

## Optimasi pembuatan granul ekstrak herba seledri (*Apium graveolens* L.) dengan *Fluidized Bed Granulator*<sup>\*</sup>)

### Optimization of celery (*Apium graveolens* L.) herb extract granule production using *Fluidized Bed Granulator*

Mohammad Djatmiko<sup>1\*</sup>), Sri Sulihtyowati Soebagyo<sup>2)</sup>, Suwijiyo Pramono<sup>2)</sup>, dan Sudibyo Martono<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang

<sup>2)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

---

#### Abstrak

Seledri merupakan tanaman Indonesia yang saat ini semakin luas digunakan bukan hanya sebagai sayuran tetapi juga untuk tujuan pengobatan terutama sebagai penurun tekanan darah. Berkaitan dengan usaha untuk menghasilkan granul ekstrak herba seledri yang berkualitas, telah dilakukan penelitian tentang pengaruh kecepatan semprot, jumlah laktosa dan Aerosil pada *fluidized bed granulator* (FBG) terhadap homogenitas, kecepatan alir dan kadar air granul.

Pada optimasi pembuatan granul, digunakan metode *factorial design* dengan kecepatan semprot maksimal 4 L/jam dan minimal 2 L/jam, kadar laktosa maksimal 100% dan minimal 80% berat ekstrak serta kadar Aerosil maksimal 20% dan minimal 0% x berat ekstrak. Titik/daerah optimum didapatkan dari *superimposed contour plot* parameter granul yang meliputi homogenitas, kadar apiin, sifat alir dan kadar air.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa Aerosil merupakan bahan yang paling merugikan pada pembuatan granul ekstrak herba seledri dengan FBG. Untuk menghasilkan granul yang memenuhi syarat diperlukan kecepatan semprot 2,75 L/jam sampai 2,00 L/jam, jumlah laktosa 93,5% sampai 100% berat ekstrak, dengan viskositas 2,8 cP dan berat jenis 1,07 g/mL, tanpa Aerosil. Pada kondisi tersebut didapatkan massa granul optimum dengan CV kadar apiin 3-5%, kadar air 0,85-1,00% dan kecepatan alir 12,0 -13,0 g/det.

**Kata kunci** : Seledri (*Apium graveolens* L.), apiin, *factorial design*, ekstrak, granul.

#### Abstract

Celery is an Indonesian herb being used as vegetable and medicinal purposes especially in hypotensive remedy. In order to produce a good quality of celery herb extract granules, a study on the influence of spray rate, level of lactose and Aerosil in fluidized bed granulator (FBG) toward homogeneity, flow rate and water content of granules was done.

In the optimization process was programmed by factorial design, the maximum spray rate was 4 L/hours and the minimum was 2 L/hours, the maximum amount lactose was 100% and the minimum was 80% of extract weight, and Aerosil content maximal 20% and minimal 0% of extract weight. The optimum area of optimization result was found from superimposed contour plot granule parameters including homogeneity of apiin content, flow rate and moisture content of granules.

The result showed that the Aerosil was proven to be disadvantageous in FBG process. The optimum area of optimization to obtain good granules was achieved by 2.75 L/hour to 2.00 L/hour of spray rate with the amount of lactose at 93.5% to 100% of extract weight with viscosity at 2.8 cP and density at 1.07

g/mL and without Aerosil. The granules possessed homogeneity of apiin with CV 3-5%, 0.85-1.00% of water content and 12.0-13.0 g/sec of flow rate.

**Key words:** Celery (*Apium graveolens* L.), apiin, factorial design, extract, granules.

## Pendahuluan

Ekstrak suatu bahan nabati dapat berupa ekstrak cair, kental atau kering. Ekstrak yang akan diproduksi menjadi granul umumnya dikeringkan terlebih dahulu dengan bahan pengering biasanya digunakan Aerosil. Proses pengeringan ekstrak kemudian diikuti proses pembuatan granul kurang praktis karena ekstrak yang sudah dikeringkan dibasahi lagi dengan cairan pengikat untuk dijadikan granul basah, kemudian dikeringkan lagi. Oleh sebab itu, perlu dicari metode yang lebih praktis dan efisien.

