

## OPTIMASI TEKNIK PEMBUATAN TABLET EFFERVESCENT SARI BUAH DENGAN RESPONSE SURFACE METHOD

[Optimization of Processing Technique of the Fruit Juice Effervescent Tablet with Response Surface Method]

**Ansar <sup>1)</sup>, Budi Rahardjo <sup>2)</sup>, Zuheid Noor <sup>3)</sup>, dan Rochmadi <sup>4)</sup>**

<sup>1)</sup> Dosen di Jurusan Teknologi Pertanian, FP UNRAM, Mataram

<sup>2)</sup> Dosen di Jurusan Teknik Pertanian, FTP UGM, Yogyakarta

<sup>3)</sup> Dosen di Jurusan TPHP, FTP UGM, Yogyakarta

<sup>4)</sup> Dosen di Jurusan Teknik Kimia, FT UGM, Yogyakarta

Diterima 17 Juni 2008 / Disetujui 25 Juni 2009

### ABSTRACT

*This research was aimed to study optimization of processing technique of fruit juice effervescent tablet with Response Surface Method (RSM). The research design used was central composite designs with three dependent variables including  $X_1$  (compression force),  $X_2$  (the citric acid concentration), and  $X_3$  (the sodium bicarbonate concentration), where independent variables was hardness and solubility of the tablet. The results of the research showed that the optimum tablets hardness was 40.53 N that reached at treatment compression force of 2339.8 N; the citric acid concentration of 352.82 mg/gr; and the sodium bicarbonate concentration of 561.62 mg/gr. Whereas the solubilitation of 41.99 second was resulted at treatment compression force of 1417.6 N; 334.24 mg/unit weight citric acid; and 593.90 mg/gr sodium bicarbonate. To get tablet characteristic with high hardness but solubilize quickly, was made at 1500 N compression force; the citric acid concentration 350 mg/gr; and the sodium bicarbonate concentration 500 mg/gr.*

**Key words:** optimization, compression force, hardness, solubility

### PENDAHULUAN

Produk minuman berbentuk tablet *effervescent* diminati konsumen karena memiliki beberapa keunggulan jika dibandingkan dengan produk olahan lainnya. Keunggulan tablet *effervescent* antara lain cepat larut, sehingga penyajiannya lebih praktis. Akan tetapi, beberapa produk tablet *effervescent* yang telah beredar di pasaran, kelarutannya melebihi standar yang ditetapkan olehfarmakope Amerika Serikat (*United State Pharmacopeia*). Penyebab permasalahan tersebut diduga disebabkan oleh kekerasan tablet yang tidak sesuai dengan standar farmakope.

Penggunaan energi mekanik pengepresan yang berlebihan, akan menghasilkan tablet *effervescent* yang terlalu keras sehingga sukar larut. Sebaliknya, penggunaan energi mekanik pengepresan yang terlalu rendah akan menghasilkan tablet yang rapuh. Kontradiksi kedua sifat tersebut menjadi tantangan dalam pembuatan tablet *effervescent* (Van Kamp *et al.*, 1987).

Yuliani (2002) telah melakukan penelitian optimasi formula untuk memperoleh sifat-sifat tablet yang memenuhi standar farmakope. Hasil penelitiannya dilaporkan bahwa tablet dengan kekerasan 7,2 kg memiliki waktu hancur yang sangat cepat yaitu 41,2 detik. Akan tetapi, penelitian tersebut tidak menjelaskan secara komprehensif gaya tekanan yang

optimum untuk menghasilkan kekerasan tablet yang memenuhi standar farmakope.

Setyowati *et al.*, (2005) telah mengkaji pengaruh variasi formula dan intensitas kerja pencetakan terhadap sifat-sifat tablet *effervescent* probiotik. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa tablet *effervescent* yang dicetak dengan gaya tekanan 2200 N, memiliki rerata kekerasan 5,82 kg. Hasil penelitian tersebut juga belum menjelaskan gaya tekanan yang ideal untuk menghasilkan kekerasan tablet *effervescent* yang memenuhi standar farmakope.

Formula tablet *effervescent* mengandung bahan dasar dan beberapa bahan tambahan. Bahan tambahan berfungsi sebagai bahan pengisi, bahan perekat, bahan penghancur, dan bahan pelicin. Bahan-bahan tambahan yang digunakan pada pembuatan tablet *effervescent* harus mudah larut agar tidak menghasilkan residu ketika dilarutkan (Ansel *et al.*, 1989; Mohrle *et al.*, 1989).

