

# Tinjauan Pengembangan Formulasi Tablet Effervescent Ekstrak Tanaman dengan Variasi Konsentrasi Asam Dan Basa

Indriyati Hadi Sulistyaningrum<sup>1\*</sup>, Tyas Harnum Sayekti<sup>1</sup>, Abdur Rosyid<sup>1</sup>

## ABSTRACT

**Background:** The main ingredients of effervescent tablet formula are acids and bases which will produce CO<sub>2</sub> and give a foamy bubble effect when mixed with water. The formulation requires an optimal acid-base composition to obtain tablets with good quality. This study aims to determine the formulation of effervescent tablets from the various plant's extract with variations in acid and base based on a literature review. **Methods:** This research is a journal review conducted by analyzing journals to determine the formulation of the leaf form. using the PRISMA method. Journals obtained with the keywords "Formulation Effervescent Tablet" AND "Tablet Effervescent" AND "Formulation Effervescent Tablet with Variation Acid Base". The journals selected are journals published in the last 10 years (2011-2021), full text and attaching formulas with variations in acid base along with the results of physical stability tests for granules and tablets. The databases used are Google Scholar, Scopus and Science Direct. There are 5 journals that meet the inclusion criteria. **Results:** The plant extract can be formulated into effervescent tablets using the wet granulation method, with a tablet weight of 1-2 grams. **Conclusion:** Citric acid and sodium bicarbonate can be chosen as reactants of acid and base with a ratio of 1: 3,11. The total acid and base used in the formulation was 55% of the total weight of the tablet.

**Keywords:** Acid; Base; Effervescent; Formulation; Tablet

## PENDAHULUAN

Sediaan farmasi di Indonesia telah berkembang, banyak ekstrak yang dijadikan bentuk lebih menarik untuk menarik minat dan menutupi kekurangan dari kandungan utama obat. Salah satu bentuk sediaan farmasi adalah tablet effervescent yang apabila dilarutkan dalam air akan bereaksi membebaskan gas CO<sub>2</sub> dan dapat menghasilkan berbuih yang mengandung natrum bicarbonate, asam sitrat dan asam tartrat (Parfati and Rani, 2018).

Tablet effervescent semakin banyak dikenal di bidang farmasi dalam berbagai sediaan terutama pada suplemen dan minuman yang menyegarkan dan sangat mudah untuk dikonsumsi. Tablet effervescent sendiri dirancang untuk langsung larut apa bila kontak langsung dengan cairan seperti dengan air

ataupun dengan jus, dan tidak jarang menyebabkan tablet effervescent larut kedalam pelarut (Patel and Siddaiah, 2018).

Selain kegunaannya, tablet effervescent sangat berbeda dengan sediaan tablet pada umumnya, bahan yang digunakan juga berbeda. Pada tablet effervescent bahan utama yang digunakan dalam formulasi adalah bagian asam dan bagian basa yang akan menimbulkan dan menghasilkan efek gelembung buih ketika bercampur dengan air (Kusumawati, Rustiani and Almasyuhuri, 2017).

Pada bagian asam yang umum digunakan adalah asam sitrat dan asam tartrat. Kedua bahan tersebut sering digunakan dalam kombinasi dan tidak digunakan secara tunggal. Hanya menggunakan asam sitrat akan menghasilkan campuran yang lekat dan sulit

\*Correspondence: indriyati@unissula.ac.id

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Islam Sultan Agung

Received: 21 August 2024

Accepted: 27 August 2024

Published online: 30 August 2024

<https://doi.org/10.30659/ijmps.v3i2.204>

digranulasi. Sedangkan asam tartrat yang digunakan sendiri dapat menghasikan partikel yang sangat tidak stabil dan sangat mudah menggumpal (Anam et al., 2013).

Pada penelitian ini dilakukan kajian berupa Systematic Literatur Review mengenai pengembangan tablet effervescent. Rumusan masalah dari penelitian ini adalah strategi formulasi untuk pengembangan tablet effervescent sediaan dan pengaruh pengembangan sediaan tablet effervescent terhadap perubahan variasi konsentrasi kadar asam sitrat, asam tartat dan natrium bikarbonat.

