

**PENGGUNAAN PATI BIJI ASAM JAWA (*Tamarindus indica* L.) SEBAGAI BAHAN PENGIKAT DALAM
TABLET PARASETAMOL SECARA
GRANULASI BASAH**

**HAFLAH
N111 09 287**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**PENGGUNAAN PATI BIJI ASAM JAWA (*Tamarindus indica* L.) SEBAGAI BAHAN PENGIKAT DALAM
TABLET PARASETAMOL SECARA
GRANULASI BASAH**

SKRIPSI

**Untuk melengkapi tugas- tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**HAFLAH
N111 09 287**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

PERSETUJUAN

**PENGUNAAN PATI BIJI ASAM JAWA (*Tamarindus indica* L.)
SEBAGAI BAHAN PENGIKAT DALAM TABLET PARASETAMOL
SECARA GRANULASI BASAH**

HAFLAH

N111 09 287



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

Dra. Hj.Nursiah Hasyim,CES.,Apt.
NIP. 19521001 198103 2 002

Drs. H.Burhanuddin Taebe,M.Si.,Apt.
NIP. 19480727 197903 1 001

Pada tanggal, 26 Juli 2013

PENGESAHAN

**PENGUNAAN PATI BIJI ASAM JAWA (*Tamarindus indica* L.)
SEBAGAI BAHAN PENGIKAT DALAM TABLET PARASETAMOL
SECARA GRANULASI BASAH**

Oleh:

**HAFLAH
N111 09 287**

**Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada Tanggal: 26 Juli 2013**

Panitia Penguji Skripsi :

1. Ketua : Drs. Abd. Muzakkir Rewa, M.Si., Apt. (.....)
2. Sekretaris : Dr. Herlina Rante, S.Si., M.Si., Apt. (.....)
3. Anggota : Prof. Dr. H.Tadjuddin Naid, M.Sc., Apt. (.....)
4. Anggota (Ex.Officio) : Dra. Hj.Nursiah Hasyim, CES., Apt. (.....)
5. Anggota (Ex.Officio) : Drs. H.Burhanuddin Taebe, M.Si., Apt. (.....)

Mengetahui:

**Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin**

**Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt.
NIP.19560114 198601 2 001**

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga, tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh, batal demi hukum.

Makassar, 26 Juli 2013

Penyusun,

Haflah

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT karena atas anugerah dan nikmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi yang jauh dari kesempurnaan ini banyak rintangan dan hambatan terlalui, namun dengan doa dan bantuan dari berbagai pihak akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, perkenankanlah penulis mengungkapkan rasa terima kasih dan penghargaan yang tulus kepada Ayahanda terhormat Tatta Gu' (Gulamung) dan Ibunda tersayang Tatta Enni (Murni) yang telah banyak memberikan pengorbanan baik moril maupun materil yang tidak terhingga kepada penulis yang tidak akan mampu terbalaskan sampai akhir hayat. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada kakak tercinta dan saya hormati: Hummilah S.T., Uslifah S.E., dan Munsira, kalian adalah kakak-kakak yang terhebat, dan untuk adik-adikku yang penulis sayangi Nur Bidayah, Ahmad Rusaidi, Ahmad Fikri, dan spesial untuk Magga yang ada di sana. Agga, terima kasih telah jadi adik yang terbaik. Serta seluruh keluarga yang telah memotivasi dan menasehati penulis untuk terus semangat dalam tahapan ini.

Tiada kata yang dapat penulis ucapkan selain terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Ibu Dra. Hj. Nursiah Hasyim, CES., Apt. selaku pembimbing utama, Bapak Drs. H. Burhanuddin Taebe, M.Si., Apt. selaku pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu selama ini untuk memberi petunjuk, membagi ilmu dan menyumbangkan ide-ide dalam membimbing penulis selama melakukan penelitian hingga terselesaikannya skripsi ini.

Pada kesempatan kali ini pula, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, Bapak Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si, Apt. selaku Wakil Dekan I, Ibu Prof. Dr. Rer-nat. Hj. Marianti A. Manggau, Apt. selaku Wakil Dekan II, dan Bapak Drs.Abd. Muzakkir Rewa, M.Si., Apt. selaku Wakil Dekan III.
2. Ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan bimbingan dan masukan yang bermakna bagi penulis.
3. Bapak Drs. Abd. Muzakkir Rewa, M.Si., Apt., Ibu Dr. Herlina Rante, S. Si., M.Si., Apt., dan Bapak Prof. Dr. H. Tadjuddin Naid, M.Sc., Apt. selaku penguji penulis.

4. Seluruh dosen dan staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas bantuannya dalam penyelesaian skripsi ini.
5. Teman-teman Ginkgo 09 yang telah membantu untuk setiap tahap dalam penyusunan skripsi ini.
6. Teman-teman Etos seluruh Indonesia, khususnya Etos Makassar.
7. Seluruh manajemen Beastusi Etos (Dompot Dhuafa) se-Indonesia.
8. Teman seperjuangan dalam penelitian tablet ini, Hasmi Ishak.
9. Staf dan Laboran Laboratorium Farmaseutika dan Biofarmaka Unhas.
10. Semua pihak yang tidak sempat disebutkan namanya atas bantuan dan kerjasamanya kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Maka dari itu saran dan kritik membangun sangat penulis harapkan guna tambahan wawasan agar dalam pengerjaan penelitian selanjutnya dapat menjadi lebih baik.

Akhirnya semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Farmasi untuk kedepannya.