Yanze *et al.*, (2001) mengungkapkan, untuk merekatkan butiran-butiran komponen penyusun tablet, diperlukan bahan perekat. Bahan perekat yang sering digunakan antara lain, laktosa, destrosa, dan manitol. Akan tetapi, menurut Rohdiana (2003), penggunaan bahan perekat dapat menyebabkan tablet terlalu keras dan sukar larut.

Kekerasan tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain gaya tekanan yang digunakan pada saat pengepresan, sifat-sifat bahan baku, dan jenis bahan perekat yang digunakan. Kekerasan tablet pada umumnya dihubungkan dengan jenis dan tujuan penggunaannya.

Kekerasan yang rendah biasanya diperuntukkan pada tablet kunyah, sedangkan kekerasan yang tinggi diperuntukkan pada tablet salut, supaya tidak rusak ketika penyalutan (Fassihi dan Kanfer, 1986; Kristensen dan Wallaert, 2006).

Masalah lain yang sering terjadi pada pembuatan tablet *effervescent* adalah tablet yang dihasilkan terkadang bersifat rapuh, sehingga mudah hancur atau terlalu keras menyebabkan sukar larut. Fenomena tersebut disebabkan oleh penentuan formula dan penggunaan gaya pengepresan yang tidak optimum. Tablet *effervescent* yang rapuh mungkin saja mudah larut, akan tetapi tablet ini tidak tahan terhadap gangguan mekanis pada saat pendistribusian atau penyimpanan (Anonim, 2004).

Terkait dengan hal tersebut, maka perlu dikaji secara ilmiah optimasi teknik pembuatan tablet *effervescent* sari buah. Dengan demikian, maka tujuan penelitian ini adalah mengkaji optimasi formula dan gaya pen pengepresan terhadap kekerasan dan kelarutan tablet *effervescent* sari buah.

## METODOLOGI

### Bahan dan alat penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas dua kelompok yaitu bahan dasar dan bahan tambahan. Bahan dasar adalah granula markisa yang dibuat dari bubur buah markisa. Sedangkan bahan tambahan (*food additive*) meliputi aspartam sebagai bahan pemanis, polietilen glikol (PEG) sebagai bahan pelicin, natrium bikarbonat sebagai bahan penghancur, dan asam sitrat sebagai bahan perekat.

Alat yang digunakan adalah *rotary vacuum evaporator*, ayakan Tyler, timbangan elektronik merek Sortius, seperangkat cetakan, termometer, *Universal Testing Machine* merek Zwick seri SA/0.5, dan *dehumidifier* merek Sanyo.

### Metode penelitian

#### Pembuatan granula markisa

Pembuatan granula markisa dilakukan dengan penambahan laktosa pada bubur buah markisa dengan rasio berat 20:90. Bahan ini dicampur di dalam *mixer* sampai terbentuk campuran yang homogen, kemudian diayak pada ayakan 12 mesh hingga terbentuk granula basah. Selanjutnya dikeringkan dalam *cabinet dryer* pada suhu 50°C dengan lama pengeringan 10 jam.

### Pembuatan tablet *effervescent*

#### Formulasi bahan

Formulasi bahan dilakukan dengan bervariasi konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat dengan rasio berat 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, dan 3:2. Variasi ini diharapkan menghasilkan minuman *effervescent* yang disenangi oleh konsumen. Formula yang digunakan dalam penelitian ini disajikan pada Tabel 1.

#### Pencampuran *ingredient*

Sebelum pentabletan, bahan-bahan yang digunakan terlebih dahulu dicampur rata pada RH ruangan 40%. Granula markisa lebih awal dicampur dengan aspartam, kemudian ditambahkan natrium bikarbonat, diaduk hingga rata. Selanjutnya ditambahkan asam sitrat dan diaduk hingga tercampur rata. Pencampuran terakhir adalah penambahan PEG sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga diperoleh campuran yang homogen.

#### Pencetakan tablet

Pencetakan tablet dilakukan dengan metode kompresi (Mohrle *et al.*, 1989). Bahan-bahan yang sudah dicampur berdasarkan pada formula I sampai dengan V, dimasukkan ke dalam cetakan, kemudian dimampatkan dengan variasi gaya pengepresan. Besarnya variasi gaya pengepresan adalah 1000, 2000, 3000, 4000, dan 5000 N.