Kajian pengembangan ini dimaksudkan untuk menentukan strategi formulasi untuk pengembangan sediaan tablet effervescent dan untuk menentukan pengaruh pengembangan sediaan tablet effervescent terhadap variasi konsentrasi kadar asam sitrat, asam tartat dan natrium bikarbonat.

## METODE

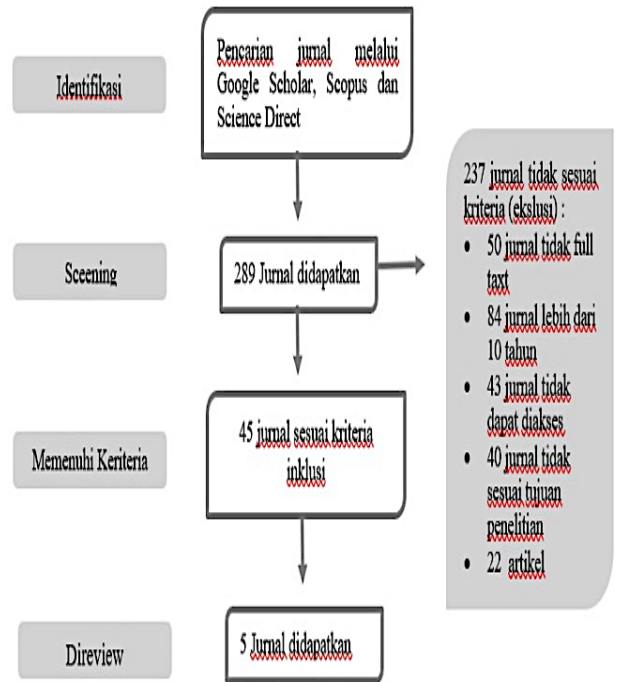
### Strategi pencarian

Pencarian jurnal dengan kata kunci Pencarian jurnal dilakukan pada Desember 2023 melalui *electronic database* khususnya *Google Scholar, Scopus dan Science Direct*. Kata kunci yang digunakan untuk memperoleh jurnal yang relevan untuk tinjauan sistematik diantaranya: “Formulation Effervescent Tablet” AND “Tablet Effervescent” AND “Formulation Effervescent Tablet with Variation Acid Base”.

### Seleksi artikel

Kriteria inklusi: Jurnal terpublikasi pada tahun 2011 – 2021; Memuat hasil penelitian yang sesuai dengan tema (Tablet Effervescent ekstrak bahan alam Dengan Variasi Konsentrasi Asam Dan Basa), Jurnal berbahasa ingris dan berbahasa inggris. Kriteria eksklusi: tidak full text; terbit lebih

dari 10 tahun terakhir, tidak dapat diakses.



Gambar 1. Diagram PRISMA

## HASIL

Penelusuran artikel penelitian terpublikasi pada tahun 2014-2021 dengan kata kunci “Formulation Effervescent Tablet” AND “Tablet Effervescent” AND “Formulation Effervescent Tablet with Variation Acid Base” menunjukkan hasil 5 artikel yang memenuhi kriteria inklusi (Tabel 1 dan Tabel 2).

