e-ISSN : 2686-2506

Majalah Farmasetika, 5 (4) 2020, 191-203
https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i4.27278

Review: Formulasi dan Evaluasi Sediaan Oral Effervescent

Maratul Mahdiyyah[1,], Irma Melyani Puspitasari[2], Norisca Aliza Putriana[3], Mas Rizky A.A Syamsunarno[4]*

[1]Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia
[2]Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Indonesia
[3]Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran Indonesia
[4]Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Indonesia
*E-mail: maratul16001@mail.unpad.ac.id
(Submit 11/5/2020, Revisi 19/5/2020, Diterima 3/8/2020)

Abstrak

Rute pemberian oral menjadi rute pemberian yang paling popular dan paling sering digunakan dalam pengobatan pasien. Namun, salah satu masalah yang sering ditemui pada pasien dalam melakukan terapi dengan rute pemberian oral adalah adanya tidak kepatuhan dalam mengkonsumsi obat. Rasa yang tidak enak serta kemampuan beberapa pasien terutama lansia dan anak kecil yang tidak dapat menelan tablet menjadi alasannya. Effervescent menjadi salah satu alternatif yang dapat digunakan dalam mengatasi masalah tersebut. Review ini akan menggambarkan beberapa formulasi dan evaluasi sediaan effervescent serta penerapannya dalam beberapa sistem pemberian obat terbaru. Pencarian literatur dilakukan menggunakan bantuan situs pencarian jurnal online Pubmed, dan ditemukan 21 artikel dari 265 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Dari 21 artikel ini, 16 diantaranya adalah formulasi tablet effervescent. Metode granulasi basah diketahui merupakan metode terbaik dalam formulasi effervescent karena dapat meningkatkan daya alir serta indeks kompresibilitasnya. Asam sitrat dan natrium karbonat menjadi kombinasi agen effervescent yang paling sering digunakan.

Kata Kunci: Effervescent, formulasi, granul, tablet

Outline

- Pendahuluan
- Metode
- Hasil dan Pembahasan
- Kesimpulan
- Daftar Pustaka

Pendahuluan

Rute pemberian oral menjadi sistem pemberian obat yang paling terkenal dan paling sering digunakan dalam terapi dikarenakan kemudahan administrasinya[1]. Tablet menjadi salah satu sediaan padat yang sering digunakan dalam sistem pemberian obat oral. Namun, salah satu masalah yang sering ditemui pada pasien dalam melakukan terapi dengan rute pemberian oral adalah adanya tidak kepatuhan dalam mengkonsumsi obat.

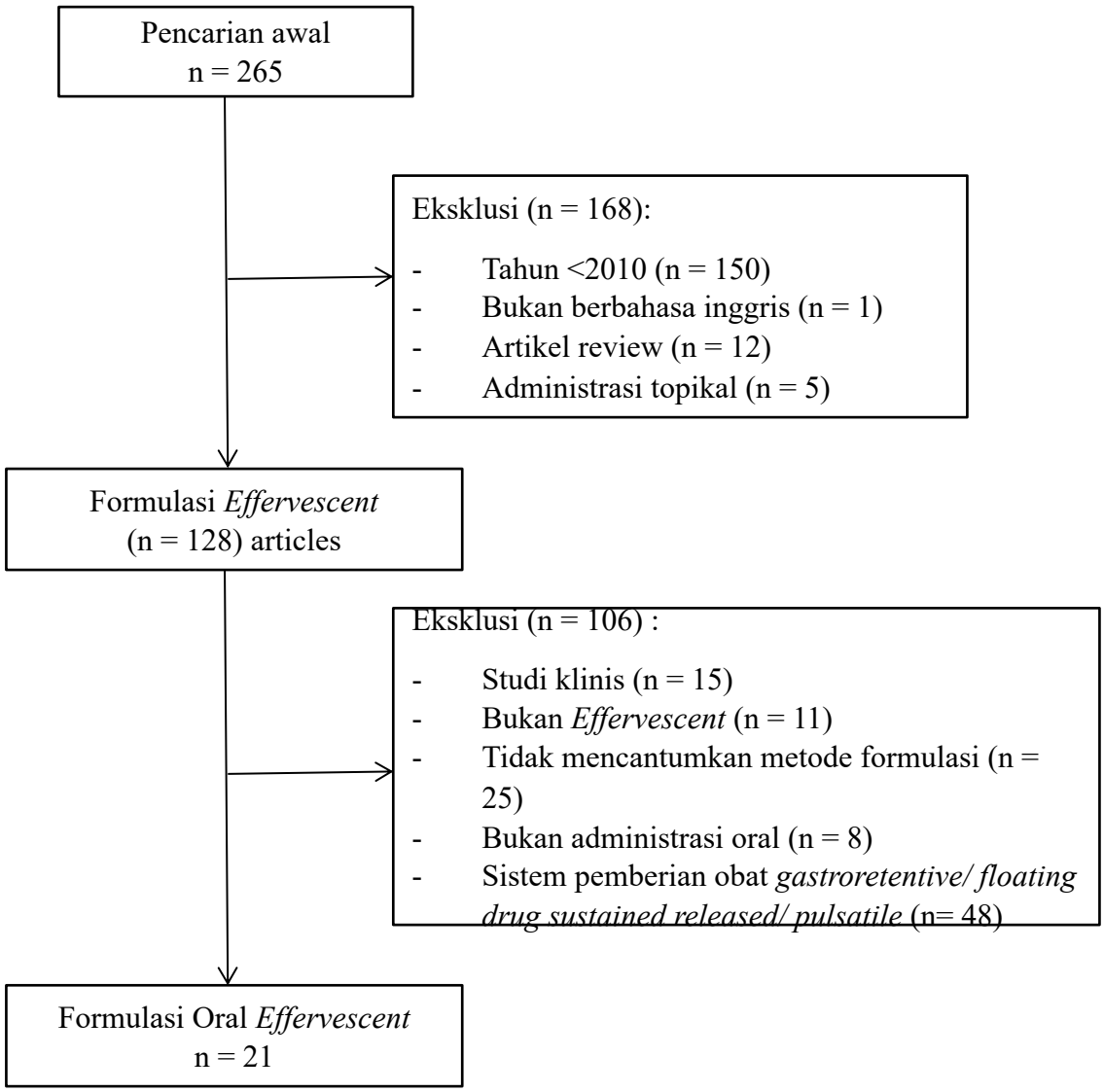
Penyebab utama yang biasa terjadi adalah karena pasien tidak bisa atau kesusahan dalam menelan tablet konvensional karena beberapa obat ada yang memiliki ukuran tablet yang cukup besar. Rasa pahit yang dimiliki obat juga menjadi salah satu alasan lain sehingga pasien tidak mematuhi resep. Akibatnya sering terjadi insiden terapi yang tidak efektif[2,3].

