul 1). Granul 1 dioven pada suhu 40°C selama 24 jam, kemudian diayak menggunakan pengayak nomor 16 hingga terbentuk granul yang lebih kecil (Granul 2). Granul 2 ditambahkan magnesium stearat dan talk, dicampur selama 3 menit, kemudian dilakukan evaluasi (Salman dkk., 2013).

Prosedur Evaluasi Granul

a. Uji kecepatan alir dan sudut istirahat

Sampel granul sejumlah 100 gram dimasukkan perlahan-lahan kedalam corong yang sudah diletakkan di statif dan lubangnya tertutup. Setelah granul masuk seluruhnya, lubang corong dibuka hingga semua granul melewati corong. Catat waktu, tinggi timbunan, dan diameter timbunan yang terbentuk dari granul. Hitung sudut istirahat dengan rumus berikut (Aulton, 2002) :

$$\alpha = \tan^{-1} \left(\frac{h}{r} \right) \dots\dots(1)$$

Keterangan :

α : sudut istirahat

h : tinggi timbunan granul

r : diameter timbunan granul

b. Uji penentuan indeks kompresibilitas dan rasio Hausner

Berat jenis nyata didapatkan dengan cara sampel granul sejumlah 20 gram dimasukkan kedalam gelas ukur dengan sudut kemiringan 45°, kemudian gelas ukur ditegakkan. Catat volume yang dihasilkan dan lakukan replikasi sebanyak 3 kali. Berat jenis nyata dihitung dengan rumus berikut:

$$BJNyata = \frac{\text{Berat granul (g)}}{\text{Volume granul (mL)}} \dots\dots (2)$$

(Ansel dkk., 2011)

Berat jenis mampat didapatkan dengan cara sampel granul sejumlah 20 gram dimasukkan kedalam gelas ukur, kemudian diberi ketukan dengan interval 50 hingga 200 kali. Catat volume yang dihasilkan dari masing-masing pengetukan. Berat jenis mampat dihitung dengan rumus berikut:

$$BJMampat = \frac{\text{Berat granul (g)}}{\text{Volume mampat (mL)}} \dots\dots (3)$$

(Ansel dkk., 2011)

Setelah mendapatkan berat jenis nyata dan berat jenis mampat, maka dapat menghitung indeks kompresibilitas dan rasio Hausner dengan rumus berikut:

$$\%Kompresibilitas = \frac{BJ \text{ mampat (g/mL)} - BJ \text{ nyata (g/mL)}}{BJ \text{ mampat (g/mL)}} \times 100\% \dots\dots (4)$$

$$\text{Rasio Hausner} = \frac{BJ \text{ mampat (g/mL)}}{BJ \text{ nyata (g/mL)}} \dots\dots (5)$$

(Ansel dkk., 2011)

c. Uji kadar air

Cawan dipanaskan menggunakan oven pada suhu 105° C selama 15 menit, kemudian ditimbang, catat hasilnya, dan tambahkan sampel granul sejumlah 1 gram. Setelah itu, dilakukan pengeringan menggunakan oven pada suhu 105° C selama 2 jam. Setelah pengeringan, cawan yang berisi granul ditimbang kembali. Kadar air dihitung dengan rumus berikut:

$$\%Kadar \text{ Air} = \frac{W0(g) - W1(g)}{W1(g)} \times 100\% \dots\dots (6)$$

(SNI 01-2891-1992))

Keterangan :

W0 : bobot granul awal

W1 : bobot granul setelah pengeringan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Granul yang dihasilkan dievaluasi meliputi uji kadar air, uji kecepatan alir, uji sudut istirahat, indeks kompresibilitas dan rasio Hausner. Hasil evaluasi tersebut dirangkum dalam tabel II.