Makassar, 26 Juli 2013

Haflah

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang kemampuan pati biji asam jawa (*Tamarindus indica* L.) sebagai bahan pengikat dalam tablet parasetamol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan dan konsentrasi pengikat (pati biji asam jawa) yang dapat menghasilkan tablet yang memiliki sifat fisik yang memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia. Penelitian ini terdiri dari empat formula dengan variasi konsentrasi pati biji asam jawa yaitu 5% dan 10% b/b dan sebagai pembanding pati singkong dengan variasi konsentrasi yang sama. Kemudian massa granul diuji kandungan lembab, susut pengeringan, kecepatan alir, bobot jenis, dan porositasnya. Tablet diuji sifat fisik meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi pati biji asam jawa maka semakin tinggi kekerasan tablet, semakin rendah kerapuhan tablet, dan semakin lama waktu hancur tablet. Formula dengan pati biji asam jawa 10%b/b yang memenuhi syarat fisik dilanjutkan dengan uji disolusi. Hasil uji disolusi menunjukkan formula tersebut tidak memenuhi syarat. Kedua formula (I dan II) dengan konsentrasi pati biji asam jawa 5% b/b dan 10% b/b tidak menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia.

ABSTRACT

A research about ability of Tamarind's (*Tamarindus indica* L.) seed starch as a binder of paracetamol tablets has been studied. This research aims to know ability and to determine the concentration of binder (Tamarind's seed starch) that can produce paracetamol tablets which has physical properties that qualified to the Indonesian Pharmacopeia. This study consists of four formula's with variation of Tamarind's seed starch concentration of 5% and 10% w/w and as comparison used tapioca's starch with same concentration. Then the mass of granules tested moisture content, loss on drying, the flow, density, and porosity. Tablets were tested physical properties include uniformity of weight, uniformity of size, hardness, friability, and tablet disintegration times. The result showed that the higher of Tamarind's seed starch concentration showed increase hardness, decrease friability and increase disintegration times. The formula with concentration 10% w/w of Tamarind's seed starch which had qualified for physical's tested continued by dissolution's test. The result showed that's formula not qualified. Both of formula (1st and 2nd) with concentration 5% w/w and 10% w/w not produced tablet which qualified of Indonesian Pharmacopeia.

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	iii
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Uraian Tanaman.....	4
II.1.1 Klasifikasi Tanaman	4
II.1.2 Nama Daerah	4
II.1.3 Morfologi Tumbuhan	4
II.1.4 Pemanfaatan dan Kegunaan	6
II.1.5 Kandungan Kimia Biji Asam Jawa	7
II.2 Uraian Pati.....	7
II.3 Uraian Tablet.....	8
II.4 Sifat- Sifat Granulasi	13
II.5 Komposisi Tablet	15

II.6 Metode Pembuatan Tablet	18
II.7 Kerusakan- Kerusakan Tablet	20
II.8 Uraian Bahan	22
II.8.1 Parasetamol	22
II.8.2 Avicel PH 101	23
II.8.3 Laktosa.....	23
II.8.4 Talkum.....	24
II.8.5 Magnesium Stearat	24
BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN	26
III.1 Alat dan Bahan.....	26
III.2 Metode Kerja	26
III.2.1 Pengambilan Sampel	26
III.2.2 Pembuatan Pati sampel	26
III.2.3 Rancangan Formula Tablet	27
III.2.4 Pembuatan Larutan Pengikat	28
III.2.5 Pembuatan Tablet	29
III.2.6 Evaluasi Granul	29
III.2.7 Evaluasi Tablet	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	36
IV.1 Hasil Penelitian	36
IV.1.1 Hasil Rendamen Pati Biji Asam Jawa	36
IV.1.2 Uji Organoleptis dan Identifikasi Pati Biji Asam Jawa	36

IV.1.3 Evaluasi Granul	36
IV.1.4 Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet	38
IV.2 Pembahasan	39
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	53
V.1 Kesimpulan	53
V.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	55

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Formula Tablet Paracetamol	25
2. Formula Tablet Paracetamol	58
3. Hasil Evaluasi Granul	58
4. Hasil Evaluasi Tablet	59
5. Hasil Uji Keseragaman Ukuran Tablet Parasetamol	60
6. Hasil Uji Keseragaman Bobot Tablet Parasetamol	61
7. Hasil Uji Kekerasan Tablet Parasetamol.....	62
8. Hasil Uji Kerapuhan Tablet Parasetamol	62
9. Hasil Uji Waktu Hancur Tablet Parasetamol	62
10. Hasil Uji Disolusi Tablet Parasetamol (Formula II)	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tahapan proses disolusi sediaan padat.....	12
2. Uji sudut istirahat	30
3. Diagram hasil uji kekerasan Tablet.....	46
4. Diagram hasil uji kerapuhan Tablet	47
5. Diagram hasil uji waktu hancur Tablet	48
6. Diagram hasil disolusi Tablet Formula II.....	51
7. Biji Asam Jawa (<i>Tamarindus indica</i> L.).....	73
8. Larutan pati yang siap untuk di <i>sentrifuge</i>	73
9. Endapan pati hasil <i>sentrifuge</i>	73
10. Pati yang dikeringkan dengan <i>freeze dryer</i>	74
11. Pati biji Asam Jawa (<i>Tamarindus indica</i> L.).....	74
12. Hasil uji identifikasi pati dengan Iod 0,005 M.....	74
13. Pembuatan pasta pati pengikat.....	75
14. Pengeringan granul.....	75
15. Tablet Parasetamol.....	75

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Pembuatan Tablet Parasetamol	64
2. Contoh Perhitungan Evaluasi Granul	65
3. Contoh Perhitungan Uji Kerapuhan Tablet Parasetamol	68
4. Contoh Perhitungan Uji Disolusi Tablet Parasetamol Formula II .	69
5. Kurva baku Parasetamol dalam Dapar posfat 5,8.....	71
6. Spektrum Kurva baku Parasetamol	72
7. Gambar	73
8. Hasil perolehan pati biji asam jawa (<i>Tamarindus indica</i> L.)	76

BAB I

PENDAHULUAN

Selama berabad-abad manusia telah menggunakan bahan asal alam di bidang farmasi. Perkembangan sekarang, industri farmasi semakin tertarik pada obat dan bahan tambahan dari bahan alam. Dalam beberapa tahun terakhir, telah banyak dilakukan penelitian untuk bahan alam untuk digunakan sebagai bahan tambahan sediaan seperti bahan pengencer, pengikat, disintegrasi dalam tablet, pengental pada sediaan cair, koloid pelindung di suspensi, dan *gelling agent* di gel (1).