**Tabel 1.** Hasil Ekstraksi Data Jurnal terkait

NO	REFERENSI	SUBJEK	JUDUL	FORMULA	METODE GRANULASI	WAKTU ALIR	SUDUT DIAM
1	(Yulianti dan Sutoyo, 2021)	Katuk (Sauropus androgynous L. Merr.) Leaves	Effervescent Tablet Formulation of Katuk (Sauropus androgynous L. Merr.) Leaves Extract with Variation of Acid and Base Concentrations	Asam Sitrat : Asam Tartrat F1 = 280:180 F2 = 320:200 F3 = 220:360 F4 = 140:460  Natrium Bikarbonat F1 = 440 F2 = 480 F3 = 520 F4 = 600	Granulasi basah	-	F1 = 19,70±3,98a F2 = 18,86±4,22a F3 = 23,98±2,24a F4 = 21,00±2,12a
2	(Kholidah dan Khumaidi, 2014)	Jahe (Z Officinale Roscoe)	Formulasi Tablet Effervescent Jahe (Z Officinale Roscoe) Dengan Variasi Konsentrasi Sumber Asam Dan Basa	Asam Sitrat : Asam Tartrat F1 = 16,96% : 11,46% F2 = 18,5% : 12,5% F3 = 13,54% : 20,94 F4 = 8,58% : 27,17%  Natrium Bikarbonat F1 = 26,58% F2 = 29% F3 = 31,42% F4 = 34,45%	Granulasi basah	F1 = 13,54±4,9 F2 = 13,96±5,4 F3 = 11,67±2,5 F4 = 9,86±2,2	F1 = 32,51 ± 0,56 F2 = 24,89 ± 0,76 F3 = 32,09 ± 1,00 F4 = 34,00 ± 0,30 F5 = 36,69 ± 0,60 F6 = 34,76 ± 0,21 F7 = 34,99 ± 0,35 F8 = 38,44 ± 0,85
3	(Apsari et al., 2018)	Biji Melinjo (Gnetum gnemon L.)	Formulasi Tablet Effervescent Ekstrak Biji Melinjo (Gnetum gnemon L.) Menggunakan PEG 6000 Sebagai Lubrikan dan Asam Sitrat-Asam Tartrat Sebagai Sumber Asam	Asam Sitrat : Asam Tartrat F1 = 187,5 : 562,5 F2 = 525 : 225 F3 = 375 : 375 F4 = 150 : 600 F5 = 562,5 : 187,5 F6 = 562,5 : 187,5 F7 = 562,5 : 187,5 F8 = 562,5 : 187,5  Natrium Bikarbonat F1 = 750; F2 = 750; F3 = 750; F4 = 750 F5 = 750; F6 = 750 F7 = 750; F8 = 750	Granulasi kering	F1 = 37,48 ± 4,08 F2 = 41,65 ± 10,19 F3 = 46,64 ± 5,87 F4 = 65,29 ± 10,81 F5 = 28,85 ± 7,23 F6 = 39,63 ± 3,45 F7 = 49,33 ± 3,07 F8 = 63,52 ± 12,17	F1 = 33,69±0.00 F2 = 33,67±1.78 F3 = 32.64±1.73

4	(Rani et al., 2021)	of Moringa leaves	The development of Moringa leaves effervescent granules with effervescent agent of citric acid and sodium bicarbonate	Asam Sitrat (g) F1 = 2,23 F2 = 227 F3 = 230  Natrium Bikarbonat F1 = 2,27 F2 = 2,73 F3 = 2,70	Granulasi basah	F1 = 8.71±0.40 F2 = 9.32±0.26 F3 = 8.78±0.48	F1 = 19,70±3,98a F2 = 18,86±4,22a F3 = 23,98±2,24a F4 = 21,00±2,12a
5	(Grajang dan Wahyuningsih, 2019)	of Sechium edule Extract	Formulation of Sechium edule Extract Effervescent Granule with the Variation of Citric Acid, Tartrate Acid and Sodium Bicarbonate	Asam Sitrat (g) : Asam Tartrat (g) F1 = 2,5:5 F2 = 2,25:4,5 F3 = 2:4 Natrium bikarbonat  F1 :5 F2 : 16,88 F3 : 18	Granulasi basah	F1 = 1.47±0.20 F2 = 1.53±0.14 F3 = 1.48 ± 0.10	F1 = 32,51 ± 0,56 F2 = 24,89 ± 0,76 F3 = 32,09 ± 1,00 F4 = 34,00 ± 0,30 F5 = 36,69 ± 0,60 F6 = 34,76 ± 0,21 F7 = 34,99 ± 0,35 F8 = 38,44 ± 0,85