#### Pengukuran sifat fisik tablet

##### Kekerasan

Tablet *effervescent* yang telah dihasilkan, selanjutnya dilakukan uji kekerasan untuk mengetahui kemampuan tablet menahan beban setelah pencetakan. Kekerasan tablet diukur dengan menggunakan *universal testing instrument* merek Zwick seri SA/0.5. Tablet ditempatkan di antara kedua landasan, kemudian diberi gaya tekanan hingga tablet pecah. Besarnya gaya tekanan yang digunakan hingga tablet pecah menunjukkan ketahanan tablet untuk menahan beban maksimum, kemudian disebut dengan kekerasan tablet.

Tabel 1 Formula tablet *effervescent* sari buah (mg)

Jenis bahan	Jumlah bahan (mg)				
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV	Formula V
Granula Markisa	2000	2000	2000	2000	2000
Aspartam	190	190	190	190	190
PEG	10	10	10	10	10
Asam Sitrat	300	400	500	600	700
Na. Bikarbonat	900	800	700	600	500
Total (mg)	3400	3400	3400	3400	3400

**Kelarutan**

Tablet *effervescent* sari buah dilarutkan ke dalam air mineral pada suhu 10°C. Kelarutan dihitung saat tablet mulai masuk ke dalam air hingga tablet larut secara sempurna yang ditandai dengan berhentinya produksi gas CO<sub>2</sub> di dalam air (Mohrle *et al.*, 1989).

**Rancangan percobaan dan analisis data**

Rancangan percobaan yang digunakan adalah RSM pola faktorial model *Central Composite Designs* dengan tiga variabel bebas yaitu gaya pengepresan (X<sub>1</sub>), konsentrasi asam sitrat (X<sub>2</sub>), dan konsentrasi natrium bikarbonat (X<sub>3</sub>), sedangkan sebagai variabel terikat (respon) adalah kekerasan dan kelarutan tablet. Nilai variabel respon yang diperoleh, dimasukkan ke dalam rancangan percobaan yang telah dibuat, sehingga diperoleh model matematis yang ditampilkan dalam bentuk *contour plot*. Berdasarkan data tersebut, akan diperoleh nilai optimum untuk kedua variabel respon yang digunakan.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Penentuan kondisi optimum**

Analisis RSM untuk menentukan kondisi optimum proses pembuatan tablet *effervescent* sari buah diperoleh berdasarkan hasil orientasi dengan bervariasi gaya pengepresan, konsentrasi asam sitrat, dan konsentrasi natrium bikarbonat. Hasil orientasi menunjukkan bahwa gaya pengepresan optimum (X<sub>1</sub> = 0) adalah 3000 N, konsentrasi asam sitrat optimum (X<sub>2</sub> = 0) adalah 500 mg/gr, dan konsentrasi natrium bikarbonat optimum (X<sub>3</sub> = 0) adalah 700 mg/gr. Berdasarkan hasil orientasi ini selanjutnya dilakukan perlakuan sesuai dengan *Central Composite Designs*.

**Kekerasan tablet**

Kekerasan tablet merupakan salah satu parameter mutu yang menggambarkan ketahanan tablet terhadap

gangguan mekanis. Pengukuran kekerasan tablet digunakan sebagai parameter kualitas fisik untuk mengetahui kekompakan tablet setelah pencetakan. Tablet yang kompak atau keras tidak mudah hancur selama proses pendistribusian dan penyimpanan.

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa gaya pengepresan sangat berpengaruh terhadap kekerasan tablet. Gaya pengepresan yang tinggi menyebabkan tablet semakin kompak dan keras. Tablet yang kompak dan keras memiliki waktu larut yang lama. Sebaliknya, gaya pengepresan yang rendah, akan menghasilkan tablet yang mudah hancur.

Hasil analisis regresi permukaan respon (*response surface regression*), diperoleh persamaan polinomial tingkat dua sebagai berikut:

$$Y = 40,5308 + 11,3494x_1^2 + 21,0984x_2^2 + 26,6322x_3^2 \dots\dots\dots$$

dengan, X<sub>1</sub> = gaya pengepresan, X<sub>2</sub> = konsentrasi asam sitrat, dan X<sub>3</sub> = konsentrasi natrium bikarbonat.