Salah satu bahan yang banyak dilakukan riset pengembangan untuk menemukan bahan baru dan mutakhir adalah bahan pengikat pada tablet. Bahan pengikat adalah bahan yang digunakan untuk menyatukan serbuk menjadi granul dan membantu dalam pengempaan tablet. Penambahan bahan pengikat dimaksudkan untuk memberikan kekompakan dan daya tahan tablet. Bahan pengikat harus memiliki sifat adhesif untuk mengikat serbuk atau massa tablet tetapi tidak menyebabkan tablet terlalu keras, sehingga tidak menghalangi proses disintegrasi dan pelarutan tablet (2).

Untuk bahan pengikat, salah satu jenisnya yaitu pati. Pati atau amilum merupakan penyusun karbohidrat yang paling utama dan dapat digunakan sebagai bahan tambahan dalam pembuatan sediaan farmasi yang meliputi bahan pengisi tablet, bahan pengikat, dan penghancur. Rumus umum amilum adalah $C_n(H_2O)_n$ yang terdiri atas dua

gugus molekul yaitu bagian yang larut air (amilosa) dan bagian yang tidak larut air (amilopektin). Berbagai penelitian untuk mencari alternatif bahan pengikat yang baru di Indonesia terus dilakukan, seperti pati biji durian, pati biji nangka, pati biji singkong dan lainnya (3,4).

Pati lainnya yaitu pati biji asam jawa (*Tamarind Seed Powder*) diperoleh dari biji *Tamarindus indica* L., suku Fabaceae (Leguminosae) yang memiliki sifat viskositas tinggi, spektrum pH luas (stabil dalam lingkungan asam ataupun basa), *noncarcinogenicity*, sifatnya mukoadhesif, dan *biocompatibility*, sehingga dapat digunakan sebagai *stabilizer*, pengental, *gelling agent*, dan pengikat dalam makanan dan farmasi industri. Berat molekul pati biji asam jawa adalah dalam kisaran $2,5 \times 10^5$ sampai $6,5 \times 10^5$. Pati biji asam jawa merupakan pati yang belum digunakan secara luas dalam produk farmasi (5,6).

Parasetamol adalah derivat p-aminofenol yang mempunyai sifat antipiretik/analgesik. Sifat antipiretik disebabkan oleh gugus aminobenzen dan mekanismenya diduga berdasarkan efek sentral. Sifat analgesik parasetamol dapat menghilangkan rasa nyeri ringan sampai sedang (7).

Metode pembuatan tablet yang digunakan adalah granulasi basah. Granulasi basah adalah proses pencampuran zat aktif dan eksipien dengan menambahkan cairan pengikat dalam jumlah yang tepat sehingga terjadi massa lembab yang dapat digranulasi (8).

Berdasarkan hal tersebut di atas, maka telah dilakukan penelitian dengan melakukan sebuah penelitian tentang penggunaan pati biji asam

jawa sebagai bahan pengikat dalam tablet parasetamol secara granula si basah dengan pembanding menggunakan pati singkong. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui potensi pati biji asam jawa sebagai bahan pengikat tablet. Maksud penelitian ini untuk mengetahui pada konsentrasi berapa, pati biji asam jawa sebagai pengikat dapat menghasilkan tablet parasetamol yang memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia.

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang informasi potensi penggunaan bahan alam yaitu pati biji asam jawa sebagai salah satu alternatif bahan tambahan dalam memformulasi suatu sediaan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Uraian Tanaman

II.1.1 Klasifikasi Tanaman (9)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Anak Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Anak kelas	: Dialypetalae
Bangsa	: Leguminosales
Suku	: Leguminoceae (Fabaceae)
Anak Suku	: Caesalpinioideae
Marga	: Tamarindus
Jenis	: <i>Tamarindus indica</i> L.

II.1.2 Nama Daerah (10)

Jawa	: Asem
Bugis	: Cempa
Makassar	: Camba

II.1.3 Morfologi Tumbuhan (9)

Asam jawa termasuk daun majemuk menyirip genap yang saling berhadapan. Daun asam jawa terdiri dari tangkai, dan helaian. Susunan tulang daun menyirip yang disebut juga sebagai daun majemuk menyirip.

Tepi daun asam jawa rata dengan daging daun tipis dan lunak. Warna daun asam jawa hijau.

Batang asam jawa keras dan kuat (lignosus). Bentuk batang bulat (teres), pohon tegak, dan pada permukaannya terdapat banyak lentisel. Pohon asam jawa tingginya mencapai 30 m, berdaun lebat menyebar, dan cabangnya pedek. Bentuk percabangannya simpodial (batang pokok sukar untuk dibedakan). Warna batang coklat muda.

Akar asam jawa tergolong akar tunggang (*Radix primaria*) yang dapat menembus kedalam tanah. Bagian-bagian akar asam jawa adalah leher akar, cabang akar, batang akar, rambut-rambut akar, dan tudung akar (*Calyptra*).

Bunga asam jawa termasuk bunga majemuk yang terdiri dari ibu tangkai, tangkai bunga, dan dasar bunga (*receptakulum*). Bagian bunga yang bersifat daun yaitu kelopak, mahkota, benang sari dan putik. Bunga asam jawa kecil, warnanya kekuningan dan terdapat coretan berwarna merah muda. Jumlah bunga tiap tangkai 5-10, putiknya tunggal, dan benang sari duduk di atas kelopak. Bunga asam jawa digolongkan sebagai bunga lengkap dan bunga hermaprodit.

