

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Obat-obat tradisional telah banyak dikenal dan digunakan oleh masyarakat baik pada zaman dahulu maupun masa sekarang. Penggunaan obat-obat tradisional ini dimaksudkan untuk menjaga kesehatan, mempertahankan stamina dan mengobati penyakit. Selain murah dan mudah didapat, obat tradisional yang berasal dari tumbuhan dianggap memiliki efek samping yang jauh lebih rendah tingkat bahayanya dibandingkan dengan obat-obat sintesis atau kimia (Soedibyo, 1998).

Salah satu tanaman yang berkhasiat obat yaitu sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Ness.). Tanaman ini digunakan untuk mengobati penyakit seperti diare, radang saluran nafas, hepatitis, influenza, pneumonia, kencing manis dan darah tinggi (Dalimartha, 1999). Pada percobaan farmakologis senyawa kimia yang berkhasiat sebagai antipiretik dan antiinflamasi adalah *andrographolide*, *deoxy-andrographolide*, dan *neoandrographolide* (Achmad dkk, 2007).

Penggunaan obat dari bahan alam biasanya hanya sebatas dalam bentuk jamu yang disajikan dengan cara direbus atau diseduh. Tetapi dengan berkembangnya jaman, cara ini kurang praktis dan mempunyai dosis yang tidak tetap. Maka mulai dikembangkan bentuk sediaan farmasetis yang lebih mudah dalam penggunaan, lebih praktis dan memiliki dosis yang seragam.

Ekstrak sambiloto memiliki daya ikat yang kurang baik. Oleh karena itu, diperlukan bahan pengikat yang dapat memperkuat ikatan antar partikel tablet sehingga akan menghasilkan tablet dengan sifat fisik yang baik. Bahan pengikat yang digunakan yaitu polivinilpirolidon (PVP) karena penggunaan polivinilpirolidon pada konsentrasi 0,5%-2% pada pembuatan tablet ekstrak tanaman dapat menghasilkan tablet yang mempunyai kekerasan yang cukup, kerapuhan yang rendah dan waktu hancur yang lama (Setyarini, 2004). Selain itu, PVP juga berfungsi sebagai pengikat kering, sehingga tidak diperlukan air dalam proses pembuatan tablet, dimana air dapat mempengaruhi sifat fisik tablet terutama kerapuhan (Banker *and* Anderson, 1994).

Metode pembuatan tablet yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode granulasi basah. Metode ini baik digunakan untuk bahan yang tahan terhadap suhu pemanasan, untuk itu pada pembuatan tablet ekstrak etanolik daun sambiloto ini digunakan metode granulasi basah karena kandungan pada daun sambiloto tahan terhadap suhu pemanasan. Metode ini mempunyai beberapa keunggulan antara lain adalah dengan terbentuknya granul akan memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas bahan sehingga menjadi lebih mudah untuk ditablet (Banker *and* Anderson, 1994).

## B. Perumusan Masalah

Permasalahan yang akan diteliti dalam penelitian ini adalah bagaimana pengaruh variasi konsentrasi penggunaan *polivinil pirolidon* (PVP) sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik tablet ekstrak etanolik daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Ness.) dengan metode granulasi basah.

## C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi penggunaan *polivinil pirolidon* (PVP) sebagai bahan pengikat tablet ekstrak etanolik sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Ness.) terhadap sifat fisik tablet dan untuk mengetahui konsentrasi *polivinil pirolidon* (PVP) yang dapat menghasilkan tablet dengan sifat fisik yang baik.

## D. Tinjauan Pustaka

### 1. Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Ness.)

#### a. Klasifikasi tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Ness.)

Tanaman (*Andrographis paniculata* Ness) atau dikenal dengan nama sambiloto mempunyai taksonomi sebagai berikut:

Divisio	: Spermaphyta
Sub Divisio	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Solanaceae
Suku	: Acanthaceae
Marga	: Andrographis
Jenis	: <i>Andrographis paniculata</i> Ness.

(Dalimartha, 1999)

**b. Nama daerah**

Sambiloto (melayu), ampadu tanah (Sumatra Barat), sambiloto, kipait, bidara, andiloto (Jawa Tengah), ki oray (Sunda), pepaitan (Madura) (Winarto dan tim Karyasari, 2003).