Berdasarkan persamaan (1) diperoleh nilai koefisien determinasi (R<sup>2</sup>) sebesar 0,929. Data ini menunjukkan bahwa secara bersama-sama gaya pengepresan, konsentrasi asam sitrat, dan konsentrasi natrium bikarbonat sangat berpengaruh terhadap kekerasan tablet *effervescent* sari buah.

Pengaruh masing-masing perlakuan terhadap kekerasan tablet dapat diketahui berdasarkan nilai koefisien persamaan regresi seperti ditunjukkan oleh Tabel 2

Hasil analisis *eigen value* seperti disajikan pada Tabel 3 diperoleh nilai positif. Hal ini berarti bahwa kondisi optimum titik pusat (X<sub>0</sub>) berada pada titik minimum di mana faktor yang berpengaruh pada kekerasan tablet menunjukkan respon yang sama, sehingga masing-masing faktor memberikan respon yang minimum.

Tabel 2 Pengaruh masing-masing perlakuan terhadap kekerasan tablet

Term	Coefficients	Standard error	T value	P value
Constant	20,65	6,157	3,354	0,007
X <sub>1</sub>	19,11	4,085	4,679	0,001
X <sub>2</sub>	18,36	4,085	4,493	0,001
X <sub>3</sub>	17,95	4,085	4,395	0,001
X <sub>1</sub> X <sub>1</sub>	21,88	3,977	5,502	0,000
X <sub>2</sub> X <sub>2</sub>	18,77	3,977	4,719	0,001
X <sub>3</sub> X <sub>3</sub>	18,43	3,977	4,635	0,001
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub>	-0,11	5,337	-0,021	0,984
X <sub>1</sub> X <sub>3</sub>	6,86	5,337	1,286	0,228
X <sub>2</sub> X <sub>3</sub>	13,34	5,337	-2,499	0,032

Tabel 3 Nilai Eigen pada kondisi optimum kekerasan tablet

Variabel	Kondisi optimum kekerasan			Nilai eigen		
X <sub>1</sub>	-0,3301	Y = 40,5308	E	11,3494	0	0
X <sub>2</sub>	-0,7359			0	21,0984	0
X <sub>3</sub>	-0,6919			0	0	26,6322

Berdasarkan data pada Tabel 3 dapat dibuat kurva tiga dimensi dan kontur seperti disajikan dalam Gambar 1. Pada gambar tersebut terlihat bahwa semakin besar gaya pengepresan yang digunakan, semakin tinggi kekerasan tablet *effervescent* sari buah karena tekanan yang diterima oleh bahan juga semakin besar.

Tablet *effervescent* yang dicetak dengan gaya pengepresan 5000 N yang merupakan penggunaan gaya pengepresan paling tinggi dalam penelitian ini memiliki rerata kekerasan 100,23 N. Sedangkan tablet yang dicetak pada gaya pengepresan 4000; 3000; 2000; dan 1000 N masing-masing memiliki rerata kekerasan 92,30; 75,17; 54,02; dan 36,98 N.

Tablet yang dicetak pada gaya pengepresan 1000 N memiliki kekerasan paling rendah yaitu 36,98 N jika dibandingkan dengan perlakuan yang lain. Hal ini terjadi karena tekanan yang diterima bahan pada saat pentabletan juga paling rendah, sehingga kekerasan tablet rendah dan mudah hancur. Data ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Marais *et al.*, (2003) bahwa jika gaya pengepresan yang digunakan saat pencetakan tablet kecil, maka kecil pula tekanan yang diterima oleh bahan, sehingga kekerasan tablet semakin rendah atau bersifat rapuh.

Selama proses pengepresan, terjadi gesekan antar titik singgung permukaan butiran, sehingga timbul panas yang dapat menaikkan suhu bahan melebihi suhu T<sub>g</sub> (*glass transition temperature*). Pada kondisi ini, asam sitrat akan mengalami pelelehan lebih awal karena memiliki suhu T<sub>g</sub> paling rendah yaitu 31°C, sehingga dapat berfungsi sebagai bahan perekat (*binder*).

Fenomena yang telah diuraikan di atas selaras dengan hasil penelitian Khalloufi *et al.*, (2000) dan Adawiyah *et al.*, (2005). Kedua hasil penelitian tersebut melaporkan bahwa bahan yang memiliki suhu T<sub>g</sub> lebih rendah dari pada suhu lingkungan akan lebih cepat mengalami dekomposisi

dan perubahan fase dari padat menjadi *rubbery* (lengket seperti karet).