Pada pengeringan granul dapat digunakan alat pengering (*oven*) atau *fluidized bed dryer* yang memiliki keuntungan dibanding *oven* karena proses pengeringannya lebih efektif, relatif tidak menyebabkan migrasi, dan dapat digunakan sebagai *granulator*. Sebelum proses granulasi dilakukan harus diketahui sifat fisika-kimia ekstrak dan bahan penolong yang akan digunakan seperti laktosa dan Aerosil. Pembuatan granul dari ekstrak dengan menggunakan *fluidized bed dryer/granulator* adalah dengan cara ekstrak disemprotkan ke serbuk bahan penolong. Ekstrak yang mengandung pelarut etanol 96 %-air dapat berfungsi sebagai bahan pengikat. Pada waktu ekstrak tersebut disemprotkan ke serbuk bahan penolong, yang saling bergerak karena adanya hembusan udara panas, terjadilah proses granulasi (Summers and Aulton, 2002). Dalam proses granulasi tersebut pelarut dalam ekstrak yang telah disemprotkan ke serbuk bahan penolong akan menguap dengan adanya hembusan udara panas. Kandungan zat aktif dalam ekstrak dalam bentuk partikel-partikel halus akan menempel ke permukaan bahan penolong. Terjadinya penempelan partikel

halus ke permukaan partikel yang relatif lebih besar merupakan campuran interaktif yang relatif lebih homogen daripada campuran acak (Soebagyo, 1986).

Campuran interaktif granul-zat aktif dalam aplikasinya lebih menguntungkan karena campuran tersebut mudah mengalir dan mudah dikempa sehingga secara kuantitas seragam dan

mudah dimasukkan ke kapsul ataupun ditablet. Guna memperoleh granul yang baik telah dilakukan optimasi pembuatan granul ekstrak herba seledri menggunakan FBG dengan homogenitas apiin, kecepatan alir dan kadar air sebagai parameter mutu. Optimasi tersebut dapat dirancang dengan metode *factorial design*. Metode ini banyak digunakan, salah satunya adalah untuk formulasi vitamin dengan liposom (Padamwar and Pokharkar, 2006).

## Metodologi

### Bahan tanaman

Herba seledri segar (*Apium graveolens* L.) berumur 5 bulan, yang berasal dari daerah Ngablak, Magelang, Jawa Tengah, yang dipanen pada saat tanaman sedang berbunga. Tanaman seledri dideterminasi menggunakan buku Flora of Java karangan Backer and Van den Brink (1968) dan spesimen disimpan di Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

### Bahan kimia

Lempeng aluminium silika gel 60 F<sub>254</sub> dengan ketebalan 0,25 mm (E.Merck); serbuk poliamida; butanol dan asam asetat p.a. (E Merck); apiin dan apigenin standar (Sigma Chem.Co).

### Alat

*Fluidized Bed Granulator* (Glatt®, Germany), *Dual Wavelength Chromatoscanner* CS-930 (Shimadzu, Japan).

### Pembuatan granul ekstrak herba seledri dengan *Fluidized Bed Granulator* (FBG)

Untuk menghasilkan granul ekstrak herba seledri yang optimal dilakukan optimasi menggunakan metode *factorial design*. Faktor bebas yang digunakan dalam produksi granul ekstrak herba seledri dengan FBG dalam penelitian ini adalah kecepatan semprot ekstrak dan jumlah bahan penolong yaitu laktosa dan Aerosil. Faktor kecepatan semprot dinotasikan sebagai A, faktor laktosa dinotasikan sebagai B, dan faktor Aerosil dinotasikan sebagai C. Berdasarkan metode *factorial design* maka harus ditentukan level tertinggi dan level terendah untuk masing-masing faktor, yaitu:

Faktor A (kecepatan semprot) :

level maksimal adalah 4 L/jam (+1) dan minimal adalah 2 L/jam (-1).

Faktor B (laktosa) :

level maksimal adalah 100 % x berat ekstrak (+1) dan minimal 80 % x berat ekstrak (-1).

Faktor C (Aerosil) :

level maksimal adalah 20% x berat ekstrak (+1) dan minimal 0 % x berat ekstrak (-1).

Berdasarkan *factorial design* 2<sup>3</sup> maka dilakukan 8 percobaan dengan tiga kali replikasi (Tabel I).

**Pengukuran ukuran granul ekstrak herba seledri**

Pengukuran ukuran granul dilakukan dengan cara ayakan bertingkat manual (Retsch, Germany) (Martin, 1993; Parrott, 1970).

