

Artikel Penelitian

Pengaruh PEG 4000 dalam Koproses Eksipien dengan Metode *Melt Granulation* terhadap Karakteristik Fisik Tablet Kitosan Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla serrata*)

Femiko Salsabil¹, Mariawati¹, Hilya Nur Imtihani^{2*}

¹Program Studi D-III Farmasi, Akademi Farmasi Surabaya

²Bidang Ilmu Teknologi Farmasi, Program Studi D-III Farmasi, Akademi Farmasi Surabaya

*) E-mail: hilya.imtihani@gmail.com

Diterima : Juni 2023

Disetujui : Januari 2024

ABSTRAK

Kepiting Bakau (*Scylla serrata*) merupakan hewan yang gemar dikonsumsi namun limbah cangkangnya kurang dimanfaatkan. Cangkang kepiting mengandung kitosan yang memiliki banyak manfaat, salah satunya bisa menurunkan kadar kolesterol. Gabungan 2 atau lebih eksipien disebut eksipien koproses. Koproses eksipien dibuat dengan metode *melt granulation* kemudian dilanjutkan dengan tabletasi. Tujuan penelitian untuk mengetahui kemampuan kitosan untuk diformulasikan menjadi tablet dari koproses (laktosa, primogel, dan PEG 4000 7,5% (F1) & 15% (F2)) dengan metode kempa langsung serta melihat pengaruh perbedaan karakteristik koproses dan tablet kitosan dengan perbandingan PEG 4000 sebagai pengikat. Hasil evaluasi koproses memenuhi spesifikasi baik F1 dan F2, yaitu : distribusi ukuran partikel, kadar air, kecepatan alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas dan ratio hausner. Hasil evaluasi tablet kitosan memenuhi syarat untuk uji keseragaman bobot, kekerasan, waktu hancur (F1), sedangkan hasil uji keseragaman ukuran tablet, kerapuhan dan waktu hancur (F2) tidak memenuhi syarat. Hasil diolah secara statistik menggunakan SPSS metode *independent t-test*. Hasilnya tidak terdapat pengaruh yang signifikan antara F1 dan F2 terhadap karakteristik koproses maupun tablet. Namun dari hasil evaluasi, formula terbaik adalah F1 dengan kadar PEG 4000 7,5%, karena waktu hancur yang lebih baik. Perlu dilakukan optimasi formula untuk mendapatkan tablet yang memenuhi syarat dari segi keseragaman ukuran dan kerapuhan.

Kata kunci: Kempa langsung, Koproses eksipien, *Melt Granulation*, PEG 4000, *Scylla serrata*.

The Effect of PEG 4000 in Co-processed Excipient using Melt Granulation Method on the Physical Characteristics of Chitosan Tablets in Mangrove Crab Shells (*Scylla serrata*)

ABSTRACT

Mangrove Crab (*Scylla serrata*) is an animal that likes to be consumed but its shell waste is underutilized. The shell contains chitosan which has many benefits, one of which can lower cholesterol levels. The combination of 2 or more excipients is called co-processed excipients which are then continued into tablets by direct compression. The aim of the study was to find out whether chitosan could be formalized into coprocessed tablets (lactose, primogel, and PEG 4000 7.5% & 15%) by direct compression method and the effect of differences in the characteristics of coprocessed and chitosan tablets with a ratio of PEG 4000 7.5% and 15 % as binder. The evaluation results showed that chitosan tablets fulfilled the requirements for the uniformity of weight, hardness, disintegration time (F1) tests, while they did not meet the requirements for the uniformity of tablet size, friability and disintegration times (F2) tests and the results of the coprocessing evaluation met specifications both F1 and F2, namely: particle size distribution, moisture content, flow rate, angle of repose (very good), compressibility index (adequate) and Hausner's ratio (very good). The evaluation results were then processed statistically using the SPSS application using the independent t-test method which showed that there was no significant difference in the effect of PEG 4000 7.5% and 15% as a binder on the characteristics of co-processed and chitosan tablets. Chitosan tablets from mangrove crab shells (*Scylla serrata*) cannot be formalized by direct compression with co-processing.

Keywords: Co-processed Excipient, Direct Compression, Melt Granulation, PEG 4000, *Scylla serrata*.

1. PENDAHULUAN

Indonesia adalah negara yang mempunyai potensi cukup besar sebagai penghasil *seafood*, salah satunya seperti kepiting bakau (*Scylla serrata*) yang merupakan hewan yang gemar dikonsumsi masyarakat namun kurangnya pemanfaatan limbah cangkang dengan baik. Pada cangkang kepiting mengandung kitin yang jika di transformasi lebih lanjut berubah menjadi kitosan yang memiliki banyak manfaat. Manfaat kitosan, yaitu bisa menurunkan kadar kolesterol, asam urat, pengikat lemak sekaligus pelangsing tubuh (1). Penurunan kadar kolesterol dengan kitin dari cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) lebih efektif (82,05%) dibandingkan kitosan komersial dari cangkang udang (74,37%) (2). Pada penelitian terdahulu yang telah dilakukan oleh penulis, menunjukkan kitosan cangkang kepiting yang dibuat menjadi dispersi padat dapat menurunkan 29,56% tingkat kolesterol secara *in vitro* (3).

