

REVIEW JURNAL: FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN GRANUL BAHAN ALAM

Dwita Asherlia¹, Kevin Efraim Lian¹, Rosa Virginia Kiik¹, Naida Kasihtheisya¹, Muhamad Reza Pahlevi^{2*}, Reza Pratama²

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jawa Barat, Indonesia

²Kelompok Keilmuan Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jawa Barat, Indonesia

muhamad.rezapahlevi@bku.ac.id

Diserahkan 10/07/2024, diterima 25/11/2024

ABSTRAK

Bahan alam merupakan bahan dari alam baik yang mengalami proses pengolahan ataupun tidak dengan untuk tujuan kesehatan, sumber alam yang digunakan bisa didapatkan dari tumbuhan, hewan, maupun mineral. Berdasarkan survey yang dilakukan oleh WHO diketahui bahwa sebesar 88% bahan alam digunakan sebagai obat. Sedangkan, di Indonesia menurut survey data Riskesdas, bahan alam yang digunakan sebagai obat pada tahun 2018 sebesar 48%. Bahan alam yang digunakan biasanya diolah menjadi produk granul. Review jurnal dilakukan dengan mengumpulkan beberapa sumber data primer yaitu artikel jurnal pada situs resmi PubMed dan Sinta dengan tahun publikasi 2010-2024. Formulasi yang banyak digunakan untuk membuat granul yaitu granulasi basah dan granulasi kering yang diformulasikan dengan penambahan bahan excipien berupa pengisi, pemanis, pengikat, penghancur, pelicin (glidant, lubrikan dan antiadherent). Evaluasi yang dilakukan diantaranya uji kelembaban, organoleptik, laju alir, sudut istirahat, densitas dan kompresibilitas, distribusi ukuran partikel, uji disolusi, uji pH, uji volume tuang, uji volume guncang, uji waktu dispersi, uji kerapuhan, uji porositas, uji waktu larut, uji susut pengeringan granul, indeks kompresibilitas dan rasio Hausner.

Kata Kunci: Bahan alam, Evaluasi, Formulasi, Granul,

ABSTRACT

Natural ingredients are processed or unprocessed materials and used for health purposes, can be derived from plants, animals, or minerals. The use of natural medicines in Southeast Asia according to a WHO survey is known to be 88% while, in Indonesia based on a survey of Riskesdas data, the use of natural medicines in 2018 was 48%. The natural materials used are usually processed into granule products. Journal reviews are carried out by collecting several primary data sources, namely journal articles on the official PubMed and Sinta websites with the year of publication 2010-2024. Formulations that are widely used to make granules are wet granulation and dry granulation with additional ingredients in the form of fillers, sweeteners, binders, crushers, lubricants (glidants, lubricants and antiadherents). The evaluations carried out included humidity tests, organoleptics, flow rate, rest angle, density and compressibility, particle size distribution, disolution test, pH test, pour volume test, shake volume test, dispersion time test, brittleness test, porosity test, soluble time test, granule drying shrinkage test, compressibility index and Hausner ratio.

Keywords: Formulation, Evaluation, Granule, Natural material

PENDAHULUAN

Tanaman herbal adalah bahan alam dari tanaman yang telah melewati beberapa riset dan terbukti mengandung senyawa metabolit sekunder dan dapat berupa kandungan minyak esensial sehingga dapat dijadikan sebagai obat herbal ataupun produk yang berfungsi sebagai larvasida alami (Badaring et al., 2020).

Bahan alam merupakan bahan dari alam yang melewati proses pengolahan atau tidak dan biasanya digunakan untuk tujuan kesehatan. Bahan alam tersebut biasanya berasal dari hewan, tumbuhan, atau mineral (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Penggunaan produk obat herbal dan suplemen telah meningkat secara signifikan. Berdasarkan survey yang dilakukan oleh WHO, penggunaan bahan alam sebagai obat memiliki persentase sebesar 88%. Penggunaan bahan alam sebagai obat oleh masyarakat di Indonesia berdasarkan survey data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tergolong tinggi dengan persentase tahun 2018 sebesar 48%. Beberapa produk obat bahan alam ini diedarkan di pasaran dalam bentuk sediaan granul serbuk (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Ekstraksi merupakan salah satu cara untuk mendapatkan ekstrak atau sari dari suatu tanaman. Ekstraksi adalah metode pemisahan zat berdasarkan perbedaan kelarutan antara dua cairan yang tidak saling larut, biasanya antara air dan pelarut lainnya serta pelarut organik. Pelarut yang tepat merupakan faktor penting dalam proses ekstraksi (Badaring et al., 2020). Ciri pelarut yang digunakan untuk melarutkan bahan alam yaitu mampu melarutkan zat yang ditargetkan, mempunyai titik didih rendah, relatif murah, tidak menimbulkan keracunan, dan tidak mudah terbakar (Agustien & Susanti, 2021). Metode ekstraksi terbagi menjadi dua cara, yaitu

cara dingin seperti maserasi dan perkolasi, serta cara panas seperti refluks, sokletasi, infus, dekok, dan digesti (Wijaya et al., 2018).