Sediaan *effervescent* kini sedang popular di pasaran selain sebagai terapi kuratif, *effervescent* juga digunakan sebagai pemeliharaan dan pencegahan seperti suplemen, minuman kesehatan, dan nutraseutikal lain yang tersedia dalam bentuk granul maupun tablet. *Effervescent* diketahui dapat bereaksi jika ditambahkan atau dilarutkan dalam air menghasilkan buih dan menyebabkan tablet atau granul larut dalam air tersebut[4,5]. *Effervescent* bisa menjadi salah satu solusi dalam menyelesaikan masalah yang ada. Hal ini disebabkan oleh larutan karbonat yang berbentuk buih tersebut dapat menutupi rasa pahit yang dimiliki obat, memberikan sensasi kesegaran saat diminum. Kombinasi antara dua bentuk sediaan yang dimiliki memberikan manfaat untuk tetap mempertahankan kualitas sediaan padat yakni stabilitas yang tinggi, portabilitas mudah, dan dosis yang akurat[6–8]. Selain itu juga jika dibandingkan dengan tablet konvensional, *effervescent* dapat meningkatkan kelarutan serta bioavailabilitas obat. *effervescent* juga dapat mengurangi akibat iritasi yang sering ditimbulkan pada tablet konvensional karena telah terdistribusi secara merata. Pada suplemen atau nutraseutikal lain, jika dibandingkan dengan tablet biasa, *effervescent* dapat meningkatkan pengambilan cairan sehingga dapat mengatasi dehidrasi[9–11].

Effervescent merupakan sediaan yang mengandung campuran dari substansi asam dan basa karbonat yang dapat mereaksi cepat ketika bertemu dengan air dan menghasilkan buih-buih atau gelembung gas karbondioksida (CO_2). Hal ini terjadi karena adanya reaksi kimia yang terjadi antara substansi asam dan basa yang bertemu sehingga membentuk suatu garam natrium dan menghasilkan CO_2 serta air. Namun reaksi ini hanya dapat terjadi jika paling tidak terdapat sedikit air dalam produk[7]. Artikel review ini akan menggambarkan beberapa formulasi dan evaluasi sediaan *effervescent* serta penerapannya dalam sistem penghantaran obat baru.

Metode

Studi literatur dilakukan menggunakan bantuan situs pencarian jurnal online *Pubmed* dengan kata kunci “Effervescent formulation”. Pencarian detail sebagai berikut: ((“Effervescent formulation” [All Fields]) NOT (“topical”)) NOT (“review”[Publication Type] OR “review”[All Fields]). Terdapat total 265 artikel pada awal pencarian. Artikel yang digunakan untuk studi literatur ini adalah artikel dengan rentang publikasi dari tahun 2010-2020. Kriteria inklusi artikel yang akan dijadikan bahan penelitian yakni yang mengandung kata kunci pencarian, merupakan penelitian eksperimental, mencantumkan metode formulasi *effervescent*, dan merupakan sediaan oral. Untuk artikel dengan bahasa *non-english* serta yang membahas tentang sediaan *non effervescent*, *gastroretentive*, *floating tablet, sustained released*, atau *pulsatile drug* dieksklusi dari pencarian. Sehingga terdapat 21 jurnal yang menjadi acuan dalam penulisan artikel ini.



Gambar 1. Bagan Pencarian Literatur

Tabel 1 memperlihatkan 21 artikel yang membahas tentang formulasi dan evaluasi sediaan effervescent. Dari 21 artikel ini terdapat 16 artikel yang menggunakan sediaan tablet, 3 artikel dengan sediaan granul, 2 artikel dalam bentuk serbuk, dan 1 artikel dengan sediaan pelet.