**c. Uraian tanaman**

Sambiloto tumbuh liar ditempat terbuka, seperti dikebun, tepi sungai, tanah kosong yang agak lembab atau di pekarangan. Tumbuh di dataran rendah sampai ketinggian 700 m dpl.

Tanaman semusim, tinggi 50-90 cm, batang disertai banyak cabang berbentuk segi empat, Daun tunggal, batang bertangkai pendek, letak berhadapan bersilang, bentuk lanset, pangkal runcing, ujung meruncing, tepi rata, permukaan atas hijau tua, bagian bawah hijau muda, panjang 2-8 cm, lebar 1-3 cm. Bunga berbibir berbentuk tabung, kecil-kecil, warnanya putih bernoda ungu. Buah kapsul berbentuk jorong, panjang sekitar 1,5 cm, pangkal dan ujung tajam, bila masak akan pecah membujur menjadi empat keping. Biji gepeng, kecil-kecil warnanya coklat muda. Perbanyakkan dengan biji atau setek batang (Dalimartha, 1999).

**d. Sifat dan khasiat**

Herba sambiloto berkhasiat untuk mengobati penyakit seperti diare, radang saluran nafas, hepatitis, influenza, pneumonia, kencing manis dan darah tinggi (Dalimartha, 1999). Sambiloto dapat digunakan sebagai obat demam, gatal-gatal pada kulit, radang, gigitan ular, dan binatang berbisa lainnya, kencing manis, disentri, masuk angin, malaria, radang telinga, saluran pernapasan, ginjal akut, usus, rahim, sakit perut, tifus, penambah nafsu makan, dan keracunan makanan

(Syamsuhidayat dan Hutapea, 1994), hipoglikemik, hipotermia dan diuretic (Winarto, 2003). Sambiloto juga mampu meningkatkan kekebalan seluler dan meningkatkan aktifitas kelenjar-kelenjar tubuh (Utami dkk, 2003).

#### **e. Kandungan kimia**

Kandungan kimia sambiloto adalah senyawa diterpen termasuk andrographolide, sebagai komponen utama, isoandrographolide, 14-deoxyandrographolide (DA), 14-epi-andrographolide, 14-deoxy-12-methoxy-andrographolide, 12-epi-14-deoxy-12-methoxy-andrographolide, 14-deoxy-12-hydroxyandrographolide, 14-deoxy-11-hydroxyandrographolide, 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide (DDA).

Sebagai anti radang, dilaporkan bahwa suatu ekstrak metanol sambiloto mampu menghambat produksi *nitric oxide* (NO) sebagai radikal bebas, yang distimulasi oleh *lipopolysaccharide* (LPS) secara *in vitro* pada *Bacillus Calmette-Guein* (BCG)-*induced-macrophage*. Diketahui NO adalah suatu senyawa radikal bebas yang bertanggungjawab dalam proses terjadinya peradangan. Pada pengujian selanjutnya, dua lakton diterpen, andrographolide dan neoandrographolide yang diisolasi dari ekstrak metanol sambiloto menunjukkan efek penghambatan produksi NO pada suatu *dose-dependent* antara 0,1-100  $\mu\text{M}$ , dan  $\text{IC}_{50}$  (konsentrasi penghambatan sampai 50% dibanding terhadap kontrol) untuk kedua senyawa tersebut masing-masing adalah 7,9 dan 35,5  $\mu\text{M}$  (Anonim, 2004).

## **2. Tinjauan Tentang Ekstrak**

### **a. Pengertian ekstrak**

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang diperoleh diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Anonim, 1995).

### **b. Metode pembuatan ekstrak**

Metode pembuatan ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini adalah Maserasi. Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Maserasi digunakan untuk penyarian simplisia yang mengandung zat aktif yang mudah larut dalam cairan penyari, tidak mengandung zat yang mudah mengembang dalam cairan penyari, tidak mengandung benzoin, stirak, dan lain-lain. Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, air-etanol, atau pelarut lain.

Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Kerugian maserasi adalah pengerjaannya lama dan penyariannya kurang sempurna.

Penyarian dengan cara maserasi perlu dilakukan pengadukkan untuk meratakan konsentrasi larutan di luar butir serbuk simplisia, sehingga dengan pengadukkan tersebut tetap terjaga derajat perbedaan konsentrasi yang sekecil-kecilnya antara larutan di dalam sel dengan larutan di luar sel.