**Pengukuran homogenitas kadar apiin dalam sampel granul ekstrak herba seledri**

Penentuan kadar apiin ditentukan dengan menimbang secara seksama 20 g granul ekstrak herba seledri lalu dimasukkan dalam tabung

Erlenmeyer 250 mL, ditambah 50 mL etanol 96%, dihomogenkan dengan alat Vorteks selama 5 menit, dan disaring. Filtrat dituang ke dalam cawan porselin, dipanaskan di atas penangas air hingga tinggal kira-kira 1/10 bagian, disaring melewati serbuk poliamida, dan ditampung dalam labu takar 10 mL, lalu diadkan hingga 10,0 mL dengan etanol 96% hasil bilasan cawan. Filtrat ditotolkan sebanyak 1 µL pada *plate* silika gel 60 F<sub>254</sub> dengan jarak antar bercak ± 1 cm dan dikembangkan secara *ascending* dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhi dengan pengembang *n*-butanol-toluen-asam asetat-air (BTAW) dengan perbandingan 1 : 3 : 1 : 5 (% v/v, fase atas). Setelah pengembangan selesai, segera dilakukan *scanning* dengan densitometer pada λ 340 nm, kemudian dihitung persamaan garis regresi linier untuk digunakan sebagai kurva standar. Kadar apiin dalam granul dihitung menggunakan persamaan regresi linier apiin standar. Penetapan

Tabel I. Percobaan produksi granul ekstrak herba seledri dengan *fluidized bed dryer/ granulator*

Percobaan	Berat ekstrak (kg)	Faktor		
		Kecepatan Semprot (L/jam) (A)	Jumlah (kg) laktosa (B)	Jumlah (kg) Aerosil (C)
[1]	2,5	2 (-1)	2 (-1)	0 (-1)
a	2,5	4 (+1)	2 (-1)	0 (-1)
b	2	2 (-1)	2 (+1)	0 (-1)
ab	2	4 (+1)	2 (+1)	0 (-1)
c	2	2 (-1)	1,6 (-1)	0,4 (+1)
ac	2	4 (+1)	1,6 (-1)	0,4 (+1)
bc	1,66	2 (-1)	1,66 (+1)	0,34 (+1)
abc	1,66	4 (+1)	1,66 (+1)	0,34 (+1)

Catatan :

Semua percobaan dilakukan 3x replikasi

Nilai dalam +1 dan -1 adalah nilai notasi

Ekstrak herba seledri mempunyai viskositas 2,8 cP dan berat jenis 1,07 g/mL

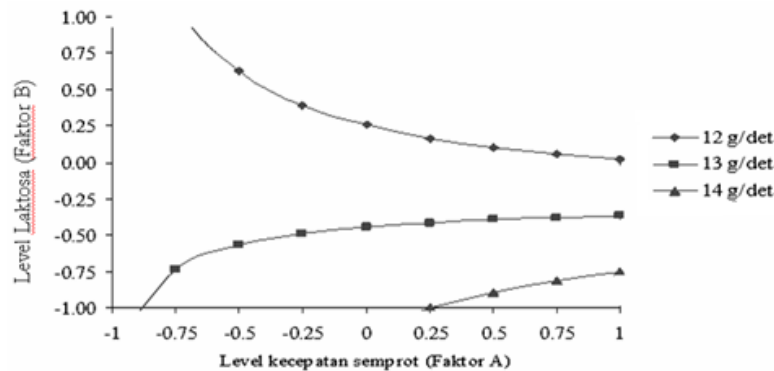
Kondisi FBG di semua percobaan dikendalikan sama.

Tabel II. Kondisi *fluidized bed granulator* pada berbagai percobaan

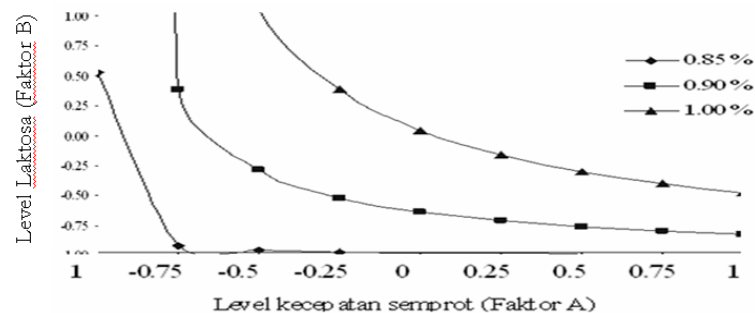
Kondisi Percobaan		Kondisi Percobaan	
<i>Inlet air pressure</i> (bar)	4-4,7	<i>Inlet air regulation flap</i> (%)	30-38
<i>Atomization air pressure actual value</i> (bar)	1,1-2	<i>Outlet air regulation flap</i> (%)	30-50
<i>Atomization air pressure preselection</i> (bar)	1,5-2,5	<i>Interval</i> (minute)	3
<i>Outlet air temp</i> (°C)	30-40	<i>Shaking</i> (second)	10
<i>Air supply controller</i> (bar)	1,4	<i>Total time operation</i>	1-1jam 45'
<i>Outlet air controller</i> (bar)	0,25-0,60		