Metode ekstraksi yang paling sering digunakan yaitu maserasi, karena keuntungannya seperti biaya ekstraksi relatif lebih murah, penggunaan alat yang lebih sederhana, serta tanpa pemanasan sehingga merupakan metode yang baik untuk ekstraksi senyawa dengan sifat tidak tahan panas (termolabil) (A. Nugroho, 2017).

Ekstraksi dengan cara panas yaitu sokletasi juga metode yang banyak digunakan karena praktis dan nyaman. Prinsip dari sokletasi berdasarkan pemanasan dan penyarian menggunakan pelarut secara kontinyu. Proses sokletasi berlangsung secara terus menerus menyebabkan sampel secara berkesinambungan terkena efek mekanik dan kimia dari pelarut sehingga proses ekstraksi berjalan dengan efisien dan waktu yang lebih singkat (A. Nugroho, 2017).

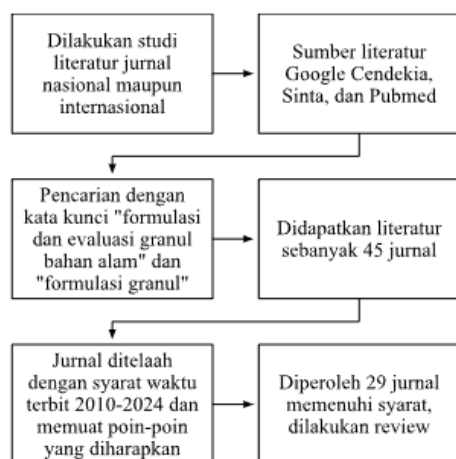
Proses pembuatan granul biasanya disebut granulasi. Proses granulasi dapat dibagi menjadi tiga metode yaitu metode basah, kering (dikenal juga dengan metode *slugging*) dan metode lain (*humidification, prilling, melt pelletization*). Granulasi basah merupakan metode granulasi dengan cara menambahkan cairan ke dalam serbuk atau campuran serbuk yang terdapat dalam suatu wadah, dilengkapi dengan pengadukan untuk menghasilkan granul. Sedangkan dalam pembuatan granulasi kering tidak adanya penambahan cairan kedalam campuran serbuk yang digunakan (Elisabeth et al., 2018).

Pembuatan granul membutuhkan zat tambahan agar memenuhi persyaratan formulasi. Dalam metode granulasi basah, pengikat berfungsi untuk memperbesar ukuran partikel sehingga granul dapat terbentuk dengan baik, yang penting untuk mendapatkan sifat aliran yang optimal selama proses pembuatan. Bahan

tambahan lain yang digunakan dalam pembuatan formulasi meliputi pengisi, disintegran, lubrikan, dan glidant (Elisabeth et al., 2018).

Berdasarkan kajian diatas, maka review ini dilakukan untuk memahami formulasi dan evaluasi sediaan granul berbasis bahan alam, karena meningkatnya penggunaan bahan alam sebagai bahan obat. Tujuannya adalah mengidentifikasi metode formulasi terbaik dan mengevaluasi kualitas granul berdasarkan standar yang ada. sehingga harapannya hasil yang didapat dan dilampirkan dalam jurnal ini dapat dijadikan ajuan dalam mengembangkan sediaan farmasi berbasis bahan alam, memberikan panduan praktis, dan memastikan kualitas granul yang memenuhi standar.

METODE PENELITIAN



Berdasarkan hasil review terkait dengan formulasi granul menggunakan bahan alam, dapat dinyatakan bahwa terdapat metode granulasi basah dan granulasi kering yang digunakan. Metode granulasi basah mempunyai ciri khas yaitu penggunaan pembasah contohnya air dan alkohol. Tahapan dalam proses granulasi basah diawali dengan proses zat aktif dan zat tambahan masing-masing ditimbang dan dicampurkan, pembuatan masa kepal granul dengan menambahkan air atau alkohol, adonan lembab diayak menjadi granul,

kemudian diturunkan kadar air granul dengan cara pengeringan, granul yang sudah kering diayak, lalu ditambahkan bahan pelumas dan pembuatan tablet dengan kompresi (Fitriyano et al., 2023). Kompresibilitas dan sifat alir yang kurang baik dari zat aktif, tahan panas dan lembab serta bahan yang bersifat polimorfisme terhadap tekanan berlebih merupakan alasan pemilihan metode granulasi basah.

Granulasi kering merupakan metode granulasi dengan memberi tekanan tinggi pada massa serbuk sehingga serbuk menjadi tablet besar yang dengan bentuk tidak beraturan, selanjutnya melewati proses penggilingan dan pengayakan hingga diperoleh granul dengan ukuran partikel tertentu. Keuntungan dari granulasi kering ini tidak memerlukan panas dan lembab dalam proses granulasi (Depkes RI, 2020).