Hasil Dan Pembahasan

Formulasi Tablet

Terdapat beberapa metode formulasi yang digunakan dalam pembuatan sediaan *effervescent* ini. Diantaranya metode granulasi basah, granulasi kering, serta kempa langsung dan fusi. Tabel 2 menjelaskan 16 artikel yang membahas mengenai formulasi sediaan tablet *effervescent*. Semua artikel ini menggunakan kempa langsung sebagai metode pembuatan tablet *effervescent*. Tetapi terdapat beberapa metode lain yang digunakan sebagai perbandingan, yakni 3 diantaranya dibangdingkan dengan metode fusi, dan 1 diantaranya dibandingkan dengan granulasi basah.

Tabel 1. Daftar artikel yang digunakan

No.	Penulis	Tahun	Negara	Jenis Effervescent	Komponen Asam	Komponen Basa	Komponen Pengikat	Komponen Pengisi	Komponen Pemanis
1	Patel et al[12]	2010	India	Tablet	Asam Sitrat	Natrium Bikarbonat	Avicel 102	Manitol	Aspartam
2	Shirsand et al[6]	2010	India	Tablet	Asam sitrat dan asam tartrat	Natrium Bikarbonat	[-]	Manitol	Aspartam
3	Kamboj et al[10]	2011	India	Tablet	Asam Sitrat	Natrium Bikarbonat	[-]	[-]	Aspartam
4	Wening et al[27]	2012	Jerman	Serbuk (Dibentuk dalam solid dosage pen)	Asam Tartrat	Hidrogen Karbonat	[-]	Manitol	[-]
5	Aslani et al[13]	2013	Iran	Tablet	Asam Sitrat	Natrium Bikarbonat	PVP (hanya untuk metode granulasi basah)	[-]	Aspartam
6	Romero et al[29]	2013	Spanyol	Granul	Asam tartrat	Natrium bikarbonat	alkohol 96% (mengandung 5% polivinilpirolidon)	[-]	[-]
7	Aslani et al[14]	2013	Iran	Tablet	Asam Sitrat	Natrium Bikarbonat	[-]	[-]	Manitol/ Sorbitol/ Sukrosa/ Aspartam
8	Aslani et al[15]	2014	Iran	Tablet	Asam Sitrat	Natrium Bikarbonat	PVP	Mannitol	Aspartam
9	Khan et al[17]	2014	Pakistan	Tablet	Asam Sitrat	Natrium Bikarbonat	[-]	Tablettose	Aspartam
10	Nazir et al[30]	2014	Pakistan	Granul	Asam Sitrat	Natrium Bikarbonat	PVP K-30 dan isopropil alkohol	Mannitol	Sakarin/ aspartam/ Erythritol
11	Elkhodairy et al[18]	2014	Egypt	Tablet	Asam Sitrat	Natrium Bikarbonat	[-]	Ludipress dan Manitol	[-]
12	Sarfraz et al[19]	2015	India	Tablet	Asam Sitrat	Natrium Bikarbonat	[-]	Laktosa	Sakarin
13	Labib et al[20]	2015	Egypt	Tablet	Asam sitrat dan asam tartrat	Natrium Bikarbonat	Avicel 102	Mannitol	[-]
14	Mohammed et al[9]	2016	Egypt	Tablet	Asam sitrat dan asam tartrat	Natrium Bikarbonat	Manitol	Laktosa	Aspartam
15	Aslani et al[21]	2016	Iran	Tablet	Asam Sitrat	Natrium Bikarbonat	PEG 6000	Manitol	Aspartam
16	Karatzas et al[33]	2017	Greece	Pelet	Asam sitrat dan asam tartrat	Natrium bikarbonat	Etanol dan PEG (1:1)	[-]	sorbitol, manitol, xylitol
17	Venkateswarlu et al[22]	2017	India	Tablet	Asam Tartrat	Natrium Bikarbonat	[-]	[-]	[-]
18	Khan et al[34]	2017	Pakistan	Tablet	Asam Tartrat	Natrium Bikarbonat	[-]	Laktosa	Sakarin
19	Tajmim et al[32]	2019	USA	Serbuk	Asam sitrat dan asam tartrat	Natrium Bikarbonat	[-]	Manitol	[-]
20	Liu et al[31]	2019	China	Granul	Asam Sitrat	Natrium Bikarbonat	PEG 6000	Laktosa	Aspartam
21	Sun et al[23]	2020	China	Tablet	Asam Sitrat Monohidrat	Natrium Bikarbonat	[-]	Manitol dan Laktosa	[-]

Pada penelitian ini tidak dilakukan evaluasi pre-kompresi karena pada penelitian ini hanya melihat perbandingan *effervescent* dengan metode lain. Penelitian ini membandingkan metode *effervescent* dengan metode superdisintegrant dan sublimasi, dalam formulasinya berdasarkan tiga evaluasi berbeda. Setelah dilakukan evaluasi, ketiga metode memiliki nilai kekerasan yang sama yakni 2.5 kg/cm^3. Kemudian untuk kerapuhan metode *effervescent* memiliki nilai yang paling rendah yaitu 0.625%, dan untuk waktu disintegrasi lebih cepat kedua setelah metode superdisintegrant yaitu 92 detik. Hal ini menunjukkan *effervescent* akan lebih cepat bereaksi jika dilarutkan atau ditambahkan dalam air[12].