Tabel II. Hasil evaluasi sifat fisik granul

Jenis Evaluasi	Formula I	Formula II	Kategori
Kadar air (%)	6,38	2,04	2-4% termasuk dalam kategori baik (SNI 01-2891-1992))
Kecepatan alir (g/detik)	12,89±0,55	24,58±1,49	> 10 termasuk dalam kategori baik (Aulton, 2002).
Sudut istirahat (°)	22,13±0,56	9,46±0,64	< 20-30° termasuk dalam kategori baik (Aulton, 2002).
Indeks Kompresibilitas (%)	20±0,00	9,90±1,80	< 10-20% termasuk dalam kategori cukup baik (Ansel dkk., 2011).
Rasio Hausner	1,25±0,00	1,11±0,02	1,11-1,25 termasuk dalam kategori cukup baik (Ansel dkk., 2011).

Uji Kadar Air

Hasil uji kadar air (tabel II) yang memenuhi persyaratan hanya didapatkan oleh FII, hal tersebut dapat dipengaruhi oleh bahan pembasah yang digunakan, dimana FI menggunakan aqua gliserinata dan FII menggunakan alkohol 96%. Aqua gliserinata merupakan campuran air dan gliserin, dimana gliserin bersifat higroskopis serta memiliki titik didih 290°C dan air 100°C, sedangkan alkohol bersifat mudah menguap dan memiliki titik didih 78,15°C (Rowe dkk., 2009). Maka dari itu diduga pada saat pengeringan granul FI hanya airnya saja yang menguap, sedangkan gliserin masih tertinggal didalam granul. Persentase kadar air yang besar dapat menjadikan granul FI memiliki resiko yang lebih tinggi terhadap pertumbuhan mikroorganisme dan akan mengurangi stabilitas sediaan dalam penyimpanan (Laksmitawati dkk., 2017).

Uji Kecepatan Alir dan Sudut Istirahat

Hasil kecepatan alir (tabel II) dari kedua formula memenuhi persyaratan kecepatan alir yang baik yaitu tidak kurang dari 10 gram per detik. Kecepatan alir yang dihasilkan dari FII lebih baik daripada FI. Percobaan awal penggunaan bahan pembasah aqua gliserinata pada FII diperoleh hasil granul FII tidak bisa mengalir, sehingga dilakukan penggantian bahan pembasah yang digunakan dari aqua gliserinata menjadi alkohol 96% untuk memperbaiki sifat alirnya. Penggantian bahan pembasah pada FII mampu menghasilkan kecepatan alir granul yang baik.

Kecepatan alir dipengaruhi oleh ukuran partikel, penambahan bahan pelicin, dan kelembaban granul. Dari segi ukuran partikel, FI yang melalui pengayakan dengan nomor 16 memiliki ukuran partikel yang lebih kecil daripada FII yang melalui pengayakan dengan nomor 16. Ukuran granul partikel granul yang semakin besar maka kecepatan alirnya akan semakin baik, sedangkan semakin kecil ukuran granul maka akan memperbesar daya kohesinya sehingga granul menjadi mudah menggumpal dan membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mengalir (Ardiani, 2012). Dari segi penambahan bahan pelicin, baik FI maupun FII memiliki perlakuan yang sama yaitu dengan penambahan lubrikan sebesar 1% dan glidan sebesar 1%. Dari segi kelembaban granul, dapat dilihat pada uji kadar air yang menunjukkan bahwa FI memiliki kadar air lebih besar daripada FII. Kadar air yang semakin tinggi dalam granul dapat menyebabkan granul mudah menggumpal sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mengalir (Kusumawati, 2012). Maka dari itu, dapat dikatakan penyebab dari perbedaan kecepatan alir antara FI dan FII terletak pada ukuran partikel dan kelembaban granul.

Berdasarkan data hasil kecepatan alir dilakukan uji statistik dan didapatkan nilai sig 0.077, yang artinya tidak terdapat perbedaan signifikan antara FI dan FII. Meskipun jika dilihat dari rata-rata data kecepatan alir menunjukkan hasil yang jauh berbeda antara FI dan FII, tetapi terdapat 1 data dari FII yang tidak jauh berbeda dari data FI. Hal tersebut yang menyebabkan uji statistik menyimpulkan tidak ada perbedaan yang signifikan dari FI dan FII.