Metode koproses yang digunakan adalah granulasi lebur dimana teknik pembentukan dispersi granulat padat dengan bahan pengikat yang melebur (*meltable binder*) di atas suhu kamar yang memiliki banyak keuntungan, seperti tidak memerlukan bahan pelarut, tidak memerlukan pengeringan, dan prosesnya cepat dan bersih. (4). Karakterisasi koproses, meliputi : distribusi ukuran partikel, uji kadar air, uji kecepatan alir, sudut istirahat, berat jenis nyata dan mampat, indeks kompresibilitas dan *ratio hausner* (5).

Penelitian yang dilakukan Agustina, setelah dua minggu penggunaan, kitosan 55 mg dilaporkan menurunkan kadar kolesterol tikus, sehingga diperlukan sediaan tablet kitosan konvensional dengan dosis 55 mg yang aman dan nyaman saat digunakan (6). Pada penelitian ini akan dilakukan formulasi tablet kitosan menggunakan metode kempa langsung secara koproses yang terdiri dari PEG 4000 sebagai pengikat, laktosa sebagai pengisi, dan Primogel sebagai disintegrant. PEG 4000 berguna sebagai bahan pengikat yang melebur atau bisa disebut dengan *meltable binder*. Pengikat ini dipilih sebagai variabel bebas dengan perbandingan konsentrasi 7,5% dan 15%. Pengikat ini berperan penting dalam proses pembuatan koproses eksipien karena dengan konsentrasi yang digunakan lebih dari 5% pada granulasi termoplastik/*melt granulation* dapat meningkatkan *disintegrant* serta dapat meleleh pada suhu kisaran 70°–75°C (7).

Koproses dilakukan dengan menggabungkan dua atau lebih eksipien yang sudah ada untuk membuat eksipien baru dengan sifat yang lebih baik daripada eksipien tunggal (7). Keuntungan koproses, yaitu : tidak ada perubahan secara kimia/strukturnya, meningkatkan sifat alir, kompresibilitas, juga daya kempa dan potensi *disintegrant* terhadap eksipien tunggal (7).

Metode kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet yang efisien dibandingkan metode lain dengan memiliki kelebihan, yaitu : dapat menghemat biaya, energi, dan waktu, dan penghindaran air untuk granulasi zat obat yang peka terhadap air (7). Tablet kitosan dibuat secara konvensional untuk menghasilkan sediaan yang stabil, *acceptable*, aman, dan efektif saat dikonsumsi oleh masyarakat yang dibuat dari bahan koproses dan Mg-stearat sebagai *lubricant*. Tablet lalu dievaluasi, meliputi: keseragaman bobot tablet, keseragaman ukuran tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet. Setelah didapatkan hasil evaluasi tablet kitosan kemudian dilanjutkan uji statistik parametrik *Independent sampel t-test*.

Berdasarkan hal tersebut maka dilakukan penelitian dengan tujuan untuk mengetahui bahwa kitosan dapat diformulasi menjadi tablet secara koproses (laktosa – primogel - PEG 4000 konsentrasi 7,5% dan 15%) dengan metode kempa langsung serta mengetahui pengaruh perbedaan karakteristik koproses dan tablet kitosan dengan perbandingan PEG 4000 7,5% dan 15% sebagai pengikat.

2. METODE PENELITIAN

2.1. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik, ayakan no. 8 mesh atau 10 mesh dan 18 mesh, oven, alat-alat gelas, sudip, kertas perkamen, pinset, sendok tanduk, mortir, stamper, *handscoon*, corong, botol timbang tertutup, *stopwatch*, eksikator (*no merk*), alat uji distribusi ukuran partikel (*shieve shaker SS-200*), alat cetak tablet *single punch*, *hardness tester (non digital)*, *friability tester* (TFT-1D), jangka sorong, dan *disintegration tester* (Erweka ZT 3). Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah, Eksipien koproses (laktosa (*Pharma Chemical*) – primogel (*Gujarat Overseas INC. India*) - PEG 4000 (*Merck*) konsentrasi 7,5% dan 15%), kitosan dari cangkang kepiting dan Mg-Stearat (*Pharma Chemical*).

2.2. Formulasi Koproses Eksipien

Formulasi koproses dapat dilihat pada Tabel 1. Dilakukan dengan mengayak laktosa dan primogel dengan ayakan no.18 mesh menjadi campuran 1 lalu ditambahkan kedalam PEG 4000 yang telah dilebur sempurna pada cawan porselen panas

dengan suhu 60°-70°C sedikit demi sedikit kemudian aduk hingga homogen. Gerus granul ½ jadi pada mortir panas hingga homogen lalu diamankan pada suhu ruang selama 10-15 menit kemudian ayak dengan ayakan no. mesh 10 untuk mendapatkan butiran atau granul jadi (8).

Tabel 1. Formula Koproses dan Tablet Kitosan Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla serrata*)

Bahan	Fungsi	F1		F2	
		%	Gram	%	Gram
PEG 4000	Melt binder	7,5	22,5	15	45
Laktosa	Pengisi	88,5	265,5	81	243
Primogel	Penghancur	4	12	4	12
Total Koproses		100	300	100	300

2.3 Formulasi Tablet Kitosan

Koproses yang sudah jadi kemudian diformulasikan menjadi tablet dengan formula pada Tabel 2. Koproses dicampur dengan bahan aktif kitosan. Selanjutnya *mixing* dalam *tumbler* selama

kurang lebih 5 menit hingga terbentuk campuran homogen lalu ditambahkan Mg stearat, aduk lagi kurang lebih 3 menit. Kemudian campuran tersebut dimasukkan ke dalam alat cetak tablet *single punch* dan dilakukan pengempaan (8).