**Kelarutan tablet**

Pengukuran kelarutan dilakukan guna mengetahui waktu yang diperlukan oleh tablet *effervescent* sari buah menjadi hancur dan larut sempurna. Caranya adalah melarutkan tablet ke dalam air 200 ml pada suhu kamar. Kelarutan sempurna ditandai dengan berhentinya produksi gas CO<sub>2</sub> di dalam air (Mohrle *et al.*, 1989).

Berdasarkan analisis *response surface regression* diperoleh persamaan polinomial tingkat dua sebagai berikut.

$$Y = 41,9955 + 7,1853x_1^2 + 9,7772x_2^2 + 17,6905x_3^2$$

dengan, X<sub>1</sub> = gaya pengepresan, X<sub>2</sub> = konsentrasi asam sitrat, dan X<sub>3</sub> = konsentrasi natrium bikarbonat.

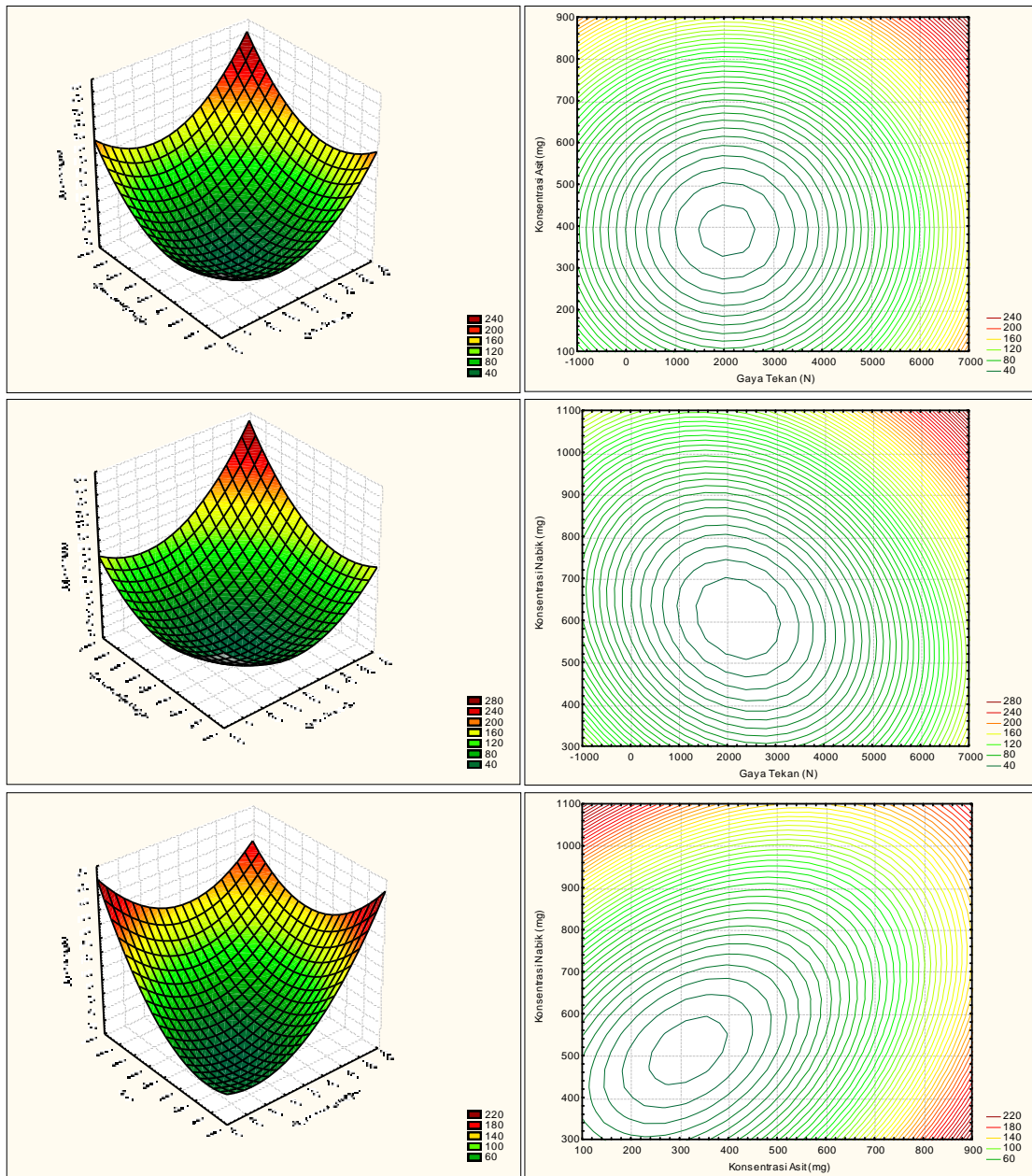
Pengaruh masing-masing perlakuan terhadap kelarutan tablet dapat diketahui berdasarkan nilai koefisien regresi seperti ditunjukkan pada Tabel 4.