Hasil penyarian dengan cara maserasi perlu dibiarkan selama waktu tertentu untuk mengendapkan zat-zat yang tidak diperlukan tetapi ikut terlarut dalam cairan penyari seperti malam dan lain-lain (Anonim, 1986).

### **c. Cairan penyari**

Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan banyak faktor. Cairan penyari yang baik harus memenuhi kriteria, yaitu murah dan mudah diperoleh, stabil secara fisika kimia, bereaksi netral, tidak mudah menguap dan tidak mudah terbakar, selektif yaitu hanya menarik zat berkhasiat yang dikehendaki, serta tidak mempengaruhi zat berkhasiat. Penyarian pada perusahaan obat tradisional masih terbatas pada penggunaan cairan penyari air, etanol atau etanol air (Anonim, 1986).

## **3. Tablet**

### **a. Pengertian tablet**

Tablet adalah sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk, dan penandaan permukaan bergantung pada desain cetakan (Anonim, 1995). Tablet memiliki beberapa keunggulan dibanding sediaan yang lain diantaranya adalah murah, ringan, mudah dikemas dan dikirim, variabilitas kandungan rendah serta dapat dijadikan produk dengan profil pelepasan khusus (Banker *and* Anderson, 1994).

## **b. Metode pembuatan tablet**

Metode pembuatan tablet yang digunakan dalam penelitian ini adalah granulasi basah. Metode granulasi basah ini merupakan salah satu metode yang paling sering digunakan dalam memproduksi tablet kompresi. Langkah-langkah yang diperlukan dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi basah ini dapat dibagi sebagai berikut, yaitu menimbang dan pencampur bahan-bahan yang diperlukan dalam formulasi, pembuatan granulasi basah, pengayakan adonan lembab menjadi pelet atau granul, kemudian dilakukan pengeringan, pengayakan kering, pencampuran bahan pelincin, dan pembuatan tablet dengan kompresi (Ansel *et al.*, 2005).

Metode granulasi basah tidak memerlukan air kristal asam sitrat akan tetapi digunakan air yang telah ditambahkan ke dalam pelarut (seperti alkohol) yang digunakan sebagai unsur pelembab untuk membuat adonan bahan yang lunak dan larut untuk pembuatan granul. Dalam metode ini semua bahan yang tidak mengandung air, tergantung dari air yang ditambahkan ke dalam campuran bahan yang lembab. Begitu cairan yang cukup ditambahkan (sebagian) untuk mengolah adonan bahan yang tepat, baru granul diolah dan dikeringkan dengan cara yang diuraikan di atas (Ansel *et al.*, 2005).

### c. Bahan tambahan dalam pembuatan tablet

Bahan tambahan yang digunakan dalam pembuatan tablet antara lain:

#### 1) Bahan pengisi (*diluent / filler*)

Bahan pengisi diperlukan bila dosis obat tidak cukup membuat bulk, jumlah zat aktif sedikit atau sulit dikempa. Pada obat yang berdosis tinggi bahan pengisi tidak diperlukan (Banker *and* Anderson, 1994). Selain ini juga untuk memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung atau untuk memacu aliran (Banker *and* Anderson, 1994).

Bahan pengisi yang biasa digunakan dalam pembuatan tablet antara lain : laktosa, dekstrosa, manitol, sorbitol, sukrosa atau gula dan derivat-derivatnya, selulosa mikrokrystal (Avicel) (Banker *and* Anderson, 1994).

#### 2) Bahan pengikat (*Binder*)

salah satu fungsi penting eksipien dalam formulasi tablet adalah membentuk aglomerat dari BA, pengisi, dan eksipien lain, dengan kekecualian lubrikan, glidan, dan lain sebagainya (yaitu untuk menggerakkan/mengalirkan serbuk). Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan eksipien yang mempunyai sifat mengikat karena forsa kohesi dan adhesi (Agoes, 2008)

Zat ini ditambahkan dalam bentuk kering atau cairan selama granulasi basah untuk membentuk granul atau menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung (Banker *and* Anderson, 1994).

Bahan pengikat yang biasa digunakan adalah akasia, tragakan, gelatin (pengikat dari alam), polivinilpirolidon, HPMC, CMC-Na, etil selulosa (polimer sintetik/semisintetik), sukrosa, larutan glukosa (gula).