**Tabel 2.** Hasil Ekstraksi Data Berdasarkan Stabilitas Fisik Tablet Dan Hasil Penelitian Jurnal

No	KESERAGAMAN BOBOT	KEKERASAN	KERAPUHAN	PH	WAKTU LARUT	HASIL
1	F1 = 1,9754 F2 = 1,9533 F3 = 1,9825 F4 = 1,9876	F1 = 2,55 F2 = 2,85 F3 = 3,65 F4 = 6,10	F1 118 F2 = 125 F3 = 85,76	F1 118 F2 = 125 F3 = 85,76	F1 118 F2 = 125 F3 = 85,76	Tablet effervescent ekstrak daun katuk dengan formulasi asam basa sebesar 60% (F-4) merupakan formula terbaik.
2	F1 = 1,107±0,006 <sup>a</sup> F2 = 1,107±0,003 <sup>a</sup> F3 = 1,018±0,005 <sup>a</sup> F4 = 1,014±0,002 <sup>a</sup>	F1 = 8.44±0,17 <sup>a</sup> F2 = 8.28±0,17 <sup>a</sup> F3 = 8.30±0,20 <sup>a</sup> F4 = 8.48±0,69 <sup>a</sup>	F1 = 5,28±0,12 <sup>a</sup> F2 = 4,35±0,03 <sup>a</sup> F3 = 4,44±0,22 <sup>a</sup> F4 = 3,90±0,22 <sup>a</sup>	F1 = 5,28±0,12 <sup>a</sup> F2 = 4,35±0,03 <sup>a</sup> F3 = 4,44±0,22 <sup>a</sup> F4 = 3,90±0,22 <sup>a</sup>	F1 = 5,28±0,12 <sup>a</sup> F2 = 4,35±0,03 <sup>a</sup> F3 = 4,44±0,22 <sup>a</sup> F4 = 3,90±0,22 <sup>a</sup>	Konsentrasi asam basa yang memenuhi mutu fisik tablet yang optimum yaitu asam basa 70% (asam sitrat 8,58%, asam tartrat 27,17% dan natrium bikarbonat 34,45%).

3	F1 = 2,03 ± 0,00 F2 = 2,04 ± 0,00 F3 = 2,03 ± 0,00 F4 = 2,05 ± 0,00 F5 = 2,05 ± 0,01 F6 = 2,00 ± 0,02 F7 = 2,02 ± 0,01 F8 = 2,01 ± 0,02	F1 = 5,70 ± 0,76 F2 = 6,34 ± 0,47 F3 = 7,42 ± 0,47 F4 = 4,88 ± 0,36 F5 = 7,24 ± 0,66 F6 = 5,74 ± 0,94 F7 = 6,14 ± 0,27 F8 = 6,76 ± 0,36	F1 = 63,17 ± 1,17 F2 = 69,33 ± 5,28 F3 = 60,19 ± 4,97 F4 = 54,37 ± 7,19 F5 = 161,00 ± 11,34 F6 = 116,20 ± 10,78 F7 = 123,00 ± 5,24 F8 = 128,40 ± 6,8	F1 = 63,17 ± 1,17 F2 = 69,33 ± 5,28 F3 = 60,19 ± 4,97 F4 = 54,37 ± 7,19 F5 = 161,00 ± 11,34 F6 = 116,20 ± 10,78 F7 = 123,00 ± 5,24 F8 = 128,40 ± 6,8	F1 = 63,17 ± 1,17 F2 = 69,33 ± 5,28 F3 = 60,19 ± 4,97 F4 = 54,37 ± 7,19 F5 = 161,00 ± 11,34 F6 = 116,20 ± 10,78 F7 = 123,00 ± 5,24 F8 = 128,40 ± 6,8	Variasi asam sitrat: asam tartarat dan variasi PEG 6000 berpengaruh terhadap sifat fisik granul dan sifat fisik tablet effervescent
4	-	F1 = 2,55 F2 = 2,85 F3 = 3,65 F4 = 6,10	-	-	-	Formulai 3 merupakan granulasi untuk effervescent yang baik
5	-	F1 = 8.44±0,17 <sup>a</sup> F2 = 8.28±0,17 <sup>a</sup> F3 = 8.30±0,20 <sup>a</sup> F4 = 8.48±0,69 <sup>a</sup>	-	-	-	Ketiga formula memenuhi persyaratan fisik tablet yang baik.