Dalam pembuatan obat dengan metode granulasi basah dan kering, terdapat beberapa zat tambahan untuk membantu memperbaiki tampilan tablet, menambah bobot tablet, memperbaiki rasa dari zat aktif, memperbaiki sifat alir serta kompresibilitas dan kelarutan zat aktif serta membantu waktu hancur. Zat tambahan seperti pengisi, penghancur, pengikat, glidan, lubrikan, antiadherent, penambah kelarutan sering digunakan dalam formulasi sediaan farmasi dengan metode granulasi basah atau granulasi kering.

Zat tambahan yang digunakan sebagai pengisi berfungsi untuk meningkatkan massa suatu sediaan agar cukup untuk dikempa. Bahan pengisi memiliki ciri yaitu bersifat inert, tidak higroskopis, biokompatibel, bersifat larut dalam air, tidak mempunyai rasa, dan harga lebih murah. Contoh bahan pengisi yaitu, laktosa, selulosa dan turunannya (mikroselulosa kristalin (Avicel PH 102 dan Avicel PH 101), laktosa yang dikeringkan dengan semprot (Spray Dried Lactose), strach

Tabel 1. Formulasi dan Bahan Tambahan yang Digunakan

No	Penulis dan Tahun	Metode Formulasi	Pengikat	Pemanis	Peningkatan Kelarutan	Pengisi	Pelincir/ Pelicin	Peng-hancur
1.	(Jannah et al., 2018)	granulasi basah	PVP K-30	Laktosa		Starch 1500		
2.	(Parajuli-Baral, 2023)	granulasi basah	-	-	-	-	-	-
				Sumber asam dari asam tartrat dan asam sitrat Sumber basa dari natrium bikarbonat				
3.	(Husni et al., 2020)	granulasi basah	PVP	Aspar-tam		Laktosa		
4.	(Dipahayu et al., 2021)	granulasi basah	PVP	Sukrosa	Maltodextrin	Laktosa		Aerosil
5.	(Pratama et al., 2024)	granulasi basah	PVP CMC	Stevia	Maltodextrin	Laktosa		
6.	(Palobo et al., 2012)	granulasi basah		Aspar-tam	CMC			
				Asam sitrat dan asam tartrat berfungsi sebagai sumber asam Natrium bikarbonat digunakan sebagai sumber basa				
7.	(Rahmawati et al., 2022)	granulasi basah	PVP	Sukrosa	Maltodextrin	Laktosa		
8.	(Andriani et al., 2023)	granulasi basah	PVP	Sukrosa		Avicel PH 101	Mg. Stearat Talk	Explotab
9.	(Herliningsih et al., 2023)	granulasi basah	PVP	Aspar-tam		Laktosa		
				Sumber asam dari asam sitrat dan asam tartrat Sumber basa natrium bikarbonat				
10.	(Aslam et al., 2023)	granulasi basah		Sukrosa				
				Asam sitrat dan asam tartrat digunakna sebagai sumber asam Sumber basa dari natrium bikarbonat				
11.	(Rochmah et al., 2023)	granulasi basah	PVP Ekstrak Etanol	Laktosa		Laktosa	Mg Stearat	Avicel
12.	(Akbar, A. & Febriani. A, 2019)	granulasi basah	Gelatin			Laktosa		Pati Singkong
13.	(Suen et al., 2022)	granulasi basah	PVP	Sorbitol	Etanol 70%	Sukrosa		
14.	(Pandey et al., 2013)	granulasi basah	PVP PEG	Sakarin			Mg stearat Talk	
				Asam tartrat dan asam sitrat sebagai sumber asam Natrium bikarbonat sebagai sumber basa				
15.	(Patel et al., 2022)	granulasi basah	PEG	Aspar-tam				
				Digunakan asam sitrat dan asam tartrat sebagai sumber asam Digunakan natrium bikarbonat sebagai sumber basa				
16.	(Elisabeth et al., 2018)	granulasi basah	Pati kulit pisang gohoro			Laktosa	Mg. Stearat Talk	Explotab

17.	(Saptarini & Rahayu, 2021)	granulasi basah	PVP		Laktosa	Mg. Stearat Talk	
18	(Fitriana et al., 2010)	granulasi basah	Mucilago gelatin		Pati jagung	Mg. Stearat	Explotab
19.	(Rori et al., 2016)	granulasi basah	Larutan gelatin 10%		Laktosa	Mg. Stearat	Amilum Manihot
20.	(Anam et al., 2013)	granulasi basah dan Kerinbg	PVP	Aspar-tam	Manitol		
Sumber basa dari natrium bikarbonat Sumber asam dari asam malat, asam tartrat dan asam sitrat							
21.	(Yulisani et al., 2020)	granulasi basah	Solution gelatin		Laktosa		
22.	(Rondonuwu et al., 2017)	granulasi basah	Gelatin Pengatur pH asam sitrat		Sukrosa Manitol	Mg. Stearat	
23	(Putriana. et al., 2021)	granulasi basah	PVP		Laktosa		
24.	(Wati & Saryanti, 2019)	granulasi basah	Gelatin	Aspar-tam	Laktosa		
Sumber basa dari natrium bikarbonat Sumber asam dari asam tartrat dan asam sitrat							
25.	(Sapri et al., 2012)	granulasi basah	Mucilago pati cempedak		Laktosa	Mg. Stearat Talk	Amilum
26	(Nugroho et al., 2020)	granulasi basah		Aspar-tam	Sukrosa	Mg. Stearat	A v i c e l PH 102
Asam sitrat sebagai pengatur pH							
27.	(Sukawaty et al., 2024)	granulasi basah					
Tween 80 (pengemulsi)							
28.	(Mustarichie-Priambodo, 2019)	granulasi basah					
Asam sitrat sebagai pengatur pH							
29	(Susilowati & Adi, 2010)	granulasi basah	PVP	Aquades	Laktosa	Mg. Stearat	Explotab

1500, dan kalsium sulfat dihidrat) (Pratiwi et al., 2023).