Buah asam jawa termasuk buah sejati tunggal (buah sungguhan), kering, dan mengandung lebih dari satu biji. Buah asam jawa digolongkan dalam buah polong (*Legumen*). Panjang buah 5-15 cm, tebalnya 2,5 cm agak melengkung dan membungkus biji. Kulit cangkang luar asam jawa

lunak dan daging buahnya asam. Pada tiap polong terdapat 1-10 biji yang dibungkus oleh daging buah yang lengket.

Biji asam jawa bentuknya tidak beraturan warna coklat tua atau hitam mengkilat. Biji dibagi dalam tiga bagian utama yaitu kulit biji (Spermodermis), kulit ari tali pusar (Funiculus), dan inti biji (Nukleus seminis). Kulit biji terdiri dari lapisan luar, lapisan tengah dan lapisan kulit dalam. Inti biji asam terdiri dari lembaga (Embrio), dan puti lembaga (albumen) yang berupa jaringan cadangan makanan untuk permulaan pertumbuhan.

II.1.4 Pemanfaatan dan Kegunaan

Asam jawa adalah tanaman serbaguna, yang dapat digunakan untuk berbagai tujuan. Hampir setiap bagian dari pohon (kayu, akar, daun, kulit batang dan buahnya) memiliki beberapa kegunaan dalam masyarakat dan sejumlah potensi yang dapat digunakan dalam industri makanan dan minuman serta pemanfaatannya sebagai obat herbal (11).

Untuk pemanfaatan bijinya biasanya sering dibuat bubuk untuk menjadi pasta untuk pengobatan penyakit eksternal. Di Kamboja dan India, dilaporkan bahwa bubuk biji asam jawa digunakan untuk mengobati bisul dan disentri. Selain itu juga pemanfaatannya dapat digunakan untuk mengobati penyakit mata dan bisul. Bijinya juga dapat digunakan secara oral untuk pengobatan diare kronis dan penyakit kuning. Dalam industri pati biji asam jawa telah dikembangkan dalam bentuk produk *Tamarind*

Kernel Powder yang digunakan sebagai bahan tambahan dalam industri farmasi (12).

II.1.5 Kandungan Kimia Biji Asam Jawa

Biji asam jawa mengandung 20,6% air, protein 3,1%, lemak 0,4%, 70,8% karbohidrat, 3% serat dan 2,1% abu (13).

II.2 Uraian Pati

Amilum merupakan penyusun karbohidrat yang paling utama dan dapat digunakan sebagai bahan tambahan dalam pembuatan sediaan farmasi yang meliputi bahan pengisi tablet, bahan pengikat, dan bahan penghancur (3).

Amilum merupakan homopolimer glukosa dengan ikatan - glikosidik. Berbagai macam amilum tidak sama sifatnya tergantung dari panjang rantai C-nya serta struktur rantai molekulnya. Rumus umum amilum adalah $(C_6H_{12}O_4)_n$ yang terdiri dari dua gugus molekul yaitu bagian yang larut air (amilosa) dan bagian yang tidak larut air (amilopektin) (3,14).

Amilopektin merupakan penyusunan utama dari kebanyakan amilum, kadar amilosa dalam amilum berkisar 15%-30%, sedangkan amilopektin 70%-85%. Amilosa merupakan polimer rantai lurus dengan ikatan -1,4-D- glukosa. Molekul amilosa mengandung sampai 6000 unit glukosa. Amilosa bersifat sangat hidrofilik karena banyak mengandung

gugus hidroksil. Molekul amilosa cenderung membentuk susunan paralel melalui ikatan hydrogen (14,15).

II. 3 Uraian Tablet

Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dalam tablet dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat penghancur, zat pengikat, zat pelincir, atau zat lain yang cocok (16).

Tablet terdapat dalam berbagai ragam bentuk, ukuran, bobot, kekerasan, ketebalan, sifat disolusi dan disintegrasi dan dalam aspek lain, tergantung pada penggunaan yang dimaksudkan dan metode pembuatannya. Tablet biasanya berbentuk bundar dengan permukaan datar atau konveks. Bentuk khusus seperti kaplet, segitiga, lonjong, empat segi, dan segi enam (heksagonal) telah dikembangkan oleh beberapa pabrik untuk membedakan produknya terhadap produk pabrik lainnya (17).

Penggunaannya yang sangat luas sebagai sediaan obat menunjukkan bahwa tablet merupakan suatu bentuk sediaan yang efisien, sangat praktis dan ideal untuk pemberian zat aktif secara oral. Pada umumnya, tablet adalah bentuk obat untuk orang dewasa yang paling luas diterima karena berbagai keuntungan seperti rasa obat yang pahit dapat ditutupi dengan suatu penyalut pelindung yang cocok, pemberian dosis

yang akurat, mudah dibawa, bentuk kompak, serta dapat diformulaikan untuk memberikan kemungkinan pelepasan zat aktif tertentu seperti sediaan enterik atau pelepasan obat diperlambat atau lepas-terkendali (17).

Beberapa persyaratan yang harus dipenuhi oleh tablet, antara lain:

1. Bobot Tablet

Jumlah bahan yang diisikan dalam cetakan tablet akan menentukan bobot tablet yang dihasilkan. Volume bahan yang dimasukkan dalam cetakan harus disesuaikan dengan beberapa tablet yang telah lebih dahulu dicetak supaya tercapai bobot tablet yang diharapkan. Penyesuaian diperlukan karena formula tablet akan tergantung pada bobot tablet yang akan dibuat. Pengawasan mutu perlu harus diperhatikan selama proses produksi dan pemeriksaan bobot tablet harus dilakukan secara periodik karena biaya yang dihabiskan untuk produksi tablet akan sangat besar apabila pada akhir produksi ternyata dihasilkan tablet yang tidak memenuhi persyaratan. Sebenarnya ukuran tablet yang diproduksi tidak hanya tergantung pada volume dan berat bahan yang diisikan tapi juga tergantung pada garis tengah cetakan dan tekanan pada bahan yang diisikan waktu ditekan (17).