## PEMBAHASAN

Kajian literatur ini bertujuan untuk menentukan strategi formulasi guna pengembangan sediaan tablet *effervescent* dan untuk menentukan pengaruh pengembangan sediaan tablet *effervescent* terhadap variasi konsentrasi kadar asam sitrat, asam tartarat dan natrium bikarbonat.

Sediaan solid merupakan sediaan yang memiliki bentuk dan tekstur yang padat dan kompak. Stabilitas fisik tablet merupakan ukuran uji tablet untuk menentukan ketahanan tablet dan kualitas tablet selama distribusi obat hingga obat dikonsumsi oleh pasien. Stabilitas tablet *effervescent* dapat diukur menggunakan beberapa hal, yaitu keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu

larut tablet. Tablet yang baik adalah tablet yang memenuhi standar uji stabilitas mutu tablet (Ambuk and Lestari, 2012).

Tiga artikel yang melakukan pengujian fisik tablet adalah keseragaman tablet (artikel nomor 1,2,3). Tablet memenuhi syarat optimum jika tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang 5% dari bobot rata-ratanya, dan tidak ada satupun tablet yang bobotnya menyimpang sebanyak 10% dari bobot rata-ratanya (Aslani dan Sharifian, 2014). Pada telaah jurnal didapatkan bahwa seluruh bobot tablet *effervescent* pada artikel nomor 1,2,3 memenuhi persyaratan keseragaman bobot.

Uji kekerasan dilakukan untuk mengevaluasi ketahanan tablet melawan tekanan mekanis, terjadinya keretakan, guncangan atau benturan selama pengemasan

hingga diterima oleh konsumen. Tablet yang baik adalah tablet yang memiliki kekerasan > 4 kgf (Aslani and Sharifian, 2014). Tabel 4.8 menunjukkan bahwa formula yang memenuhi kriteria kekerasan tablet yang baik adalah F1 pada artikel 1, F1-F4 pada artikel 2, dan F1-F8 pada artikel nomor 3. Terdapat 2 artikel (no 4 dan 5) yang tidak melakukan uji fisik kekerasan tablet.

Friabilitas dilakukan untuk mengetahui kemampuan tablet untuk bertahan terhadap goresan pada saat pengemasan hingga pengiriman. Kerapuhan tablet yang baik < 1% (Aslani dan Sharifian, 2014). Berdasarkan hasil analisis artikel dapat disimpulkan bahwa tablet effervescent yang memenuhi persyaratan adalah tablet F4 pada artikel 1 dan tablet seluruh formula (F1-F4) pada artikel nomor 2.

Terdapat dua artikel yang melakukan uji pH pada sediaan effervescent (no 1 dan 3). Berdasarkan hasil telaah didapat bahwa rentang pH pada F1-F4 pada artikel 1 adalah 5,2 – 5,8 sedangkan rentang pH pada F1-F8 pada artikel 3 adalah 4,51 – 4,78. Menurut BPOM (2014) syarat mutu pH tablet adalah 6-7. Artinya, seluruh formula pada artikel 1 dan 2 tidak memenuhi persyaratan pH tablet yang baik karena terlalu asam.