Tabel 2. Formulasi Tablet Effervescent

No. Artikel	Penulis	Tahun	Negara	Metode Formulasi	Evaluasi Pre-Kompresi	Evaluasi Post-Kompresi
1	Patel et al	2010	India	Kempa Langsung	[-]	- Uji kekerasan, - Kerapuhan, - Waktu disintegrasi
2	Shirsand et al	2010	India	Kempa Langsung	[-]	- kekerasan, - kerapuhan, - ketebalan, - keseragaman kandungan obat - waktu dispersi in vitro.
3	Kamboj et al	2011	India	Kempa Langsung	- sudut istirahat - kerapatan curah, - kerapatan mampat, - indeks kompresibilitas, - rasio Hausner, dan - kekakuan.	- keseragaman berat, - uji kerapuhan, - kekerasan, - kadar obat, - waktu pembasahan, - rasio penyerapan air, - waktu hancur dan - disolusi in vitro
5	Aslani et al	2013	Iran	Fusi/ Kempa Langsung/ Granulasi Basah	- ukuran partikel, - sudut istirahat, - indeks kompresibilitas, dan - rasio Hausner.	- waktu efervesen, - nilai pH larutan, - kandungan CO2
7	Aslani et al	2013	Iran	Fusi dan Kempa Langsung	- sudut istirahat, - indeks kompresibilitas, - ukuran partikel rata-rata, dan - rasio Hausner.	- variasi berat, - kekerasan, - kerapuhan, - kandungan obat, - waktu disolusi, - kandungan karbon dioksida, - waktu efervesensi, - nilai pH, - keseragaman kandungan, dan - kadar air.
8	Aslani et al	2014	Iran	Fusi dan Kempa Langsung	- ukuran partikelnya, - kerapatan ruah, - kerapatan mampat, - indeks kompresibilitas, - rasio Hausner dan - sudut istirahat.	- variasi berat, - kerapuhan, - kekerasan, - pH larutan, - kandungan karbon dioksida (CO2), - waktu efervesensi, - ketebalan, - keseragaman kandungan, - kadar air, - kesetimbangan kadar air.
9	Khan et al	2014	Pakistan	Kempa Langsung	- kerapatan mampat, - kerapatan longgar, - rasio Hausner, - Indeks Carr, - sudut istirahat	- waktu efervesensi, - kadar kelembapan, - kerapuhan, - kekuatan tekanan, - kekuatan hancur, - variasi berat
11	Elkhodairy et al	2014	Egypt	Kempa Langsung	- sudut istirahat, - kerapatan mampat - kerapatan longgar, - indeks kompressibilitas, - rasio Hausner.	- variasi berat, - tes kerapuhan, - kekerasan, - waktu pembasahan, - waktu disintegrasi, - waktu disolusi
12	Sarfraz et al	2015	India	Granulasi Kering	- kerapatan longgar, - kerapatan mampat, - sudut istirahat, - indeks kompresibilitas Carr, - rasio Hausner.	- uji kekerasan, - ketebalan dan diameter, - variasi berat, - kerapuhan, - waktu hancur, - studi disolusi, - waktu basah, - volume basah, - rasio penyerapan air, - waktu disintegrasi yang dimodifikasi, - keseragaman isi - stabilitas.

Tabel 2. Formulasi Tablet Effervescent (sambungan)

No. Artikel	Penulis	Tahun	Negara	Metode Formulasi	Evaluasi Pre-Kompresi	Evaluasi Post-Kompresi
13	**Labib et al**	**2015**	**Egypt**	**Kempa Langsung**	- **sudut istirahat,** - **uji kompressibilitas**	- **variasi berat,** - **uji ketebalan,** - **kekerasan dan diameter,** - **friabilitas,** - **kadar kelembapan,** - **waktu pembasahan,** - **waktu efervesen,** - **waktu disintegrasi,** - **kandungan CO2,** - **nilai pH larutan**
14	Mohammed et al	2016	Egypt	Kempa Langsung	Indeks Carr	- waktu efervesensi - nilai pH larutan
15	Aslani et al	2016	Iran	Kempa Langsung	- sudut istirahat, - indeks kompressibilitas, - rasio Hausner.	- variasi berat, - kerapuhan, - ketebalan, - kekerasan, - keseragaman kandungan, - waktu disintegrasi, - waktu disolusi
17	Venkateswarlu et al	2017	India	Kempa Langsung	[-]	- Waktu pembasahan - Rasio penyerapan air
18	Khan et al	2017	Pakistan	Kempa Langsung	- sudut istirahat, - kerapatan longgar, - kerapatan mampat, - indeks kompresibilitas Carr, dan - rasio hausner.	- variasi berat, - uji ketebalan dan diameter - kekerasan, - friabilitas, - kadar kelembapan, - waktu pembasahan, - waktu disolusi, - waktu disintegrasi, - uji keseragaman kandungan, - nilai pH larutan
21	Sun et al	2020	China	Kempa Langsung	- sifat alir - kadar air	- kekuatan tekanan, - waktu disintegrasi, - pH larutan, - konsentrasi optimal agen efervesen dalam tablet