2. Ketebalan Tablet

Ketebalan yang diinginkan dalam tablet harus diperhitungkan terhadap volume dari bahan yang diisikan ke dalam cetakan, garis tengah cetakan, dan besarnya tekanan yang dipakai *punch* untuk menekan bahan isian. Untuk mendapatkan tablet yang seragam tebalnya selama produksi,

harus dilakukan pengawasan supaya volume bahan yang diisikan dan tekanan yang diberikan tetap sama. Tablet dari produksi yang sama dengan ukuran bervariasi tidak saja akan membingungkan pasien, tapi juga akan menimbulkan masalah dalam pengemasannya. Perbedaan ketebalan tablet sebenarnya lebih dipengaruhi oleh ukuran cetakan dan volume bahan yang dapat dimasukkan dalam cetakan, karena tekanan yang diberikan pada tablet lebih berpengaruh terhadap kekerasan tablet daripada ketebalan tablet (17).

3. Kekerasan Tablet

Biasanya tablet kempa menggunakan tekanan lebih kecil dari 3.000 dan lebih besar dari 40.000 pound dalam produksinya. Umumnya semakin besar tekanan semakin keras tablet yang dihasilkan, walaupun sifat dari granul juga menentukan kekerasan tablet. Pada umumnya tablet harus cukup keras agar tidak pecah saat dikemas maupun pada saat pendistribusiannya, tapi juga tablet ini harus cukup lunak untuk melarut dan akan hancur dengan sempurna ketika digunakan atau dapat dipatahkan diantara jari-jari bila memang tablet ini perlu dibagi untuk pemakaiannya. Sejumlah tester pengukur kekerasan tablet dipakai untuk mengukur tingkat kekuatan tablet. Dalam bidang industri, kekuatan tekanan minimum yang sesuai untuk tablet adalah sebesar 4 kg (17).

4. Daya Hancur Tablet

Supaya komponen obat sepenuhnya tersedia untuk diabsorpsi dalam saluran pencernaan, maka tablet harus hancur dan melepaskan

obatnya ke dalam cairan tubuh untuk dilarutkan. Daya hancur tablet juga penting untuk tablet yang mengandung bahan obat seperti antasida dan antidiare yang tidak dimaksudkan untuk diabsorpsi tetapi lebih banyak bekerja setempat dalam saluran cerna. Dalam hal ini daya hancur tablet memungkinkan partikel obat menjadi lebih luas untuk bekerja secara lokal dalam tubuh (17).

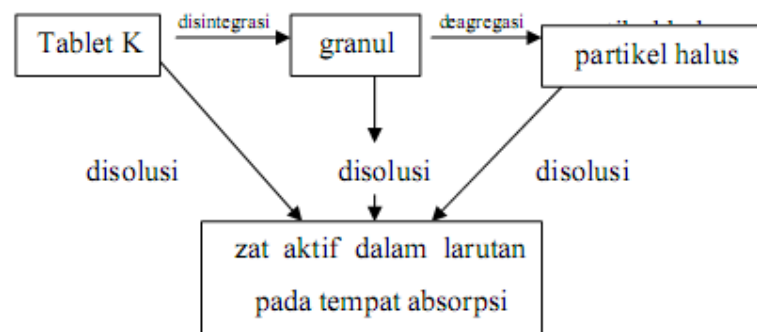
Semua tablet dalam USP harus melalui pengujian daya hancur secara resmi yang dilaksanakan *in vitro* dengan alat uji khusus. Secara singkat alat ini terdiri dari rak keranjang yang dipasang berisi 6 pipa gelas yang ujungnya terbuka, diikat secara vertikal ke atas dengan latar belakang dari kawat *stainless* yang berupa ayakan dengan ukuran mesh nomor 10. Selama waktu pengujian, tablet diletakkan pada pipa terbuka dalam keranjang tadi, dengan memakai alat mesin, keranjang ini diturun-naikkan dalam cairan pencelup dengan frekuensi 29 - 32 kali turun-naik per menit, layar kawat dipertahankan selalu berada di bawah permukaan cairan (17).

5. Disolusi Tablet

Obat-obat yang penggunaannya melalui oral, sebelum obat diabsorpsi melalui dinding usus, obat larut dalam cairan pencernaan. Proses melarutnya obat dalam media pelarut untuk membentuk suatu larutan disebut disolusi. Singkatnya adalah proses melarutnya suatu zat padat (18,19).

Sedangkan laju disolusi adalah kecepatan melarutnya suatu obat dari bentuk sediaannya setelah kontak dengan medium tertentu sebagai fungsi waktu. Laju disolusi bahan obat dapat mempengaruhi kecepatan dan jumlah bahan obat yang diabsorpsi. Untuk bahan obat yang mudah larut dalam air, diabsorpsi. Untuk bahan obat yang mudah larut dalam air, disolusi cenderung lebih cepat dan sebagai tahap penentu laju adalah absorpsi melalui membrane pencernaan. Sebaliknya, untuk bahan obat yang sukar larut dalam air atau disintegrasi dari sediaan (18,19).

Proses laju disolusi tablet obat sediaan padat seperti digambarkan pada gambar 1 .



Gambar 1. Tahapan Proses Disolusi Sediaan Padat (17)

Proses pelarutan dapat dipengaruhi beberapa faktor : (17)

Sifat fisikokimia obat

Sifat-sifat fisikokimia dari obat yang mempengaruhi laju disolusi meliputi kelarutan, bentuk kristal, bentuk hidrat solvasi dan kompleksasi serta partikel. Dengan memperkecil ukuran partikel dan memperluas permukaan maka laju pelarutan semakin cepat. Derajat

kelarutan obat dalam air juga mempengaruhi laju pelarutan yang lebih cepat daripada obat dalam bentuk kristal.