Hasil sudut istirahat (tabel II) dari kedua formula memenuhi persyaratan sudut istirahat yang baik yaitu tidak lebih dari 30°. Sudut istirahat yang dihasilkan FII lebih baik daripada FI. Berdasarkan hubungan sudut istirahat dengan sifat alir, maka granul dari FI dapat dikatakan memiliki sifat alir yang baik, sedangkan granul FII memiliki sifat alir yang sangat baik (Yusuf dan Layuk, 2017). Hasil tersebut didapatkan karena timbunan (kerucut) dari granul FII lebih datar dibandingkan FI, dimana semakin datar timbunan yang dihasilkan maka nilai sudut istirahat juga semakin kecil (Mulyadi dkk., 2011). Hal tersebut sejalan dengan hasil yang didapatkan dari uji kecepatan alir, dimana semakin kecil nilai sudut istirahat maka sifat alir granul akan semakin baik. Berdasarkan data hasil sudut istirahat dilakukan uji statistik dan didapatkan nilai sig 0,043, yang menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara FI dan FII.

Uji Kompresibilitas dan Rasio Hausner

Hasil uji kompresibilitas dan rasio Hausner dari kedua formula memenuhi persyaratan indeks kompresibilitas dan rasio Hausner yang baik. Indeks kompresibilitas dan rasio Hausner yang dihasilkan dari FII lebih baik daripada FI. Berdasarkan hubungan kompresibilitas dan rasio Hausner dengan sifat alir, maka granul dari FI dapat dikatakan memiliki sifat alir yang cukup baik, sedangkan FII memiliki sifat alir yang istimewa (Wahyuni, 2016). Granul yang dihasilkan FII pada saat dilakukan pengetukan lebih mudah mengisi ruang kosong antar granul hingga volume granul mampat. Hal tersebut nantinya akan berpengaruh apabila granul akan dicetak menjadi tablet, dimana granul dari FII akan lebih cepat masuk kedalam ruang kompresi dan memerlukan tekanan kompresi yang lebih kecil daripada FI (Kusumawati, 2012). Berdasarkan data hasil indeks kompresibilitas dan rasio Hausner dilakukan uji statistik dan didapatkan nilai sig 0,034, yang menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara FI dan FII.