Hasil analisis *eigen value* seperti pada Tabel 5, diperoleh nilai positif. Hal ini menunjukkan bahwa kondisi optimum titik pusat (X<sub>0</sub>) berada pada titik minimum yang berarti bahwa faktor yang berpengaruh pada kelarutan tablet menunjukkan respon yang sama, sehingga masing-masing faktor memberikan respon yang minimum.

Berdasarkan Tabel 5 dapat dibuat kurva tiga dimensi dan kontur seperti ditunjukkan oleh Gambar 2. Pada gambar tersebut terlihat bahwa semakin besar gaya pengepresan kelarutan tablet semakin lama. Tablet yang padat dan kompak akan tenggelam terlebih dahulu kemudian naik ke permukaan, sehingga waktu yang dibutuhkan untuk larut sempurna semakin lama.

Tabel 4 Pengaruh masing-masing perlakuan terhadap kelarutan tablet

Term	Coefficients	Standard error	T value	P value
Constant	56,978	3,801	14,989	0,000
X <sub>1</sub>	17,890	2,522	7,093	0,000
X <sub>2</sub>	13,190	2,522	5,230	0,000
X <sub>3</sub>	9,197	2,522	3,644	0,004
X <sub>1</sub> X <sub>1</sub>	12,111	2,455	4,933	0,001
X <sub>2</sub> X <sub>2</sub>	12,712	2,455	5,177	0,000
X <sub>3</sub> X <sub>3</sub>	9,830	2,455	4,004	0,003
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub>	-5,250	3,295	-1,593	0,142
X <sub>1</sub> X <sub>3</sub>	5,800	3,295	1,760	0,109
X <sub>2</sub> X <sub>3</sub>	-7,025	3,295	-2,132	0,059



Gambar 1 Grafik tiga dimensi dan kontur kekerasan tablet *effervescent* sari buah.