Bahan pengikat digunakan untuk mengikat granul obat agar partikel-partikel obat kuat dan tidak mudah hancur. Dalam proses granulasi basah, bahan pengikat membutuhkan proses pelarutan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian ditambahkan kedalam campuran bahan hingga membentuk massa elastis sehingga menghasilkan granul yang baik. Larutan bahan pengikat dengan jumlah dan konsentrasi yang

sesuai ditambahkan agar dapat meningkatkan viskositas larutan, menyebabkan penurunan tegangan permukaan, membuat penurunan sudut kontak dan meningkatkan sudut kontak dan mengurangi kerapuhan pada tablet. Contoh bahan pengikat yaitu, povidone (PVP), copovidone, hidroksipropil selulosa, metil selulosa, hidroksipropil metil selulosa (hipermelos, HPMC), etil selulosa, dan natrium karboksimetil selulosa (Pratiwi et al., 2023).

Zat tambahan yang berfungsi sebagai

penghancur berperan untuk menghancurkan tablet dalam saluran cerna serta berperan dalam peningkatan disolusi granul. Penghancur beroperasi melalui beberapa mekanisme, seperti mengembang, aksi kapiler, pemulihan regangan (stain recovery), pemutusan ikatan antar partikel, dan interaksi panas. Sebagian besar dari mereka utamanya bekerja dengan cara mengembang (swelling), di mana partikel penghancur dapat memperluas volume ketika terpapar cairan, memaksa komponen dalam granul untuk terurai. Contoh bahan penghancur meliputi crospovidon, SSG/*sodium starch glycolate* (Explotab, Primojel), dan *polacrilin potassium* (Amberlite), *hidroksipropil selulosa* (HPC), *mikrokristal selulosa*, *mikrokristal selulosa* (MCC), *avicel PH 101*, dan *avicel PH 102* (Pratiwi et al., 2023).

Bahan tambahan yang termasuk sebagai pelicin yaitu glidan, lubrikan dan antiadherent. Glidan bertugas memperbaiki sifat alir granul atau serbuk. Fluiditas atau kemampuan mengalir suatu bahan tergantung pada sifat fisik dan kimianya, seperti ukuran dan distribusi partikel, kadar air, serta sifat permukaan partikel yang mempengaruhi kemampuan bahan untuk mengalir dengan lancar. Glidan mempunyai kemampuan untuk melekat pada partikel serbuk atau granul, menyebabkan perubahan pada karakteristik permukaan dan mengurangi gaya kohesi antara partikel. Contoh glidan yaitu aerosol dan carbosil. Lubrikan berfungsi untuk menurunkan gaya gesek antara dinding cetakan dan serbuk atau granul dapat mempengaruhi karakteristik tablet, seperti durasi disintegrasi yang lebih lama, disolusi yang lebih rendah, dan kekerasan tablet yang berkurang. Penggunaan lubrikan seperti magnesium stearate dan asam stearat adalah contoh bahan yang dapat mengurangi gesekan ini. Anti adheren berfungsi untuk mencegah lengketnya granul atau serbuk dengan mesin cetak tablet (punch). Contoh anti

adheren yaitu *colloidal silicon dioxide* (Pratiwi et al., 2023).

Pemanis merupakan bahan tambahan dalam pembuatan obat dengan metode granulasi yang berfungsi agar rasa tidak enak dari zat aktif dapat tertutupi oleh rasa manis dan menambah daya tarik serta kepatuhan minum obat pasien. Contoh pemanis yaitu dekstrosa, mannitol, sorbitol, maltodekstrin (Pratiwi et al., 2023). Penambah kelarutan merupakan salah satu bahan tambahan dalam formulasi granulasi yang berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari zat aktif dan untuk mengaktifkan atau meningkatkan fungsi dari pengikat granul. Contoh dari penambah kelarutan yaitu maltodextrin dan etanol 70%.