Tabel III. Hasil uji sifat massa granul ekstrak herba seledri

Percobaan								
	(1)	a	b	ab	c	ac	bc	abc
Sifat Granul								
Ukuran rata-rata granul ( $\mu\text{m}$ )	215,45	551,02	334,91	583,28	173,37	165,34	134,01	159,03
Kecepatan alir (g/det)	12,93	14,64	12,44	9,45	3,33	2,93	1,87	3,19
Kadar air (%)	0,85	0,86	0,85	1,44	3,70	9,92	1,69	6,04
Homogenitas kadar apiin (CV,%)	9,37	5,87	3,10	9,57	5,42	13,78	2,98	1,82



Gambar 1. *Contour plot* kecepatan alir massa granul berdasarkan level kecepatan semprot ekstrak herba seledri dan laktosa.



Gambar 2. *Contour plot* kadar air granul berdasarkan level kecepatan semprot ekstrak herba seledri dan level laktosa.

dilakukan 3 kali selanjutnya dihitung kadar rata-rata, standar deviasi dan CV-nya.

Apiin standar yang digunakan sebagai bahan pembanding berasal dari Sigma. Validasi metode KLT-densitometri telah dilakukan dan diteruskan pada standarisasi sediaan

herba seledri (Djarmiko dan Pramono, 2001).

#### Pengukuran kecepatan alir granul ekstrak herba seledri

Granul yang akan diukur waktu alirnya ditimbang dengan teliti seberat 50 g, lalu dituang ke dalam corong pada alat *Flow Rate Tester*.

### Pengukuran kadar air granul ekstrak herba seledri

Granul yang akan diperiksa ditimbang seberat 2,5 g, lalu diukur dengan alat *Halogen Moisture Analyzer*, sehingga dapat diukur susut pengeringan yang terjadi.

## Hasil dan Pembahasan

### Optimasi pembuatan granul ekstrak herba seledri

Granul yang baik dapat dibuat dengan menggunakan *fluidized bed granulator*, dengan memperhatikan faktor-faktor yang berpengaruh antara lain kecepatan semprot, karena kecepatan semprot mempengaruhi *droplet* cairan yang disemprotkan yang selanjutnya mempengaruhi mutu granul yang dihasilkan. Kecepatan semprot yang lebih tinggi akan menghasilkan *droplet* yang lebih besar sehingga

ukuran granul menjadi lebih besar (Parikh *et al.*, 1997). Kondisi FBG pada berbagai percobaan dapat dilihat pada Tabel II dan hasil uji sifat massa granul ekstrak herba seledri dapat dilihat pada Tabel III.

Berdasarkan data yang diperoleh pada Tabel II dapat ditentukan koefisien persamaan yang berkaitan dengan *factorial design*, yaitu :

Terlihat dari persamaan 1 untuk ukuran rata-rata granul berdasarkan nilai koefisien faktor Aerosil (-131,614), maka pengaruhnya paling dominan dan signifikan terhadap ukuran granul. Makin besar jumlah Aerosil, makin kecil ukuran granulnya.

Pada persamaan 4 di atas terlihat bahwa Aerosil berpengaruh dominan dan signifikan. Makin besar jumlah Aerosil makin kecil kecepatan alir massa granul. Hal ini disebabkan

### Desain Faktorial

$$Y = \beta_0 + \beta_a X_A + \beta_b X_B + \beta_c X_C + \beta_{ab} X_A X_B + \beta_{ac} X_A X_C + \beta_{bc} X_B X_C + \beta_{abc} X_A X_B X_C$$

Y = respon terukur

$X_A, X_B, X_C$  = masing-masing berturut-turut adalah level faktor A (kecepatan semprot), level faktor B (laktosa) dan level faktor C (Aerosil) yang nilainya dari -1s/d +1