Penelitian Patel di tahun 2010 menggunakan metode kempa langsung dengan penambahan agen pengikat yakni Avicel 102, serta asam sitrat dan natrium bikarbonat sebagai agen *effervescent* dalam pembuatan tablet larut dalam mulut cinnarizine. Berbeda dari tablet *effervescent* pada umumnya, penelitian ini membuat tablet larut dalam mulut. Dimana tablet ini akan hancur atau larut dalam saliva tanpa perlu menggunakan air. Pada penelitian ini tidak dilakukan evaluasi pre-kompresi karena pada penelitian ini hanya melihat perbandingan *effervescent* dengan metode lain. Penelitian ini membandingkan metode *effervescent* dengan metode superdisintegrant dan sublimasi, dalam formulasinya berdasarkan tiga evaluasi berbeda. Setelah dilakukan evaluasi, ketiga metode memiliki nilai kekerasan yang sama yakni 2.5 kg/cm^3. Kemudian untuk kerapuhan metode *effervescent* memiliki nilai yang paling rendah yaitu 0.625%, dan untuk waktu disintegrasi lebih cepat kedua setelah metode superdisintegrant yaitu 92 detik. Hal ini menunjukkan *effervescent* akan lebih cepat bereaksi jika dilarutkan atau ditambahkan dalam air[12].

Penelitian Shirsand, menggunakan kombinasi asam sitrat dan asam tartrat sebagai substansi asam dan natrium karbonat sebagai substansi basa dalam pembuatan tablet *effervescent* lorazepam. Kombinasi substansi asam ini dapat mempermudah proses formulasi, dikarenakan jika hanya asam tunggal yang digunakan campuran yang dihasilkan akan terasa lebih lengket ataupun mudah menggumpal. Berdasarkan hasil waktu dispersinya yang berada pada rentang 0,1 – 3 detik, teknik *effervescent* diketahui dapat meningkatkan kelarutan[6,7].

Pada penelitian Kamboj dan Aslani, pembuatan tablet dengan metode kempa langsung menggunakan asam sitrat dan natrium karbonat sebagai agen *effervescent*. Namun pada penelitian Aslani, dilakukan juga metode lain sebagai perbandingan yakni metode fusi dan granulasi basah. Pada metode granulasi basah ditambahkan komponen pengikat yakni polivinilpirolidon (PVP). Dari ketiga metode ini diketahui metode granulasi basah memiliki hasil yang terbaik, karena ukuran granul yang lebih besar pada saat tahap sebelum dikempa jika dibandingkan serbuk pada metode kempa langsung dan granul pada metode fusi, metode granulasi basah menghasilkan kompresi dan keseragaman yang lebih baik[13].

Dua penelitian Aslani lain melakukan formulasi tablet *effervescent* ranitidin dan amoxicillin dengan 2 metode berbeda yaitu metode fusi dan kempa langsung. Kedua penelitian ini membuktikan bahwa metode fusi memiliki hasil yang lebih baik berdasarkan daya alir dan kompresibilitasnya. Daya alir yang meningkat disebabkan oleh ukuran partikelnya yang lebih besar dibandingkan campuran serbuk *effervescent* pada metode kempa langsung. Hal ini mengakibatkan luas permukaannya yang mengecil, dan membuat gesekan antar partikel menurun. Nilai kompresibilitas granul yang lebih baik disebabkan oleh porositas internal yang meningkat dan gaya kohesi yang menurun lebih kecil dibandingkan serbuk[14–16]. Pada pembuatan tablet ranitidine ditambahkan empat pemanis yang berbeda yakni manitol, sorbitol, sukrosa, dan aspartam. Aspartam diketahui menjadi pemanis yang paling efektif dalam menutupi rasa pahit pada ranitidin[14]. Sedangkan pada pembuatan amoxicillin penambahan komponen pengikat yakni PVP diketahui meningkatkan kelarutan obat[15].

Pada penelitian Khan dan Elkhodairy, metode kempa langsung digunakan dalam pembuatan tablet *orodispersible* domperidone dan flutamide. Kombinasi asam sitrat dan natrium bikarbonat digunakan sebagai agen *effervescent*. Dari hasil evaluasi keduanya yang berada pada rentang yang sesuai diketahui *effervescent* dapat meningkatkan bioavailabilitas obat[17,18].

Penelitian Sarfraz di tahun 2015 menggunakan granulasi kering sebagai metode pembuatan tablet atenolol dan atorvastatin karena tidak menggunakan pengikat dalam formulasinya. Menggunakan asam sitrat dan natrium bikarbonat sebagai agen *effervescent*. Laktosa dipilih sebagai komponen pengisi, dan komponen pemanis menggunakan sakarin[19].

Penelitian lain di Mesir pada tahun 2015 dan 2016 juga menggunakan metode kempa langsung dalam pembuatan tablet levotirizine dan risperidone. Kedua formulasi ini menggunakan kombinasi asam sitrat dan asam tartrat sebagai sumber asam dan natrium bikarbonat sebagai sumber basa. Pada penelitian di tahun 2015 Avicel 102 digunakan sebagai komponen pengikat, dan penelitian lain menggunakan manitol sebagai pengikat. Berdasarkan waktu *effervescent* nya tablet levotirizine dengan Avicel 102 lebih cepat yakni berkisar pada 15-22 detik. Sedangkan risperidone dengan Manitol sebagai pengikat memiliki waktu 28 detik[9,20].