Tabel 2. Formula Tablet Kitosan Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla serrata*)

Bahan	Fungsi	F1		F2	
		%	Mg/Tablet	%	Mg/Tablet
Kitosan	Bahan Aktif	15,7	55	15,7	55
Mg stearat	Pelicin	3	10,5	3	10,5
Koproses	Eksipien (Pengisi, Pengikat, Penghancur)	81,3	284,5	81,3	284,5
Total		100	350	100	350

2.4 Evaluasi Koproses

a. Uji Kadar Air

Pengujian dilakukan menggunakan metode oven. Timbang satu gram sampel pada botol timbang tertutup dengan bobot yang sudah diketahui, lalu keringkan selama tiga jam pada oven pada suhu 105°C. Dinginkan sampel dalam eksikator, lalu timbang kembali, dan ulangi proses ini hingga Anda mendapatkan bobot tetap. Dilakukan replikasi sebanyak 3× lalu tentukan reratanya (9). Spesifikasi kadar air adalah 2-5% (10).

$$\text{Kadar air} = \frac{(A + B - C)}{B} \times 100\%$$

Keterangan:

A = bobot wadah kosong setelah di oven (gram)

B = bobot sampel (gram)

C = bobot wadah + sampel setelah di oven (gram)

b. Uji Kecepatan Alir dan Sudut Istirahat

Pasang corong pada statif dengan jarak ujung pipa bagian bawah ke bidang datar adalah $10,0 \pm 0,2$ cm lalu tuang sampel sebanyak 25 gram ke dalam corong dengan dasar lubang corong ditutup. Buka dasar corong sambil menyalakan stopwatch. Waktu yang diperlukan dari sampel mengalir sampai sampel dalam corong habis lalu dihitung kecepatan alirnya (11).

$$\text{Kecepatan Alir} = \frac{W}{t}$$

Keterangan:

W : bobot granul (gram)

t : waktu alir (detik)

Ukur tinggi timbunan sampel dan jari-jari alas kerucut kemudian hitung sudut istirahat yang terbentuk dengan rumus : (12)

$$\tan \theta^{-1} = \frac{h}{r}$$

Keterangan:

$\tan \theta^{-1}$ = sudut istirahat

h = tinggi kerucut

r = jari-jari kerucut

Replikasi 3× dan tentukan nilai rata-ratanya. Kecepatan alir sangat bagus jika hasil yang didapatkan ≥ 10 g/detik (13), sudut diam sesuai persyaratan $< 25^\circ$ sudah dapat dikatakan paling baik sifat alirnya (14).

c. Berat Jenis Nyata dan Berat Jenis Mampat

Untuk mengukur volume, tuangkan 25 gram sampel ke dalam gelas ukur 250 mL yang dengan cepat dimiringkan dengan sudut 45° . Tegakkan gelas ukur sambil digoyang dengan cepat agar permukaannya rata. Replikasi 3× lalu tentukan nilai rata-ratanya (11).

$$\rho \text{ Nyata} = \frac{W}{V}$$

Keterangan:

W : Berat total granul (gram)

V : Volume total granul (mL) (15)

Setelah diketahui volume pada berat jenis nyata, tegakkan gelas ukur yang berisi sampel. Lakukan pengetukan dengan interval 10, 50, 500 ketukan untuk mendapatkan volume mampatnya kemudian catat volume sampel dan hitung rata-ratanya (16).

$$\rho \text{ Mampat} = \frac{W}{V_t}$$

Keterangan:

W : Berat total granul (gram)

V_t : Volume setelah pengetapan (mL) (17)

d. Indeks Kompresibilitas dan Ratio Hausner

Indeks kompresibilitas dapat ditentukan dengan menghitung perbedaan antara berat jenis nyata lalu tentukan nilai rata-ratanya (11).

$$\text{Indeks Kompresibilitas} = \frac{\rho \text{ mampat} - \rho \text{ nyata}}{\rho \text{ mampat}} \times 100\%$$

Rasio hausner adalah perbandingan antara berat jenis mampat dengan berat jenis nyata lalu tentukan nilai rata-ratanya (18).

$$\text{Ratio Hausner} = \frac{\rho \text{ mampat}}{\rho \text{ nyata}}$$

Indeks kompresibilitas dengan nilai ≤ 10 sudah dapat dikatakan paling baik sifat alirnya sedangkan ratio hausner dengan rentang nilai 1,2 – 1,3 memiliki sifat alir paling baik (18,19).

e. Distribusi Ukuran Partikel

Pengujian dilakukan menggunakan *sieve shaker* dengan sampel 25 gram. Masukkan sampel ke dalam ayakan dan jalankan pengayak selama dua puluh menit dengan kecepatan 50 rpm. Susunan ayakan berikutnya adalah 40, 60, 80, dan 150. Dibuat kurva histogram antara ukuran partikel (sumbu x) dan persen fines (sumbu y), dan timbang sampel pada masing-masing ayakan (20).

$$\% \text{ Fines} = \frac{\text{Berat serbuk halus yang di dapat}}{\text{Berat gram awal}} \times 100\%$$

Persen *fines* didapat $\leq 10\%$ dan kurvanya berbentuk seperti lonceng (11).