Dari hasil diperoleh bahan tambahan berdasarkan fungsinya yang paling banyak digunakan dalam formulasi yaitu:

1. PVP sebagai pengikat. Hal ini karena PVP mampu menghasilkan granul dengan kompatibilitas dan daya kompresi yang baik serta waktu disintegrasi yang lebih cepat (S et al., 2019).
2. Aspartam sebagai pemanis. Aspartam merupakan pemanis buatan yang 200 kali lebih manis dibanding sukrosa sehingga dengan sedikit jumlah aspartam dalam formulasi sudah mampu memberi rasa manis yang cukup (Ropiqa et al., 2020).
3. Laktosa sebagai pengisi. Laktosa banyak digunakan karena memiliki sifat inert hampir pada semua bahan. Selain itu, laktosa memiliki harga yang lebih murah namun mampu menghasilkan granul yang stabil serta memiliki laju pelepasan yang baik (Setiana & Kusuma, 2018).
4. Eksplotab sebagai penghancur. Eksplotab merupakan salah satu superdisintegran karena daya mengembang yang sangat tinggi sehingga granul akan lebih cepat

hancur begitu kontak dengan saluran cerna (Nofriyaldi et al., 2019).

Evaluasi

Sediaan granul perlu dilakukan evaluasi agar diketahui kualitas dari sediaan yang dibuat, sebelum akhirnya akan digunakan langsung atau masuk kedalam tahap selanjutnya. Dari berbagai jurnal dapat diketahui bahwa sediaan granul (granul instant dan granul effervescent) memiliki beberapa evaluasi yang digunakan meliputi:

Uji Kelembaban

Kadar kelembaban granul diuji dengan menggunakan alat moisture analyzer. Prosedur uji diawali dengan penimbangan sebanyak 0,5 g granul kemudian dimasukkan ke dalam alat moisture analyzer. Setelah ditunggu sampai lampu dari alat uji mati, proses uji kelembaban telah selesai (Jannah et al., 2018). Syarat uji kelembaban granul berkisar antara 2-5% (Rijal et al., 2022)

Uji organoleptik

Proses uji ini dilakukan dengan cara melihat secara langsung bentuk, warna, rasa dan bau dari sediaan yang diuji. Bentuk, warna yang dihasilkan sedapat mungkin sama antara satu dengan yang lainnya (Elisabeth et al., 2018).

Uji Laju alir

Pengujian waktu alir diawali dengan proses memasukkan granul ke dalam corong, kemudian dibuka aliran keluar agar seluruh granul mengalir keluar dari lubang corong dan membentuk timbunan diatas kertas grafik. Aliran granul baik jika waktu yang diperlukan untuk mengalirkan 150 gram granul ≤ 10 detik (Palobo et al., 2012).

Uji Sudut istirahat

Sudut istirahat diuji dengan proses mengalirkan granul secara perlahan melalui corong tegak yang dijaga agar ujungnya berada pada suatu ketinggian (h) di atas kertas grafik yang terletak di bidang horizontal, granul yang membentuk kerucut menunjukkan α sebagai sudut diam. Jika $\alpha \leq 300$, granul dapat mengalir bebas, sedangkan $\alpha \leq 400$ menunjukkan bahwa daya alir granul kurang baik (Palobo et al., 2012).

Densitas dan Kompresibilitas

Proses uji ini diawali dengan menimbang gelas ukur 25 mL. Kemudian, gelas ukur berukuran 25 mL digunakan untuk menampung granul hingga mencapai volume 25 mL. Setelah itu, berat gelas ukur 25 mL yang berisi granul dicatat. Terakhir, dilakukan pencatatan terhadap volume awal granul yang ada dalam gelas ukur 25 mL. Instrumen yang digunakan untuk uji dinyalakan sampai terjadinya hentakan. Lalu dicatat volume akhir yang didapatkan dan dihitung nilai kompresibilitasnya (Jannah et al., 2018). Syarat dari kompresibilitas yaitu $< 20\%$ (Putra et al., 2019).

Distribusi ukuran partikel

Uji ini diawali dengan menimbang 5 g granul. Dirangkai ayakan dari mesh yang paling besar hingga paling kecil. Granul dimasukkan ke dalam ayakan paling atas. Alat dinyalakan selama 5 menit. Kemudian granul yang tersisa ditimbang (Jannah et al., 2018). Uji distribusi ukuran partikel granul berfungsi untuk mengetahui bagaimana penyebaran ukuran granul (Putra et al., 2019).

Uji disolusi (uji waktu larut)

Uji ini diawali dengan melarutkan 10 gram granul ke dalam 150 ml air dingin (10°C), air biasa (27°C), dan air panas (60°C). Kemudian, semua sampel dilarutkan dengan kecepatan yang