Penelitian Aslani di tahun 2016 yakni *orodispersible* montelukast juga menggunakan metode kempa langsung. Asam sitrat dan natrium bikarbonat digunakan sebagai agen *effervescent*. PEG 6000 digunakan sebagai pengikat, manitol sebagai pengisi, dan aspartame sebagai pemanis. Hasil evaluasi pre-kompresi serbuk yang dihasilkan memiliki daya alir yang cukup baik[21].

Pada penelitian Venkateswarlu di India, metode kempa langsung digunakan dalam pembuatan clopidogrel. Asam tartrat dan natirum bikarbonat digunakan sebagai agen *effervescent*. berdasarkan evaluasi waktu dispersinya yakni 12 detik yang tergolong sangat baik[22].

Penelitian yang sedikit berbeda dilakukan di tahun 2020, yakni pembuatan serbuk buah mangga yang diolah menggunakan metode kempa langsung menjadi tablet *effervescent*. Menggunakan asam sitrat sebagai sumber asam dan natrium bikarbonat untuk sumber basa, serta campuran manitol dan laktosa sebagai pengisi. Pada rasio agen *effervescent* di 40-45%, memiliki waktu disintegrasi yang optimal yaitu 190 detik. Semakin meningkat rasio agen *effervescent* semakin meningkat pula jumlah asam sitratnya sehingga kekerasan dan gaya Tarik tablet meningkat. Hal ini disebabkan oleh struktur kristal asam sitrat dan partikel nya lebih besar dan keras dibanding serbuk yang lain. Karbondioksida yang dihasilkan dapat meningkatkan pelarutan serbuk dalam air, sementara peningkatan produksi buihnya dapat mencegah serbuk kontak dengan air sehingga dapat memperpanjang waktu disintegrasi. Pada rasio manitol:laktosa 1:8, hasilnya tablet memiliki waltu disintegrasi tercepat yakni 154 detik dengan gaya tarik 2,32 MPa[23,24]. Hal ini bisa terjadi karena struktur laktosa anhidrat yang berbentuk menyerupai jarum dan sangat kasar, sehingga akan terihat strukturnya yang sangat berpori sehingga akan memiliki gaya tarik yang relatif lebih rendah. Seiring dengan meningkatnya rasio laktosa, partikel amorf kecil yang dimilikinya mampu mengisi ketidakteraturan permukaan, sehingga campuran serbuk menjadi sangat rapat dan akan cenderung memiliki kekerasan yang lebih besar yang berakibat memperpanjang proses disintegrasi[25,26].

Formulasi Granul dan Serbuk

Umumnya dalam pembuatan granul lebih banyak digunakan metode granulasi basah dibandingkan dengan granulasi kering karena penambahan zat pengikat yang mampu meningkatkan daya alirnya. Pada tabel 3 ditunjukkan 5 artikel formulasi granul dan serbuk, dimana 3 diantaranya menggunakan metode granulasi basah, 1 diantaranya menggunakan granulasi kering serta terdapat metode baru khusus untuk sediaan tertentu yakni proses ekstrusi basah (*wet extrusion process*).

Penelitian terbaru di Jerman pada tahun 2012, membuat sediaan *solid dosage pen* dengan serbuk *effervescent* sebagai pengobatan individu. Menggunakan metode ekstrusi basah dalam prosesnya dimana campuran asam tartrat dan hidrogen karbonat sebagai agen *effervescent* dicampur dengan manitol dan zat aktif dengan penambahan etanol sebagai pelarut pada perbandingan 1:9.

Semua campuran ini dimasukkan langsung ke dalam ekstruder untuk diekstrusi yang kemudian diperoleh untaian silinder untuk selanjutnya dipotong-potong. Berdasarkan Farmakopeia, formulasi *effervescent* harus dapat terdisntegrasi dalam waktu 5 menit di 200 ml air. Pada penelitian potongan dosis dari sediaan mampu terdisintegrasi dalam waktu kurang dari 5 menit. Sediaan tersebut dapat terdisolusi sempurna dalam waktu 80 detik[27,28].

Tabel 3. Formulasi Granul/Serbuk Effervescent

No. Artikel	Penulis	Tahun	Negara	Jenis Effervescent	Metode Formulasi	Evaluasi
1	Wening et al[27]	2012	Jerman	Serbuk (Dibentuk dalam solid dosage pen)	Wet extrusion process	- uji disolusi - keseragaman dosis tunggal
2	Romero et al	2013	Spanyol	Granul	Granulasi Basah	tidak dijelaskan evaluasi sediaan efervesen
3	Nazir et al	2014	Pakistan	Granul	Granulasi Basah	- sudut istirahat, - kerapatan mampat, - kerapatan longgar, - laju alir, - waktu efervesen
4	Tajmim et al	2019	USA	Serbuk	Granulasi Kering	- sudut istirahat, - indeks kompresibilitas, - rasio Hausner, - nilai pH larutan, - waktu efervesensi, - kandungan CO2
5	Liu et al	2019	China	Granul	Granulasi Basah	- ukuran partikel, - sudut istirahat, - nilai pH larutan, - kandungan kalsium asetat dan - waktu efervesensi

Penelitian di Spanyol pada tahun 2014 mengaplikasikan granul *effervescent* dengan menggunakan metode granulasi basah dalam pembuatan nutraseutikal mengandung sayuran kering. Penggunaan asam tartrat dan natrium bikarbonat sebagai agen *effervescent* serta alkohol 96% (mengandung 5% PVP) sebagai pengikat. Dari penelitian ini granul *effervescent* diketahui bisa menjadi salah satu pilihan bentuk sediaan lain selain serbuk dan granul biasa, dalam membuat nutraseutikal yang mengandung sayuran kering. Gas karbondioksida yang dihasilkan mampu menutupi rasa yang kurang enak di mulut[29].