Waktu larut tablet dilakukan untuk mengetahui kecepatan tablet effervescent larut dalam air. Berdasarkan hasil telaah jurnal didapat jika waktu tablet effervescent setiap formula berbeda-beda. Waktu larut adalah karakteristik yang penting dalam tablet effervescent. Tablet effervescent yang baik akan hancur dan terlarut cepat dalam 1-2 menit (Aslani dan Sharifian, 2014). Pada artikel nomor 1 didapat lama larut lebih dari satu menit, pada artikel nomor 2 didapat waktu larut kurang dari 10 detik sedangkan pada artikel 3 didapat waktu larut mulai dari 1 menit – 2 menit.. Hal ini juga bisa dikaitkan dengan bobot tablet (besarnya tablet). Pada artikel 1 dan 3 bobot tablet adalah 2 gram

sedangkan pada artikel 2 bobot tablet adalah 1 gram.

Formulasi Tablet Effervescent Daun Bangun-Bangun Berdasarkan hasil pokok bahasan yang telah dijabarkan sebelumnya, formulasi tablet effervescent dapat dilakukan dengan mencampurkan bahan asam dan basa untuk menghasilkan karbonidoksida. Bahan pemberi reaksi asam dapat menggunakan asam secara tunggal (asam sitrat) maupun dua kombinasi asam yaitu, asam tartrat dan asam sitrat. Sedangkan sebagai bahan pemberi reaksi basa dapat digunakan natrium bikarbonat. Agar didapat hasil tablet yang baik maka diperlukan metode pembuatan yang baik. Metode granulasi basah dapat dipilih sebagai metode pembuatan tablet effervescent daun bangun-bangun. Hal ini ditujukan untuk mendapatkan sifat alir yang baik sehingga didapat tablet dengan kompresibilitas yang baik. Berat tablet dapat diformulasikan untuk berat 1-2 gram per-tablet.

Tabel 1 menunjukkan bahwa dilihat dari sifat alir granul, formula pada artikel nomor 5 merupakan formula terbaik dalam meningkatkan sifat alir granul. Formula pada artikel nomor 4 juga menunjukkan sifat alir yang baik (<10 detik). Berdasarkan pengukuran sudut diam granul (Tabel 2), granul yang memenuhi persyaratan adalah granul pada formula artikel nomor 3 dan nomor 4. Artinya, formula yang memenuhi stabilitas granul berdasarkan waktu alir dan sudut diam adalah formula pada artikel nomor 4. Pada artikel nomor 5 tidak diketahui sudut diam yang dihasilkan granul karena tidak dilakukan pengujian tersebut.

Selanjutnya, pada uji stabilitas fisik tablet, seluruh formula tablet memenuhi keseragaman bobot. Namun, pada kekerasan tablet, yang memenuhi persyaratan adalah formula pada artikel nomor 2 dan nomor 3. Artikel nomor 4 tidak melakukan uji stabilitas fisik tablet yang telah dicetak. Tabel 4.8

menunjukkan bahwa formula yang memenuhi persyaratan kerapuhan tablet adalah formula pada artikel nomor 2. Seluruh formula pada artikel 1 dan 3 tidak memenuhi kualifikasi pH tablet yang baik. Pada uji waktu larut juga ditemukan hal yang sama. Namun formula pada artikel nomor 2 memiliki waktu larut yang paling cepat dibandingkan formula lain ( $t_{\text{larut}} < 6$  menit). Berdasarkan hal-hal tersebut maka dapat disimpulkan bahwa formula pada artikel nomor 2 merupakan tablet dengan uji stabilitas fisik terbaik jika dibandingkan formula pada artikel lainnya.

Jika dilihat dari nilai stabilitas granul, granul pada formula artikel nomor 4 lebih baik jika dibandingkan granul pada artikel nomor 2. Hanya saja pada artikel nomor 4 tidak dilakukan uji stabilitas fisik tablet. Sifat fisik granul yang dapat menggambarkan stabilitas tablet yang baik. Hal ini dikarenakan granul yang baik akan menghasilkan stabilitas fisik tablet yang baik (Thapa et al., 2019). Padahal, pada formula artikel nomor 4 tidak dilakukan kombinasi asam, hanya menggunakan satu jenis asam yaitu asam sitrat. Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian oleh (Diyya dan Thomas, 2018) yang mengemukakan bahwa asam pada tablet effervescent akan lebih baik jika dikombinasikan (asam sitrat dan asam tartrat) agar didapat tablet yang memenuhi kriteria mutu fisik tablet yang baik.