2.3. Evaluasi Tablet

a. Uji Keseragaman Bobot

Sepuluh tablet ditimbang lalu dihitung bobot rata-ratanya. Kemudian dibandingkan dengan bobot rata-rata tablet. Untuk tablet dengan bobot lebih dari 300 mg, tidak boleh ada lebih dari 2 tablet yang bobotnya lebih dari 5% dari rata-rata dan tidak ada satu tablet pun yang bobotnya lebih dari 10% dari rata-rata dengan nilai CV kurang dari 5% (21).

b. Uji Keseragaman Ukuran

Alat yang digunakan adalah jangka sorong. mengukur 10 tablet yang diambil secara acak (bagian atas, tengah, bawah) dari wadah tablet. Diawali dengan mengukur tebal tablet sebagai acuan dan dilanjutkan pengukuran diameter tablet. Syarat keseragaman ukuran adalah diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali tebal tablet (21).

c. Uji Kekerasan Tablet

Satu persatu tablet diletakkan pada bagian *plate* tengah alat, lalu alat ditekan, parameter pengukuran bisa dilihat pada jarum penunjuknya (22). Persyaratan kekerasan tablet 4-8 kgf (22).

d. Uji Waktu hancur

Alat yang digunakan adalah *desintegrator*. Masukkan 6 tablet ke dalam tabung, tiap 1 tabung diisi 1 tablet. Gunakan air bersuhu 37°C sebagai media. Dijalankan dan dihitung waktu hancur tablet. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa, kecuali fragmen yang berasal dari zat penyalut. Persyaratan waktu hancur tablet ≤ 15 menit (21).

e. Uji Kerapuhan

Alat yang digunakan disebut *friability tester*

tablet dari debu ditimbang (W_0 gram), masukan tablet ke dalam alat, putar alat selama 4 menit dengan kecepatan putar 25 rpm, keluarkan tablet, bersihkan dari debu dan ditimbang kembali. Batas kerapuhan yang diperoleh maximum 0,8% (23).

$$\text{Friabilitas} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

Keterangan :

W_1 = Berat 10 tablet sebelum evaluasi (gram)

W_2 = Berat 10 tablet setelah evaluasi (gram)

Syarat kerapuhan di atas 1 % menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (23).

2.4. Pengolahan Data Statistika

Melakukan uji normalitas dan homogenitas. Jika nilai sig $>0,05$ maka sampel terdistribusi normal dan homogen, sedangkan jika nilai sig $<0,05$ maka sampel terdistribusi tidak normal atau homogen (24,25). Melakukan uji *independent t-test* untuk data yang terdistribusi normal dan homogen, sedangkan uji *mann-whitney* untuk data yang terdistribusi tidak normal atau homogen. Jika nilai signifikan $>0,05$ maka tidak mempunyai pengaruh yang signifikan dan jika nilai signifikan $<0,05$ maka mempunyai pengaruh yang signifikan (26,27).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi koproses, meliputi distribusi ukuran partikel, uji kadar air, uji kecepatan alir, sudut istirahat, berat jenis nyata dan mampat, indeks

kompresibilitas dan *ratio hausner* (5), kemudian dilanjutkan evaluasi tablet yang meliputi, keseragaman bobot tablet, keseragaman ukuran tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet. Setelah didapatkan hasil evaluasi koproses beserta tablet kitosan lalu dilanjutkan dengan uji statistik parametrik menggunakan metode *Independent sample t-test*.

Uji kadar air merupakan cara pengujian untuk mengukur kadar air dengan prinsip yaitu air yang terkandung dalam suatu sediaan akan menguap bila bahan tersebut dipanaskan pada suhu 105°C selama waktu tertentu (28). Hasil kadar air dapat dilihat pada tabel 3 menunjukkan bahwa F1 dan F2 masuk dalam rentang 2-5% (10). Kemampuan suatu eksipien dalam mengabsorpsi air berbeda-beda, tergantung kepada jumlah awal kandungan air terhadap bahan, suhu, dan kelembapan relatif udara sekitar dimana eksipien tersebut berada (29).

Kecepatan alir dilakukan untuk mengetahui waktu alir yang diperlukan dari sejumlah granul melalui lubang corong dalam waktu tertentu. Dengan mengukur waktu alirnya, maka dapat diketahui kecepatan alir dari suatu granul tersebut (30). Hasil kecepatan alir dapat dilihat pada Tabel 3 menunjukkan hasil $\geq 10\text{g/detik}$. Semakin tinggi nilai kecepatan alirnya maka membuat bobot dan dosis tablet yang dihasilkan lebih seragam (13).

Tabel 3. Hasil Evaluasi Rata-Rata Eksipien Koproses

Evaluasi	Formula	
	F1	F2
1. Kadar Air (%)	4,3 $\pm$ 0,57	5 $\pm$ 0
2. Kecepatan Alir (g/detik)	14,05 $\pm$ 2,05	26,43 $\pm$ 9,25
3. Sudut Istirahat ($^\circ$)	20,43 $\pm$ 3,47	23,38 $\pm$ 2,75
4. Berat Jenis Nyata (g/mL)	0,4633 $\pm$ 0,01	0,3877 $\pm$ 0,03
5. Berat Jenis Mampat (g/mL)	0,600 $\pm$ 0,02	0,488 $\pm$ 0,03
6. Indeks Kompresibilitas (%)	23 $\pm$ 3,95	20 $\pm$ 6,24
7. <i>Ratio Hausner</i>	1,3 $\pm$ 0,10	1,3 $\pm$ 0,07

Sudut istirahat adalah pengujian yang berguna untuk menilai apakah granul yang didapatkan dapat mengalir dengan baik, sehingga saat formulasi granul yang diperoleh dapat mengalir dengan baik ke dalam die dan menjamin keseragaman bobot granul pada saat proses pengempaan tablet (15). Hasil sudut istirahat dapat dilihat pada tabel 3

menunjukkan bahwa sudut yang didapat $<25^\circ$ dan dapat dikatakan memiliki sifat alir paling baik (14). Sudut istirahat tidak terlalu berkorelasi dengan kecepatan alir. Sudut istirahat terendah yang menggambarkan sifat alir terbaik justru dimiliki oleh serbuk yang mengalir paling lambat (13).