Tabel 5 Nilai Eigen pada kondisi optimum kelarutan tablet

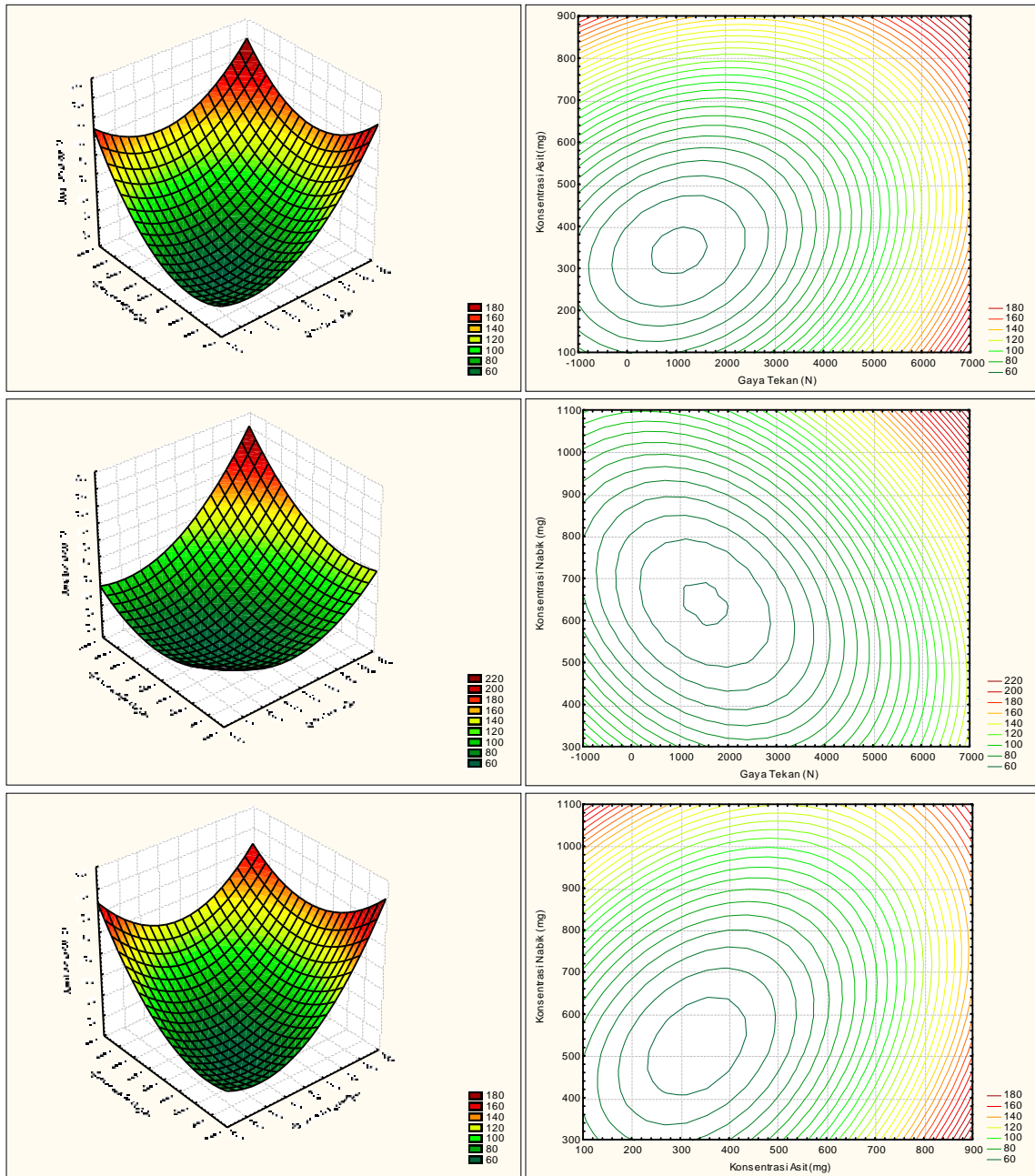
Variabel	Kondisi optimum kelarutan	Nilai eigen		
X <sub>1</sub>	-0,7912	7,1853	0	0
X <sub>2</sub>	-0,8288	0	9,7772	0
X <sub>3</sub>	2,5303	0	0	17,6905

Sedangkan tablet yang rapuh, akan langsung larut dan pecah di permukaan air, sehingga kelarutannya relatif lebih cepat. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Marais et al., (2003) bahwa tablet yang rapuh biasanya memiliki waktu larut yang lebih singkat. Gaya pengepresan yang tinggi menyebabkan densitas tablet semakin kecil, sehingga

panetrasi cairan ke dalam struktur tablet menjadi sulit. Hal ini sangat berpengaruh terhadap kelarutan tablet. Penggunaan gaya pengepresan 5000 N memiliki rerata kelarutan 125,12 detik. Hal ini melebihi standar kelarutan yang ditetapkan USP yaitu kurang dari 2 menit (Ansel et al., 1989).

Perbedaan formula berupa variasi rasio asam sitrat dan natrium bikarbonat sangat berpengaruh terhadap kelarutan tablet. Pada formula 1 dengan rasio asam sitrat dan natrium bikarbonat 1:3 memiliki kelarutan paling singkat. Hal ini berkaitan dengan reaksi *effervescent* yang memerlukan 3 molekul natrium bikarbonat untuk melarutkan secara sempurna 1 molekul asam sitrat. Hasil reaksinya adalah 3 molekul gas karbon dioksida (CO<sub>2</sub>). Fraksi natrium bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>) yang tinggi akan menimbulkan kelarutan lebih

cepat. Hal ini terjadi karena natrium bikarbonat berfungsi sebagai bahan penghancur. Ketika bereaksi dengan air (H<sub>2</sub>O) akan menghasilkan gas CO<sub>2</sub> dan memberikan efek yang menyegarkan. Fung dan Ng (2003) melaporkan bahwa fraksi natrium bikarbonat yang tinggi menyebabkan kelarutan tablet menjadi cepat. Adanya efek karbonasi pada tablet *effervescent*, memberikan sensasi yang menyegarkan dan ini merupakan kelebihan tablet *effervescent*, sehingga konsumen menyenangi produk tersebut (Karagul *et al.*, 1999).