Semakin besar konsentrasi natrium bikarbonat dan semakin kecil persentase asam sitrat dalam formula effervescent, semakin cepat waktu larut dalam air. Sebaliknya, semakin sedikit natrium bikarbonat, semakin besar persentase asam sitrat dalam formula, semakin lama granula larut dalam air (Aslani and Sharifian, 2014). Hal ini dikarenakan natrium bikarbonat berperan sebagai penghancur butiran effervescent dalam air sehingga dapat larut sempurna tanpa pengadukan dan bila

natrium bikarbonat bereaksi dengan air akan menjadi karbonat (Mandagi et al., 2015)

Pada penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa formula terbaik pada artikel nomor 4 adalah formula 1 (F1) yang menggunakan perbandingan formula 1:3,11 (asam sitrat: natrium bikarbonat). Formulasi effervescent pada ekstrak tanaman mungkin bisa dilakukan dengan 2 formula (formula terbaik pada artikel nomor 2 dan formula terbaik pada artikel nomor 4) dengan mempertimbangkan hasil uji stabilitas fisik tablet yang dihasilkan oleh formula nomor 2. Selain itu, formulasi pada artikel nomor 2 sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang mengemukakan perlunya kombinasi asam untuk memperbaiki sifat fisik tablet. F4 pada artikel nomor 2 dapat dikatakan formula terbaik pada artikel tersebut karena memenuhi persyaratan fisik tablet keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu larut  $< 5$  menit. F4 menggunakan asam dengan perbandingan 8,58% : 27,17% (asam sitrat : asam tartrat) dan basa natrium bikarbonat sebesar 34,45% dari bobot keseluruhan tablet.

## KESIMPULAN

Ekstrak tanaman dapat diformulasikan menjadi tablet effervescent menggunakan metode granulasi basah, dengan bobot tablet 1-2 gram. Asam sitrat dan natrium bikarbonat dapat dipilih menjadi bahan pemberi reaksi asam dan basa dengan perbandingan 1: 3,11. Total asam dan basa yang digunakan pada formulasi adalah 55% dari bobot keseluruhan tablet.