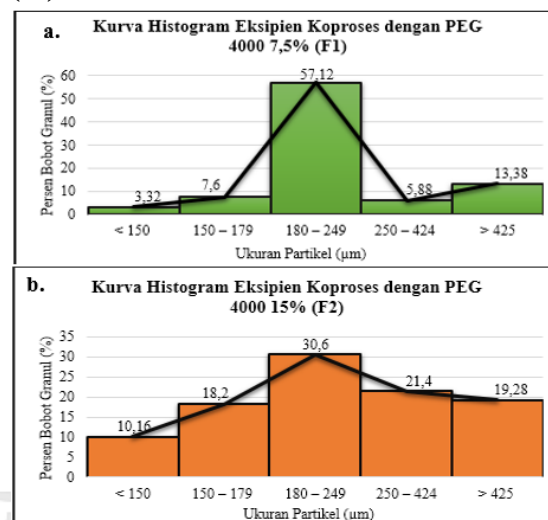
Berat jenis nyata merupakan berat sampel-

yang dibagi dengan volume sampel tanpa ruang antar partikel dan ruang intra partikel. Makin tinggi nilai berat jenis nyata maka semakin banyak ruang kosong intra partikel yang dimiliki granul. Hasil berat jenis nyata dapat dilihat pada Tabel 3. Berat jenis mampat (*tapped density*) dilakukan dengan mengamati perubahan volume sebelum dan volume setelah pengetapan. Hasil berat jenis mampat dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil yang diperoleh pada pengujian berat jenis nyata dan mampat digunakan untuk menghitung nilai kompresibilitas dan *ratio hausner* (15).

Indeks kompresibilitas berguna untuk mengukur kepadatan bubuk, granul, dan zat curah lainnya. Tablet dengan nilai persen kompresibilitas yang tinggi akan lebih mudah dikempa, sehingga menghasilkan tablet yang lebih kompak dibandingkan dengan formulasi dengan nilai persen kompresibilitas yang tinggi dan kompresibilitas yang tinggi (15). Hasil indeks kompresibilitas dapat dilihat pada tabel 3 menunjukkan hasil yang memasuki rentang 16-25% dan dapat dikatakan memiliki sifat alir yang cukup baik. Nilai indeks kompresibilitas dipengaruhi beberapa faktor, diantaranya : ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, dan bentuk partikel (18). *Ratio Hausner* adalah salah satu nilai yang digunakan untuk memprediksi karakteristik aliran (sifat alir) suatu massa cetak (11). Hasil *ratio hausner* dapat dilihat pada tabel 3 menunjukkan hasil yang memasuki rentang 1,2 – 1,3 dan memiliki sifat alir paling baik (19).

Distribusi ukuran partikel dilihat pada *fines* atau serbuk halus dimana merupakan partikel serbuk yang dapat melewati ayakan no 80 mesh dengan ukuran partikel $<180 \mu\text{m}$ (22). Hasil %*fines* yang didapatkan sebesar $3,32 \pm 0\%$ untuk F1 sedangkan untuk F2 sebesar $10,16 \pm 0\%$, hal ini menunjukkan bahwa F2 tidak memenuhi persyaratan dikarenakan %*fines* yang didapat $\geq 10\%$ (23). Sifat alir yang dihasilkan semakin baik jika granul dengan ukuran partikel yang lebih besar memiliki distribusi ukuran partikel yang lebih baik (31). Hasil kurva histogram dapat dilihat pada Gambar 1 yang berbentuk seperti lonceng (11). Presentase *fines* yang didapat diplot dengan ukuran partikel (mesh) yang kemudian menghasilkan kurva histogram dimana memberikan gambaran tentang distribusi ukuran partikel, dari kurva tersebut dapat terlihat pada ukuran partikel (*fines*) berapa yang sering muncul atau terjadi

terhadap sampel yang disebut juga dengan modulus (32).



Gambar 1. Kurva Histogram Eksipien Koproses : (a) PEG 4000 7,5% dan (b) PEG 15%

Secara fisik tablet kitosan cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) (Gambar 2) yang dibuat tidak mengalami *capping* (terbelah). Tablet berbentuk bulat berwarna kekuningan, tidak terlihat *mottling* (warna tablet tidak merata), terdapat *cracking* (retak kecil dan halus pada dinding samping beberapa tablet) baik pada F1 maupun F2. Keseragaman bobot adalah uji yang dilakukan untuk menyerasakan bobot tablet agar dosis setiap tablet menjadi seragam. Berdasarkan uji keseragaman bobot tablet (tabel 4) rata-rata bobot yang didapat, yaitu : $337 \pm 10,59 \text{ mg}$ (F1) dan $346 \pm 14,3 \text{ mg}$ (F2). Sehingga dapat disimpulkan F1 dan F2 memenuhi persyaratan (21).