$\beta_0, \beta_a, \beta_b, \beta_c, \beta_{ab}, \beta_{ac}, \beta_{bc}, \beta_{abc}$  = koefisien, didapat dari hasil perhitungan berdasarkan hasil percobaan

Berdasarkan Tabel II dapat dibuat persamaan untuk ukuran rata-rata granul, yaitu:

$$Y = 289,551 + 75,116X_A + 13,256X_B - 131,614X_C - 6,769X_A X_B - 70,869X_A X_C - 24,674X_B X_C + 15,031X_A X_B X_C \quad (1)$$

Y = ukuran rata-rata granul ( $\mu\text{m}$ )

$X_A$  = level kecepatan semprot,  $X_B$  = level laktosa,  $X_C$  = level Aerosil

Untuk homogenitas, yaitu:

$$Y = 6,488 + 1,273X_A - 2,121X_B - 0,487X_C + 0,057X_A X_B + 0,529X_A X_C - 1,480X_B X_C - 2,436X_A X_B X_C \quad (2)$$

Y = homogenitas (CV,%)

$X_A$  = level kecepatan semprot,  $X_B$  = level laktosa,  $X_C$  = level Aerosil

Untuk kadar air, yaitu:

$$Y = 3,167 + 1,397X_A - 0,663X_B + 2,169X_C - 0,162X_A X_B + 1,248X_A X_C - 0,810X_B X_C - 0,307X_A X_B X_C \quad (3)$$

Y = kadar air (%)

$X_A$  = level kecepatan semprot,  $X_B$  = level laktosa,  $X_C$  = level Aerosil

Untuk kecepatan alir, yaitu:

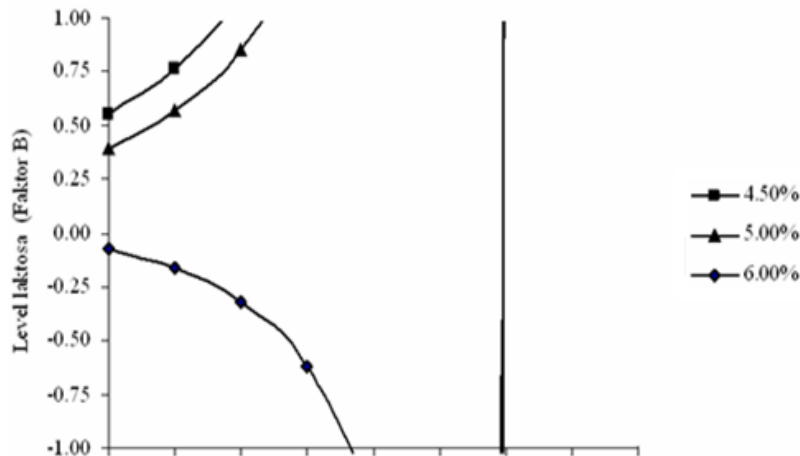
$$Y = 7,596 - 0,045X_A - 0,859X_B - 4,770X_C - 0,373X_A X_B + 0,273X_A X_C + 0,561X_B X_C + 0,801X_A X_B X_C \quad (4)$$

Y = kecepatan alir (g/det)

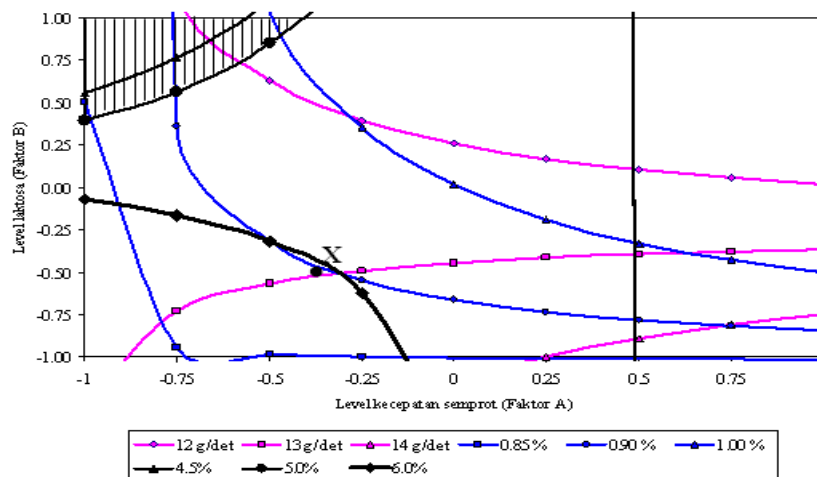
$X_A$  = level kecepatan semprot,  $X_B$  = level laktosa,  $X_C$  = level Aerosil

karena kecepatan alir massa granul salah satunya dipengaruhi oleh ukuran granulnya. Makin kecil ukuran granul makin kecil kecepatan alirnya sedangkan makin besar jumlah Aerosil makin kecil ukuran granul yang dihasilkan.