Tabel 2. Evaluasi Sediaan Granul

No	Sumber Pustaka	Jenis Granul	Evaluasi
1	(Jannah et al., 2018)	Granul	Uji organoleptik Uji kelembaban Uji laju alir Uji sudut istirahat Uji densitas dan kompresibilitas Uji distribusi ukuran partikel
2	(Parajuli-Baral, 2023)	Granul Effervescent	Uji sudut istirahat Uji kepadatan massa Uji kompresibilitas Uji stabilitas Uji waktu larut Uji bulk
3	(Husni et al., 2020)	Granul Instan	Uji laju alir Uji sudut diam Uji kandungan lembab Uji kompresibilitas Uji waktu larut
4	(Dipahayu et al., 2021)	Granul Instan	Uji laju alir Uji kadar air Uji sudut istirahat Uji waktu melarut Uji penetapan pH
5	(Pratama et al., 2024)	Granul Instan	Uji laju alir Uji kadar air Uji kerapatan ruahan dan indeks kompresibilitas Uji waktu larut Uji penetapan pH
6	(Palobo et al., 2012)	Granul Effervescent	Uji organoleptik Uji kadar air Uji ukuran partikel Uji daya alir Uji waktu dispersi
7	(Rahmawati et al., 2022)	Granul Instan	Uji organoleptik Uji kelembaban Uji waktu alir Uji sudut istirahat Uji disolusi Uji penetapan pH
8	(Andriani et al., 2023)	Granul	Uji organoleptik Uji kecepatan alir Uji kerapatan nyata, kerapatan mampat, Uji kompresibilitas Uji kelembaban dan kadar air Uji ukuran dan distribusi ukuran granul Uji kerapuhan
9	(Herliningsih et al., 2023)	Granul Effervescent	Uji organoleptic Uji waktu alir Uji sudut istirahat Uji kemampatan granul Uji disolusi Uji pH

10	(Aslam et al., 2023)	Granul Effervescent	Uji kompresibilitas Uji sudut istirahat Uji pH Uji waktu hancur=
11	(Rochmah et al., 2023)	Granul	Uji waktu alir Uji sudut istirahat Uji kemampuan mengalir granul Uji kompresibilitas
12	(Suena et al., 2022)	Granul	Uji organoleptic Uji pH Uji kandungan lembab Uji indeks kompresibilitas Uji waktu larut Uji laju alir dan sudut diam
13	(Pandey et al., 2013)	Granul Effervescent	Uji sudut istirahat Uji bulk density Uji tap density (densitas mampat) Indeks kompresibilitas
14	(Patel et al., 2022)	Granul Effervescent	Uji sudut istirahat Uji bulk density Uji tap density (densitas mampat) Indeks kompresibilitas Nilai rasio Hausner
15	(Fitriana et al., 2010)	Grnaul	Uji waktu alir Uji susut pengeringan Uji sudut diam
16	(Rori et al., 2016)	Granul	Uji sudut diam Uji waktu alir
17	(Anam et al., 2013)	Granul Effervescent	Uji sudut istirahat Uji waktu alir Uji kemampatan granul Uji waktu larut
18	(Yulisani et al., 2020)	Granul Pati Bengkuang	Uji kompresibilitas
19	(Rondonuwu et al., 2017)	Granul	Uji kadar air Uji laju alir Uji sudut diam
20	(Putriana et al., 2021)	Granul Instan	Uji waktu alir Uji sudut istirahat Uji pH Uji volume sedimentasi Uji waktu sedimentasi Uji waktu dispersi Uji resdispersi Uji homogenitas
21	(Wati & Saryanti, 2019)	Granul Effervescent	Uji organoleptic Uji waktu alir Uji waktu hancur Uji kadar air Uji pH Uji kelarutan
22	(Elisabeth et al., 2018)	Granul	Uji organoleptic Uji waktu alir Uji sudut diam Uji kandungan lembab Bulk density

23	(Saptarini & Rahayu, 2021)	Granul	Uji kelembaban Uji sudut diam Uji waktu hancur Bulk and tapped density
24	(Akbar, A & Febriani, A. 2019)	Granul	Uji kompresibilitas
25	(Sapri et al., 2012)	Granul	Uji kadar kelembaban Uji sifat alir Uji waktu hancur
26	(Nugroho et al., 2020)	Granul	Uji susut pengeringan Uji laju alir Uji sudut diam
27	(Sukawaty et al., 2024)	Granul	Uji kelembaban Uji waktu alir Uji laju alir Uji sudut diam Uji kompresibilitas
28	(Mustarichie & Priambodo, 2019)	Granul	Uji susut pengeringan Uji laju alir Uji sudut diam Uji kompresibilitas
29	(Susilowati & Adi, 2010)	Granul	Uji waktu alir Uji sudut diam Uji kelembaban Uji susut pengeringan

sama, yaitu 400 rpm. Waktu disolusi dihitung dan dicatat mulai dari granul mulai larut hingga larut secara sempurna, menggunakan stopwatch (Rahmawati et al., 2022).

Uji pH

pH granul diukur agar diketahui derajat keasaman granul instan diukur menggunakan alat pH meter. Granul yang diuji larutkan terlebih dahulu dengan mencampur 10 gram serbuk ke dalam 150 mL air. Syarat pH larutan berada pada rentang netral antara 6-7 (Rahmawati et al., 2022).

Uji Waktu Dispersi

Waktu dispersi duji dengan cara dimasukan 100 mL air dingin dengan suhu 15-25°C kedalam gelas beker 250 mL, kemudian dimasukan 1 bungkus granul effervescent setara 5 gram kedalam air dingin. Jika granul yang diuji dapat terdispersi dalam kurang dari 5 menit, ini menunjukkan bahwa sediaan granul effervescent tersebut telah

terdispersi dengan sempurna (Palobo et al., 2012).