Gambar 2. Tablet Kitosan Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla serrata*) : (a) F1 dengan PEG 7,5% dan (b) F2 dengan PEG 15%

Uji keseragaman ukuran sediaan tablet harus dilakukan dengan jangka sorong karena perubahan ketebalan yang terjadi selama percetakan tablet menunjukkan bahwa ada masalah dengan aliran massa cetak atau pengisi granul ke dalam die (33). Rata-rata diameter tablet (Tabel 4) pada F1=

1,2312±0,04 cm dengan rata-rata tebal tablet= 0,3125±0,01 cm, sedangkan rata-rata diameter tablet F2 = 1,00771±0,00 cm dengan rata-rata tebal tablet = 0,3094±0,01 cm. Jadi F1 dan F2 tidak memenuhi kriteria keseragaman ukuran, dimana diameter tablet lebih dari 3 kali tebal tablet (21).

Tabel 4. Hasil Evaluasi Tablet Kitosan Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla serrata*)

Evaluasi	Formula	
	F1	F2
1. Keseragaman Bobot Tablet (mg)	337±10,59	346±14,3
2. Keseragaman Ukuran Tablet (Cm)	Diameter 1,2312±0,04	Diameter 1,0077±0,00
	Tebal 0,3125±0,01	Tebal 0,3094±0,01
3. Kekerasan Tablet (Kgf)	6,3±0,35	6,65±0,85
4. Waktu Hancur Tablet (Menit)	13,08±0	18,42±0
5. Kerapuhan Tablet (%)	2,05±0	1,15±0

Tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa adalah dua faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet. Uji kekerasan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap tekanan mekanik seperti goncangan, kikisan, dan keretakan yang terjadi selama pembungkusan, pengangkutan, dan pemakaian. Hasil evaluasi menunjukkan (Tabel 4) bahwa tablet F1 dengan rata-rata 6,3±0,35 kgf dan F2 6,65±0,85 kgf. Sehingga kedua formula tablet yang diuji memenuhi persyaratan yang ditetapkan karena rata-rata kekerasan tablet yang diuji memasuki rentang 4-8 kgf (22). Tablet dengan kekerasan ≤4 kgf akan didapatkan tablet yang cenderung rapuh, sedangkan kekerasan tablet ≥8 kgf akan didapatkan tablet yang cenderung keras (21).

Uji waktu hancur didefinisikan sebagai jumlah waktu yang diperlukan untuk tablet dihancurkan dalam medium yang tepat sehingga tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa alat pengujian. Sifat fisik bahan yang dikempa, kekerasan, dan kerapuhan tablet adalah komponen yang berpengaruh. Penambahan tekanan selama proses pencetakan meningkatkan kekerasan tablet dan mengurangi porositasnya. Kekerasan tablet akan mencegah cairan masuk ke pori-porinya, yang memperpanjang waktu tablet hancur. Hasil evaluasi waktu hancur (tabel 4) menunjukkan rata-rata 13,08±0 menit (F1) dan waktu hancur rata-rata 18,42±0 menit (F2). Maka dapat disimpulkan hanya F1 saja yang memenuhi persyaratan waktu hancur tablet ≤15 menit (21).

Ketahanan tablet terhadap goncangan selama proses pembuatan, pengemasan, dan pendistribusian diukur dengan alat penguji friabilator. Penampilan dan kadar dalam tablet dipengaruhi oleh kerapuhan. Dengan presentase kerapuhan yang lebih tinggi, massa tablet yang hilang meningkat. (7). Faktor yang mempengaruhi antara lain banyaknya kandungan serbuk (*Fines*). Hasil evaluasi (tabel 4) menunjukkan nilai kerapuhan 2,05%±0 (F1), dan 1,115%±0 (F2). Kerapuhan di atas 1 % menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (23). Maka dapat disimpulkan bahwa F1 dan F2 tidak memenuhi persyaratan. Penggunaan PEG pada koproses sebagai pengikat dengan konsentrasi 15 % (F2) memiliki nilai kerapuhan lebih kecil dibandingkan dengan konsentrasi 7,5% (F1), namun F1 memenuhi waktu hancur tablet sedangkan F2 tidak memenuhi. Perubahan formulasi tablet diperlukan dengan mengubah konsentrasi PEG 4000 atau dengan mengganti dengan pengikat lainnya. Perlu dicoba untuk menggunakan metode lain misalnya metode granulasi kering serta pengecekan suhu dan kelembaban area cetak tablet yang sesuai secara berkala agar diharapkan mampu mempertahankan kelembaban massa cetak sehingga menghasilkan tablet yang baik (tidak cacat), dan memenuhi semua parameter ujinya. PEG 4000 pada F2 dengan konsentrasi yang lebih tinggi yaitu 15%, berpengaruh dalam meningkatkan ikatan interpartikel ketika diberikan ketukan yang menyebabkan dapat menahan bentuk dan ukuran partikel lebih baik daripada konsentrasi PEG 4000

7,5% pada F1. Hal ini menyebabkan tablet F2 memiliki kerapuhan yang lebih rendah dari tablet F1, namun waktu hancur tablet F2 menjadi lebih lama (56).