Pada persamaan 2 dan 3 untuk homogenitas dan kadar air ternyata menunjukkan arah yang sama yaitu Aerosil memiliki pengaruh besar yang merugikan. Oleh sebab itu percobaan selanjutnya dilakukan terhadap formulasi tanpa menggunakan Aerosil.



Gambar 3. *Contour plot* homogenitas granul (CV, %) berdasarkan level kecepatan semprot ekstrak herba seledri dan level laktosa.



Gambar 4. *Superimposed contour plot* berbagai parameter dengan Aerosil konstan pada *low level* (tanpa Aerosil).

- Keterangan :
- garis hitam = homogenitas (%)
  - garis biru = kadar air granul (%)
  - garis merah muda = sifat alir (kecepatan alir g/det)
  - arsiran = daerah optimum
  - X = titik yang ditentukan pada sembarang kombinasi nilai faktor bebas untuk uji validitas

*Contour plot* untuk setiap parameter (Gambar 1 s/d 4) selalu dalam kondisi level kecepatan semprot yang bernilai notasi -1 (2 L/jam) sampai +1 (4 L/jam). Level laktosa dengan notasi -1 (80% berat ekstrak) sampai +1 (100% berat ekstrak) dan Aerosil selalu bernilai notasi -1 yang artinya tanpa Aerosil.

Gambar 1 memperlihatkan pengaruh level laktosa dan kecepatan semprot ekstrak herba seledri beserta interaksinya terhadap kecepatan alir massa granul. Pada *contour plot* terlihat bahwa makin besar jumlah laktosa makin kecil kecepatan alir, sedangkan semakin besar kecepatan semprot pengaruhnya tidak signifikan. Kecepatan alir massa granul diantaranya dipengaruhi oleh ukuran granul.

Gambar 2 memperlihatkan pengaruh level laktosa, level kecepatan semprot ekstrak herba seledri dan interaksinya terhadap kadar air massa granul. Makin besar jumlah laktosa dan kecepatan semprot, makin besar kadar airnya, karena ukuran granul yang semakin besar yang berarti semakin besar luas permukaan sehingga semakin besar menyerap air.

Gambar 3 menggambarkan bahwa makin besar jumlah laktosa dengan kecepatan semprot yang sama akan makin kecil nilai CV-nya yang berarti makin homogen, sedangkan makin besar kecepatan semprot ekstrak herba seledri dengan jumlah laktosa yang sama, makin besar nilai CV kadar apiin dalam massa granul, yang berarti semakin tidak homogen.

**Uji validitas persamaan**

Untuk uji validitas persamaan ditentukan titik X. Pada titik X tersebut level kecepatan semprot adalah -0,25 dan level laktosa -0,5 serta level Aerosil -1 (tanpa Aerosil). Level-level tersebut jika dimasukkan dalam persamaan

homogenitas secara teoritis didapatkan CV = 7,4 %, kadar air = 0,9 % dan kecepatan alir = 2,4 g/det. Nilai-nilai tersebut sesuai dengan *contour plot*-nya.

Persamaan akan valid bila nilai-nilai teoritis sama dengan percobaan dengan kondisi kecepatan semprot pada level -0,25 (2,75 L/jam) dan jumlah laktosa pada level -0,5 (0,85 % berat ekstrak) serta jumlah Aerosil pada level -1 (0 % berat ekstrak, berarti tanpa Aerosil), sedangkan kondisi FBG pada waktu uji validitas dikendalikan sama seperti pada percobaan-percobaan sebelumnya.

Untuk memastikan apakah antara homogenitas, kadar air dan kecepatan alir massa granul teoritis (hasil perhitungan berdasarkan persamaan yang didapat) dengan hasil percobaan tidak berbeda secara signifikan, dilakukan uji t (Tabel III).