Gambar 2 Grafik tiga dimensi dan kontur kelarutan tablet *effervescent* sari buah.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa kondisi optimum kekerasan tablet hasil optimasi dengan RSM adalah 40,53 N, diperoleh pada perlakuan gaya pengepresan 2339,8 N; konsentrasi asam sitrat 352,82 mg/gr; dan konsentrasi natrium bikarbonat 516,62 mg/gr. Sedangkan kondisi optimum kelarutan tablet adalah 41,99 detik, diperoleh pada perlakuan gaya pengepresan 1417,6 N; konsentrasi asam sitrat 334,24 mg/gr; dan konsentrasi natrium bikarbonat 593,90 mg/gr.

Untuk memperoleh sifat tablet dengan kekerasan yang tinggi dan memiliki kelarutan yang cepat, sebaiknya dibuat dengan gaya pengepresan 1500 N; konsentrasi asam sitrat 350 mg/gr; dan konsentrasi natrium bikarbonat 500 mg/gr.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adawiyah DR., Soekarto ST, Hariadi P, dan Suyitno. 2005. Pengaruh Sorpsi Air dan Suhu Transisi Gelas terhadap Laju Pencoklatan Nonenzimatis pada Pangan Model. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 16(3): 222 – 229.
- Anonim. 2004. *Bisnis Minuman Berenergi*. Download: 14 Agustus 2004, dari: <http://www.extrajos.co.id>.
- Ansel HC, Robinson JR, dan Ericsson T. 1989. Effect of Compressibility and Powder Flow Properties on Tablet Weight Variation in Drug Development Industrial Pharmacy. *Journal Pharmaceutical Science*, 77(4): 214 – 217.
- Fassih AR dan Kanfer I. 1986. Effect of Compressibility and Powder Flow Properties on Tablet Weight Variation in Drug Development Industrial Pharmacy. *Marcel Decker Inc.*, New York.
- Fung KY dan Ng KM. 2003. Product-Centered Processing: Pharmaceutical Tablets and Capsules. *J. AIChE*, 49(5): 1193 – 1218. Download: 12 April 2003, dari: <http://gateway.proquest.com>.
- Karagul YY, Coggins PC, Wilson JC, dan White CH. 1999. Carbonated Yogurt, Sensory Properties and Consumer Acceptance. *J. Dairy Sci.* 82(4): 1394 – 1398.
- Khalloufi S, El-Maslouhi Y, dan Ratti C. 2000. Mathematical Model for Prediction of Glass Transition Temperature of Fruit Powders. *Journal of Food Science*. 65(5): 842 – 847.
- Kristensen J dan Wallaert HV. 2006. Wet Granulation in Rotary Processor and Fluid Bed: Comparison of Granule and Tablet Properties. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 7(1): 232 – 241.
- Marais AF, Song M, dan Villiers MM. 2003. *Disintegration Propensity of Tablet Evaluated by Means of Disintegrating Force Kinetics*. *Pharmaceutical Development Technology*, 5(12): 163 – 169.
- Mohrle R, Attwood D, dan Banker CS. 1989. Effect of Compression Force, Humidity, and Disintegrate Concentration on the Disintegration and Dissolution of Directly Compressed Furosemide Tablets Using Croscarmellose Sodium as Disintegrate. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2(1): 285 – 286.
- Rohdiana. 2003. *Mengenal Teknologi Tablet Effervescent*. Download: 7 Agustus 2003, dari: <http://www.bulletin/pdf/article.pdf>.
- Setyowati D, Harmayani E, dan Suyitno. 2005. Studi Pembuatan dan Evaluasi Umur Simpan Tablet Effervescent Probiotik. *Jurnal Agro Sains*, Pascasarjana UGM, Yogyakarta, 13(3): 135 – 140.
- Kamp HV Van, Bolhuis GK., dan Lerk CF. 1987. *Optimization of Formulation for Direct Compression Using a Simplex Lattice Design*. *Pharm. Weekblad (Sci)*, 9(5): 265 – 273.
- Yanze FM, Duru C, dan Jacob M. 2001. A Process to Produce Effervescent Tablets: Fluidized Bed Dryer Melt Granulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 26(11): 1167 – 1176.
- Yuliani SH. 2002. *Optimasi Formula Tablet Kempa Langsung Perasan Bengle*. Tesis, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.