Pengolahan data statistik dilakukan menggunakan aplikasi SPSS untuk evaluasi koproses (kadar air, kecepatan alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas, dan *ratio hausner*) serta tablet kitosan (keseragaman bobot tablet, keseragaman ukuran tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet) dengan menggunakan metode *independent t-test* yang bertujuan untuk menunjukkan seberapa jauh pengaruh variabel *independent* atau bebas (Konsentrasi PEG 4000) terhadap variabel *dependent* atau terikat (Hasil Evaluasi) dengan menggunakan 2 sampel (PEG 4000 7,5% dan PEG 4000 15%) (34).

Uji normalitas yang digunakan menggunakan metode *shapiro wilk* dengan tujuan untuk menguji apakah dalam sampel regresi, variabel pengganggu atau residual sudah terdistribusi normal atau tidak. Hasil data normalitas dengan nilai sig >0,05 maka dinyatakan data terdistribusi normal untuk evaluasi kadar air, kecepatan alir, indeks kompresibilitas, *ratio hausner*, dan keseragaman bobot dengan nilai sig berturut-turut : 1,000 ; 0,608 (F1) & 0,485 (F2) ; 0,951 (F1) & 0,644 (F2) ; 0,894 (F1) & 0,571 (F2) ; 0,111 (F1) & 0,732 (F2) (24). Sedangkan untuk evaluasi yang tidak normal, meliputi : sudut istirahat, keseragaman ukuran, dan kekerasan tablet dengan nilai sig berturut-turut : 0,000 (F1) & 0,000 (F2) ; 0,001 (F1) & 0,01 (F2) ; 0,001 (F1) & 0,036 (F2).

Selain uji normalitas terdapat uji homogenitas dengan menggunakan metode *levane test* yang bertujuan sebagai bahan acuan untuk menentukan keputusan uji statistik. Hasil data homogenitas dapat dengan nilai sig >0,05 maka dinyatakan data terdistribusi homogen untuk evaluasi yang meliputi : kadar air, kecepatan alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas, *ratio hausner*, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, dan kekerasan tablet dengan nilai sig berturut-turut : 0,116 ; 0,075 ; 0,551 ; 0,423 ; 0,427 ; 0,127 ; 0,159 ; 0,245 (25).

Untuk data yang terdistribusi normal dan homogen, pengolahan data statistik dilanjutkan dengan *independent t-test*. Untuk data yang tidak terdistribusi normal atau homogen, metode *Mann Whitney* digunakan. Hasil data *independent t-test*

didapatkan nilai sig. yaitu untuk evaluasi yang meliputi : kadar air (0,158), kecepatan alir (0,086), indeks kompresibilitas (0,617), *ratio hausner* (0,649), dan keseragaman bobot (0,5). Sedangkan hasil uji dengan *Mann whitney test* dengan nilai sig yaitu untuk evaluasi yang meliputi : sudut istirahat (0,261), keseragaman ukuran (0,290), dan kekerasan tablet (0,391). Berdasarkan hasil tersebut maka secara parsial konsentrasi PEG 4000 tidak mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap hasil evaluasi koproses serta evaluasi tablet kitosan, hal tersebut ditunjukkan hasil sig yang didapat sebesar >0,05 (25).

4. KESIMPULAN

Tablet kitosan dari cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) menggunakan metode kempa langsung dapat diformulasikan dari koproses (laktosa – primogel - PEG 4000 konsentrasi 7,5% dan 15%) namun masih belum memenuhi uji kerapuhan. Berdasarkan hasil uji statistik evaluasi koproses dan tablet kitosan dari cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*) menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara PEG 4000 7,5% (F1) dengan PEG 15% (F2) sebagai pengikat terhadap karakteristik koproses dan tablet kitosan dari cangkang kepiting bakau (*Scylla serrata*).

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada institusi Akademi Farmasi Surabaya atas hibah penelitian internal, serta sarana dan prasarana yang diberikan untuk menyelesaikan penelitian ini.

6. PENDANAAN

Penelitian ini didanai oleh Pendanaan Penelitian Internal Akademi Farmasi Surabaya.

7. KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan antar penulis dalam naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Safitri NRD, Dali S, Fawwaz M. Isolasi Kitosan dari Limbah Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla serrata*) dan Aplikasinya terhadap Penyerapan Trigliserida. As-Syifaa. 2016;08(02):2.
2. Kusuma SH. Kemampuan Kitin Dari Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla spp*) Dalam Menurunkan Kadar Kolesterol Jeroan Sapi. Vol. 1, Jurnal Ilmiah Mahasiswa Pendidikan Biologi. 2016 Aug.
3. Imtihani HN, Permatasari SN, Prasetya RA. In Vitro Evaluation of Cholesterol-Reducing Ability of