Rasio Hausner

Rasio Hausner merupakan perbandingan densitas mampat dan densitas nyata. Rasio Hausner berkaitan juga dengan indeks kompresibilitas (Sholikhati et al., 2022).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil review disimpulkan bahwa,

1. Mayoritas bahan alam dapat berfungsi sebagai bahan aktif atau tambahan dalam pembuatan dengan metode granulasi baik sebagai zat aktif atau zat tambahan. Proses ekstraksi yang dilakukan mayoritas menggunakan teknik maserasi dan sokhlet.
2. Metode formulasi yang digunakan untuk membuat granul dari bahan alam melibatkan penggunaan metode granulasi basah dan granulasi kering. Dalam proses ini, bahan

- tambahan seperti pengisi, pemanis, pengikat, penghancur, serta pelumas seperti glidan, lubrikan, dan antiadheren sering digunakan untuk mencapai karakteristik granul yang diinginkan.
3. Evaluasi yang dilakukan terhadap granul dari bahan alam diantaranya adalah uji kelembaban, organoleptik, laju alir, sudut istirahat, densitas dan kompresibilitas, distribusi ukuran partikel, uji disolusi, uji pH, uji volume tuang, uji volume guncang, uji waktu dispersi, uji kerapuhan, uji porositas, uji waktu larut, uji susut pengeringan granul, indeks kompresibilitas dan ratio Hausner.
 4. Keunggulan granul adalah stabilitasnya lebih tinggi dibandingkan serbuk. Dengan luas permukaan lebih kecil, granul lebih resisten terhadap kelembaban dan jarang mengalami penggumpalan selama penyimpanan. Selain itu, Granul menawarkan kepraktisan karena dapat langsung dicampurkan dengan cairan sebelum dikonsumsi, menjadikannya lebih nyaman dibandingkan bentuk cair yang memerlukan kemasan khusus. Di sisi lain, sediaan granul memiliki beberapa keterbatasan seperti, proses pembuatannya lebih rumit dibanding serbuk sehingga meningkatkan biaya produksi. Selain itu, tidak semua bahan aktif cocok dijadikan granul, terutama bahan yang tidak stabil atau sulit larut.
- #### DAFTAR PUSTAKA
- Agarwal, A., Gao, Y., Colunga Lozano, L.E., Asif, S., Bakaa, L., Ghadimi, M., Basmaji, J., Das, A., Loeb, M., Guyatt, G., 2022. Shorter versus longer durations of antibiotic treatment for patients with community-acquired pneumonia: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 12, e062428. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062428>
- Anzueto, A., Niederman, M.S., Pearle, J., Restrepo, M.I., Heyder, A., Choudhri, S.H., 2019. Erratum: Community-acquired pneumonia recovery in the elderly (CAPRIE): Efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy (Clinical Infectious Diseases (January 1, 2006) 42 (73-81)). *Clin. Infect. Dis.* 42, 1350.
- Ben-Shimol, S., Levy-Litan, V., Falup-Pecurariu, O., Greenberg, D., 2024. Evidence for short duration of antibiotic treatment for non-severe community acquired pneumonia (CAP) in children — are we there yet? A systematic review of randomised controlled trials. *Pneumonia* 4, 16–23. <https://doi.org/10.15172/pneu.2014.4/432>
- Burhan, E., 2023. Orkestrasi Menuju Eliminasi Tuberkulosis di Indonesia pada Tahun 2030.
- Carmen Pope, Bp., 2023. Levofloxacin: 7 things you should know [WWW Document]. *drugs.com*.
- Chen, C.-W., Chen, Y.-H., Cheng, I.-L., Lai, C.-C., 2021. Comparison of high-dose, short-course levofloxacin treatment vs conventional regimen against acute bacterial infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect. Drug Resist.* 1353–1361.
- Drugs.com., 2024. Levofloxacin Side Effects [WWW Document].
- Dunbar, L.M., Wunderink, R.G., Habib, M.P., Smith, L.G., Tennenberg, A.M., Khashab, M.M., Wiesinger, B.A., Xiang, J.X., Zadeikis, N., Kahn, J.B., 2021. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: A new treatment paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 37, 752–760.