Penelitian lain di tahun 2014 dan 2019 di Jerman dan Cina menggunakan metode granulasi basah dalam pembuatan granul metformin dan kalsium asetat. Asam sitrat dan natrium bikarbonat digunakan sebagai agen *effervescent*, dengan agen pengikat yang berbeda. Pada granul metformin ditambahkan PVP K-30 dan isopropril alkohol sebagai pengikat sedangkan pada granul kalsium asetat menggunakan PEG 6000. Kedua penelitian ini menggunakan aspartam sebagai pemanis, namun pada penelitian granul metformin dibandingkan dengan beberapa pemanis lain yakni sakarin dan eritritol. Dari kedua penelitian ini dibuktikan bahwa aspartame dapat menjadi pemanis yang paling cocok dalam pembuatan granul *effervescent*[30,31].

Penelitian di Amerika pada tahun 2019 membuat serbuk nutraseutikal (-)-Oleocanthal sebagai terapi untuk kanker payudara. Menggunakan kombinasi asam sitrat dan asam tartrat sebagai sumber asam dan natrium bikarbonat sebagai sumber basa serta manitol sebagai pengisi. Berdasarkan sudut istirahat, indeks kompresibilitas, dan rasio Hausner menunjukkan hasil daya alir yang sangat baik. Waktu *effervescent* yang dimiliki juga memenuhi syarat[32].

Formulasi Lainnya

Penelitian di Yunani pada tahun 2017 menggunakan teknis *effervescent* dalam pembuatan pellet. Kombinasi asam sitrat dan asam tartrat digunakan sebagai sumber asam serta natrium bikarbonat sebagai sumber basa. Dengan komponen pengikat etanol : PEG (1:1), dan pemanis yang digunakan adalah kombinasi sorbitol, manitol dan xylitol. Dari penelitian ini dibuktikan *effervescent* dapat meningkatkan kelarutan pellet dalam air[33].

Kesimpulan

Artikel ini merangkum beberapa formulasi dan evaluasi dari sediaan *effervescent* dalam bentuk serbuk, granul, tablet serta pellet dari 21 artikel yang didapat, 16 diantaranya menggunakan sediaan tablet *effervescent*. Metode kempa langsung menjadi pilihan terbanyak yang digunakan dalam formulasi tablet *effervescent* karena lebih mudah dan cepat. Perpaduan asam sitrat dan natrium bikarbonat sebagai agen *effervescent* dalam formulasi menjadi yang paling sering digunakan. Selain itu, aspartam menjadi pemanis yang paling sering digunakan dalam formulasi sediaan *effervescent*.

Daftar pustaka

1. Patel SG, Siddaiah M. Formulation and evaluation of Effervescent tablets: a review. *J Drug Deliv Ther*. 2018. doi:10.22270/jddt.v8i6.202

2. Seager H. Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. Journal of Pharmacy and Pharmacology. *J Pharm Pharmacol*. 1998;50((4)):375-382

3. Bailey CJ, Day C. Metformin: Its botanical background. *Pract Diabetes Int*. 2004. doi:10.1002/pdi.60

4. Agyilirah GA, Green M, duCret R, Banker GS. Evaluation of the gastric retention properties of a cross-linked polymer coated tablet versus those of a non-disintegrating tablet. *Int J Pharm*. 1991. doi:10.1016/0378-5173(91)90198-

5. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*.; 2013. doi:10.1201/b1930

6. Shirsand SB, Suresh S, Jodhana LS, Swamy P V. Formulation design and optimization of fast disintegrating Lorazepam tablets by Effervescent method. *Indian J Pharm Sci*. 2010;72(4):431-436. doi:10.4103/0250-474X.7391

7. Ansel HC. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi IV*.; 1989

8. Pharmacopeia B. British pharmacopeia. *Br pharmacopeia*. 1998. doi:10.3945/an.110.000117.3

9. Mohammed KAB, Ibrahim HK, Ghorab MM. Effervescent tablet formulation for enhanced patient compliance and the therapeutic effect of risperidone. *Drug Deliv*. 2016;23(1):297-306. doi:10.3109/10717544.2014.912693

10. Kamboj M, Goyal S, Rakha P, Arora G, Dureja H, Nagpal M. Formulation and evaluation of metformin oro-dispersible tablets. *Acta Pol Pharm*. 2011;68(5):717-723.