2. Faktor lingkungan

Berbagai bahan tambahan dalam produk obat juga dapat mempengaruhi laju pelarutan obat. Sebagai contoh, bahan pelicin tablet seperti magnesium stearat dapat menolak air yang bila digunakan dalam jumlah besar akan menurunkan kelarutan.

3. Faktor pengerjaan

- a. Ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan, misalnya obat-obat yang sangat tidak larut dalam air mungkin perlu menggunakan wadah yang kapasitasnya sangat besar.
- b. Jumlah pengadukan dan kecepatan pengadukan harus dikendalikan, semakin cepat pengadukan laju pelarutannya semakin cepat pula.
- c. Suhu dan sifat media larutan harus dikendalikan. Media pelarutan hendaknya jenuh dengan obat.

II. 4 Sifat- Sifat Granulasi

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, bobot jenis, keadaan permukaan dan kelembapannya.

Kecepatan alir granul sangat penting karena berpengaruh pada keseragaman pengisian ruang kompresi dan keagaman bobot tablet (8).

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° biasanya menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir bebas, bila sudutnya lebih besar atau sama dengan 40° biasanya daya mengalirnya kurang baik. Aliran dari partikel kasar juga tergantung pada kerapatan kompak dan susunan mekanis partikel (8).

Untuk menentukan sifat aliran digunakan kemiringan aliran (sudut lereng, sudut tuang, sudut luncur), yang dihasilkan jika suatu zat berupa serbuk dibiarkan mengalir dari corong ke atas dasar. Serbuk tersebut akan membentuk suatu kerucut, yang kemudian sudut kemiringannya diukur. Semakin datar kerucut yang dihasilkan artinya sudut kemiringannya semakin kecil, semakin baik sifat aliran serbuk tersebut (8).

3. Kerapatan

Kerapatan granul dapat mempengaruhi kompressibilitas, porositas tablet, kelarutan dan sifat-sifat lainnya. Granul yang keras, padat memerlukan kompresi yang lebih besar untuk menghasilkan kohesi yang kompak, seperti tablet- tablet yang berpenampilan yang dapat diterima. Beban kompresi yang tinggi sebaliknya mempunyai potensi untuk meningkatkan disintegrasi tablet dan waktu melarutnya obat. Walaupun

tabletnya akan segera hancur, makin keras, makin rapat granul akan melarut lebih lambat. Ada dua metode untuk menentukan kerapatan granul, keduanya menggunakan piknometer. Yang pertama memakai air raksa sebagai cairan pengisi sela, sedangkan yang kedua memakai pelarut yang bertekanan rendah (misalnya benzena) dan tidak melarutkan granul (8).

II. 5 Komposisi Tablet

Kebanyakan zat aktif tunggal tidak dapat dikempa langsung menjadi tablet karena kurangnya berbagai fungsi yang diperlukan untuk membentuk suatu tablet. Oleh karena itu, zat aktif yang diserbukkan memerlukan zat tambahan sebagai pembantu dalam pemrosesan dan untuk memberi sifat ikatan dan mengalir serta persyaratan lain yang sesuai untuk mempermudah pengempaannya dalam mesin tablet menjadi sediaan tablet jadi. Sediaan tablet terdiri atas zat aktif dan eksipien (17).

1. Bahan Aktif

Bahan aktif atau bahan yang berkhasiat dalam suatu tablet biasanya terdiri atas satu atau lebih bahan tergantung tujuan pengobatannya. Kebanyakan zat aktif tunggal tidak dapat dikempa langsung menjadi tablet karena kurangnya berbagai fungsi yang diperlukan untuk membuat suatu tablet. Oleh karena itu zat aktif yang diserbukkan memerlukan zat tambahan sebagai pembantu dalam pemrosesan dan untuk memberi sifat ikatan dan mengalir serta

persyaratan lain yang sesuai untuk mempermudah pengempaannya dalam mesin tablet menjadi sediaan tablet jadi (17).

2. Bahan Pengisi

Zat pengisi atau pengencer adalah suatu zat inert secara farmakologis yang ditambahkan ke dalam suatu formulasi sediaan tablet bertujuan untuk penyesuaian bobot, ukuran tablet sesuai yang dipersyaratkan, untuk membantu kemudahan dalam pembuatan tablet, dan meningkatkan mutu sediaan tablet. Beberapa zat pengisi yang bisa digunakan adalah laktosa, manitol, sorbitol, avicel, dekstrosa, dan pati (17).

3. Bahan Pengikat

Zat pengikat atau adhesif ditambahkan ke dalam formula tablet untuk menambah kohesivitas serbuk sehingga memberi ikatan untuk membentuk granul yang di bawah pengempaan akan membentuk suatu massa kohesif atau kompak yang disebut tablet. Kuantitas dan metode penerapan yang digunakan harus teliti diatur karena tablet harus tetap utuh sampai ditelan dan selanjutnya harus melepaskan zat aktifnya (17).

Penampilan, keelokan, dan kemudahan pengempaan tablet, secara langsung berkaitan dengan granul yang dikempa menjadi tablet. Granulasi tergantung pada bahan yang digunakan, teknik pemrosesan, dan peralatan untuk mutu granulasi yang dihasilkan. Ada 2 golongan bahan pengikat yaitu 1) polimer alam seperti pati, tragakan, dan gelatin. 2)

Polimer sintesis seperti avicel, polivinilpirolidon, metilselulosa, etilselulosa, dan hidroksipropilselulosa (17).

4. Disintegran

Untuk tablet yang ditelan secara keseluruhan dan kemudian terdisintegrasi sewaktu tablet sedang memasuki lambung atau bahkan tablet yang didispersikan dalam air sebelum diberikan, gaya kohesif yang dimasukkan dalam massa oleh pengempaan dan pengikat harus diatasi. Oleh karena itu dalam praktik, pemasukan eksipien yang disebut disintegran akan menyebabkan proses tersebut.