Berdasarkan nilai t-hitung (Tabel III) dan nilai t-Tabel untuk db = 2 dan  $\rho = 0,95$  yakni sebesar 4,30, maka t-hitung < t-Tabel, maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil percobaan dan teoritis. Berarti persamaan-persamaannya valid.

Penentuan kondisi kecepatan semprot ekstrak herba seledri dan jumlah laktosa optimum, tanpa Aerosil untuk mendapatkan massa granul yang baik, telah ditentukan parameter-parameternya beserta nilai-nilainya. Pada penelitian ini, parameter yang dipakai adalah homogenitas, kadar air dan kecepatan alir massa granul. Berdasarkan *superimposed contour plot* homogenitas<sup>1)</sup>, kadar air<sup>2)</sup> dan kecepatan alir massa granul<sup>3)</sup> (Gambar 4). Daerah optimum yang merupakan massa granul yang mempunyai homogenitas dengan CV 3,0-5,0%, kadar air 0,85-1,00% dan kecepatan alir

Tabel III. Sifat massa granul teoritis dan hasil uji validitas dengan kondisi kecepatan semprot pada level -0,25, laktosa pada level -0,5 dan Aerosil pada level -1 serta nilai t-hitung

Sifat massa granul	Teoritis	Hasil Percobaan	t-hitung
Homogenitas (CV, %)	7,4	7,2	0,47
Kadar air (%)	0,9	0,9	0,28
Kecepatan alir (g/det)	12,4	12,2	0,31

12,0-13,0 g/det. Daerah optimum tersebut adalah kecepatan semprot pada level sekitar -0,35 sampai -1,00 (2,75 L/jam sampai 2,00 L/jam) dan jumlah laktosa pada level sekitar +0,35 sampai +1,00 (93,5 % sampai 100 % berat ekstrak) tanpa Aerosil.

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasannya dapat disimpulkan:

Pembuatan granul ekstrak herba seledri dengan FBG, Aerosil berpengaruh paling tidak menguntungkan terhadap parameter-parameter granul.

Berdasarkan *superimposed contour plot* homogenitas, kadar air dan kecepatan alir massa

granul didapatkan daerah optimum yang mempunyai homogenitas dengan CV 3,0-5,0 %, kadar air 0,85-1,00 % dan kecepatan alir 12,0-13,0 g/det. Daerah optimum tersebut adalah pada kecepatan semprot ekstrak herba seledri dengan level sekitar -0,35 sampai -1,00 (2,75 L/jam sampai 2,00 L/jam) dan jumlah laktosa pada level sekitar +0,35 sampai +1,00 (93,5 % sampai 100 % berat ekstrak) tanpa Aerosil.

### Ucapan Terima Kasih

Terimakasih diucapkan kepada P.T. Phapros yang telah memberi fasilitas laboratorium untuk penelitian ini.

### Daftar Pustaka

- Backer, C.A. and Van den Brink, R.C.B., 1968, *Flora of Java*, **II**, 175, NVP. Noordhoff-Groningen, The Netherlands.
- Djarmiko, M. dan Pramono S., 2001, Standardisasi Sediaan Daun Seledri (*Apium graveolens L.*) Secara KLT-Densitometri Menggunakan Apigenin Sebagai Parameter, *MFI*, **12**(2), 59-65.
- Martin, A., 1993, *Physical Pharmacy*, 101-124; 423-432, Lea & Febiger, Philadelphia, London.
- Padamwar, M.N. and Pokharkar, V.B., 2006, Development of vitamin loaded topical liposomal formulation using factorial design approach: Drug deposition and stability, *Int. J. Pharm.*, **320**(1-2), 37-44.
- Parikh, D.M., Bonck, J.A., and Mogavero, M., 1997, *Batch Fluid Bed Granulator*, in *Hand book of Pharmaceutical Granulation Technology*, Parikh, D.M. (Ed.), 227-302, Marcel Dekker Inc., New York.
- Parrott, E.L., 1970, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 11-14, Burgess Publishing Company, Minneapolis.
- Soebagyo, S.S., 1986, Investigation of Drug Homogeneity and Segregation in Ternary Interactive Drug Systems, *Thesis*, 11-41, 50-64, University of Queensland, Australia.
- Summers, M. and Aulton, M., 2002, Granulation, in *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*, 2<sup>nd</sup> Ed., Aulton, M.E. (Ed.), 364-378, Harcourt Publishers Limited, London.

---

\* Korespondensi : Mohammad Djarmiko  
Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang  
Phone : 0811288070