*Polivinil pirolidon* suatu polimer sintetik dapat digunakan sebagai perekat baik sebagai larutan air atau alcohol. Bahan pengikat ini juga berkemampuan sebagai pengikat kering langsung (Banker *and* Anderson, 1994).

3) Bahan pelicin (*Lubricant*)

Bahan pelicin ini bertujuan untuk memicu aliran serbuk atau granul dengan jalan mengurangi gesekan diantara partikel-partikel. Beberapa bahan pelicin yang sering digunakan dalam pembuatan tablet antara lain : talk, magnesium stearat, asam stearat, garam-garam asam stearat dan kalsium (Banker *and* Anderson, 1994).

4) Bahan penghancur (*disintegrant*)

Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika kontak dengan cairan medium disolusi (pencernaan). Bahan penghancur akan menarik air dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian kecil, sehingga memungkinkan larutnya obat dari tablet dan tercapainya bioavailabilitas yang diharapkan (Banker *and* Anderson, 1994).

**d. pemeriksaan sifat fisik granul**

1) Waktu alir

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan sejumlah granul untuk mengalir dalam suatu alat. Sifat ini dapat dipakai untuk menilai efektifitas bahan pelicin, dimana adanya bahan pelicin dapat memperbaiki sifat alir suatu granul (Voigt, 1984).

## 2) Sudut diam

Sudut maksimum yang dibentuk permukaan serbuk dengan permukaan horizontal pada waktu berputar dinamakan sebagai sudut diam. Bila sudut diam lebih kecil atau sama dengan  $30^\circ$  biasanya menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir bebas, bila sudutnya lebih besar atau sama dengan  $40^\circ$  biasanya daya mengalirnya kurang baik (Banker *and* Anderson, 1994).

## 3) Pengetapan

Pengetapan menunjukkan penerapan volume sejumlah granul atau serbuk akibat hentakan (*tapped*) dan getaran (*vibrating*). Makin kecil indeks pengetapan, makin kecil sifat alirnya. Granul atau serbuk dengan indeks pengetapan kurang dari 20% menunjukkan sifat alir yang baik (Aulton, 2002).

### **e. Pemeriksaan sifat fisik tablet**

#### 1) Keseragaman Bobot Tablet

Untuk tablet yang tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut : timbang 20 tablet, dihitung bobot rata-rata tiap tablet, jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B.

Keseragaman bobot tablet ditentukan berdasarkan banyaknya penyimpangan bobot tiap tablet terhadap bobot rata-rata dari semua tablet sesuai syarat yang ditentukan dalam Farmakope Indonesia edisi III.

**Tabel 1. Hubungan antara berat rata-rata tablet dengan perbedaan persentase maksimum yang diperbolehkan menurut FI III**

Berat rata-rata	Penyimpangan Berat Rata-Rata	
	A	B
< 25 mg	15%	30%
26 – 150 mg	10%	20%
151 – 300 mg	7,5%	15%
> 300 mg	5%	10%

2) Kekerasan

Kekerasan ini dipakai sebagai ukuran dari tekanan pengempaan. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa. Kekerasan tablet biasanya 4-8 kg (Parrot,1970).

3) Waktu Hancur

Kecuali dinyatakan lain, waktu yang diperlukan untuk menghancurkan kelima tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut gula dan bersalut selaput (Anonim, 1979).

4) Kerapuhan

Faktor yang mempengaruhi kerapuhan antara lain banyaknya kandungan serbuk halus (*finer*). Kerapuhan diatas 1% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Banker *and* Anderson, 1986).

**f. Monografi bahan tambahan**

1) *Polivinil Pirolidon* (PVP)

Polivinilpirolidon merupakan hasil polimerasi 1-vinilpirolid-2-on. Dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul  $(C_6H_9NO)_N$ , bobot molekul berkisar antara 10.000 hingga 700.000, pemerannya berupa serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, dan higroskopis. Polimer ini

larut dalam air, etanol dan kloroform. Polivinilpirolidon mempunyai nama lain yaitu povidonum dan povidon (Anonim, 1979).

Polivinilpirolidon digunakan untuk meningkatkan kelarutan bahan obat dalam air dan dalam larutan dengan konsentrasi 0,5 % - 3 % dapat sekaligus meningkatkan kekompakan tablet (Voigt,1994).