Ada dua metode yang digunakan untuk memasukkan disintegran dalam tablet. Metode ini disebut penambahan eksternal dan penambahan internal. Dalam metode penambahan eksternal, disintegran ditambahkan sebagai fase luar pada granul yang telah dihaluskan dengan pengadukan tepat pada saat dikempa. Dalam metode penambahan internal, disintegran dicampur dengan serbuk lain sebelum campuran serbuk dibasahi dengan larutan penggranulasi. Jadi disintegran dimasukkan ke dalam granul. Penambahan internal adalah penambahan pada fase dalam sedangkan penambahan eksternal adalah penambahan pada fase luar.

Mekanisme kerja zat disintegran sebagai penghancur tablet pada umumnya terdiri atas tiga teori klasik, yaitu: (17)

- a. Disintegran membentuk lorong-lorong kecil di seluruh matriks yang memungkinkan air ditarik ke dalam struktur dengan kerja kapiler sehingga tablet menjadi pecah.

- b. Pengembangan butir-butir pati pada pemaparan dengan air, suatu fenomena yang secara fisik memutuskan ikatan partikel-partikel dalam matriks tablet.
- c. Reaksi kimia pelepasan gas yang menghancurkan struktur tablet.

5. Bahan Pelincir

Bahan pelincir adalah bahan yang ditambahkan pada tablet dengan tujuan menambahkan sifat aliran dari granul, menghilangkan adhesi pada permukaan punch dan dies, serta mengurangi gesekan dinding dies dan memudahkan pengeluaran tablet setelah selesai dikempa. Pemilihan sifat pelincir berkaitan dengan tujuan yang disebutkan di atas. Contohnya *glidants* yang menambah sifat aliran dari granul adalah kalsium stearat, magnesium stearat, amilum, natrium klorida, dan talk.

Untuk menghilangkan sifat adhesive antara permukaan punch dan dies paling baik digunakan bahan lunak seperti lemak coklat dan lemak alami lainnya, seperti minyak sayur terhidrogenasi, petroleum cair dan padat, natrium stearat, dan asam stearat. Bahan yang ditambahkan untuk mengurangi gesekan dengan dinding dies adalah kalsium stearat, magnesium stearat, dan talk. Bahan pelincir yang sering digunakan antara lain asam stearat, logam-logam stearat, pati dan berbagai sumber seperti jagung, kentang, dan ubi (20).

II. 6 Metode Pembuatan Tablet

Metode pembuatan tablet terbagi tiga yaitu:

1. Metode granulasi basah

Granulasi serbuk adalah proses membesarkan ukuran partikel kecil yang dikumpulkan bersama-sama menjadi agregat (gumpalan) yang lebih besar, secara fisik lebih kuat, dan partikel orisinil masih teridentifikasi dan membuat agregat mengalir bebas (17).

Metode yang paling umum digunakan dalam pembuatan tablet adalah metode granulasi basah, karena metode ini sederhana dan cepat. Metode granulasi basah meliputi penimbangan, pencampuran, granulasi, pengayakan massa basah, pengeringan, pengayakan granul kering, penambahan lubrikan dan pengempaan (21).

2. Metode granulasi kering

Granulasi kering dilakukan apabila zat aktif tidak mungkin digranulasi basah karena tidak stabil atau peka terhadap panas dan lembab atau juga tidak mungkin dikempa langsung menjadi tablet karena zat aktif tidak dapat mengalir bebas, dan dosis efektif bahan aktif terlalu besar untuk dikempa langsung. Sebagai contoh, asetosal dan vitamin pada umumnya dibuat menjadi tablet dengan granulasi kering (17).

Metode ini digunakan untuk bahan tablet yang cenderung lembab atau tidak tahan pada suhu tinggi. Metode ini meliputi penimbangan, pencampuran, pencetakan menjadi *slug*, pengayakan *slug*, pencampuran dengan bahan lubrikan, bahan penghancur, dan pengempaan tablet (21,22).

3. Metode kempa langsung

Metode kempa langsung dilakukan dengan mengempa tablet langsung dari bahan serbuk tanpa mengubah sifat fisik dari bahan serbuk. Metode kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet yang terbatas pada sekelompok kecil bahan kimia seperti garam-garam kalium klorat, klorida, bromida, iodida, dan nitrat (21).

II. 7 Kerusakan- kerusakan Tablet

1. *Binding*

Binding pada *die* atau kesulitan dalam pengeluaran tablet biasanya terjadi akibat kurangnya lubrikan. *Binding* merupakan perlawanan dari tablet untuk keluar dari dinding *dies*. Hal ini dapat diatasi dengan menambah lubrikan, menggunakan lubrikan yang lebih efisien, meningkatkan distribusi lubrikan dengan penyaringan melalui pengayak mesh 30 lalu mencampurkan bagian serbuk yang telah diayak tadi ke dalam granul, mengurangi ukuran granul, meningkatkan kandungan kelembaban granulasi, menggunakan *dies* yang telah dilicinkan, mengempa tablet pada temperatur dan atau kelembapan rendah (22).

2. *Sticking, Picking, dan Filming*

Sticking biasanya terjadi akibat pengeringan yang kurang baik pada proses granulai yang menyebabkan permukaan tablet menempel pada *punch* sehingga permukaan tablet menjadi suram, kasar, dan bergaris-garis.

Picking merupakan suatu bentuk *sticking* dimana sebagian kecil granul menempel pada *punch* dan bertambah pada pelapisan membentuk suatu lubang pada permukaan tablet.