- <https://doi.org/10.1086/377539>
- Furukawa, Y., Luo, Y., Funada, S., Onishi, A., Ostinelli, E., Hamza, T., Furukawa, T.A., Kataoka, Y., 2023. Optimal duration of antibiotic treatment for community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and duration-effect meta-analysis. *BMJ Open* 13, e061023.
- Gjini, E., Paupério, F.F.S., Ganusov, V. V, 2020. Treatment timing shifts the benefits of short and long antibiotic treatment over infection. *Evol. Med. Public Heal.* 2020, 249–263.
- Hughes, S., Kamranpour, P., Gibani, M.M., Mughal, N., Moore, L.S.P., 2020. Short-course Antibiotic Therapy: A Bespoke Approach Is Required. *Clin. Infect. Dis.* 70, 1793–1794. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz711>
- Hyun, H., Song, J.Y., Yoon, J.G., Seong, H., Noh, J.Y., Cheong, H.J., Kim, W.J., 2022. Risk factor-based analysis of community-acquired pneumonia, healthcare-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia: Microbiological distribution, antibiotic resistance, and clinical outcomes. *PLoS One* 17, e0270261.
- Idrees, N., Almeqdadi, M., Balakrishnan, V., Jaber, B., 2018. Hemodialysis for treatment of levofloxacin-induced neurotoxicity. *Hemodial. Int.* 23. <https://doi.org/10.1111/hdi.12687>
- Ishikawa, K., Masaki, T., Kawai, F., Ota, E., Mori, N., 2023. Systematic review of the short-term versus long-term duration of antibiotic management for neutropenic fever in patients with cancer. *Cancers (Basel)*. 15, 1611.
- Ito, A., Ishida, T., Tachibana, H., Nishiyama, A., Furuta, K., Tanaka, M., Tokioka, F., Yoshioka, H., Arita, M., Hashimoto, T., 2014. Beta lactam plus macrolide antibiotic combination therapy reduces the mortality of community-acquired pneumococcal pneumonia more than beta lactam antibiotics alone. *Eur. Respir. J.* 44.
- Lau, J.S.Y., Korman, T.M., Woolley, I., 2021. Life-long antimicrobial therapy: where is the evidence? *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 2601–2612.
- Long, Y., Zheng, Y., Li, C., Guo, Z., Li, P., Zhang, F., Liu, W., Wang, Y., 2024. Respiratory pathogenic microbial infections: a narrative review. *Int. J. Med. Sci.* 21, 826.
- Merative, M., 2024. Drugs and Supplements Levofloxacin (Oral Route) [WWW Document]. MAYO Clin.
- Misnadiarly, 2021. Penyakit Infeksi Saluran Napas Pneumonia. *J. Heal.*
- Niederman, M.S., 2015. Macrolide-resistant pneumococcus in community-acquired pneumonia. Is there still a role for macrolide therapy? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*
- Podder, V., Sadiq, N.M., 2019. Levofloxacin.
- Prasetyo, E.Y., Kusumaratni, D.A., 2024. LEVOFLOXACIN VS CEFTRIAXONE PADA PASIEN PNEUMONIA RAWAT INAP DI RSUD Dr. ISKAK TULUNGAGUNG: STUDI ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA. *J. Med. Clin. Pharm.* 1, 30–41.
- Priambudi, B.N., Harsono, S.B., Hanifah, I.R., 2022. Hubungan interaksi obat antibiotik dengan length of stay pasien pneumonia di Rumah Sakit “X” Ponorogo. *J. Mandala Pharmacon Indones.* 8, 128–140.
- Rahardjoputro, R., Sholihah, I., Amrullah, A.W., 2023. Ketepatan Pemilihan Peresepan Antibiotik untuk Terapi Pneumonia pada Pasien Lansia Rawat Inap di Rumah Sakit X Surakarta: The Appropriate Selection

- of Antibiotic Prescriptions for Pneumonia Therapy in Elderly Inpatients at X Hospital Surakarta. *Indones. J. Pharm. Nat. Prod.* 6, 1–7.
- Ren, H., Li, X., Ni, Z.H., Niu, J.Y., Cao, B., Xu, J., Cheng, H., Tu, X.W., Ren, A.M., Hu, Y., Xing, C.Y., Liu, Y.H., Li, Y.F., Cen, J., Zhou, R., Xu, X.D., Qiu, X.H., Chen, N., 2017. Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short-course intravenous levofloxacin (750 mg/day) or conventional intravenous/oral levofloxacin (500 mg/day): prospective, open-label, randomized, controlled, multicenter, non-i. *Int. Urol. Nephrol.* 49, 499–507. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1507-0>
- Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 10th ed, 2020.
- Sattar, S.B.A., Sharma, S., Headley, A., 2021. Bacterial pneumonia (nursing).
- Sharma, R., Sandrock, C.E., Meehan, J., Theriault, N., 2020. Community-acquired bacterial pneumonia—changing epidemiology, resistance patterns, and newer antibiotics: spotlight on delafloxacin. *Clin. Drug Investig.* 40, 947–960.
- Su, Z.T., Zenilman, J.M., Sfanos, K.S., Herati, A.S., 2020. Management of Chronic Bacterial Prostatitis. *Curr. Urol. Rep.* 21, 29. <https://doi.org/10.1007/s11934-020-00978-z>
- Truong, J., Ashurst, J. V, 2023. Pneumocystis jirovecii pneumonia, in: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Vardakas, K.Z., Trigkidis, K.K., Apiranthiti, K.N., Falagas, M.E., 2017. The dilemma of monotherapy or combination therapy in community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Invest.* 47, e12845.
- Walujo, D.S., Juwita, N., 2023. ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA ANTIBIOTIK LEVOFLOXACIN DAN CEFIXIME PADA PASIEN PNEUMONIA RAWAT INAP DI RSM AHMAD DAHLAN KEDIRI TAHUN 2022. *J. Pharma Bhakta* 3, 40–47.
- WHO, 2021. Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities: Evidence Summaries, World Health Organization.