Polivinilpirolidon merupakan hasil polimerasi 1-vinyl-2 pyrrolidinone. Dalam bentuk polimer PVP dengan rumus molekul  $(C_6H_9NO)_n$ , bobot molekul berkisar antara 2500 hingga 3.000.000. Pemerian PVP berupa serbuk putih, atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopis. PVP mudah larut dalam air, etanol (95%) P, kloroform P, keton, metanol. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan mineral oil. Selain sebagai bahan pengikat pada pembuatan tablet, PVP juga dapat digunakan sebagai agen pensuspensi meningkatkan disolusi, meningkatkan kelarutan, dan menambah viskositas baik sediaan oral maupun topikal. PVP sebagai bahan tambahan tidak bersifat toksis, tidak menginfeksi kulit dan tidak ada kasus sensitif. Penggunaan PVP dalam formulasi tablet dalam konsentrasi 0,5-5% (Rowe *et al*, 2006).

## 2) Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Magnesium stearat mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO.

Magnesium merupakan serbuk halus, putih, bau lemah khas, mudah melekat dikulit, bebas dari butiran. Magnesium stearat tidak larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter (Anonim, 1995).

### 3) Laktosa

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu, bentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Laktosa merupakan serbuk atau masa hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis, stabil diudara, tetapi mudah menyerap bau. Laktosa mudah (dan pelan-pelan) larut dalam air dan lebih mudah dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan dalam eter (Anonim, 1995).

### 4) Talk

Talk adalah magnesium hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Pemerian dari talk merupakan serbuk hablur, sangat halus licin, mudah melekat pada kulit, bebas dari butiran, warna putih atau putih kelabu. Talk tidak larut dalam hampir semua pelarut (Anonim, 1979).

### 5) Explotab

Explotab disebut juga sebagai natrium pati glikolat, digunakan sebagai karboksimetil. Explotab dapat mengabsorpsi air dengan cepat dan menyebabkan pembengkakan tablet tapi tidak memecah tablet. Explotab bersifat netral dan tidak menyebabkan pecahnya granul, serta tidak reaktif (Sheth *et al*, 1980). Explotab digunakan dengan konsentrasi rendah yaitu pada konsentrasi 1-8%, dilaporkan 4% merupakan konsentrasi yang optimum (Banker *and* Anderson, 1994).

### **E. Landasan Teori**

Tanaman sambiloto adalah tanaman yang memiliki banyak khasiat bagi kesehatan. Salah satunya sebagai obat kencing manis (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1994). Rebusan daun sambiloto 40% b/v; 20 ml/kg BB memberikan efek penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada tikus (Sugiyarto, 1987).

Umumnya penggunaan sambiloto sebagai obat masih dalam bentuk tradisional yaitu di rebus, penggunaan secara tradisional dirasa kurang efektif, selain kurang instan juga dosisnya yang kurang tepat. Untuk itu, dibuat sediaan yang lebih praktis yaitu tablet.

Tablet merupakan obat bahan obat dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai (Ansel *et al.*, 2005).. Bahan tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai bahan pengisi, pengikat, penghancur dan pelicin.

Ekstrak sambiloto memiliki daya ikat yang kurang baik. Oleh karena itu, diperlukan bahan pengikat yang dapat memperkuat ikatan antar partikel tablet sehingga akan menghasilkan tablet dengan sifat fisik yang baik. Bahan pengikat yang digunakan yaitu polivinilpirolidon (PVP) karena penggunaan polivinilpirolidon pada konsentrasi 0,5%-2% pada pembuatan tablet ekstrak tanaman dapat menghasilkan tablet yang mempunyai kekerasan yang cukup, kerapuhan yang rendah dan waktu hancur yang lama (Setyarini, 2004). Selain itu, PVP juga berfungsi sebagai pengikat kering, sehingga tidak diperlukan air dalam proses pembuatan tablet, dimana air dapat mempengaruhi sifat fisik tablet terutama kerapuhan (Banker *and* Anderson, 1994).

## **F. Hipotesis**

Penambahan variasi konsentrasi *polivinil pirolidon* (PVP) sebagai bahan pengikat diduga dapat berpengaruh terhadap sifat fisik tablet ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Ness.). Ditinjau dari karakteristik sifat fisik tablet, semakin besar konsentrasi *polivinil pirolidon* (PVP) maka kekerasan tablet diduga akan semakin besar dan kerapuhannya semakin kecil, sehingga pada konsentrasi tertentu akan menghasilkan tablet dengan sifat fisik yang baik.