Saran dapat melakukan optimasi formula agar didapat sediaan tablet effervescent yang memenuhi standar mutu obat yang baik serta dapat dilakukan perbandingan formula penggunaan kombinasi asam dan asam secara tunggal untuk mengetahui hasil tablet yang terbaik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akseli, I. et al. (2014) "Quantitative Correlation of the Effect of Process Conditions on the Capping Tendencies of Tablet Formulations," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(6), pp. 1652-1663. doi:10.1002/jps.23951.
- Ambuk, S.L. and Lestari, A.B.S. (2012) "Formulasi Tablet Effervescent Ekstrak Daun Singkong (*Manihot utilissima* Pohl.) dan Ekstrak Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.)Urban)," *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, 9(2), pp. 52-58.
- Apsari, P.A. et al. (2018) "Effervescent Tablet Formulation Melinjo Seed Extract (*Gnetum gnemon* L.) Using PEG 6000 As Lubricant and Citric Acid - Tartaric Acids As Acid Sources," *Jurnal Eksata*, 18(1), pp. 30-41. doi:10.20885/eksakta.vol18.iss1.art4.
- Aslani, A. and Fattahi, F. (2013) "Formulation , Characterization and Physicochemical Evaluation of Potassium Citrate Effervescent Tablets," 3(1), pp. 217-225.
- Aslani, A. and Sharifian, T. (2014) "Formulation, characterization and physicochemical evaluation of amoxicillin effervescent tablets," *Advanced Biomedical Research*, 3(1), p. 209. doi:10.4103/2277-9175.143252.
- Cochrane (2004) "Unit One: Background to Systematic Reviews," *Handbook - systematic review of health promotion and public health interventions*, pp. 5-8.
- Diyaa, A.S.M. and Thomas, N.V. (2018) "Formulation and Evaluation of Metronidazole Effervescent Granules," *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(6), p. 2525. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.9(6).2525-29.
- Grajang, I.B. and Wahyuningsih, I. (2019a) "Formulation of *Sechium edule* Extract Effervescent Granule with the Variation of Citric Acid, Tartrate Acid and Sodium Bicarbonate," pp. 54-60. doi:10.5220/0008239300540060.
- Grajang, I.B. and Wahyuningsih, I. (2019b) "Formulation of *Sechium edule* Extract Effervescent Granule with the Variation of Citric Acid, Tartrate Acid and Sodium Bicarbonate," in: Scitepress, pp. 54-60. doi:10.5220/0008239300540060.
- Kholidah, S. and Khumaidi, A. (2014) "Effervescent Tablet Formulation Ginger (*Z Officinale Roscoe*) with Concentration Variation Sources Acid and Bases," *Online Jurnal of Natural Science*, 3(3), pp. 216-229.
- Mandagi, R. et al. (2015) Formulasi Granul Effervescent Sari Buah Pala (*Myristica Fragrans* H.) Formulation Of Nutmeg (*Myristica Fragrans* H.) Flesh Effervescent Granules.
- Osamura, T. et al. (2018) "Formulation design of granules prepared by wet granulation method using a multi-functional single-punch tablet press to avoid tableting failures," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), pp. 113-119. doi:10.1016/j.ajps.2017.08.002.
- Rani, K.C. et al. (2021a) "The development of Moringa leaves effervescent granules with effervescent agent of citric acid and sodium bicarbonate," *Pharmaciana*, 11(2), p. 225. doi:10.12928/pharmaciana.v11i2.20873.
- Rani, K.C. et al. (2021b) "The Development of Moringa Leaves Effervescent Granules with Effervescent Agent of Citric Acid and Sodium Bicarbonate," *Pharmaciana*, 11(2), pp. 225-238. doi:10.12928/pharmaciana.v11i2.20873.
- Shanmugam, S. (2017) "Granulation techniques and technologies: recent progresses," *BioImpacts*, 5(1), pp. 55-63. doi:10.15171/bi.2015.04.
- Syarief, H.M.J. et al. (2014) "Pemanfaatan Daun Bangun-Bangun Dalam Pengembangan Produk Makanan Tambahan Fungsional Untuk Ibu Menyusui," *Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia*, 19(1), pp. 38-42.
- Thapa, P. et al. (2019a) "Effects of granulation process variables on the physical properties of dosage forms by combination of experimental design and principal component analysis," *Asian*

Journal of Pharmaceutical Sciences, 14(3),  
pp. 287–304.  
doi:10.1016/j.ajps.2018.08.006.

- Thapa, P. et al. (2019b) “Effects of granulation process variables on the physical properties of dosage forms by combination of experimental design and principal component analysis,” *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(3), pp. 287–304.  
doi:10.1016/j.ajps.2018.08.006.
- Yulianti, D.A. et al. (2021) “Formulasi Tablet Effervescent Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynous* L. Merr.) dengan Variasi Konsentrasi Asam dan Basa Effervescent Tablet Formulation of Katuk (*Sauropus androgynous* L. Merr.) Leaves Extract with Variation of Acid and Base Conce,” 8(1), pp. 34–40.
- Yulianti, D.A. and Sutoyo, S. (2021) “Tablet Effervescent Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynous* L. Merr.) dengan Variasi Konsentrasi Asam dan Basa,” *Journal of Pharmacy Science And Practice*, 8(1), pp. 34–40.
- Zaid, A.N. (2020) “A Comprehensive Review on Pharmaceutical Film Coating: Past, Present, and Future,” *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 14, pp. 4613–4623. doi:10.2147/DDDT.S277439.