- Chitosan from Mangrove Crab (*Scylla serrata*) Shell Solid Dispersion using PVP K-30 as a Carrier. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2021;7(2):99–109.
4. Parikh DM. Handbook of pharmaceutical granulation technology. 2nd ed. Taylor & Francis Group L, editor. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. 194 – 198 p.
 5. Suherman H. Pengaruh Penggunaan Variasi Konsentrasi Laktosa Pada Formula Tablet Prednisolone. *Viva Med*. 2017;1:44–65.
 6. Agustina. Pengaruh Pemberian Kitosan Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus (*Sprague-dawley*) yang Diberi Pakan Tinggi Asam Lemak Trans. *Inst Pertan Bogor*. 2014;1–31.
 7. Sulaiman. Eksipien Untuk Pembuatan Tablet Dengan Metode Kempa Langsung. 2020;3(2):64–76.
 8. Puspita PA., Dewantara IGN., Arisanti CI. Formulasi Tablet Parasetamol Kempa Langsung Menggunakan Eksipien Co-processing dari Amilum Singkong Partially Pregelatinized dan Gom Akasia. *Farm Udayana*. 2013;2(3):28–34.
 9. SNI 01-2891-1992. Cara uji makanan dan minuman. Jakarta: Badan Standarisasi Nasional; 1992.
 10. Salman AD, Hounsflow MJ, Seville JPK. Handbook of Powder Technology Granulation. 11th ed. Williams JC, Allen T, editors. Elsevier; 2007.
 11. Michael E. Aulton KMG. Aulton's Pharmaceutics : The Design and Manufacture of Medicines. Fifth. Aulton ME, Taylor KMG, editors. Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier; 2018.
 12. Diyya ASM, Thomas NV. FORMULATION AND EVALUATION OF METRONIDAZOLE EFFERVESCENT GRANULES. *Int J Pharm Sci Res*. 2018;9(6):2525–9.
 13. Kelana AS, Kusuma AP, Indrati O. Formulasi dan Evaluasi Tablet Kaptopril Menggunakan Amilum Umbi Talas dan HPMC yang Dimodifikasi Sebagai Pengisi dan Pengikat Metode Kempa Langsung. *J Eksakta*. 2018;18(1):8–18.
 14. W S, Hoag, Lim HP. Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets. 3rd Editio. CRC Press; 2008.
 15. Devi LAS, Shodiquna QA, Eni NWSD, Arisanti CIS, Samirana PO. Optimasi Konsentrasi Polivinil Prolidon (PVP) sebagai Bahan Pengikat terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb*). *J Farm Udayana*. 2018;7(2):45–52.
 16. Kalalo T, Yamlean PVY, Citraningtyas G. PENGARUH PENGGUNAAN PATI KULIT NANAS (*Ananas comosus* (L.) Merr.) SEBAGAI BAHAN PENGIKAT PADA GRANUL CTM. *Pharmacon*. 2019;8(1):203–13.
 17. Permatasari J, Lestari U, Widyastuti R. ISOLASI DAN UJI SIFAT FISIKOKIMIA PATI DARI BIJI KARET (*Hevea brasiliensis*). *Farmasains*. 2018;5(1):9–14.
 18. Chandira MR, Bhowmik D, Yadav R, Jayakar B, Kumar KPS. Formulation and Evaluation The Oral Tablets Ibuprofen. 2012;1(9):32–43.
 19. Lieberman HA, Lachman L. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Volume 1. Second Edi. New York: Marcel Dekker, Inc; 1989.
 20. Amaliya S. Pengaruh Penggunaan Gelatin dari Kulit Kambing Etawah sebagai Bahan Pengikat pada Pembuatan Tablet Parasetamol Secara Granulasi Basah. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah; 2018.
 21. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1995.
 22. Kesehatan M (Republik I. Farmakope Indonesia 5 Jilid 2. 2014.
 23. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teori dan praktek farmasi industri 1. III. Jakarta: UI Press; 1994.
 24. Siregar S. Statistik Parametrik untuk Penelitian Kuantitatif Dilengkapi dengan Perhitungan Manual dan Aplikasi SPSS Versi 17. Jakarta: Bumi Aksara; 2014.
 25. Widiyanto J. SPSS for Windows Untuk Analisis Data Statistik dan Penelitian. Surakarta: BP-FKIP UMS; 2010.
 26. Walpole RE, Myers RH. Ilmu peluang dan statistika untuk insiyur dan ilmuwan. 4th ed. Bandung: ITB PRESS; 1995.
 27. Supranto J. Statistik Teori Dan Aplikasi. Keenam. Jakarta: Erlangga; 2000.
 28. Prasetyo TF, Isdiana AF, Sujadi H. Implementasi Alat Pendeteksi Kadar Air Pada Bahan Pangan Berbasis Internet Of Things. *SMARTICS J*. 2019;5(2):81–96.
 29. Wade A, Weller PJ. Handbook of pharmaceutical excipients. Second. Washington: The American Pharmaceutical association; 1994.
 30. Laili N, Komala AM, Maulida H, Suprpto. Optimasi Konsentrasi Amylum Sagu (*Metroxylon rumphii*) sebagai Co-Processed pada Pembuatan Tablet Teofilin. *Pharmacon J Farm Indones*. 2017;14(2):72–80.
 31. Winarti W, Kartiningsih, Djamil R, Zaidan S, Nugrahaini I. Formulasi Sediaan Tablet Ekstrak Sambung Nyawa (*Gynurae procumbens*

- (Lour). Merr) sebagai Kandidat Antidiabetes. 2016;14(2):240–5.
32. Martin A. Farmasi Fisik (Dasar-Dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetik 2). II. Jakarta: UI Press; 1993.
33. Ningsi S, Leboe DW, Aeni Q. STUDI KEMAMPUAN PATI BIJI ALPUKAT (Persea americana Mill) PREGELATINASI SEBAGAI BAHAN PENGHANCUR PADA TABLET PARACETAMOL KEMPA LANGSUNG. JF FIK UINAM. 2016;4(3):106–13.
34. Hidayat B, Indriani F, Muliadi. IMPLEMENTASI INDEPENDENT T-TEST PADA APLIKASI PEMBELAJARAN MULTIMEDIA RAGAM DAN GERAK SENI TARI DAERAH KALIMANTAN SELATAN. Kumpul J Ilmu Komput. 2015;02(01):11–21.