11. Discov JNB, Foldvari M. Nanopharmaceutics Innovations in Gene Therapy: Moving Towards Non-Viral and Non-Invasive Delivery Methods. *J Nanomedine Biotherapeutic Discov*. 2014;04(02). doi:10.4172/2155-983x.1000e135

12. Patel BP, Patel JK, Rajput GC, Thakor RS. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets of cinnarizine. *Indian J Pharm Sci*. 2010;72(4):522-525. doi:10.4103/0250-474X.73930

13. Aslani A, Fattahi F. Formulation, characterization and physicochemical evaluation of potassium citrate Effervescent tablets. *Adv Pharm Bull*. 2013;3(1):217-225. doi:10.5681/apb.2013.036

14. Aslani A, Jahangiri H. Formulation, characterization and physicochemical evaluation of ranitidine Effervescent tablets. *Adv Pharm Bull*. 2013;3(2):315-322. doi:10.5681/apb.2013.051

15. Aslani A, Sharifian T. Formulation, characterization and physicochemical evaluation of amoxicillin Effervescent tablets. *Adv Biomed Res*. 2014;3:209. doi:10.4103/2277-9175.143252

16. Aulton M, Taylor KMG. *Aulton's Pharmaceutics 4th Edition*.; 2013. doi:10.1016/0168-3659(89)90050-3

17. Khan A, Iqbal Z, Rehman Z, et al. Application of SeDeM Expert system in formulation development of Effervescent tablets by direct compression. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc*. 2014;22(5):433-444. doi:10.1016/j.jsps.2013.07.002

18. Elkhodairy KA, Hassan MA, Afifi SA. Formulation and optimization of orodispersible tablets of flutamide. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc*. 2014;22(1):53-61. doi:10.1016/j.jsps.2013.01.009

19. Sarfraz RM, Khan HU, Mahmood A, Ahmad M, Maheen S, Sher M. Formulation and evaluation of mouth disintegrating tablets of atenolol and atorvastatin. *Indian J Pharm Sci*. 2015;77(1):83-90. doi:10.4103/0250-474x.151602

20. Labib GS. Novel levocetirizine HCl tablets with enhanced palatability: synergistic effect of combining taste modifiers and effervescence technique. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5135-5146. doi:10.2147/DDDT.S92245

21. Aslani A, Beigi M. Design, Formulation, and Physicochemical Evaluation of Montelukast Orally Disintegrating Tablet. *Int J Prev Med*. 2016;7:120. doi:10.4103/2008-7802.193097

22. Venkateswarlu K, Nirosha M, Kumar Reddy BK, Sai Kiran BS. Effect of directly compressible excipient and treated agar on drug release of clopidogrel oral disintegrating tablets. *Ther Deliv*. 2017;8(8):615-624. doi:10.4155/tde-2017-0019

23. Sun H, Wang X, Wang J, Shi G, Chen L. Influence of the formula on the properties of a fast dispersible fruit tablet made from mango, Chlorella, and cactus powder. *Food Sci Nutr*. 2020;8(1):479-488. doi:10.1002/fsn3.1330

24. Olsson H, Mattsson S, Nyström C. Evaluation of the effect of addition of polyethylene glycols of differing molecular weights on the mechanical strength of sodium chloride and sodium bicarbonate tablets. *Int J Pharm*. 1998. doi:10.1016/S0378-5173(98)00164-1

25. Solaiman A, Suliman AS, Shinde S, Naz S, Elkordy AA. Application of general multilevel factorial design with formulation of fast disintegrating tablets containing croscaremellose sodium and Disintequick MCC-25. *Int J Pharm*. 2016. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.01.06

26. Ziffels S, Steckel H. Influence of amorphous content on compaction behaviour of anhydrous α-lactose. *Int J Pharm*. 2010. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.12.009

27. Wening K, Laukamp EJ, Thommes M, Breitkreutz J. Individual oral therapy with immediate release and Effervescent formulations delivered by the solid dosage pen. *J Pers Med*. 2012;2(4):217-231. doi:10.3390/jpm2040217

28. Depkes RI. *Farmakope Indonesia Edisi IV*.; 1995.

29. Romero-de Soto MD, García-Salas P, Fernández-Arroyo S, Segura-Carretero A, Fernández-Campos F, Clares-Naveros B. Antioxidant activity evaluation of new dosage forms as vehicles for dehydrated vegetables. *Plant Foods Hum Nutr*. 2013;68(2):200-206. doi:10.1007/s11130-013-0346-0

30. Nazir SR, Ambreen G, Irfan HM, Bashir S, Rauf A. Development and formulation of metformin (Antidiabetic) Effervescent Granules: to increase patient compliance and its stability study. *Pak J Pharm Sci*. 2014;27(4):763-766.

31. Liu Z, Sun X, Liang T, et al. Preparation and Characterization of the Biological Compound Effervescent Granule of Calcium Acetate. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;20(11):934-944. doi:10.2174/1389201020666190628144637

32. Tajmim A, Siddique AB, El Sayed K. Optimization of Taste-Masked (-)-Oleocanthal Effervescent Formulation with Potent Breast Cancer Progression and Recurrence Suppressive Activities. *Pharmaceutics*. 2019;11(10). doi:10.3390/pharmaceutics11100515

33. Karatzas AA, Politis SN, Rekkas DM. Development of rapidly dissolving pellets within the Quality by Design approach. *Drug Dev Ind Pharm*. 2017;43(5):770-779. doi:10.1080/03639045.2016.1220576

34. Khan HU, Hanif M, Sarfraz RM, et al. Development and evaluation of novel antihypertensive orodispersible tablets. *Pak J Pharm Sci*. 2017;30(5):1557-1565.