Filming adalah bentuk lanjut dari *picking* dan meningkat dengan kenaikan kelembapan pada granul. Hal ini dapat terjadi karena temperatur tinggi, kelembapan tinggi, dan kurangnya pelumas pada permukaan *punch*. Kerusakan ini dapat diatasi dengan menurunkan kandungan kelembapan granul, mengganti atau mengurangi pelumasan, menambahkan adsorben, melumasi permukaan *punch*, membersihkan dan menyalut permukaan *punch* dengan minyak mineral, dimetilpolisiloxan dengan viskositas rendah (22).

3. *Capping* dan *Laminating*

Capping terjadi pada saat bagian atas tablet terpisah dari bagian utama tablet. Hal ini terjadi karena adanya udara yang terperangkap dalam granul yang dikempa pada *die* kemudian mengembang saat tekanan diadukan.

Laminating hampir sama penyebabnya dengan *capping* kecuali bahwa pada *laminating* tablet pecah dan terpecah pada sisi-sisinya lalu dikeluarkan dalam dua bagian (22).

4. *Chipping* dan *Cracking*

Chipping ditujukan pada tablet yang memiliki lapisan yang retak utamanya pada bagian sisinya. Hal ini terjadi akibat kerusakan alat atau penyetingan mesin yang tidak sesuai.

Cracking biasanya terjadi akibat keretakan pada bagian tengah atas selama pemuaian tablet. Kerusakan tablet diatas dapat diatasi dengan melumasi permukaan *punch*, menurunkan tingkat kehalusan serbuk, menurunkan ukuran granul, dan menambahkan pengikat kering seperti pati pregelatin, gom akasia, PVP, sirup jagung, serbuk gula atau serbuk gelatin halus (22).

5. *Mottling*

Mottling adalah distribusi warna yang tidak merata pada suatu tablet, dengan daerah terang atau gelap yang menonjol pada suatu permukaan yang seharusnya seragam. Salah satu penyebab bercak - bercak adalah zat aktif yang warnanya berbeda dengan excipien tablet atau zat aktif yang hasil penguraiannya berwarna. Penggunaan zat pewarna dapat mengatasi masalah ini, tetapi dapat menciptakan masalah lain. Zat pewarna dapat menyebabkan bercak- bercak karena bermigrasi pada permukaan granulasi selama pengeringan. Untuk mengatasi kesulitan ini, formulator dapat mengganti sistem pelarut, mengganti sistem pengikat, mengurangi suhu pengeringan atau menghaluskan granul menjadi ukuran partikel yang lebih kecil (17).

II. 8 Uraian Bahan

II. 8.1 Parasetamol

Paracetamol merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang ditimbulkan oleh gugus aminobenzen, dengan rumus molekul

$C_8H_9NO_2$ yang memiliki berat molekul 151,16. Pemerian zat aktif ini berupa serbuk hablur, putih, tidak berbau, dan rasa sedikit pahit. Paracetamol larut dalam air mendidih dan dalam natrium hidroksida 1 N, dan mudah larut dalam etanol. Efek analgetik paracetamol dapat menghilangkan nyeri, baik secara sentral maupun perifer (7,16).

II. 8.2 Avicel PH 101

Pada granulasi basah, avicel menghasilkan tablet yang keras dengan tekanan kempa yang rendah pada pengempaan tablet. Avicel PH 101 berbentuk serbuk, putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Avicel menunjukkan sifat disintegrasi yang sangat baik. Avicel PH 101 berfungsi membiarkan air memasuki matriks tablet melalui pori - pori kapiler . avicel PH 101 ini mempunyai serap air yang tinggi, avicel dan pati merupakan kombinasi yang sangat baik untuk disintegrasi yang cepat dan efektif dalam formulasi tablet. Kekurangan adalah laju disolusi zat aktif dari tabletnya dapat terganggu jika gaya kempa lebih besar (17, 23).

II. 8.3 Laktosa

Laktosa hidrat adalah pengisi yang paling luas digunakan dalam formulasi sediaan tablet. Zat ini menunjukkan stabilitas yang baik dalam gabungan dengan kebanyakan zat aktif hidrat maupun anhidrat. Laktosa hidrat mengandung kira-kira 5% air kristal. Bentuk hidrat biasanya digunakan dalam granulasi basah dan granulasi kering. Umumnya formulasi menunjukkan laju pelepasan obat yang baik, granulnya cepat

kering, dan waktu hancurnya tidak terlalu peka terhadap perubahan pada kekerasan tablet.

Laktosa berupa serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa agak manis, larut dalam 6 bagian air, larut dalam 1 bagian air mendidih, sukar larut dalam etanol (95%) P, praktis tidak larut dalam kloroform P dan dalam eter P (17,23).

II. 8.4 Talkum

Talkum adalah magnesium silikat hidrat alam dengan rumus kimia $Mg(Si_2O_3)_4(OH)_4$ kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Berupa serbuk hablur, sangat halus licin, mudah melekat pada kulit, bebas dari butiran, warna putih atau putih kelabu. Tidak larut dalam hampir semua pelarut.

Talkum merupakan bahan pembantu dalam tablet yang digunakan sebagai anti *adherent* yang mencegah lekatnya massa tablet pada permukaan *punch*, disamping itu juga dapat berfungsi sebagai *glidant* yang dapat meningkatkan laju aliran granul, yang digunakan pada konsentrasi 1 sampai 4% (16,17).

II. 8.5 Magnesium Stearat

Magnesium stearat dengan rumus kimia $C_{36}H_{70}MgO_4$ merupakan bahan pembantu tablet yang berfungsi sebagai pelumasan yaitu bahan yang membantu mengurangi gesekan antara granul dengan dinding *punch* selama proses pencetakan.

Magnesium stearat berupa serbuk halus, putih, licin, dan mudah melekat pada kulit, bau khas lemah, praktis tidak larut dalam air, dalam etanol (95%) P dandalam eter P. Sebagai lubrikan digunakan dalam konsentrasi 0,25%- 2% (16,17).