KESIMPULAN

Formulasi yang digunakan mampu menghasilkan granul yang memenuhi persyaratan dari uji kecepatan alir, sudut istirahat, kompresibilitas dan rasio Hausner. Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan kadar air dari FI (Dispersi Padat) tidak memenuhi persyaratan. Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antara sifat fisik dari granul dispersi padat dan granul campuran fisik ekstrak kitosan cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) dengan perbandingan kitosan:PVP K-30 (1:2), kecuali pada parameter kecepatan alir berdasarkan uji statistik dengan *Mann-Whitney Test*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih atas kepada Akademi Farmasi Surabaya atas sarana dan prasarana yang disediakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, S., Swantara, I. M. D. dan Suartha, I. N. 2015. Isolasi Kitin, Karakterisasi, dan Sintesis Kitosan dari Kulit Udang. *Jurnal Kimia*. 9(2). 271–278.
- Ansel, H. C., Allen L.V., and Popovich N. G., 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 9 ed. Diedit oleh D. B.Troy. New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ardiani, W. P., 2012, Perbandingan Variasi Suhu Pengeringan Granul Terhadap Kadar Air dan Sifat Fisis Tablet Parasetamol. *Jurnal Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam*.
- Aulton, M. E., 2002, *Pharmaceutics : the science of dosage form design*. Churchill Livingstone.
- Bokura, H. dan Kobayashi, S., 2003, Chitosan decreases total cholesterol in women: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 57(5): 721–725. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601603.
- Chokshi, R. J., Zia, H., Sandhu, H. K., Shah, N. H., and Malick, W. A. 2007, Improving the dissolution rate of poorly water soluble drug by solid dispersion and solid solution - Pros and cons,” *Drug Delivery*, 14(1), 33–45. doi: 10.1080/10717540600640278.
- Husni, P., Fadhiilah, M. L. dan Hasanah, U., 2020, Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Granul Instan Serbuk Kering Tangkai Genjer (*Limncharis flava* (L.) Buchenau.) Sebagai Suplemen Penambah Serat. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. 3(1): 1–8.
- Kim, K.-T., Lee, J.-Y., Lee, M.-Y., Song, C.-K., Choi, J., and Kim, D.-D. 2011. Solid Dispersions as a Drug Delivery System, *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 41(3): 125–142. doi: 10.4333/kps.2011.41.3.125.
- Kusumawati, W. 2012. Perbandingan Lama Pengeringan Granul Terhadap Kadar Air dan Sifat Fisis Tablet Parasetamol. *Jurnal Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam*.
- Laksmiawati, D. R., Nurhidayati, L., Arifin, M. F., dan Bachtiar, B. 2017. Optimasi Konsentrasi Ekstrak dan Bahan Pengikat Polivinil Piroolidon pada Granul Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) sebagai Antihiperurisemia. *Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 15(2): 216–222.
- Maidin, A. N. 2017. Produksi Kitosan dari Limbah Cangkang Kepiting Rajungan (Portunidae) Secara Enzimatis dan Aplikasinya Sebagai Penurun Kolesterol. *Tesis*. Universitas Hasanudddin. Universitas Hasanudddin.
- Mulyadi, M. D., Astuti, I. Y. dan Dhiani, B. A., 2011, Formulasi Granul Instan Jus Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L) Dengan Variasi Konsentrasi Povidon Sebagai Bahan Pengikat Serta Kontrol Kualitasnya,” *Pharmacy*, 08(03), 29–41.
- Murtini, G. dan Elisa, Y. 2018. *Teknologi Sediaan Solid*. 2018 ed. Diedit oleh E. Krisnadi, B. A. Darmanto, dan F. H. Pohan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, hal 84.
- Prayogo, D. S., 2014, Pembuatan Tablet Salut Film Sambung Silang Kitosan – Tripolifosfat dengan Metode Semprot. *Skripsi*. Program Studi Farmasi, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Rochmawati, Z. N., Nabila, F. dan Ainurrohman, C. 2018. Karakterisasi Kitosan Yang Diisolasi Dari Cangkang Internal Cumi-Cumi. *Saintekno: Jurnal Sains dan Teknologi*. 16(1):105-111 doi: 10.15294/saintekno.v16i1.15048.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6 ed, *Pharmaceutical Press*. Chicago, hal 283.
- Safitri, N. R. D., Dali, S. dan Fawwaz, M. 2016. Isolasi Kitosan dari Limbah Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla serrata*) dan Aplikasinya terhadap Penyerapan Triglisierida. *As-Syifaa*, 08(02).
- Salman, Meryza dan Noviza, D. 2013. Formulasi Granul Mukoadhesif Dispersi Padat Ketoprofen – PVP K-

- 30 Menggunakan Kitosan. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. 18(1): 49–55.
- SNI 01-2891-1992. *Kadar Air Metode Oven dan Kadar Abu*. Bekasi. Tersedia pada: <https://adoc.pub/a-kadar-air-sni-metode-oven-b-kadar-abu-sni-abu-total.html> (Diakses: 2 September 2021).
- Trianggani, D. F. dan Sulistyaningsih. 2018. Artikel tinjauan: Dispersi padat. *Farmaka*. 16(1): 93–102.
- Umar, S., Sari, N. V. dan Azhar, R. 2014. Studi Kestabilan Fisika Dan Kimia Dispersi Padat Ketoprofen–Polivinil Pirolidon K-30. *Jurnal Farmasi Higea*. 6(1).
- Wahyuni, 2016. Pemanfatan Pati Umbi Tire (*Amorphophallus onchopillus*) Sebagai Bahan Pengikat Tablet Parasetamol dengan Metode Granulasi Basah. *Tesis*. Jurusan Farmasi, UIN Alauddin, Makassar.
- Yusuf, N. A. dan Layuk, L. V. L. 2017. Formulasi Granul Mukoadhesif Ekstrak Etanol Rimpang Lakka-Lakka (*Curculigo orchoides* G.) dengan Variasi Konsentrasi Polimer HPMC-Karbopol. *Pharmauho*, 3(1): 33–38.